

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

DISSERTATION

**Myokardiale Gewebedifferenzierung bei
Aortenklappenstenose mittels T₁-Mapping**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Katharina Müller

aus Berlin

Datum der Promotion: 09. September 2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	4
1.1	Deutsch	4
1.2	Englisch	5
2	Einleitung	6
2.1	Aortenklappenstenose (AS)	6
2.1.1	Epidemiologie und Pathomechanismus	6
2.1.2	Problematik der Einteilung und Therapiewahl bei AS	7
2.1.3	Hypertrophie und Fibrose als Folge der AS	9
2.1.4	Konventionelle Nachweismethoden myokardialer Fibrose	10
2.2	Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)	11
2.2.1	Technische Prinzipien der CMR	11
2.2.2	Stellenwert und Limitationen der CMR	12
2.2.3	Technisches Prinzip des T ₁ -Mapping	15
2.2.4	Stellenwert und Limitationen von T ₁ -Mapping in der CMR	17
3	Zielsetzung	19
4	Methoden	20
4.1	Probandenkollektiv	20
4.2	Richtlinien	21
4.3	Durchführung der CMR	21
4.4	Auswertung der SSFP cine Sequenz	23
4.5	Auswertung von Late Gadolinium Enhancement (LGE)	23
4.6	Auswertung des T₁-Mapping	24
4.6.1	Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)	24
4.6.2	Quantitative Auswertung	30
4.7	Statistische Analysen	31
5	Ergebnisse	32
5.1	CMR-Messungen	32
5.2	Allgemeine Kohortenparameter	32

5.3 Ergebnisse des T₁-Mapping	35
5.3.1 Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)	35
5.3.2 Quantitative Auswertung	44
6 Diskussion	54
6.1 Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)	54
6.2 Quantitative Auswertung	59
6.2.1 T ₁ -Zeiten und Lambda	59
6.2.2 Subgruppe der LGE-positiven AS	62
6.3 Limitationen	64
6.3.1 Stichproben-bedingte Limitationen	64
6.3.2 Technisch-bedingte Limitationen.....	65
7 Fazit	66
8 Literatur	67
9 Abkürzungsverzeichnis	72
10 Eidesstattliche Versicherung	73
11 Lebenslauf	74
12 Danksagung	75

1 Abstract

1.1 Deutsch

Hintergrund: Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) zeigen myokardiale Gewebereaktionen in Anpassung an die erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels. Diese kann ursächlich sein für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Multiparametrisches T_1 -Mapping mittels kardialer Magnetresonanztomografie (CMR) soll diese subklinischen morphologischen Gewebeveränderungen quantitativ erfassbar machen. Dies setzt zunächst die Etablierung einer systematischen Methodik für den Umgang mit Störfaktoren beim T_1 -Mapping voraus, anhand welcher die Bildqualität objektiv bewertet werden kann.

Methoden: Insgesamt wurden 33 Patienten mit AS und 60 Gesunde einer CMR-Untersuchung am 3-Tesla-MRT unterzogen. Für jeden wurden sechs T_1 -Maps in der sogenannten Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz von der basalen, medialen und apikalen Ebene, jeweils vor und nach dem Kontrastmittel (KM) Gadobutrol erhoben. Die absoluten T_1 -Relaxationszeiten und der Verteilungskoeffizient des KM (λ) wurden segmentweise erhoben. Fokale Fibrose wurde mittels Late Gadolinium Enhancement Sequenzen (LGE) dargestellt. Zuvor erfolgte eine systematische qualitative Bewertung der T_1 -Maps nach zuvor erstellter Methodik.

Ergebnisse: Die häufigsten Ursachen einer eingeschränkten Map-Qualität waren eine ungenügende Bewegungskorrektur und Artefakte durch angrenzende Gewebe.

Die T_1 -Zeiten nach KM waren bei Patienten mit AS basal (septal, inferolateral) vermindert, ein Hinweis auf das Vorliegen von Fibrose, unabhängig von LGE-Vorkommen. Die nativen T_1 -Zeiten zeigten sich apikal vermindert. λ war apikal und in den medialen Segmenten geringer als bei Gesunden. Mit zunehmendem AS-Schweregrad nahm auch die Anzahl der Segmente mit abnormalen Gewebeeigenschaften zu. Patienten mit positivem LGE-Befund hatten veränderte Gewebeparameter verglichen zu Patienten ohne LGE bereits in den nativen T_1 -Maps.

Fazit: Hoch-gradige, jedoch auch bereits mittel-gradige AS zeigten segmentale myokardiale Auffälligkeiten im T_1 -Mapping. LGE-positive Patienten können als zusätzliche Risikogruppe beschrieben werden, da sie unabhängig von der Klappenöffnungsfläche abnormale Werte zeigten.

Multiparamerisches T_1 -Mapping setzt eine systematische Betrachtung der Bildqualität im Vorfeld von quantitativen Analysen voraus. Ist diese gegeben hat es das Potential myokardiale Schäden in einem Frühstadium aufzuzeigen.

1.2 Englisch

Background: Abnormal myocardial morphology of the left ventricle due to pressure overload may be relevant in patients with aortic stenosis (AS) for developing heart failure. We aimed to detect subclinical myocardial tissue changes by quantitative cardiovascular magnetic resonance (CMR) T_1 mapping. As there is no consensus on a systematic approach to assess T_1 maps qualitatively, a methodology for how to identify and cope with confounding factors was set up before quantitative analysis.

Methods: Thirty-three patients with AS and 60 healthy controls underwent a CMR examination with 3-Tesla CMR. T_1 maps (in modified Look-Locker inversion recovery) were obtained in a basal, mid-ventricular and apical short-axis slice and repeated after the application of the contrast agent Gadobutrol. T_1 relaxation times and the partition coefficient (λ) were determined for every segment. Focal fibrosis was assessed with late enhancement images (LGE). Beforehand all T_1 maps were assessed from a qualitative perspective.

Results: The most frequent factors that diminished image quality were a deficient motion correction and artefacts due to signals from adjoining tissue. A systematic approach to deal with those factors was introduced to qualitatively assess T_1 maps. In AS, post-contrast T_1 times were reduced at the base (septum, inferolateral) indicating fibrosis, even without the presence of LGE. Apical segments differed from controls by reduced native T_1 times and λ , indicating abnormal regional tissue composition. With increasing AS severity, the number of segments with abnormal tissue composition increased. Patients with positive LGE exhibited abnormal parameters compared to LGE-negative AS even in native maps without contrast agent.

Conclusions: Severe AS, but also moderate AS show abnormal regional tissue composition. LGE-positive patients warrant a closer look, because they display regional deviations irrespective of the valve opening area. Multiparametric segmental mapping requires a systematic analysis of image quality, but has potential to detect organ damage at an early stage.

2 Einleitung

2.1 Aortenklappenstenose (AS)

2.1.1 Epidemiologie und Pathomechanismus

Eine Aortenklappenstenose (AS) ist durch eine Einengung der Öffnung der Aortenklappe charakterisiert. Sie zeigt in den Industrieländern eine ansteigende Prävalenz, die vor allem altersabhängig ist ([1],[2]): Ab einem Alter von 75 Jahren sind bereits 2,8% von einer mittleren bis schweren AS betroffen. Bei den 65- bis 74-Jährigen sind es 1,3%, bei den unter 65-Jährigen lediglich 0,2% ([1]). In Europa ist die AS die häufigste Klappenerkrankung ([3],[4]). Veränderungen in den epidemiologischen Statistiken sind zum Einen durch Fortschritte in der Diagnostik der Klappenerkrankung bedingt, jedoch in erster Linie durch die demografische Alterung der Bevölkerung, die in Zukunft noch weiter voranschreiten wird ([2],[5]). Parallel zum Durchschnittsalter wird damit auch die Prävalenz der AS steigen – verbunden mit dem Bedarf an zuverlässiger Diagnostik und Therapie.

Eine normale Aortenklappe ist gekennzeichnet durch drei separate Taschen, die sich ungehindert in der Systole trennen, eine Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 3-5 cm² freigeben und sich mit beginnender Diastole wieder dicht aneinanderfügen, um den Ausflusstrakt zu verschließen ([5]).

Häufigste Ursache einer verminderten Klappenöffnungsfläche ist die progrediente Kalzifizierung der trikuspiden, oder kongenital-bikuspiden Aortenklappe ([3],[5],[6]). Letztere ist meist die Ursache, warum auch relativ junge Patienten erkranken. Der Pathomechanismus bei der kalzifizierenden AS ist in vielerlei Hinsicht analog zur Plaqueentstehung bei Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit (KHK). Es zeigen sich subendotheliale Lipid-, Protein- und Kalziumablagerungen sowie chronische Entzündungsinfiltrate an den erkrankten Taschenklappen ([7]), bis hin zu Ossifikationsprozessen im Endstadium ([8]). Die zunehmende Sklerose, das heißt die Verdickung der Aortenklappe ohne Behinderung des linksventrikulären Ausflusses ([9]), führt schließlich nach einer Latenz zu einer manifesten, objektiv messbaren Stenose mit hohen Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten über der Klappe ([3],[5],[6]).

Funktionell-morphologische Parameter werden für die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung herangezogen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einteilung der AS nach morphologisch-funktionellen Parametern ([6],[10]).				
AS-Schweregrad	KÖF [cm ²]	KÖF-Index [cm ² /m ²]	Maximale Flussgeschwindigkeit [m/s]	Druckgradient [mmHg]
gering-gradig	> 1,5	---	< 3,0	< 25,0
mittel-gradig	1,0 - 1,5	---	3,0 - 4,0	25,0 - 40,0
hoch-gradig	< 1,0	< 0,6	> 4,0	> 40,0

Die typischen klinischen Symptome, das heißt Angina Pectoris, Synkopen und Zeichen einer Linksherzinsuffizienz zeigen sich erst bei schwerem Stenosegrad nach häufig langem asymptomatischen Intervall von interindividuell sehr unterschiedlicher Dauer ([11]). Dies erschwert die frühe Diagnosestellung und die Vorhersage der Progredienz.

2.1.2 Problematik der Einteilung und Therapiewahl bei AS

Bislang existiert keine evidenzbasierte, medikamentöse Therapie, welche die chronisch inflammatorischen Prozesse bei AS aufhalten könnte. Vereinzelt Studien sprechen zwar von einem positiven Effekt von Lipid-senkenden Statinen im Sinne einer Verzögerung der arterioskleroiden Ablagerungen, aber eine uneingeschränkte Wirkung konnte nie bestätigt werden ([12]). Der einzige kurative Ansatz bei schwerer Stenose besteht derzeit im chirurgischen oder kathetergeführten Klappenersatz. Da diese Therapieformen mit einem teilweise hohen Risiko für den Patienten verbunden sind ([5],[13]), erfordert die Entscheidung valide Parameter. Die AS ist eine multifaktorielle Erkrankung mit verschiedenen Einflussfaktoren und Auswirkungen auf das Herz. Noch immer stellen die objektive Abschätzung des Schweregrades und damit die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes und die prognostische Risikobewertung einer operativen Intervention eine diagnostische Herausforderung dar ([4],[5]).

Die Indikation für den invasiven Klappenersatz gilt derzeit als gestellt, sobald die Diagnose einer hoch-gradigen symptomatischen AS vorliegt ([3],[6]). Eine Stenose ist laut aktuellen Leitlinien als hoch-gradig anzusehen, wenn (meist mittels Echokardiografie) die KÖF $< 1 \text{ cm}^2$, der mittlere Druckgradient über der Klappe $> 40 \text{ mmHg}$, oder die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe $> 4 \text{ m/s}$ betragen ([3],[6]). Als zusätzliches Entscheidungskriterium zwischen mittel- und hochgradigen Stenosen gilt ein KÖF-Index (das heißt KÖF im Verhältnis zur Körperoberfläche) von $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ([10]) (siehe Tabelle 1). Jedoch erst wenn zusätzlich AS-typische klinische Symptome, wie Dyspnoe, Angina pectoris oder Synkopen ([11]) auftreten, oder die Herzleistung im Sinne einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) auf $< 50\%$ sinkt ([10]), gilt der Klappenersatz als indiziert.

Bei asymptomatischen Stenosen, selbst wenn sie hoch-gradig sind, ist aktuell unter Abwägung von Nutzen und Risiko ein abwartendes Monitoring gerechtfertigt. Dieses Abwarten von Symptomen ist häufig schwierig. Asymptomatische Patienten können teilweise rasch und plötzlich Symptome entwickeln ([14]). Mit ihrem Auftreten ist ein rapider Anstieg der Mortalität zu verzeichnen ([11]). Der dann notwendige zeitnahe Eingriff verzögert sich teilweise durch Dissimulation von Symptomen, kompensatorische körperliche Schonung ([3]), oder – in manchen Regionen – Wartezeiten auf die Operation ([15]). In seltenen Fällen versterben Patienten ganz unerwartet an plötzlichem Herztod ([14]). Des Weiteren entstehen bereits vor dem Auftreten von Symptomen irreversible myokardiale Veränderungen ([16]), welche wiederum mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert sind ([17],[18],[19]). Die Frage nach einer elektiven prophylaktischen Intervention bei asymptomatischen Patienten scheint demnach durchaus gerechtfertigt, wenn gleichzeitig das operative Risiko sinkt ([14]).

Aktuell wird ein auf individueller Risikoabschätzung basierendes Vorgehen empfohlen ([3],[10]) und die Echokardiografie liefert jene objektiven Parameter, die in diesem Prozess der Risikoabschätzung entscheidend sind. Tatsächlich aber unterliegen nicht nur die klinischen Symptome, sondern auch die mittels Echokardiografie erhobenen hämodynamischen Parameter und die linksventrikuläre Herzleistung starken individuellen Schwankungen und korrelieren nicht in allen Fällen mit dem tatsächlichen Grad an Stenosierung, vor allem im Falle der hoch-gradigen AS. Neben der Standarddefinition einer schweren AS mit verringerter KÖF ($< 1 \text{ cm}^2$), beziehungsweise verringertem KÖF-Index ($< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) und erhöhten transvalvulären Druckgradienten ($> 40 \text{ mmHG}$) werden auch hochgradige AS mit niedrigen Druckgradienten beschrieben

([5],[19],[20],[21]) – entweder mit analog verminderter oder aber paradoxerweise erhaltener LV-EF ([22]). Für jede dieser Gruppen gelten andere Prognosen und therapeutische Empfehlungen ([20],[21]). Die Inkongruenz der echokardiografischen Befunde kann zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Schweregrades führen ([19],[20]). Aus klinischer Sicht scheint es demnach sinnvoll, die Gruppe der hochgradigen AS ($KÖF < 1\text{cm}^2$) in weitere Subtypen zu unterteilen, je nach Muster ihrer Fluss- und Druckgradienten über der Klappenfläche ([10],[22]).

Zusammenfassend zeigt sich, dass das derzeitige Vorgehen bei AS, welches primär auf dem Vorhandensein von Symptomen und echokardiografischen Einschätzungen beruht, Limitationen aufweist. Ziele aktueller Forschungsansätze sind daher zusätzliche Methoden, welche in Ergänzung zu den genannten Parametern nicht-invasiv, frühzeitig und objektiv eine bessere Beurteilung der Erkrankung ermöglichen. Der Blick auf die Auswirkungen der AS auf die Morphologie des linksventrikulären Myokards scheint hierbei ein vielversprechender Ansatz zu sein.

2.1.3 Hypertrophie und Fibrose als Folge der AS

Zur Überwindung der intraventrikulären Druckbelastung durch die Stenose kommt es im Verlauf der Erkrankung zu kompensatorischen Gewebeanpassungen im linken Ventrikel in Form von Wandverdickung und Hypertrophie ([23]). Positiver Effekt dessen ist die Überwindung des erhöhten Widerstandes und ein Erhalt der systolischen Pumpleistung. Durch die erhöhte Wanddicke wird die Druckbelastung auf das Gewebe (das heißt die vermehrte Wandspannung) ausgeglichen ([4]). Dieser primär vorteilhafte adaptive Prozess ist im weiteren Verlauf jedoch mit einer Fibrosierung des Myokards assoziiert ([16]). Diese schränkt schließlich sowohl die systolische als auch diastolische Ventrikelleistung ein und wird als mit ursächlich für die klinischen Symptome ([4]) und die myokardiale Dysfunktion angesehen ([18],[24]).

Der Zusammenhang zwischen Hypertrophie und nachfolgender Fibrose wird mit einem vermehrten Zelluntergang ([16],[18]) aufgrund von verminderter koronarer Mikrozirkulation erklärt ([25],[26]). Neben einer verminderten Kapillardichte im hypertrophierten Myokard komme es zusätzlich zu einer absoluten Lumenverengung durch Mediahypertrophie und einer funktionellen Lumenverengung durch

Vasokonstriktoren, was die Koronarreserve einschränke. Die Folgen dieser unzureichenden Mikrozirkulation im hypertrophierten Myokard sind Ischämie, Zellnekrosen und Gewebeersatz durch nicht-kontraktilen Bindegewebe: Fibrose.

Die direkte Darstellung dieses morphologischen Remodeling des linken Ventrikels ist ein Zielparamester zur Einschätzung des Schweregrades einer AS.

2.1.4 Konventionelle Nachweismethoden myokardialer Fibrose

Zur direkten Darstellung von myokardialer Fibrose werden verschiedene methodische Ansätze beschrieben. Ein histologischer Nachweis und der daraus ableitbare Fibrose-Index ([27]) sind nur nach Myokardbiopsie möglich und daher für die breite klinische Diagnostik ungeeignet ([24]). Als indirekter Parameter könnte dagegen die Konzentration bestimmter Biomarker im Blut dienen: PIII-NP (Prokollagen-III aminoterminal propeptide) als Degradationsprodukt des Kollagen-III, sowie das NTpro-BNP (Brain-derived natriuretic peptide) als Parameter für verstärkte Ventrikelbelastung, steigen proportional zum Ausmaß an fibrotischen Veränderungen ([17],[19]). In der Echokardiografie steht die systolische Verlagerung der Klappenebene in direktem Zusammenhang mit der longitudinalen Kontraktionsfähigkeit des Septums ([28]). Die Kammerkontraktion in Längsrichtung wird durch septumnahe fokale Fibroseherde eingeschränkt, was die Messung der Klappenebenenverlagerung zu einem frühzeitigen Prädiktor für myokardiale Fibrosierung macht ([17],[19]).

Als klinischer Goldstandard für die nicht-invasive Detektion von myokardialer Fibrose ist inzwischen die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) etabliert ([16],[24],[29],[30],[31]). Mittels Kontrastmittel und T₁-gewichteten Aufnahmetechniken lassen sich hierbei Narben als hyperintense Areale darstellen.

Die CMR gewinnt als nicht-invasive und röntgenstrahlenfreie Untersuchungstechnik zunehmende Bedeutung innerhalb der kardiologischen Diagnostik ([32],[33]). Im Folgenden sollen das Prinzip der CMR und ihr Stellenwert in der klinisch-kardiologischen Diagnostik erläutert werden. Dies soll zum einen die Möglichkeiten der CMR in der Darstellung von Fibrose bei myokardialen Erkrankungen wie der AS aufzeigen, zum anderen aber auch ihre derzeitigen Grenzen verdeutlichen.

2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)

2.2.1 Technische Prinzipien der CMR

Das Signal, auf dem die Magnetresonanztomografie (MRT) basiert, ist abhängig von Anzahl und Bindung der Wasserstoffionen in den untersuchten Geweben. Protonen sind aufgrund des hohen Wassergehalts des Körpers mit Abstand die häufigsten Ionen im Gewebe und bilden durch ihre ungerade Nukleolenzahl selbst einen magnetischen Dipol mit eigenem Drehimpuls (Spin). Die im MRT gemessenen sogenannten T_1 - und T_2 -Zeiten sind Zeitkonstanten, die das Verhalten der Protonen nach Anregung durch einen magnetischen Hochfrequenzimpuls beschreiben. Hierzu wird zuerst ein statisches Magnetfeld benötigt, erzeugt durch den Magneten des MRT-Scanners. Entlang dessen Längsachse richten sich die Protonen des Körpers aus (sogenannte Längsmagnetisierung). Dabei bewegen sich die Kerne weiter im eigenen Spin (Präzession), aber in einer durch das statische Magnetfeld aufgezwungenen einheitlichen Rotationsgeschwindigkeit (Präzessionsfrequenz) ([34]).

Zur Bildakquise wird das äußere statische Magnetfeld von einem kurzen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls überlagert, der die zuvor in Longitudinalrichtung ausgerichteten Protonen entlang der Impulsrichtung auslenkt (sogenannte Transversalmagnetisierung). Gleichzeitig werden die Präzessionsbewegungen synchronisiert. Entscheidend für das MRT-Signal ist nun die Zeit, welche die Protonen nach Abschalten des Wechselfeldes benötigen, um in ihre Ausgangslage im äußeren statischen Magnetfeld zurückzukehren. Während dieser sogenannten Relaxationszeit geben die Protonen Energie (wieder in Form eines elektromagnetischen Signals) ab, welche vom MRT-Gerät gemessen wird. Dabei beschreiben die sogenannten T_1 -Zeiten die Dauer der Rückkehr der Protonen in die Längsmagnetisierung des Scanners. Die kürzere T_2 -Zeit beschreibt die Desynchronisierung der Präzessionsbewegung der Protonen ([34]).

Die im MRT gemessenen T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten in Millisekunden sind von der morphologischen Zusammensetzung des untersuchten Gewebes abhängig: Protonen kleiner Wassermoleküle und großer Fettmoleküle brauchen unterschiedlich lange für die Rückkehr in die Längsmagnetisierung. Mittels spezieller Wichtungen in der Bildakquise lassen sich so qualitative Bildkontraste zwischen verschiedenen Geweben erzeugen. Zusätzlich kann durch neue experimentelle Techniken direkt die absolute

gewebespezifische T_1 - und T_2 -Relaxationszeit quantifiziert werden. Die CMR erlaubt somit, nicht-invasiv die morphologische Beschaffenheit des untersuchten Myokardabschnitts zu analysieren.

