

Aus dem Experimental and Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich unterschiedlicher Late-Gadolinium-Enhancement
Techniken bei verschiedenen kardialen Erkrankungen mittels
kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristin Arnhold

aus Cottbus

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Teile dieser Arbeit wurden publiziert in einem peer-reviewed Journal:

Muehlberg F, Arnhold K, Fritschi S, Funk S, Prothmann M, Kermer J, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger J. Comparison of fast multi-slice and standard segmented techniques for detection of late gadolinium enhancement in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy – a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance trial. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2018 Dec;20(1).

Teile dieser Arbeit wurden präsentiert:

01/2016

Poster Präsentation

Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR), Annual Meeting 2016, Los Angeles, CA

Thema „Equivalence of conventional and fast late gadolinium enhancement (LGE) techniques for quantitative evaluation of fibrosis in ischemic and non-ischemic cardiac disease – Save the Time!“ (Muehlberg F, Arnhold K, Funk S, Prothmann M, Rudolph A, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J)

05/2016

Poster Präsentation

European Society for Cardiology, EuroCMR 2016, Florenz, Italien

Thema „Equivalence of segmented conventional and fast single-shot late gadolinium enhancement (LGE) techniques for quantitative evaluation of fibrosis in ischemic and non-ischemic cardiac disease“ (Arnhold K, Muehlberg F, Fritschi S, Funk S, Prothmann M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J)

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	6
2	Tabellenverzeichnis	7
3	Abstract.....	8
4	Einleitung	12
4.1	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (CMR) als nicht-invasive Methode kardialer Bildgebung	12
4.2	Bedeutung myokardialer Narben- und Fibrosendarstellung mittels CMR ...	13
4.2.1	Koronare Herzerkrankung.....	14
4.2.2	Myokarditis.....	14
4.2.3	Hypertrophe Kardiomyopathie und linksventrikuläre Hypertrophie.....	15
4.3	Techniken zur Detektion von myokardialen Narben und Fibrosen mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE).....	16
4.3.1	Segmentierte phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenzen als etablierte LGE-Sequenzen	16
4.3.2	Vor- und Nachteile segmentierter LGE-Sequenzen.....	16
4.3.3	Multi-slice LGE-Sequenzen	17
4.4	Gegenstand der Studie	17
4.4.1	Primär- und Sekundärhypothesen	18
4.4.2	Ziele der Studie	19
5	Methoden	20
5.1	Studienplanung	20
5.2	Patienteneinschluss	20
5.3	Ablauf der CMR-Untersuchung	22
5.3.1	CMR-Protokoll.....	22
5.3.2	Technische Charakteristika der verwendeten LGE-Sequenzen	23
5.4	Qualitative Auswertung	24
5.4.1	Bestimmung von Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio.....	24
5.4.2	Evaluierung der Bildqualitäten	25

5.4.3	Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen	25
5.4.4	Visuelle Beurteilung der Narben- und Fibrosenausdehnung	25
5.5	Quantitative Auswertung	27
5.5.1	Bestimmung der linksventrikulären Funktion	27
5.5.2	Quantifizierung der myokardialen Narben- und Fibrosemassen.....	27
5.6	Sensitivitäten und Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen	29
5.7	Intra- und Interobserveranalyse	29
5.8	Statistische Datenanalyse	30
6	Ergebnisse	31
6.1	Patientencharakterisierung nach Krankheitsentität.....	31
6.2	Vergleich der FLASH-PSIR-Sequenz zu den getesteten multi-slice Sequenzen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Krankheitsentität.....	33
6.2.1	Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio	33
6.2.2	Bildqualitäten der LGE-Sequenzen.....	38
6.2.3	Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen	41
6.2.4	Visuelle Beurteilung der myokardialen Narben- und Fibrosengröße ...	42
6.2.5	Vergleich der linksventrikulären Myokardmassen.....	45
6.2.6	Vergleich der detektierten myokardialen Narben- und Fibrosemassen	45
6.2.7	Sensitivitäten der multi-slice LGE-Sequenzen.....	50
6.2.8	Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen	51
6.3	Intra- und Interobserver-Übereinstimmung	52
6.3.1	Detektierte LGE-Massen.....	52
6.3.2	Bildqualitäten	53
7	Diskussion	55
7.1	Hauptergebnisse	55
7.1.1	Patientencharakterisierung nach Krankheitsentität.....	55
7.1.2	Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio	56
7.1.3	Bildqualitäten der LGE-Sequenzen.....	57
7.1.4	Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen	57
7.1.5	Visuelle Beurteilung der myokardialen Narben- und Fibrosenausdehnung.....	58

7.1.6	Vergleich der detektierten myokardialen Narben- und Fibrosemassen	58
7.1.7	Sensitivitäten und Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen	60
7.1.8	Intra- und Interobserver-Übereinstimmung	61
7.2	Schlussfolgerungen	61
7.2.1	Anwendungsempfehlungen der untersuchten LGE-Sequenzen	62
7.3	Limitationen der Arbeit	63
8	Literaturverzeichnis	64
9	Eidesstattliche Versicherung	73
9.1	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	74
10	Lebenslauf	75
11	Publikationsliste	77
12	Danksagung	78

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über den Einschlussprozess.	21
Abbildung 2: Markierung der ROI zur Bestimmung von SNR und CNR.....	25
Abbildung 3: AHA-Modell der LV-Segmentierung.	26
Abbildung 4: Vorgehen bei der visuellen Bewertung der Narbengröße und – lokalisierung.....	26
Abbildung 5: Bestimmung der linksventrikulären Funktion eines Patienten in den SSFP-Cine Sequenzen im Zweikammerblick und Vierkammerblick.	27
Abbildung 6: Beispielpatient mit KHK, Vorgehen der Konturierung.....	28
Abbildung 7: LGE-Muster dreier ausgewählter Patienten mit KHK, HCM bzw. LVH und Myokarditis mit typischer LGE-Lokalisation.	33
Abbildung 8: SNR (Narbe) der jeweiligen LGE-Sequenzen.	34
Abbildung 9: Entitätsweise SNR (Narbe) je LGE-Sequenz.	35
Abbildung 10: CNR (Narbe-Remote) der jeweiligen Sequenzen unabhängig der zugrundeliegenden Entität.	36
Abbildung 11: CNR (Narbe-Blut) der jeweiligen Sequenzen bei Patienten mit KHK.	37
Abbildung 12: Säulendiagramm (100%) mit den entsprechenden Anteilen der Qualitätsattribute an der Bildung der Gesamtnote der Sequenzen bei Patienten mit Sinusrhythmus.....	39
Abbildung 13: Säulendiagramm (100%) mit den Anteilen der Qualitätsattribute an der Bildung der Gesamtnote der Sequenzen bei Patienten mit durchgehender Arrhythmie.	41
Abbildung 14: Darstellung der LGE-Lokalisation im Myokard in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Entität und der jeweiligen LGE-Sequenz.	42
Abbildung 15: Darstellung der LGE-Transmuralität je LGE-Sequenz.	43
Abbildung 16: Vergleich der zirkumferentiellen LGE-Ausdehnung je Sequenz.....	44
Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-IR über alle Krankheitsentitäten.	47
Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-PSIR bh über alle Krankheitsentitäten.....	47
Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-PSIR nonbh über alle Krankheitsentitäten... ..	48

Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich der SSFP-PSIR bh und nonbh über alle Krankheitsentitäten.	49
Abbildung 21: Anwendungsempfehlungen der getesteten LGE-Sequenzen.	63

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.	21
Tabelle 2: LGE-Sequenzcharakteristika.	23
Tabelle 3: Einschlusszahlen.	31
Tabelle 4: Patientencharakterisierung nach Krankheitsentitäten.	32
Tabelle 5: Sequenzweise SNR (Narbe) unabhängig der zugrundeliegenden Entität.	34
Tabelle 6: Entitätsweise SNR (Narbe) der jeweiligen Sequenzen.	35
Tabelle 7: Sequenzweise CNR (Narbe-Remote).	36
Tabelle 8: Entitätsweise CNR (Narbe-Remote) je LGE-Sequenz.	37
Tabelle 9: Sequenzweise CNR (Narbe-Blut) bei Patienten mit KHK.	38
Tabelle 10: Entitätsweise Durchschnittsnote der Bildqualitäten der untersuchten Sequenzen bei Patienten im Sinusrhythmus.	38
Tabelle 11: Anteile der Qualitätsattribute bei der Bildung der Gesamtnote bei Patienten im Sinusrhythmus.	39
Tabelle 12: Durchschnittsnote der Bildqualitäten der untersuchten Sequenzen bei Patienten mit Arrhythmien.	40
Tabelle 13: Anteile der Qualitätsattribute bei der Bildung der Gesamtnote bei Patienten mit durchgehender Arrhythmie.	41
Tabelle 14: Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen.	41
Tabelle 15: Mittlere detektierte LV-Massen je LGE-Sequenz.	45
Tabelle 16: Bland-Altman-Analyse und t-Test der detektierten LGE-Massen.	46
Tabelle 17: Bland-Altman-Analyse und t-Test der detektierten LGE-Massen bei SSFP-PSIR bh und nonbh.	48
Tabelle 18: Intraobserver-Analyse der detektierten LGE-Massen.	52
Tabelle 19: Interobserver-Analyse der detektierten LGE-Massen.	53
Tabelle 20: Intraobserver-Analyse der Bildqualitäten der einzelnen Sequenzen.	54
Tabelle 21: Interobserver-Analyse der Bildqualitäten.	54

3 Abstract

Hintergrund:

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Sequenzen mit später Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement, LGE) erlauben eine genaue Gewebedifferenzierung bezüglich myokardialer Fibrosen. Das Vorhandensein auch kleiner Narben- bzw. Fibrosenareale korreliert dabei mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Eine genaue Detektion von LGE ist daher für die Risikostratifizierung und Therapieplanung kardialer Erkrankungen essentiell. In dieser Arbeit werden verschiedene multi-slice LGE-Sequenzen mit einer segmentierten LGE-Sequenz verglichen. Hierfür wurden Patienten mit ischämischen und nicht-ischämischen kardialen Erkrankungen ausgewählt, namentlich koronare Herzkrankheit (KHK), hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) bzw. linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und Myokarditis.

Methoden:

Es wurden insgesamt 328 Patienten in eine prospektive klinische Studie eingeschlossen.

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät durchgeführt. Mindestens sieben Minuten nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels in gewichtsadaptierter Dosis (0,2 mmol/kg) wurden drei LGE-Sequenzen in randomisierter Reihenfolge akquiriert: eine segmentierte fast low-angle shot (FLASH) phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenz in sog. Single-Slice/Single-Breath-Hold-Technik als Referenzstandard, eine multi-slice steady-state free precession (SSFP)-IR-Sequenz in Atemanhalte sowie eine multi-slice SSFP-PSIR-Sequenz sowohl in Atemanhalte (bh) als auch in freier Atmung (nonbh).

Die Bilddaten wurden hinsichtlich qualitativen (Bildqualität, Signal- und Contrast-to-Noise-Ratio) und quantitativen Parametern (LGE-Massen, Akquisitionszeiten) ausgewertet.

Ergebnisse:

Die endgültige Stichprobengröße umfasste 298 Patienten (n=203 KHK, n=50 HCM/LVH, n=45 Myokarditis). Bei insgesamt 247 der Patienten wurde in der

Referenzsequenz positives LGE detektiert (176 der KHK-Patienten, 39 der HCM/LVH-Patienten und 32 der Myokarditis-Patienten). Die mittlere detektierte LGE-Masse betrug in der FLASH-PSIR $8,96 \pm 10,64$ g. Der Vergleich der multi-slice Sequenzen erbrachte gegenüber dem Referenzstandard keine signifikanten Unterschiede (SSFP-IR $8,69 \pm 10,75$ g vs. SSFP-PSIR bh $9,05 \pm 10,84$ g vs. SSFP-PSIR nonbh $8,85 \pm 10,71$ g).

Die höchsten Werte bei Bildqualität ($1,38 \pm 0,59$) und Contrast-to-Noise-Ratio ($137,8 \pm 103,7$) wurden jeweils von der SSFP-PSIR-Sequenz erzielt.

Die Akquisitionszeiten waren bei allen multi-slice Sequenzen signifikant kürzer im Vergleich zum Referenzstandard (FLASH-PSIR $361,52 \pm 95,33$ s vs. SSFP-IR $23,36 \pm 7,15$ s vs. SSFP-PSIR bh $21,95 \pm 6,42$ s vs. SSFP-PSIR nonbh $21,62 \pm 5,52$ s).

Das Vorhandensein von Arrhythmien oder eine freie Atmung bei den multi-slice Sequenzen zeigte keinen Einfluss auf die detektierte LGE-Masse.

Zusammenfassung:

Diese Studie konnte zeigen, dass die getesteten multi-slice LGE-Sequenzen äquivalent zur bisher verwendeten segmentierten Referenzstandard-Sequenz sind, unabhängig von einer ischämischen oder nicht-ischämischen Genese der Narben/Fibrosen.

Die multi-slice Sequenzen sind aufgrund der erzielten Ergebnisse eine gute Alternative zur etablierten FLASH-PSIR-Sequenz, insbesondere auch bei arrhythmischen Patienten oder Patienten, die zu suffizienten Atemhalten nicht in der Lage sind. Außerdem kann durch die Zeitersparnis der multi-slice Sequenzen die Effizienz von CMR-Untersuchungen gesteigert werden.

Background:

Cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) is an established diagnostic method for cardiovascular diseases. Especially sequences based on late gadolinium enhancement (LGE) provide good differentiation of myocardial fibrosis. Even small lesions of fibrotic myocardium predict higher morbidity and mortality. Therefore an accurate detection of LGE is necessary for risk stratification and therapy of cardiovascular diseases. This study compares three different multi-slice LGE sequences to the segmented reference standard method in patients with underlying ischemic and non-ischemic cardiovascular diseases: coronary artery disease (CAD), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) as well as left ventricular hypertrophy (LVH) and myocarditis.

Methods:

328 patients were prospectively enrolled. All scans were performed at 1.5 Tesla MRI. At least seven minutes after administration of gadolinium-based contrast agent in weight-adopted dose (0.2 mmol/kg) three LGE sequences were acquired in a randomized order: a segmented fast low-angle shot (FLASH) phase-sensitive inversion recovery (PSIR) sequence in single-slice/single-breath-hold technique which served as reference standard, a multi-slice steady-state free precession (SSFP)-IR sequence with one breath hold and a multi-slice SSFP-PSIR sequence both with one breath hold (bh) and while free breathing (nonbh).

The images were analyzed regarding qualitative (signal and contrast to noise ratio, image quality) and quantitative parameters (LGE mass, acquisition time).

Results:

The data of 298 patients were analyzed for the study (n=203 CAD, n=50 HCM/LVH, n=45 myocarditis). 247 patients had detectable LGE in the reference standard sequence (176 patients with CAD, 39 patients with HCM/LVH and 32 patients with myocarditis, respectively). Mean detected LGE mass was $8,96 \pm 10,64$ g in FLASH-PSIR. Multi-slice sequences showed no significant differences to the reference standard (SSFP-IR 8.69 ± 10.75 g vs. SSFP-PSIR bh 9.05 ± 10.84 g vs. SSFP-PSIR nonbh 8.85 ± 10.71 g).

Highest image quality (1.38 ± 0.59) and contrast to noise ratio (137.8 ± 103.7) were detected in SSFP-PSIR.

Acquisition times were significantly shorter in all multi-slice sequences compared to reference standard (FLASH-PSIR 361.52 ± 95.33 s vs. SSFP-IR 23.36 ± 7.15 s vs. SSFP-PSIR bh 21.95 ± 6.42 s vs. SSFP-PSIR nonbh 21.62 ± 5.52 s).

Mean LGE mass was not affected by presence of arrhythmias or by free breathing on multi-slice sequences.

Conclusions:

This study showed equivalence between tested multi-slice LGE sequences and segmented reference standard, independent from ischemic or non-ischemic cause of myocardial fibrosis.

Due to obtained results, the tested multi-slice sequences represent a possible alternative to established segmented FLASH-PSIR, especially in patients with arrhythmias or insufficient breath hold capacity. Moreover the efficiency of cardiovascular MRI can be increased due to shorter acquisition times of multi-slice sequences.

