

Aus dem Experimental and Clinical Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité  
Universitätsmedizin Berlin  
Arbeitsgruppe Kardiale MRT

DISSERTATION

Parametrisches T1-Mapping in der kardialen MRT  
Einfluss von Kontrastmittel und Feldstärke

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Serkan Dogangüzel  
aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

*Meiner geliebten Frau Fatoş sowie meinen wundervollen Kindern Ayça,  
Timuçin, Asya und Esma*

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>Einleitung</u></b>	<b><u>8</u></b>
1.1	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag	8
1.2	Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	9
1.3	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	11
1.4	Parametrische Methoden in der Magnetresonanztomographie	12
1.5	Parametrisches T1-Mapping des Myokards	12
1.6	Lambda und Extrazelluläres Volumen	14
<b><u>2</u></b>	<b><u>Zielsetzung und Fragestellung</u></b>	<b><u>16</u></b>
<b><u>3</u></b>	<b><u>Methodik</u></b>	<b><u>17</u></b>
3.1	Studienpopulation	17
3.1.1	Einschlusskriterien	17
3.1.2	Ausschlusskriterien	17
3.2	Akquisition und Analyse der MRT-Daten	18
3.2.1	Datenakquisition	18
3.2.2	Cine Imaging	20
3.2.3	Parametrische T1-Map nativ	20
3.2.4	Postprocessing	20
3.2.5	Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation	21
3.2.6	Late-Gadolinium-Enhancement	22
3.2.7	Auswertung	22
3.2.7.1	Quantifizierung der linksventrikulären Funktion	22
3.2.7.2	Qualitative Beurteilung der T1-Map in den Rohbilddaten	24
3.2.7.3	Quantitative Auswertung der T1-Map	25

3.2.8	Berechnung von Lambda und des Extrazellulären Volumens (ECV) .....	26
3.2.8.1	Auswertung des Late-Gadolinium-Enhancement .....	26
3.2.8.2	Untersucherabhängigkeit bei der Erstellung parametrischer T1-Maps .....	27
3.2.9	Plausibilitätsprüfung .....	27
3.3	Probanden der 3-Tesla-MRT Studie.....	27
3.4	Statistische Analyse .....	28
<b>4</b>	<b><u>Ergebnisse</u></b> .....	<b>29</b>
4.1	Probandenkollektiv .....	29
4.2	Parametrisches T1-Mapping und Extrazelluläres Volumen (ECV) bei 1,5 Tesla...32	
4.2.1	Parametrische T1-Map nativ .....	32
4.2.2	Altersabhängigkeit der nativen T1-Relaxationszeiten.....	36
4.2.3	Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation .....	39
4.2.4	Extrazelluläres Volumen.....	42
4.2.5	Altersabhängigkeit Extrazellulären Volumens (ECV).....	44
4.2.6	Partitionskoeffizient (Lambda - $\lambda$ ).....	45
4.2.7	Einfluss des Kontrastmittels auf die T1-Relaxationzeit.....	47
4.2.8	Einfluss des Kontrastmittels auf das Extrazelluläre Volumen (ECV) .....	49
4.2.8.1	Intraobservervariabilität .....	50
4.2.8.1.1	Intraobservervariabilität nativ.....	51
4.2.8.1.2	Intraobservervariabilität nach Kontrastmittelapplikation .....	52
4.2.8.2	Interobservervariabilität .....	54
4.2.8.2.1	Interobservervariabilität nativ.....	54
4.2.8.2.2	Interobservervariabilität nach Kontrastmittelapplikation .....	55
4.3	Einfluss der Feldstärke auf das parametrische T1-Mapping (1,5 vs. 3 Tesla).....	57
4.3.1	Vergleich der nativen T1-Relaxationszeiten .....	57

4.3.2	Vergleich der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelapplikation .....	58
4.3.3	Vergleich des Partitionskoeffizienten Lambda ( $\lambda$ ).....	58
4.3.4	Einfluss von Kontrastmittel und Feldstärke auf die T1-Relaxationszeit und den Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ ) .....	59
<b>5</b>	<b><u>Diskussion .....</u></b>	<b>60</b>
5.1	Parametrische T1-Map nativ .....	60
5.2	Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation .....	64
5.3	Extrazelluläres Volumen (ECV) und Partitionskoeffizient ( $\lambda$ ).....	64
5.4	Altersabhängigkeit der parametrischen T1-Map.....	65
5.5	Altersabhängigkeit des Extrazellulärem Volumens.....	66
5.5.1	Einfluss des Kontrastmittels auf das parametrische T1-Mapping.....	67
5.5.1.1	Einfluss des Kontrastmittels auf die T1-Relaxationszeit .....	67
5.5.1.2	Einfluss des Kontrastmittels auf das Extrazellulären Volumen .....	68
5.5.2	Untersucherabhängigkeit .....	69
5.6	Einfluss der Feldstärke auf die T1-Relaxationszeiten und den Partitionskoeffizienten unter Berücksichtigung der Altersklasse, des Geschlechtes und des angewandten Kontrastmittels.....	69
5.7	Fazit .....	70
5.8	Einschränkungen.....	71
5.9	Ausblick.....	72
<b>6</b>	<b><u>Literaturverzeichnis.....</u></b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b><u>Eidesstattliche Erklärung.....</u></b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b><u>Lebenslauf .....</u></b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b><u>Danksagung.....</u></b>	<b>82</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie ("Cardiovascular Magnetic Resonance")
ECV	Extrazelluläres Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EZM	Extrazelluläre Matrix
FA	Flip Angle
FOV	Field of View
KM	Kontrastmittel
LAX	lange Herzachse ("long axis view")
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres systolisches Volumen
MOLLI	"modified look locker inversion recovery"
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
SAX	kurze Herzachse ("short axis view")
SD	Standardabweichung („standard deviation“)
SSFP	Steady state free precession
T	Tesla
Tab	Tabelle
TE	Echozeit ("time to echo")
TR	Repetitionszeit ("time to repeat")
V	Volumen
WHO	World Health Organisation

## Zusammenfassung

Hintergrund: Die Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren um nichtinvasiv Myokardschäden zu differenzieren. Dabei kommen kontrastmittelfreie und -verstärkte Techniken zum Einsatz, die typischerweise visuell oder semiquantitativ ausgewertet werden. Für die frühzeitige Erkennung und Diagnose diffuser Veränderungen des Myokards sind in den letzten Jahren parametrische Techniken in den Mittelpunkt des Interesses gerückt und scheinen hinsichtlich dieser Fragestellung vielversprechend zu sein. Ziel dieser Arbeit war es Einflussfaktoren wie Kontrastmittel und Feldstärke bei der Erstellung parametrischer T1-Maps zu identifizieren und untersucherunabhängig reproduzierbare Referenzwerte für das parametrische T1-Mapping zur Verfügung zu stellen.

Methoden: Es wurden insgesamt 35 gesunde Probanden (16 Frauen) in drei Altersgruppen eingeteilt (AG1: 18-39 Jahre, AG2: 40-59 Jahre, AG3: 60-80 Jahre) und an einem 1,5 Tesla MRT untersucht. Die Erstellung der parametrischen T1-Maps des linken Ventrikels erfolgte sowohl nativ als auch nach intravenöser Kontrastmittelapplikation mittels modifizierter Look-Locker inversion recovery Sequenz in mehreren Kurzachsenpositionen. Es wurden zwei unterschiedliche Kontrastmittel in unterschiedlichen Dosen angewandt (Gadoteridol 0,15 mmol/kg Körpergewicht, Gadobutrol 0,2 mmol/kg Körpergewicht). Außerdem wurden die Ergebnisse den Ergebnissen einer 3-Tesla Studie gegenübergestellt um den Einfluss der Feldstärke beim parametrischen T1-Mapping zu untersuchen. Es wurden native T1-Zeiten und das Extrazelluläre Volumen (ECV) quantifiziert.

Ergebnisse: Bei 1,5 Tesla betrug die durchschnittliche native T1-Relaxationszeit 984,8 ms (+/-29) und nach Kontrastmittelapplikation 438,7 ms (+/-23). Der Mittelwert des ECV betrug 24,2 (+/-3,0). Die nativen T1-Relaxationszeiten nehmen dabei von basal nach apikal ab (basal: 991,2 ms +/- 34, medial: 984,9 ms +/- 33, apikal: 974,2 ms +/-26). Das ECV nimmt von basal nach apikal zu (basal: 23,1 +/-3,3, medial: 25,0 +/-2,8, apikal: 27,1 +/-4,7). Außerdem konnte sowohl eine signifikant kürzere native T1-Zeit ( $p=0,041$ ) als auch ein kleineres ECV ( $p=0,01$ ) für die basale Schicht zwischen den Altersgruppen 1 und 2 nachgewiesen werden. Unter den hier angewendeten Bedingungen führten unterschiedliche Kontrastmittel, nicht zu signifikant unterschiedlichen T1-

Relaxationszeiten, aber es bestand ein signifikanter Unterschied bei den ECV-Werten. Die T1-Relaxationszeiten sind abhängig von der Feldstärke.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es notwendig ist, Referenzwerte für das parametrische T1-Mapping zu bestimmen, da es eine Voraussetzung für die Differenzierung zwischen gesundem und pathologisch veränderten Myokard unter unterschiedlichen Bedingungen ist.



## **Abstract**

**Background:** Cardiovascular Magnetic Resonance is established for noninvasive differentiation of myocardial injury. In clinical routine, contrast-enhanced as well as non-contrast enhanced techniques are applied and usually visual or semi-quantitative analysis are performed. Parametric techniques have a growing impact, as an early detection of diffuse myocardial changes seems to be possible.

The aim of this work was to provide reference values for myocardial parametric T1-mapping. Furthermore, the influence of contrast-media and field-strength were assessed.

**Methods:** 35 (16 female) healthy volunteers were investigated at 1.5 Tesla. They were divided in three age groups (group 1: 19-39 years, group2: 40-59 years, group3: 60-80 years). T1-mapping based on a modified-Look-Locker inversion recovery images was acquired pre- and post-contrast media application in different short axis slice positions. Two different contrast-media were applied (Gadoteridol 0.15 mmol/kg bodyweight, Gadobutrol 0.2 mmol/kg bodyweight). Furthermore, the results were compared to 3.0 Tesla values. T1-times and Extracellular Volume Fraction (ECV) were quantified.

**Results:** Mean native T1 time was 984.8 ms (+/-29) and post-contrast 438.7 ms (+/-23). ECV average 24.2 (+/-3). Native T1 time decreased from basal to apical slices (basal: 991.2 ms +/- 34, medial: 984.9 ms +/- 33, apical: 974.2 ms +/-26). ECV increased from basal to apical (basal: 23.1 +/-3.3, medial: 25.0 +/-2.8, apikal: 27.1 +/-4.7). Native T1-time of the basal slice was significantly shorter in age group 1 than in group 2 (p=0.041). The mean ECV of the basal slice was significantly shorter in group 1 than group 2 (p=0.01).

In our setting the application of different contrast media revealed no significant differences in T1 times, but in ECV. T1 times depends on the field-strengths

**Conclusion:** The results are indicating the need for T1-mapping reference values. This is a pre-condition for the detection of injured myocardium in different settings.

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag

Eine zunehmend bessere Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen hat zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität geführt. So ist laut aktuellem deutschen Herzbericht 2014 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Sterblichkeit in den vergangenen zwei Jahrzehnten beim akuten Herzinfarkt um 40 Prozent, bei der Koronaren Herzkrankheit um 28 Prozent und bei der Herzinsuffizienz um 19 Prozent zurückgegangen (1). Die Verbesserung der Therapiestrategien ist unter anderem auch auf Verbesserungen in der Diagnostik zurückzuführen. So spielt die bildgebende Diagnostik mittels Echokardiographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei zunehmend ausgefeilter Technik eine erhebliche Rolle. Aufgrund der Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der Magnetresonanztomographie, mit zunehmend differenzierteren Sequenzen, ist in diesem Zusammenhang auch die Bildgebung des Herzens mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (CMR) zu erwähnen. Die Vorteile der CMR gegenüber der Computertomographie und der Echokardiographie, sind eine fehlende Strahlenexposition, die freie Wahl der Untersuchungsebene, ein hoher Weichteilkontrast sowie eine weitgehende Untersucherunabhängigkeit und folglich eine höhere Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Die rasante Entwicklung moderner Systeme von Magnetresonanztomographen (MRT) sowie die breite Verfügbarkeit derer, haben dazu geführt, dass die CMR in einigen, dafür spezialisierten Zentren, einen wichtigen Beitrag zur kardialen Diagnostik leistet. So bietet die CMR als bildgebendes Verfahren die Möglichkeit, der objektiven, nicht invasiven Beurteilung der Gewebeeigenschaften des Myokards. Außerdem kann neben der Anatomie und der Funktion auch die Morphologie des gesamten Herzens sowie der großen Gefäße beurteilt werden. Aufgrund der Entwicklungen der letzten Jahre ist es nicht verwunderlich, dass die CMR bei einigen Fragestellungen als Referenzmethode angesehen wird. So stellt sie heute mit der Methode des „Late-Gadolinium-Enhancement“ (LGE) den nicht-invasiven „Goldstandard“ beim Nachweis fokaler Narben dar (2)(3). Bei der Methode des LGE wird das Myokard, je nach Protokoll, 12 bis 15 Minuten nach intravenöser Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels dargestellt (4)(5)(6). Umschriebene Defektareale des Myokards erscheinen dabei hell und gesundes Myokard dunkel (7). Die Begründung dafür liegt darin, dass der interstitielle Raum in fibrosierten beziehungsweise vernarbten

Myokardarealen vergrößert ist (8). Aus diesem Grund kommt es zu einem verzögerten Auswaschverhalten des Kontrastmittels. Bei subakuten myokardialen Schädigungen ist die verzögerte Auswaschung durch eine Schädigung der Zellmembran und einem Übertritt des Kontrastmittels in die Zelle zu erklären (9).

Auch für die quantitative Funktionsdiagnostik mit Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Volumina, der Masse und der Ejektionsfraktion, ist die CMR mittlerweile als „Goldstandard“ etabliert (10)(11). Daneben ist die CMR in der Diagnostik weiterer, mannigfaltiger kardialer Pathologien mindestens als komplementärer Faktor anzusehen (12)(13). So kommt die CMR zum Beispiel beim Nachweis morphologischer und funktioneller Veränderungen bei Kardiomyopathien (14)(15)(16), Ischämien (8)(17) und angeborenen Herzfehlern (18)(19) zum Einsatz. Vor allem die Entwicklung der Mapping-Methoden bietet die Möglichkeit des Nachweises diffuser myokardialer Veränderungen, zum Beispiel im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen (12)(20).

## **1.2 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Bevor auf die Technik der parametrischen T1-Mapping-Methode eingegangen wird, sollen im Folgenden noch einmal kurz die Grundlagen der allgemeinen Magnetresonanztomographie vorgestellt werden.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) wird die Grundeigenschaft aller Elementarteilchen, der Spin, zur Bildgebung genutzt. In der klinischen MRT werden dazu in der Regel die Protonen der Wasserstoffatome genutzt (21). Die meisten Protonen im menschlichen Körper befinden sich im Wasser und Fettgewebe, folglich basiert die gesamte MRT-Bildgebung auf der Verteilung von Wasser und Fett in den einzelnen Geweben (21). Aufgrund des Spins weisen Protonen sowohl einen Drehimpuls als auch ein magnetisches Moment auf, wodurch ein eigenes kleines Magnetfeld erzeugt wird. Im Erdmagnetfeld entsteht jedoch nur eine kleine, kaum messbare Nettomagnetisierung, da die Ausrichtung der Protonen willkürlich und nicht gerichtet ist, so dass sich die entgegengesetzten Magnetfelder in ihrer Summe gegenseitig aufheben (21)(22)(23). Wird nun ein externes Magnetfeld  $B_0$  angelegt, so richten sich die Protonen entlang des Magnetfeldes parallel oder antiparallel aus und beginnen mit einer Präzessionsbewegung mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz (23).

Die Larmorfrequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke und kann mit der Larmorgleichung berechnet werden (Formel (23)):

$$\omega_0 = \gamma \times B_0 \quad (23)$$

$\omega_0$ : Larmorfrequenz in Megahertz (MHz)

$B_0$ : Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla (T)

$\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis (42,6 MHz/T für Protonen)

Folglich beträgt die Larmorfrequenz für Protonen 63,9 MHz in einem externen Magnetfeld der Stärke 1,5 Tesla. Die im Magnetfeld längs ausgerichteten Protonen können nun mittels eines der Larmorfrequenz analogen Hochfrequenzsignals aus der Längsrichtung in die XY-Ebene ausgelenkt werden (23). Dabei ist die Auslenkung abhängig von Leistung und Dauer des Hochfrequenzsignals. So kann zum Beispiel mit einem 90°-Impuls die Längsmagnetisierung um 90° ausgelenkt werden (23). Die nun entstandene Transversalmagnetisierung sowie die uniforme Präzessionsbewegung wirken zusammen wie ein elektrischer Generator und induzieren in einer Empfangsspule eine Wechselspannung deren Frequenz analog der Larmorfrequenz ist und dem MRT-Signal entspricht (22)(23). Mit der Zeit nimmt das MRT-Signal ab. Dies ist bedingt durch zwei voneinander unabhängige Vorgänge, der Spin-Gitter-Wechselwirkung und der Spin-Spin-Wechselwirkung (23).

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung beschreibt die Abgabe von Energie an die Umgebung, wodurch die Transversalmagnetisierung ab- und die Längsmagnetisierung zunimmt. (23) Die T1-Relaxationszeit beschreibt diesen Prozess der auch als Longitudinale Relaxation bezeichnet wird. (23)

Die Spin-Spin-Wechselwirkung bedingt die Transversale Relaxation und beruht auf der Dephasierung der Spins in der Transversalebene aufgrund eines Energieaustausches der Spins untereinander. Ihre Zeitkonstante ist T2.(23)

Weitere, zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes führen zu einer zusätzlichen Dephasierung in der Transversalebene, so dass das MRT-Signal schneller als mit T2, nämlich T2\* zerfällt (23).

Zur Akquisition eines MRT-Bildes bedarf es einer örtlichen Zuordnung der erhaltenen MR-Signale. Zu diesem Zweck werden Gradientenspulen angewendet, die Magnetfeldgradienten in drei Ebenen verursachen und für die Schicht-, Phasen- und Frequenzkodierung verantwortlich sind (23).

An dieser Stelle sollen auch noch einmal die Besonderheiten kurz aufgeführt werden, die bei der kardialen Bildgebung zum Tragen kommen. Aufgrund der kontinuierlichen Pumpfunktion des Herzens sowie der Tatsache, dass das Herz auf dem Zwerchfell liegt und bei der Atemexkursion die Lageposition ändert, müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, die die entstehenden Bewegungsartefakte ausschalten beziehungsweise minimieren. Dies wird dadurch gewährleistet, dass die Datenakquisition stets zum selben Zeitpunkt des Herzzyklus erfolgt. Dabei wird während der MRT-Messungen mittels EKG die R-Zacke detektiert und für die prospektive Triggerung genutzt. Man kann die Daten selbstverständlich auch für die retrospektive Triggerung nutzen. Für die Korrektur der, durch die Atemexkursion entstehenden, Bewegungsartefakte stehen je nach technischer Ausstattung des Scanners unterschiedliche Methoden zur Auswahl. Die einfachste Möglichkeit ist es die Datenakquisition in Atemruhe durchzuführen. Weiterhin kann die Navigatortechnik eingesetzt werden, mit der sowohl prospektiv als auch retrospektiv die Lage der Lungen-Zwerchfell-Grenze gemessen werden kann.

### **1.3 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie**

Der Kontrast ist bei oben genannter Darstellung lediglich von den Gewebeeigenschaften, also dem Wasser- und Fettgehalt der einzelnen Organe, abhängig. Bei den in der Magnetresonanztomographie benutzten Kontrastmitteln handelt es sich um Pharmazeutika, die durch eine Kontrastanhebung die diagnostische Aussagefähigkeit verbessern (23). Dabei spielen sowohl das pharmakologische Profil als auch die pharmakokinetischen und physikochemischen Eigenschaften des angewandten Kontrastmittels eine entscheidende Rolle (23). Bei den zur Anwendung kommenden Kontrastmitteln handelt es sich um Lösungen paramagnetischer Metalle seltener Erden, zum Beispiel Gadolinium (23). Aufgrund der Toxizität von Gadolinium darf dieses nicht in freier Form in den Körper gelangen. Deshalb ist es notwendig dieses an Chelate gebunden als Gadoliniumkomplex zu nutzen (23). Als wasserlöslicher

Gadoliniumkomplex kann dieser vorwiegend renal eliminiert werden. Die Pharmakokinetik der Kontrastmittel wird also unter anderem durch die, entweder ringförmige (makrozyklisch) oder lineare Anordnung der Liganden bestimmt (23). Folglich ist auch die Relaxivität der MR-Kontrastmittel abhängig von der Anordnung der Liganden und variiert somit bei den unterschiedlichen Kontrastmitteln.

Im Grunde beruht die Wirkung auf einer Veränderung der magnetischen Eigenschaften der entsprechenden Gewebe durch Beeinflussung der Spin-Gitter- und Spin-Spin-Wechselwirkungen, wodurch sich die Resonanzvorgänge verändern und konsekutiv auch das Signal verändert wird (23). Kontrastmittel, die die T2\*-Zeit beeinflussen, sind bedingt durch Magnetfeldinhomogenitäten, die durch das Kontrastmittel indiziert werden.

Wie oben bereits erwähnt, sind die Pharmakokinetik und folglich auch die Relaxivität abhängig von der Anordnung der Liganden und variiert somit bei den unterschiedlichen Kontrastmitteln (23). Die Tatsache, dass die verschiedenen Relaxivitäten auch unterschiedliche Relaxationszeiten bedingen, wurde bereits in mehreren Arbeiten postuliert (24)(25)(26).

#### **1.4 Parametrische Methoden in der Magnetresonanztomographie**

Bei den parametrischen MRT-Methoden wird entsprechend der Wichtung (T1 oder T2) eine prädefinierte Anzahl an Rohbildern zu unterschiedlichen Inversionszeiten akquiriert. Um die Bildakquisition zum selben Zeitpunkt des Herzzyklus zu erreichen, erfolgt diese EKG-getriggert in der Enddiastole. Nach Software-gestützter automatischer Bewegungskorrektur werden für jedes Voxel Verlaufskurven für die Signalintensitäten ermittelt aus der dann die Relaxationszeiten in Millisekunden abgeleitet und einem entsprechenden Grauwert beziehungsweise auch farbkodiert, zugeordnet werden. Auf dieser Grundlage beruht auch das myokardiale parametrische Mapping, auf das im Folgenden eingegangen werden soll.

#### **1.5 Parametrisches T1-Mapping des Myokards**

Mit der Methode des LGE können vor allem fokale Fibrosen nicht-invasiv nachgewiesen werden, die sich vom übrigen Myokard eindeutig demarkieren. Folglich kann das LGE

lediglich zur Beurteilung des Kontrastes zwischen Narbengewebe und gesundem Myokard herangezogen werden (27). Dieser Einschränkung unterliegt das parametrische T1-Mapping nicht. Mit dem T1-Mapping ist es möglich die T1-Relaxationszeit für jedes einzelne Voxel des Myokards zu bestimmen und die Zusammensetzung objektiv und reproduzierbar zu beurteilen. Dass die T1-Relaxationszeiten durch Veränderungen der Zusammensetzung des Interstitiums beziehungsweise des extrazellulären Volumens im Myokard beeinflusst werden, wurde bereits mehrfach beschrieben (28)(29)(30). So gibt es Anhaltspunkte, die nahelegen, dass die T1-Zeiten mit dem Vorliegen einer myokardialen Fibrose korrelieren und deutlich veränderte Werte bei einer Reihe von kardialen Pathologien aufweisen (31).