Derzeit werden CMR-Untersuchungen zumeist bei einer statischen Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Auch höhere Feldstärken gelten als gesundheitlich unbedenklich ([20],[35],[36]) und versprechen insbesondere ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhalten und so zum Beispiel eine bessere räumliche Auflösung. Die Gewebecharakterisierung mittels hochauflösender Hochfeld-MRT stellt daher eine Möglichkeit für die Darstellung subtiler myokardialer Veränderungen in Aussicht.

2.2.2 Stellenwert und Limitationen der CMR

Das Potential der CMR für die kardiale Diagnostik liegt in der Darstellung von sowohl funktionellen, als auch morphologischen Gewebeeigenschaften des Herzmuskels ([37]). Funktionelle Gewebecharakterisierung mittels CMR umfasst einerseits Darstellungen des Blutflusses durch Phasenkontrastmessungen ([38],[39]), oder mehrdimensionale Darstellungen der Myokardbewegung ([40],[41]).

Für die morphologische Gewebecharakterisierung, das heißt die Erfassung nekrotischer oder fibrotischer Myokardareale, mit welcher sich die vorliegende Arbeit vordergründig befasst, kommen üblicherweise T_1 -gewichtete, kontrastmittelgestützte MRT-Techniken zum Einsatz. Gadolinium-basierte Kontrastmittel (KM) reichern sich im Extrazellularraum des Myokards an und verkürzen die T_1 -Relaxationszeiten ([42]). Bei der sogenannten Inversion-Recovery-Bildgebung wird vor der eigentlichen Bildakquise ein 180° -Inversions-Puls vorgeschaltet. Hierdurch besteht die Möglichkeit, das MRT-Signal von normalem Myokard durch die Wahl einer gewebespezifischen Wartezeit nach dem Inversionspuls (sogenannte Inversionszeit, TI) zu unterdrücken. Mit Ablauf der TI, das heißt zum Zeitpunkt der eigentlichen Bildakquise, durchläuft das Myokard dann den Nullpunkt der Längsmagnetisierung und stellt sich im MRT-Bild signalarm dar ([43]).

Nekrotische und fibrotische Gewebeareale erscheinen hingegen wegen einer erhöhten KM-Aufnahme und der damit verbundenen kürzeren T_1 -Relaxationszeit hell, als sogenanntes hyperintenses Late Gadolinium Enhancement (LGE) ([16],[24],[29],[30],[31]).

Für gewöhnlich ist das Myokard arm an extrazellulärer Matrix und der Verteilungsraum für das intravenös applizierte KM gering. Bei myokardialem Remodeling in Form von Fibrose vergrößert sich das Extrazellulärvolumen (ECV) durch Myozytenuntergang und vermehrtes Kollagen im Interstitium ([42],[44]), sodass sich das KM vermehrt anreichert und sich fokale Läsionen, das heißt Narben, als hyperintense Areale mit verminderten T_1 -Zeiten im MRT-Bild darstellen. Das Vorhandensein von LGE ist demnach als Ausdruck einer abnormalen Myokardarchitektur mit verändertem ECV zu interpretieren, wie zum Beispiel im Falle von adaptivem Remodeling bei AS.

Ein Nachteil der Methode des LGE besteht darin, dass die Methode auf visuell sichtbaren Signalunterschieden verschiedener Myokardbereiche basiert. Sie ist somit beschränkt auf klar abgrenzbare, fokale Veränderungen des Extrazellulärspaces. LGE ist nicht geeignet, um diffuse Fibrose innerhalb des Myokards darzustellen ([24],[44],[45],[46]), denn ein global verändertes Myokard wird in den LGE-Sequenzen als „normales“ Myokard bewertet und somit durch den 180° -Inversionspuls genullt. Informationen über globale interstitielle Veränderungen gehen bei der Methode verloren ([46]). Bei diffuser Fibrose fehlt also das gesunde Myokard als Kontrast.

Bei Patienten mit AS wurde das Auftreten von Fibrose zumeist als Merkmal relativ fortgeschrittener Krankheitsverläufe infolge der Druckbelastung, Hypertrophie und letztlich resultierenden myokardialen Zelluntergängen beschrieben ([19]). Tatsächlich scheint eine subklinische ([45]), diffuse Fibrose in Form von perimyozytären Kollageneinlagerungen jedoch ein vielfach früherer Vorbote dessen zu sein ([27],[47]). Im LGE ist diese nicht erkennbar und konnte bislang nur mittels myokardialer Biopsie sicher nachgewiesen werden ([24],[44],[45],[46]). Die Darstellung und Quantifizierung dieses subtilen, diffusen Remodeling mittels CMR wäre vielversprechend, da sie ein Frühzeichen einer Myokardschädigung ist und das Ausmaß den Krankheitsverlauf und Symptombeginn bestimmen kann ([18]). Mit dem Vorkommen von LGE wurde eine wesentliche Verschlechterung im Outcome nach Aortenklappenersatz beschrieben ([17],[18],[19]). Dies macht das diffuse myokardiale Remodeling auch zu einem wichtigen Parameter für die präoperative Risikoabschätzung.

Daher strebt man nach neuen Methoden, um die diffuse Fibrose nicht-invasiv bestimmen zu können. Potential dafür hat die Quantifizierung der T_1 -Relaxationszeit für das linksventrikuläre Myokard. Eine im Vergleich zum Gesunden veränderte T_1 -Zeit wäre dabei als Zeichen einer veränderten Gewebearchitektur mit erhöhtem interstitiellen Anteil, das heißt Fibrose, zu deuten. Gerade für diese Konstellation erhofft

man sich neue Einblicke durch die Methode des T_1 -Mapping im CMR ([43],[44],[48],[49],[50]).

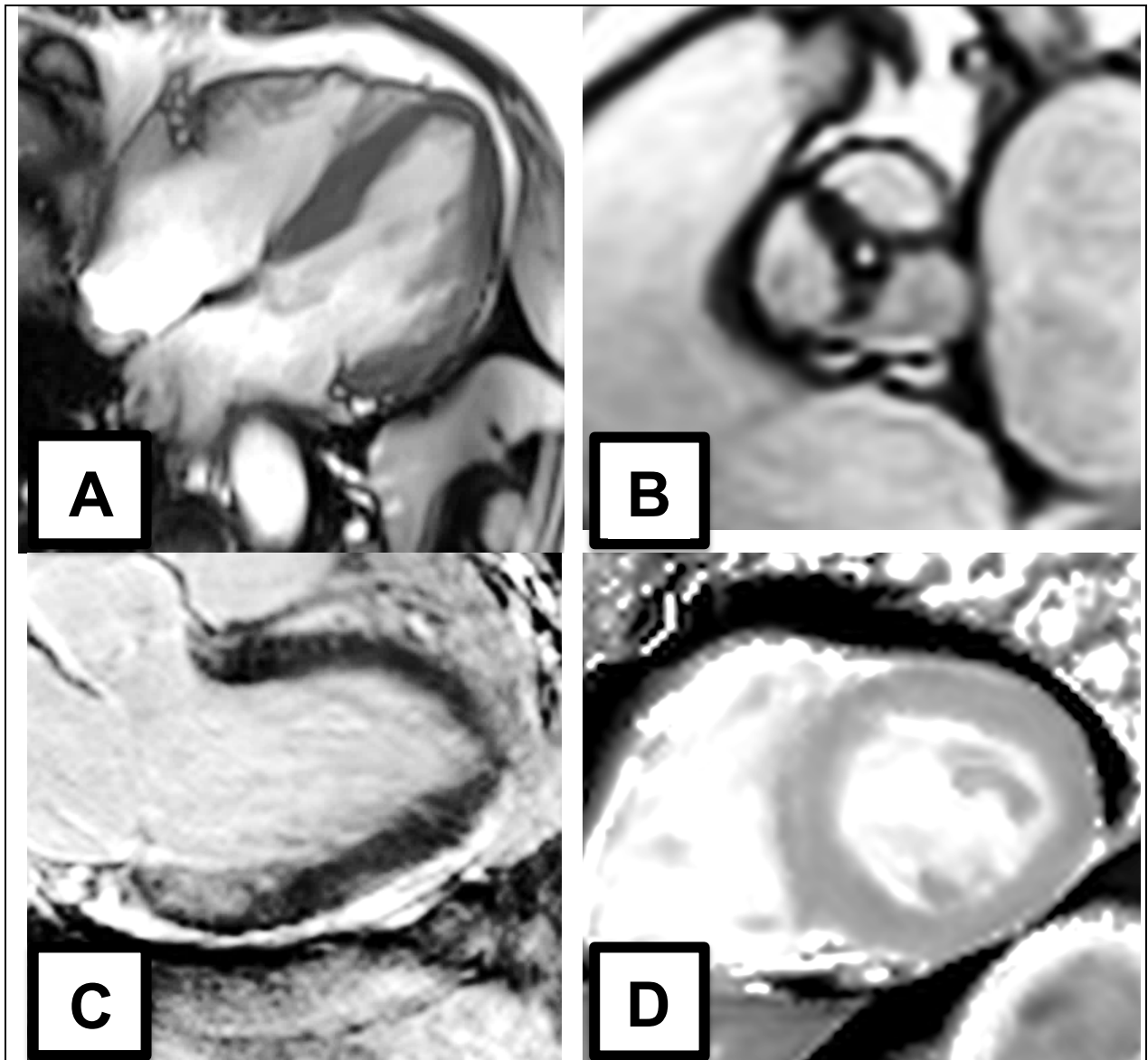


Abbildung 1. **CMR-Sequenzen in der kardialen Diagnostik:** SSFP cine Bilder im 4-Kammer-Blick zur Messung der Herzleistung und Detektion von Wandbewegungsstörungen **(A)**, sowie zur KÖF-Planimetrie **(B)**; LGE-Sequenz zur Abbildung myokardialer Narben **(C)**; parametrisches Mapping zur quantitativen Gewebecharakterisierung **(D)**.

2.2.3 Technisches Prinzip des T₁-Mapping

Grundlage der T₁-Quantifizierung durch T₁-Mapping bildet eine Serie aus einer prädefinierten, sequenz-spezifischen Anzahl von Einzelbildern, die mit einer leicht veränderten TI aufgenommen wurden. Im Post-Processing erfolgt zunächst eine automatische Korrektur der Eigenbewegung des Herzens und der Atemverschiebung, sogenannte *Motion Correction* (MOCO) ([51]), sodass im Idealfall jeder Pixel in jedem Einzelbild demselben Gewebepunkt entspricht.

Für jeden einzelnen Pixel wird im Folgenden eine *fitting curve* (Verlaufskurve der Signalintensitäten der Rohbildserie) ermittelt und aus dieser für jeden Pixel die T₁-Relaxationszeit in Millisekunden abgeleitet. Aus diesen Werten lässt sich im letzten Schritt schließlich die parametrische T₁-Map des Ventrikels generieren ([48],[49]).

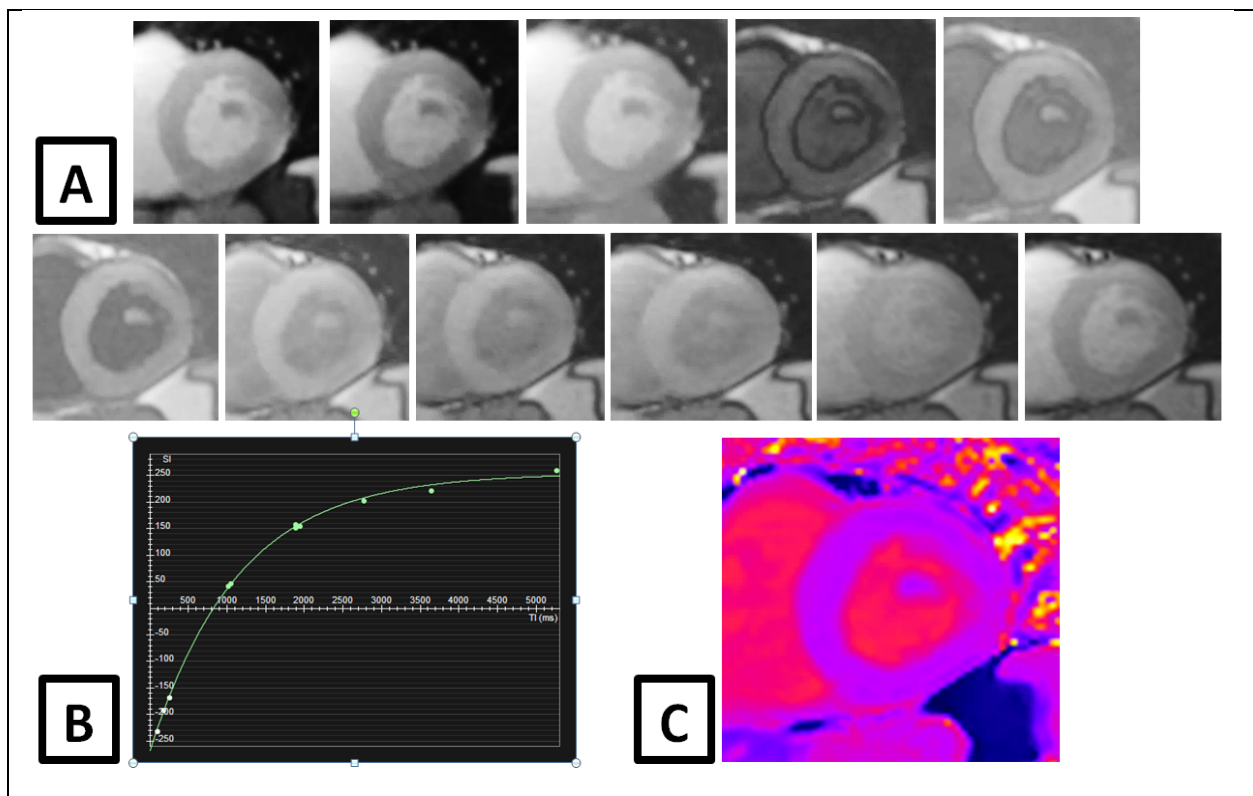


Abbildung 2. **Grundlagen des T₁-Mapping.** Aufnahme einer Rohbildserie aus elf Einzelbildern im Kurzachsenschnitt, geordnet nach aufsteigender TI. Die deckungsgleiche Lage der Einzelbilder wird durch die automatische MOCO optimiert **(A)**. Für jeden Pixel wird eine Relaxationskurve der T₁-Zeiten (*fitting curve*) abgeleitet **(B)**, welche die Grundlage für die Generierung der parametrischen T₁-Map bildet **(C)**.

Die Akquise der Rohbilder erstreckt sich über mehrere Herzzyklen und war zunächst durch Einschränkungen, wie zu lange Atempausen und Ungenauigkeiten bei höheren Herzfrequenzen problematisch ([52]). Neue Pulssequenzen, wie die *Modified Look-Locker-Recovery* (MOLLI) ([37],[52]) ermöglichen inzwischen eine gute Auflösung innerhalb von Messzeiten von nur sechzehn bis zwanzig Sekunden (das heißt innerhalb einer Atempause) und machen Mapping somit anwendbar für den klinischen Alltag. Im Falle der MOLLI besteht eine Bildreihe aus insgesamt drei EKG-synchronisierten Inversions-Recovery-Experimenten, das heißt drei Inversionspulsen über mehrere Herzschläge, nach denen jeweils drei, drei und fünf Einzelbilder mit unterschiedlichen TI aufgenommen werden. Der Vorteil der modifizierten Mapping-Pulssequenz MOLLI gegenüber den früheren Look-Locker-Techniken liegt darin, dass durch die Synchronisation der Bildakquise mit dem Herzzyklus der Herzmuskel immer zum selben Zeitpunkt des Zyklus in Enddiastole aufgenommen wird, was den folgenden Fitting-Prozess erleichtert ([53]). Abbildung 3 verdeutlicht den Ablauf der MOLLI Pulssequenz schematisch.

Für das folgende Post-Processing, das heißt die Kalkulation der T_1 -Werte und Generierung der T_1 -Map, werden die elf Einzelbilder nach aufsteigender TI geordnet. Anhand der quantitativen Werte lassen sich diese farblich kodiert zur erleichterten visuellen Interpretation darstellen ([50]) und der Vergleich zu Referenzwerten normaler T_1 -Zeiten herstellen ([48]).

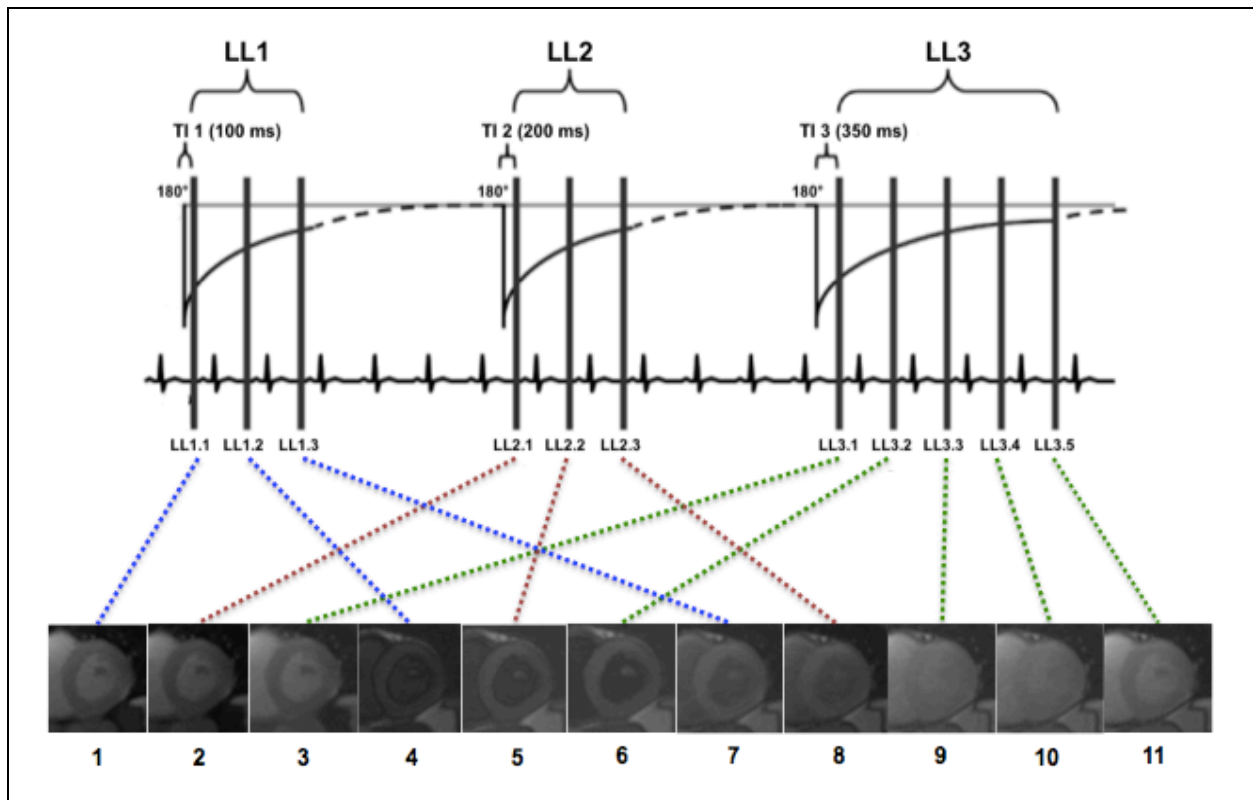


Abbildung 3. **Schematische Darstellung der MOLLI Pulssequenz** (entlehnt von ([52])). In drei EKG-getriggerten Inversions-Recovery-Experimenten (LL1-3) werden jeweils nach einem 180° -Inversionspuls (180°) drei, drei, fünf Einzelbilder mit unterschiedlichen TI (TI_1 100 ms, TI_2 200 ms, TI_3 350 ms) aufgenommen. Senkrechte Linien zeigen den Zeitpunkt der Bildakquisen in Enddiastole. Zwischen den drei Anregungen liegt jeweils eine bestimmte Anzahl an Herzzyklen zur ungestörten Signalerholung (gestrichelte Linien). Für das Post-Processing werden die elf Einzelbilder nach aufsteigender TI geordnet (farbige Linien).

2.2.4 Stellenwert und Limitationen von T_1 -Mapping in der CMR

Die T_1 -Quantifizierung mittels Mapping wird bereits seit einigen Jahren in wissenschaftlichen Fragen, zuletzt zunehmend auch in klinischer Umgebung eingesetzt ([50]). Normwerte für T_1 -Relaxationszeiten des linken Ventrikels wurden für verschiedene Feldstärken ermittelt ([48],[54]), da die T_1 -Zeit von der Stärke des Hauptmagnetfeldes abhängt. Eine Erhöhung der Magnetfeldstärke verspricht ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhalten und hat darüber Potential für eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung und schnellere Bildakquise ([55],[56]). Die myokardialen T_1 -Normwerte könnten potentiell als Grenzwerte zur standardisierten

Differenzierung zwischen gesundem und krankem Myokard in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden. Verschiedene Studien haben den Beitrag des T_1 -Mapping in diesem Zusammenhang zum Beispiel bereits bei Patienten mit akuten und chronischen Infarkten ([43],[49]), Herzinsuffizienz ([44]) sowie Amyloidose ([57]), systemischen Lupus erythematodes ([58]) gezeigt. Die vorliegende Arbeit erweitert das Feld möglicher Anwendungen von T_1 -Mapping auf die klinisch herausfordernde Diagnostik bei AS.

Es hat sich gezeigt, dass die absoluten T_1 -Zeiten vor allem nach KM von multiplen Einflüssen durch unterschiedliche KM-Kinetik und MRT-Methoden abhängen und damit sowohl physiologische Parameter des Patienten als auch technische Parameter des Scanprozesses repräsentieren ([42],[59]). Dies macht die Ergebnisse der verschiedenen Mapping-Studien nur schwer vergleichbar, vor allem da es lange keine einheitlichen Standards zum T_1 -Mapping gab ([50]). Mit dem Ziel, diese Fehlerquellen zu korrigieren und weniger stör anfällige Werte zu erhalten, werden heute vermehrt der Verteilungskoeffizient des KM (Lambda, λ) ([60]) und das daraus abgeleitete ECV ([45],[46],[50],[61]) verwendet. Anders als bei der qualitativen Methode des LGE lässt sich durch die Verrechnung der absoluten T_1 -Werte von Myokard und Blutpool das Verteilungsvolumen des KM unabhängig von seiner Pharmakokinetik quantifizieren ([62]). Lambda im Verhältnis zu dem Plasmavolumen des Patienten ergibt das prozentuale ECV. Ein vergrößertes interstitielles Verteilungsvolumen des KM durch die kollagenen Einlagerungen bei Fibrose ([42],[44]) führt zu erhöhten T_1 -Zeiten nativ und verkürzten T_1 -Zeiten nach KM, sowie eine Zunahme von Lambda und ECV ([45],[60],[62]).