4 Einleitung

4.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (CMR) als nicht-invasive Methode kardialer Bildgebung

Die CMR hat sich bei vielen unterschiedlichen Krankheitsentitäten innerhalb der letzten Jahre zu einem festen diagnostischen Verfahren etabliert und fand Einzug in zahlreiche klinische Leitlinien [1]. Neben Funktionsmessungen mittels sog. Cine-Sequenzen lassen sich durch die CMR auch nicht-invasiv Aussagen über das Myokardgewebe treffen. So ist es z.B. möglich, eine Entzündungsreaktion im Herzmuskelgewebe zu detektieren, was in der Diagnostik einer akuten Myokarditis eine große Rolle spielt. Bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer koronaren Herzkrankheit (KHK) hingegen können mittels sogenannter Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) Aussagen zu relevanten Perfusionsstörungen getroffen werden.

Mit den derzeit existierenden alternativen diagnostischen Verfahren können nur Teilaussagen zu etwaigen Pathologien getroffen werden. Mittels Echokardiografie lassen sich z.B. Befunde zur Herz- und Klappenfunktion erheben, bezüglich Perfusionsstörungen erbringt sie jedoch über das Vorhandensein von Wandbewegungsstörungen nur indirekte Hinweise. Darüber hinaus sind die diagnostischen Aussagen der Echokardiografie zu einem Großteil abhängig von den technischen Fähigkeiten des Untersuchers und der Schallbarkeit des Patienten (eingeschränkt z.B. bei Adipositas).

Ein weiteres Diagnostikum, welches sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich eingesetzt wird, ist die Ergometrie. Diese ist zwar einfach durchzuführen und weit verfügbar. Die Aussagekraft bezüglich einer möglichen KHK ist jedoch hinsichtlich Sensitivität und insbesondere Spezifität begrenzt [2,3]. Auch sie kann über belastungsinduzierte EKG-Veränderungen nur Hinweise auf eine Ischämie liefern und ist abhängig von der aktiven Mitarbeit des Patienten.

Eine andere Methode zur Bildgebung des Herzens ist die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Hierbei handelt es sich um eine nuklearmedizinische Diagnostik, mit der myokardiale Perfusion und Funktion beurteilt werden können. Als Nachteile sind hierbei jedoch eine geringe räumliche Auflösung und eine relativ hohe Strahlenbelastung zu nennen.

Durch die kombinierte Aussagekraft der CMR über Funktion, Perfusion und Gewebedifferenzierung des Herzmuskels bei gleichzeitiger Noninvasivität und Abwesenheit radioaktiver Strahlung bietet die Methode einen großen Vorteil gegenüber den anderen verfügbaren diagnostischen Verfahren der Kardiologie.

4.2 Bedeutung myokardialer Narben- und Fibrosendarstellung mittels CMR

Das Verfahren der späten Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement, LGE) der CMR ist eine etablierte Methode für die Detektion fokaler Fibrosen und myokardialer Narben bei ischämischen und nicht-ischämischen Herzerkrankungen [4–7].

Gadolinium-haltige Kontrastmittel wie z.B. Gadopentetat-Dimeglumin verteilen sich nach intravenöser Applikation im extrazellulären Raum des Myokards und werden von gesunden Myokardzellen nicht aufgenommen. Nach dem Verlust der myokardialen Membranintegrität, wie es z.B. bei einem akuten Myokardinfarkt der Fall ist, verteilt sich das Kontrastmittel auch innerhalb der betroffenen Zellen [8]. Bei einer akuten Entzündungsreaktion hingegen vergrößert sich der extrazelluläre Raum durch ein myokardiales Ödem. Der Extrazellularraum ist ebenso vergrößert bei Kollagenhypertrophie und Narbengewebe, was bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und chronischen ischämischen Herzerkrankungen der Fall ist. Daher lassen sich sowohl bei akuten entzündlichen Erkrankungen (z.B. akute Myokarditis) als auch bei HCM und KHK LGE nachweisen [8]. Dabei konnte in Studien nachgewiesen werden, dass das bildmorphologisch detektierte LGE sehr gut mit den korrelierenden histopathologischen Befunden der erkrankten Regionen übereinstimmt [9,10].

Sowohl die Ausdehnung als auch das alleinige Vorhandensein von LGE ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten [11–13]. Daher wurde das LGE bereits in verschiedene klinische Leitlinien integriert und stellt einen zentralen Teil von vielen kontrastmittelbasierten CMR-Protokollen dar [1,14,15].

Die Bedeutung des LGE für die verschiedenen in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsentitäten werden im Folgenden dargestellt.

4.2.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung hat weltweit eine hohe und aufgrund der zunehmenden Risikofaktoren (steigende Inzidenz von Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus [16]) eine weiter steigende Prävalenz. Sie gehört insbesondere in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Todesursachen [17]. Eine zuverlässige, nicht-invasive Diagnostik ist daher wünschenswert. Der Goldstandard zur Diagnostik ist die Linksherzkatheteruntersuchung. Diese hat neben den diagnostischen Möglichkeiten den Vorteil, dass bei signifikanten Stenosen der Herzkranzgefäße zugleich auch therapeutisch interveniert werden kann. Es handelt sich hierbei jedoch um eine invasive Maßnahme mit relevanten Risiken und möglichen Komplikationen für den Patienten (z.B. Strahlenbelastung, arterielle Gefäßverletzungen, Thrombembolien etc.).

Die CMR ist durch die Kombination von vielfältigen Methoden und Sequenzen eine gute, nicht-invasive und risikoarme Alternative zur Diagnostik einer KHK. LGE spielt dabei eine Hauptrolle in der CMR-basierten KHK-Diagnostik. Typische LGE-Läsionen im Rahmen einer KHK befinden sich subendokardial und verlaufen entsprechend der vaskulären Versorgung des Myokards. Es gibt Untersuchungen, in denen das Vorhandensein von LGE – auch ohne akuten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte – als stärkster negativer Prädiktor für Mortalität und schwere kardiale Ereignisse detektiert wurde [18]. Selbst kleine Bereiche LGE (< 2 % der linksventrikulären Masse) sind demnach mit einem siebenfach höheren Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse korreliert [18].

Die Durchführung einer kontrastmittelgestützten CMR mit LGE ist daher für die Diagnostik und Prognose der KHK bedeutsam.

4.2.2 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine akut oder subakut verlaufende Erkrankung, die in den meisten Fällen durch eine virale Infektion (z.B. Parvovirus B19, Coxsackie-Virus, Humane Herpes Viren u.a.) verursacht wird. Myokarditis-ähnliche entzündliche Veränderungen treten aber auch im Rahmen von inflammatorischen Systemerkrankungen auf, beispielsweise bei Sarkoidose, systemischem Lupus erythematodes, bei Granulomatose mit Polyangiitis und anderen autoimmun vermittelten Systemerkrankungen. Die klinische Symptomatik ist dabei sehr variabel und

unspezifisch. EKG-Veränderungen und serologische Auffälligkeiten (Erhöhung von Troponin T und/oder pro-BNP) können fehlen, sodass der weiterführenden Diagnostik eine enorme Bedeutung zukommt. Die endomyokardiale Biopsie ist trotz der Invasivität und, je nach genutzter Methode, einer relativ geringen Sensitivität von etwa 20-57 % [19,20] der Goldstandard zur Diagnostik einer Myokarditis. Im Vergleich dazu konnte die CMR eine Sensitivität von bis zu 84 % erreichen [21] und zeigte eine hohe Korrelation mit den entsprechenden histopathologischen Befunden [22]. Der korrekten Diagnostik einer akuten Myokarditis kommt eine große Bedeutung zu, da bei schweren Krankheitsverläufen eine 5-Jahres-Mortalität von ca. 20 % besteht [23]. In einer Follow-up Studie konnten Schumm et al. zeigen, dass ein initial positives LGE nach 3 vergangenen Jahren zudem mit der Einnahme von Herzinsuffizienz-Medikation, abgegebenen ICD-Schocks, Krankenhausaufenthalten und plötzlichem Herztod korreliert [24].

Das LGE lässt sich im Falle einer Myokarditis typischerweise subepikardial oder intramural des Myokards detektieren. Das Muster kann diffus, multifokal oder auch regional verteilt sein [8]. Aufgrund dessen kann die Detektion schwierig sein und benötigt sowohl einen erfahrenen Untersucher als auch eine geeignete LGE-Sequenz mit einer guten räumlichen Auflösung.

4.2.3 Hypertrophe Kardiomyopathie und linksventrikuläre Hypertrophie

Das morphologische Merkmal einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) ist ein linker Ventrikel mit asymmetrisch verdicktem Myokard, was in einigen Fällen den linksventrikulären Ausflusstrakt verengen und zum plötzlichen Herztod führen kann. Die Inzidenz von HCM in der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca. 1:500 [25,26]. Die myokardiale Fibrosierung ist dabei ein frühe Manifestation der Erkrankung [27].

Bei ungefähr 81 % der Patienten mit HCM lässt sich LGE im kardialen MRT nachweisen. Dabei ist dies vorzugsweise intramural oder subepikardial und in Bereichen mit der größten Hypertrophie zu finden [8]. Es kann diffus oder fleckförmig-multifokal im Myokard verteilt sein. Bereits veröffentlichte Studien zeigten eine Assoziation zwischen myokardialen Fibrosen und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Patienten mit HCM und positivem LGE haben demnach ein siebenfach erhöhtes Risiko für nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien [11]. Darüber hinaus konnten Satoh et al. hohe Korrelationen zwischen positivem LGE, einer höheren

NYHA-Zugehörigkeit, verringerter globaler linksventrikulärer Funktion sowie Erregungsleitungsstörungen, abnormalen Q-Wellen und überhöhten T-Wellen nachweisen [28].

Zur klinischen Risikostratifizierung von HCM-Patienten (z.B. zur Evaluation einer Implantation eines Defibrillators) kann die CMR daher mit all ihren Möglichkeiten, inklusive der LGE-Sequenzen, einen erheblichen Beitrag leisten.

4.3 Techniken zur Detektion von myokardialen Narben und Fibrosen mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE)

4.3.1 Segmentierte phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenzen als etablierte LGE-Sequenzen

Der Referenzstandard zur Akquisition von LGE basiert auf der segmentierten sog. phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Technik. Dabei wird pro Atemanhalte des Patienten eine einzelne Myokardschicht abgebildet (sog. Single-Slice/Single-Breath-Hold-Methode) [29,30].

4.3.2 Vor- und Nachteile segmentierter LGE-Sequenzen

Üblicherweise resultiert aus den segmentierten Referenzstandard-LGE-Sequenzen sehr gutes Bildmaterial, vorausgesetzt der Patient weist einen stabilen Sinusrhythmus auf und ist in der Lage, suffizient den Atem anzuhalten [31].

Durch den vermehrten Einsatz der CMR in einer stetig wachsenden Anzahl von Patienten weicht der klinische Alltag jedoch häufig von den optimalen Untersuchungsbedingungen ab. Zum Beispiel ist infolge von diversen Vorerkrankungen ein Teil der Patienten nicht in der Lage, über mehrere Sekunden den Atem anzuhalten. Daneben sind Herzrhythmusstörungen, wie z.B. das Vorhofflimmern, häufige Nebenerkrankungen des Patientenkontingents der CMR, sodass ein stabiler Sinusrhythmus nicht immer vorhanden ist. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass keine ausreichende Bildqualität gewährleistet werden kann und somit die Aussagekraft der MRT-Bilder bei segmentierter Bildakquise oft reduziert ist.

Darüber hinaus benötigen segmentierte LGE-Sequenzen typischerweise eine Akquisitionszeit von im Mittel 5-10 Minuten um das gesamte Myokard abzudecken. Um die CMR auch in kleineren, nicht spezialisierten radiologischen Zentren zu etablieren, sind daher schnellere und effizientere Methoden der Bildgebung notwendig [32].

4.3.3 Multi-slice LGE-Sequenzen

Um den o.g. Problemen zu begegnen, wurden sog. multi-slice LGE-Sequenzen entwickelt. Diese sind in der Lage, den kompletten k-Raum einer Bildschicht innerhalb eines Herzzyklus abzubilden [33]. Verschiedene Ansätze verwenden eine Navigator-basierte, in freier Atmung verwendbare Bildgebung. Hier kann zwar auf Atemanhalten verzichtet werden, jedoch benötigen diese dennoch einen stabilen Sinusrhythmus für eine optimale Bildqualität [34].

Einige kleinere klinische Studien haben gezeigt, dass multi-slice LGE-Sequenzen eine ähnliche Bildqualität aufweisen, verglichen mit den segmentierten Referenzsequenzen [35,36]. Ein Großteil dieser Studien untersuchte jedoch nur Patienten einer einzelnen Krankheitsentität, z.B. koronare Herzerkrankung oder hypertrophe Kardiomyopathie. Darüber hinaus wurden Patienten ohne stabilen Sinusrhythmus aus den Studien ausgeschlossen. Diese Studien bilden daher nicht den klinischen Alltag ab, da die Art der kardialen Erkrankung vor Durchführung des MRTs oft unbekannt ist und/oder der Patient keinen stabilen Sinusrhythmus besitzt.

4.4 Gegenstand der Studie

In dieser prospektiven klinischen Studie sollen mittels CMR drei unterschiedliche MRT-Sequenzen zur Darstellung von myokardialen Narben und Fibrosen bei Patienten mit verschiedenen zugrundeliegenden kardialen Erkrankungen untersucht und miteinander verglichen werden.

Diese Sequenzen sind im Einzelnen eine segmentierte fast low-angle shot (FLASH) phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenz in Single-Slice/Single-Breath-Hold-Methode, die als Referenzstandard dient, eine multi-slice steady-state free precession (SSFP)-PSIR-Sequenz in einer Atemanhalte, welche mutmaßlich jedoch

auch in freier Atmung eine ausreichende Bildqualität erzielt sowie eine multi-slice SSFP-inversion recovery (IR)-Sequenz, ebenfalls durchgeführt in einer Atemanhalte. Die zu untersuchenden Krankheitsentitäten sind koronare Herzerkrankung, Myokarditis und linksventrikuläre Hypertrophie bzw. hypertrophe Kardiomyopathie. Die Auswahl begründet sich auf den unterschiedlichen Narben- bzw. Fibrosemustern, die diese Erkrankungen aufweisen. Bei allen genannten Erkrankungen trägt die Detektion von myokardialen Narben- bzw. Fibrosengewebe zur Diagnostik, zur Risikostratifizierung und auch zur Therapieführung bei.

4.4.1 Primär- und Sekundärhypothesen

Primärhypothese

Die multi-slice Sequenzen SSFP-PSIR und SSFP-IR sind – in Atemanhalte und bei vorliegendem Sinusrhythmus – bei allen drei untersuchten Krankheitsentitäten gleichwertig zur klinisch etablierten segmentierten FLASH-PSIR-Sequenz (Referenzstandard) in Bezug auf detektierte myokardiale Narben/Fibrosen (in Gramm des Myokards).

Sekundärhypothesen

- Die SSFP-PSIR-Sequenz ist auch in freier Atmung bei allen untersuchten Krankheitsentitäten gleichwertig zur FLASH-PSIR-Sequenz in Bezug auf detektierte myokardiale Narben/Fibrosen (in Gramm des Myokards).
- Die Bildqualität der SSFP-PSIR-Sequenz unterscheidet sich bei gleichen Untersuchungsbedingungen nicht signifikant von den anderen beiden Sequenzen.
- In Bezug auf 1. Bestimmung der Masse des myokardialen Narbengewebes (in Gramm), 2. Signal-to-Noise-Ratio (SNR), 3. Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) und 4. Myokardmasse des linken Ventrikels (in Gramm) ist die SSFP-PSIR-Sequenz den anderen beiden Sequenzen nicht unterlegen.

- Die SSFP-PSIR-Sequenz benötigt eine deutlich kürzere Akquisitionszeit als die anderen beiden Sequenzen.
- Zwischen den untersuchten Krankheitsentitäten ist die Signal-to-Noise-Ratio unterschiedlich.