Das T1-Mapping kann sowohl nativ erfolgen als auch nach intravenöser Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Die alleinige Bestimmung der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe ist in der Aussagefähigkeit deutlich limitiert (28)(32). Dies ist bedingt durch interindividuelle Einflussgrößen wie der Nierenfunktion, der Ausscheidung des Kontrastmittels, dem Zeitpunkt der Messung nach Applikation, der Kontrastmitteldosis, der körperlichen Konstitution und dem Hämatokrit-Wert. Aufgrund dieser Faktoren können die T1-Zeiten deutlich variieren, wodurch eine Unterscheidung zwischen normalem und pathologisch verändertem Myokard, allein anhand der absoluten T1-Relaxationszeiten, erschwert wird (33).

Die Möglichkeit der alleinigen nativdiagnostisch-quantitativen Beurteilung des Myokards unter Verzicht auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel ist kann in bestimmten Fällen von Bedeutung sein. So kann die Untersuchung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt und das Risiko einer „Nephrogenen Systemischen Fibrose“ somit umgangen werden (34). Es besteht also die Möglichkeit das Myokard bei Patienten zu beurteilen, die neben kardialen Veränderungen auch renale Veränderungen haben, zum Beispiel bei Amyloidose (35).

Für die relativ junge Technik des parametrischen myokardialen T1-Mappings haben die von Messroghli et al. erarbeiteten und veröffentlichten Modified-Look-Locker-Inversion-Recovery-Sequenzen (MOLLI-Sequenzen) große Anwendung gefunden (36)(37). Auch im Rahmen dieser Arbeit wurden Sequenzen benutzt, die auf den zitierten MOLLI-Sequenzen basieren.

## 1.6 Lambda und Extrazelluläres Volumen

Wie bereits oben erwähnt ist die T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe nicht nur abhängig von den Gewebeeigenschaften, sondern auch von dem angewandten Kontrastmittel, der applizierten Dosis, dem Zeitpunkt der Messung nach Kontrastmittelgabe, der Herzfrequenz, der körperlichen Konstitution, dem Hämatokrit, der Magnetfeldstärke und der Nierenfunktion (28)(32)(38).

Um einige Einflussfaktoren zu eliminieren, wurden zwei weitere Parameter, der Partitionskoeffizient ( $\lambda$ ) und das Extrazelluläre Volumen (ECV) eingeführt. Grundlage für die Berechnung dieser Werte sind sowohl nativ als auch nach Kontrastmittelapplikation erstellte parametrische T1-Maps.

Lambda lässt sich dabei folgendermaßen berechnen:

$$\lambda = \frac{\Delta RIMyokard}{\Delta RIBlut} \quad (39)$$

$\lambda$  ist dabei definiert als Differenz der T1-Zeiten im Myokard und im Blut vor und nach Kontrastmittelapplikation entsprechend der Formeln(39)(40):

$$\Delta RIMyokard = \frac{1}{T1Myokard \text{ post KM}} - \frac{1}{T1Myokard \text{ prä KM}}$$

$$\Delta RIBlut = \frac{1}{T1Blutd \text{ post KM}} - \frac{1}{T1Blut \text{ prä KM}}$$

Ergänzend zur Bestimmung von  $\lambda$  wird bei der Berechnung des ECV noch der Hämatokrit des Patienten bestimmt. Die Formel zur Bestimmung des ECV lautet folglich:

$$ECV = \frac{\Delta RIMyokard}{\Delta RIBlut} (100 - \text{Hämatokrit}) \quad (41)$$

Anhand der Parameter können also endogene Einflüsse teilweise eliminiert werden. Außerdem bietet die Berechnung des ECV eine sensitive Methode in der Beurteilung des Myokards, da sie das Verhältnis zweier Kompartimente berücksichtigt. Bei diesen



Kompartimenten handelt es sich zum einen um die zellulären (überwiegend Myozyten) und zum anderen um die interstitiellen Bestandteile (31). Die Zusammensetzung beziehungsweise das Verhältnis dieser Kompartimente zueinander kann durch physiologische und pathophysiologische Prozesse verändert sein (42). Daraus lässt sich schließen, dass die interstitielle myokardiale Matrix beziehungsweise das Extrazelluläre Volumen im Myokard eine enge Korrelation zum Ausmaß der Myokardfibrose aufweist (43)(44). Somit ist die Bestimmung des ECV auch hinsichtlich prognostischer Aussagen von Bedeutung (45)(46). Dies beruht auf der Tatsache, dass die Myokardfibrose eine häufige Endstrecke kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt (47)(48)(49) oder im Rahmen von Erkrankungen auftritt, die eine kardiale Beteiligung bedingen können (50).

## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen wird verständlich, dass es notwendig ist valide parametrische T1-Maps zu ermitteln und Referenzwerte zu etablieren. Somit könnte eine bessere Diagnostik diffuser Myokardveränderungen ermöglicht werden, die neben der Möglichkeit einer Prognoseabschätzung auch ein zuverlässiges Therapiemonitoring zulassen könnte. Dazu ist es notwendig innerhalb des Myokards physiologische Unterschiede in den T1-Relaxationszeiten zu beschreiben sowie Einflussfaktoren zu kennen.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit lautet daher:

Unter Berücksichtigung des Einflusses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, des Alters und der Feldstärke soll die Genauigkeit des parametrischen T1-Mappings am 1,5 Tesla-MRT beurteilt werden.

Die aus der Zielsetzung abgeleiteten Fragestellungen sind:

1. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der nativen T1-Zeiten in Abhängigkeit vom Lebensalter?
2. Gibt es Unterschiede der nach Kontrastmittelapplikation gemessenen T1-Zeiten in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel?
3. Kann der Einfluss der Feldstärke definiert werden und inwiefern decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen einer Studie an einem 3 Tesla-Tomographen?
4. Kann man durch die Berechnung des Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ ) und des Extrazellulären Volumens die Einflussgrößen eliminieren?

## **3 Methodik**

### **3.1 Studienpopulation**

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Grundlage für die Auswahl der Studienpopulation war eine alters- und geschlechtsadaptierte Zusammenstellung von zwei gesunden Kontrollgruppen für die Studien „Myokardiale Mitbeteiligung bei Myotoner Dystrophie Typ-2- Detektion mittels kardiovaskulärer Magnetresonanz-Tomographie“ (51) und „Evaluierung parametrischer Mappingtechniken für die Diagnose der myokardialen Inflammation mittels kardiovaskulärer Magnetresonanz- Tomographie“ (52). Die erkrankten Probanden der genannten Studien werden in gesonderten Arbeiten evaluiert und publiziert (51)(52).

Die Rekrutierung erfolgte zum einen durch Aushänge im HELIOS Klinikum Berlin Buch und zum anderen aus einem zentralen Probandenpool des Experimental und Clinical Research Center (ECRC).

Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit und die uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit der Probanden.

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Genehmigung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin lag vor.

Es erfolgte eine Einteilung der Probanden in drei Altersgruppen. Altersgruppe 1 umfasste die 18-39 Jahre alten, Altersgruppe 2 die 40-59 Jahre alten und Altersgruppe 3 die 60-80 Jahre alten Probanden.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Probanden, die Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung aufwiesen (z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, Schwangerschaft, MR-inkompatible Metallprothesen, zerebrale Gefäßclips, Adipositas per magna und Klaustrophobie). Da während der Untersuchung eine intravenöse Kontrastmittelapplikation erfolgte, war eine glomeruläre Filtrationsrate von < 30 ml/min ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Weitere Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen (einschließlich Hypertonie und pathologisches Elektrokardiogramm

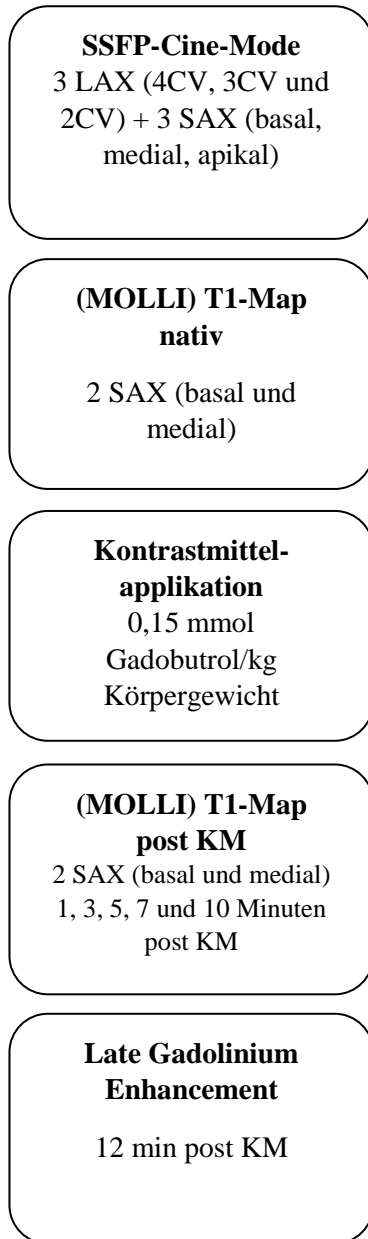
(EKG)) und konsumierende Grundleiden. Wurde im Cine-mode eine pathologische Herzmorphologie oder -funktion nachgewiesen, wurden diese Probanden als drop out gewertet. Auch der Nachweis eines positiven Late-Gadolinium-Enhancement des Myokards führte zum drop out.

## **3.2 Akquisition und Analyse der MRT-Daten**

### **3.2.1 Datenakquisition**

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Scanner (Magnetom Avanto®, Siemens Healthcare Erlangen, Germany) durchgeführt. Für die Untersuchung wurden die Probanden in Rückenlage auf dem Tisch positioniert. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine Überwachung des EKG. Außerdem wurde je eine Blutdruckmessung zu Beginn und am Ende der Untersuchung durchgeführt. Um einen reproduzierbaren Bewegungszustand des Herzens während des Akquisitionszeitpunktes zu gewährleisten, erfolgte eine retrospektive EKG-Triggerung. Die Messung erfolgte dabei in Atemanhaltetechnik. Die Signalrezeption erfolgte sowohl mittels der in den Tisch integrierten Spulen sowie einer angelegten 12-Kanal Oberflächenspule. Entsprechend der Rekrutierung der Probanden als Kontrollgruppe für zwei unterschiedliche Studien erfolgte die Untersuchung der Probanden mit unterschiedlichen Messprotokollen. Bei den Probanden, die mit dem Messprotokoll 1 gemessen wurden, handelte es sich um die Kontrollgruppe einer Myokarditisstudie (52) und bei den mit Messprotokoll 2 gemessenen Probanden um die Kontrollgruppe einer weiteren Studie, in der der Einfluss einer myotonen Muskeldystrophie auf das Myokard eruiert werden sollte (51). Die Ergebnisse beider Probandengruppen sind als Vergleichswerte in die entsprechenden Arbeiten eingegangen. Im Folgenden sind die Messprotokolle als Flussdiagramm (Abbildung 1) dargestellt.

## Messprotokoll Gruppe 1



## Messprotokoll Gruppe 2

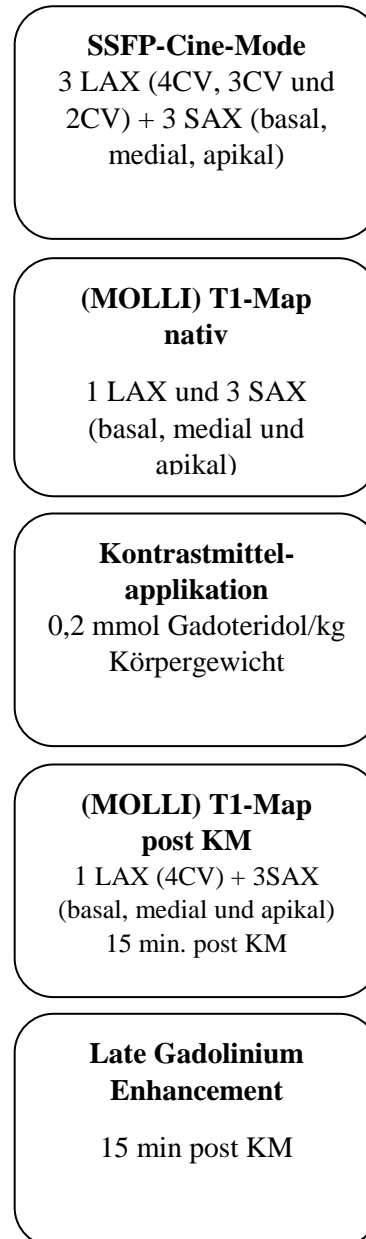


Abbildung 1: Messprotokolle für die unterschiedlichen Probandengruppen

### **3.2.2 Cine Imaging**

Zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion sowie zum Ausschluss von regionalen Kinetikstörungen wurden Steady-State free precession (SSFP) -Cine-Bilder im 2-, 3- und 4-Kammerblick (2CV, 3CV, 4CV) akquiriert. Folgende Aufnahmeparameter wurden für die Akquisition der langen Achsen (LAX) genutzt: Repetitionszeit (TR) = 36,12 ms, Echozeit (TE) = 1,29 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 79^\circ$ -80°, Field of view (FOV) = 340 x 276 mm<sup>2</sup>, Matrix = 192 x 192, Schichtdicke = 6 mm, Voxelgröße 1,8 x 1,8 x 6 mm, Bandbreite = 704 Hz/pixel.

Für die kurzen Achsen (SAX) lauten die Sequenzparameter: Repetitionszeit (TR) = 58 ms in Messprotokoll 1 und 63 ms in Messprotokoll 2, Echozeit (TE) = 1,2 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 79$ -80°, Field of view (FOV) = 360 x 292 mm<sup>2</sup>, Matrix = 256 x 179, Schichtdicke = 7 mm, Voxelgröße 1,4 x 1,4 x 7 mm, Bandbreite = 930 Hz/pixel.

### **3.2.3 Parametrische T1-Map nativ**

Zur Erstellung der nativen myokardialen T1-Map wurde eine prädefinierte Anzahl an Rohbildern zu unterschiedlichen Inversionszeiten akquiriert (5s (3s) 3s = 11 Einzelbilder). Die Akquisition erfolgte immer zum selben Zeitpunkt des Herzzyklus in der Enddiastole. Bei der benutzten Sequenz handelte es sich um eine SSFP-basierte Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz (MOLLI) (37). Aufnahmeparameter für das Messprotokoll 1 waren: Repetitionszeit (TR) = 352 ms, Echozeit (TE) = 1,1 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 35$ , Field of view (FOV) = 360 x 286 mm<sup>2</sup>, Matrix = 224 x 224, Schichtdicke = 6 mm, Voxelgröße = 1,6 x 1,6 x 6 mm, Bandbreite = 1063 Hz/pixel.

Es wurden, für die mit Messprotokoll 1 untersuchten Probanden, Bilder in der basalen und medialen Schicht akquiriert.

Für die mit Messprotokoll 2 untersuchten Probanden erfolgte die Akquisition in der basalen, medialen und apikalen Schicht.

### **3.2.4 Postprocessing**

Im sich automatisch anschließenden „Inline-Postprocessing“ erfolgte primär eine automatische Korrektur der Eigenbewegung des Herzens sowie der Atemverschiebung (Motion Correction – MOCO).

Im Anschluss wurde für jeden einzelnen Pixel eine Verlaufskurve der Signalintensitäten ermittelt und aus dieser für jeden Pixel automatisch die T1-Relaxationszeit in Millisekunden (ms) abgeleitet und in einer T1-Map wiedergegeben. Dieser Prozess ist im Output enthalten und wird nicht manuell erstellt. Allerdings liegen alle Bilder vor und sind dementsprechend für eine ebenfalls standardisierte Qualitätskontrolle verfügbar.

### **3.2.5 Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation**

Entsprechend des Messprotokolls wurde in Gruppe 1 nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation von 0,15 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Germany) sowohl nach 3, 5, 7 und 10 Minuten gemessen. Rohbilddaten wurden in der basalen und medialen Schicht akquiriert.

In Gruppe 2 erfolgte die intravenöse Kontrastmittel-Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadoteridol (Prohance®, Bracco Diagnostics, Germany). Die Akquisition der Rohbilddaten erfolgte 15 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation in der basalen, medialen und apikalen Ebene.

Auch nach KM-Applikation wurde eine prädefinierte Anzahl an Rohbildern zu unterschiedlichen Inversionszeiten akquiriert (4s (1s) 3s (1s) 2s = 11 Einzelbilder). Die Erfassung der Rohbilddaten erfolgte analog zur nativen Datengewinnung immer zum selben Zeitpunkt des Herzzyklus in der Enddiastole. Es wurden ebenfalls SSFP-basierte Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenzen (MOLLI) genutzt. Angewandt wurden folgende Aufnahmeparameter:

Repetitionszeit (TR) = 416,5 ms in Messprotokoll 1 und 429,4 ms in Messprotokoll 2, Echozeit (TE) = 1,1 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 35$ , Field of view (FOV) = 360 x 286 mm<sup>2</sup>, Matrix = 224 x 224, Schichtdicke = 6 mm, Voxelgröße = 1,6 x 1,6 x 6 mm, Bandweite = 1063 Hz/pixel.

Analog zu den Nachverarbeitungsschritten der nativen T1-Map erfolgte auch nach intravenöser Kontrastmittelapplikation und Datenakquisition eine automatische Korrektur der Eigenbewegung des Herzens sowie der Atemverschiebung (MOCO). Es erfolgte die Erstellung einer Verlaufskurve der Signalintensitäten für jedes Pixel aus dem erneut die T1-Relaxationszeiten für jedes Pixel in Millisekunden (ms) abgeleitet und in einer T1-Map wiedergegeben wurden.

### **3.2.6 Late-Gadolinium-Enhancement**

Die Überprüfung eines Late-Gadolinium-Enhancement wurde 12 Minuten (Messprotokoll 1) beziehungsweise 15 Minuten (Messprotokoll 2) nach intravenöser Kontrastmittelapplikation durchgeführt. Dabei wurde der gesamte linke Ventrikel, analog der Schichten in den SSFP-Sequenzen, im 2-, 3- und 4-Kammerblick (2CV, 3CV, 4CV) untersucht. Die Sequenzparameter waren für die LAX folgende: Repetitionszeit (TR) = 750 ms für die LAX und 838 ms für die SAX in Messprotokoll 1 und 744 ms in Messprotokoll 2, Echozeit (TE) = 5,2 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 30$ , Field of view (FOV) = 350 x 263 mm<sup>2</sup>, Matrix = 256 x 197, Schichtdicke = 7 mm, Voxelgröße = 1,4 x 1,4 x 7 mm, Bandweite = 140 Hz/pixel.

### **3.2.7 Auswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte unter Benutzung der kommerziell erhältlichen Software CVI<sup>42</sup> Version 5.1.0 (Circle Cardiovascular Imaging 42, Calgary, Canada).

#### **3.2.7.1 Quantifizierung der linksventrikulären Funktion**

Die Quantifizierung der linksventrikulären Funktion wurde anhand der Parameter Ejektionsfraktion (EF), linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), linksventrikulär endsystolisches Volumen (LVESV) und Schlagvolumen (SV) quantifiziert. Dazu wurde eine manuelle Segmentierung der endo- und epikardialen Konturen sowohl in der Systole als auch in der Diastole in allen Schichten durchgeführt. Zusätzlich wurden die Papillarmuskeln segmentiert und deren Masse der myokardialen Masse zugerechnet. Die Summe der einzelnen Schichten ergab das jeweilige enddiastolische und endsystolische Gesamtvolumen der linken Herzkammer. Die Differenz zwischen dem endsystolischen und dem enddiastolischen Volumen ergab das linksventrikuläre Schlagvolumen (SV). Die Ejektionsfraktion entspricht dem prozentualen Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen ( $EF = 100 \times SV / LVEDV$ ). Benutzt wurden dafür die SSFP-Cine-Aufnahmen in der kurzen Herzachse. Die Wandbewegung wurde in denselben Sequenzen visuell beurteilt.



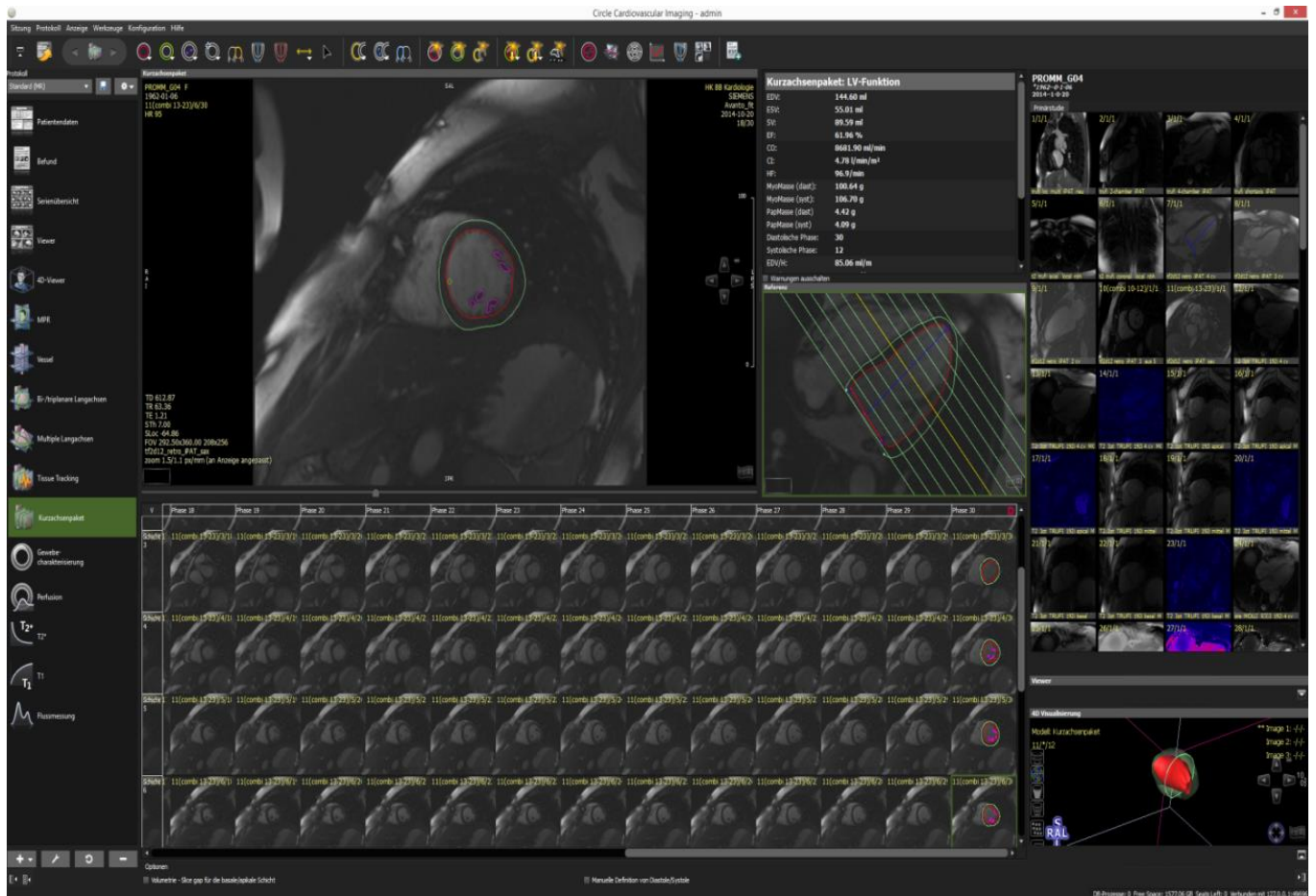


Abbildung 2: Benutzeroberfläche zur Einzeichnung der Konturen für die Ventrikelvolumetrie. Kurzachsenanschnitte mit eingezeichneter endo- (rot) und epikardialer (grün) sowie papillärer (violette) Kontur in der Enddiastole.