3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob mittels T_1 -Mapping im CMR Myokardveränderungen bei AS im Vergleich zu Gesunden erfassbar sind. Veränderungen der Relaxationszeiten des linken Ventrikels deuten auf frühes kardiales Remodeling durch diffuse Fibrose in Anpassung an die erhöhte Druckbelastung hin. Diese Veränderungen treten noch vor dem positiven Nachweis von Fibrose-Arealen im konventionellen LGE auf und sind damit ein frühzeitiger Parameter zur Einschätzung des Krankheitsstadiums.

Da bislang keine standardisierten Empfehlungen für die Auswertung von T_1 -Maps bestehen, soll hierzu zunächst eine geeignete Vorgehensweise für die Auswertung der T_1 -Maps im 3-Tesla-MRT etabliert werden, einschließlich des systematischen Umgangs mit Störvariablen.

Primärhypothese:

- (1) Mittels T_1 -Mapping im CMR lassen sich Patienten mit AS unterschiedlicher Schweregrade voneinander, sowie von gesunden Probanden unterscheiden.

Sekundärhypothesen:

- (2) Durch die Einteilung des Myokards in Segmente und differenzierte Betrachtung der T_1 -Werte für jedes Segment, lassen sich pathologische Veränderungen besser abbilden, als bei Betrachtung der globalen Myokardwerte der T_1 -Map.
- (3) Für die Auswertung der Mapping-Parameter ist die Berücksichtigung von unterschiedlichen Störeinflüssen essentiell für repräsentative T_1 -Werte.

4 Methoden

4.1 Probandenkollektiv

Die Datenerhebung fand im Rahmen einer breit angelegten Studie unter Förderung der Else-Krüner-Fresenius Stiftung (Bad Homburg, Deutschland) zur Erkennung früher Myokardschäden durch morphologische und funktionelle Gewebecharakterisierung in der kardialen Hochfeld-MRT statt. Für die Gewinnung von geeigneten Studienteilnehmern erfolgte im Zeitraum von November 2011 bis März 2014 ein Screening der ambulanten und stationären Patienten der Klinik für Kardiologie und Nephrologie im HELIOS Klinikum Berlin Buch.

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren die Einwilligung des Patienten zur Untersuchung sowie das Vorliegen einer AS ohne weitere Komorbiditäten, welche zusätzlich eine Fibrosierung bedingen könnten. Als Ausschlusskriterien galten Minderjährigkeit, Schwangerschaft oder Stillzeit sowie allgemeine Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT mit KM, wie Herzschrittmacher, Defibrillator, zerebrale Gefäßclips, Platzangst, schwere Niereninsuffizienz und Allergie gegen das KM ([63]). Die gesicherte Diagnose einer KHK und Infarktfolgen im LGE waren Grund zum Studienausschluss, da diese ähnlich wie eine AS eine reaktive Fibrosierung des Myokards zur Folge haben könnten und somit eine potentiell konfundierende Variable darstellten. Eine erhaltene LV-EF > 50% war zusätzlich Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Die Definition des Stenoseschweregrades erfolgte durch die Messung der KÖF im Rahmen des MRT-Protokolls (siehe Abbildung 4). Es galt: gering-gradig $3,0-1,5 \text{ cm}^2$, mittel-gradig $< 1,5-1,0 \text{ cm}^2$, hoch-gradig $< 1,0 \text{ cm}^2$ ([6]). Als zusätzliches Entscheidungskriterium zwischen mittel- und hochgradigen Stenosen galt ein KÖF-Index von $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ([10]).

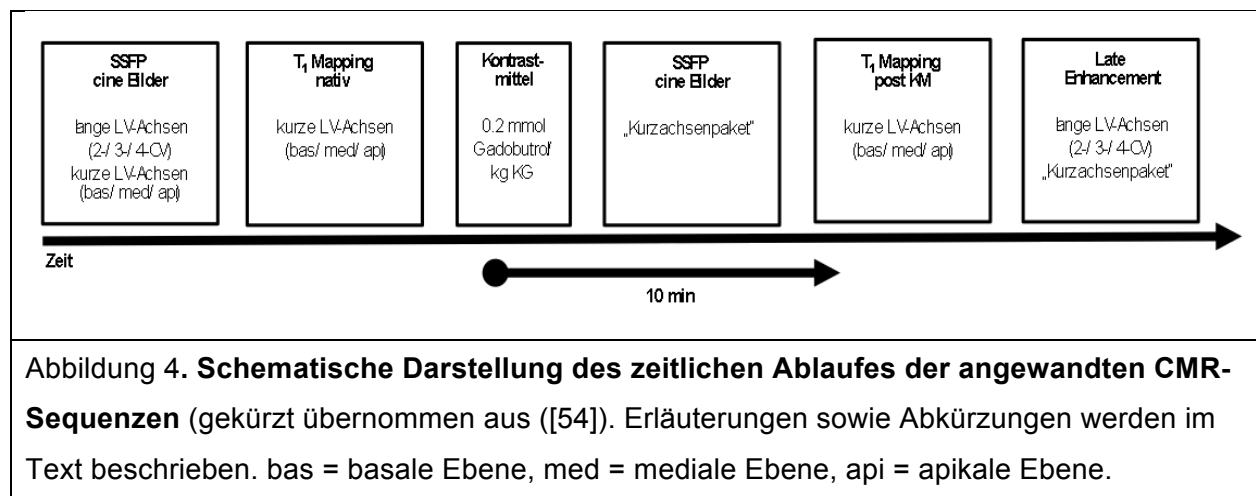
Als Kontrollkollektiv dienten die Werte von 60 gesunden Probanden, die im Vorfeld der Patienten-Scans dieselbe MRT-Untersuchung erhielten und deren Werte bereits veröffentlicht sind [54]. Der Status „gesund“ basierte auf den Kriterien 1. negative Krankengeschichte, 2. Fehlen jeglicher Symptome, die auf eine kardiovaskuläre Dysfunktion hinwiesen, 3. unauffälliges EKG, 4. normale Herzgröße und -funktion gemessen im CMR mittels Cine-Imaging, sowie 5. kein Hinweis auf LGE im CMR.

4.2 Richtlinien

Die Zustimmung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde eingeholt. Alle Probanden versicherten nach eingehender Aufklärung mit ihrer Unterschrift ihr Einverständnis an der Studienteilnahme. Die Arbeit wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und nach der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 durchgeführt.

4.3 Durchführung der CMR

Es erfolgte eine einmalige Untersuchung der Patienten mittels kardialer Hochfeld-MRT. Das Protokoll der CMR-Messung (gekürzt auf die für die vorliegende Arbeit relevanten Sequenzen) ist in Abbildung 4 dargestellt.



Die CMR-Messungen wurden an einem 3-Tesla-Ganzkörper-MRT (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) in der Berlin Ultrahigh Field Facility durchgeführt. Dieser wird innerhalb eines Projektvertrages zur klinischen Forschung durch die Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ des Experimental and Clinical Research Centers (ECRC) genutzt.

Für die Herzbildgebung wurden zum einen eine integrierte Volumenspule (*body coil*) für die Signalübertragung, eine 32-Kanal-Oberflächenspule (*cardiac coil*) zum Signalempfang, sowie das EKG zur Synchronisation der Bildaufnahme mit dem Herzzyklus

verwendet. Zur Verbesserung der Magnetfeld-Homogenität wurde vor Beginn des eigentlichen MRT-Protokolls ein B₀-Shimming durchgeführt, wodurch das Magnetfeld optimal auf das individuelle Herzvolumen und den relevanten Messbereich abgestimmt wurde.

Für das T₁-Mapping wurde die MOLLI Pulssequenz ([54]) angewandt. Die Sequenz-Parameter des Mapping-Prozesses sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt entstanden sechs Maps des linken Ventrikels für jeden Probanden in der basalen, medialen und apikalen Kurzsachsebene vor und zehn Minuten nach intravenöser Gabe von 0,2 mmol/kg Körpergewicht des KM Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Germany).

Tabelle 2. Technische Parameter der MOLLI Sequenz für T ₁ -Maps vor KM-Gabe (T ₁ nativ) und zehn Minuten nach KM (T ₁ post).		
	T ₁ nativ	T ₁ post
Echozeit, TE [ms]	1,0	1,1
Repetitionszeit, TR [ms]	2,6	2,7
Voxelgröße [mm ³]	1,7 x 1,7 x 6	1,6 x 1,6 x 6
Aquisitionstyp	single shot	single shot
Aquisitionszeit	17 x RR	17 x RR
Reordering	linear	linear
Flipwinkel [°]	35	35
Bandbreite [Hz/pixel]	1045	1028
Parallele Bildgebung (Technik/Akzelerationsfaktor)	Grappa/2	Grappa/2

Im Rahmen des MRT-Protokolls wurden zusätzlich zum T₁-Mapping mittels Steady-state free-precession (SSFP) eine Sequenz jeweils drei lange Achsen des linken Ventrikels (LV) im sogenannten Zwei-, Drei- und Vier-Kammer-Blick (CV), drei kurze Achsen der basalen, medialen und apikalen Ebene, sowie ein sogenanntes „Kurzsachsenpaket“ aus mehreren Querschnitten, die den gesamten Ventrikel abdecken, aufgenommen. Die SSFP Bilder dienen zur Messung der LV-EF, der linksventrikulären Masse (LVM) und des enddiastolischen Ventrikelvolumens (LV-EDV). Es folgte die

Darstellung der Aortenklappe zur Bestimmung der KÖF und des KÖF-Index ([64],[65]). Die Sequenzparameter der SSFP cine lauten: TR = 3.1 ms, TE = 1.3 ms, asymmetrisches Echo mit dem Faktor 0.29, Flipwinkel = 45°, Bildfläche 276 x 340 mm², Bildmatrix 156 x 192, Schichtdicke 6 mm, Bandbreite 704 Hz/px, parallele Bildgebung mittels GRAPPA Rekonstruktion (R=2) über 30 Herzphasen [54].

Zur Detektion von fokaler Fibrose wurde LGE in der inversion-recovery gradient-echo Sequenz analog zu den Schnitten der SSFP cine Sequenz in drei langen Achsen und als ein „Kurzachsenpaket“ fünfzehn Minuten nach der KM-Applikation aufgenommen. Die Inversionszeit wurde so angepasst, dass das Signal des gesunden Myokards unterdrückt wurde. Die Sequenzparameter lauten: TR = 10.5 ms, TE = 5.4 ms, Flipwinkel = 30°, Bildfläche 350 x 262 mm², Bildmatrix 256 x 162, Schichtdicke 6 mm, Bandbreite 140 Hz/px, GRAPPA Akzelerationsfaktor 2 [54]. Das Vorhandensein von LGE wurde qualitativ durch eine visuelle Auswertung bestimmt.

4.4 Auswertung der SSFP cine Sequenz

Post-Processing und Auswertung der CMR-Bilder erfolgte mittels zertifizierter CMR-Software (cvi42® Version 5.0.0, Circle, Canada).

Die Bilder der SSFP cine Sequenz wurden visuell auf Wandbewegungsstörungen geprüft. Durch manuelles Ziehen der endo- und epikardialen Konturen in der Enddiastole und -systole der „Kurzachsenpakete“ wurden LV-EF (in [%]), LVM (in [g]) und LV-EDV (in [ml]) quantitativ ermittelt. Die planimetrische Bestimmung der KÖF (in [cm²]) erfolgte nach standardisierter Methode ([64],[65]), wobei in den SSFP cine Bildern die Öffnung der Aortenklappe in der Systole manuell umzeichnet wurde. Der KÖF-Index ergab sich aus der KÖF im Verhältnis zur Körperoberfläche (in [cm²/m²]).

4.5 Auswertung von Late Gadolinum Enhancement (LGE)

Die entsprechenden Bilder wurden auf das Vorkommen von LGE geprüft und die positiven Segmente analog dem 17-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) notiert ([66]) (siehe Abbildung 5.B).

Entscheidend war die Einschätzung, ob es sich bei vorliegendem LGE um eine ischämisch-bedingte subendokardiale Narbe (und damit ein Ausschlusskriterium), um eine embolisch-bedingte Läsion oder eine nicht-ischämische Fibrose handelte.

4.6 Auswertung des T₁-Mapping

4.6.1 Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung existierten keine offiziellen Empfehlungen für ein standardisiertes Post-Processing bei der Auswertung von T₁-Maps ([50]). Das Vorgehen von Messroghli et al. diente als Orientierung ([48]).

Die Konturen von Endo- und Epikard wurden manuell in den Rohbildserien gezogen, um den für die globale T₁-Zeit relevanten Myokardbereich zu markieren. Im Anschluss wurden die Konturen in die entsprechende T₁-Map kopiert. Durch Setzen des Referenzpunktes am anteroseptalen Pol wurde das Myokard nach dem 17-Segment-Modell der AHA [66] in Segmente gegliedert: Segment 1-6 für die basale Ebene, Segment 7-12 für die mediale Ebene, Segment 13-16 für die apikale Ebene. Segment 17 für die Herzspitze wurde nicht erfasst (siehe Abbildung 5.B).

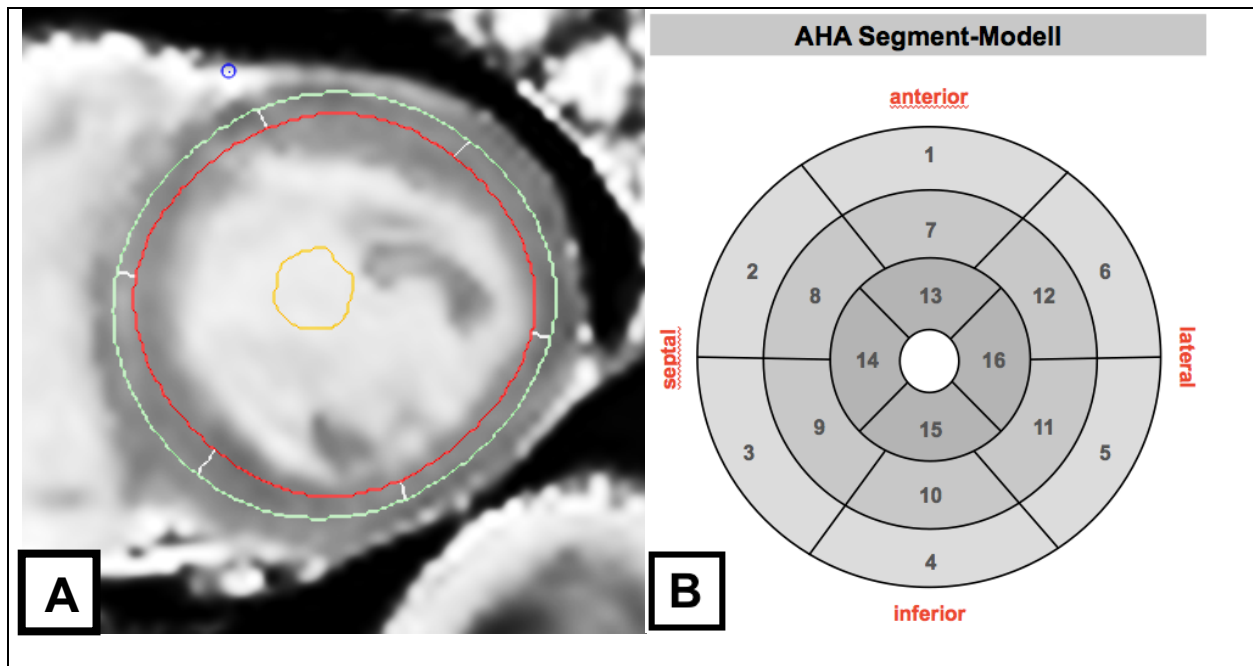
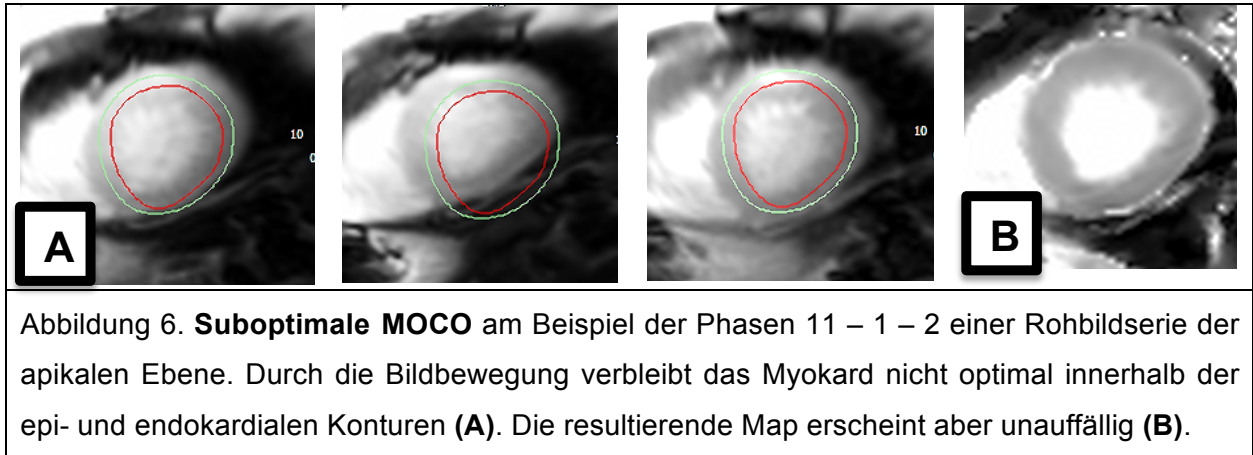


Abbildung 5. **Native T₁-Map nach manueller Bearbeitung.** Epi- (grün) und endokardiale (rot) Konturen werden in den Rohbildern gezogen und in die Map kopiert. Die Segmentgrenzen werden eingefügt **(A)**. Die Segmente sind nummeriert entsprechend dem **17-Segment-Modell der AHA** ([66]): 1-6 für die basale, 7-12 für die mediale und 13-16 für die apikale Ebene. Das 17. Segment (die apikale Kappe) wurde nicht berücksichtigt **(B)**.

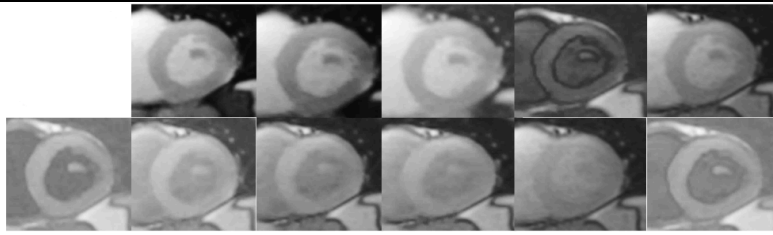
Im Vorfeld der quantitativen Auswertung der resultierenden Map-Werte wurden sowohl die Maps, als auch die Rohbildserien auf Einschränkungen der Bildqualität hin geprüft. Bei zunächst visuell einwandfrei erscheinender T₁-Map zeigten sich oftmals Störfaktoren und Bildartefakte nur bei Betrachtung der ihnen zugrunde liegenden Rohbilder. Schwierigkeiten im Post-Processing der T₁-Maps waren vordergründig: 1. fehlerhafte MOCO; 2. Bildartefakte; 3. Auftreten von LGE.

Bewertung der Bewegungskorrektur (MOCO)

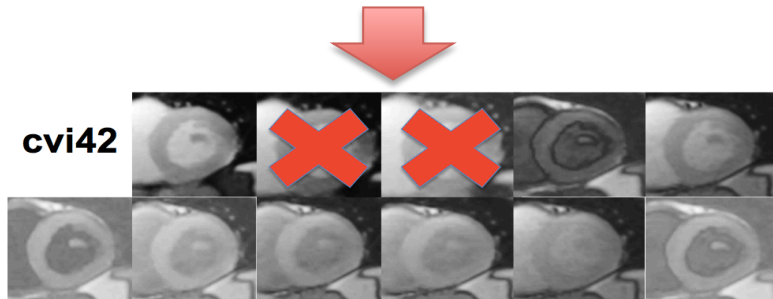
Eine relevante Schwierigkeit in der Bewertung der Qualität und Verwertbarkeit der Maps stellte eine mangelhafte MOCO ([51]) der Rohbildserie dar (siehe Abbildung 6).



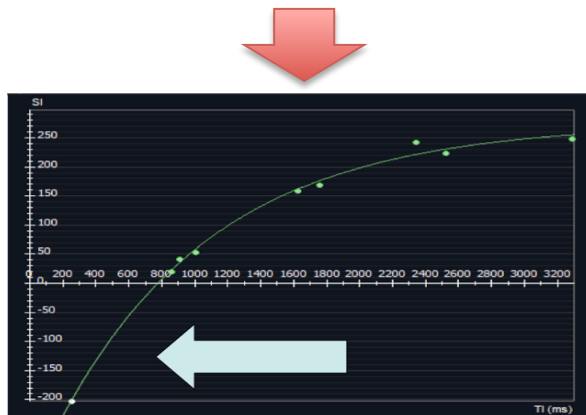
Jede bewegungskorrigierte Serie wurde von jeweils zwei Beobachtern hinsichtlich der übereinstimmenden Positionierung der elf Rohbilder und des Auftretens von Artefakten bewertet. Waren bei visueller Betrachtung der Rohbildserie einzelne Bilder nicht deckungsgleich, wurde folgende Vorgehensweise vereinbart: Mit Hilfe der Software cvi42® wurde das suboptimal bewegungskorrigierte Bild, beziehungsweise wurden die suboptimal bewegungskorrigierten Bilder, manuell aus der Rohbildserie aus elf Phasen gelöscht und eine neue Map generiert. Der mittlere T_1 -Wert der ursprünglichen am MRT-Scanner generierten Map wurde in einem Residuenplot nach Bland-Altman ([67]) den Werten der korrigierten Map gegenüber gestellt. Die Maps, deren T_1 -Werte einen signifikanten Unterschied zeigten (das heißt außerhalb des Signifikanzbereiches von 1,96 lagen) wurden aus den nachfolgenden Auswertungen ausgeschlossen. Auch wurden für die Werte aus den beiden Map-Quellen der Korrelationskoeffizient nach Pearson (R^2) und die Intraklassenkorrelation (ICC) berechnet. Abbildung 7 stellt den Ablauf der qualitativen MOCO-Bewertung zur Veranschaulichung schematisch dar.