4.4.2 Ziele der Studie

In der vorliegenden, prospektiven klinischen Studie wird die Vergleichbarkeit der segmentierten Referenz-FLASH-PSIR-Sequenz mit zwei verschiedenen multi-slice LGE-Sequenzen (in Atemanhalte und freier Atmung) untersucht. Dabei wurde eine große Anzahl von Patienten eingeschlossen, die sowohl an ischämischen als auch nicht-ischämischen kardialen Erkrankungen leiden, namentlich koronare Herzerkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie bzw. linksventrikuläre Hypertrophie und Myokarditis. Darüber hinaus wurden Patienten mit Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Vorhofflimmern, explizit nicht aus der Studie ausgeschlossen. Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass die untersuchten multi-slice LGE-Sequenzen eine robuste Alternative zum segmentierten LGE-Referenzstandard darstellen, unabhängig der zugrundeliegenden Krankheitsentität, des Herzrhythmus' oder der Fähigkeit des Patienten zu suffizienten Atemanhalten.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen darüber hinaus dazu beitragen, für die jeweilige myokardiale Krankheitsentität die optimalen MRT-Sequenzen zu bestimmen, um Untersuchungszeit und -aufwand sowie die daraus resultierenden Belastungen für die teilweise schwer erkrankten Patienten zu minimieren und dabei dennoch eine ausreichend gute Bildqualität und hohe diagnostische Aussagekraft zu gewährleisten.

5 Methoden

5.1 Studienplanung

Die Studie wurde als prospektive klinische Observationsstudie geplant.

Zur Planung der Stichprobengröße wurde eine statistische Powerkalkulation durch einen externen Statistiker durchgeführt. Basierend auf Daten einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe wurden für die Patientengruppen der KHK- bzw. HCM/LVH-Erkrankten eine benötigte Stichprobengröße von 258 bzw. 43 Patienten berechnet. Für die Gruppe der Patienten mit inflammatorischer Herzerkrankung lagen bis zu diesem Zeitpunkt keine Basisdaten vor. Daher wurde hier von einem rein explorativem Studienarm ausgegangen und mit einer benötigten Gruppengröße von 30 Patienten gerechnet.

Basierend auf dieser Powerkalkulation wurde die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission der Charité in der Sitzung vom 18.09.2014 bewilligt (Antragsnummer: EA1/305/14).

Im Verlauf erfolgte eine statistische Zwischenkalkulation, in der basierend auf den bis dahin erhobenen Ergebnissen die Patientenrekrutierung der KHK-Population vorzeitig nach dem Einschluss von 203 Patienten beendet werden konnte.

5.2 Patienteneinschluss

Im Zeitraum zwischen Oktober 2014 und September 2015 wurden insgesamt 2056 Patienten mittels CMR im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch untersucht. Bei 1835 Patienten wurde die MRT kontrastmittelgestützt verwendet. Davon wurden zunächst 328 Patienten mit klinisch indizierter MRT-Untersuchung und vollständigem LGE-Protokoll in die Studie eingeschlossen. Hiervon mussten 30 Patienten aus verschiedenen Gründen nachträglich ausgeschlossen werden. Diese Gründe waren im Einzelnen: eine nicht eindeutig zuordenbare zugrundeliegende Erkrankung (n = 14), ausgeprägte Bildartefakte (n = 2), unzureichende Atemanhalten (n = 2), unvollständige MRT-Protokolle (n = 6), Zurückziehen der Einverständniserklärung (n = 1), doppelt untersuchte Patienten (n = 5). Die endgültige Stichprobengröße umfasste somit 298 Patienten. Hierbei handelte es sich um 203 KHK-Patienten, 50 HCM-Patienten und 45 Myokarditis-Patienten (s. Abb.1).

Alle Studienteilnehmer wurden vor der Untersuchung über Inhalte und Ziele der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind der Tab. 1 zu entnehmen.

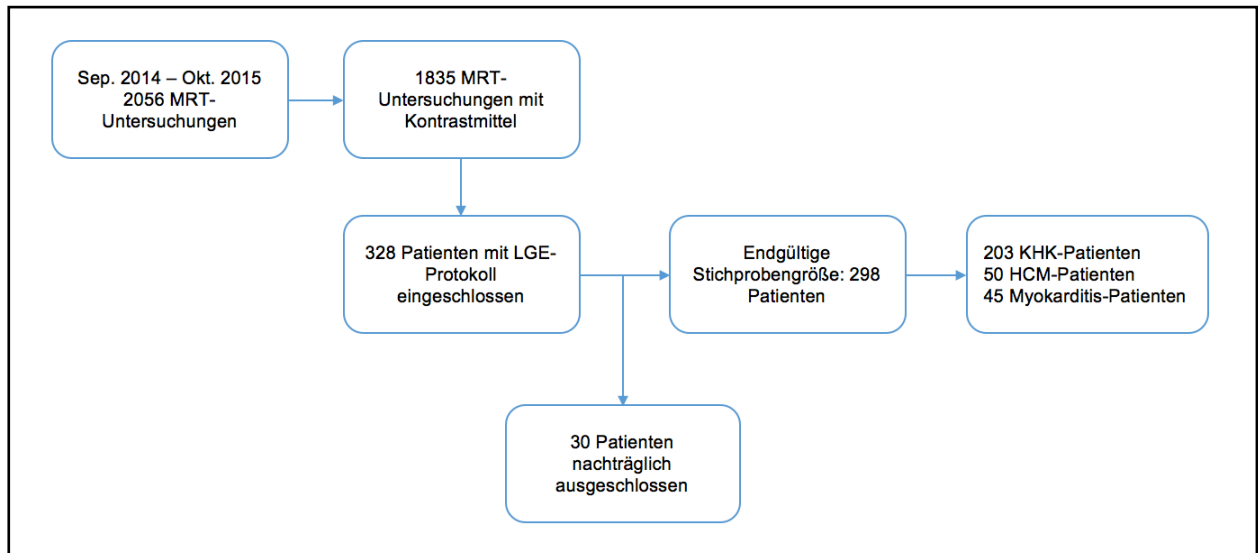


Abbildung 1: Übersicht über den Einschlussprozess.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Beginn studienspezifischer Handlungen - Patient ist einwilligungsfähig und in der Lage, das Wesen und die Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen - Alter \geq 18 Jahre - Gesicherte Diagnose oder Verdacht auf KHK, HCM oder inflammatorische Herzerkrankung - Klinisch indizierte CMR-Untersuchung mit Gadolinium-haltigen Kontrastmittel gemäß vorliegender Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> - Absolute Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung (z.B. ferromagnetische Prothesen oder Implantate) - Allergie gegen MRT-Kontrastmittel - Chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR $<$ 30ml/min (nach CKD-EPI-Formel) - Schwangere oder stillende Patientinnen - Patienten, die bereits an dieser Studie teilgenommen haben

5.3 Ablauf der CMR-Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine kontrastmittelgestützte CMR-Untersuchung mit klinischer Indikation. Das jeweilige Standard-MRT-Protokoll wurde für die Studie lediglich um die zu untersuchenden LGE-Sequenzen erweitert.

5.3.1 CMR-Protokoll

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Gerät (AvantoFit®, SIEMENS Healthineers®, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchung der Patienten erfolgte EKG-getriggert in Rückenlage mit einer 16-Kanal-Spule.

Alle Protokolle enthielten steady-state free precession (SSFP) Cine-Sequenzen im sogenannten Vier- und Zweikammerblick zur Bestimmung der atrialen und ventrikulären Anatomie und linksventrikulären Ejektionsfraktion. Das Vorhandensein von myokardialen Fibrosen und Narben wurde anhand der unten beschriebenen LGE-Sequenzen beurteilt (Kap. 5.3.2).

Die anderen im Rahmen der klinisch indizierten Untersuchung akquirierten MRT-Sequenzen wurden nicht ausgewertet.

Alle Studienteilnehmer/innen erhielten mittels intravenöser Bolusapplikation eine gewichtsadaptierte Dosis Gadolinium-haltigen Kontrastmittels von 0,2 mmol/kg Gadoteridol (ProHance®, Bracco Diagnostic Inc., USA) bei KHK und HCM/LVH. Bei vermuteter oder gesicherter entzündlicher Herzerkrankung wurden 0,2 mmol/kg Gadopentetat (Magnevist®, Bayer Healthcare, Germany) verwendet. Die Nutzung von Gadopentetat bei inflammatorischer Herzerkrankung erfolgte aufgrund der für dieses Kontrastmittel klinisch etablierten Normalwerte für die frühe Kontrastmittelanreicherung [37].

Die späten Kontrastmittelaufnahmen wurden frühestens sieben Minuten nach Kontrastmittelgabe entlang der kurzen Achsen des gesamten linken Ventrikels mittels zweidimensionaler LGE-Sequenzen akquiriert und umfassten für jeden Patienten insgesamt drei unterschiedliche LGE-Sequenzen: eine segmentierte, in Single-Slice/Single-Breath-Hold-Technik durchgeführte fast low-angle shot (FLASH) phase-sensitive inversion recovery (PSIR) Sequenz als Referenzstandard, sowie die Sequenzen SSFP-inversion recovery (IR) und SSFP-PSIR in Multi-Slice-Technik. Alle Sequenzen wurden in endexpiratorischer Atemanhaltung akquiriert. Zusätzlich erfolgte eine Aufnahme der SSFP-PSIR in freier Atmung. Die Akquisition der segmentierten

und der multi-slice LGE-Sequenzen erfolgte bei jedem Patienten in randomisierter Reihenfolge, um den Effekt der zeitlichen Abhängigkeit von der Kontrastmittelgabe zu minimieren. Die Randomisierung wurde sichergestellt, indem jede der angestellten medizinisch-technischen Radiologieassistentinnen eine eigene persönliche Reihenfolge der LGE-Sequenzen zugeordnet wurde.

Etwaiges Auftreten von Herzrhythmusstörungen wurde durch den Untersucher für die spätere Bildauswertung auf dem Protokoll vermerkt (Kategorien: durchgehende Arrhythmie, z.B. bei Vorhofflimmern, vereinzelte Arrhythmien, z.B. bei gehäuft auftretenden Extrasystolen, keine Arrhythmien.).

5.3.2 Technische Charakteristika der verwendeten LGE-Sequenzen

Tabelle 2: LGE-Sequenzcharakteristika.

	FLASH-PSIR	SSFP-IR	SSFP-PSIR
Modus	segmentiert	multi-slice	multi-slice
Repetition time (TR)	744 ms	924 ms	700 ms
Echo time (TE)	5,17 ms	1,06 ms	1,05 ms
Flip-Winkel	30°	50°	65°
Matrix	192 x 256 mm	154 x 192 mm	144 x 192 mm
Akquisitionsfenster	744 ms	955 ms	800 ms
Bandbreite	140 Hz/px	1184 Hz/px	1184 Hz/Px
Schichtdicke	7 mm	7 mm	7 mm
Schichtabstand	0 mm	0 mm	0 mm
Voxel-Größe	1,4 x 1,4 x 7,0 mm	1,9 x 1,9 x 7,0 mm	2,0 x 2,0 x 7,0 mm
Sichtfeldgröße	350 mm	360 mm	380 mm
Inversionszeit	240 ms	340 ms	300 ms

5.4 Qualitative Auswertung

Die Auswertung des Bildmaterials aller eingeschlossenen Patienten erfolgte mit der post-processing Software CVI^{42®} (Version 5.2, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada).

5.4.1 Bestimmung von Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio

Die Signalintensitäten (SI) von Blut, vitalem Myokard und narbig-verändertem/fibrosiertem Myokard wurden bestimmt, indem kleine sog. Regions of Interest (ROI, Größe ca. 10-20 Pixel) in den entsprechenden Geweben markiert wurden (s. Abb. 2). Außerdem wurde zur Bestimmung des Hintergrundrauschens eine ROI außerhalb des Patienten markiert. Alle ROI wurden in den korrespondierenden LGE-Sequenzen eines Patienten an jeweils gleicher Stelle markiert.

Für die resultierende SNR wurde folgende Formel zur Berechnung herangezogen [38]:

$$\text{SNR}_{(\text{Gewebe A})} = \frac{\text{SI}_{(\text{ROI A})}}{\text{Standardabweichung Hintergrundrauschen } (\triangleq \text{SD}_{\text{Luft-SI}})}$$

Die CNR entspricht der Differenz der SNR zweier Gewebe, sodass sich für deren Berechnung folgende Formel ergibt [38]:

$$\text{CNR}_{(\text{Gewebe A} - \text{Gewebe B})} = \text{SNR}_{(\text{Gewebe A})} - \text{SNR}_{(\text{Gewebe B})}$$

Da durch die Rekonstruktion der PSIR-Sequenzen die originären Signalintensitäten verfälscht werden, wurden SNR und CNR nur in den Originaldaten/Magnitudenbildern bestimmt [39].

Für die weiterführenden Analysen wurden schließlich die Parameter SNR (Narbe), CNR (Narbe-Remote) und CNR (Narbe-Blut) verwendet. Der Parameter CNR (Narbe-Blut) wurde dabei nur in der KHK-Gruppe untersucht, da hier aufgrund der subendokardialen Narbenlokalisierung zur Bestimmung der Narbengröße die exakte Differenzierung zwischen LGE und angrenzendem Blutpool notwendig ist.

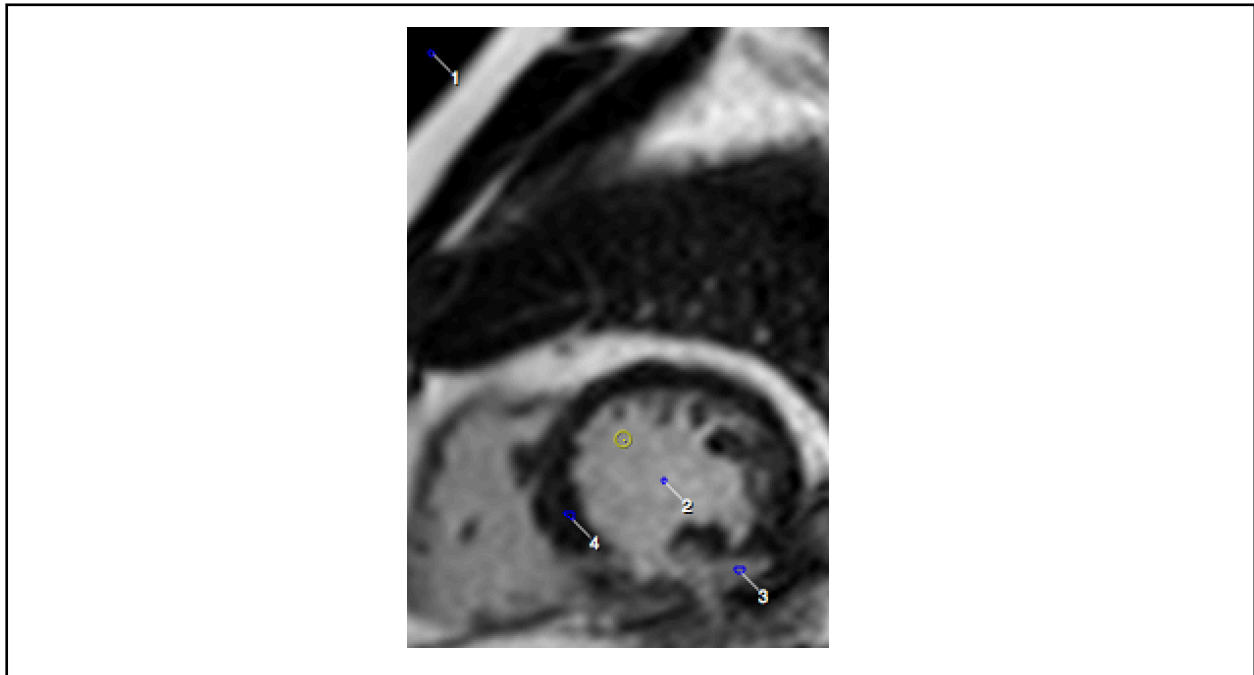


Abbildung 2: Markierung der ROI zur Bestimmung von SNR und CNR. 1 = Luft; 2 = Blut; 3 = narbig verändertes Myokard; 4 = vitales Myokard.

5.4.2 Evaluierung der Bildqualitäten

Jedes LGE-Sequenzpaket wurde hinsichtlich der allgemeinen Bildqualität bewertet. In die Bewertung eingeflossen sind die Aspekte Kontrast, Schärfe und das Vorhandensein von Artefakten. Jeder LGE-Sequenz wurde entsprechend eines etablierten Verfahrens, analog zu Schulnoten, eine Punktzahl von 1 bis 4 vergeben (1 = exzellent; 2 = gut; 3 = beeinträchtigt; 4 = schlecht/diagnostisch nicht verwertbar) [35].