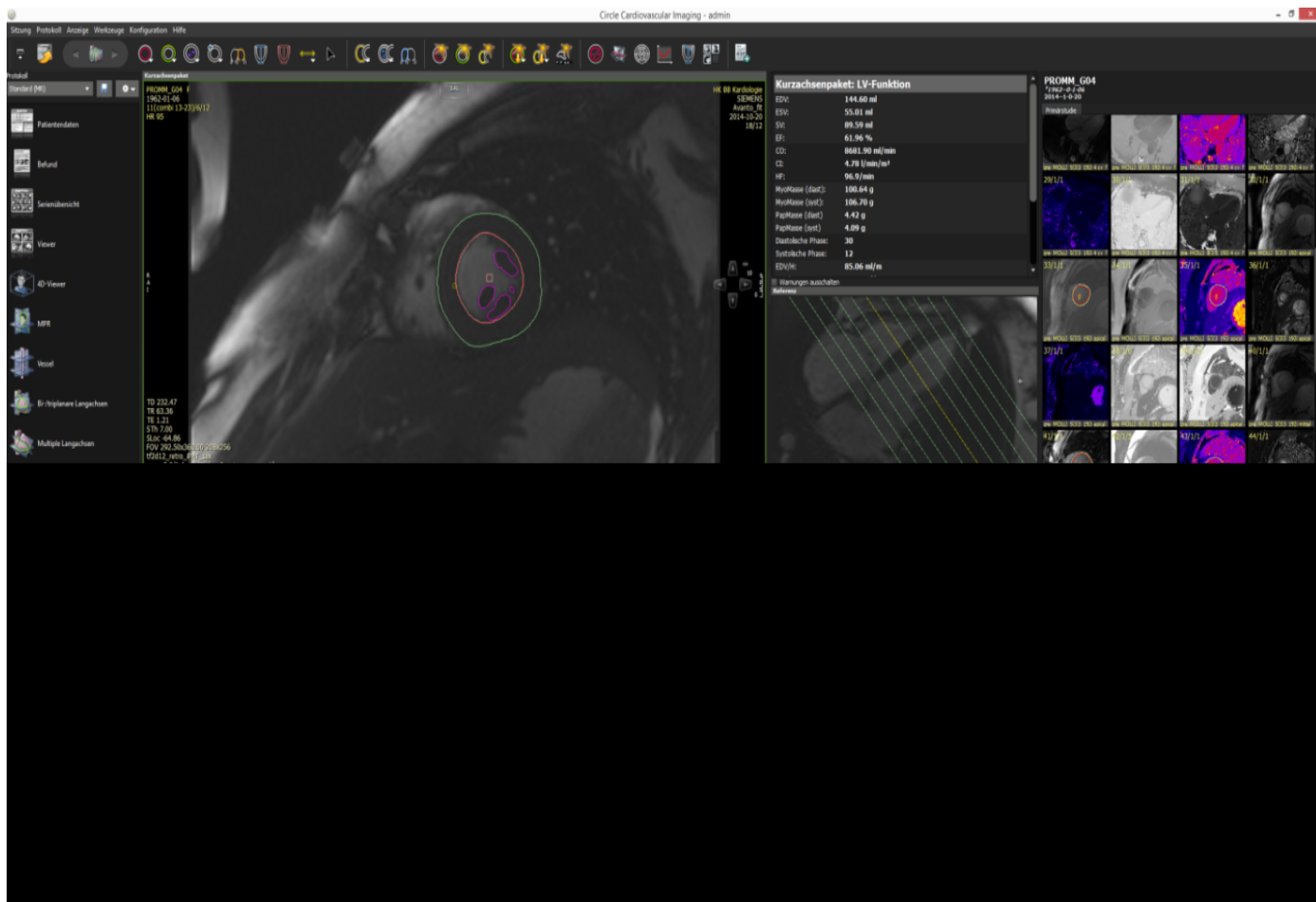


Abbildung 3: Benutzeroberfläche zur Einzeichnung der Konturen für die Ventrikelvolumetrie. Kurzachsenanschnitte mit eingezeichneten endo- (rot) und epikardialer (grün) sowie papillärer (violette) Kontur in der Endsystole.

### 3.2.7.2 Qualitative Beurteilung der T1-Map in den Rohbilddaten

Es erfolgte eine visuelle Beurteilung jedes einzelnen Rohbildes hinsichtlich einer Überlagerung durch Suszeptibilitäts- oder Bewegungsartefakte. Außerdem wurde bewertet, ob eine fehlerfreie Bewegungskorrektur (Motion Correction – MOCO) im Post-Processing erfolgt war. Die regelrechte Transformation der Rohbilddaten in eine plausible T1-Map wurde ebenfalls beurteilt. Im Falle einer fehlerhaften Bewegungskorrektur oder einer Überlagerung durch Suszeptibilitätsartefakte wurden die betroffenen Segmente ausgeschlossen.

Die Artefaktanalyse erfolgte entsprechend einem in der AG entwickelten Standard, der im Rahmen einer Dissertation mit dem Titel "Myokardiale Gewebedifferenzierung bei Aortenklappenstenose im T1 Mapping" veröffentlicht wurde (53).

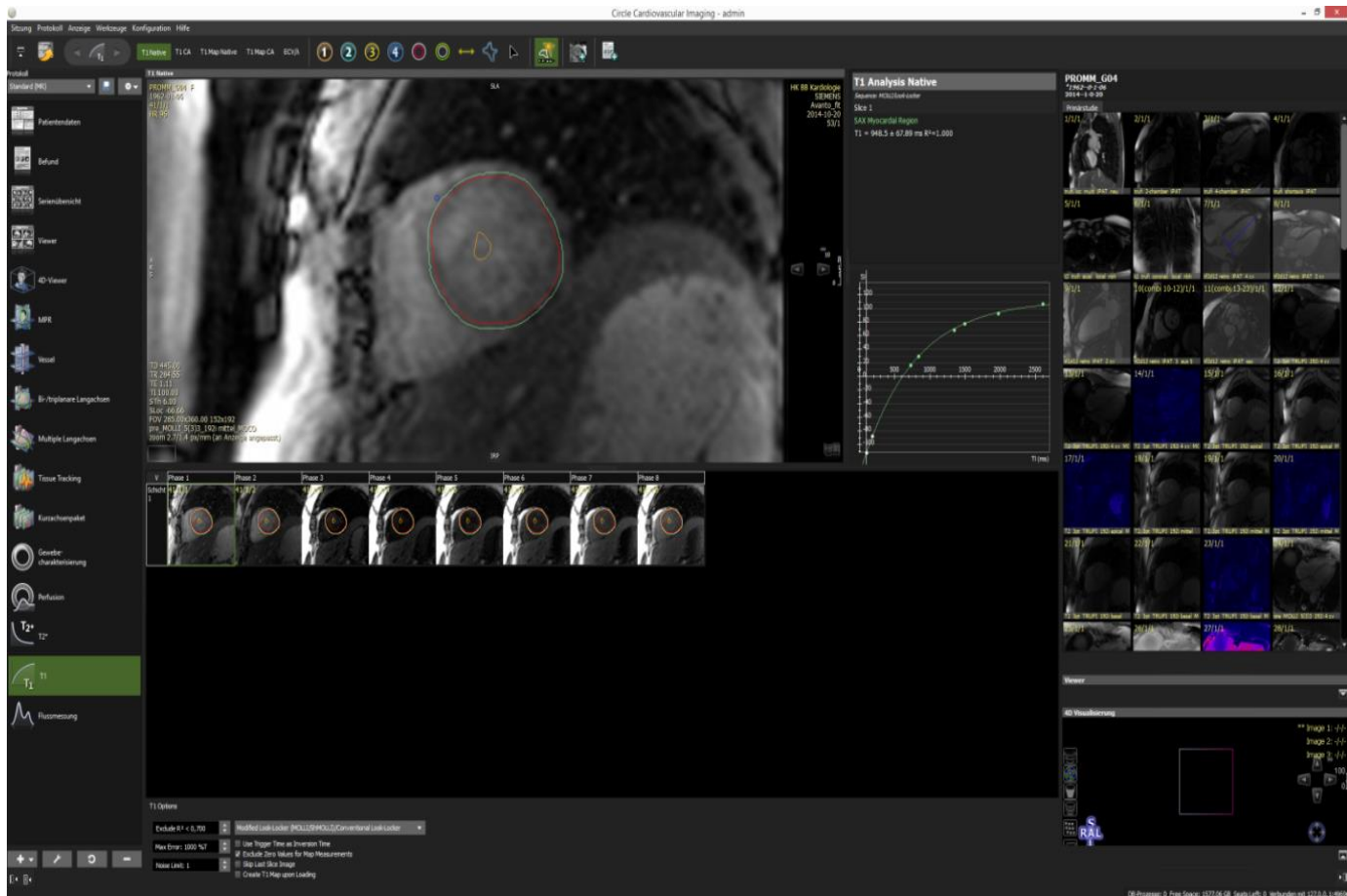


Abbildung 4: Anordnung der einzelnen Rohbilder nach erfolgter Bewegungskorrektur (MOCO) und eingezeichneter endo- (rot) und epikardialer (grün) Kontur auf der Benutzeroberfläche im Computerprogramm (CVI<sup>42</sup>).

### 3.2.7.3 Quantitative Auswertung der T1-Map

Es wurde die epi- und endokardiale Kontur des linksventrikulären Myokards in ein bewegungskorrigiertes Einzelbild gezeichnet. Anschließend wurden diese Konturen in die anderen Einzelbilder kopiert und gegebenenfalls angepasst. Die dadurch entstandenen, in allen Einzelbildern lediglich das Myokard beinhaltenden, Konturen wurden letztendlich in die T1-Map kopiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Region of Interest (ROI) im Myokard liegt und keine Blutanteile oder perikardiales Fettgewebe einschließt.

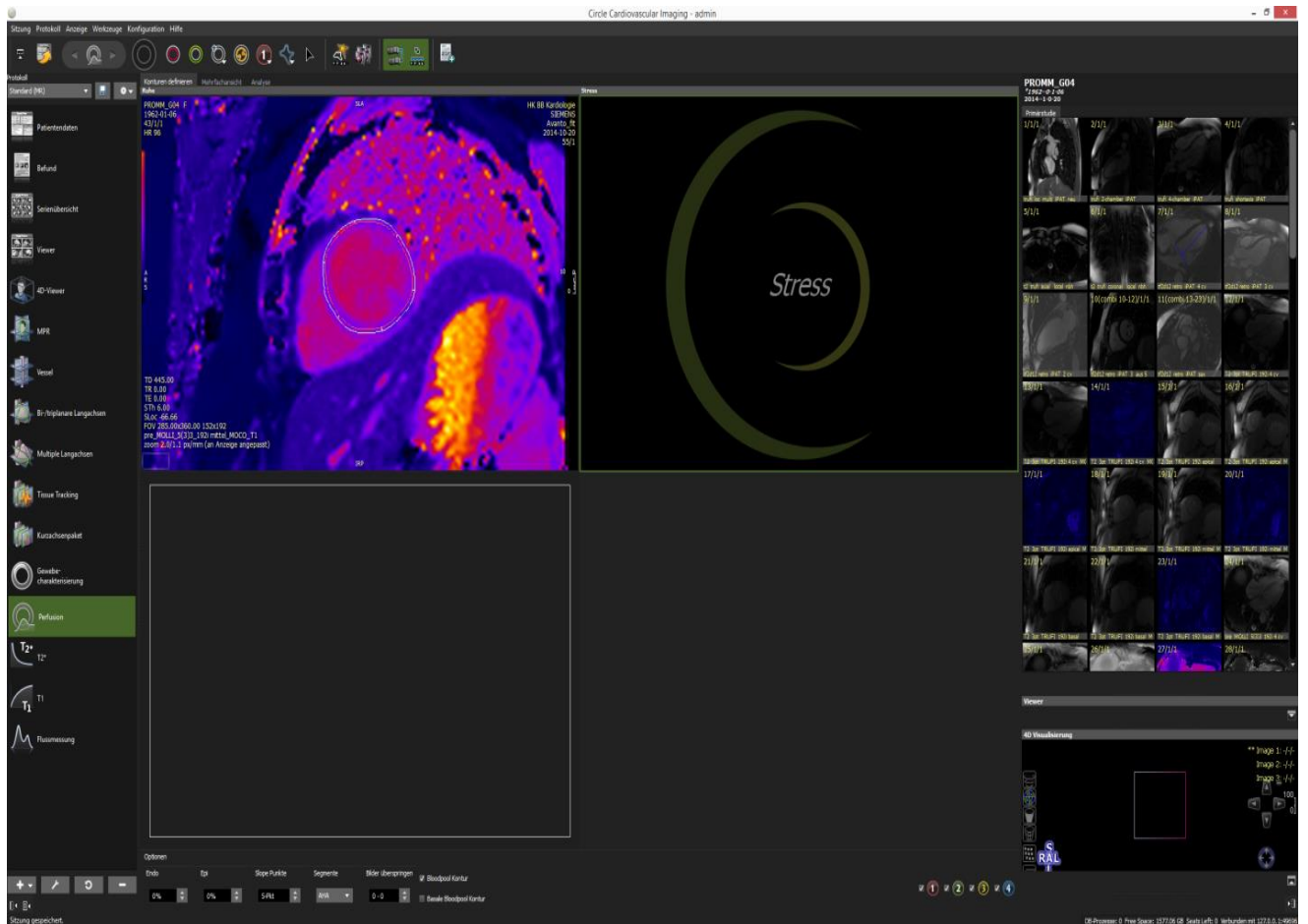


Abbildung 5: Aus den Rohbildern in die T1-Map kopierte Konturen sowie Segmentierung der Schicht

### 3.2.8 Berechnung von Lambda und des Extrazellulären Volumens (ECV)

Zur Berechnung von Lambda wurde die folgende bereits publizierte Formel genutzt:

$$\text{Lambda } (\lambda) = \frac{\Delta R1 \text{ Myokard}}{\Delta R1 \text{ Blut}} \quad (39)$$

Das extrazelluläre Volumen wurde mit folgender Formel unter Anwendung des Hämatokrit-Wertes berechnet:

$$\text{ECV} = \frac{\Delta R1 \text{ Myokard}}{\Delta R1 \text{ Blut}} \times (100 - \text{Hämatokrit}) \quad (41)$$

#### 3.2.8.1 Auswertung des Late-Gadolinium-Enhancement

Durch einen erfahrenen Untersucher wurde ein positives Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) visuell ausgeschlossen. Dabei erfolgte die Auswertung hinsichtlich des Vorliegens eines LGE, der Anzahl, der Größe beziehungsweise Ausdehnung und der Transmuralität.

Eine eindeutige Differenzierung zwischen einem LGE und einem Artefakt wurde durch die Auswertung desselben Areals in verschiedenen Ebenen erreicht.

### **3.2.8.2 Untersucherabhängigkeit bei der Erstellung parametrischer T1-Maps**

Die Prüfung der Untersucherabhängigkeit bei der Erstellung der T1-Map wurde in einer randomisierten Untergruppe von insgesamt 10 zufällig ausgewählten Probanden durchgeführt. Zur Beurteilung der Intraobservervariabilität wurden von einem Untersucher sowohl die nativen als auch die nach Kontrastmittelapplikation akquirierten Aufnahmen zweimal ausgewertet. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Messungen lag bei 6 Wochen. Die Untersuchung der Interobservervariabilität erfolgte durch verblindete Auswertung derselben 10 Probanden durch einen zweiten Untersucher.

### **3.2.9 Plausibilitätsprüfung**

In der Auswertung auffällige Einzelwerte, die außerhalb der Standardabweichungen lagen, wurden einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Dabei wurden neben technischen Fehlerquellen auch mögliche untersucherabhängige Fehlerquellen überprüft. Zudem erfolgte eine erneute Auswertung des Datensatzes. Lagen die ermittelten Werte erneut außerhalb der Standardabweichung, so wurden diese dennoch der statistischen Analyse zugeführt. Wurden systematische oder artefaktbedingte Fehlerquellen nachgewiesen, so wurden die Einzelwerte, sofern nicht durch erneute Messung korrigierbar, ausgeschlossen.

## **3.3 Probanden der 3-Tesla-MRT Studie**

Für den Vergleich der Abhängigkeit der T1-Werte von der äußeren Magnetfeldstärke sowie der Beurteilung von Lambda wurden Daten aus einer bereits publizierten Studie an einem 3 Tesla-Scanner bereitgestellt (54). Im Rahmen dieser Studie wurden gesunde Probanden unterschiedlicher Altersgruppen vor und nach Kontrastmittelapplikation von Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Germany) in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht untersucht. Dabei wurden für die Erstellung der nativen T1-Map Rohbilder in drei Ebenen der Kurzachse (basal, medial und apikal) akquiriert. Die Akquisition erfolgte analog zur Untersuchung am 1,5 Tesla-Scanner immer zum selben Zeitpunkt des

Herzzyklus in der Enddiastole. Bei der benutzten Sequenz handelte es sich ebenfalls um eine SSFP-basierte Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz (MOLLI)(37). Aufnahmeparameter waren: Repetitionszeit (TR) = 2,6-2,7 ms, Echozeit (TE) = 1,0-1,1 ms, Flipwinkel (FA)  $\alpha = 35^\circ$ , Field of view (FOV) = (270 x 360) mm<sup>2</sup>, Matrix = 156 x 208 zu 168 x 224, Schichtdicke = 6 mm, Bandbreite = 1045-1028 Hz/pixel.

### **3.4 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 23 (IBM SPSS Statistics, Version 23, IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Metrische Daten wurden als Mittelwert mit der dazugehörigen Standardabweichung und kategoriale Daten als absolute oder prozentuale Häufigkeit angegeben. Zum Vergleich der Parameter und der Stichproben wurden folgende statistische Analysen durchgeführt:

1. Da die Stichproben in der Regel weniger als 30 Fälle aufwiesen, wurden nichtparametrische Testverfahren herangezogen.
2. Zur Überprüfung auf eine statistische Signifikanz bei nicht normalverteilten Stichproben mit mehr als 30 Fällen wurde der Wilcoxon-Rang-Test mit Vorzeichen durchgeführt.
3. Zur Überprüfung auf eine statistische Signifikanz bei mehr als zwei Stichproben mit weniger als 30 Fällen wurden die Mittelwerte mit einem Kruskal-Wallis-Test verglichen.
4. Bei Vorliegen einer Signifikanz wurden im Anschluss die Mittelwerte der einzelnen Stichproben mit Hilfe eines Mann-Whitney-U-Tests erneut verglichen und auf statistische Signifikanz überprüft.
5. Für die Analyse der Intra- und Interobservervariabilität wurden die zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman und die Bland-Altman-Analyse angewendet.

Es wurde ein 95 % Konfidenzintervall verwendet. Statistische Signifikanz galt konsensgemäß ab einem p-Wert  $< 0,05$ , was einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 5$  % entspricht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probandenkollektiv

Es konnten prospektiv 38 Probanden rekrutiert werden. Nach erfolgter Untersuchung wurden 3 Probanden aufgrund anamnestisch unbekannter kardialer Pathologien (1 Proband mit bikuspidaler Aortenklappe, 1 Proband mit mittelgradiger Aortenklappenstenose und -insuffizienz, 1 Proband mit relevanter Rechtsherzhypertrophie) ausgeschlossen. Letztendlich konnten die Daten von 35 Probanden der weiteren statistischen Analyse zugeführt werden, darunter 19 Männer (54,3 %) und 16 Frauen (45,7 %).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das durchschnittliche Alter der Probanden  $41,7 \pm 16,5$  Jahre mit einer Spanne von 19 – 70 Jahren.

Entsprechend oben genannter Einteilung in Altersgruppen konnten 17 Probanden der Altersgruppe 1 zugeordnet werden, davon 14 Männer und 3 Frauen. 13 Probanden, darunter 4 Männer und 9 Frauen wurden in die Altersgruppe 2 eingeteilt. Insgesamt 5 Probanden, 1 Mann und 4 Frauen wurden der Altersgruppe 3 zugeordnet (Abbildung 6).

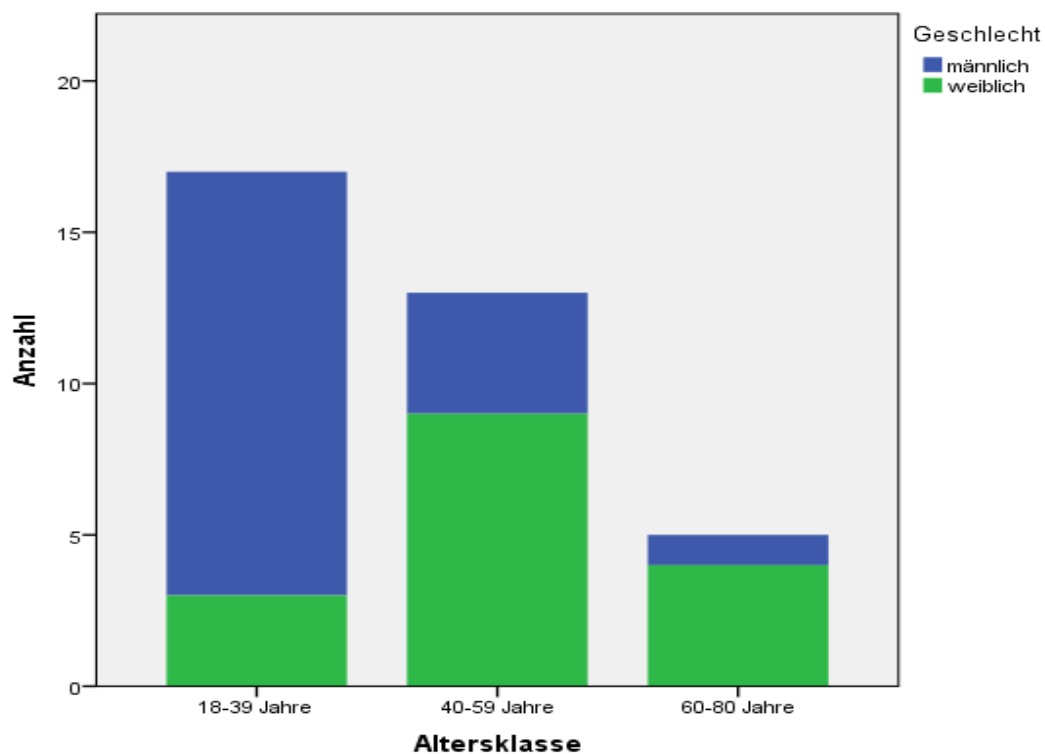


Abbildung 6: Verteilung Geschlechter in den entsprechenden Altersgruppen

18 Probanden, darunter 14 Männer und 4 Frauen wurden entsprechend dem Messprotokoll 1 untersucht. 17 Probanden, davon 5 Männer und 12 Frauen wurden entsprechend dem Messprotokoll 2 untersucht.