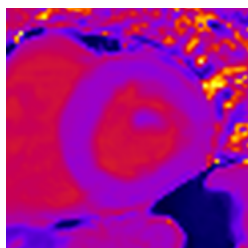
Schritt 1:
Visuelle Prüfung der Rohbildserie auf das Vorliegen einer mangelhaften MOCO



Schritt 2:
Ausschluss der verschobenen Bilder aus der Serie mittels der Software cvi42



Schritt 3:
Ableitung einer neuen Relaxationskurve der T_1 -Zeiten für die verbliebenen Bilder (der Pfeil verweist auf die Stelle der fehlenden Einzelbilder)



„Software-Map“
aus < 11 Bildern
 $T_1 = 1195,6 \text{ ms}$

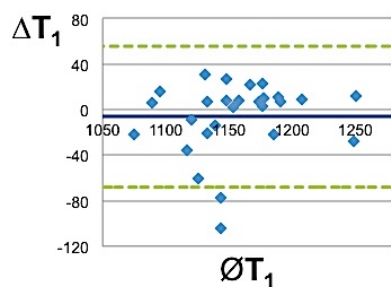
VS.



„Scanner-Map“
aus 11 Bildern
 $T_1 = 1091,0 \text{ ms}$

$$\Delta T_1 = 104,6 \text{ ms}$$

$$\varnothing T_1 = 1143,3 \text{ ms}$$



Schritt 4:
Generierung einer neuen T_1 -Map durch die Software und Vergleich ihres globalen T_1 -Wertes mit der Original-Map

Schritt 5:
Bland-Altman-Plot der Differenz (ΔT_1) und des Mittelwertes ($\varnothing T_1$) der T_1 -Werte von Software- und Scanner-Map sowie Kalkulation des Korrelationskoeffizienten R^2 und der ICC.

Abbildung 7. Schematische Darstellung der einzelnen Schritte zur MOCO-Bewertung.

Im Vorfeld der Analyse wurde anhand einer Zufallsstichprobe aus 24 AS mit korrekter MOCO sowie für die beobachteten MOCO-Problemfälle gezeigt, dass die Werte der beiden Map-Quellen generell übereinstimmten. Hierzu wurde ohne Ausschluss einzelner Bilder aus der originalen Rohbildserie eine Map aus elf Bildern mittels cvi42® erstellt. Deren T_1 -Wert wurde mittels ICC und R^2 mit dem Wert der analogen Map aus der MRT-Scanner-Software verglichen.

Bewertung von Artefakten

Die epi- und endokardialen Konturen wurden in den Rohbildern gezeichnet und in einem zweiten Schritt in die entsprechende Map kopiert. Artefakte, welche in der Rohbildserie teilweise sehr deutlich, in der Map jedoch nicht mehr sichtbar waren, konnten auf diese Weise bestmöglich aus dem relevanten Myokardbereich der Map ausgeschlossen werden.

Störsignale aus angrenzenden Geweben und dem Blutpool ließen sich zumeist durch manuelle Anpassung der Konturen aus dem relevanten Myokardbereich ausschließen. T_1 -Werte wurden in die Bewertung eingeschlossen, wenn die Artefakte nur sehr umschrieben und wenig ausgeprägt waren und durch engere Konturen entsprechend aus dem relevanten Myokardbereich ausgeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 8.A). Im Falle von Artefaktarealen, welche auch durch Anpassung der Konturen nicht zufriedenstellend auszugrenzen waren, wurde das betroffene Segment verworfen (siehe Abbildung 8.B).

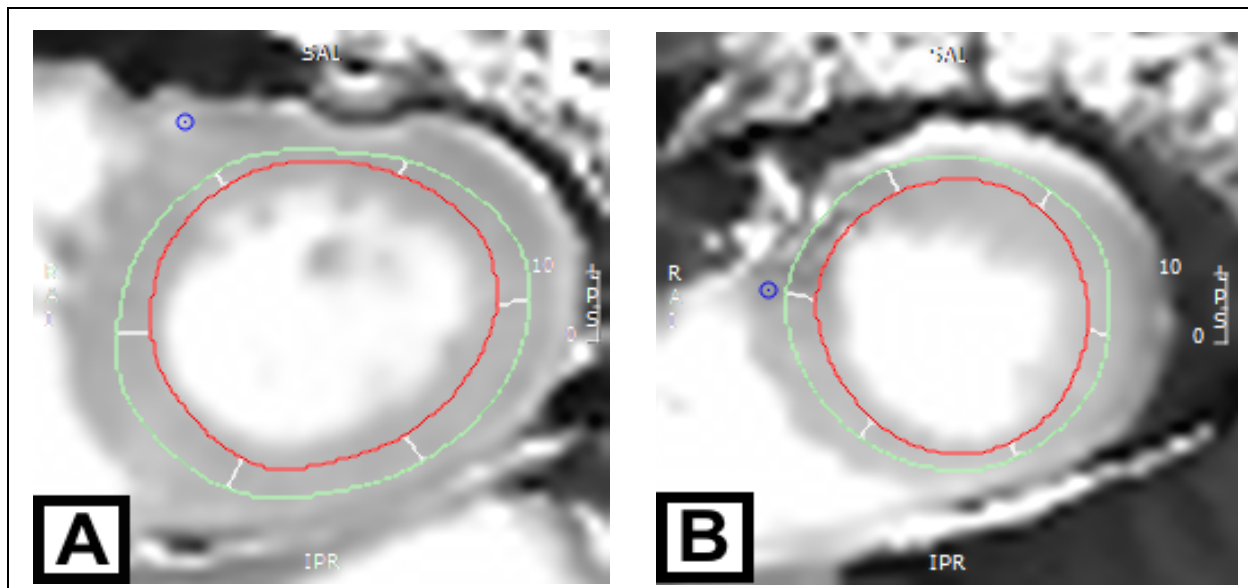
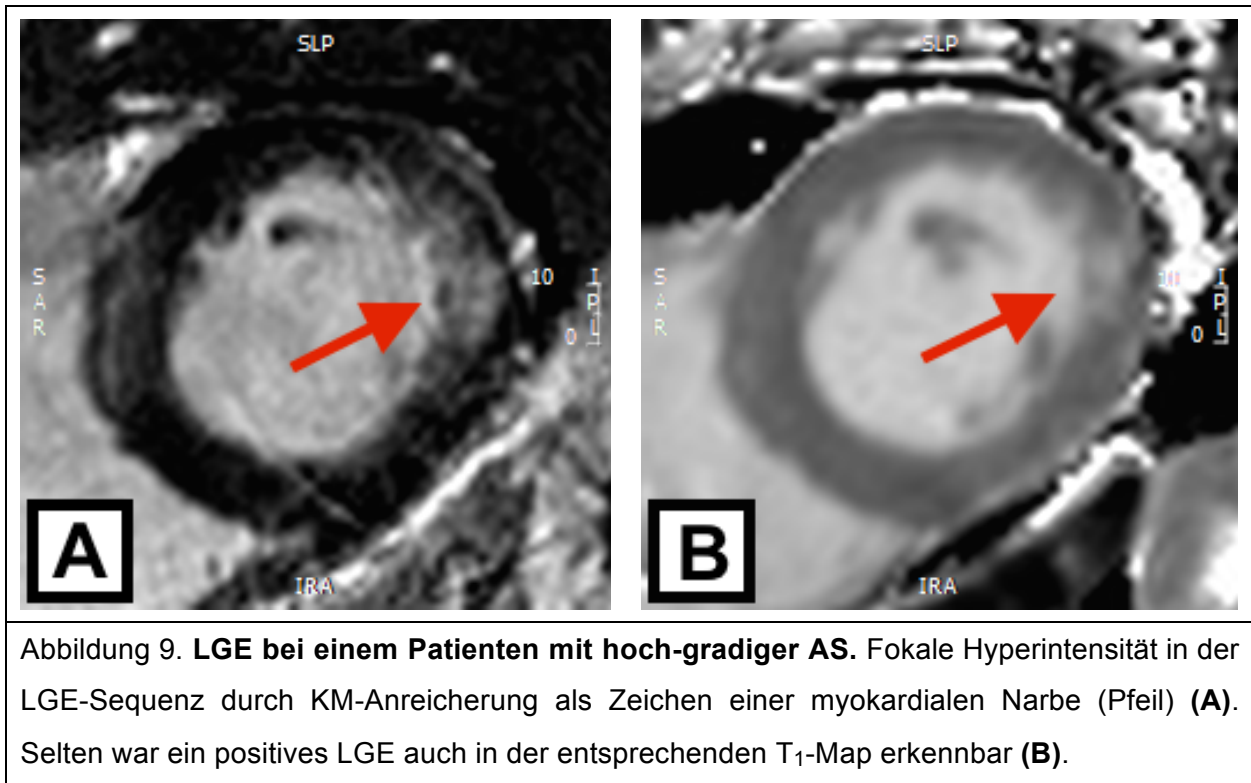


Abbildung 8. **Anteriores Suszeptibilitätsartefakt** in einer basalen T_1 -Map: Durch Anpassung der Konturen wurde es aus dem relevanten Myokardbereich ausgeschlossen und das entsprechende Segment verwendet (**A**); in einer apikalen T_1 -Map: Das Artefakt ließ sich nicht aus den Konturen ausschließen. Das Segment wurde verworfen (**B**).

Vorgehen bei positivem LGE-Befund

Ein positives Enhancement in den LGE-Sequenzen war sowohl in den nativen T_1 -Maps als auch nach KM häufig visuell nicht erkennbar. Des Weiteren war die Läsion nicht immer angeschnitten, da der linke Ventrikel in den LGE-Sequenzen mittels „Kurzachsenpaket“ komplett, im T_1 -Mapping jedoch nur partiell in drei kurzen Achsen abgebildet wurde. Im Vergleich des LGE-Kurzachsenpakets mit der Map wurde geprüft, ob das LGE in der Schnittebene der Map lag. War aufgrund einer gleichen Höhe ein Einfluss der fokalen Läsion in der Map wahrscheinlich, so wurde durch Kopieren der Konturen und Segmentgrenzen aus der Map in das entsprechende LGE-Bild das betroffene Segment zuverlässig identifiziert. In der quantitativen Analyse und Diskussion der T_1 -Maps wurden diese Segmente differenziert betrachtet.



4.6.2 Quantitative Auswertung

Die quantitative Auswertung der T₁-Maps erfolgte separat für jedes Myokardsegment entsprechend dem 17-Segment-Modell der AHA ([66]), wobei das 17. Segment der Herzspitze nicht berücksichtigt wurde (Abbildung 5.B)

Die absoluten T₁-Relaxationszeiten (in ms) vor und nach KM-Applikation und die entsprechenden Standardabweichungen (SD) wurden global für das Gesamtmyokard, sowie pro Segment ermittelt. Für jede Map erfolgte die Berechnung des Verteilungskoeffizienten des KM Lambda gemäß der Formel ([60]):

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

$$(2) \quad \Delta R1_{\text{blut}} = 1/T_{1\text{ blut_post}} - 1/T_{1\text{ blut_nativ}}$$

$$(3) \quad \lambda = \Delta R1_{\text{myo}} / \Delta R1_{\text{blut}} .$$

4.7 Statistische Analysen

Die deskriptive Darstellung intervallskalierteter Variablen erfolgte als Mittelwerte \pm SD. Kategorische, nominalskalierte Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Für Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurde der Man-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Werte berechnet. Für Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallice-Test bei unverbundenen Stichproben verwendet. Im Falle von signifikanten p-Werten im Kruskal-Wallice-Test erfolgte im Anschluss ein Paarvergleich der Gruppen mittels Mann-Whitney-U. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

Für die Testung auf Korrelationen zwischen den Mapping-Parametern, sowie den allgemeinen Probandenparametern Alter, Herzfrequenz, LVM, LV-EF und KÖF wurde die Rangkorrelation nach Spearman für nicht-parametrische Variablen berechnet. Hierbei wurden Korrelationskoeffizienten von 0,06-0,74 als gut, von 0,75-1,00 als exzellent angenommen.

Für den Vergleich zwischen am MRT-Scanner generierten Maps und mit cvi42 generierten Maps zur Evaluation der MOCO-Qualität dienten Residuenplots nach Bland-Altman [67], sowie der R^2 und der ICC. Ab einem Wert von 0,90 wurde von einer exzellenten Übereinstimmung ausgegangen.

Intra- und Interobserver-Validität der Mapping-Auswertung wurde an achtzehn, per Zufallsgenerator (www.zufallsgenerator.net) ausgewählten T_1 -Maps getestet (jeweils drei basale, mediale und apikale Maps vor und nach KM-Gabe). In einem Abstand von mindestens sechs Monaten wurden die entsprechenden T_1 -Maps erneut von demselben Beobachter ausgewertet. Ein weiterer Beobachter bearbeitete dieselben T_1 -Maps ohne Kenntnis der Ergebnisse der ersten Auswertungen. In beiden Fällen wurde die Validität der Auswertungen anhand einer Bland-Altman-Analyse, R^2 und ICC getestet.

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe der Software SPSS Statistics Version 22.0 (IBM, Armonk, US). Beratung bei komplexen statistischen Fragen erfolgte durch die Firma Scosis in Berlin.

5 Ergebnisse

5.1 CMR-Messungen

Es wurden 37 Patienten mit AS einer MRT-Untersuchung zugeführt. In vier Fällen musste ein nachträglicher Ausschluss erfolgen: zweimal wurde auf Basis eines positiven LGE eine bislang unbekannte KHK diagnostiziert. Ein Proband zeigte eine pathologische LV-EF (< 50%). In einem Fall war ein vollständiges Scanprotokoll aufgrund einer Unverträglichkeit auf das KM nicht möglich.

Insgesamt wurden somit 33 AS-Patienten in die Auswertungen der MRT-Bilder einbezogen, davon acht gering-, fünfzehn mittel- und zehn hoch-gradige Stenosen. Bei jedem von ihnen bestand ein Sinus-Rhythmus im EKG. Als Kontrollkollektiv dienten die Werte von 60 gesunden Probanden, welche bereits publiziert wurden [54].

5.2 Allgemeine Kohortenparameter

Tabelle 3 zeigt die Kohortenparameter der AS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Tabelle 4 stellt analog die Charakteristika der AS-Schweregrade dar.

Tabelle 3. **Allgemeine Charakteristika** der Patienten mit AS im Vergleich zu n = 60 gesunden Probanden. P-Werte beziehen sich auf den Man-Whitney-U-Test. Signifikante Unterschiede sind mit einem (*) markiert und im Text weiter beschrieben.

	AS	Gesunde	p-Wert
Gruppengröße	33	60	---
Geschlecht [männl. weibl.]	23 10	30 30	0,066 ¹
Alter [a]	63 ± 14	48 ± 17	<0,001*
LV-EF [%]	64 ± 6	64 ± 5	0,835
LV-EDV [ml]	146 ± 44	143 ± 35	0,831
LVM [g]	139 ± 50	101 ± 26	<0,001*
Herzfrequenz [min ⁻¹]	70 ± 11	69 ± 9	0,399
KÖF [cm ²]	1,3 ± 0.5	---	---
Systolischer Blutdruck [mmHg]	135 ± 19	132 ± 12	0,339
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	75 ± 12	72 ± 11	0,396

¹ Chi-Quadrat-Test zum Vergleich nominalskalierter Variablen

Tabelle 4. **Allgemeine Charakteristika** der Patienten mit AS differenziert nach Schweregrad. P-Werte beziehen sich auf die Kruskal-Wallis-Analyse. Signifikante Unterschiede sind mit einem (*) markiert und im Text weiter beschrieben.

	AS leicht	AS mittel	AS schwer	p-Wert
Gruppengröße	8	15	10	---
Geschlecht [männl. weibl.]	5 3	10 5	8 2	---
Alter [Jahre]	54 ± 17	65 ± 14	66 ± 7	0,167
LV-EF [%]	61 ± 6	65 ± 5	64 ± 6	0,252
LV- EDV [ml]	162 ± 53	142 ± 45	140 ± 37	0,375
LV Masse [g]	121 ± 44	141 ± 60	151 ± 36	0,385
Herzfrequenz [min ⁻¹]	68 ± 12	71 ± 11	68 ± 11	0,798
KÖF [cm ²]	2,0 ± 0,5	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1	<0,001*
Systolischer Blutdruck [mmHg]	141 ± 19	136 ± 22	130 ± 14	0,429
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80 ± 15	70 ± 10	77 ± 11	0,143

Hinsichtlich der allgemeinen Kohortenparameter bestand zwischen den AS-Schweregraden abgesehen von der KÖF ($p < 0,001$) kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich der gesamten AS-Kohorte mit der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich die AS-Patienten signifikant älter ($p < 0,001$). Desweiteren war die Muskelmasse des linken Ventrikels bei den AS-Probanden erhöht ($p < 0,001$).

5.3 Ergebnisse des T₁-Mapping

5.3.1 Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)

Im Scanprotokoll vorgesehen war die Erhebung von sechs T₁-Maps pro Patient (basale, mediale und apikale Ebene, jeweils vor und nach KM-Gabe). Bei drei Patienten erfolgte die Bildakquise Puls-, statt EKG-getriggert. Aufgrund von Problemen während des Scanprozesses mussten sieben Maps (3,5%) aus der Auswertung ausgeschlossen werden: bei einem Probanden wurde nach KM nur die mediale Kurzachse aufgenommen. Zusätzlich erfolgte der Ausschluss zweier medialer Maps eines Patienten aufgrund einer Fehlpositionierung. In insgesamt drei Fällen lag eine fehlerhafte MOCO vor, was zum Ausschluss zweier apikaler nativer Maps und einer basalen Map nach KM führte. So ergaben sich für die weitere Auswertung insgesamt 191 verwertbare T₁-Maps (1016 Segmente), davon 96 nativ (514 Segmente) und 95 nach KM (502 Segmente).

Evaluation der automatischen Bewegungskorrektur (MOCO)

Bei insgesamt 28 nativen Maps und fünf Maps nach KM bestand der subjektive Eindruck einer fehlerhaften MOCO, wobei die Schichtposition ohne Einfluss war (nativ: 9x basal, 11x medial, 8x apikal; nach KM: 2x basal, 2x medial, 1x apikal). Bei jedem der drei Patienten mit Puls-getriggelter Bildakquise bestanden in mindestens einer Ebene Probleme mit der MOCO (1x basal, 3x medial, 1x apikal). Im Fall einer basalen Map nach KM waren sämtliche Einzelbilder verschoben, dass auch der nachträgliche Ausschluss einzelner Rohbilder nicht zu einer zufriedenstellenden Serie führte. Diese Schicht wurde ausgeschlossen. Für die weniger eindeutigen 32 MOCO-Problemfälle wurde das oben beschriebene methodische Vorgehen angewandt (siehe Abbildung 7). Ziel war es, die Signifikanz einer Bildbewegung zwischen den Einzelbildern der Rohbildserie quantitativ darzustellen und eine objektive Einschätzung der MOCO-Qualität zu erlauben.

Der Korrelationskoeffizienten R^2 und ICC zeigten sehr gute Übereinstimmungen der Werte der am MRT-Scanner generierten Maps und mittels cvi42® generierten Maps aus elf Bildern bei der Stichprobe aus 24 AS ohne MOCO-Problematik (nativ und nach KM jeweils: $R^2 = 0,99$; ICC = 1,0), sowie für die Fälle mit mangelhafter MOCO vor

Bildausschluss (28x nativ, 4x nach KM: $R^2 = 0,99$; $ICC = 1,0$). Es wurde somit gezeigt, dass beide Map-Quellen allgemein identische T_1 -Werte liefern und ein statistischer Vergleich grundlegend zulässig ist. Abweichende T_1 -Werte nach manuellem Ausschluss der problematischen Phasen konnten sicher dem Einfluss des verschobenen Bildes, beziehungsweise der verschobenen Bilder, zugesprochen werden.

Bei den vier MOCO-Problemfällen nach KM zeigten die Korrelationskoeffizienten auch nach Ausschluss der problematischen Bilder eine sehr gute Übereinstimmung der Werte der am Scanner und mit cvi42® generierten Maps ($R^2 = 0,972$; $ICC = 0,918$). Bei den 28 nativen Maps mit MOCO-Problematik betragen die Korrelationen nach Bildausschluss $R^2 = 0,752$ und $ICC = 0,746$.

Abbildung 10 zeigt die Differenzen der Map-Werte vor und nach Bildausschluss (ΔT_1) und ihre Mittelwerte (\bar{T}_1) im Bland-Altman-Plot, um den ermittelten quantitativen Einfluss des Bildsprungs für jeden einzelnen Fall zu visualisieren.