5.4.3 Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen

Start- und Endzeit einer LGE-Sequenz konnten aus den Metadaten der Bilddateien herangezogen werden, wodurch sich die Akquisitionszeit in Sekunden errechnen ließ.

5.4.4 Visuelle Beurteilung der Narben- und Fibrosenausdehnung

Die visuelle Beurteilung der Narben- und Fibrosenausdehnung beruht auf der Segmentierung des linken Ventrikels nach dem AHA-Modell [40] unter Ausschluss des linksventrikulären Apex (= Segment 17, s. Abb. 3).

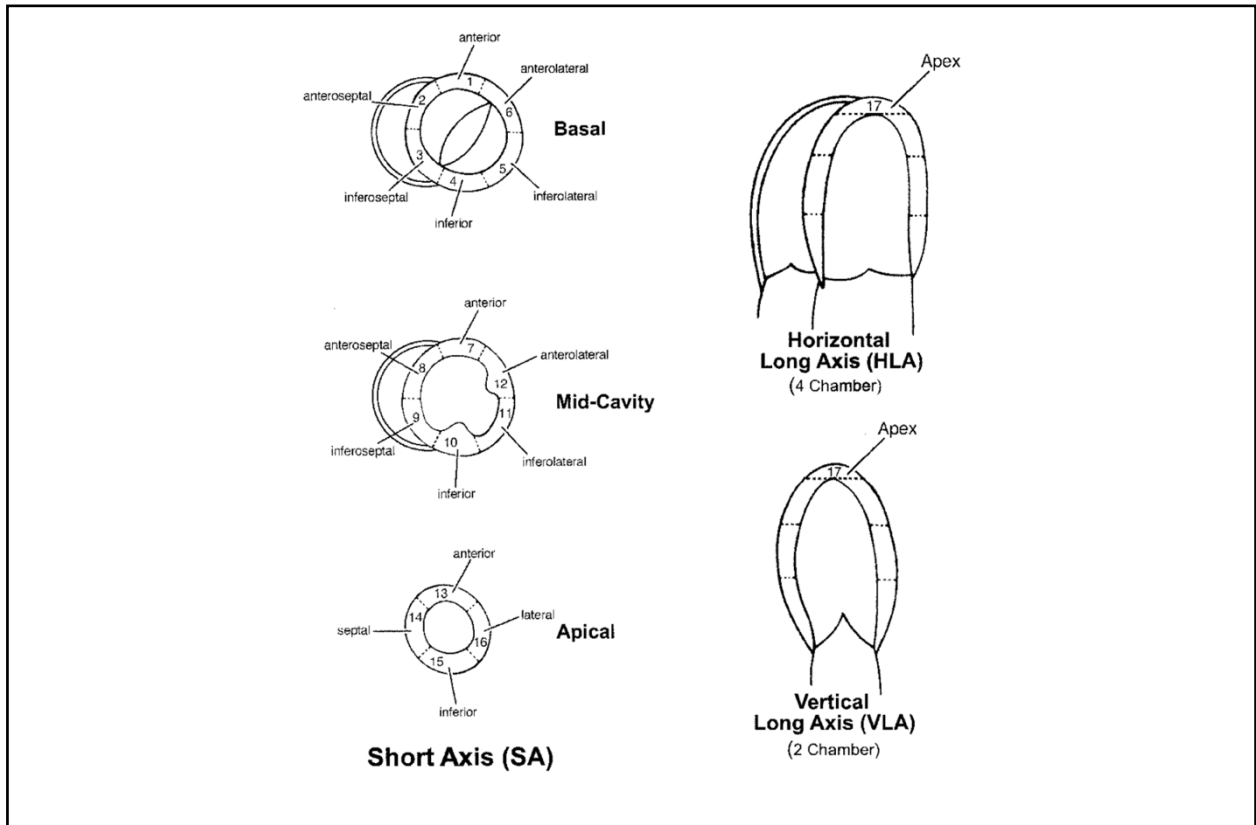


Abbildung 3: AHA-Modell der LV-Segmentierung. Aus [40]. Darstellung der horizontalen langen Achsen (HLA, Vierkammerblick), der vertikalen langen Achsen (VLA, Zweikammerblick) und der Ebenen der kurzen Achsen (SA) mit ihrer jeweiligen Bezeichnung (basal, mittventrikulär und apikal) sowie den anatomischen Orientierungshilfen.

Jedes Segment wurde visuell hinsichtlich der zirkumferentiellen Narbenausdehnung (0: 0%; 1: 1-25%; 2: 26-50%; 3: 51-75%; 4: 76-100%), der Lokalisation der Narbe (subendokardial, intramural, subepikardial, transmural) und der Transmuralität der Narbe (<50%; >50%) bewertet [41] (vgl. Abb. 4).

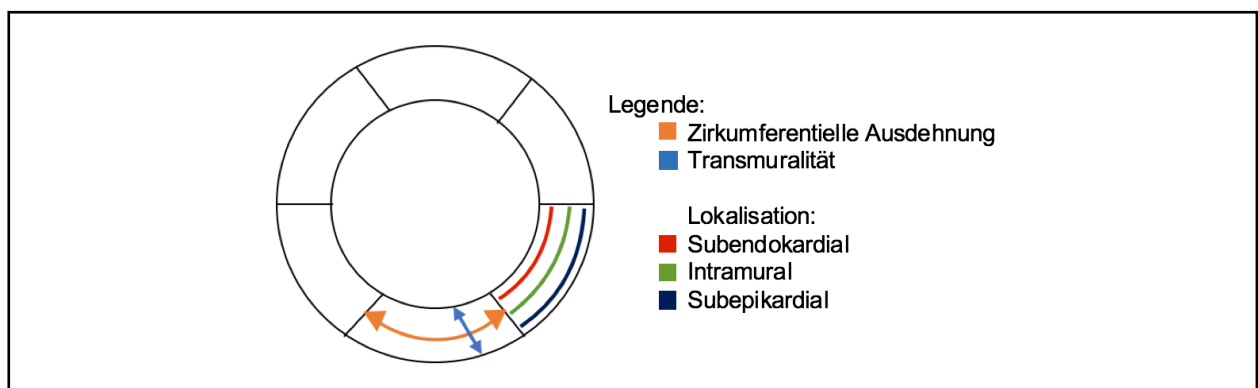


Abbildung 4: Vorgehen bei der visuellen Bewertung der Narbengröße und -lokalisierung.

5.5 Quantitative Auswertung

5.5.1 Bestimmung der linksventrikulären Funktion

Die linksventrikuläre (LV) Funktion wurde in SSFP-Cine-Sequenzen analysiert, die zu Beginn des MRT-Protokolls akquiriert wurden. Die Parameter LV-Masse (LVM, enddiastolisch gemessen), enddiastolisches Volumen (LVEDV), endsystolisches Volumen (LVESV), Schlagvolumen (SV) und Ejektionsfraktion (LVEF) wurden jeweils biplan entlang der langen Achsen im Zwei- und Vierkammerblick (vgl. Abb. 5) ermittelt und durch die Software CVI^{42®} berechnet.

Zusätzlich wurden LVM, LVEDV und SV anschließend anhand der Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA, nach Mosteller) indiziert.

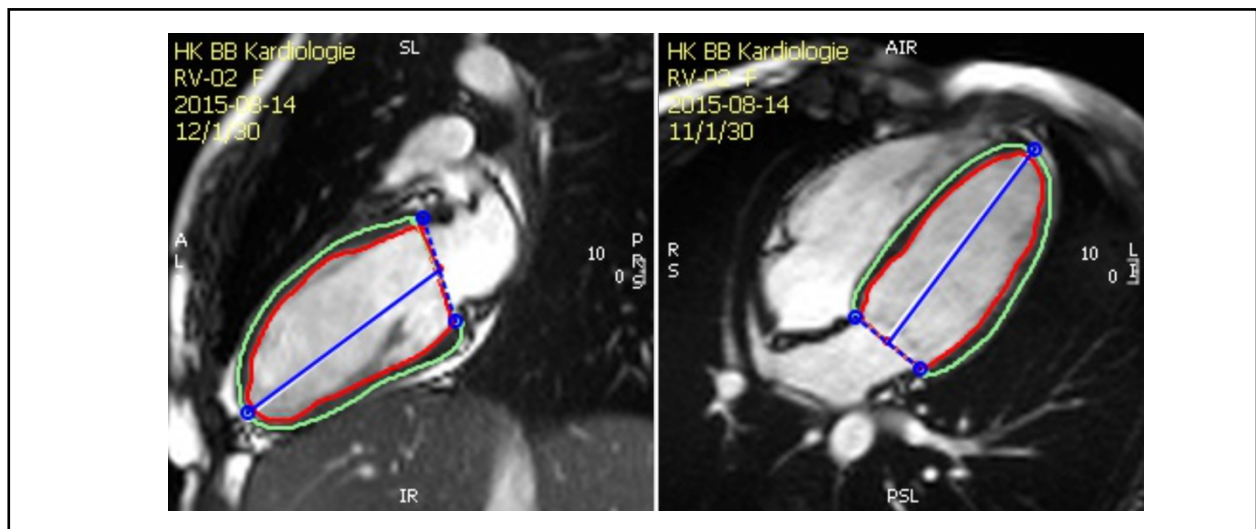


Abbildung 5: Bestimmung der linksventrikulären Funktion eines Patienten in den SSFP-Cine Sequenzen im Zweikammerblick (links) und Vierkammerblick (rechts). Grün: epikardiale Kontur. Rot: endokardiale Kontur. Blau: Distanz AV-Klappenebene – linksventrikulärer Apex.

5.5.2 Quantifizierung der myokardialen Narben- und Fibrosemassen

Die quantitative Analyse der linksventrikulären Narben- und Fibrosenmassen erfolgte semiautomatisch mittels Gewebecharakterisierungstool der post-processing Software CVI^{42®}. Hierfür wurden in jeder Schicht der jeweiligen LGE-Sequenz epi- und endokardiale Gewebegrenzen konturiert, sowie zusätzlich ein Bereich im gesunden Myokard als Referenzmyokard markiert. Die Erkennung der LGE-positiven Bereiche erfolgte sodann automatisch durch das Programm nach vorher festgelegter SD der SI über dem Referenzmyokard [37,38,42]. Zusätzlich war es dem Untersucher möglich, fälschlich als Narben/Fibrosen erkannte Bereiche manuell zu korrigieren, z.B. bei

Bildartefakten oder Partial-Volumen-Effekten. Für HCM und Myokarditis wurden auf Grundlage bereits publizierter Daten +3 SD und für KHK +6 SD als Grenzwerte für das Vorhandensein von echten Narben/Fibrosen definiert [43]. In Abb. 6 wird das Vorgehen an einem KHK-Patienten beispielhaft dargestellt.

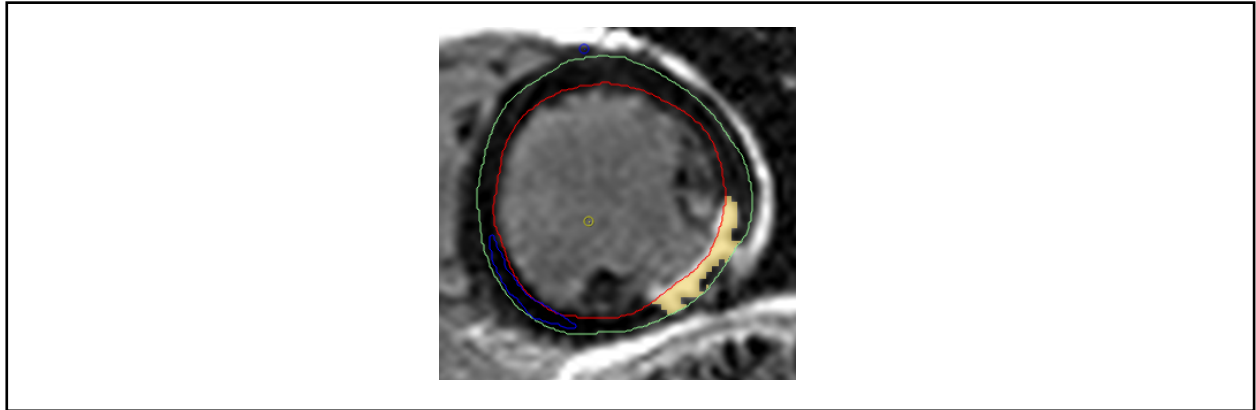


Abbildung 6: Beispielpatient mit KHK, Vorgehen der Konturierung. Grün: epikardiale Kontur. Rot: endokardiale Kontur. Blau: Bereich für das Referenzmyokard. Gelb: automatisch erkannte Narbe/Fibrose im inferolateralen Bereich des linken Ventrikels.

Im Anschluss an die vollständige Segmentierung und Auswertung des linken Ventrikels nach der o.g. Methode ergaben sich Werte für die gesamte LV-Masse, LGE-Masse (jeweils in Gramm) sowie anteilig für jedes Segment nach dem AHA-Modell. Um bei unterschiedlich groß detektierten LV-Massen zwischen den Sequenzen eine Vergleichbarkeit der LGE-Massen zu gewährleisten, wurde ein Korrekturfaktor x ermittelt, der sich als Quotient aus den erfassten LV-Massen des Referenzstandards und der zu vergleichenden Sequenz ergab (Werte, s. Kapitel 6.2.5). Die Berechnung erfolgte durch folgende Formel:

$$\text{Korrekturfaktor } x = \frac{\text{LVM}_{\text{SSFP-PSIR}}}{\text{LVM}_{\text{FLASH-PSIR}}}$$

$$x_{\text{SSFP-PSIR bh}} = \frac{66.01\text{g}}{71.36\text{g}} = 0.925$$

$$x_{\text{SSFP-PSIR nonbh}} = \frac{64.54\text{g}}{71.36\text{g}} = 0.904$$

5.6 Sensitivitäten und Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen

Sensitivität

Der Begriff Sensitivität bedeutet in der medizinischen Statistik die richtig-positive Rate eines Tests, d.h. der Anteil der positiv getesteten Patienten unter allen Erkrankten einer Stichprobe [44]. In der vorliegenden Studie wird die Sensitivität als Anteil der Patienten bezeichnet, die in den untersuchten Sequenzen übereinstimmend mit dem Referenzstandard als LGE-positiv getestet wurden, bezogen auf die Gesamtzahl der im Referenzstandard als LGE-positiv getesteten Patienten. Für die Sensitivitäts-Analyse wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Sinusrhythmus aufwiesen, da die Referenzstandard-Sequenz FLASH-PSIR nur für diese Patienten validiert ist.

Spezifität

In der medizinischen Statistik bedeutet der Begriff Spezifität die richtig-negative Testrate, d.h. der Anteil aller negativ getesteten Patienten unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe [45]. In der vorliegenden Studie wird der Begriff Spezifität verwendet für den Anteil der Patienten, die in den untersuchten Sequenzen übereinstimmend mit dem Referenzstandard als negativ getestet wurden, bezogen auf die Gesamtzahl der im Referenzstandard als LGE-negativ getestete Patienten. Auch hier werden nur Patienten mit stabilem Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Untersuchung betrachtet.

5.7 Intra- und Interobserveranalyse

Die Analyse der Bildqualitäten und die Quantifizierung der LGE-Massen wurde bei 30 zufällig ausgewählten Patienten erneut durch denselben Untersucher zu einem späteren Zeitpunkt sowie durch einen zweiten unabhängigen, ebenfalls in der Methode erfahrenen Untersucher durchgeführt, um die Intra- und Interobservervariabilität zu überprüfen.

5.8 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS Statistics (Version 23, IBM, Armonk, New York, USA). Metrische Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Bildqualitäten wurden mittels Mann-Whitney U Test verglichen. Die Übereinstimmung von Intra- und Interobserver wurde durch den Cohen- κ -Test geprüft.

Der statistische Vergleich der Mittelwerte der LGE-Massen zwischen den einzelnen Sequenzen erfolgte über einen gepaarten zweiseitigen t-Test sowie über eine Bland-Altman-Analyse.

SNR und CNR wurden durch den Wilcoxon-Test verglichen, da diese Werte nicht normalverteilt waren.

Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakterisierung nach Krankheitsentität

Tabelle 3: Einschlusszahlen.