Weitere Charakteristika der Probanden sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1: Probandencharakteristika

<b>Parameter</b>	<b>Ergebnis</b>
Größe (cm)	174 ± 8
Gewicht (kg)	71 ± 11
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 3
Systolischer Blutdruck (mm/Hg)	126 ± 15
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73 ± 12
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	74 ± 11
LV enddiastolisches Volumen (ml)	137 ± 31
LV endsystolisches Volumen (ml)	52 ± 16
LV Schlagvolumen (ml)	85 ± 16
LV Ejektionsfraktion (%)	63 ± 4
LV-Masse (mg)	103 ± 20

Eine Einteilung der Baseline-Charakteristika der Probanden entsprechend Geschlecht, Altersgruppe und Zugehörigkeit zu einer Messprotokollgruppe ist in den nachfolgenden aufgeführt (Tabelle 2-4).



Tabelle 2: Probandencharakteristika entsprechend der Geschlechterverteilung

<b>Parameter</b>	<b>Männer ♂</b>	<b>Frauen ♀</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	<b>34</b>	<b>50</b>	<b>0,003</b>
Größe (cm)	<b>177 ± 9</b>	<b>169 ± 5</b>	<b>0,001</b>
Gewicht (kg)	<b>75 ± 11</b>	<b>66 ± 8</b>	<b>0,029</b>
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 3	23 ± 3	0,367
Systolischer Blutdruck (mm/Hg)	121 ± 11	132 ± 18	0,061
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	70 ± 14	76 ± 9	0,117
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	74 ± 11	74 ± 12	0,832
LV enddiastolisches Volumen (ml)	<b>151 ± 29</b>	<b>121 ± 25</b>	<b>0,002</b>
LV endsystolisches Volumen (ml)	<b>58 ± 15</b>	<b>44 ± 12</b>	<b>0,003</b>
LV Schlagvolumen (ml)	<b>93 ± 15</b>	<b>77 ± 14</b>	<b>0,005</b>
LV Ejektionsfraktion (%)	62 ± 4	64 ± 4	0,095
LV-Masse (mg)	<b>112 ± 21</b>	<b>92 ± 11</b>	<b>0,002</b>

Tabelle 3: Probandencharakteristika entsprechend dem Untersuchungsprotokoll

<b>Parameter</b>	<b>Probanden Messprotokoll 1</b>	<b>Probanden Messprotokoll 2</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	<b>30</b>	<b>54</b>	<b>&gt;0,001</b>
Männlich	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>0,014</b>
Weiblich	<b>4</b>	<b>12</b>	
Altersklasse 1	<b>16</b>	<b>1</b>	
Altersklasse 2	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>&gt;0,001</b>
Altersklasse 3	<b>0</b>	<b>5</b>	
Größe (cm)	<b>177±9</b>	<b>169±5</b>	<b>0,001</b>
Gewicht (kg)	71±11	71±11	0,83
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	22,7±2,5	24,4±2,8	0,18
Systolischer Blutdruck (mm/Hg)	122±9	130±20	0,18
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	69±13	77±10	0,06
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	72±12	75±10	0,1
LV enddiastolisches Volumen (ml)	<b>156±27</b>	<b>117±21</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV endsystolisches Volumen (ml)	<b>61±14</b>	<b>42±11</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV Schlagvolumen (ml)	<b>95±14</b>	<b>75±13</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV Ejektionsfraktion (%)	61±3	64±5	0,06

Tabelle 4: Probandencharakteristika entsprechend der Altersgruppen

<b>Parameter</b>	<b>Altersgruppe 1 (n=17)</b>	<b>Altersgruppe 2 (n=13)</b>	<b>Altersgruppe 3 (n=5)</b>	<b>p- Wert</b>
Größe (cm)	<b>177 ± 9</b>	<b>170 ± 5</b>	<b>170 ± 6</b>	<b>0,014</b>
Gewicht (kg)	72 ± 11	70 ± 9	71 ± 15	0,99
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 2	24 ± 3	24 ± 4	0,41
Systolischer Blutdruck (mm/Hg)	<b>122 ± 9</b>	<b>121 ± 13</b>	<b>149 ± 21</b>	<b>0,009</b>
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	69 ± 13	75 ± 8	82 ± 13	0,1
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	73 ± 13	75 ± 9	74 ± 14	0,51
LV enddiastolisches Volumen (ml)	<b>159 ± 25</b>	<b>123 ± 19</b>	<b>101 ± 16</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV endsystolisches Volumen (ml)	<b>62 ± 14</b>	<b>46 ± 10</b>	<b>33 ± 7</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV Schlagvolumen (ml)	<b>97 ± 13</b>	<b>77 ± 11</b>	<b>68 ± 14</b>	<b>&gt;0,001</b>
LV Ejektionsfraktion (%)	61 ± 3	63 ± 4	67 ± 5	0,078
LV-Masse (mg)	110 ± 19	99 ± 18	114 ± 30	0,099

Zu beachten ist, dass die statistisch signifikanten Unterschiede für die Größe nur zwischen den Altersgruppen 1 und 2 ( $p=0,005$ ) sowie 1 und 3 ( $p=0,005$ ), für den systolischen Blutdruck zwischen den Altersgruppe 2 und 3 ( $p=0,01$ ) und für das linksventrikuläre SV zwischen der Altersgruppe 1 und 2 ( $>0,001$ ) beziehungsweise 1 und 3 ( $p=0,001$ ) nachweisbar waren. Für endsystolische und enddiastolische Volumen waren die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen Altersgruppen nachweisbar.

## 4.2 Parametrisches T1-Mapping und Extrazelluläres Volumen (ECV) bei 1,5 Tesla

### 4.2.1 Parametrische T1-Map nativ

Von den insgesamt 488 untersuchten Segmenten konnten nach Ausschluss von 51 Segmenten 437 Segmente (89,6%) der weiteren Datenanalyse zugeführt werden. 36 Segmente (7,4%) wurden aufgrund von Überlagerung durch Suszeptibilitätsartefakte und weitere 15 Segmente (3%) aufgrund einer suboptimalen Bewegungskorrektur (Motion Correction - MOCO) aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

## Anzahl ausgeschlossener Segmente

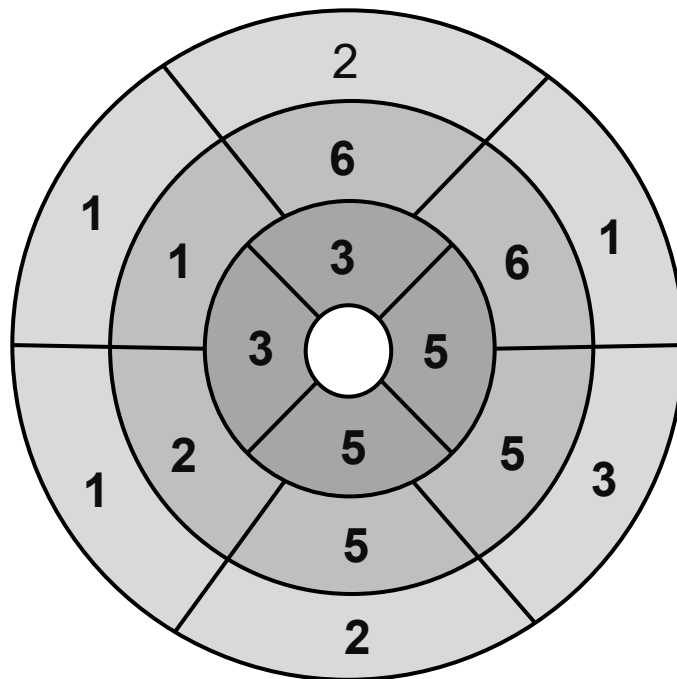


Abbildung 7: Bull's eye Plot der für die Darstellung der ausgeschlossenen Segmente

Die durchschnittliche T1-Relaxationszeit betrug insgesamt 984,8 ms (Standardabweichung-SD 29). Bei der schichtweise erfolgten Auswertung wurde für die basalen Schichten eine T1-Relaxationszeit von 991,2 ms (SD 34), für die medialen Schichten von 984,9 ms (SD 33) und für die apikalen Schichten von 974,2 ms (SD 26) ermittelt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte für die T1-Relaxationszeiten zwischen der basalen und der medialen Schicht einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,007$ ). Die apikalen T1-Relaxationszeiten waren im Vergleich zu den basalen Schichten ebenfalls signifikant kürzer ( $p = 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den T1-Zeiten der medialen und der apikalen Schicht konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,302$ ). Der Unterschied zwischen der basalen und apikalen Schicht beträgt 17,4 ms und zwischen der medialen und apikalen Schicht 10,7 ms. Folglich zeigt sich eine zum Teil statistisch signifikante Abnahme der T1-Zeiten von basal nach apikal.

Tabelle 5: Durchschnittliche T1-Relaxationszeiten der einzelnen Schichten

	MW	SD	Min	Max
Nativ_Basal	991,2 ms	34	891,08	1054,5
Nativ_Medial	984,9 ms	33	938,19	1069,8
Nativ_Apikal	974,2 ms	26	900,73	1006,7

Es erfolgte die Plausibilitätsprüfung der Ausreißer sowie eine erneute Auswertung um auswertungs- und artefaktbedingte Fehlmessungen auszuschließen.

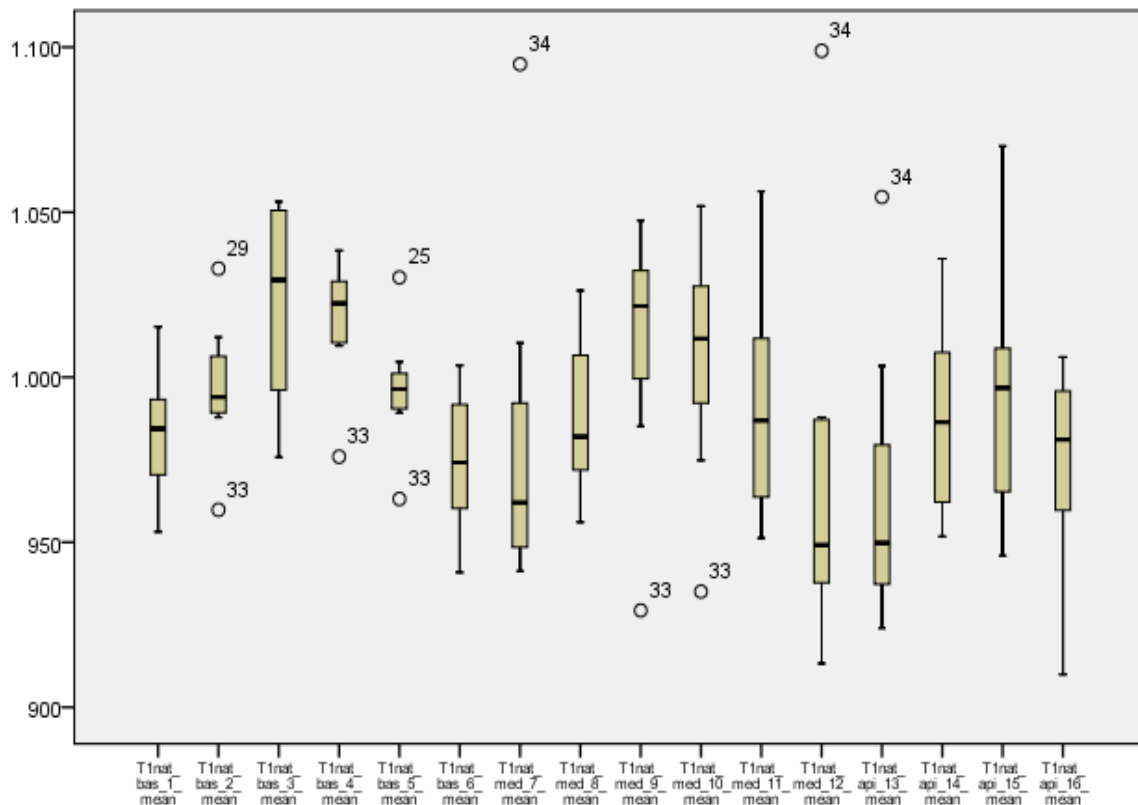


Abbildung 8: Boxplot-Darstellung der nativen T1-Relaxationszeiten

Des Weiteren wurden die durchschnittlichen T1-Relaxationszeiten für jedes myokardiale Segment bestimmt und in einem Bull's eye plot visualisiert (Abbildung 9).

### T1-Relaxationszeit nativ

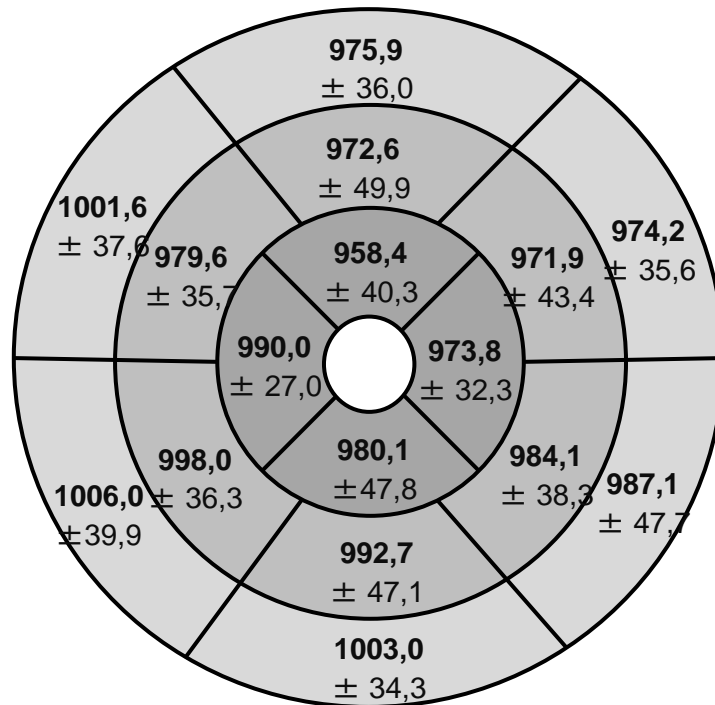


Abbildung 9: Bull's eye Plot zur Darstellung der T1-Relaxationszeiten für die einzelnen Segmente

In der Gegenüberstellung der Segmente innerhalb einer Schicht zeigte der Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen statistisch signifikante Unterschiede zwischen folgenden Segmenten (Tabelle 6):

Tabelle 6: Schichtabhängige Gegenüberstellung der einzelnen Segmente

Basale Segmente		p-Wert	Mediale Segmente		p-Wert	Apikale Segmente		p-Wert
1	2	<0,001	7	9	0,038	13	14	0,013
1	3	0,003	8	9	0,002			
1	4	0,001	8	10	0,045			
2	6	<0,001	9	11	0,018			
3	5	0,018	9	12	0,021			
3	6	<0,001						
4	6	<0,001						
5	6	0,001						

In der Gegenüberstellung der Segmente unterschiedlicher Schichten zeigte der Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den folgenden Segmenten.

Tabelle 7: Schichtunabhängige Gegenüberstellung der einzelnen Segmente

Segmente		p-Wert
1	9	0,004
2	7	0,001
2	8	0,037
2	11	0,006
2	12	0,002
2	13	0,003
2	14	0,022
3	7	0,001
3	8	0,037
3	11	0,006
3	12	0,001
3	13	0,002
3	14	<0,001
3	15	0,039
4	7	0,021
4	8	0,008
4	12	0,011
4	13	0,013
5	7	0,043
5	13	0,022
6	9	0,003
6	10	0,026
8	13	0,013

#### 4.2.2 Altersabhängigkeit der nativen T1-Relaxationszeiten

Für die Überprüfung des Zusammenhanges zwischen den nativ gemessenen T1-Relaxationszeiten und den drei Altersgruppen standen für die Altersgruppe 1: 17 basale, 17 mediale und eine apikale Schicht, für die Altersgruppe 2: 13 basale, 13 mediale und 9 apikale Schichten sowie für die Altersgruppe 3: 5 basale, 5 mediale und 5 apikale Schichten zur Verfügung. Die ermittelten Mittelwerte gibt Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und Altersgruppe

	<b>Altersgruppe 1</b>	<b>Altersgruppe 2</b>	<b>Altersgruppe 3</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Basale Schicht</b>	<b>978 ms ± 36</b>	<b>1010 ms ± 28</b>	992 ms ± 22	<b>0,041</b>
<b>Mediale Schicht</b>	978 ms ± 35	997 ms ± 33	972 ms ± 21	>0,05
<b>Apikale Schicht</b>	1007 ms ± 0	980 ms ± 9	933 ms ± 53	>0,05

AG 1 = Altersgruppe 1 (18-39 Jahre), AG 2= Altersgruppe 2 (40-59 Jahre), AG 3 = Altersgruppe 3 (60-80 Jahre)

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt mit einem  $p=0,041$  einen altersgruppenabhängig signifikanten Unterschied für den Mittelwert der T1-Relaxationszeiten in der basalen Schicht. Eine signifikante Diskrepanz bezüglich der Mittelwerte der T1-Relaxationszeiten für die mediale und apikale Schicht ergibt sich nicht ( $p>0,05$ ).

In einem anschließend durchgeführten Mann-Whitney-Test wurden die Mittelwerte der T1-Zeiten zwischen den Altersgruppen miteinander verglichen.

Ein  $p\text{-Wert}<0,015$  zeigt ein signifikant unterschiedliches Ergebnis hinsichtlich der T1-Zeiten für die basale Schicht zwischen den Altersgruppen 1 und 2. Folglich ist die T1-Relaxationszeit in der basalen Schicht in Altersgruppe 1 statistisch signifikant kürzer als in Altersgruppe 2. Zwischen den Altersgruppen 1 und 3 sowie 2 und 3 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der T1-Relaxationszeiten für alle Schichten ausgeschlossen werden.

T1-Relaxationszeit Altersgruppe 1

T1-Relaxationszeit Altersgruppe 2

T1-Relaxationszeit Altersgruppe 3

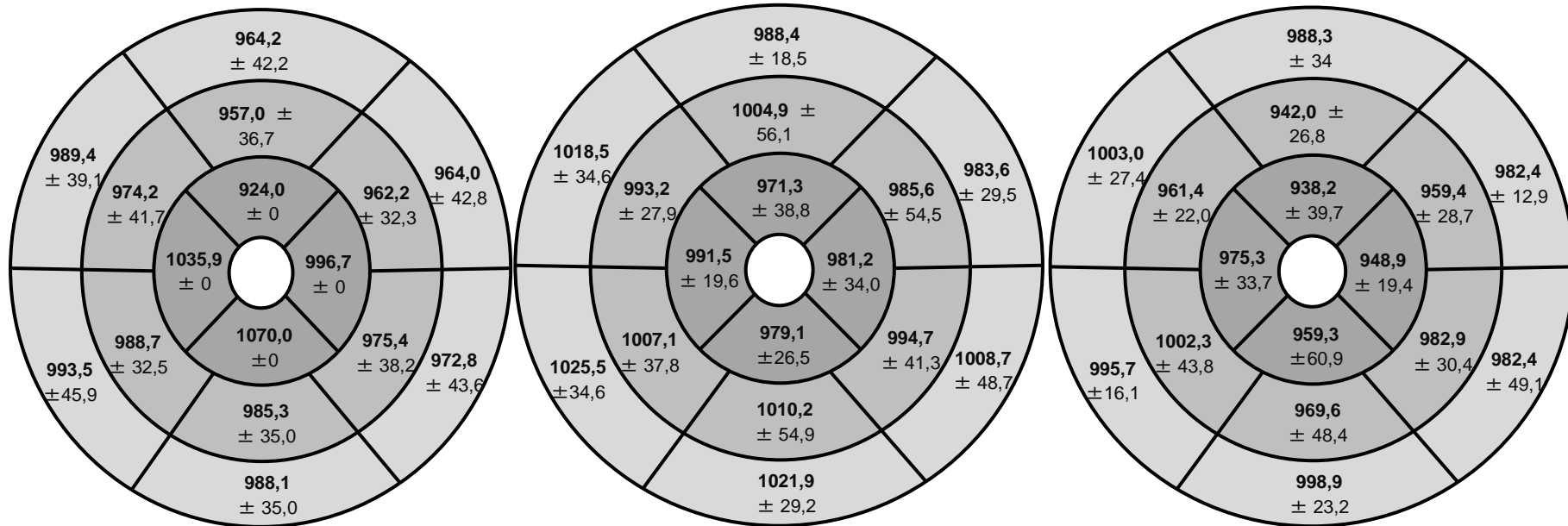


Abbildung 10: Bull's eye Plot der durchschnittlichen T1-Relaxationszeiten entsprechend der Altersgruppen



### **4.2.3 Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation**

Nach intravenöser Kontrastmittelapplikation erfolgte die Untersuchung von insgesamt 488 Segmenten. Nach Ausschluss von 37 Segmenten verblieben noch 451 Segmente (92,4 %), die der weiteren Auswertung zugeführt werden konnten. 18 Segmente (3,7%) wurden aufgrund von Artefaktüberlagerungen ausgeschlossen. Weitere 13 Segmente (2,7%) mussten aufgrund einer fehlerhaften MOCO ebenfalls ausgeschlossen werden. Für eine mediale Schicht mit 6 Segmenten (1,2%) war die Generierung einer T1-Map aufgrund einer fehlerhaften Triggerung nicht möglich. Bei den ausgeschlossenen Segmenten handelt es sich nicht um dieselben Segmente, die vor Kontrastmittelapplikation ausgeschlossen worden sind. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den ausgeschlossenen Segmenten und dem angewandten Kontrastmittel konnte nicht nachgewiesen werden.

Für die ausgewerteten Segmente ergab sich ein Mittelwert der T1-Relaxationszeit von 438,7 ms (SD 23). In der schichtweise erfolgten Auswertung betrug die durchschnittliche T1-Relaxationszeit für die basale Schicht 449,2 ms (SD 23), für die mediale Schicht 434,6 ms (SD 29) und für die apikale Schicht 422,9 ms (SD 26,0). Es zeigten sich deutlich signifikante Unterschiede in den T1-Relaxationszeiten für die einzelnen Schichten (basal versus medial  $p < 0,002$ , basal versus apikal  $p < 0,001$  und medial versus apikal  $p < 0,004$ ).

Die Visualisierung der Verteilung der T1-Relaxationszeiten ist für jedes einzelne Segment erfolgt. Einen Überblick gibt der folgende Boxplot. Auch an dieser Stelle wurden die Ausreißer einer Plausibilitätsprüfung zugeführt um systematische auswertungs- und artefaktbedingte Fehlmessungen auszuschließen.