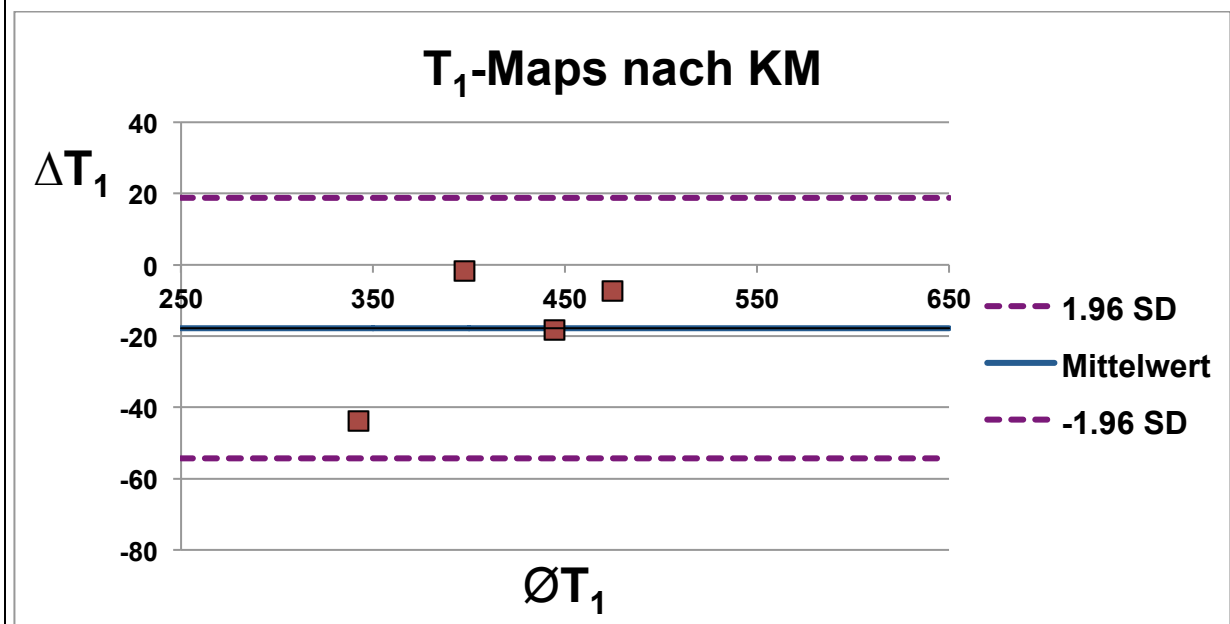
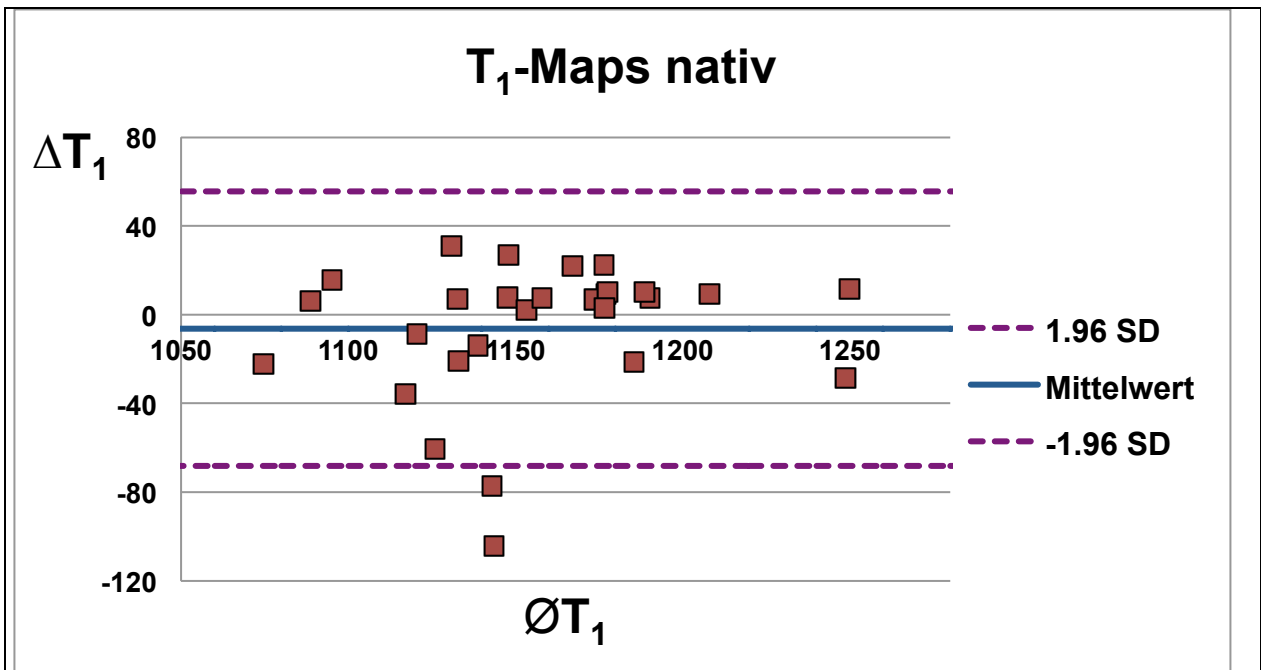


Abbildung 10. **Bland-Altman-Plots der T₁-Maps mit suboptimaler MOCO** vor und nach Bildausschluss zur Visualisierung des quantitativen Einflusses eines Bildsprunges im individuellen Fall. Maps mit Werten außerhalb des SD wurden ausgeschlossen. ΔT_1 = Differenz der Map-Werte; $\bar{\varnothing} T_1$ = Mittelwert der Map-Werte vor und nach Bildausschluss.

Zwei native Maps, die in der Bland-Altman-Analyse außerhalb des 1,96-Signifikanzbereiches der SD lagen, wurden ausgeschlossen. In beiden Fällen zeigte sich der T1-Wert der neu generierten Map nach Bildausschluss höher, als der Wert des Originals aus elf Einzelbildern. Der Einfluss der Bilder mit Bildsprung auf die gesamte Map wurde somit als signifikant bewertet. In beiden Fällen handelte es sich um eine native apikale Schicht. Die analoge Analyse der vier problematischen Maps nach KM zeigte keinerlei signifikante Abweichung der Werte nach Phasenausschluss. Somit konnten die entsprechenden Maps in die Auswertung eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden drei T₁-Maps aufgrund einer fehlerhaften MOCO aus der quantitativen Auswertung ausgeschlossen: eine basale Schicht nach KM und zwei native apikale Schichten. Dies entspricht 9,1% (n = 3/33) der zuvor subjektiv als grenzwertig beurteilten Serien und 1,6% (n = 3/191) aller akquirierten Maps.

Ausschluss einzelner Segmente aufgrund von Artefakten

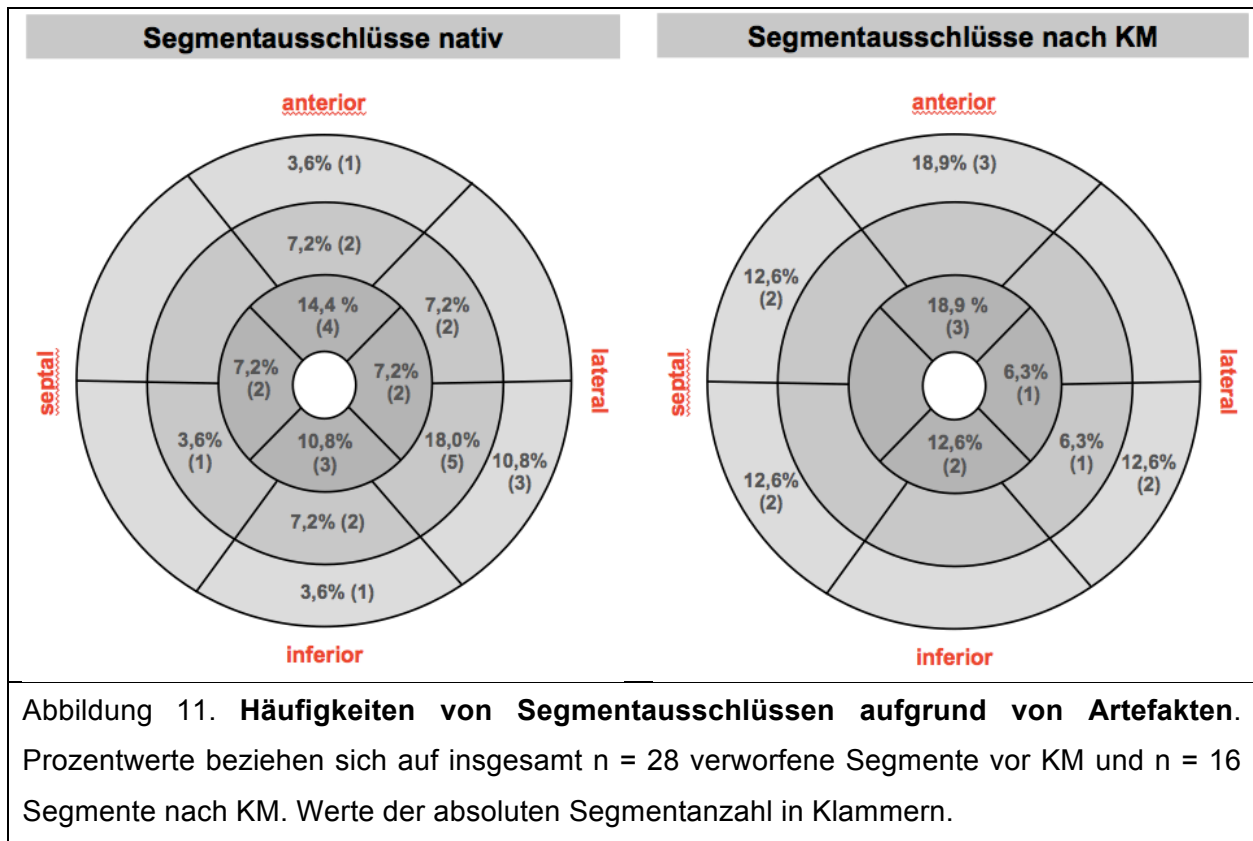
Zusätzlich zu dem Ausschluss ganzer Maps wurden einzelne Segmente aufgrund von Artefakten aus der quantitativen Analyse ausgeschlossen. Tabelle 5 und Abbildung 11 stellen die Anteile der Ausschlüsse pro Schicht sowie differenziert nach Maps vor und nach KM dar. Von insgesamt 1016 Segmenten wurden 44 Segmente ausgeschlossen (28 in nativen Maps, 16 in Maps nach KM).

Tabelle 5. **Anzahl der Segmentausschlüsse** vor und nach KM aufgrund von Artefakten sowie die Anzahl der von Segmentausschlüssen betroffenen Maps. Werte in Klammern zeigen den Prozentanteil an den insgesamt gescannten Segmenten, beziehungsweise Maps.

	T1-Maps insgesamt	Segmente insgesamt	Segment- ausschlüsse	betroffene T₁-Maps
Maps vor KM				
alle Schichten	96	514	28 (5,4%)	20 (20,8%)
basal	33	198	5 (2,5%)	4 (12,1%)
medial	32	192	12 (6,3%)	7 (21,9%)
apikal	31	124	11 (8,9%)	9 (29,0%)
Maps nach KM				
alle Schichten	95	502	16 (3,2%)	11 (11,6%)
basal	31	186	9 (4,8%)	5 (16,1%)
medial	32	192	1 (0,5%)	1 (3,1%)
apikal	31	124	6 (4,8%)	6 (16,1%)

Von den 96 nativen T₁-Maps musste in zwanzig Fällen (20,8%) mindestens ein Segment verworfen werden, wobei die apikale Ebene mit 29% am stärksten betroffen war. Insgesamt wurden in den nativen Maps 28 Segmente (5,4%) verworfen.

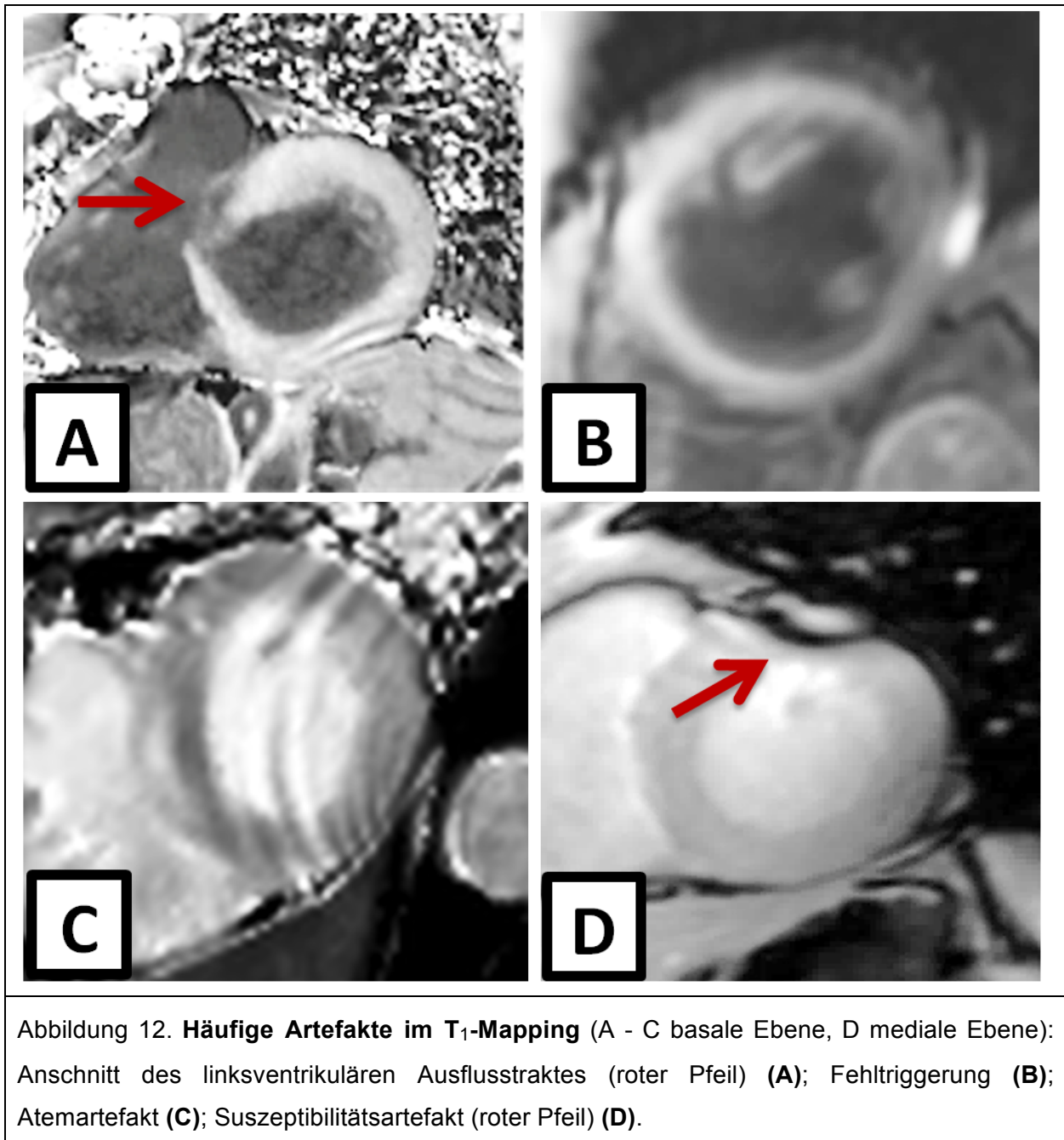
Von den 95 T₁-Maps nach KM musste in elf Fällen (11,6%) mindestens ein Segment verworfen werden, wobei hier die apikalen und basalen Ebenen gleichermaßen betroffen waren (jeweils 16,1%). Insgesamt wurden hier sechzehn Segmente (3,2%) verworfen.



Verschiedene Arten von Artefakten waren ursächlich für den Ausschluss der Einzelsegmente. Tabelle 6 zeigt die Ursachen nach Art und Häufigkeit. In Abbildung 12 sind beispielhaft die häufigsten Artefakt-Typen abgebildet.

Tabelle 6. Art und Häufigkeiten von Artefakten bei n = 44 verworfenen Segmenten (100%). Werte in Klammern zeigen den prozentualen Anteil an den verworfenen Segmenten.

	Segmentausschlüsse		
	vor KM	nach KM	total
Suszeptibilitätsartefakte	10 (22,7%)	9 (20,5%)	19 (43,2%)
Atemartefakte	4 (9,1%)	3 (6,8%)	7 (15,9%)
Fehltriggerung	3 (6,8%)	---	3 (6,8%)
Partialvolumen	2 (4,5%)	---	2 (4,5%)
Sonstige	9 (20,5%)	4 (9,1%)	13 (29,6%)
Insgesamt	28 (63,6%)	16 (36,4%)	44 (100%)



Sogenannte Suszeptibilitätsartefakte durch das unmittelbare Aneinandergrenzen von Geweben unterschiedlicher Signalintensitäten bildeten mit Abstand den größten Anteil an Segmentausschlüssen (43,9%) (siehe Abbildung 12.D). Diese traten vordergründig anteroseptal im Bereich des Sulcus interventricularis anterior, sowie inferolateral an der Grenzzone von Lunge, Myokard, Diaphragma und der großen Koronarvene auf.

Bei drei Patienten kam es durch eine Fehltriggerung in der Bildaufnahme zu deutlichen Einschränkungen der Bildhomogenität (siehe Abbildung 12.B). In diesen Fällen zeigten

sich auch oftmals Probleme mit der MOCO (n = 5/9). Drei Segmente wurden aufgrund von auffällig abweichenden Werten ausgeschlossen.

Partialvolumeneffekte spielten vor allem inferolateral durch dünnes Myokard in Zwerchfellnähe eine Rolle. Zwei Segmente mit auffälligen Werten wurden hierbei ausgeschlossen.

Vorgehen bei positivem LGE-Befund

Unter den 33 AS-Probanden zeigten elf Patienten (33%) ein positives LGE in den entsprechenden Sequenzen als Ausdruck einer fokalen Fibrosierung. In den seltensten Fällen waren diese Läsionen in den analogen T₁-Maps sichtbar. Morphologisch handelte es sich um kleine intramurale myokardiale Läsionen, deren Muster bereits in anderen Publikationen als für AS typisch beschrieben wurde ([16]).

Für die qualitative Auswertung des T₁-Mapping bedeutete dies, dass LGE-positive Segmente in der Map identifiziert werden mussten, das heißt ein Abgleich zwischen der Schichthöhe der Map und dem LGE-Befund erfolgte. Die Segmente mit angeschnittenem LGE fanden in den quantitativen Analysen besondere Berücksichtigung. Dies betraf insgesamt sechzehn Segmente (10 basal, 5 medial, 1 apikal). Einen Überblick der LGE-Vorkommen in den einzelnen Segmenten zeigt Abbildung 15 unter 5.3.2. Bei drei Probanden war das gefundene LGE nicht in der Map angeschnitten, sodass diese ohne Einschränkung verwendet werden konnte.

Inter- und Intraobserver-Validität des T₁-Mapping

Sowohl die Inter-, als auch Intraobserver-Vergleiche zeigten eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der T₁-Maps anhand einer Zufallsstichprobe von achtzehn T₁-Maps (Tabelle 7).

Tabelle 7. **Intra- und Interobserver-Vergleiche** der segmentalen Auswertung von n = 18 zufällig ausgewählten T₁-Maps (9x nativ, 9x nach KM, jeweils 3x basal/ medial/ apikal).

	mittlere T₁ [ms]	R²	ICC	Bland-Altman ± SD [ms]
Intraobserver				
Maps vor KM	1149,8 1153,0	0,997	0,997	- 3,2 ± 6,8
Maps nach KM	437,3 436,2	0,993	0,997	1,1 ± 6,0
Interobserver				
Maps vor KM	1158,0 1153,0	0,973	0,993	5,0 ± 20,0
Maps nach KM	438,9 436,2	0,997	0,998	2,7 ± 4,1

Die Erkenntnisse aus der qualitativen Bewertung der T₁-Maps lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Ausschlüsse von ganzen Maps durch technische Probleme noch während des Scanprozesses sind selten (3,5%).
- Eine fehlerhafte MOCO, als häufige Problemquelle im Scanprozess, betraf vordergründig native Maps (85,0%) und alle drei Ebenen gleichermaßen. Die Beeinflussung der T₁-Werte scheint insgesamt gering. Ergab sich doch ein signifikanter Bildsprung, so betraf dies immer die apikale Schicht.
- Artefakt-bedingte Ausschlüsse einzelner Segmente erfolgen häufiger in nativen Maps als nach KM-Gabe. Die häufigsten Segmentausschlüsse fanden apikal in nativen Maps statt. Am wenigsten störungsanfällig waren die medialen Schichten nach KM. Suszeptibilitätsartefakte bildeten insgesamt die häufigste Artefakt-Art, die zu Segmentausschlüssen führte und waren zu annähernd gleichen Anteilen vor und nach KM zu finden.
- Fokale Läsionen in Form von LGE sind in T₁-Maps nicht immer erkennbar. Je nach Fragestellung ist eine Mitbetrachtung der LGE-Sequenzen sinnvoll, um betroffene Segmente in den Maps identifizieren und Einflüsse auf die mittleren Mapping-Werte für die statistischen Analysen berücksichtigen zu können.

5.3.2 Quantitative Auswertung

T₁-Werte und Lambda

Für die 33 AS-Probanden wurden jeweils drei relevante Mapping-Parameter ausgewertet: die absoluten T₁-Zeiten nativ und nach KM, sowie Lambda. Die globalen T₁-Werte bei AS waren nativ 1151,3 ± 38,0 ms und nach KM 422,4 ± 43,8 ms. Lambda betrug 0,42 ± 0,05.

Weder die absoluten T₁-Werte, noch Lambda korrelierten mit dem Alter, der LV-EF, der Herzfrequenz, oder der LVM. Im Falle der KÖF, als Maß der AS-Schweregradeinteilung, bestand ebenfalls keine Korrelation mit den Mapping-Parametern. Des Weiteren zeigte sich kein Unterschied zwischen den drei Schichten.

Die Normwerte gesunder Probanden wurden bereits in einem früheren Paper veröffentlicht ([54]). Die globalen T₁-Zeiten zeigten weder vor noch nach KM einen Unterschied zwischen AS und der gesunden Kontrollgruppe. Lambda war bei AS vermindert (p = 0,041) (siehe Tabelle 8).