	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
Gesamtzahl	203	50	45
Geschlecht	160 ♂ / 43 ♀	35 ♂ / 15 ♀	32 ♂ / 13 ♀
LGE-positiv	176	39	32
davon	143 SR / 33 AR	31 SR / 8 AR	27 SR / 5 AR
LGE-negativ	27	11	13
davon	23 SR / 4 AR	8 SR / 3 AR	11 SR / 2 AR

♂ = männliches Geschlecht, ♀ = weibliches Geschlecht, SR = Sinusrhythmus, AR = Arrhythmie.

Insgesamt wurden 298 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei stellte die KHK-Gruppe mit 203 Studienteilnehmern den größten Anteil dar. In jeder der Krankheitsgruppen war die Teilnehmerzahl der Männer größer als die der Frauen. Insgesamt 247 Patienten wurden in der Referenzstandard-Sequenz mit positivem LGE detektiert; das entspricht 176 der KHK-Patienten, 39 der HCM/LVH-Patienten und 32 der Myokarditis-Patienten.

Ein Großteil der Teilnehmer (81,5 %) befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im stabilen und während der MRT-Untersuchung durchgehend normofrequenten Sinusrhythmus, sowohl bei den LGE-positiven (81,4 %) als auch bei den LGE-negativen (82,4 %) Patienten. Insgesamt gab es über alle Entitäten 55 Patienten mit Arrhythmien während der Bildakquisition, davon 20 Patienten mit intermittierenden Arrhythmien (36,4 %, z.B. gehäufte ventrikuläre Extrasystolen) und 35 Patienten mit durchgehender Arrhythmie (63,6 %, z.B. bei Vorhofflimmern).

Tabelle 4: Patientencharakterisierung nach Krankheitsentitäten.

	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
Alter	66,2 ± 10,7	62,0 ± 14,5	46,3 ± 15,4 *
BMI	27,6 ± 4,2	27,9 ± 4,3	25,8 ± 4,8
HF [/min]	68,1 ± 11,5	69,8 ± 16,2	72,2 ± 12,9
LVEF [%]	52,9 ± 10,7	63,0 ± 10,9 *	52,6 ± 13,3
LVEDV-I [ml/m²]	82,5 ± 24,3	69,6 ± 22,1 *	90,9 ± 26,9
SV-I [ml/m²]	41,9 ± 8,7	43,3 ± 12,6	44,8 ± 8,9
LVM-I [g/m²]	59,3 ± 15,8	89,5 ± 28,4 *	61,9 ± 17,2

Die Darstellung entspricht jeweils Mittelwert ± SD. * p < 0,05.

Zur Charakterisierung der Krankheitsgruppen wurden die Parameter Alter und BMI sowie bestimmte Spezifika zur Beschreibung der Herzfunktion miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass Myokarditis-Patienten signifikant jünger waren als KHK- oder HCM/LVH-Patienten (s. Tab. 4).

Die HCM/LVH-Gruppe unterschied sich insofern von den anderen beiden Gruppen, als dass die LVEF und der LVM-I hier signifikant höher bestimmt wurden, während der LVEDV-I deutlich geringer war.

Bezüglich der anderen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

6.2 Vergleich der FLASH-PSIR-Sequenz zu den getesteten multi-slice Sequenzen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Krankheitsentität

In Abbildung 7 ist die typische visuelle Erscheinung des LGE in den einzelnen Sequenzen bei ausgewählten Beispielpatienten dargestellt.

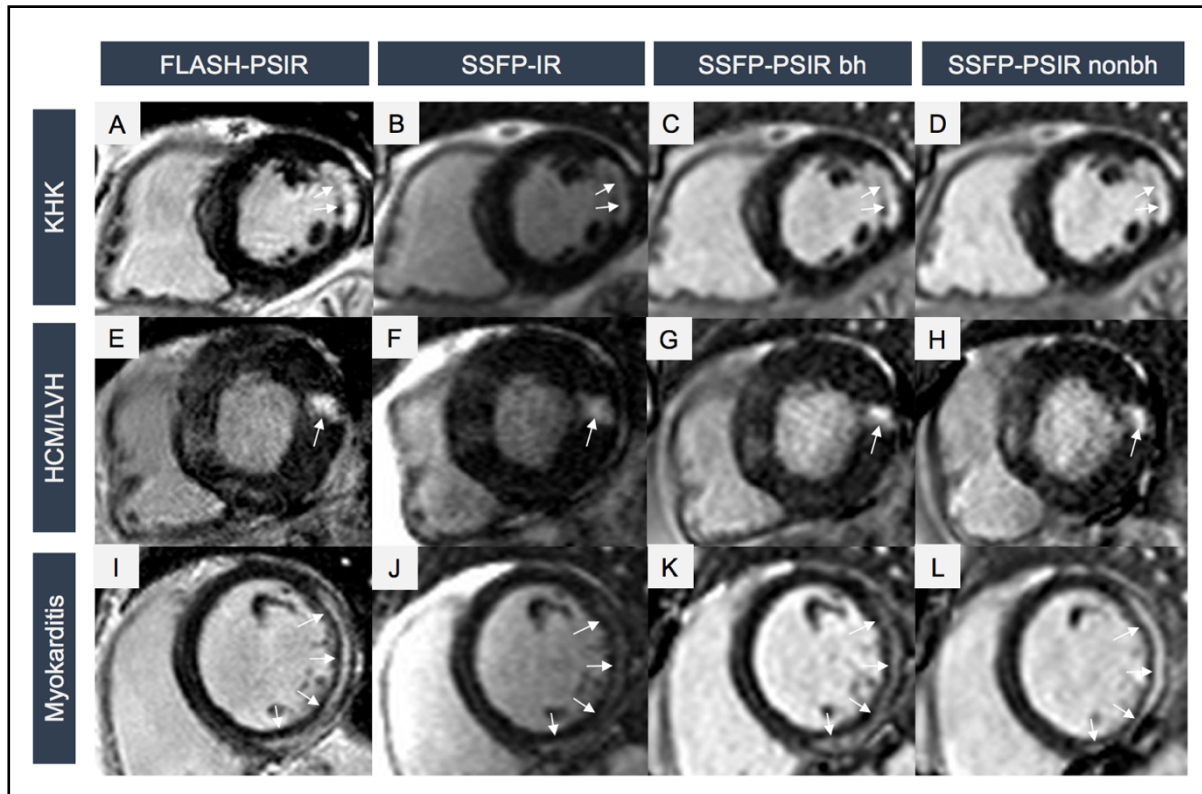


Abbildung 7: LGE-Muster dreier ausgewählter Patienten mit KHK (A-D), HCM bzw. LVH (E-H) und Myokarditis (I-L) mit typischer LGE-Lokalisation. Subendokardial bei KHK, fleckig intramural bei HCM/LVH und subepikardial bei Myokarditis. Horizontale Reihen stellen korrespondierende Schichten mit LGE im gleichen Patienten dar, vertikale Spalten zeigen die verwendeten Techniken: konventionelle segmentierte FLASH-PSIR (A;E;I), SSFP-IR (B;F;J), breath-hold SSFP-PSIR (C;G;K) und non-breath-hold SSFP-PSIR (D;H;L). Die einzelnen Pfeile weisen auf die LGE-Läsionen.

6.2.1 Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio

SNR: Narben

Ungeachtet der zugrundeliegenden Entität bietet die Sequenz SSFP-PSIR (sowohl bh als auch nonbh) mit $160,6 \pm 115,2$ bzw. $147,6 \pm 82,5$ die größte SNR, während SSFP-IR mit $49,3 \pm 30,7$ die niedrigsten Werte aufweist ($p < 0,05$, vgl. Abb. 8 und Tab. 5).

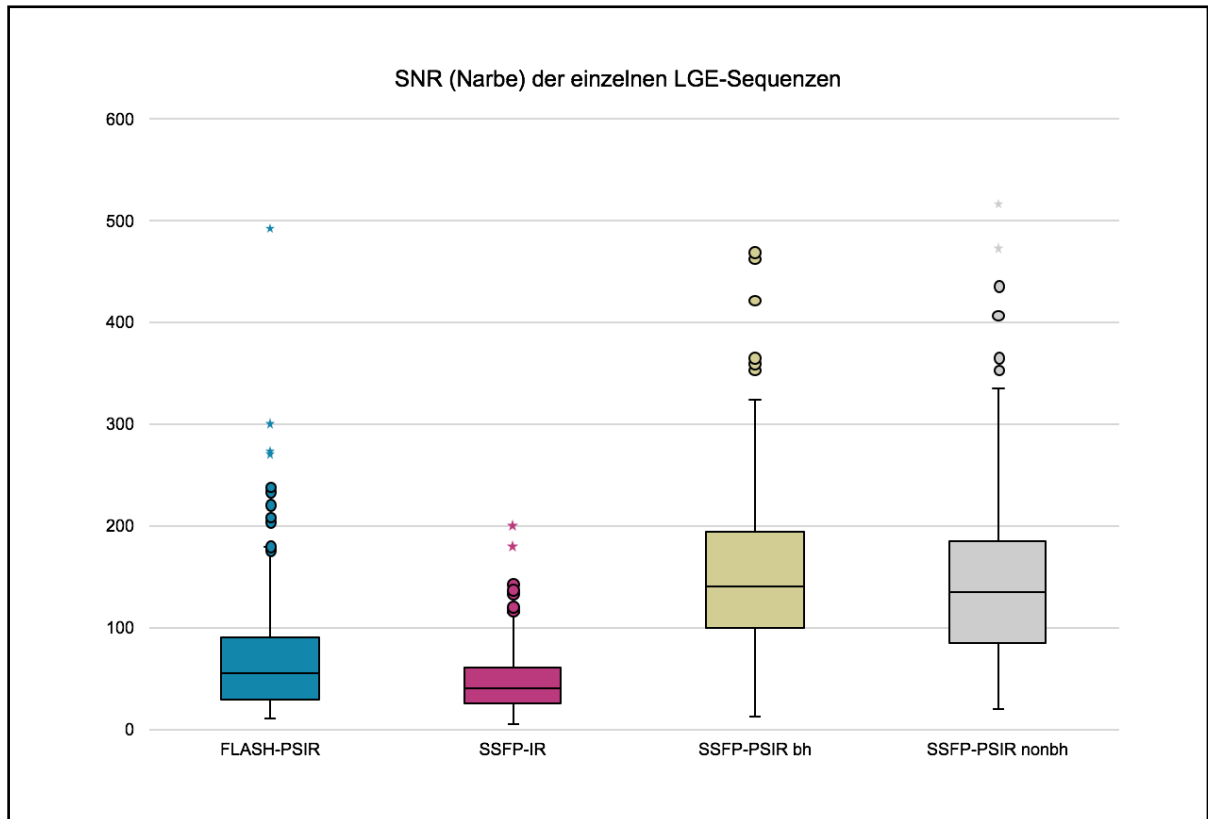


Abbildung 8: SNR (Narbe) der jeweiligen LGE-Sequenzen.

Tabelle 5: Sequenzweise SNR (Narbe) unabhängig der zugrundeliegenden Entität.

	MW ± SD	Max.	Min.
FLASH-PSIR	77,0 ± 79,9	850,0	9,7
SSFP-IR	49,3 ± 30,7	206,7	5,7
SSFP-PSIR bh	160,6 ± 115,2 *	1230,0	13,2
SSFP-PSIR nonbh	147,6 ± 82,5 *	555,0	19,4

* p < 0,05

Im Vergleich zwischen den einzelnen Entitäten wird in der Myokarditis-Gruppe die niedrigste SNR detektiert ($40,4 \pm 26,6$). Die höchsten SNR-Werte werden von den SSFP-PSIR-Sequenzen in der KHK-Gruppe erreicht ($174,4 \pm 127,7$ bzw. $156,6 \pm 81,6$). Aber auch in der Myokarditis-Kohorte sind die detektierten SNR-Werte dieser beiden Sequenzen jeweils signifikant größer als die der anderen Sequenzen ($110,9 \pm 52,1$ bzw. $130,2 \pm 90,2$). Innerhalb der KHK- und HCM/LVH-Patienten fallen die SNR-Werte der SSFP-IR signifikant am geringsten aus ($52,7 \pm 32,3$ bzw. $41,3 \pm 23,0$), in der Myokarditis-Gruppe gibt es keinen Unterschied der SSFP-IR zum Goldstandard FLASH-PSIR (vgl. Tab. 6 und Abb. 9).

Tabelle 6: Entitätsweise SNR (Narbe) der jeweiligen Sequenzen.

	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
FLASH-PSIR	79,3 ± 67,3 * [†]	92,6 ± 136,2	44,7 ± 35,5 *
SSFP-IR	52,7 ± 32,3 * [†]	41,3 ± 23,0 * [†]	40,4 ± 26,6
SSFP-PSIR bh	174,4 ± 127,7 *	140,0 ± 73,7	110,9 ± 52,1 * [†]
SSFP-PSIR nonbh	156,6 ± 81,6 *	122,3 ± 73,9 *	130,2 ± 90,2 [†]

Dargestellt sind jeweils Mittelwerte ± SD. * p < 0,05 zwischen den Krankheitsgruppen. † p < 0,05 innerhalb der Krankheitsgruppe.

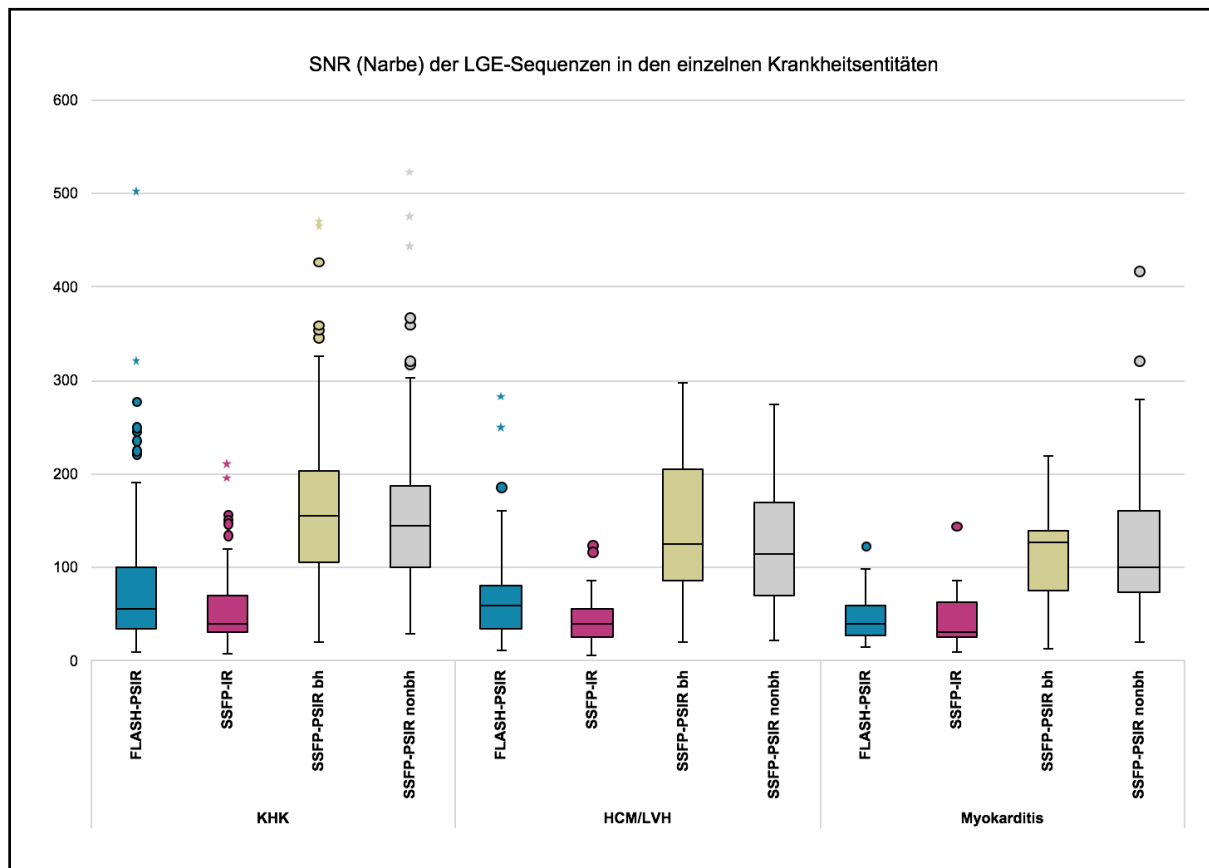


Abbildung 9: Entitätsweise SNR (Narbe) je LGE-Sequenz.