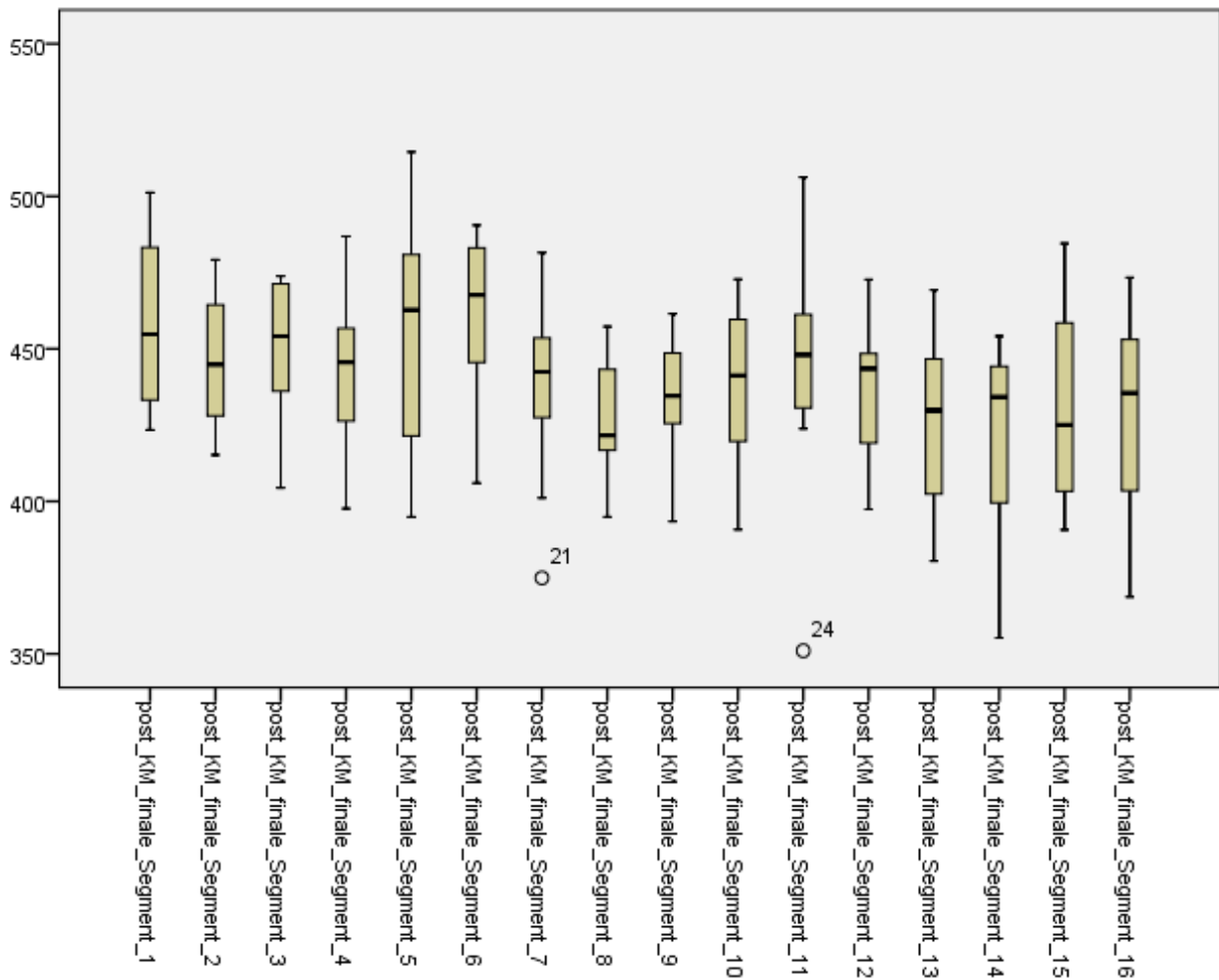


Abbildung 11: Boxplot-Darstellung der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelapplikation

Fehlmessungen bei den Ausreißern konnten nach erfolgter Plausibilitätsprüfung ausgeschlossen werden.

Im Folgenden sind die eruierten Mittelwerte der post-KM T1-Zeiten für jedes Myokardsegment in Form eines Bull's eye plot aufgeführt.

T1-Relaxationszeit nach KM (delay ≥ 10 min.)

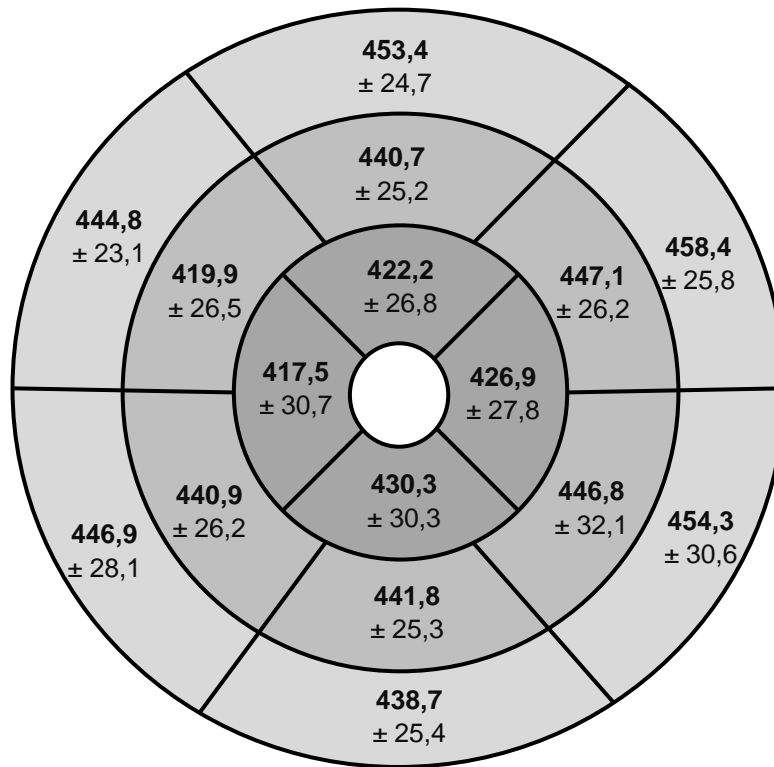


Abbildung 12: Bull's eye Plot zur Darstellung der T1-Relaxationszeiten für die einzelnen Segmente

Es erfolgte eine schichtweise Gegenüberstellung der einzelnen Segmente mittels Wilcoxon-Ran-Test mit Vorzeichen. Die, statistisch signifikante Unterschiede aufweisenden, Segmente sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 9: Schichtabhängige Gegenüberstellung der einzelnen Segmente

Basale Segmente		p-Wert	Mediale Segmente		p-Wert	Apikale Segmente		p-Wert
1	2	0,004	7	8	0,012	13	15	0,021
1	4	0,003	8	9	<0,001			
2	5	0,006	8	10	<0,001			
2	6	0,012	8	11	<0,001			
3	4	0,022	8	12	<0,001			
3	5	0,012	9	11	0,026			
3	6	0,003						
4	5	<0,001						
4	6	<0,001						

Eine schichtunabhängige Gegenüberstellung der einzelnen Segmente mittels Wilcoxon-Rang-Test mit Vorzeichen zeigte in den folgenden Segmenten, statistisch signifikante Unterschiede:

Tabelle 10: Schichtunabhängige Gegenüberstellung der einzelnen Segmente

Segmente		p-Wert	Segmente		p-Wert
1	7	<0,001	5	8	<0,001
1	8	<0,001	5	9	<0,001
1	9	0,001	5	10	0,006
1	10	0,006	5	13	0,001
1	13	<0,001	5	14	0,007
1	14	0,002	5	15	0,007
1	15	0,002	5	16	0,001
1	16	0,001	6	7	<0,001
2	8	<0,001	6	8	<0,001
2	13	0,002	6	9	<0,001
2	14	0,013	6	10	0,004
2	16	0,007	6	12	<0,001
3	8	<0,001	6	13	<0,001
3	9	0,026	6	14	0,001
3	13	0,001	6	15	<0,001
3	14	0,007	6	16	<0,001
3	16	0,004	9	13	0,035
4	8	<0,001	10	14	0,021
4	13	0,007	11	13	0,021
4	14	0,035	11	14	0,004
4	16	0,021	12	14	0,021
5	7	<0,001	13	15	0,021

#### 4.2.4 Extrazelluläres Volumen

Der nach Berechnung des extrazellulären Volumens (ECV) eruierte Mittelwert betrug 24,2 (SD 3,0). Es zeigten sich von basal nach apikal zunehmende ECV-Werte. Für die basale Schicht betrug der Mittelwert das ECV 23,1 (SD 3,3), für die mediale Schicht 25,0 (SD 2,8) und für die apikale Schicht 27,1(SD 4,7).

Der Wilcoxon-Rang-Test mit Vorzeichen zeigte schichtabhängig signifikante Unterschiede des ECV zwischen der basalen und der medialen Schicht ( $p= 0,01$ ). Zwischen basaler und apikaler ( $p=0,344$ ) sowie medialer und apikaler Schicht ( $p=0,549$ ) bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Folgenden wurden die ECV-Werte ebenfalls für jedes Segment in einem Bull's eye plot grafisch dargestellt.

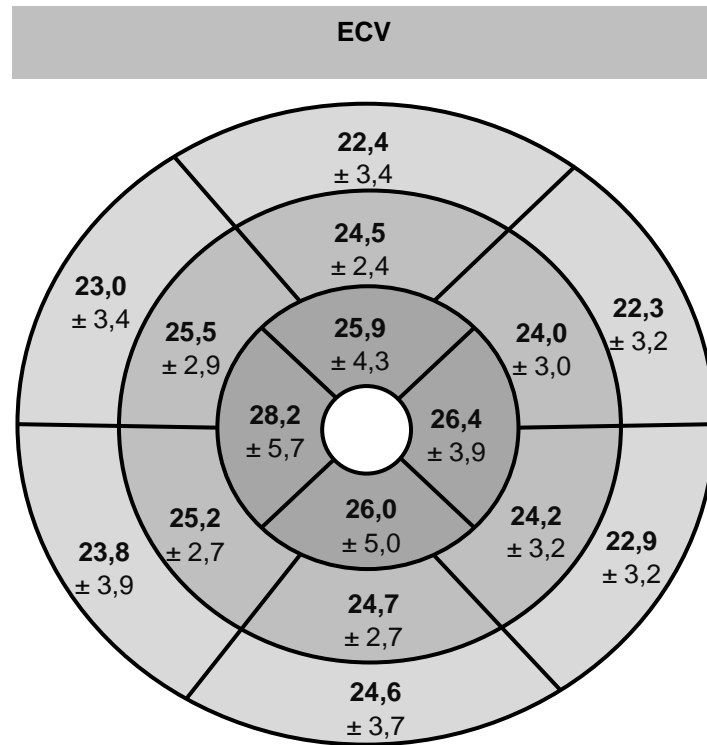


Abbildung 13: Bull's eye Plot zur Darstellung des durchschnittlichen ECV für die einzelnen Segmente

Es erfolgte die schichtweise Gegenüberstellung der einzelnen Segmente mit dem Wilcoxon-Rang-Test mit Vorzeichen. In der folgenden Tabelle sind die Segmente aufgeführt, die innerhalb einer Schicht statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen.

Tabelle 11: Schichtabhängige Gegenüberstellung des ECV für die einzelnen Segmente

Basale Segmente		p-Wert	Mediale Segmente		p-Wert	Apikale Segmente		p-Wert
1	2	0,002	7	11	0,049	14	16	0,004
1	3	0,026	8	11	0,001			
1	4	<0,001	8	12	0,015			
2	4	<0,001						
2	6	0,045						
3	4	0,045						
3	6	<0,001						
4	5	0,002						
4	6	<0,001						

Mit der schichtunabhängigen Gegenüberstellung der einzelnen Segmente konnten statistisch signifikante Unterschiede in den folgenden Segmenten ermittelt werden.

Tabelle 12: Schichtunabhängige Gegenüberstellung des ECV für die einzelnen Segmente

Segmente		p-Wert
1	7	0,031
1	8	<0,001
1	9	<0,001
1	10	0,002
2	8	<0,001
2	9	0,002
2	10	0,004
2	11	0,043
3	8	0,002
5	7	0,021
5	8	<0,001
5	9	<0,001
5	10	0,035
5	11	0,023
6	7	0,023
6	7	0,001
6	8	<0,001
6	9	<0,001
6	10	0,001
6	11	0,031
6	12	0,007

#### 4.2.5 Altersabhängigkeit Extrazellulären Volumens (ECV)

Nach Berechnung des ECV erfolgte die Ermittlung der Mittelwerte für jedes Segment und jede Schicht. Die entsprechenden Segmente wurden entsprechend der Altersgruppen eingeteilt. Es konnten für die Altersgruppe 1: 16 basale, 16 mediale und eine apikale Schicht, für die Altersgruppe 2: 13 basale, 12 mediale und 8 apikale Schichten sowie für die Altersgruppe 3: 4 basale, 5 mediale und 3 apikale Schichten für die weitere Datenanalyse zur Verfügung gestellt werden.

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt einen signifikanten Unterschied für die Mittelwerte des ECV für die basale Schicht ( $p < 0,019$ ).

Anschließend wurden die Mittelwerte des ECV zwischen den Altersgruppen mit einem Mann-Whitney-Test untereinander verglichen.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied für das ECV der basalen Schicht zwischen den Altersgruppen 1 und 2 ( $p=0,01$ ). Darüber hinaus besteht kein statistisch signifikanter Unterschied des ECV in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einer Altersgruppe.

#### 4.2.6 Partitionskoeffizient (Lambda - $\lambda$ )

Nach Berechnung von  $\lambda$  wurde der Mittelwert ermittelt. Dieser Betrag 0,41. Dabei wurde für die basale Schicht ein Mittelwert von 0,39 eruiert. Der Mittelwert für die mediale Schicht betrug 0,42 und für die apikale Schicht 0,45.

Die anschließende Gegenüberstellung der  $\lambda$ -Werte für die einzelnen Schichten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von  $\lambda$  zwischen der basalen und der medialen Schicht ( $p<0,001$ ). Zwischen basaler und apikaler sowie medialer und apikaler Schicht ( $p>0,05$ ) bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Zur Visualisierung der einzelnen  $\lambda$ -Werte wurden diese in einem Bull's eye plot aufgeführt.

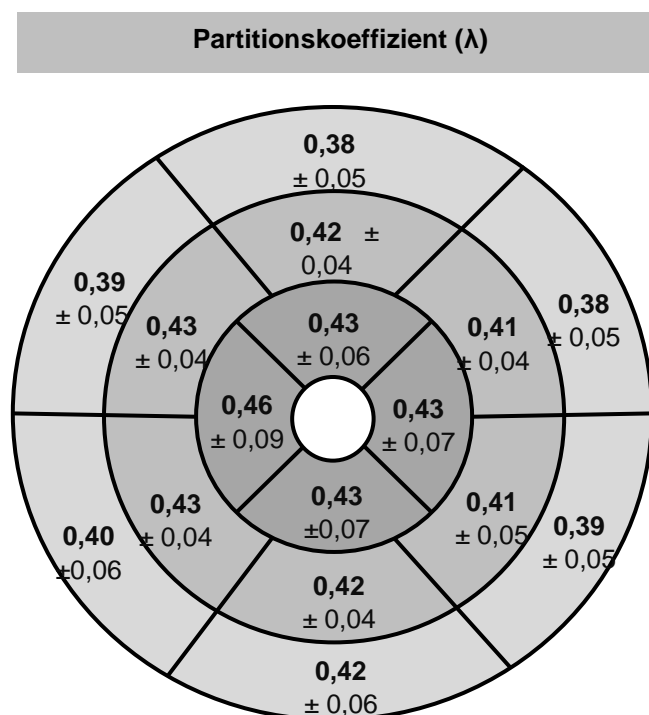


Abbildung 14: Bull's eye plot des durchschnittlichen  $\lambda$  für die einzelnen Segmente

Es erfolgte die Gegenüberstellung der einzelnen Segmente innerhalb einer Schicht mit dem Wilcoxon-Rang-Test mit Vorzeichen. In der folgenden Tabelle sind die Segmente aufgeführt, die innerhalb einer Schicht statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen.

Tabelle 13: Schichtabhängige Gegenüberstellung der  $\lambda$ -Werte für die einzelnen Segmente

Basale Segmente		p-Wert	Mediale Segmente		p-Wert	Apikale Segmente		p-Wert
1	2	0,002	7	11	0,049	14	16	0,004
1	3	0,026	8	11	0,001			
1	4	<0,001	8	12	0,015			
2	4	<0,001						
2	6	0,045						
3	4	0,045						
3	6	<0,001						
4	5	0,002						
4	6	<0,001						

Mit der Gegenüberstellung der einzelnen Segmente unterschiedlicher Schichten konnten statistisch signifikante Unterschiede in den folgenden Segmenten ermittelt werden.

Tabelle 14: Schichtunabhängige Gegenüberstellung der  $\lambda$ -Werte für die einzelnen Segmente

Segmente		p-Wert
1	7	0,031
1	8	<0,001
1	9	<0,001
1	10	0,002
2	8	<0,001
2	9	0,002
2	10	0,004
2	11	0,043
3	8	0,002
5	7	0,021
5	8	<0,001
5	9	<0,001
5	10	0,035
5	11	0,023
6	7	0,001
6	8	<0,001
6	9	<0,001
6	10	0,001
6	11	0,031
6	12	0,007



#### 4.2.7 Einfluss des Kontrastmittels auf die T1-Relaxationszeit

Die schichtweise Gegenüberstellung der Mittelwerte der T1-Relaxationszeiten für die Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Germany) und Gadoteridol (Prohance®, Bracco Diagnostics, Germany) sind in Tabelle aufgeführt.

Tabelle 15: Schichtweise Gegenüberstellung der T1-Zeiten in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel

Schicht/Kontrastmittel	MW	SD	Min	Max	p-Wert
basal Gadobutrol (Gadovist)	450,01	22,6	406,05	480,9	<b>&gt;0,6</b>
basal Gadoteridol (Prohance)	448,28	24,7	408,39	490,57	
medial Gadobutrol (Gadovist)	432,74	34	338,41	476,43	<b>&gt;0,9</b>
medial Gadoteridol (Prohance)	436,65	24,2	391,02	468,32	

Der Mann-Whitney-Test zeigte für die basale Schicht einen p-Wert  $>0,6$  und für die mediale Schicht einen p-Wert  $>0,9$ . Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der schichtweisen Gegenüberstellung der T1-Relaxationszeiten für die unterschiedlichen Kontrastmittel Gadobutrol und Gadoteridol.

Die segmentweise Auswertung und Gegenüberstellung der einzelnen Mittelwerte der T1-Relaxationszeiten für die Segmente der basalen und medialen Schichten ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 16: Vergleich der T1-Relaxationszeiten für die beiden angewandten Kontrastmittel

	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p-Wert</b>
Segment 1 Gadobutrol (Gadovist)	451,7	21,68	416,93	490,02	>0,05
Segment 1 Gadoteridol (Prohance)	455,39	28,42	417,16	501,2	
Segment 2 Gadobutrol (Gadovist)	447,05	21,31	396,32	481,32	>0,05
Segment 2 Gadoteridol (Prohance)	442,31	25,35	409,36	479,2	
Segment 3 Gadobutrol (Gadovist)	451,77	28,47	383,87	486,4	>0,05
Segment 3 Gadoteridol (Prohance)	442,08	27,76	383,17	473,81	
Segment 4 Gadobutrol (Gadovist)	439,95	27,36	379,08	483,32	>0,05
Segment 4 Gadoteridol (Prohance)	437,42	23,85	397,65	486,89	
Segment 5 Gadobutrol (Gadovist)	453,63	26,66	413,23	503,58	>0,05
Segment 5 Gadoteridol (Prohance)	455,01	35,05	394,87	514,51	
Segment 6 Gadobutrol (Gadovist)	458,41	24,14	409,82	492,86	>0,05
Segment 6 Gadoteridol (Prohance)	458,34	28,27	405,99	490,51	
Segment 7 Gadobutrol (Gadovist)	455,5	24,37	391,74	470,23	>0,05
Segment 7 Gadoteridol (Prohance)	441,03	26,77	374,9	481,5	
Segment 8 Gadobutrol (Gadovist)	409,07	28,09	371,3	464,79	<b>0,015</b>
Segment 8 Gadoteridol (Prohance)	430,75	20,27	394,86	467,84	
Segment 9 Gadobutrol (Gadovist)	448,04	25,73	392,97	488,23	>0,05
Segment 9 Gadoteridol (Prohance)	434,12	25,67	373,31	465,63	
Segment 10 Gadobutrol (Gadovist)	443,75	24,79	410,19	487,06	>0,05
Segment 10 Gadoteridol(Prohance)	439,96	26,3	390,75	475,23	
Segment 11 Gadobutrol (Gadovist)	449,78	26,82	416,43	506,95	>0,05
Segment 11 Gadoteridol(Prohance)	444,08	36,76	351,02	506,25	
Segment 12 Gadobutrol (Gadovist)	430,23	25,77	404,79	490,31	>0,05
Segment 12 Gadoteridol(Prohance)	438,64	24,48	397,36	472,66	

In der segmentweisen Gegenüberstellung zeigte der Mann-Whitney-Test für das Segment 8 einen p-Wert = 0,015. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die T1-Relaxationszeit in Segment 8 in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel. Diese ist in der Gruppe der mit Gadobutrol untersuchten Gruppen im Durchschnitt um 21,68 ms kürzer als in der mit Gadoteridol untersuchten Probandengruppe.

Für alle anderen Segmente ergab der Mann-Whitney-Test einen p-Wert > 0,05, so dass für diese Segmente ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der T1-Relaxationszeiten in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel ausgeschlossen werden konnte.

#### 4.2.8 Einfluss des Kontrastmittels auf das Extrazelluläre Volumen (ECV)

Bei der schichtweisen Gegenüberstellung des ECV zeigt der Mann-Whitney-Test sowohl in der basalen (p=0,003) als auch in der medialen Schicht (p=0,002) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem in der Untersuchung angewandten Kontrastmittel. Dabei zeigt sich eine signifikant kleineres ECV in den mit Gadobutrol untersuchten Schichten.

Ein Vergleich der einzelnen ECV-Werte für die apikale Schicht war nicht möglich, da für die mit Gadobutrol untersuchten Probanden (Messprotokoll 1) die Datenakquisition lediglich in der medialen und basalen Schicht erfolgte. Die Gegenüberstellung des ECV für die basale und die mediale Schicht ist in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Schichtweise Gegenüberstellung des ECV bei Anwendung unterschiedlicher Kontrastmittel

	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p-Wert</b>
basal Gadobutrol (Gadovist)	21,81	2,16	18,01	26,2	0,003
basal Gadoteridol (Prohance)	24,57	3,68	14,73	32,31	
medial Gadobutrol (Gadovist)	23,86	2,93	20,88	32,8	0,004
medial Gadoteridol (Prohance)	26,3	2,2	23,31	30,52	

Bei dem segmentbezogenen Vergleich des ECV ergibt der Mann-Whitney-Test für alle Segmente ( $p < 0,05$ ) einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel. Lediglich in Segment 10 fehlt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem ECV und dem angewandten Kontrastmittel ( $p > 0,116$ ).

Bei den mit Gadobutrol untersuchten Probanden ist in allen Segmenten das ECV statistisch signifikant kleiner als bei den Probanden, die mit Gadoteridol untersucht wurden. Einen Überblick geben die beiden folgenden Bull's eye plots wieder.