	AS	Gesunde	p-Wert
T ₁ nativ [ms]	1151,3 ± 38,0	1160,0 ± 38,1	0,224
T ₁ post [ms]	422,4 ± 43,8	423,1 ± 36,6	0,717
Lambda λ	0,42 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,041*

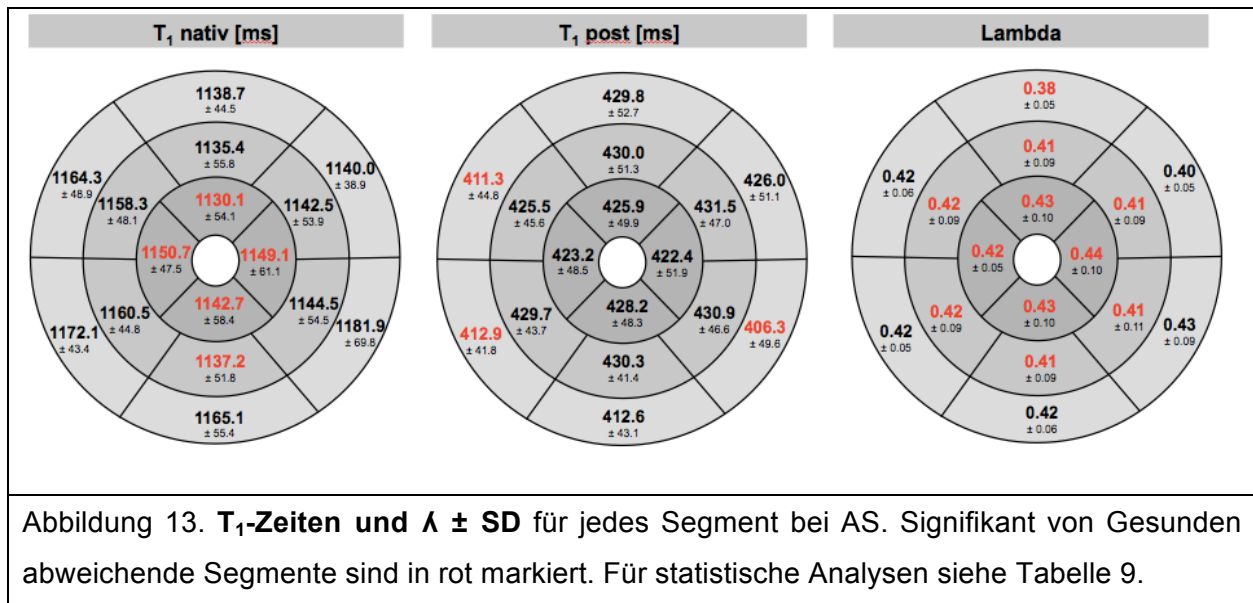
Die sich Segmentwerte der AS und Gesunden und die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zwischen den beiden Gruppen sind in Tabelle 9 dargestellt. Abbildung 13 zeigt die segmentalen Einzelwerte bei AS in sogenannten Bulls-Eyes und hebt die signifikant von Gesunden abweichenden Segmente hervor.

Tabelle 9. T_1 -Zeiten und $\lambda \pm SD$ für jedes Segment bei AS und Gesunden. P-Werte beziehen sich auf den Man-Whitney-U-Test. Signifikante Unterschiede sind mit einem (*) markiert und im Text weiter beschrieben. B = basal, M = medial, A = apikal.

	AS	Gesunde	p-Wert
T_1 nativ [ms]			
B-anterior	1138,7 ± 44,5	1122,3 ± 45,8	0,165
B-anterolateral	1140,0 ± 38,9	1140,6 ± 49,6	0,932
B-inferolateral	1181,9 ± 69,8	1156,6 ± 49,8	0,147
B-inferior	1165,1 ± 55,4	1173,0 ± 48,0	0,616
B-inferoseptal	1172,1 ± 43,4	1161,6 ± 37,2	0,218
B-anteroseptal	1164,3 ± 48,9	1152,9 ± 43,9	0,327
M-anterior	1135,4 ± 55,8	1127,1 ± 56,4	0,713
M-anterolateral	1142,5 ± 53,9	1155,4 ± 48,0	0,406
M-inferolateral	1144,5 ± 54,5	1159,7 ± 44,8	0,252
M-inferior	1137,2 ± 51,8	1162,9 ± 42,5	0,036*
M-inferoseptal	1160,5 ± 44,8	1169,3 ± 44,1	0,357
M-anteroseptal	1158,3 ± 48,1	1154,1 ± 48,8	0,890
A-anterior	1130,1 ± 54,1	1160,6 ± 57,6	0,009*
A-lateral	1149,1 ± 61,1	1187,5 ± 72,0	0,022*
A-inferior	1142,7 ± 58,4	1179,0 ± 59,4	0,010*
A-septal	1150,7 ± 47,5	1190,0 ± 58,4	0,002*
T_1 post [ms]			
B-anterior	429,8 ± 52,7	435,9 ± 38,6	0,499
B-anterolateral	426,0 ± 51,1	440,8 ± 36,9	0,143
B-inferolateral	406,3 ± 49,6	435,2 ± 39,0	0,012*
B-inferior	412,6 ± 43,1	427,8 ± 37,5	0,071
B-inferoseptal	412,9 ± 41,8	435,1 ± 41,3	0,006*
B-anteroseptal	411,3 ± 44,3	430,4 ± 40,8	0,032*
M-anterior	430,0 ± 51,3	420,9 ± 42,1	0,463
M-anterolateral	431,5 ± 47,0	420,5 ± 37,3	0,258
M-inferolateral	430,9 ± 46,6	425,4 ± 40,6	0,628
M-inferior	430,3 ± 41,4	422,8 ± 37,0	0,534
M-inferoseptal	429,7 ± 43,7	420,0 ± 31,9	0,355
M-anteroseptal	425,5 ± 45,6	414,7 ± 37,1	0,330
A-anterior	425,9 ± 49,9	409,1 ± 48,4	0,137

A-lateral	422,4 ± 51,9	410,7 ± 46,3	0,356
A-inferior	428,2 ± 48,3	415,0 ± 43,8	0,272
A-septal	423,3 ± 48,5	407,2 ± 46,7	0,200
Lambda λ			
B-anterior	0,38 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,012*
B-anterolateral	0,40 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,319
B-inferolateral	0,43 ± 0,09	0,42 ± 0,04	0,960
B-inferior	0,42 ± 0,06	0,43 ± 0,04	0,123
B-inferoseptal	0,42 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,753
B-anteroseptal	0,42 ± 0,06	0,42 ± 0,04	0,332
M-anterior	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,04	0,007*
M-anterolateral	0,41 ± 0,09	0,43 ± 0,04	0,004*
M-inferolateral	0,41 ± 0,11	0,42 ± 0,04	0,028*
M-inferior	0,41 ± 0,09	0,43 ± 0,04	0,013*
M-inferoseptal	0,42 ± 0,09	0,44 ± 0,04	0,003*
M-anteroseptal	0,42 ± 0,09	0,44 ± 0,04	0,005*
A-anterior	0,43 ± 0,10	0,46 ± 0,06	0,004*
A-lateral	0,44 ± 0,10	0,46 ± 0,06	0,016*
A-inferior	0,43 ± 0,10	0,45 ± 0,06	0,039*
A-septal	0,42 ± 0,05	0,47 ± 0,06	0,001*

In den segmentalen Analysen waren die nativen T₁-Zeiten in allen Segmenten der apikalen Ebene signifikant vermindert (Segment 13-16) und zusätzlich inferior in der medialen Ebene (Segment 10). Nach KM zeigten die T₁-Zeiten basal im Bereich des Septums (Segment 2-3) und inferolateral (Segment 5) verminderte Werte. Lambda fiel basal in der Vorderwand (Segment 1), sowie in allen Segmenten der medialen Ebene (Segment 7-12) und apikalen Ebene (Segment 13-16) signifikant geringer aus als in der gesunden Kontrollgruppe.



Die Kruskal-Wallice-Analyse zwischen den AS-Subgruppen untereinander zeigte keine signifikanten segmentellen Unterschiede zwischen den Schweregraden. Im Gruppenvergleich zwischen AS-Schweregraden und Gesunden taten sich hingegen signifikante Unterschiede der T₁-Werte auf: vor KM apikal (Segment 13-15), nach KM im basalen Septum (Segment 3) und bei Lambda medial (Segment 7-8, 11-12) und apikal (Segment 13, 16) (siehe Tabelle 10). Für diese zehn Segmente folgten paarweise Vergleiche der einzelnen Subgruppen mit den Normwerten der Gesunden (siehe Tabelle 11).

Hierbei zeigte sich, dass die Veränderungen in den nativen T₁-Zeiten der apikalen Ebene nur bei mittel- und hoch-gradigen AS zu finden waren (Segment 13-15). Bei leicht-gradigen AS waren die nativen T₁-Werte unverändert. Die nach KM verminderten T₁-Werte im basalen Septum bestanden nur bei mittel-gradigen AS (Segment 3). Leicht- und hoch-gradige AS zeigten keine veränderten Werte nach KM. Allein Lambda war bei allen AS-Schweregraden in unterschiedlichem Ausmaß vermindert: bei leicht-gradigen AS in der medialen Schicht in Septum und Vorderwand (Segment 7-9), bei mittel-gradigen AS in der apikalen Schicht (Segment 13-14) und bei hoch-gradigen AS sowohl medial im Bereich des Septums (Segment 8-9) und anterolateral (Segment 12), als auch apikal (Segment 14).

Tabelle 10. **T₁-Zeiten und $\lambda \pm SD$** für jedes Segment differenziert nach den AS-Schweregraden. P-Werte beziehen sich auf die Kruskal-Wallis-Analyse zum Gruppenvergleich der AS-Subgruppen mit Gesunden. Signifikante Unterschiede sind mit einem (*) markiert und mittels Man-Whitney-Test weiter analysiert (siehe Tabelle 11). Die AS-Schweregrade untereinander unterschieden sich nicht. B = basal, M = medial, A = apical.

	AS leicht	AS mittel	AS schwer	p-Wert
T₁ nativ [ms]				
B-anterior	1132,6 ± 24,6	1138,0 ± 53,9	1144,0 ± 42,8	0,505
B-anterolateral	1143,0 ± 30,7	1140,8 ± 50,0	1136,2 ± 27,2	0,967
B-inferolateral	1161,5 ± 60,1	1186,3 ± 51,2	1193,7 ± 99,8	0,430
B-inferior	1161,8 ± 91,4	1167,8 ± 37,0	1164,0 ± 45,7	0,845
B-inferoseptal	1173,1 ± 57,9	1166,1 ± 38,5	1180,1 ± 40,6	0,469
B-anteroseptal	1158,3 ± 44,8	1161,9 ± 43,7	1172,6 ± 62,0	0,780
M-anterior	1124,0 ± 44,4	1135,2 ± 59,6	1144,4 ± 61,9	0,704
M-anterolateral	1146,3 ± 62,0	1148,0 ± 49,5	1132,5 ± 59,2	0,679
M-inferolateral	1134,1 ± 57,0	1152,1 ± 52,4	1138,6 ± 60,3	0,629
M-inferior	1125,1 ± 72,1	1135,3 ± 45,0	1148,5 ± 51,6	0,161
M-inferoseptal	1159,8 ± 49,1	1167,3 ± 43,8	1149,7 ± 46,2	0,766
M-anteroseptal	1150,2 ± 34,6	1157,1 ± 42,0	1165,7 ± 65,8	0,742
A-anterior	1154,3 ± 73,7	1123,0 ± 48,0	1118,9 ± 41,5	0,044*
A-lateral	1172,2 ± 63,9	1145,0 ± 50,1	1137,1 ± 74,8	0,066
A-inferior	1162,5 ± 58,6	1145,6 ± 52,5	1125,4 ± 67,7	0,044*
A-septal	1159,7 ± 45,8	1155,4 ± 39,2	1131,0 ± 64,5	0,019*
Global	1153,7 ± 40,0	1150,8 ± 36,2	1150,2 ± 43,0	0,584
T₁ post [ms]				
B-anterior	421,9 ± 66,4	426,0 ± 40,2	443,5 ± 58,8	0,721
B-anterolateral	422,8 ± 62,7	425,9 ± 37,8	428,8 ± 61,2	0,512
B-inferolateral	415,0 ± 72,7	406,6 ± 34,0	398,1 ± 47,1	0,060
B-inferior	412,6 ± 60,8	415,4 ± 29,2	409,0 ± 46,3	0,341
B-inferoseptal	421,4 ± 56,7	405,6 ± 21,1	414,2 ± 48,0	0,028*
B-anteroseptal	413,5 ± 67,3	403,5 ± 20,9	418,0 ± 44,5	0,116
M-anterior	432,0 ± 60,0	430,2 ± 44,3	428,4 ± 60,0	0,876
M-anterolateral	429,7 ± 53,2	428,3 ± 30,6	437,5 ± 55,6	0,721
M-inferolateral	422,0 ± 66,4	424,7 ± 34,0	445,5 ± 51,2	0,726
M-inferior	428,0 ± 53,7	430,3 ± 36,0	431,8 ± 44,4	0,930

M-inferoseptal	434,1 ± 56,9	424,4 ± 41,0	434,5 ± 41,5	0,790
M-anteroseptal	426,0 ± 56,8	419,7 ± 39,8	433,9 ± 49,1	0,733
A-anterior	413,7 ± 51,2	422,0 ± 47,6	444,7 ± 53,3	0,289
A-lateral	406,1 ± 47,9	424,6 ± 47,9	433,3 ± 62,8	0,417
A-inferior	414,1 ± 49,4	423,0 ± 46,5	448,4 ± 48,8	0,302
A-septal	409,6 ± 53,2	423,8 ± 46,2	433,6 ± 50,2	0,407
Global	416,2 ± 58,0	421,6 ± 34,8	428,6 ± 47,5	0,891
Lambda λ				
B-anterior	0,39 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,04	0,056
B-anterolateral	0,41 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,39 ± 0,07	0,505
B-inferolateral	0,43 ± 0,09	0,43 ± 0,06	0,44 ± 0,13	0,901
B-inferior	0,43 ± 0,06	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,08	0,486
B-inferoseptal	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,978
B-anteroseptal	0,43 ± 0,06	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,07	0,709
M-anterior	0,38 ± 0,04	0,43 ± 0,12	0,41 ± 0,07	0,043*
M-anterolateral	0,39 ± 0,04	0,43 ± 0,12	0,39 ± 0,04	0,028*
M-inferolateral	0,39 ± 0,07	0,44 ± 0,14	0,38 ± 0,04	0,071
M-inferior	0,40 ± 0,05	0,42 ± 0,11	0,40 ± 0,05	0,099
M-inferoseptal	0,38 ± 0,04	0,44 ± 0,12	0,40 ± 0,05	0,009*
M-anteroseptal	0,39 ± 0,04	0,45 ± 0,12	0,40 ± 0,05	0,011*
A-anterior	0,42 ± 0,10	0,42 ± 0,05	0,45 ± 0,18	0,034*
A-lateral	0,43 ± 0,10	0,42 ± 0,04	0,48 ± 0,18	0,067
A-inferior	0,43 ± 0,10	0,42 ± 0,05	0,45 ± 0,16	0,185
A-septal	0,43 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,003*
Global	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,05	0,241

Tabelle 11. **T₁-Zeiten und $\lambda \pm SD$** für signifikante Segmente im Kruskal-Wallice-Test zwischen den AS-Schweregraden und Gesunden (siehe Tabelle 10). P-Werte beziehen sich auf den Mann-Whitney-U-Test. B = basal, M = medial, A = apikal; n.s. = nicht signifikant.

	AS leicht	p- Wert	AS mittel	p- Wert	AS schwer	p- Wert
T₁ nativ [ms]						
A-anterior	1154,3 ± 73,7	n.s.	1123,1 ± 48,0	0,021	1118,9 ± 41,5	0,042
A-inferior	1162,5 ± 58,6	n.s.	1145,6 ± 52,5	0,038	1125,4 ± 67,7	0,024
A-septal	1159,7 ± 45,8	n.s.	1155,4 ± 39,2	0,026	1131,0 ± 64,5	0,022
T₁ post [ms]						
B-inferoseptal	421,4 ± 56,7	n.s.	405,6 ± 21,1	0,003	414,2 ± 48,0	n.s.
Lambda λ						
M-anterior	0,38 ± 0,04	0,016	0,43 ± 0,12	n.s.	0,41 ± 0,07	n.s.
M-anterolateral	0,39 ± 0,04	n.s.	0,43 ± 0,12	n.s.	0,39 ± 0,04	0,016
M-inferoseptal	0,38 ± 0,04	0,001	0,44 ± 0,12	n.s.	0,40 ± 0,05	0,049
M-anteroseptal	0,39 ± 0,04	0,011	0,45 ± 0,12	n.s.	0,40 ± 0,05	0,012
A-anterior	0,42 ± 0,06	n.s.	0,42 ± 0,05	0,016	0,45 ± 0,18	n.s.
A-septal	0,43 ± 0,06	n.s.	0,42 ± 0,05	0,033	0,41 ± 0,06	0,016

Abbildung 14 dient der Übersicht aller signifikanten Ergebnisse im Vergleich der AS zu Gesunden insgesamt sowie differenziert nach den Schweregraden. Alle aufgezeigten segmentalen Unterschiede zwischen AS und Gesunden bestanden auch nach Ausschluss der insgesamt sechzehn Segmente mit positiven LGE-Befund als Zeichen von fokaler Fibrose.

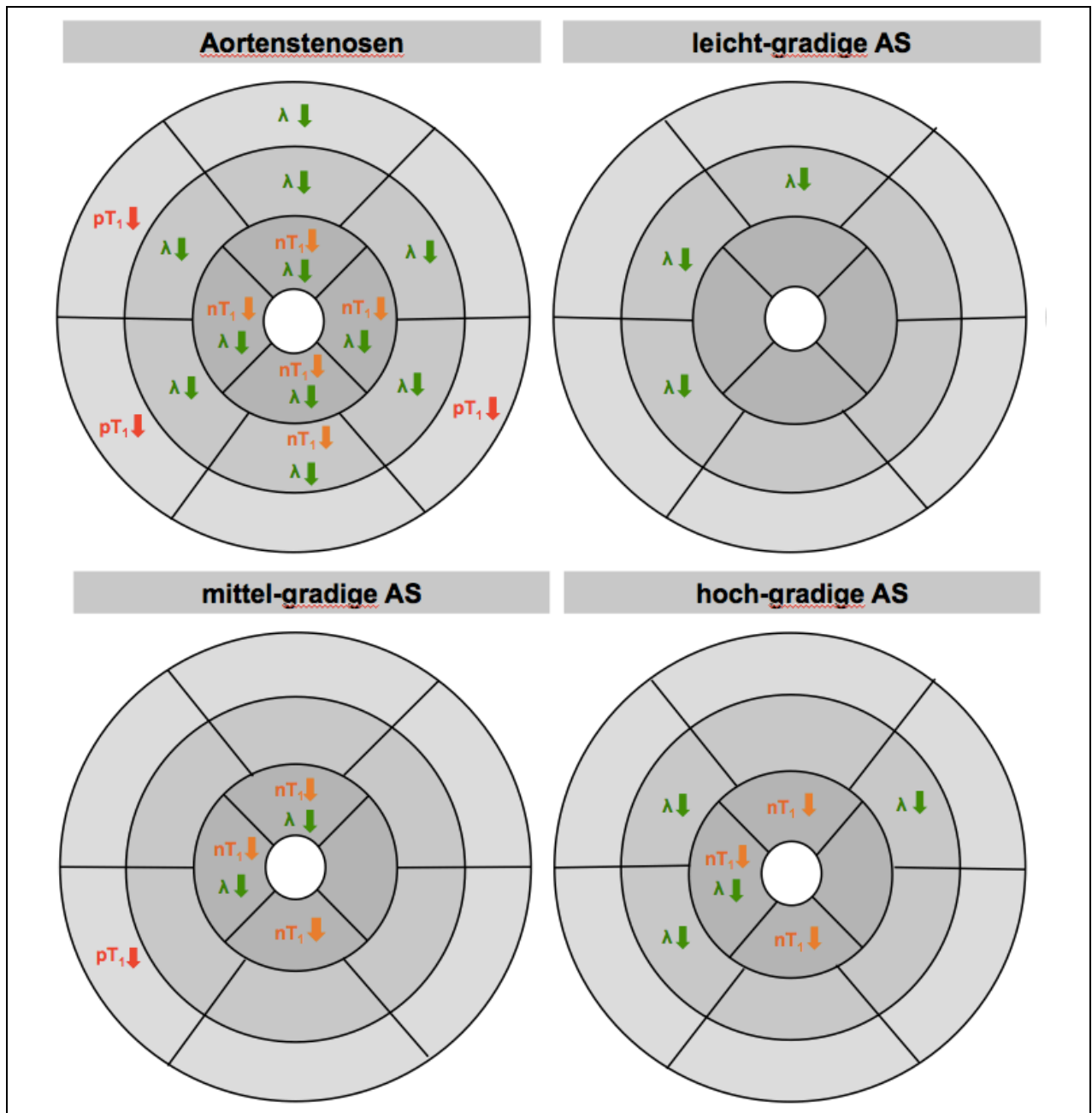


Abbildung 14. **Übersicht der signifikanten Segmentunterschiede** in den Mapping-Parametern zwischen AS und Gesunden global und differenziert nach Schweregraden. Für statistische Analysen siehe Tabelle 9 und Tabelle 11. nT_1 = native T_1 -Zeiten, pT_1 = T_1 -Zeiten nach KM, λ = Lambda.

LGE-Vorkommen bei AS

Elf der insgesamt 33 Patienten mit AS zeigten nicht-ischämisch bedingte Fibrose in den LGE-Sequenzen. Am häufigsten betroffen waren Patienten mit hoch-gradiger Stenose, von denen 50% ein positives LGE aufwiesen (n = 5/10). Mittel-gradige AS zeigten fokale Fibrose in 33% (n = 5/15), leicht-gradige AS in 12,5% (n = 1/8).

Die elf Patienten mit positivem LGE-Befund hatten eine erhöhte LVM gegenüber der Gruppe ohne fokales Enhancement (p = 0,027) sowie tendentiell eine geringere KÖF (p = 0,052). Des Weiteren zeigte diese Gruppe signifikant erhöhte native T₁-Werte in der basalen Vorderwand (Segment 1) und inferolateral (Segment 5, 11), verminderte Werte nach KM inferolateral (Segment 5) und im selben Bereich erhöhte Werte für Lambda (Segment 4-5). Tabelle 12 zeigt die Werte der signifikanten Segmente. Abbildung 15 stellt die Ergebnisse zur Übersicht grafisch dar.