CNR: Narbe-Remote

Die Ergebnisse verhalten sich analog zu den SNR-Werten, d.h. es gibt zwischen den jeweiligen Sequenzen und Entitäten die gleichen Unterschiede. Die multi-slice LGE-Sequenz SSFP-PSIR bh erzielte mit $137,8 \pm 103,7$ die höchsten CNR-Werte, während die SSFP-IR im Mittel $40,1 \pm 26,8$ die niedrigsten CNR-Werte zeigte (vgl. Tab. 7 und 8, Abb. 10).

Tabelle 7: Sequenzweise CNR (Narbe-Remote).

	MW \pm SD	Max.	Min.
FLASH-PSIR	65,9 \pm 71,9	795,0	6,2
SSFP-IR	40,1 \pm 26,8	183,3	4,4
SSFP-PSIR bh	137,8 \pm 103,7 *	1160,0	6,3
SSFP-PSIR nonbh	125,9 \pm 72,5 *	475,0	13,8

* $p < 0,05$

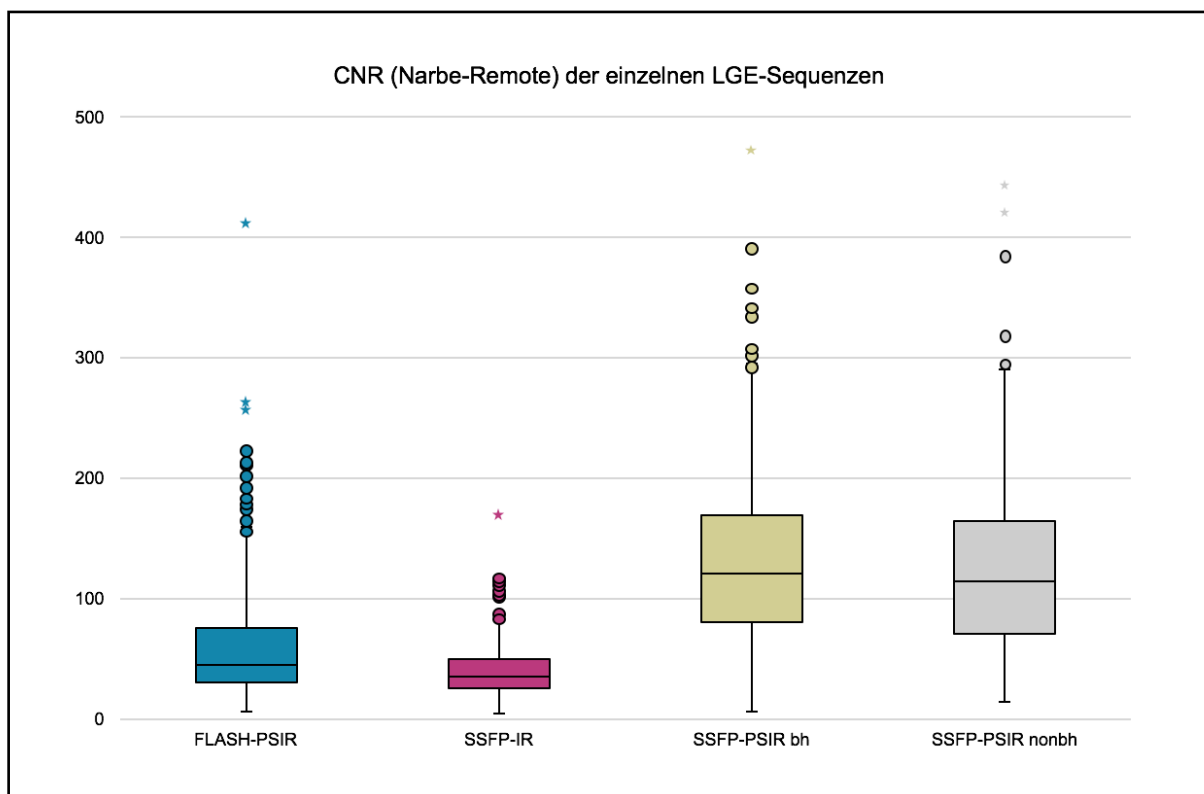


Abbildung 10: CNR (Narbe-Remote) der jeweiligen Sequenzen unabhängig der zugrundeliegenden Entität.

Tabelle 8: Entitätsweise CNR (Narbe-Remote) je LGE-Sequenz.

	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
FLASH-PSIR	67,9 ± 58,5 * [†]	80,4 ± 126,8	37,0 ± 21,3 *
SSFP-IR	43,2 ± 28,4 * [†]	38,5 ± 19,9 [†]	31,5 ± 22,2
SSFP-PSIR bh	149,8 ± 114,9 *	118,4 ± 66,9	95,7 ± 49,2 * [†]
SSFP-PSIR nonbh	134,5 ± 72,5 *	101,7 ± 65,8 *	109,0 ± 73,4 [†]

Dargestellt sind jeweils Mittelwerte ± SD. * p < 0,05 zwischen den Krankheitsgruppen. † p < 0,05 innerhalb der Krankheitsgruppe.

CNR: Narbe-Blut

Die signifikant höchsten CNR-Werte zwischen Narbe und Blut bieten die SSFP-PSIR-Sequenzen mit 32,9 ± 33,1 bzw. 33,1 ± 31,9 (vgl. Abb. 11 und Tab. 9).

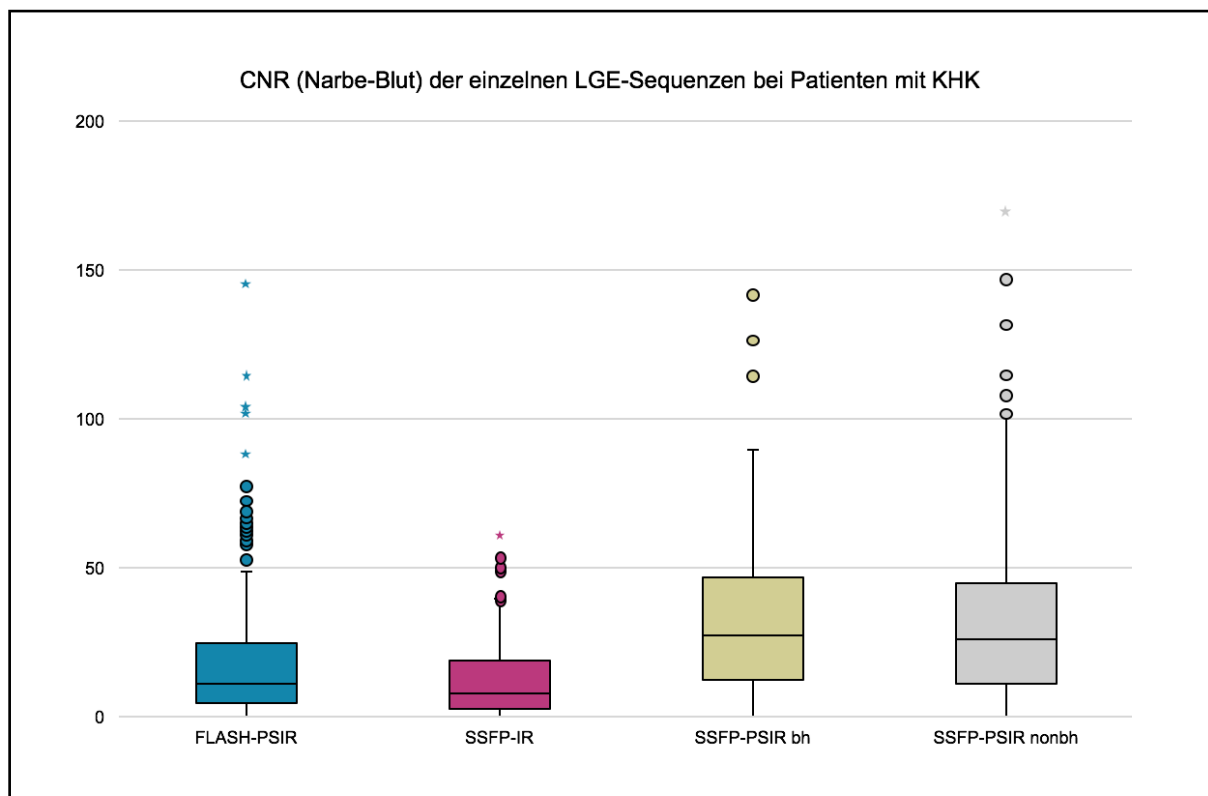


Abbildung 11: CNR (Narbe-Blut) der jeweiligen Sequenzen bei Patienten mit KHK.

Tabelle 9: Sequenzweise CNR (Narbe-Blut) bei Patienten mit KHK.

	MW ± SD	Max.
FLASH-PSIR	19,7 ± 25,2	153,5
SSFP-IR	12,2 ± 12,8	62,5
SSFP-PSIR bh	32,9 ± 33,1 *	305,0
SSFP-PSIR nonbh	33,1 ± 31,9 *	180,0

* p < 0,05

6.2.2 Bildqualitäten der LGE-Sequenzen

Sinusrhythmus

Zwischen den Krankheitsgruppen zeigen die jeweiligen LGE-Sequenzen keine signifikant unterschiedlichen subjektiven Bildqualitäten (s. Tab. 10).

Im Mittel lagen die Bildqualitäten des Referenzstandards, der SSFP-IR und der SSFP-PSIR im guten (schlechteste Bewertung FLASH-PSIR mit $2,0 \pm 0,93$) bis sehr guten Bereich (beste Bewertung SSFP-PSIR nonbh mit $1,38 \pm 0,59$). Im Vergleich der einzelnen Sequenzen boten die SSFP-PSIR-Sequenzen signifikant bessere Bildqualitäten als der Goldstandard, dieser Unterschied war bei allen Krankheitsgruppen signifikant.

Die SSFP-IR unterschied sich mit einer absoluten Differenz von 0,18 Notenpunkten in der KHK-Kohorte nur gering vom Referenzstandard, dieser Unterschied war jedoch signifikant.

Tabelle 10: Entitätsweise Durchschnittsnote der Bildqualitäten der untersuchten Sequenzen bei Patienten im Sinusrhythmus.

	FLASH-PSIR	SSFP-IR	SSFP-PSIR bh	SSFP-PSIR nonbh
KHK^a	1,81 ± 1,03	1,99 ± 0,66	1,55 ± 0,67	1,48 ± 0,78
HCM/LVH^b	1,77 ± 0,9	1,82 ± 0,6	1,54 ± 0,6	1,38 ± 0,59
Myokarditis^c	2,0 ± 0,93	1,95 ± 0,52	1,68 ± 0,53	1,55 ± 0,56

Dargestellt sind jeweils MW ± SD. a: Bis auf SSFP-PSIR bh und nonbh unterscheiden sich alle MW signifikant. b: Bis auf FLASH-PSIR und SSFP-IR unterscheiden sich alle MW signifikant. c: Signifikante Unterschiede zwischen FLASH-PSIR und SSFP-PSIR nonbh sowie zwischen SSFP-IR und SSFP-PSIR bh/nonbh.

Betrachtet man den Anteil, der bei der Bildung der Gesamtnote von den Sequenzen jeweils auf die dazugehörigen Qualitätsattribute (excellent, good, moderate oder poor) entfällt, so wurde der Großteil aller getesteten LGE-Sequenzen (> 80%) bei Patienten im Sinusrhythmus mit „excellent“ oder „good“ bewertet (vgl. Tab. 11 oder Abb. 12).

Tabelle 11: Anteile der Qualitätsattribute bei der Bildung der Gesamtnote bei Patienten im Sinusrhythmus.

Attribute	FLASH-PSIR	SSFP-IR	SSFP-PSIR bh	SSFP-PSIR nonbh
Excellent	46,1 %	21,8 %	49,8 %	61,7 %
Good	37,4 %	60,5 %	44,9 %	32,5 %
Moderate	3,7 %	17,7 %	4,1 %	2,1 %
Poor	12,8 %	--	1,2 %	3,7 %

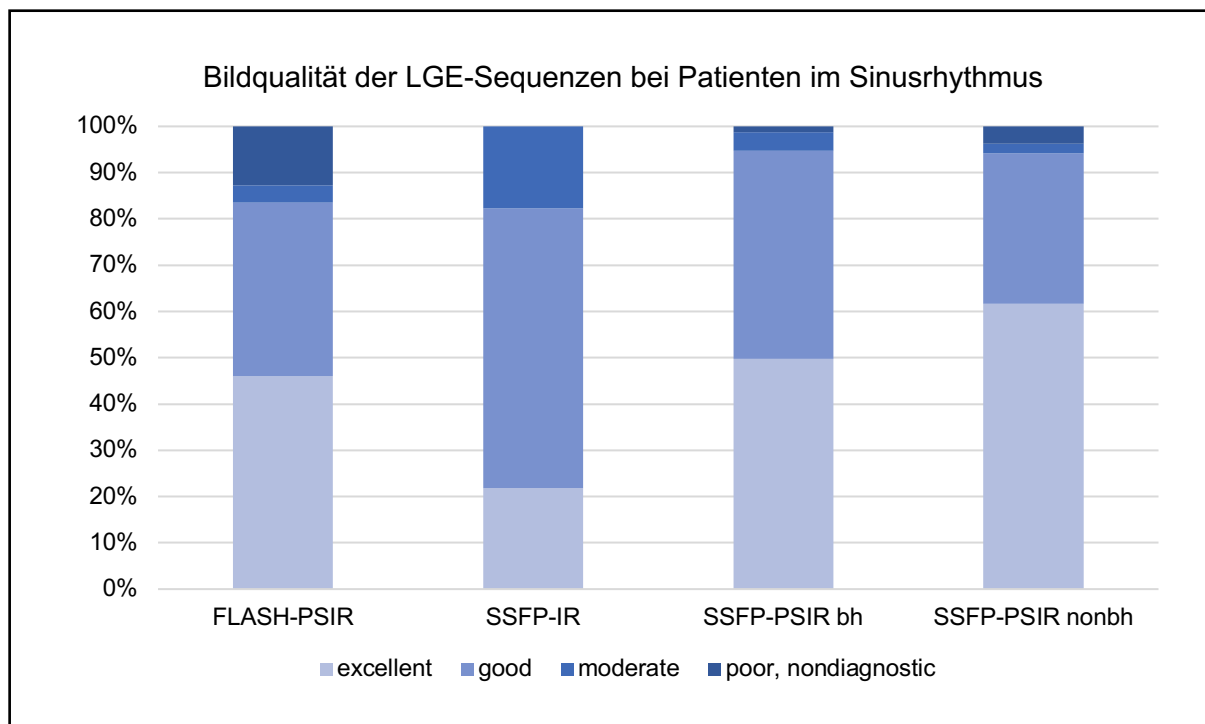


Abbildung 12: Säulendiagramm (100%) mit den entsprechenden Anteilen der Qualitätsattribute an der Bildung der Gesamtnote der Sequenzen bei Patienten mit Sinusrhythmus.

Arrhythmie

Die Gruppe der arrhythmischen Patienten wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen in der Myokarditis- und HCM/LVH-Gruppe (7 bzw. 11) nicht entitätsweise betrachtet.

Die Referenzstandard-Sequenz wurde in der Gruppe mit durchgehender Arrhythmie im Mittel signifikant schlechter bewertet als in den anderen beiden Gruppen ($2,38 \pm 1,48$ vs. vereinzelt arrhythmisch $1,67 \pm 1,07$ vs. Sinusrhythmus $1,83 \pm 0,99$). Bei den multi-slice Techniken gab es zwischen den Gruppen, d.h. Sinusrhythmus vs. Arrhythmie, keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb der Arrhythmiegruppen unterschieden sich jedoch SSFP-IR und SSFP-PSIR bh sowie SSFP-PSIR bh und nonbh signifikant (Sinusrhythmus: SSFP-IR $1,96 \pm 0,63$ vs. SSFP-PSIR bh $1,57 \pm 0,64$ vs. SSFP-PSIR nonbh $1,48 \pm 0,72$; vereinzelt arrhythmisch: SSFP-IR $1,67 \pm 0,66$ vs. SSFP-PSIR bh $1,76 \pm 0,7$ vs. SSFP-PSIR nonbh $1,57 \pm 0,75$; durchgehend arrhythmisch: SSFP-IR $2,06 \pm 0,78$ vs. SSFP-PSIR bh $1,53 \pm 0,66$ vs. SSFP-PSIR nonbh $1,35 \pm 0,54$). Innerhalb der Arrhythmiegruppen erhielt somit die Sequenz SSFP-PSIR nonbh mit $1,57 \pm 0,75$ bei vereinzelt Arrhythmien bzw. mit $1,35 \pm 0,54$ bei durchgehenden Arrhythmien die beste Bewertung (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Durchschnittsnote der Bildqualitäten der untersuchten Sequenzen bei Patienten mit Arrhythmien.