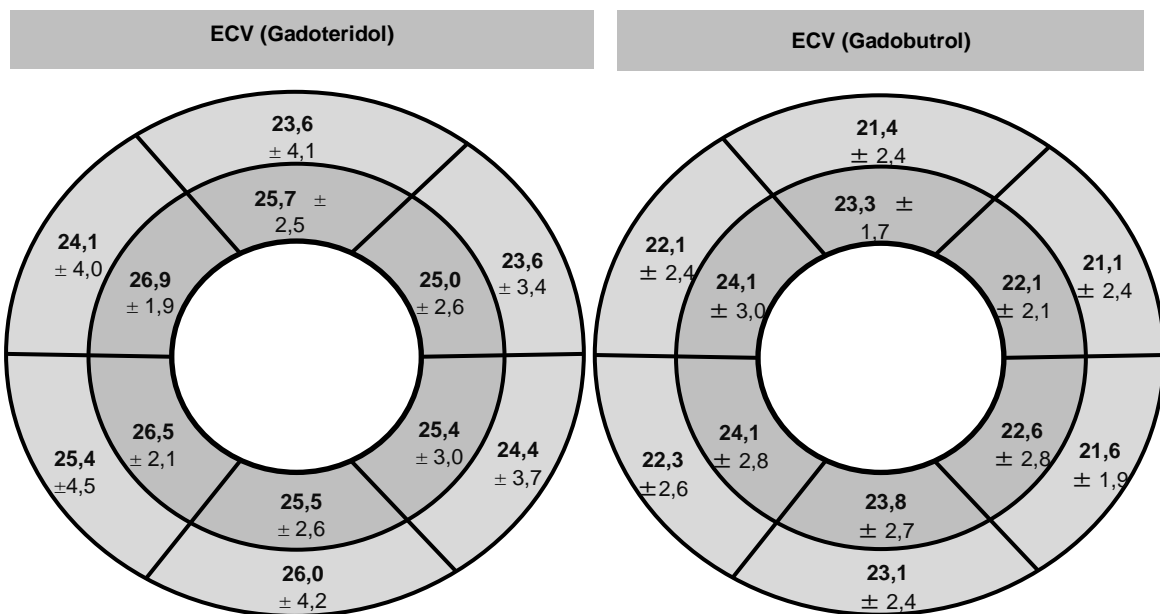


Abbildung 15: Bull's eye plot zur Gegenüberstellung des durchschnittlichen ECV für die einzelnen Segmente in Abhängigkeit von dem Kontrastmittel

#### 4.2.8.1 Intraobservervariabilität

Zur Beurteilung der Intraobservervariabilität konnten insgesamt 262 Wertpaare, darunter 129 nativ und 133 nach Kontrastmittelapplikation ausgewertete Wertpaare, nach Berechnung der Differenz sowie der Mittelwerte, der weiteren statistischen Analyse zugeführt werden.

#### 4.2.8.1.1 Intraobservervariabilität nativ

Der für die Mittelwertdifferenz durchgeführte Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen zeigt einen p-Wert > 0,05. Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied für die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten vom gleichen Untersucher ermittelten T1-Relaxationszeiten.

Den Grad der Korrelation zeigen die Bland-Altman-Analyse sowie die Korrelationsanalyse nach Spearman.

Dabei beträgt die Mittelwertdifferenz in der Bland-Altman-Analyse 0,46 ms ± 5,98 SD (Grenzen der Übereinstimmung von -11,26 ms bis 12,18 ms).

Ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $r = 0,964$  und ein p-Wert < 0,001 zeigen einen starken, signifikanten linearen Zusammenhang der vom selben Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelten nativen T1-Relaxationszeiten.

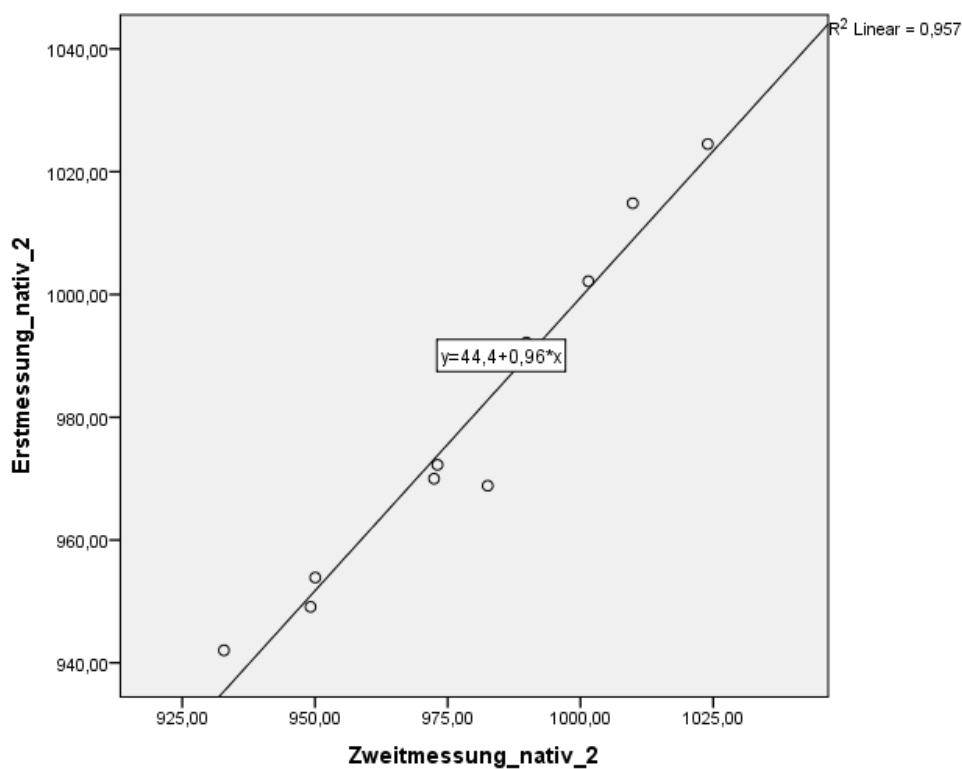


Abbildung 16 Abbildung : Streudiagramm zur Korrelation nach Spearman (Intraobserver nativ)

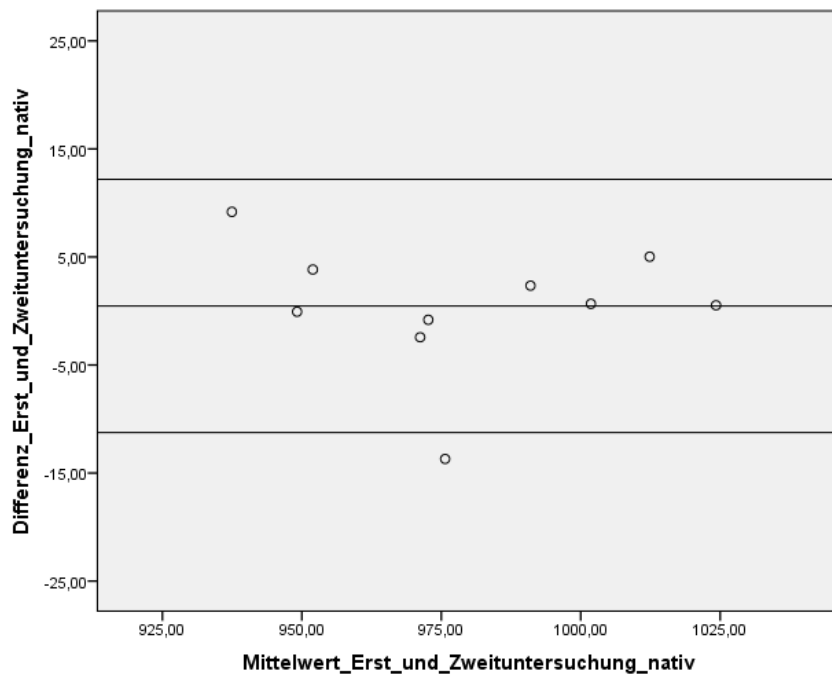


Abbildung 17 Abbildung : Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse (Intraobserver nativ)

#### 4.2.8.1.2 Intraobservervariabilität nach Kontrastmittelapplikation

Der für die, nach Kontrastmittelapplikation ermittelte Mittelwertdifferenz der T1-Relaxationszeiten durchgeführte Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen zeigte einen p-Wert > 0,05. Somit besteht kein signifikanter Unterschied für die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten vom gleichen Untersucher ermittelten T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelapplikation.

Den Grad der Korrelation zeigen die Bland-Altman-Analyse sowie die Korrelationsanalyse nach Spearman.

Dabei beträgt die Mittelwertdifferenz in der Bland-Altman-Analyse  $1,41 \text{ ms} \pm 8,01 \text{ SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung von  $-14,29 \text{ ms}$  bis  $17,10 \text{ ms}$ ).

Ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von  $r = 0,867$  und ein p-Wert  $< 0,002$  zeigen einen starken, signifikanten linearen Zusammenhang der vom selben Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelten nativen T1-Relaxationszeiten.

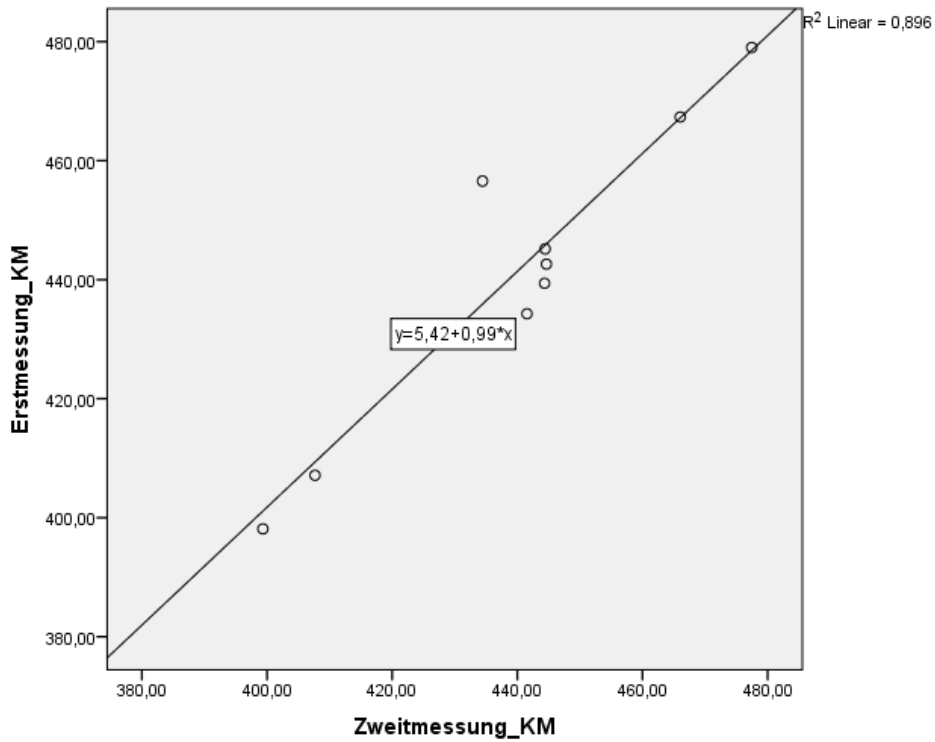


Abbildung 18: Streudiagramm zur Korrelation nach Spearman (Intraobserver post KM)

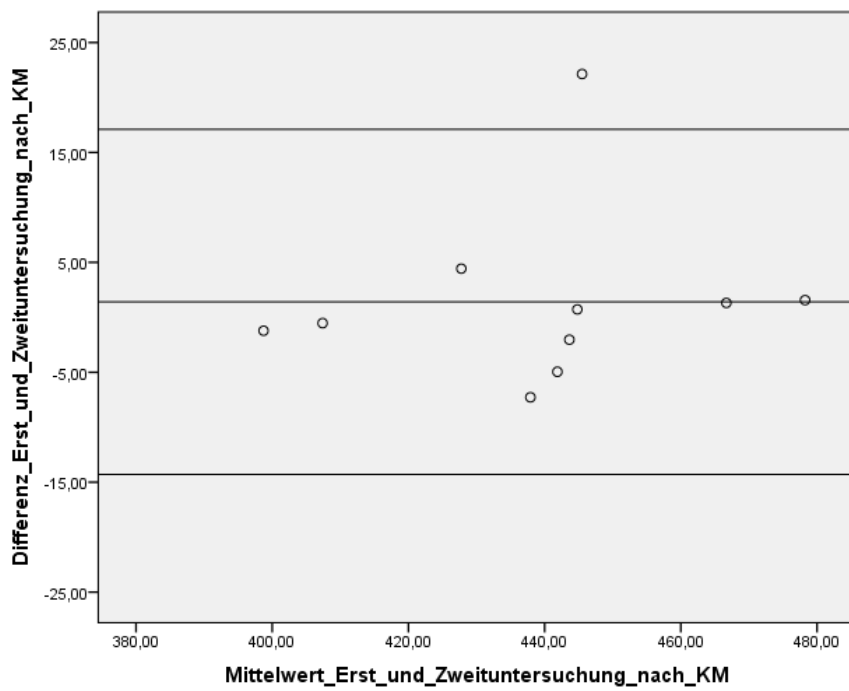


Abbildung 19: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse (Intraobserver post KM)

#### 4.2.8.2 Interobservervariabilität

Zur Beurteilung der Interobservervariabilität hinsichtlich der ausgewerteten T1-Zeiten konnten insgesamt 257 Wertpaare herangezogen werden, davon 129 nativ und 128 nach Kontrastmittelapplikation ( $\text{delay} \geq 10 \text{ min.}$ ). Es wurde die Differenz sowie die Mittelwerte der entsprechenden Wertpaare berechnet.

##### 4.2.8.2.1 Interobservervariabilität nativ

Der für die Mittelwertdifferenz durchgeführte Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen ergab einen  $p\text{-Wert} > 0,5$ . Somit besteht bei den von zwei unterschiedlichen Untersuchern ermittelten T1-Relaxationszeiten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Stärke der Übereinstimmung sowie des linearen Zusammenhanges zeigen die Korrelationsanalyse nach Spearman und die Bland-Altman-Analyse.

Ein Korrelationskoeffizient  $r > 0,91$  und ein  $p\text{-Wert} < 0,001$  zeigen einen starken linearen Zusammenhang zwischen den Messergebnissen der verschiedenen Untersucher.

Die Mittelwertdifferenz in der Bland-Altman-Analyse beträgt  $0,82 \text{ ms} \pm 9,0 \text{ ms SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung von  $-16,82 \text{ ms}$  bis  $18,46 \text{ ms}$ ).

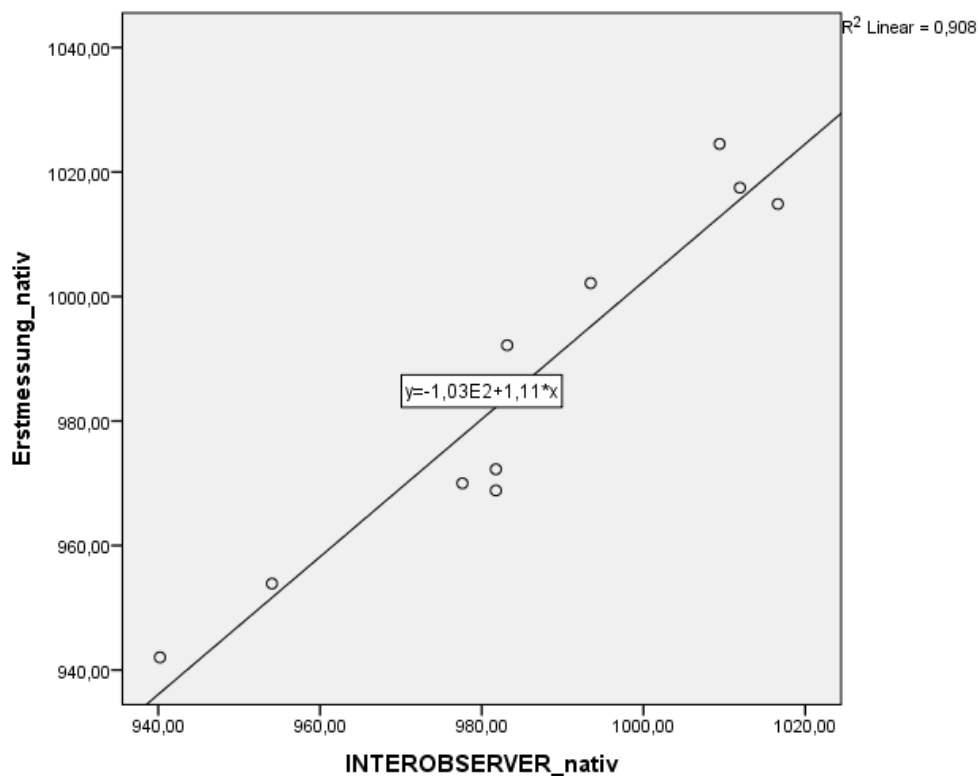


Abbildung 20: Streudiagramm zur Korrelation nach Spearman (Interobserver nativ)



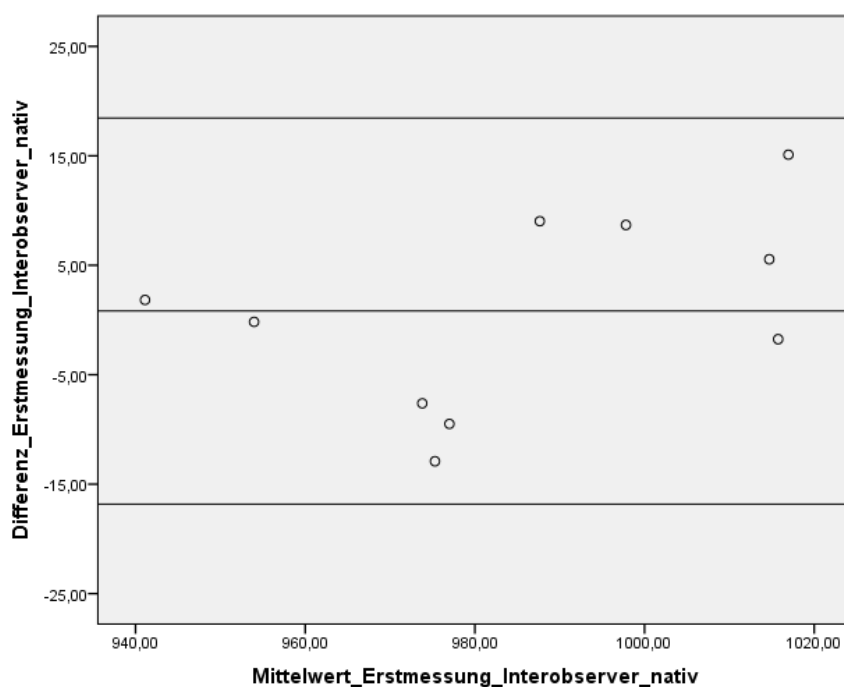


Abbildung 21: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse (Interobserver nativ)

#### 4.2.8.2.2 Interobservervariabilität nach Kontrastmittelapplikation

Der für die Mittelwertdifferenz durchgeführte Wilcoxon-Rangtest mit Vorzeichen ergab einen  $p\text{-Wert} > 0,5$ . Somit besteht bei den von zwei unterschiedlichen Untersuchern ermittelten T1-Relaxationszeiten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Stärke der Übereinstimmung sowie des linearen Zusammenhanges zeigen die Korrelationsanalyse nach Spearman und die Bland-Altman-Analyse.

Ein Korrelationskoeffizient  $r > 0,86$  und ein  $p\text{-Wert} < 0,002$  zeigen einen starken linearen Zusammenhang zwischen den Messergebnissen der verschiedenen Untersucher.

Die Mittelwertdifferenz in der Bland-Altman-Analyse beträgt  $3,24 \text{ ms} \pm 9,79 \text{ ms SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung von  $-15,95 \text{ ms}$  bis  $22,43 \text{ ms}$ ).

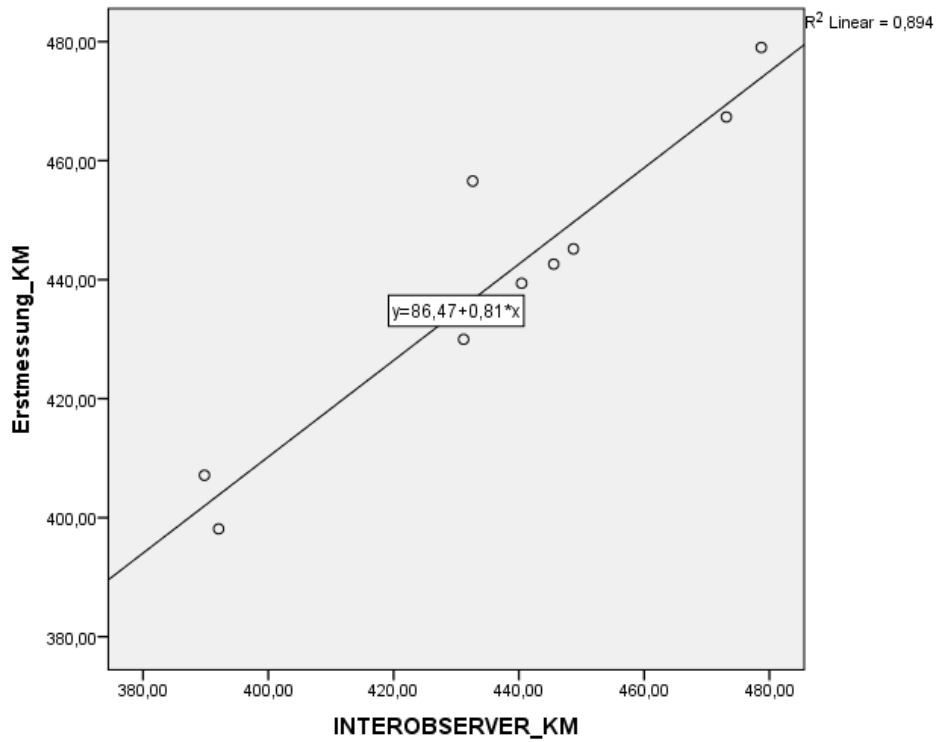


Abbildung 22 Streudiagramm zur Korrelation nach Spearman (Interobserver post KM)

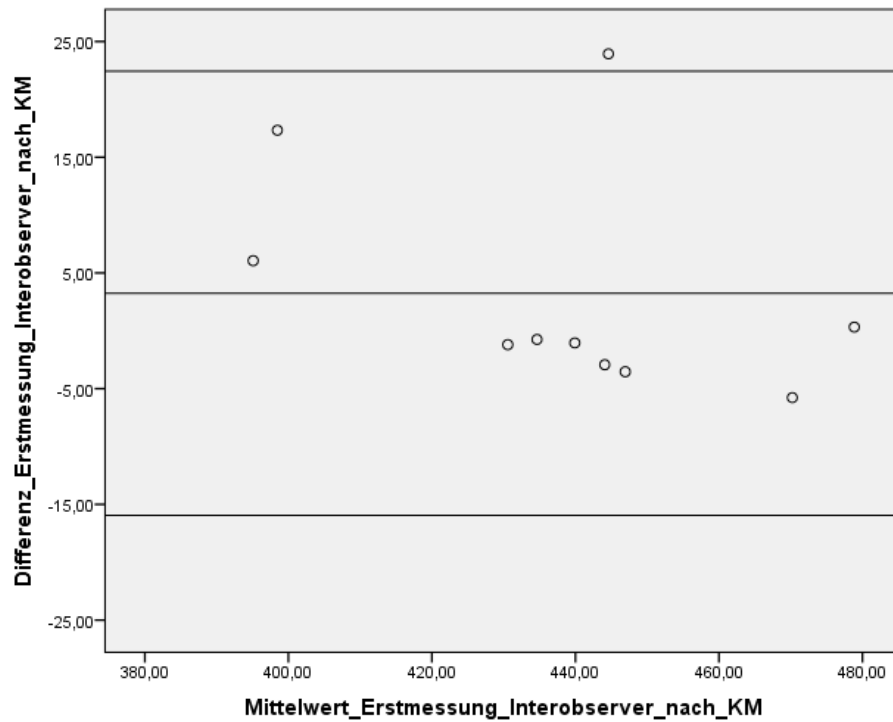


Abbildung 23: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse (Interobserver post KM)

### 4.3 Einfluss der Feldstärke auf das parametrische T1-Mapping (1,5 vs. 3 Tesla)

Um den Einfluss der Feldstärke zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Ergebnissen einer 3 Tesla-Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe (54) gegenübergestellt. Dabei standen die Untersuchungsdaten von 35 gesunden Probanden (1,5 Tesla) aus der vorliegenden Arbeit sowie Messwerte von 60 gesunden Probanden aus oben zitierte Arbeit (3 Tesla) zur Verfügung. Aufgrund der unterschiedlichen Probandencharakteristika wurde im Vorfeld eine alters- und geschlechtsadaptierte Einteilung vorgenommen. So konnten die Ergebnisse von 31 Probandenpaare der weiteren Analyse zugeführt werden.