Tabelle 12. T ₁ -Zeiten und $\lambda \pm SD$ für signifikante Segmentunterschiede zwischen n = 11 LGE-positiven AS und n = 22 LGE-negativen AS. P-Werte beziehen sich auf den Mann-Whitney-U-Test. B = basal, M = medial, A = apical.			
Parameter	LGE-pos. AS	LGE-neg. AS	p-Wert
T₁ nativ [ms]			
B-anterior	1164,4 ± 60,7	1127,0 ± 29,8	0,046
B-inferolateral	1248,4 ± 81,6	1153,4 ± 39,5	0,004
M-inferolateral	1176,0 ± 57,4	1128,7 ± 46,8	0,045
T₁ post [ms]			
B-inferolateral	370,3 ± 32,1	420,0 ± 48,6	0,002
Lambda λ			
B-inferolateral	0,52 ± 0,11	0,40 ± 0,04	0,004
B-inferior	0,46 ± 0,07	0,40 ± 0,04	0,016

LGE-positive AS

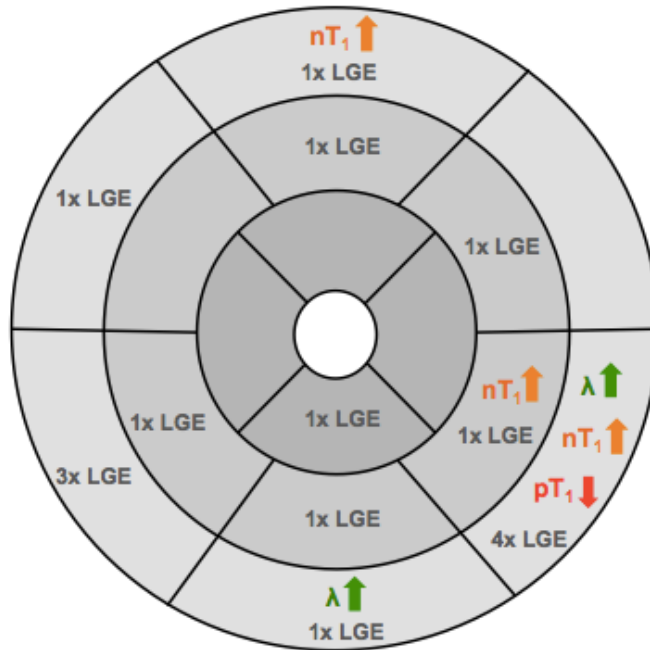


Abbildung 15. **Übersicht der signifikanten Segmentunterschiede** in den Mapping-Parametern zwischen LGE-positiven und LGE-negativen AS. Insgesamt waren $n = 11$ AS-Patienten aller Schweregrade von LGE betroffen. Für statistische Analysen siehe Tabelle 12. nT_1 = native T_1 -Zeiten, pT_1 = T_1 -Zeiten nach KM, λ = Lambda .

6 Diskussion

6.1 Qualitative Auswertung (Methodenetablierung)

Den Herausforderungen, die mit dem T_1 -Mapping nach wie vor verbunden sind, wurde mit der Etablierung eines planmäßigen Vorgehens bei der Auswertung begegnet.

Ausschlüsse von ganzen Maps durch technische Probleme innerhalb des Scanprozesses waren selten und wären durch Prüfung der Bilder noch während der MRT-Untersuchung zu vermeiden. Die Schwierigkeit bestand vielmehr in dem Umgang mit einer niedrigen Bildqualität, die technisch nicht beeinflussbar war. Bislang existiert keine optimale systematische Methodik für das Post-Processing von T_1 -Maps. Die Einschätzung der Bildqualität und -verwertbarkeit ist ein subjektiver Prozess. Im Vorfeld der quantitativen Analysen lag das vordergründige Ziel zunächst darin Störfaktoren zu identifizieren, zu definieren und standardisiert anzugehen.

Die unter 4.6.1. dargestellte Methodik wurde für die Prüfung der Inter- und Intra-observervalidität der Mapping-Auswertungen auf alle Maps gleichermaßen angewendet. So konnte eine sehr gute Reproduzierbarkeit der vorliegenden Werte gezeigt werden, welche sich gut mit den Ergebnissen vorangegangener Mapping-Studien deckt ([48],[62]).

Evaluation der automatischen Bewegungskorrektur (MOCO)

Eigenbewegungen des Herzens sowie geringe Atemverschiebungen sollen durch die MOCO unmittelbar im Anschluss an die Bildaufnahme korrigiert werden. Die Qualität der MOLLI-Maps ist abhängig von einer guten Übereinstimmung der ihr zugrunde liegenden Pixel der elf Phasen einer Rohbildserie. Das „Fitting“ der Werte für jeden Pixel, welches der Berechnung der parametrischen Map zugrunde liegt, ist gestört, wenn die Bilder nicht dieselbe Ventrikelposition abbilden, da die Pixel dann unterschiedliche Gewebeorte widerspiegeln. Der globale T_1 -Wert des Myokards für die einzelnen Segmente wäre damit verfälscht.

Unter den 191 verwertbaren T_1 -Maps der vorliegenden Studie fand vor KM in 28 Fällen und in fünf Fällen nach KM eine ungenügende MOCO statt. Gerade bei Puls-getriggelter Bildaufnahme kam es fast immer auch zu erkennbaren Problemen mit der Bewegungskorrektur. Pulstrigger ist gegenüber einer EKG-basierten Aufnahme

ungenauer in der Zuordnung der Bildaufnahme zur Herzphase. Es entstehen Bilder zu leicht unterschiedlichen Zeitpunkten im Herzzyklus. Damit ergeben sich visuell Phasensprünge zwischen den Rohbildern, die auch durch die MOCO nicht komplett ausgeglichen werden können.

Bislang ist die Problematik der MOCO nur wenig diskutiert, wenn auch nicht unbekannt ([61],[62]). Im Falle von Mapping-Studien, die Probleme mit der MOCO nicht explizit erwähnen, stellt sich die Frage, ob diese tatsächlich nicht bestanden, oder aber die T_1 -Maps ohne Betrachtung der zugrunde liegenden Rohbildserien ausgewertet wurden. Diese ist Voraussetzung dafür, um eine ungenügende MOCO zu bemerken, da die parametrische Map zumeist gänzlich unauffällig aussah.

Eine rein subjektive Bewertung der MOCO erschien unzureichend, denn der tatsächliche Einfluss auf die myokardialen T_1 -Werte war letztlich nicht abschätzbar. Für die Zielsetzung der Arbeit, pathologische T_1 -Werte von normalen zu unterscheiden, war eine maximal störungsfreie T_1 -Messung Voraussetzung. So wurden selbst kleine Phasensprünge kritisch bewertet. Betrifft die mangelhafte MOCO lediglich eine einzelne Phase, so könnte angenommen werden, dass dies nicht signifikant ins Gewicht falle, da die restlichen zehn Pixelwerte für eine valide Relaxationskurve und damit Map-Generierung genügen sollten. Diese Annahme ist aber bislang in keiner anderen Arbeit objektiv untersucht worden. So wurde das in Abbildung 7 schematisch beschriebene Vorgehen entwickelt, welches eine Argumentationsgrundlage bei der Bewertung der MOCO-Qualität und der daraus resultierenden Entscheidungen zur Verwertbarkeit der Map bildete.

Die primäre Frage war, ob ein beobachteter subjektiver Bildsprung den T_1 -Wert der Schicht signifikant beeinflusste. Die T_1 -Maps, die in der Bland-Altman-Analyse außerhalb des „limits of agreement“ lagen, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen: insgesamt zwei native Maps, beide in der apikalen Schicht. Bei allen Weiteren zeigten die Bland-Altman-Analyse, sowie die Korrelations-tests, dass der Ausschluss der einzelnen Phasen keinen signifikanten Einfluss auf die T_1 -Zeiten hatte, was die Verwertung der Maps rechtfertigte.

Die hier beschriebene Methode zur MOCO-Evaluation ist lediglich anhand einer Gegenüberstellung mehrerer Datensätze möglich. Sie ist nicht geeignet für die Auswertung der Befunde eines einzelnen Patienten in der klinischen Routine. Der Vergleich zwischen den beiden Ansätzen – Generierung einer Map am Scanner gegenüber durch die Software – ist bisher in keiner weiteren Studie direkt untersucht

worden. Somit existieren auch keine Erfahrungswerte, zu der durchschnittlichen Übereinstimmung der Werte zwischen Scanner- und Software-Map. In der vorliegenden Analyse war eine Scanner-Software-Differenz des nativen T_1 -Wertes ab 75,0 ms kritisch und sollte Anlass sein, die Map-Qualität zu hinterfragen. Die durchschnittliche Differenz der nicht-signifikanten Fälle betrug nach Ausschluss einzelner Phasen lediglich 16,5 ms.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Diskrepanz zwischen subjektiven und objektiven Bewertungen: während eine Bildreihe in insgesamt 33 Fällen visuell stark inhomogen erschien, mussten letztlich nur zwei apikale Schichten tatsächlich verworfen werden. Ein oder zwei vereinzelte Bildsprünge haben weniger Einfluss auf die durchschnittlichen Map-Werte als angenommen. Gleichzeitig bestand bei den verworfenen Maps im Vergleich zu den anderen Fällen subjektiv nicht der stärkste Eindruck einer ungenügenden MOCO.

Umgang mit Artefakten

Störsignale aus angrenzenden Geweben und dem Blutpool ließen sich zumeist durch manuelle Anpassung der Konturen ausschließen, ein Vorgehen, was schon in anderen Studienansätzen Anwendung fand ([48],[54]).

Die häufigsten Artefakte entstanden aufgrund von Signalstörungen durch fokalen Signalverlust an Übergängen zwischen verschiedenen Geweben, sogenannte Suszeptibilitäts- oder Grenzzonenartefakte. Bisher lag der Fokus in der Diskussion der qualitativen Map-Auswertung auf Problemen der Mapping-Technik. Im Grunde wurden beim vorliegenden Studienansatz aber zwei verschiedene neue Techniken der CMR angewandt: T_1 -Mapping einerseits und das Hochfeld-MRT andererseits. Seit der Einführung der MRT besteht das Bestreben, die Magnetfeldstärke zu erhöhen. Das 3T-MRT bietet grundsätzlich ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das die Möglichkeit einer höheren zeitlichen und räumlichen Auflösung und schnelleren Bildakquise ([55],[56]) für eine detailliertere Gewebecharakterisierung verspricht. Jedoch nehmen mit der Feldstärke auch die technischen Schwierigkeiten zu, wie unter anderem ein homogenes Magnetfeld über dem Myokard zu schaffen – wobei Herz- und Atembewegungen deutlichere Einflüsse auf die Bildqualität erhalten. Hinsichtlich der Validierung des T_1 -Mapping als neue Methode in der CMR stellt sich somit die Frage,

ob die hohe Rate an Störvariablen ein Problem der Mapping-Sequenz ist, oder aber in der Erhöhung der Magnetfeldstärke zu suchen ist.

Waren die Artefaktbereiche nicht durch Anpassung der Konturen aus dem relevanten Myokardbereich auszuschließen, beziehungsweise wichen die resultierenden T_1 -Werte oder SD stark von dem Durchschnitt der Schicht ab, so wurde das entsprechende Segmente verworfen.

Die apikale Schicht zeigte sich hiervon am häufigsten betroffen. Dass diese Ebene des linken Ventrikels in der CMR vermehrt Probleme bereitet, ist bekannt. So ist die Herzspitze aufgrund des geringeren Durchmessers anfälliger für Bewegungsartefakte durch Atmung oder allein die Herzkontraktion. Analog hierzu zeigten sich in der vorliegenden Arbeit allein hier signifikante Phasensprünge durch mangelhafte MOCO, die einen Ausschluss der Maps zur Folge hatten. Ein weiterer Faktor, den es im Falle der apikalen Maps zu berücksichtigen gilt, ist der sogenannte Partialvolumeneffekt. Durch den schrägen Anschnitt der Herzspitze werden Anteile vom angrenzenden Blutpool vermehrt in Pixel des Myokards eingeschlossen. Ein Pixel enthält dann nicht ausschließlich Myokard. Aus den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe wissen wir, dass die T_1 -Werte apikal tendenziell höher sind als in den basalen und medialen Segmenten, durch die Partialvolumeneffekte also verfälscht werden können [54]. Besonders in Bereichen mit dünnem Myokard, wie inferolateral über dem Zwerchfell, fielen die entsprechenden Segmente daher gehäuft mit erhöhten Werten und SD auf.

Vor diesem Hintergrund schlossen andere Autoren apikale Maps bereits gänzlich aus den quantitativen Analysen aus, um möglichst störungsfreie Ergebnisse zu gewährleisten ([62]). In der vorliegenden Arbeit sollte der linke Ventrikel jedoch in Gänze abgebildet und auf regionale Auffälligkeiten untersucht sein.

Zur Einschätzung von Artefakten im T_1 -Mapping findet man aktuell vermehrt einen pixelbasierten Ansatz ([61]). Hierbei kann man sich Pixel, deren T_1 -Zeiten ober-, oder unterhalb eines bestimmten Grenzwertes liegen durch die Software direkt farblich anzeigen lassen und bekommt gleichzeitig den Prozentanteil der abweichenden Werte am Gesamtmyokard angezeigt. Kellmann et al. nutzten diese Angaben um anhand derer einen Qualitätsscore für ihre Maps abzuleiten, der die Homogenität des Myokards widerspiegelt ([61]). Die pixelweise Betrachtung der T_1 -Maps ermöglicht gegenüber der Segment-basierten sicherlich eine objektivere Einschätzung von Störeinflüsse, denn

das Ausmaß eines Artefakts kann nach dem Anteil beteiligter Pixel beurteilt werden. Durch manuelles Umzeichnen der Areale und Ausschluss aus dem betrachteten Myokardbereich haben sie auf den globalen T_1 -Wert dann keinen Einfluss mehr.

Die Auswertung unserer Maps basiert jedoch auf dem 17-Segment-Modell der AHA ([66]). Der Zugewinn unserer Analysen besteht darin, dass nicht ein globaler Wert über das Gesamtmyokard, sondern Einzelwerte für jedes Segment betrachtet wurden. Die pixelweise Auswertung konnte hier allenfalls dazu dienen, die Ausdehnung eines Artefaktbereiches objektiv darzustellen und mitunter auch pathologische Myokardanteile zu identifizieren, die rein visuell nicht als solche aufgefallen wären. Ausschlüsse aufgrund von Artefakten geschahen aber segmentbasiert.

Umgang mit fokalen myokardialen Narben (LGE)

Bei dreizehn Patienten zeigten sich teilweise multiple myokardiale Narben in den LGE-Sequenzen. Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit galt eine ischämische Herzerkrankung als Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme, denn eine myokardiale Fibrose im T_1 -Mapping könnte nicht allein der AS ursächlich zugeschrieben werden. Es sollte jedoch nicht der Ausschluss jener Maps erfolgen, welche LGE mit embolischem Läsionsmuster aufwiesen. Diese sind am ehesten als Folge von Embolien von der verkalkten Aortenklappe zu betrachten ([16],[24]). Ein entscheidender Punkt für die Auswertung der T_1 -Maps war demnach die Klärung, ob es sich beim Vorliegen eines LGE um eine ischämisch-bedingte subendokardiale Narbe durch eine KHK, oder eine embolisch-bedingte Läsion durch die AS handelte. In zwei Fällen erfolgte der Ausschluss der Probanden aufgrund einer so diagnostizierten KHK.

Doch auch unabhängig von der spezifischen Fragestellung ist der Umgang mit LGE für die klinische Anwendbarkeit von T_1 -Mapping ein wichtiger Aspekt. Der entscheidende Nutzen des Mapping liegt im Erkennen von diffusen Gewebeveränderungen. Dies ist sein Vorteil gegenüber anderen CMR-Verfahren und könnte die kardiale MRT-Diagnostik um einen wichtigen Parameter erweitern. Es erscheint einleuchtend, dass fokale Narben die globalen T_1 -Myokardwerte maßgeblich beeinflusst. Zugleich ist LGE jedoch ein häufiger Befund bei Patienten mit AS und muss als typisches Kriterium der Erkrankung mit berücksichtigt werden. So fanden Rudolph et al. bei 62% ihrer AS-Probanden derartige fokale Narben ([16]). Bei unseren Auswertungen waren die Läsionen nur in wenigen (ausgeprägten) Fällen auch in der T_1 -Map erkennbar, was die

Mitbetrachtung der LGE-Sequenzen somit unabdingbar machte. Dies hieße jedoch auch, dass T_1 -Mapping immer auch eine parallele Aufnahme von LGE-Sequenzen voraussetzt und diese nicht ersetzen kann.

Alle pathologischen Werte der Mapping-Parameter in den quantitativen Analysen wurden auf ein Fortbestehen nach Ausschluss der LGE-positiven Segmente hin überprüft. Die Unterschiede bestanden auch ohne den Einfluss dieser Segmente weiter – ein Zeichen, dass T_1 -Mapping diffuse Gewebeveränderungen darstellt, unabhängig von fokalen Befunden.

Die intensive Betrachtung unserer T_1 -Maps nach qualitativen Gesichtspunkten lieferte wertvolle Erkenntnisse über mögliche Störeinflüsse auf die Werte. Diese waren schließlich hilfreich für die Interpretation der quantitativen Ergebnisse. Ziel war es allgemein ein Bewusstsein für potentiell problematische Aspekte zu schaffen. Da Artefakte, fehlerhafte MOCO und fokale Narben in der Map zumeist nicht erkennbar sind, ist die Einschätzung der Bildqualität anhand der Rohbilder und LGE-Sequenzen vor Interpretation der quantitativen Werte unabdingbar.

Den Herausforderungen, die mit dem T_1 -Mapping nach wie vor verbunden sind, wurde mit der Etablierung einer systematischen Vorgehensweise bei der Auswertung begegnet. Diese wird innerhalb der Arbeitsgruppe heute als Standard umgesetzt und konnte auch Externen als Richtlinie empfohlen werden. So finden die Erkenntnisse bereits Anwendung bei Mapping-Studien im Rahmen von Shared-Expertise-Programmen des Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung.

6.2 Quantitative Auswertung

6.2.1 T_1 -Zeiten und Lambda

In der vorliegenden Studie diente das T_1 -Mapping zur Analyse der myokardialen Gewebearchitektur bei Patienten mit AS unterschiedlicher Schweregrade. Ziel war die Detektion von morphologischen Abnormitäten im linken Ventrikel verglichen mit gesunden Kontrollen noch vor dem Auftreten von Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion.

Andere Studien ergaben, dass dies möglich sein sollte. Doch die Datenlage ist zum Teil widersprüchlich: Berichtet wird von klaren Unterschieden zwischen normalem und pathologischem Myokard im nativen T_1 -Mapping bei Patienten mit Amyloidose und systemischen Lupus erythematoses ([57],[58]). Iles et al. untersuchten herzinsuffiziente Patienten und fanden Zusammenhänge zwischen histologischen Analysen und den T_1 -Zeiten nach KM im T_1 -Mapping, während native Werte keine Auffälligkeiten zeigten ([44]). Wieder andere negieren die Zuverlässigkeit der absoluten Werte gänzlich, weswegen Lambda und ECV als validere Marker für myokardiales Remodeling eingeführt werden ([61],[62]).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen zum einen die Relevanz des Verteilungskoeffizienten des KM als zusätzlichen Parameter in der Mapping-Auswertung. Allein Lambda zeigte bei AS gegenüber den Normwerten eine signifikante Veränderung und scheint daher tatsächlich für pathologische myokardiale Prozesse sensitiver als die absoluten Relaxationszeiten vor und nach KM.

Des Weiteren wird die Wichtigkeit einer differenzierten Auswertung der einzelnen Segmente gegenüber der bloßen Betrachtung der globalen Werte deutlich. Die absoluten Relaxationszeiten bei AS zeigten gemittelt über den gesamten Ventrikel keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Auf Segmentebene jedoch zeichneten sich interessante Auffälligkeiten in den Gewebeeigenschaften der Patienten ab, die neue Einblicke in die myokardialen Prozesse bei AS aufzeigen.

Bei AS waren nach KM die T_1 -Werte basal im Bereich des Septums und inferolateral vermindert. Die Verteilung der auffälligen Segmente deckt sich gut mit den typischen septalen Prädilektionsstellen von Hypertrophie bei Druckbelastung, sowie mit Bereichen, in denen wir vermehrt fokale Fibrose fanden: Acht der beschriebenen LGE (50%) befanden sich in den Segmenten mit verminderten T_1 -Zeiten nach KM. Die Unterschiede bestanden auch nach Ausschluss jener Segmente, in denen LGE gefunden wurde, weiter – ein Hinweis für das Vorliegen von diffusen myokardialen Veränderungen. Verminderte absolute T_1 -Zeiten nach KM bei Patienten mit AS zeigen demnach Bereiche hoher Druckbelastung im linken Ventrikel mit konsekutiv veränderter Gewebearchitektur als Vorstufe von fokaler Fibrose. Je früher sich myokardiales Remodeling detektieren ließe, desto eher können therapeutische Maßnahmen optimiert und das klinische Outcome der Patienten verbessert werden ([17],[18],[19]).

Auffällig war, dass die Unterschiede in den T_1 -Zeiten nach KM vordergründig durch die Gruppe der mittel-gradigen AS Signifikanz erhielt – zu erwarten gewesen wäre ein

größerer Einfluss durch die hoch-gradigen AS mit einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Dies mag zum einen an der kleineren Fallzahl der schweren AS liegen. Es verdeutlicht aber zusätzlich die Tatsache, dass auch eine AS mit nur mittel-gradig verminderter KÖF bereits als eine ernste Erkrankung wahrgenommen werden sollte, auch wenn hier nach derzeitigem Stand keine Indikation für einen operativen Eingriff besteht. Die verminderten Werte nach KM weisen auf linksventrikuläres Remodeling bei mittel-gradigen AS hin und geben Anlass dazu, diese Gruppe von Patienten genauer zu überwachen.

Schwieriger ist die Interpretation der Ergebnisse der nativen T_1 -Zeiten und Lambda bei AS. Die T_1 -Werte vor KM waren in den apikalen Schichten bei AS gegenüber den Normwerten vermindert. Dies erscheint widersprüchlich, da bei einem vermehrten Anteil von Fibrose im Myokard tendenziell mit einem Anstieg der nativen Werte zu rechnen gewesen wäre ([37],[62]).