	FLASH-PSIR	SSFP-IR	SSFP-PSIR bh	SSFP-PSIR nonbh
SR ¹	$1,83 \pm 0,99$	$1,96 \pm 0,63$	$1,57 \pm 0,64$	$1,48 \pm 0,72$
Vereinzelt AR ²	$1,67 \pm 1,07$	$1,67 \pm 0,66$	$1,76 \pm 0,7$	$1,57 \pm 0,75$
Durchgehend AR ²	$2,38 \pm 1,48$ ^a	$2,06 \pm 0,78$	$1,53 \pm 0,66$	$1,35 \pm 0,54$

Dargestellt sind jeweils MW \pm SD. SR = Sinusrhythmus, AR = Arrhythmie. 1: Bis auf FLASH-PSIR und SSFP-IR unterscheiden sich alle MW signifikant. 2: Signifikante Unterschiede zwischen SSFP-IR und SSFP-PSIR bh sowie zwischen SSFP-PSIR bh und nonbh. a: Signifikanter Unterschied zu den anderen beiden Rhythmus-Gruppen.

Werden die Anteile der Qualitätsattribute zur Bildung der Gesamtnote der jeweiligen LGE-Sequenzen in der Patientengruppe mit durchgehender Arrhythmie betrachtet, so wurde ein Großteil ($> 70\%$) der multi-slice Techniken mit „excellent“ oder „good“ bewertet, während in der Referenzstandard-Sequenz mit $44,1\%$ fast die Hälfte der akquirierten Untersuchungen die Bewertung „poor“ erhielten (vgl. Tab. 13 und Abb. 13).

Tabelle 13: Anteile der Qualitätsattribute bei der Bildung der Gesamtnote bei Patienten mit durchgehender Arrhythmie.

Attribute	FLASH-PSIR	SSFP-IR	SSFP-PSIR bh	SSFP-PSIR nonbh
Excellent	50,0 %	23,5 %	55,9 %	67,6 %
Good	5,9 %	50,5 %	35,3 %	29,5 %
Moderate	--	23,5 %	8,8 %	2,9 %
Poor	44,1 %	2,9 %	--	--

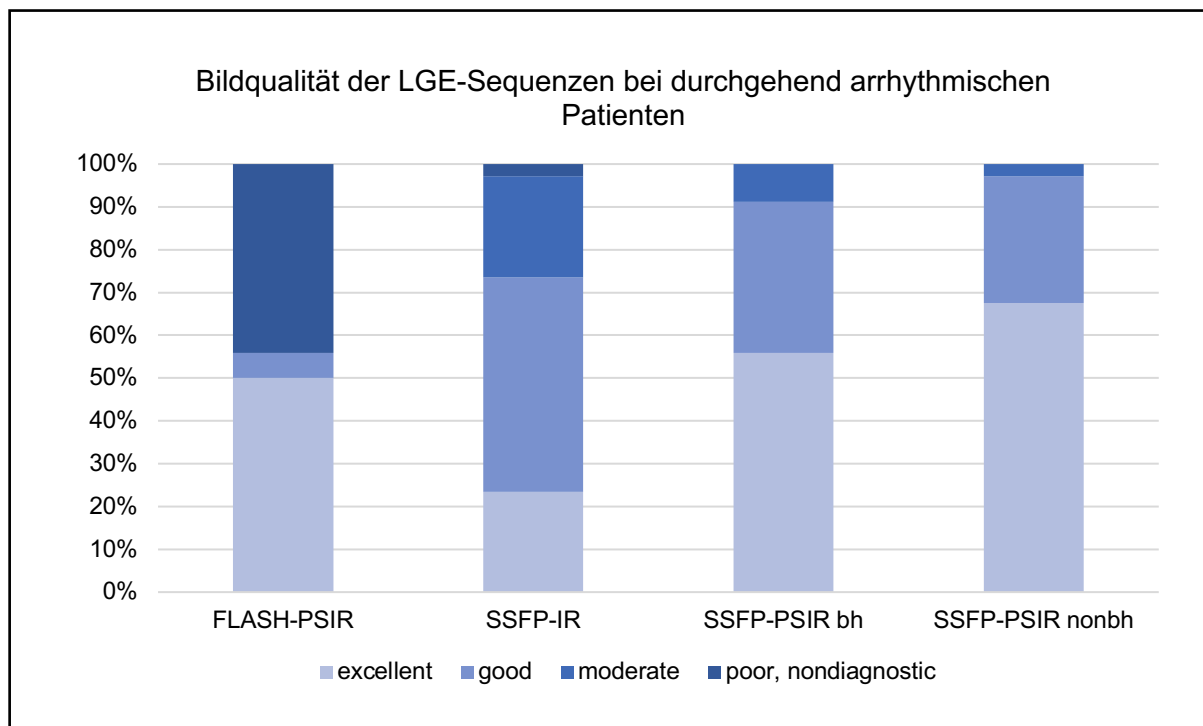


Abbildung 13: Säulendiagramm (100%) mit den Anteilen der Qualitätsattribute an der Bildung der Gesamtnote der Sequenzen bei Patienten mit durchgehender Arrhythmie.

6.2.3 Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen

Tabelle 14: Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen.

Sequenz	Mittelwert ± SD
FLASH-PSIR	361,52 * ± 95,33 s
SSFP-IR	23,36 * ± 7,15 s
SSFP-PSIR bh	21,95 ± 6,42 s
SSFP-PSIR nonbh	21,62 ± 5,52 s

* p < 0,05

Bezüglich der Akquisitionszeiten unterscheiden sich alle Sequenzen signifikant voneinander. Mit durchschnittlich 361,52 Sekunden ist die Akquisitionszeit der Referenzstandardsequenz FLASH-PSIR am längsten, während die multi-slice Techniken mit im Mittel 21,6 Sekunden bis 23,4 Sekunden deutlich kürzer sind (s. Tab. 14). Die Differenz von 1,8 Sekunden zwischen SSFP-IR und SSFP-PSIR ist dabei statistisch signifikant.

6.2.4 Visuelle Beurteilung der myokardialen Narben- und Fibrosengröße

LGE-Lokalisation

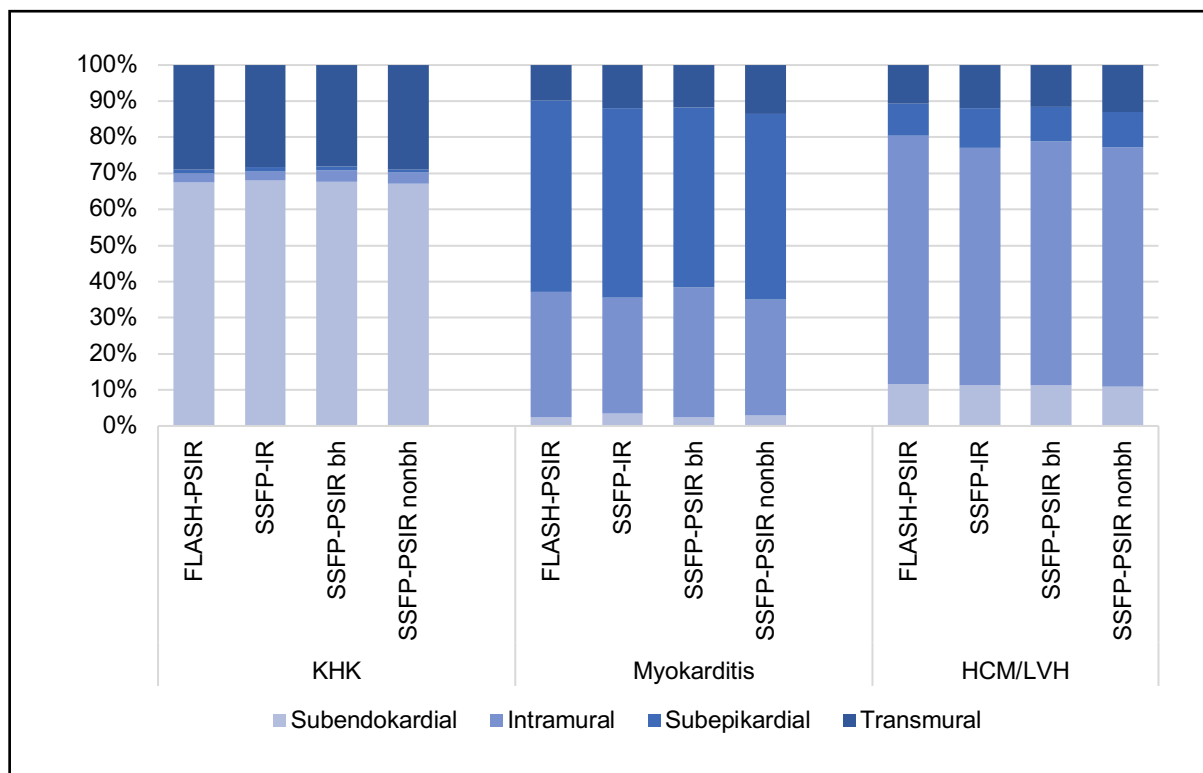


Abbildung 14: Darstellung der LGE-Lokalisation im Myokard in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Entität und der jeweiligen LGE-Sequenz.

Die Ergebnisse der Analyse der jeweiligen LGE-Lokalisation werden in Abb. 14 dargestellt. Patienten mit KHK als Grunderkrankung zeigten im Referenzstandard eine überwiegend subendokardiale (n = 732 Segmente) LGE-Verteilung, gefolgt vom transmuralen (n = 315 Segmente) Muster. Die multi-slice Techniken entsprachen dem nahezu identisch (subendokardial: SSFP-IR 723 Segmente, SSFP-PSIR bh 743

Segmente, SSFP-PSIR nonbh 724 Segmente; transmural: SSFP-IR 300 Segmente, SSFP-PSIR bh 308 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 313 Segmente).

In der Myokarditis-Kohorte wurden sowohl in der FLASH-PSIR als auch in den multi-slice Sequenzen zum Großteil intramurale (FLASH-PSIR 74 Segmente, SSFP-IR 64 Segmente, SSFP-PSIR bh 77 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 66 Segmente) und subepikardiale (FLASH-PSIR 113 Segmente, SSFP-IR 105 Segmente, SSFP-PSIR bh 107 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 106 Segmente) Narben/Fibrosen detektiert. Die multi-slice Sequenzen haben in dabei dieser Gruppe zu einem geringen Anteil mehr transmurale Lokalisationen abgebildet (FLASH-PSIR 21 % vs. SSFP-IR 24 % vs. SSFP-PSIR bh 25% vs. SSFP-PSIR nonbh 28 %), jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede zum Referenzstandard.

Auch bei den HCM/LVH-Patienten gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Referenzstandard und den multi-slice Sequenzen.

LGE-Transmuralität

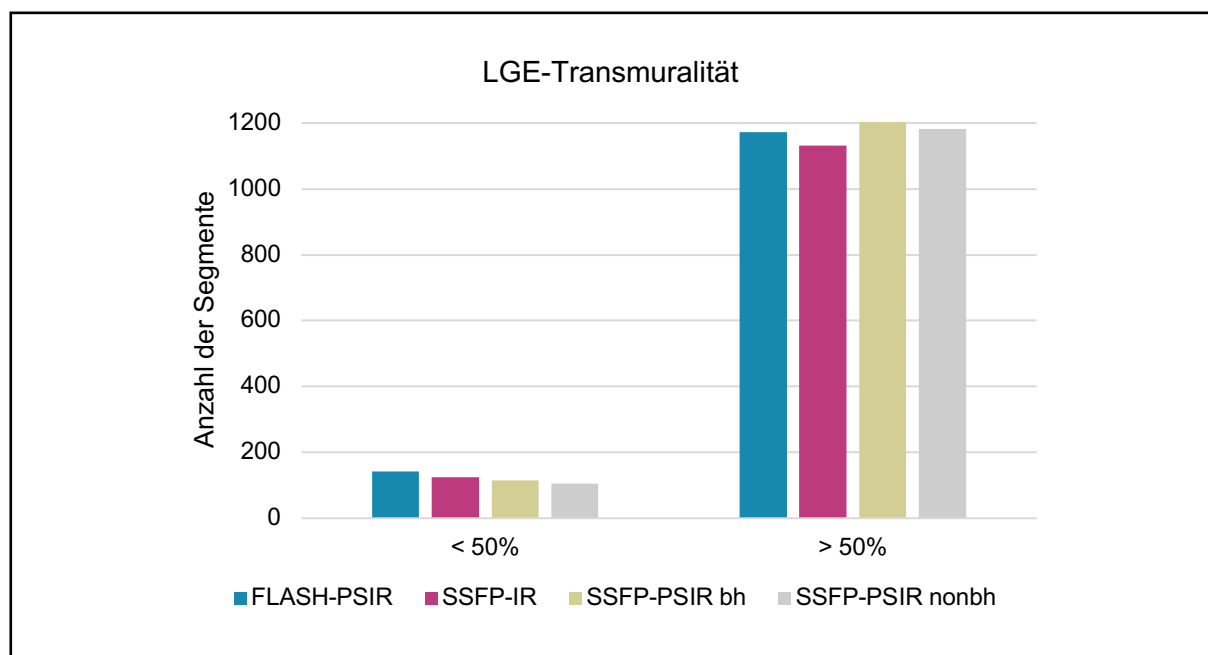


Abbildung 15: Darstellung der LGE-Transmuralität je LGE-Sequenz.

Die visuelle Beurteilung der LGE-Transmuralität in den multi-slice Sequenzen ergab eine Äquivalenz im Vergleich zum Referenzstandard (s. Abb. 15). Bei der segmentierten FLASH-PSIR sowie bei den multi-slice Sequenzen SSFP-IR, SSFP-PSIR bh und nonbh wurde eine ähnliche Anzahl von Segmenten mit einer LGE-

Transmuralität < 50 % bewertet (143 vs. 125 vs. 114 vs. 105). Bei der Anzahl der Segmente mit einer LGE-Transmuralität > 50 % verhielt es sich analog dazu (FLASH-PSIR 1173 Segmente; SSFP-IR 1131 Segmente; SSFP-PSIR bh 1203 Segmente; SSFP-PSIR nonbh 1183 Segmente).

Zirkumferentielle Narbenausdehnung

Die Analyse der zirkumferentiellen LGE-Ausdehnung erbrachte in jeder LGE-Sequenz äquivalente Ergebnisse der multi-slice Techniken mit der Referenzstandard-Sequenz FLASH-PSIR (1-25%: FLASH-PSIR 126 Segmente, SSFP-IR 120 Segmente, SSFP-PSIR bh 122 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 110 Segmente; 26-50%: FLASH-PSIR 409 Segmente, SSFP-IR 379 Segmente, SSFP-PSIR bh 398 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 372 Segmente; 51-75%: FLASH-PSIR 177 Segmente, SSFP-IR 192 Segmente, SSFP-PSIR bh 207 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 204 Segmente; 76-100%: FLASH-PSIR 600 Segmente, SSFP-IR 568 Segmente, SSFP-PSIR bh 591 Segmente, SSFP-PSIR nonbh 605 Segmente). Werden die Ergebnisse in eine Gesamtpunktzahl umgewandelt, so erhält man ähnliche Werte für FLASH-PSIR (3875), SSFP-PSIR bh (3903) und nonbh (3886). Einzig die SSFP-IR (3726) stellt myokardiale Narben im Vergleich zum Referenzstandard zirkumferentiell kleiner dar (vgl. Abb. 16).