#### 4.3.1 Vergleich der nativen T1-Relaxationszeiten

Einen Überblick über die eruierten Mittelwerte der schichtweise erfolgten Auswertung der T1-Relaxationszeiten gibt Tabelle 18 wieder.

Tabelle 18: Vergleich der T1-Relaxationszeiten 1,5 und 3 Tesla

<b>T1-Zeit (nativ)</b>	<b>1,5 Tesla</b>	<b>3 Tesla</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Basale Schicht</b>	991,2 ms ± 34	1157,1 ms ± 27	<0,001
<b>Mediale Schicht</b>	984,9 ms ± 33	1158,7 ms ± 28	<0,001
<b>Apikale Schicht</b>	974,2 ms ± 26	1180,6 ms ± 42	<0,001

Der Mann-Whitney-Test zeigt mit einem p-Wert<0,001 für alle drei Schichten einen statistisch signifikanten Unterschied der T1-Relaxationszeiten in Abhängigkeit von der äußeren Magnetfeldstärke. Dabei sind die T1-Relaxationszeiten an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen in der basalen Schicht um 165,9 ms, in der medialen Schicht um 173,8 ms und in der apikalen Schicht um 206,4 ms kürzer als an einem 3 Tesla-Tomographen.

### 4.3.2 Vergleich der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelapplikation

Der Mann-Whitney-Test ergab bei der schichtweisen Gegenüberstellung der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der äußeren Magnetfeldstärke (für alle Schichten  $p > 0,05$ ). Einen Überblick über die berechneten Mittelwerte gibt Tabelle 19 wieder.

Tabelle 19: Vergleich der T1-Relaxationszeiten 1,5 und 3 Tesla

T1-Zeit (post-KM)	1,5 Tesla	3 Tesla	p-Wert
Basale Schicht	449,2 ms $\pm$ 23,2	427,3 ms $\pm$ 27	$> 0,1$
Mediale Schicht	434,6 ms $\pm$ 29,2	411,2 ms $\pm$ 28	$> 0,1$
Apikale Schicht	422,9 ms $\pm$ 26	399,7 ms $\pm$ 42	$> 0,3$

### 4.3.3 Vergleich des Partitionskoeffizienten Lambda ( $\lambda$ )

In Tabelle wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen sowie die Minimal- und Maximalwerte der schichtweise ermittelten Werte des Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ ) aufgeführt.

Tabelle 20: Globaler Vergleich der  $\lambda$ -Werte für die Feldstärken 1,5 Tesla und 3 Tesla

Lambda ( $\lambda$ )	1,5 Tesla	3 Tesla	p-Wert
Basale Schicht	0,39 $\pm$ 0,05	0,42 $\pm$ 0,05	0,02
Mediale Schicht	0,43 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,04	0,065
Apikale Schicht	0,45 $\pm$ 0,07	0,46 $\pm$ 0,07	0,625

Die mittlere Differenz der  $\lambda$ -Werte für die verschiedenen Magnetfeldstärken (1,5 Tesla und 3 Tesla) liegt für die basalen Schichten bei 0,03. Für die medialen Schichten beträgt die mittlere Differenz 0,01 und für die apikalen Schichten ebenfalls 0,01.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt mit einem  $p=0,02$  einen statistisch signifikanten Unterschied der  $\lambda$ -Werte für die basale Schicht. Konsekutiv ist  $\lambda$  in den basalen Schichten an einem 1,5 Tesla Tomographen signifikant kleiner als an einem 3 Tesla Tomographen.

Ein von der Magnetfeldstärke abhängiger, statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der  $\lambda$ -Werte in den medialen ( $p=0,165$ ) und apikalen Schichten ( $p=0,641$ ) wurde ausgeschlossen.

#### **4.3.4 Einfluss von Kontrastmittel und Feldstärke auf die T1-Relaxationszeit und den Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ )**

Es erfolgte ein Vergleich der Probandengruppe 1 mit der Probandengruppe aus der 3 Tesla-Studie. Beide Probandengruppen wurden mit dem Kontrastmittel Gadobutrol untersucht. Hier zeigte der Mann-Whitney-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied in der T1-Relaxationszeit für die basale Schicht ( $p=0,123$ ). Ein grenzwertig signifikanter Unterschied konnte für die T1-Relaxationszeit der medialen Schicht nachgewiesen werden ( $p=0,048$ ).

Jedoch zeigte der Mann-Whitney-Test in der anschließend durchgeführten Gegenüberstellung des Partitionskoeffizienten für diese Probandengruppen sowohl für die basale ( $p<0,001$ ) als auch für die mediale Schicht ( $p=0,005$ ) signifikant differente Ergebnisse.

Anschließend erfolgte die statistische Gegenüberstellung der Ergebnisse, der Probandengruppe 2, die mit Gadoteridol untersucht wurde und der Probandengruppe, die mit Gadobutrol an einem 3 Tesla-Tomographen untersucht worden sind.

Hier zeigt der Kruskal-Wallis-Test weder in der basalen ( $p=0,186$ ) und medialen ( $p=0,087$ ), noch in der apikalen Schicht ( $P=0,398$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied der T1-Relaxationszeiten. Auch in der Gegenüberstellung der ermittelten Partitionskoeffizienten konnten keine signifikanten Unterschiede (basal  $p=0,394$ , medial  $p=0,978$  und apikal  $p=0,625$ ) nachgewiesen werden.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde parametrisches T1-Mapping bei gesunden Probanden nativ und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt und es wurden Zusammenhänge zwischen T1-Relaxationszeiten und endogenen Einflussfaktoren überprüft. Dazu erfolgte eine Einteilung der Probanden in zwei Gruppen, die mit unterschiedlichen Kontrastmitteln in unterschiedlichen Dosen untersucht wurden. Da die Probandengruppen gleichzeitig als Kontrollgruppen, für zwei in der AG laufende Studien dienen, erfolgte eine alters- und geschlechtsadaptierte Zuordnung in die unterschiedlichen Probandengruppen. Für die Datenakquisition wurden auf MOLLI-Sequenzen (37)(55) basierende, bewegungskorrigierte parametrische T1-Mapping-Sequenzen genutzt.

Es konnten Einflussfaktoren identifiziert werden, die die T1-Relaxationszeiten beeinflussen. So gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und den T1-Zeiten. Außerdem variiert die T1-Zeit innerhalb des Myokards des linken Ventrikels. Es konnte gezeigt werden, dass die spezifische Beeinflussung der T1-Relaxationszeiten unabhängig von den Kontrastmitteleigenschaften unter den verwendeten Bedingungen ist. Dagegen besteht eine deutliche Abhängigkeit der T1-Relaxationszeiten von der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes.

Interessant war des Weiteren, dass bei klinisch gesunden Probanden drei aufgrund unbekannter kardialer Pathologien „drop out“ gewertet werden mussten.

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen im Folgenden detailliert diskutiert werden.

### 5.1 Parametrische T1-Map nativ

Betrachtet man die nativdiagnostisch ausgewerteten Ergebnisse für das gesunde Probandenkollektiv, so beträgt die durchschnittliche T1-Relaxationszeit  $984,8 \pm 29$  ms. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit den, in unterschiedlichen Studien veröffentlichten, durchschnittlichen T1-Werten von  $950 \pm 21$  ms (56),  $968 \pm 32$  ms (57), und  $965 \pm 35$  ms (58), die mit analogen, ebenfalls auf MOLLI-Sequenzen beruhenden, Sequenzen an einem 1,5 Tesla Tomographen ermittelt wurden. Die Unterschiede der ermittelten Referenzwerte zeigen, dass diese abhängig von mehreren Einflussgrößen sind, unter anderem auch von der Beschaffenheit der entsprechenden Pulssequenz (59).

So wurde der oben genannte Wert von  $950 \pm 21$  ms, der mit 34,8 ms die größte Differenz zum Ergebnis dieser Arbeit aufweist, im Rahmen einer Multicenter-Studie mit 102 Probanden an einem Tomographen eines anderen Herstellers ermittelt (56). Außerdem wurden, im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit, lediglich die medialen Schichten zur parametrischen Auswertung herangezogen, die erfahrungsgemäß (siehe auch weiter unten) weniger artefaktanfällig sind. Ein weiterer Unterschied bestand, wie bereits erwähnt, in den herstellerbedingt differenten Sequenzen. So handelt es sich bei den genutzten Sequenzen um single breath-hold modified inversion recovery Look-Locker (MOLLI) – Sequenzen (56). Auch die Größe und Zusammensetzung des Probandengutes unterscheidet sich, so dass interindividuelle Unterschiede einen zusätzlichen Einfluss gehabt haben können. Es ist aber auch hervorzuheben, dass sich die durchschnittliche Differenz der T1-Zeit von 34,8 ms in einem sehr überschaubaren Rahmen bewegt.

Es wird aber auch deutlich, dass die in dieser Arbeit ermittelten Werte der nativen T1-Relaxationszeiten spezifisch für die entsprechende Probandengruppe zu dem entsprechenden Untersuchungszeitpunkt mit dem dazugehörigen Untersuchungsprotokoll ist (60). Dies wird unter anderem auch in den oben genannten Studien postuliert. Die in der vorliegenden Arbeit gezeigte Verteilung der T1-Werte innerhalb einer Spannweite von 868 bis 1133,3 ms zeigt wie stark die nativen T1-Relaxationszeiten interindividuell variieren und im Einzelfall sogar pathologisch anmuten können. So beträgt die in der Literatur angegebene durchschnittliche native T1-Relaxationszeit bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie  $1017 \pm 47$  ms (61) und für einen Morbus Fabry  $853 \pm 50$  ms (20).

Anhand der vorgestellten Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass es sinnvoll ist, eine nativ erstellte T1-Map zur Beurteilung myokardialer Veränderungen heranzuziehen, da eine T1-Relaxationszeit innerhalb der Standardabweichungen des ermittelten Mittelwertes mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit Gesunde erkennt. Bei klinisch Gesunden könnten außerhalb des Normwertbereiches liegende T1-Relaxationszeiten einen ersten Hinweis auf mögliche unbekannte Veränderungen des Myokards liefern. Insbesondere beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine intravenöse Kontrastmittelapplikation, ist die Methode des nativen T1-Mappings sinnvoll einsetzbar und könnte neben der Erstdiagnostik auch für Verlaufskontrollen myokardialer Veränderungen im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen dienen, ohne die Patienten den Risiken einer Kontrastmittelapplikation auszusetzen.

Da nicht alle Untersuchten mit außerhalb des Normwertbereiches liegenden T1-Relaxationszeiten auch pathologische Veränderungen des Myokards aufweisen, ist es wichtig weitere Einflussgrößen zu identifizieren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten signifikant kürzere T1-Relaxationszeit für die Segmente der basalen Schicht im Vergleich zur medialen und apikalen Schicht eruiert werden. Der zeitliche Unterschied zwischen basaler und medialer Schicht beträgt 6,3 ms und zwischen basaler und apikaler Schicht 17 ms. Bei dem Ergebnis ist zu beachten, dass bei lediglich 17 der 35 Probanden die apikalen Segmente untersucht wurden und nach Ausschluss von 16 Segmenten noch 52 apikale Segmente zur weiteren Auswertung und Analyse herangezogen werden konnten. Dem standen 200 Segmente in der basalen und 185 Segmente in der medialen Schicht gegenüber. Hier wird deutlich, dass die basalen Schichten die geringste und die apikalen Schichten die höchste Artefaktanfälligkeit aufweisen. Bedingt ist dies durch ein unmittelbares Aufliegen der Herzspitze auf dem Zwerchfell, welches während der Atmung besonders mobil ist. Eine Verbesserung könnte durch eine höhere zeitliche Auflösung mit schnelleren Sequenzen erreicht werden. Zudem sind die apikalen Schichten durch den insgesamt kleineren Durchmesser und das im Bereich der Herzspitze lokalisierte perikardiale Fettgewebe besonders Partialvolumeneffekten ausgesetzt.

Das Ergebnis steht im absoluten Gegensatz zu den, an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen ermittelten nativen T1-Relaxationszeiten (54), die für die apikale Schicht signifikant längere T1-Relaxationszeiten ergab. In der Studie (54) wurden die Segmente der apikalen Schichten von insgesamt 60 gesunden Probanden untersucht.

Hinzukommend zeigten sich in den segmentbezogenen Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede in den durchschnittlichen T1-Relaxationszeiten der anterioren und anterolateralen Segmente, sowohl in der basalen als auch in der medialen Schicht. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der oben genannten Studie an einem 3 Tesla Tomographen (54), die ebenfalls signifikant differente Ergebnisse für die anterioren Segmente aufwies. Analog zu der zitierten Arbeit könnte man das Ergebnis auf, insbesondere in diesem Areal häufig lokalisierte, Artefakte zurückführen. Es ist erwähnenswert, dass allein im anterioren Segment der medialen Schicht (Segment 7) 6 Segmente ausgeschlossen werden mussten (von insgesamt 51



ausgeschlossenen Segmenten). Betrachtet man die absoluten Zahlen der einzelnen Werte, so liegen diese trotz signifikanter Unterschiede, allesamt innerhalb des ermittelten Normwertbereiches. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass bei statistisch signifikanten schicht- und segmentbezogenen Unterschieden der nativen T1-Relaxationszeiten kein relevanter Einfluss auf den klinischen Alltag zu erwarten ist, da sich alle Ergebnisse innerhalb des Normwertbereiches bewegen,

Die signifikanten Unterschiede der T1-Zeiten, die an einem 3 Tesla Tomographen für den Bereich des Septums und der septumnahen Segmente nachgewiesen wurden (62), konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. So weisen in der vorliegenden Arbeit die septalen und paraseptalen Segmente signifikant höhere T1-Relaxationszeiten auf. In der zitierten Arbeit wurde zusätzlich zu der Untersuchung bei 3 T eine Probandengruppe an einem 1,5 T Tomographen untersucht (62). Bei den an bei 1,5 T untersuchten Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der septalen und septumnahen Segmente nachgewiesen werden. Somit divergiert das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zum Teil mit der zitierten Arbeit. Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass in der Arbeit von Kawel et al. (62) die Datenakquisition und folglich auch die Auswertung lediglich in den medialen Schichten erfolgte. Wertet man nur die medialen Schichten der Probanden dieser Arbeit aus, so deckt sich das Ergebnis mit den Ergebnissen von Kawel et al.

Es mussten insgesamt 10,4 % der Segmente in den nativen Maps ausgeschlossen werden, 7,4% aufgrund von Artefaktüberlagerungen und 3,0% aufgrund einer fehlerhaften Bewegungskorrektur. Damit liegt diese Arbeit mit der Anzahl von ausgeschlossenen Segmenten über der Anzahl anderer Arbeiten (37) (54) (62). Einer der Gründe hierfür liegt darin, dass nicht nur die generierten T1-Maps, sondern alle Rohbilder separat auf Artefakte überprüft wurden. So wurden Segmente ausgeschlossen, die in den T1-Maps zwar keine, dafür aber in den Rohbilddaten Artefakte aufwiesen. Dies steht im Gegensatz zu den Auswertungsmethoden der oben zitierten Arbeiten, in denen lediglich die generierte parametrische T1-Map auf Artefakte überprüft wurde.

In der Literatur sind die inferolateralen Segmente als besonders artefaktanfällig beschrieben (62) (63). Analog dazu gehört dieses Segment auch in der vorliegenden Arbeit, insbesondere in der medialen Schicht zu den häufiger ausgeschlossenen Segmenten. Die Anzahl der ausgeschlossenen Segmente ist als limitierender Faktor für die klinische Routinediagnostik zu werten. Nach Kontrastmittelapplikation mussten

insgesamt weniger Segmente (6,4%) ausgeschlossen werden. Durch eine weitere Verbesserung der Untersuchungstechnik des T1-Mapping könnte die Artefaktanfälligkeit reduziert werden. Auch eine Kombination mit anderen Mapping-Techniken, wie zum Beispiel dem T2-Mapping, könnten zu einer Verringerung der Einflüsse von Artefakten führen und zusätzlich ergänzende Informationen zu den Gewebeeigenschaften liefern.

## **5.2 Parametrische T1-Map nach Kontrastmittelapplikation**

Nach intravenöser Kontrastmittelapplikation konnten zwischen den einzelnen Schichten signifikante Unterschiede in den T1-Relaxationszeiten nachgewiesen werden. So nimmt die T1-Relaxationszeit von basal nach apikal deutlich ab. Eine gleichartige Abnahme wurde von Knobelsdorff et al. für die T1-Zeiten an einem 3 Tesla Tomographen ebenfalls beschrieben (54). Es bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der T1-Relaxationszeiten einzelner Segmente zueinander, wobei die T1-Zeiten für die septalen und paraseptalen Segmente signifikant kürzer waren als in den anderen Segmenten. Dies ist ebenfalls durch eine höhere, bewegungsbedingte Artefaktanfälligkeit zu erklären, steht aber im Gegensatz zu den in der Literatur angegebenen Ergebnissen (54) (62), in denen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten nachgewiesen werden konnten.

## **5.3 Extrazelluläres Volumen (ECV) und Partitionskoeffizient ( $\lambda$ )**

Sowohl die nativ als auch die kontrastmittelgestützt eruierten T1-Relaxationszeiten werden durch endogene und exogene Faktoren wie zum Beispiel Hämatokrit, Nierenfunktion und Messzeitpunkt nach Kontrastmittelapplikation beeinflusst (64). Einige der Einflussgrößen können durch die Berechnung des ECV eliminiert werden, so z.B. der Hämatokrit, die Herzfrequenz und die interindividuelle Geschwindigkeit der renalen Ausscheidung des Kontrastmittels(66).

Der durchschnittliche Mittelwert des Extrazellulären Volumens beträgt für die vorliegende Arbeit  $24,2 \pm 3,0$ , wobei das ECV von basal ( $23,1 \pm 3,3$ ) über medial ( $25,0 \pm 2,8$  nach apikal ( $27,1 \pm 4,7$ ) signifikant zunimmt. Der Mittelwert deckt sich mit den bisher veröffentlichten Werten von Dabir et al.  $25 \pm 4$  (56), Liu et al.  $27 \pm 3$  (67), und Wong et al.

24 ± 2 (46). Folglich kann man davon ausgehen, dass die ermittelten Referenzwerte für die ECV als zuverlässig und gut reproduzierbar einzustufen sind.

Die segment- und schichtweise erfolgte Auswertung der ECV sowie die anschließend durchgeführte statistische Analyse ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Segmenten oder Schichten am 1,5 Tesla-Tomographen. Ein Vergleich zwischen den Feldstärken war aufgrund fehlender Hämatokrit-Werte der Probanden aus der 3-Tesla Studie nicht möglich.

Aus diesem Grund wurde der Partitionskoeffizient für die Probandengruppen berechnet und den Ergebnissen der 3-Tesla-Studie gegenübergestellt.

#### **5.4 Altersabhängigkeit der parametrischen T1-Map**

Es konnte in diversen, zum Teil tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass ein zunehmendes Alter mit einer zunehmenden kardialen Fibrosierung einhergeht (68). Dieser Zusammenhang wurde in der Arbeit von Beliveau et al. (68) am Rattenmodell mit dem Late-Gadolinium-Enhancement nachgewiesen.

Die Frage, ob sich der altersabhängige Fibrosierungsgrad auch anhand der parametrischen T1-Relaxationszeiten ableiten lässt, wurde von Piechnik et al. (69) beantwortet. So konnte in der Arbeit nachgewiesen werden, dass ein alters- und geschlechtsabhängiger Zusammenhang für die T1-Relaxationszeit vorliegt. Es konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlichen T1-Relaxationszeiten bei Frauen unter 45 Jahren im Durchschnitt um 24 ms höher liegen als bei Männern derselben Altersgruppen (69). Über dieses Alter hinaus bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der T1-Relaxationszeiten zwischen Männern und Frauen (69). In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen, dass die mittlere T1-Relaxationszeit in der basalen Schicht zwischen den Altersgruppen 1 und 2 signifikant kürzer ist. Darüber hinaus ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Altersklasse und der T1-Relaxationszeit nachweisen.

In Zusammenschau mit der oben genannten Studie scheinen die Ergebnisse primär gegensätzlich zu sein. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass sich die Sequenzprotokolle unterscheiden. So wurden in der Arbeit von Piechnik et al. (69) shortened MOLLI-Sequenzen (70) benutzt, in der vorliegenden Arbeit hingegen MOLLI-Sequenzen (55).

Bei dem Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen oben genannter Arbeit muss außerdem noch Folgendes berücksichtigt werden. So handelt es sich bei der oben genannten Studie (69) um einen Multi-Center-Studie mit einer folglich hohen Anzahl an Probanden (n=342, davon 172 Frauen und 170 Männer) im Alter von 11-69 Jahren. In der vorliegenden Arbeit wurden 35 Probanden in 3 Altersgruppen eingeteilt, wobei die geschlechtsspezifische Einteilung aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich war. So handelt es sich bei dem überwiegenden Anteil der Probanden aus der Altersgruppe 1 um Männer, wohingegen in der Altersgruppe 2 vor allem Frauen vertreten sind.

### **5.5 Altersabhängigkeit des Extrazellulärem Volumens**

Neilan et al. (71) konnten die These eines Zusammenhanges zwischen Alter und ECV in einer tierexperimentellen Arbeit mit Mäusen nachweisen. So zeigten sie, dass die ECV mit zunehmendem Alter ansteigt. Einen auf humaner MRT-Bildgebung und T1-Mapping-Daten beruhenden, altersabhängigen Zusammenhang mit der ECV konnten Ugander et al. (63) nachweisen. Sie zeigten, dass mit der Zunahme des Lebensalters auch die ECV ansteigt. Um einen analogen Zusammenhang für die Probandengruppe der vorliegenden Arbeit nachzuweisen, wurden die ECV-Werte in Abhängigkeit von der Altersgruppe gegenübergestellt. Es zeigte sich für die Probandengruppe der vorliegenden Arbeit eine statistisch signifikant geringere ECV zwischen den Altersklassen 1 und 2 für die basale Schicht.

Diese beiden Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der Probandenzahlen. So wurden von Ugander et al. (63) lediglich 11 gesunde Probanden als Kontrollgruppe untersucht. Ferner erfolgte keine weitere Einteilung der Probanden in Altersgruppen. Außerdem musste, analog zu der vorliegenden Arbeit, ebenfalls auf eine geschlechterspezifische Einteilung verzichtet werden.

Klinisch relevant könnte dieses Ergebnis sein, da es ebenfalls auf einen altersabhängigen Zusammenhang deutet. Die signifikanten Unterschiede liegen, sowohl in der oben zitierten als auch in der vorliegenden Arbeit, im mittleren Lebensalter. Zusammenfassend kann man sagen, dass das Ergebnis dieser Arbeit in Synopsis mit den zitierten Arbeiten auf einen physiologischen, basal beginnenden Fibrosierungsprozess hinweist, der im mittleren Lebensalter beginnt.