Eine Ursache hierfür könnte artifizieller Natur, das heißt im Scanprozess begründet sein. Partialvolumeneffekte wurden oben bereits im Zusammenhang mit Artefakten in der apikalen Schicht diskutiert. Diese führten bei Gesunden zu tendenziell höheren T_1 -Werten apikal, als in den basalen und medialen Segmenten ([54]). Patienten mit AS haben gegenüber gesunden Probanden eine erhöhte LVM und damit Wanddicke, weswegen es einfacher war, mittels schmalere Konturen Partialvolumen-einflüsse und damit falsch-hohe Werte zu vermeiden. Demgemäß zeigten die T_1 -Zeiten bei AS keine Unterschiede zwischen den Ebenen, wie es bei den gesunden Kontrollen der Fall war. Da sich der Verteilungskoeffizient des KM aus den absoluten T_1 -Zeiten ableitet, ist auch der widersprüchliche Trend der Lambda-Werte bei AS erklärbar – zumindest für die apikale Schicht.

Die untersuchten Parameter weisen auf dynamische Veränderungen in Gewebeeigenschaften hin. Nur die ursächlichen Einflüsse sind bislang nicht hinreichend bekannt. Die Faktoren, welche auf die absolute Höhe und auch die Dynamik der Mapping-Parameter einwirken sind noch nicht ausreichend identifizierbar. Die vorliegenden Daten verdeutlichen, wie eng die Werte der Mapping-Parameter zusammenliegen, wie grenzwertig die Unterschiede zwischen den AS-Subgruppen einerseits, und krank und gesund andererseits sind. Schon frühere Studien haben die große inter-individuelle Variabilität nativer T_1 -Zeiten mit Wertspannen von > 200 ms und

zum Teil extremen Ausreißern im 1,5T- ([48]) und 3T-MRT ([54],[62]) gezeigt. Die gefundenen Unterschiede zwischen pathologischen und gesunden Arealen waren in diesem Zusammenhang mit Differenzen von teilweise nur 100 ms nur sehr gering ([57],[58]). Die Generierung der parametrischen T_1 -Maps basiert auf pixelweisen Werten. Es muss davon ausgegangen werden, dass ein Pixel nicht ausschließlich pathologisches, sondern immer zu einem gewissen Anteil auch normales Myokard enthält, da auch diffuse myokardiale Fibrose nicht komplett homogen verteilt vorliegt ([59]). Je nachdem, wie groß der Anteil von normalem gegenüber pathologischem Gewebe innerhalb eines Pixels ist, wird das Signal durch den Inversionsimpuls der CMR-Sequenz mehr oder weniger stark unterdrückt.

Es besteht im T_1 -Mapping demnach generell eine nur sehr enge Grenze zwischen verminderten, erhöhten oder identischen Werten. Je subtiler die zu detektierenden Veränderungen, desto sensitiver muss der Parameter zur Detektion sein. Angesichts der Tatsache, dass es beim T_1 -Mapping um kleinste Veränderungen in Bereichen von Millisekunden geht, kommt der Standardisierung des Prozesses größte Bedeutung zu.

Die hier erhobenen Daten sowohl der Patienten, als auch der gesunden Kontrollen liegen in Bereichen der in der Literatur erwähnten Spannen für native T_1 -Werte und Lambda im 3T-MRT ([62]). Die Inter- und Intraobserver-Vergleiche der Auswertungen zeigten sehr gute Übereinstimmungen. Auch folgten die vorliegenden Werte durchaus logischen Trends: Obwohl sich die AS-Subgruppen untereinander nicht in ihren segmentalen Lambda-Werten unterschieden, nahm mit dem Stenosegrad die Anzahl der auffälligen Segmente zu. Der Ausschluss von Segmenten mit positivem LGE-Befund, das heißt fokalen Fibrose-Arealen, führte folgerichtig zu einer Abnahme von Lambda, wenn auch nicht signifikant. Auch die im Folgenden diskutierten Befunde bei LGE-positiven gegenüber LGE-negativen AS bestätigen, dass sich unsere Mapping-Werte dem Grad an myokardialer Fibrose entsprechend sinnvoll verhalten, das heißt durchaus als Marker einer abnormen Gewebemorphologie angesehen werden dürfen und ein systematischer Fehler unwahrscheinlich ist.

6.2.2 Subgruppe der LGE-positiven AS

LGE-positive AS zeigten gegenüber den LGE-negativen AS veränderte Mapping-Parameter. Zwar waren die Unterschiede in nur vereinzelten Segmenten statistisch

signifikant, doch zeigen die Trends, dass ein hoher Grad an Fibrose im Myokard durchaus den Einfluss hatte, wie er zu erwarten wären: eine Erhöhung der T_1 -Zeiten vor KM, eine Verminderung der T_1 -Zeiten nach KM und ein erhöhtes Lambda, als Ausdruck eines größeren Verteilungsvolumen für das KM.

Die Differenzierung von AS-Patienten nach LGE-Vorkommen im T_1 -Mapping ist ein neuer Ansatz und wurde bisher nicht weiter verfolgt. Meist galt LGE eher als Ausschlusskriterium in der Untersuchung der diffusen Vorgänge ([46],[62]). Eine Betrachtung der Gruppe der LGE-positiven AS im T_1 -Mapping erschien uns jedoch angebracht. In allen signifikanten Segmenten, in denen sich LGE-positive AS von den LGE-negativen AS signifikant unterschieden, war bei mindestens einem Patienten LGE zu finden, also fokale Fibrose. Interessanterweise ließen sich bereits in den nativen T_1 -Maps auffällige Segmente finden, also ohne Verwendung von KM.

Das Vorliegen von LGE markiert eine Risikogruppe innerhalb der Patienten mit AS mit hoher LVM als Zeichen für Druckbelastung und Hypertrophie und (wenn auch nur diskret signifikanten) Veränderungen bereits im nativem T_1 -Mapping. Die KÖF war tendenziell geringer als bei den Patienten ohne fokale Läsionen. Dennoch scheint LGE unabhängig von dem AS-Schweregrad definiert nach der KÖF, denn bereits mittelgradige AS waren in hohem Maße betroffen. Längsstudien zur Verlaufsbeobachtung der AS-Patienten mit aktuell auffälligen Werten im T_1 -Mapping, aber negativem LGE-Befund, könnten zeigen, ob sich in den abnormen Segmenten zeitnah fokale Läsionen bildeten. Mit dem Vorkommen von LGE wurde eine wesentliche Verschlechterung im Outcome nach Aortenklappenersatz beschrieben ([17],[18],[19]). T_1 -Mapping könnte dann als Parameter für die präoperative Risikoabschätzung eingesetzt werden, um auch bei negativem LGE-Befund segmentale Vorstufen aufzudecken.

Es stellt sich die Frage, inwieweit sich anhand der verminderten KÖF eine vorliegende AS hinreichend beurteilen lässt. Die Untersuchung der Erkrankung im T_1 -Mapping weist darauf hin, dass eine AS durch ein individuell variierendes Risikoprofil aus verschiedenen Einflussfaktoren charakterisiert zu sein scheint. Eine erhöhte LVM, segmentale Veränderungen im T_1 -Mapping, bis hin zu LGE im fortgeschrittenen Stadium wären für zukünftige Betrachtungen von AS-Patienten interessante Ansätze, um dieses individuelle Risikoprofil zu erheben. Ziel wäre es, in Zukunft anhand einer

individuellen, multiparametrischen Risikostratifizierung therapeutische Konsequenzen für die Behandlung der Patienten ableiten zu können.

6.3 Limitationen

6.3.1 Stichproben-bedingte Limitationen

Es zeigte sich, dass die LVM, sowie das Alter in der AS-Kohorte höher lagen, als bei den Gesunden. Um Veränderungen in den Mapping-Parametern vollständig auf das Vorliegen der Erkrankung zurückführen zu können, erscheint ein paarweises Matching der Probanden zunächst ratsam. Da sich in den Korrelationsanalysen keinerlei Zusammenhang zwischen den T_1 -Werten und den allgemeinen Kohortenparametern zeigte, ist diese Einschränkung nachträglich betrachtet jedoch irrelevant.

Für die Einteilung der untersuchten AS-Patienten wurde als Differentialkriterium primär die KÖF gewählt. Eine Definition wurde einleitend bereits infrage gestellt. Auch die vorliegenden Ergebnisse deuten an, dass das Vorliegen von myokardialer Fibrose, auf deren Detektion das T_1 -Mapping abzielt, nicht von der KÖF abhängt. In den aktuellen Leitlinien werden als weitere Kriterien der AS-Stadien die Fluss- und Druckgradienten über der Klappe angegeben (siehe Tabelle 1) ([3],[5],[6]). In der vorliegenden Arbeit wurde ein KÖF-Index von $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit in die Entscheidung zwischen mittel- und hoch-gradiger AS eingeschlossen ([10]). Ob eine differenziertere Einteilung unserer AS-Patienten unter Mitberücksichtigung von Fluss- und Druckgradienten bessere Signifikanzen geliefert hätte, ist aber angesichts der in der Literatur diskutierten schweren AS mit paradoxen Werten in den Druckgradienten ([5],[20],[21],[22]) und der Herzleistung ([24]), fraglich.

Ein Kriterium, das in der Betrachtung der AS im vorliegenden Ansatz bislang gänzlich unerwähnt blieb, ist die Unterscheidung zwischen tri- und bikuspiden Klappen. Letztere stellten in unserer AS-Kohorte einen relativ großen Anteil von 36% dar. Es stellt sich die Frage nach einem veränderten Druckbelastungsmuster und anderen Flussgradienten bei bikuspider Aortenklappe, welche einen Einfluss auf das myokardiale Remodeling und die Mapping-Parameter haben könnte. Hinsichtlich der begrenzten Probandenzahl und dem Ziel einer allgemeingültigen Charakterisierung von AS im CMR, wurde auf eine weitere Unterteilung der AS nach Klappenarchitektur verzichtet.

6.3.2 Technisch-bedingte Limitationen

T₁-Mapping ist eine verhältnismäßig junge Technik der CMR und weiterhin mit verschiedenen methodischen Herausforderungen behaftet. In der vorliegenden Arbeit wurden technisch-bedingte Fehlerquellen unter anderem durch die Etablierung von einheitlichen Scan- und Auswertungsabläufen bestmöglich reduziert. Vollständig auszuschließen sind sie jedoch nicht. So könnten Partialvolumeneffekte Einfluss auf die Mapping-Parameter nehmen und Ursache für die verminderten nativen T₁-Werte und Lambda bei AS-Patienten sein.

Wir zogen die endo- und epikardialen Konturen tendentiell eng, um Artefakteinflüsse in den Segmenten zu minimieren und Ausschlüsse zu vermeiden. Studien aber zeigten, dass diffuse Fibrosierung des hypertrophierten Myokards vor allem subendokardial beginnt ([17],[27]). Die bevorzugten engeren Konturen könnten dazu geführt haben, dass eben diese ersten subendokardialen Veränderungen übersehen wurden.

7 Fazit

Die intensive Betrachtung unserer Maps nach qualitativen Gesichtspunkten lieferte wertvolle Erkenntnisse über mögliche Störeinflüsse. Den Herausforderungen, die mit dem T₁-Mapping nach wie vor verbunden sind, wurde mit der Etablierung einer systematischen Vorgehensweise bei der Auswertung begegnet.

Patienten mit hoch-gradiger, aber auch mittel-gradiger AS zeigen im T₁-Mapping segmental betonte Veränderungen der Gewebeparameter. Das häufige Vorkommen von fokalen Fibrosen bei AS und damit einhergehende Auffälligkeiten im T₁-Mapping geben Anlass dazu, die Gruppe dieser Patienten genauer zu betrachten und unterstützen eine individuelle Risikostratifizierung. T₁-Mapping im Hochfeld-MRT hat das Potential frühzeitig diffuse Gewebeschäden aufgrund der ventrikulären Druckbelastung bei AS aufzuzeigen. Es kann Einblicke in die Pathophysiologie der Erkrankung liefern und regt schließlich an zu neuen Denkanstößen in der Definition der Schweregrade und Therapieentscheidung.

8 Literatur

1. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. 368(9540): p. 1005-11.
2. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2014. 129(3): p. e28-e292.
3. Vahanian, A., et al., *[Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]*. G Ital Cardiol (Rome), 2013. 14(3): p. 167-214.
4. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. 373(9667): p. 956-66.
5. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. Prog Cardiovasc Dis, 2014. 56(6): p. 565-71.
6. Bonow, R.O., et al., *2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(13): p. e1-142.
7. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. 90(2): p. 844-53.
8. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Bone formation and inflammation in cardiac valves*. Circulation, 2001. 103(11): p. 1522-8.
9. Cosmi, J.E., et al., *The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening*. Arch Intern Med, 2002. 162(20): p. 2345-7.
10. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. 63(22): p. 2438-88.
11. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. 38(1 Suppl): p. 61-7.
12. Teo, K.K., et al., *Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients*. Can J Cardiol, 2011. 27(6): p. 800-8.
13. Iung, B., et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* Eur Heart J, 2005. 26(24): p. 2714-20.
14. Rosenhek, R., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis*. Circulation, 2010. 121(1): p. 151-6.

15. Lund, O., et al., *Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis*. Thorac Cardiovasc Surg, 1996. 44(6): p. 289-95.
16. Rudolph, A., et al., *Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(3): p. 284-91.
17. Weidemann, F., et al., *Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis*. Circulation, 2009. 120(7): p. 577-84.
18. Hein, S., et al., *Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms*. Circulation, 2003. 107(7): p. 984-91.
19. Herrmann, S., et al., *Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome*. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(4): p. 402-12.
20. Lancellotti, P., et al., *Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification*. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(3): p. 235-43.
21. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2012. 60(19): p. 1845-53.
22. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. 115(22): p. 2856-64.
23. Carabello, B.A., *The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease*. J Heart Valve Dis, 1995. 4 Suppl 2: p. S132-8; discussion S138-9.
24. Nigri, M., et al., *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging identifies focal regions of intramyocardial fibrosis in patients with severe aortic valve disease: Correlation with quantitative histopathology*. Am Heart J, 2009. 157(2): p. 361-8.
25. Marcus, M.L., et al., *Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy*. Am J Med, 1983. 75(3A): p. 62-6.
26. Gosse, P. and J. Clementy, *Coronary reserve in experimental myocardial hypertrophy*. Eur Heart J, 1995. 16 Suppl I: p. 22-5.
27. Tanaka, M., et al., *Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy*. Br Heart J, 1986. 55(6): p. 575-81.
28. Mondillo, S., et al., *Left ventricular systolic longitudinal function: comparison among simple M-mode, pulsed, and M-mode color tissue Doppler of mitral annulus in healthy individuals*. J Am Soc Echocardiogr, 2006. 19(9): p. 1085-91.
29. Kim, R.J., et al., *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. Circulation, 1999. 100(19): p. 1992-2002.
30. Elliott, M.D. and R.J. Kim, *Late gadolinium cardiovascular magnetic resonance in the assessment of myocardial viability*. Coron Artery Dis, 2005. 16(6): p. 365-72.

31. Lin, D. and C.M. Kramer, *Late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance*. Curr Cardiol Rep, 2008. 10(1): p. 72-8.
32. Pennell, D.J., *Cardiovascular magnetic resonance*. Circulation, 2010. 121(5): p. 692-705.
33. Moon, J.C. and S.K. Prasad, *Cardiovascular magnetic resonance and the evaluation of heart failure*. Curr Cardiol Rep, 2005. 7(1): p. 39-44.
34. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRT? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* Vol. 7. 2014, Heidelberg Springer-Verlag Berlin Heidelberg 180.
35. Schlamann, M., et al., *Exposure to high-field MRI does not affect cognitive function*. J Magn Reson Imaging, 2010. 31(5): p. 1061-6.
36. Schlamann, M., et al., *Short term effects of magnetic resonance imaging on excitability of the motor cortex at 1.5T and 7T*. Acad Radiol, 2010. 17(3): p. 277-81.
37. Messroghli, D.R., et al., *Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart*. J Magn Reson Imaging, 2007. 26(4): p. 1081-6.
38. Gatehouse, P.D., et al., *Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI*. Eur Radiol, 2005. 15(10): p. 2172-84.
39. Rebergen, S.A., et al., *Magnetic resonance measurement of velocity and flow: technique, validation, and cardiovascular applications*. Am Heart J, 1993. 126(6): p. 1439-56.
40. Foll, D., et al., *Visualization of multidirectional regional left ventricular dynamics by high-temporal-resolution tissue phase mapping*. J Magn Reson Imaging, 2009. 29(5): p. 1043-52.
41. Petersen, S.E., et al., *Myocardial tissue phase mapping with cine phase-contrast mr imaging: regional wall motion analysis in healthy volunteers*. Radiology, 2006. 238(3): p. 816-26.
42. Mewton, N., et al., *Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2011. 57(8): p. 891-903.
43. Messroghli, D.R., et al., *Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction*. Magn Reson Med, 2007. 58(1): p. 34-40.
44. Iles, L., et al., *Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping*. J Am Coll Cardiol, 2008. 52(19): p. 1574-80.
45. Ugander, M., et al., *Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology*. Eur Heart J, 2012. 33(10): p. 1268-78.
46. Flett, A.S., et al., *Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans*. Circulation, 2010. 122(2): p. 138-44.

47. Schwartzkopff, B., et al., *Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis*. Eur Heart J, 1992. 13 Suppl D: p. 17-23.
48. Messroghli, D.R., et al., *Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study*. Radiology, 2006. 238(3): p. 1004-12.
49. Messroghli, D.R., et al., *T1 Mapping in Patients with Acute Myocardial Infarction*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2003. 5(2): p. 353-359.
50. Moon, J.C., et al., *Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. 15: p. 92.
51. Xue, H., et al., *Motion correction for myocardial T1 mapping using image registration with synthetic image estimation*. Magn Reson Med, 2012. 67(6): p. 1644-55.
52. Messroghli, D.R., et al., *Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart*. Magn Reson Med, 2004. 52(1): p. 141-6.
53. Nacif, M.S., et al., *Myocardial T1 mapping with MRI: comparison of look-locker and MOLLI sequences*. J Magn Reson Imaging, 2011. 34(6): p. 1367-73.
54. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., et al., *Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. 15: p. 53.
55. Ocali, O. and E. Atalar, *Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI*. Magn Reson Med, 1998. 39(3): p. 462-73.
56. Hecht, E.M., et al., *Perspectives on body MR imaging at ultrahigh field*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2007. 15(3): p. 449-65, viii.
57. Karamitsos, T.D., et al., *Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. 6(4): p. 488-97.
58. Puntmann, V.O., et al., *Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. 6(2): p. 295-301.
59. Gai, N., et al., *T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: adjustment for factors affecting interpatient comparison*. Magn Reson Med, 2011. 65(5): p. 1407-15.
60. Flacke, S.J., S.E. Fischer, and C.H. Lorenz, *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): p. 703-10.
61. Kellman, P., et al., *Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. 14: p. 63.

62. Chin, C.W., et al., *Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014. 15(5): p. 556-65.
63. Dill, T., *Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging*. Heart, 2008. 94(7): p. 943-8.
64. Friedrich, M.G., et al., *Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging*. Am Heart J, 2002. 144(2): p. 329-34.
65. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., et al., *Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprostheses*. Circ Cardiovasc Imaging, 2009. 2(5): p. 397-404, 2 p following 404.
66. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Int J Cardiovasc Imaging, 2002. 18(1): p. 539-42.
67. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986. 1(8476): p. 307-10.

9 Abkürzungsverzeichnis

AHA – American Heart Association

AS – Aortenklappenstenose

CMR – kardiale Magnetresonanztomografie (cardiovascular magnetic resonance)

CV – Kammerblick (chamber view)

ECV – Extrazellulärvolumen (extracellular volume)

ICC – Intraklassenkorrelation

KHK – Koronare Herzkrankheit

KM – Kontrastmittel

KÖF – Klappenöffnungsfläche

LGE – Late Gadolinium Enhancement

LV – linker Ventrikel

LV-EDV – linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVM – linksventrikuläre Masse

MOCO – Bewegungskorrektur (motion correction)

MOLLI – Modified Look-Locker-Recovery

MRT – Magnetresonanztomografie

R^2 – Korrelationskoeffizient nach Pearson

SD – Standardabweichung

SSFP – Steady-state free-precession

TE – Echozeit

TI – Inversionszeit

TR – Repetitionszeit

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Anna-Katharina Müller**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Myokardiale Gewebedifferenzierung bei Aortenklappenstenose mittels T₁-Mapping**“ 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) 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

11 Lebenslauf

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

12 Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt Herr PD Dr. Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, der mich mit außergewöhnlichem Engagement, einem immer offenen Ohr für alle Fragen und nicht zuletzt viel Geduld bei der Erstellung der Dissertation begleitet hat. Durch ihn habe ich gelernt, die wissenschaftliche Denkweise nachzuvollziehen und Forschung als einen dynamischen Lernprozess zu begreifen, bei dem es wichtig ist, immer aufmerksam für neue Denkrichtungen und Ansätze zu bleiben.

Mein Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger für die Möglichkeit einer Promotion in ihrer Arbeitsgruppe und ihre ansteckende Leidenschaft für klinische Forschung und die kardiale MRT. Ihre Ermutigung dazu, nie müde zu werden Dinge zu hinterfragen und weiter über den Tellerrand zu blicken, will ich mir immer zum Vorsatz halten.

Weiter danke ich der gesamten Arbeitsgruppe „kardiale MRT“ für die besondere Erfahrung, Teil eines jungen und motivierten Teams zu sein. Der fachliche Austausch in unseren gemeinsamen Treffen, aber auch der Spaß und das Miteinander darüber hinaus waren Grund dafür, dass ich mich von Anfang an sehr wohl fühlte.

Nicht zuletzt wurde diese Arbeit jedoch erst durch die vollkommene Unterstützung meiner Eltern Christiane und Klaus Müller möglich. Sie waren es, die mir den Mut und die Möglichkeit gaben, meinen eigenen Weg zunächst zu finden und dann unbeschwert gehen zu können. Für ihr Verständnis, ihre Geduld, Hilfe und Liebe all die Jahre über möchte ich ihnen von ganzem Herzen danken und widme ihnen diese Dissertation.