## **5.5.1 Einfluss des Kontrastmittels auf das parametrische T1-Mapping**

### **5.5.1.1 Einfluss des Kontrastmittels auf die T1-Relaxationszeit**

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 18 Probanden die T1-Relaxationszeiten 15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation von 0,15 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht untersucht. Für die zweite Probandengruppe mit 17 Teilnehmern wurden die T1-Zeiten 12 Minuten nach intravenöser Verabreichung von 0,2 mmol Gadoteridol pro kg Körpergewicht bestimmt. Obwohl in dieser Arbeit unterschiedliche Kontrastmittel in unterschiedlichen Dosierungen appliziert wurden und die Datenakquisition zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Kontrastmittelapplikation erfolgte, zeigten die gemessenen T1-Relaxationszeiten, bis auf Segment 8, keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von dem angewandten Kontrastmittel. Dies steht im Gegensatz zu bisher postulierten Aussagen, die besagen, dass die Kontrastmittelmenge und der Messzeitpunkt Einfluss auf die gemessene T1-Relaxationszeit haben (32). Auch Kawel et al. (72) konnten nachweisen, dass sich die gemessenen T1-Relaxationszeiten für zwei verschiedene Kontrastmittel in unterschiedlichen Dosen unterscheiden und dass der Zeitpunkt der Messung nach Kontrastmittelapplikation ebenfalls Einfluss auf die T1-Zeit haben.

Gründe für die Divergenz der Ergebnisse dieser Arbeit zu den bereits veröffentlichten Ergebnissen könnten unter anderem darin liegen, dass im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, Kawel et al. dieselben Probanden mit zwei unterschiedlichen Kontrastmitteln untersucht haben, also intraindividuelle Unterschiede nachgewiesen haben. Dies stellt auch eine Stärke der Arbeit von Kawel et al. dar, die hinsichtlich dessen einen Vorteil gegenüber der vorliegenden Arbeit aufweist. Im Unterschied wurden die Bilddaten von Kawel et al. allesamt an einem 3 Tesla Tomographen akquiriert und die T1-Zeiten lediglich in den medialen Schichten eruiert.

Wie weiter oben bereits erwähnt, sind die an das Gadolinium gebundenen Liganden verantwortlich für die Kontrastmitteleigenschaften. So wird auch die Relaxivität des Kontrastmittels sowie die renale Clearance durch die Liganden bestimmt (23). Außerdem ist bekannt, dass die Feldstärke die Relaxivität des Kontrastmittels beeinflusst (24) (25). Dass die Relaxationszeiten von der Relaxivität der einzelnen Kontrastmittel abhängig ist, wurde in vielen Arbeiten bereits gezeigt (25) (24). Diese Aussagen können auch als Erklärungsansatz für diese Arbeit dienen. So ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Relaxivitäten der Kontrastmittel durch die verschiedenen Dosen ausgeglichen werden.

Wie bereits veröffentlicht (26) kann die Relaxationszeit in Kenntnis der Relaxivität und der entsprechenden Dosierung errechnet werden. Das Ergebnis dieser Arbeit scheint zu bestätigen, dass sich die zu erwartenden unterschiedlichen Relaxationszeiten durch die unterschiedlichen Dosierungen der verschiedenen Kontrastmittel und Feldstärken angleichen.

Es wäre hinsichtlich einer eindeutigen diagnostischen Aussage von entscheidender Bedeutung gewesen, die unterschiedlichen Kontrastmittel-Untersuchungen an denselben Probanden durchzuführen. Jedoch sollte dabei das Risiko einer wiederholten Kontrastmittelverabreichung berücksichtigt werden. So ist allgemein bekannt, dass die Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu unerwünschten Unverträglichkeitsreaktionen (73) und allergischen Reaktionen (74) führen können. Auch wenn allergische Reaktionen bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, im Vergleich zu den jodhaltigen, in der Computertomographie angewandten Kontrastmitteln, nicht so häufig vorkommen (75), sollte auf eine bewusste Gefährdung gesunder Probanden verzichtet werden.

Der signifikante Unterschied in Segment 8 lässt sich in diesem Zusammenhang nicht eindeutig erklären. Eine mögliche Ursache könnte die Septumnähe und die daraus resultierende Überlagerung durch Bewegungsartefakte sein. Jedoch ist die Anzahl der ausgeschlossenen Segmente nicht besonders hoch, so dass es sich vor allem um visuell nicht nachweisbare Bewegungsartefaktüberlagerungen handeln sollte. Es sei auch zu erwähnen, dass die Mittelwertdifferenz zwischen den T1-Relaxationszeiten lediglich 21,68 ms für die verschiedenen Kontrastmittel beträgt und im klinischen Alltag keine größere Relevanz besitzen dürfte.

#### **5.5.1.2 Einfluss des Kontrastmittels auf das Extrazellulären Volumen**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den ECV-Werten in Abhängigkeit von dem Kontrastmittel gibt. Dies deckt sich mit den Aussagen anderer Arbeiten (63), die selbst bei variierenden T1-Zeiten über die Zeit eine Konstanz der ECV über die Zeit nachgewiesen haben. Dabei lag die Begründung für die variierenden T1-Zeiten in einer über die Zeit erfolgenden Ausscheidung des Kontrastmittels über die Nieren. Kawel et al. konnten in ihrer Arbeit einen nur geringen Anstieg der ECV im zeitlichen Verlauf nachweisen (72). Die Messungen in dieser Studie wurden über einen größeren Zeitraum erfasst, in denen bis

zu 45 Minuten nach KM-Applikation Messungen durchgeführt wurden. Das Ergebnis belegt aber auch, dass das ECV über längere Zeit konstant bleibt und somit der genauere und zusätzlich kontrastmittel- und zeitunabhängigere Parameter ist.

### **5.5.2 Untersucherabhängigkeit**

Eine hohe Übereinstimmung zeigten die von verschiedenen Untersuchern quantifizierten T1-Relaxationszeiten nativ und nach Kontrastmittelapplikation (Interobserver). Auch die zu unterschiedlichen Zeitpunkten vom gleichen Untersucher ermittelten Werte wiesen eine hohe Übereinstimmung auf. Die Unterschiede zwischen den nativen und nach Kontrastmittelverabreichung gemessenen Werten variieren nur gering. Dieses Ergebnis deckt sich sowohl mit den ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe beobachteten Resultaten (76) als auch mit den Ergebnissen anderer Arbeiten. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die zur Bestimmung der T1-Relaxationszeiten angewandte Methodik neben Objektivität auch ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit mit sich bringt.

### **5.6 Einfluss der Feldstärke auf die T1-Relaxationszeiten und den Partitionskoeffizienten unter Berücksichtigung der Altersklasse, des Geschlechtes und des angewandten Kontrastmittels**

Primär wurden für die Vergleichbarkeit der beiden Probandengruppen der unterschiedlichen Feldstärken alters- und geschlechtsadaptierte Probandenpaare gebildet. In der anschließenden Analyse konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den nativen T1-Relaxationszeiten an einem 1,5 und 3 Tesla MR-Tomographen nachgewiesen werden. Die nativen T1-Relaxationszeiten an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen sind insgesamt kürzer als die T1-Zeiten an einem 3 Tesla-Tomographen. Jedoch weisen die nach Kontrastmittelgabe schichtweise gegenübergestellten T1-Zeiten keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke auf. Der schichtweise Vergleich des durchschnittlichen Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ -Wert) zeigt für die basale Schicht signifikant differente Werte, für die mediale und apikale Schicht besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Abhängigkeit der nativen T1-Relaxationszeit von der Magnetfeldstärke ist schon seit längerem bekannt (59) (62) (77), so dass dieses Ergebnis im Einklang mit den veröffentlichten Ergebnissen steht.

Die Tatsache, dass für die T1-Zeiten nach Kontrastmittelapplikation kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, scheint im Gegensatz zu den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen zu stehen. Viele Arbeiten postulieren auch für die T1-Zeiten nach Kontrastmittelverabreichung signifikant höhere T1-Relaxationszeiten (59)(62). Möglicherweise lässt sich das Ergebnis durch die uneinheitliche Verteilung der Probanden innerhalb der Gruppe für die Feldstärke 1,5 Tesla begründen. So wurden innerhalb dieser Gruppe unterschiedliche Kontrastmittel appliziert und zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Es ist bekannt, dass der Partitionskoeffizient ( $\lambda$ ) im Gegensatz zur T-Relaxationszeit unabhängig von der Magnetfeldstärke und dem angewandten Kontrastmittel ist (62) (72) (78). Aus diesem Grund wurden für die Vergleichbarkeit der Studiengruppen für alle Probanden die  $\lambda$ -Werte berechnet und gegenübergestellt. Überraschenderweise scheint es in der basalen Schicht signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke zu geben. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei dem signifikanten Unterschied im Durchschnitt um eine absolute Differenz von 0,03 handelt, die im klinischen Alltag keine relevante Rolle spielen dürfte. Es konnten in dieser Arbeit somit die Postulate vorangegangener Arbeiten bestätigt werden, die aussagen, dass mit dem Partitionskoeffizienten ( $\lambda$ ) die Feldstärke bis zu einem gewissen Grad berechnet werden kann und somit ein orientierender Vergleich zwischen unterschiedlichen Feldstärken und Kontrastmitteln möglich ist.

## **5.7 Fazit**

Die Bestimmung von allgemeingültigen T1-Relaxationszeiten als Referenzwerte und die Beurteilung des Einflusses gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ist eine Voraussetzung für die Interpretation pathologischer Werte im Rahmen eines myokardialen T1-Mappings. Allerdings bleibt es weiterhin eine Herausforderung Referenzwerte innerhalb eines engen Normbereiches zu definieren, da der Einfluss unterschiedlicher endogener und exogener Einflussgrößen noch nicht vollständig geklärt ist. Der Nachweis eines altersabhängigen Anstieges der T1-Relaxationszeit in der basalen Schicht deutet auf, in der basalen Schicht beginnende, fibrotische Veränderungen des Myokards hin. Unterschiede in den



myokardialen T1-Zeiten nach Kontrastmittelapplikation und der ECV lassen sich trotz unterschiedlicher Kontrastmittelarten und -dosen lediglich in einzelnen Segmenten nachweisen. Die Relaxivität der Kontrastmittel und die differierenden Kontrastmitteldosen und Messzeiten nach Kontrastmittelapplikation scheinen sich in dem Probandenkollektiv überwiegend auszugleichen. Die in dieser Arbeit ermittelten T1-Relaxationszeiten der gesunden Probanden können nicht auf unterschiedliche Techniken oder andere Probandenkollektive übertragen werden. Die hohe Intra- und Interobserverkorrelation legen nahe, dass die Methode selber ein hohes Potenzial in sich birgt, so dass eine Einführung in die klinische Routine, nach technischer Optimierung und Standardisierung, erfolgen könnte.

## **5.8 Einschränkungen**

Die Probandenanzahl in dieser Studie ist relativ gering (n=35), spiegelt aber die in der aktuellen Literatur beschriebenen Probandenkollektive wider.

Ferner handelt es sich um eine Single-Center-Studie, in der die Datenakquisition an einem Gerät mit bestimmten Sequenzparametern erfolgte. Die ermittelten Ergebnisse können also nur für diese Probandengruppe, an dem Tomographen (Hersteller), mit den angewandten Sequenzparametern zum entsprechenden Untersuchungszeitpunkt gelten. Es handelt sich somit nicht um allgemeingültige oder global repräsentative Ergebnisse.

Außerdem war es leider nicht möglich eine völlige Übereinstimmung der Altersgruppen und der Geschlechtsverteilung zwischen den Feldstärken zu erreichen. So war das Gleichgewicht in der Altersgruppe 1 deutlich zugunsten der männlichen und in den Altersgruppen 2 und 3 deutlich zugunsten der weiblichen Probanden verschoben.

Eine weitere Einschränkung war die zu unterschiedlichen Zeiten erfolgte Kontrastmittelapplikation (Messprotokoll 1 nach 10 Minuten und Messprotokoll 2 nach 10-15 Minuten). Der Grund hierfür liegt darin, dass die beiden Probandengruppen zwei unterschiedlichen Studien als Kontrollgruppen dienten (51)(52).

## 5.9 Ausblick

Das T1-Mapping sowie die Bestimmung des extrazellulären Volumens stellen Parameter für die Identifizierung und Quantifizierung globaler und diffuser Myokardveränderungen dar. Diese Parameter bieten das Potential frühe Stadien einer myokardialen Beteiligung im Rahmen von Grunderkrankungen zu diagnostizieren. Neben einer frühzeitigen Diagnose wären auch eine objektive Verlaufsbeurteilung und eine Prognoseabschätzung möglich. Die Parameter könnten ebenso für das Therapiemonitoring eingesetzt werden.

Um das T1-Mapping im klinischen Alltag für die Diagnostik einsetzen zu können ist es erforderlich weitere Hürden und Herausforderungen zu beseitigen, die das T1-Mapping und die Bestimmung des ECV aufweisen. So sollte es Ziel sein, eine zunehmende Robustheit dieser Sequenzen durch das Erkennen und Beseitigen von störenden Einflussgrößen zu erreichen. So sollten vor allem klinisch gesunde Probanden, die deutlich höhere oder niedrigere T1-Relaxationszeiten aufweisen, auf weitere morphologische und funktionelle Besonderheiten hin untersucht werden. Außerdem sollten zukünftige Studien, unter Beachtung identisch anzuwendender Untersuchungsprotokolle, multizentrischer angeordnet und auf Verlaufsuntersuchungen derselben Probanden ausgelegt sein.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aktueller Deutscher Herzbericht 2014 – Erfolgreiche Herzmedizin: Herzinfarktsterblichkeit stark gesunken – kardiologische Versorgung auf hohem Niveau. <http://www.herzstiftung.de/pdf/presse/herzbericht-2014-dgk-pm.pdf>
2. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343 (20):1445–53.
3. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361(9355):374–9.
4. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, Dyke CK, Thorgeirsson G, Eiriksdottir G, Launer LJ, Gudnason V, Harris TB, Arai AE. Prevalence and Prognosis of Unrecognized Myocardial Infarction Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Older Adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012; 308(9):890.
5. Wong TC, Piehler K, Puntill KS, Moguillansky D, Meier CG, Lacomis JM, Kellman P, Cook SC, Schwartzman DS, Simon MA, Mulukutla SR, Schelbert EB. Effectiveness of late gadolinium enhancement to improve outcomes prediction in patients referred for cardiovascular magnetic resonance after echocardiography. *Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):6.
6. Cheong BY, Muthupillai R, Wilson JM, Sung A, Huber S, Amin S, Elayda MA, Lee VV, Flamm SD. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: Survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 2009;120(21):2069–76.
7. Durmus T, Schilling R, Doebelin P, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Wagner M. Gadobutrol for Magnetic Resonance Imaging of Chronic Myocardial Infarction. *Invest Radiol.* 2012;47(3):183–8.
8. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94(12):3318–26.
9. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(4):653–8.
10. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(23):2614–62.

11. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *Fortschr Roentgenstr.* 2015;760–70.
12. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:54.
13. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kühne T, Lotz J, Maintz D, Mahrholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG / DGK / DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Kardiologe* 2012 · 6:105–125.
14. Müller KA, Müller I, Kramer U, Kandolf R, Gawaz M, Bauer A, Zuern CS. Prognostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed non-ischemic cardiomyopathy: cohort study. *PLoS One* 2013;8(2):e57077.
15. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(4):370–7.
16. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, Appelbaum E. Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology* 2011;258(1):128–33.
17. Hammar P, Nordenskjöld AM, Lindahl B, Duvernoy O, Ahlström H, Johansson L, Hadziosmanovic N, Bjerner T. Unrecognized myocardial infarctions assessed by cardiovascular magnetic resonance are associated with the severity of the stenosis in the supplying coronary artery. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):98.
18. Blalock SE, Banka P, Geva T, Powell AJ, Zhou J, Prakash A. Interstudy variability in cardiac magnetic resonance imaging measurements of ventricular volume, mass, and ejection fraction in repaired tetralogy of Fallot: a prospective observational study. *J Magn Reson Imaging* 2013;38(4):829–35.
19. Wassmuth R, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Gruettner H, Utz W, Schulz-Menger J. Cardiac magnetic resonance imaging of congenital bicuspid aortic valves and associated aortic pathologies in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(6):673–9.
20. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Kellman P, Elliott PM, Herrey AS, Moon JC Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Dec 5;16:99
21. Rodgers CT, Robson MD. Cardiovascular Magnetic Resonance: Physics and Terminology. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 Nov;54(3):181–90.

22. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010 Nov; 30;12:71.
23. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Spins und das MR-Phänomen. *Wie funktioniert MRI?* 6.Auflage Aufl. Springer Medizin Verlag; 2009. S. P.1–4.
24. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, Schick F. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in Human Blood Plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla, *Invest. Rad.;* 2006; 41(3):213-221
25. Rinck P, Muller R. Field strength and dose dependence of contrast enhancement by gadolinium-based MR contrast agents. *Eur Radiol* 1999;1004:998–1004.
26. Doeblin P, Schilling R, Wagner M, Luhur R, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Durmus T. Intraindividual comparison of T1 relaxation times after gadobutrol and Gd-DTPA administration for cardiac late enhancement imaging. *Eur J Radiol.* 2014 Apr;83(4):660-4
27. Grebe O, Paetsch I, Kestler HA, Herkommer B, Schnackenburg B, Hombach V, Fleck E, Nagel E. Optimal acquisition parameters for contrast enhanced magnetic resonance imaging after chronic myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003;5(4):575–87.
28. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891–903.
29. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1574–80.
30. Messroghli DR<sup>1</sup>, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med* 2007; 58(1):34–40.
31. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J. Schelbert Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:92.
32. Gai N, Turkbey EB, Nazarian S, van der Geest RJ, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA. T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: Adjustment for factors affecting interpatient comparison. *Magn Reson Med.* 2011;65(5):1407–15.
33. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):2.
34. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging;* 2011;4(11):1206–16.
35. Mohamed N, Nasr SH. Renal Amyloidosis. *Surg Pathol Clin;* 2014;7(3):409–25.

36. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T<sub>1</sub> mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141–6.
37. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T<sub>1</sub> mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(4):1081–6.
38. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, Kellman P, Arai AE, Bluemke DA. Myocardial T<sub>1</sub> and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):75.
39. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology* 2001;218(3):703–10.
40. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):891–903.
41. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: Preliminary validation in humans. *Circulation* 2010;122:138–44.
42. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991 Jun;83(6):1849-65.
43. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson*.2011;13(1):16.
44. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, Mudd JO, van der Geest RJ, Lima JA, Halushka MK, Bluemke DA. T<sub>1</sub> Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy. *Radiology* 2012;265(3):724–32.
45. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB. Association Between Extracellular Matrix Expansion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance and Short Term Mortality. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1206-16
46. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Shroff SG, Kuller LH, Schelbert EB. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(10):657-64.
47. Villari B, Vassalli G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM. Age Dependency of Left Ventricular Diastolic Function in Pressure Overload Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):181–6.

48. Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W, Strauer BE. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl D:17–23.
49. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J* 1980;44(4):433–43.
50. Maceira AM<sup>1</sup>, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111(2):186–93.
51. Schmacht L, Traber J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, Blaszczyk E, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Spuler S, Schulz-Menger J. Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 2 Patients With Preserved Ejection Fraction: Detection by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016 Jul;9(7).
52. Johannes Schüler, André Rudolph, Luisa M Schmacht, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Matthias A Dieringer, Andreas Greiser, Peter Kellman, Marcel Prothmann, Jeanette Schulz-Menger. Combined parametric mapping allows discrimination of disease activity in myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(Suppl 1):P256.
53. Müller AK. „Myokardiale Gewebedifferenzierung bei Aortenklappenstenose im T1 Mapping“. Dissertation. 2016;
54. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, Niendorf T, Schulz-Menger J. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):53.
55. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004;52(1):141–6.
56. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):69.
57. Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, Banypersad SM, White SK, Flett AS, Robson MD, Neubauer S, Ariti C, Arai A, Kellman P, Yamamura J, Schoennagel BP, Shah F, Davis B, Trompeter S, Walker M, Porter J, Moon JC. Noncontrast Myocardial T1 Mapping Using Cardiovascular Magnetic Resonance for Iron Overload. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jun;41(6):1505-11
58. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*; 2012;14(1):64.

59. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):1–33.
60. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, Niendorf T, Schulz-Menger J. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):53.
61. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T 1 and T 2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Jul;17(7):797-803
62. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA. T1 mapping of the myocardium: Intra-individual assessment of the effect of field strength , cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):1.
63. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012 May;33(10):1268-78
64. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):63.
66. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):138-44
67. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, Liu Y, Hundley WG, Gomes AS, Liu S, Nacif M, Bluemke DA, Lima JA. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1280–7.
68. Beliveau P, Cheriet F, Anderson SA, Taylor JL, Arai AE, Hsu LY. Quantitative assessment of myocardial fibrosis in an age-related rat model by ex vivo late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging with histopathological correlation. *Comput Biol Med;* 2015;65:103–13.
69. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, Hofman MB, Sado DM, Maestrini V, White SK, Lazdam M, Karamitsos T, Moon JC, Neubauer S, Leeson P, Robson MD. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):1.
70. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery ( ShMOLLI ) for clinical myocardial T1- mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12(1):69.



71. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, Chen Y, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Blankstein R, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun;6(6):672-83.
72. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA. 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. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Apr 28;14:26
73. Hahn G, Sorge I, Gruhn B, Glutig K, Hirsch W, Bhargava R, Furtner J, Born M, Schröder C, Ahlström H, Kaiser S, Moritz JD, Kunze CW, Shroff M, Stokland E, Trnkova ZJ, Schultze-Mosgau M, Reif S, Bacher-Stier C, Mentzel HJ. Pharmacokinetics and Safety of Gadobutrol-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients. *Invest Radiol*. 2009 Dec;44(12):776-83.
74. Rose TA, Choi JW. Intravenous Imaging Contrast Media Complications: The Basics That Every Clinician Needs to Know. *Am J Med*. 2015, 128(9):943–9.
75. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in Adverse Events After IV Administration of Contrast Media. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jun;176(6): 1385–8.
76. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, Niendorf T, Schulz-Menger J. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):53.
77. Stanisz GJ, Odrobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, Henkelman RM. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med*. 2005;54(3):507–12.
78. Raman FS, Kawel-Boehm N, Gai N, Freed M, Han J, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA, Liu S. Modified look-locker inversion recovery T1 mapping indices: assessment of accuracy and reproducibility between magnetic resonance scanners. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):64.

## **7 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Serkan Dogangüzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

### **„Parametrisches T1-Mapping in der kardialen MRT Einfluss von Kontrastmitteln und Feldstärke“**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 9 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger für die Überlassung des Themas bedanken und für die Möglichkeit diese Arbeit in der Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ im Helios-Klinikum Berlin Buch durchgeführt haben zu können. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv und kompetent begleitet. Durch ihre konstruktive Kritik und fachliche Unterstützung habe ich sehr viel gelernt.

Großer Dank geht auch an das tolle Team der medizinisch-technischen Röntgenassistentinnen, die voller Engagement die Messungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt haben.

Vielen Dank an alle Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ im Helios Klinikum Berlin Buch für das gute Arbeitsklima, die geduldige Einarbeitung und die zahlreichen konstruktiven Denkanstöße.

Der allergrößte Dank gilt meiner Frau und meinen Kindern. Meiner Frau, weil sie mich während jeder Phase dieser Arbeit ermutigt hat weiter zu machen und meinen Kindern, weil sie während der Entstehung dieser Doktorarbeit auf gemeinsame Stunden verzichten mussten und mich des Öfteren angespannt, oft unausgeglichen und entnervt erduldet haben.