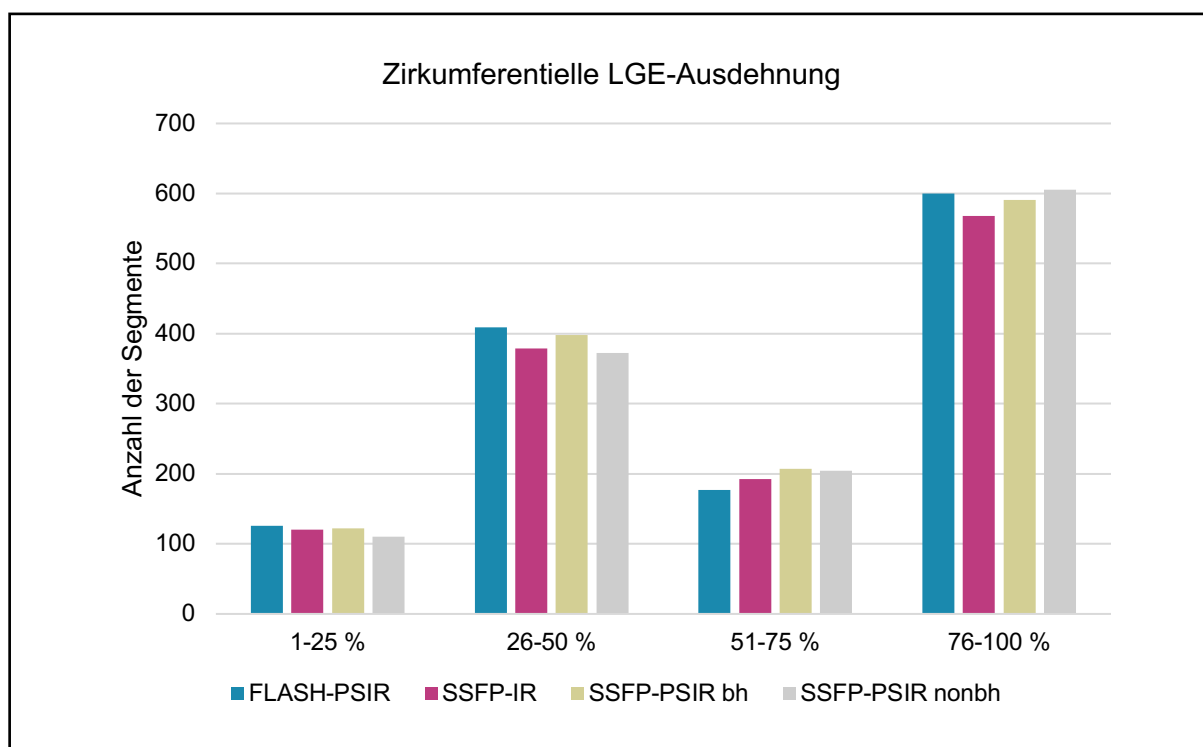


Abbildung 16: Vergleich der zirkumferentiellen LGE-Ausdehnung je Sequenz.

6.2.5 Vergleich der linksventrikulären Myokardmassen

Es zeigten sich kleine signifikante Unterschiede im Vergleich der gemessenen linksventrikulären Myokardmassen zwischen der segmentierten Referenzstandard-Sequenz FLASH-PSIR und der SSFP-PSIR. Die Myokardmassen der SSFP-IR waren jedoch äquivalent zum Referenzstandard (s. Tab. 15). Aufgrund dessen wurden die detektierten LGE-Massen der SSFP-PSIR mithilfe eines Korrekturfaktors x adaptiert, um eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den Sequenzen zu ermöglichen (Berechnung von x , s. Kapitel 5.5.2).

Tabelle 15: Mittlere detektierte LV-Massen je LGE-Sequenz.

LGE-Sequenz	Durchschnittliche LV-Masse (g)
FLASH-PSIR	71,36
SSFP-IR	70,61
SSFP-PSIR bh	66,01 *
SSFP-PSIR nonbh	64,54 *

* $p < 0,05$

6.2.6 Vergleich der detektierten myokardialen Narben- und Fibrosemassen

Vergleich der multi-slice Sequenzen zum Referenzstandard

Die mittlere detektierte LGE-Masse betrug entitätsunabhängig in der FLASH-PSIR $8,96 \pm 10,64$ g. Bei allen multi-slice Sequenzen gab es gegenüber dem Referenzstandard keine signifikanten Unterschiede (SSFP-IR $8,69 \pm 10,75$ g vs. SSFP-PSIR bh $9,05 \pm 10,84$ g vs. SSFP-PSIR nonbh $8,85 \pm 10,71$ g).

Zur Überprüfung der Äquivalenz der Sequenzen wurden Bland-Altman-Analysen und zweiseitige t-Tests durchgeführt. Diese zeigten zwischen der FLASH-PSIR und SSFP-IR keine signifikanten Unterschiede. Die Differenzen zwischen FLASH-PSIR und den SSFP-PSIR-Sequenzen waren signifikant, jedoch jeweils in absoluten Werten mit $0,58 \pm 1,99$ g/ $0,96 \pm 2,03$ g (SSFP-PSIR bh/SSFP-PSIR nonbh) über alle Entitäten vs. $0,37 \pm 1,67$ g/ $0,77 \pm 1,83$ g bei KHK-Patienten vs. $1,07 \pm 2,27$ g/ $1,52 \pm 2,67$ g in der HCM/LVH-Gruppe vs. $1,16 \pm 2,86$ g/ $1,27 \pm 2,17$ g bei Myokarditis-Patienten gering (s.

Tab. 16). Zur Veranschaulichung der Differenzen zwischen dem Referenzstandard und den multi-slice Sequenzen sind die jeweiligen Bland-Altman-Diagramme über alle Entitäten in Abb.17ff. dargestellt.

Tabelle 16: Bland-Altman-Analyse und t-Test der detektierten LGE-Massen.

LGE-Sequenz		Alle Entitäten	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
FLASH-PSIR vs. SSFP-IR	Mittlere Differenz [g]	0,26 ± 2,40	0,21 ± 2,13	0,11 ± 2,44	0,72 ± 3,66
	p-Wert	0,12	0,23	0,80	0,32
FLASH-PSIR vs. SSFP-PSIR bh	Mittlere Differenz [g]	0,58 ± 1,99	0,37 ± 1,67	1,07 ± 2,27	1,16 ± 2,86
	p-Wert	< 0,01	0,01	0,01	0,045
FLASH-PSIR vs. SSFP-PSIR nonbh	Mittlere Differenz [g]	0,96 ± 2,03	0,77 ± 1,83	1,52 ± 2,67	1,27 ± 2,17
	p-Wert	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,01

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD. Statistische Signifikanzen des durchgeführten t-Tests sind fett markiert.

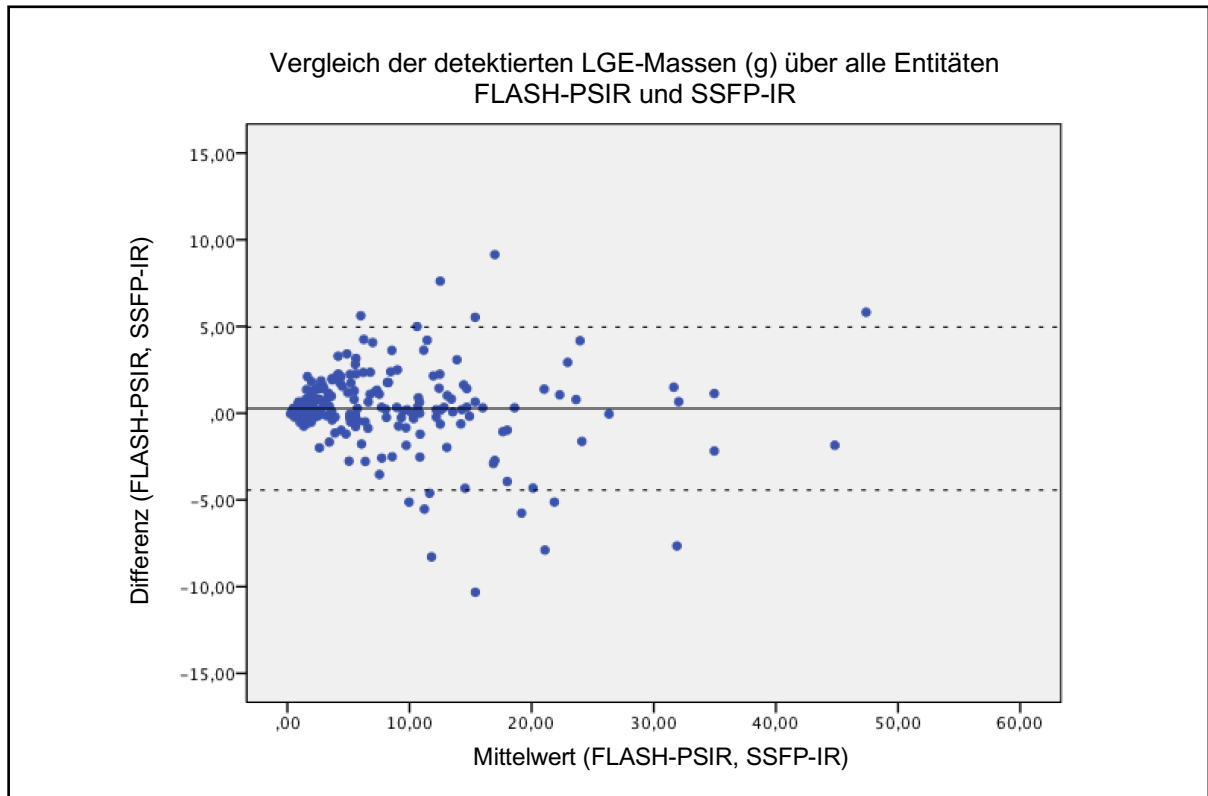


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-IR über alle Krankheitsentitäten.

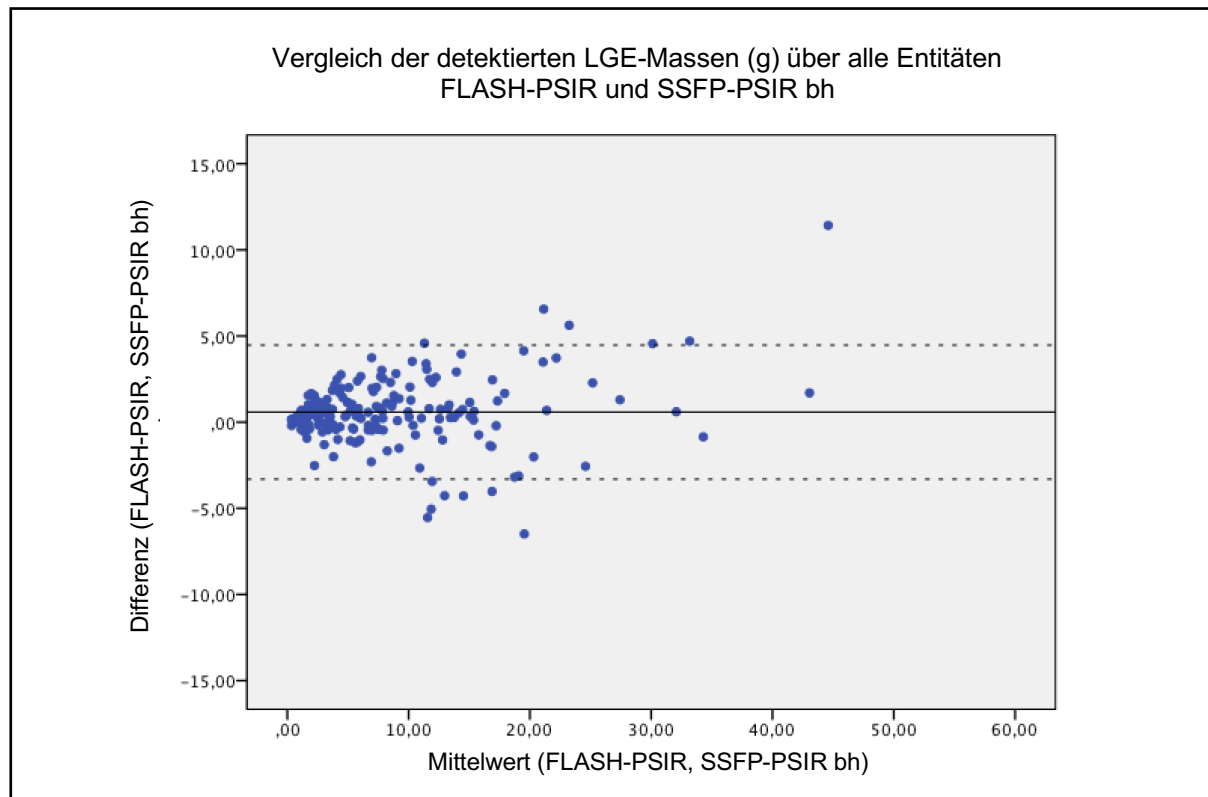


Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-PSIR bh über alle Krankheitsentitäten.

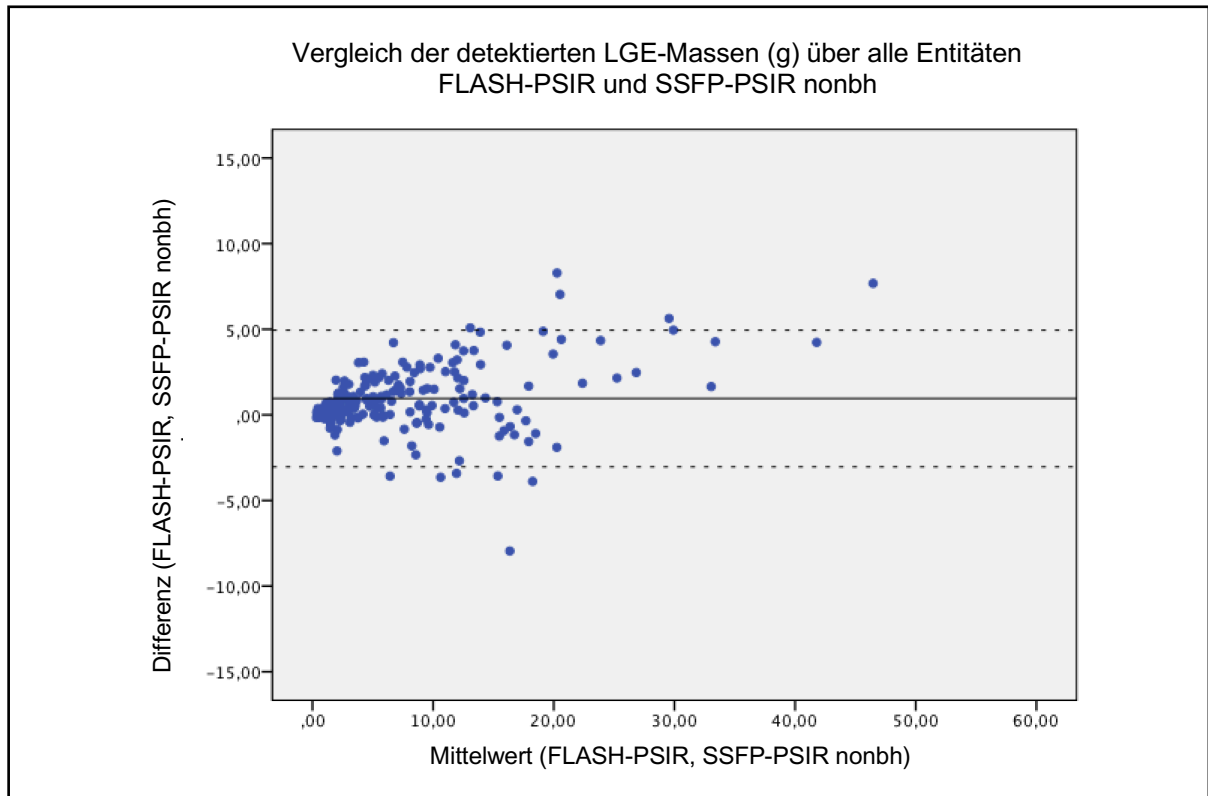


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich des Referenzstandards und der SSFP-PSIR nonbh über alle Krankheitsentitäten.

Einfluss der Atemanhalte bei der SSFP-PSIR

Analog zum obigen Vorgehen wurden zur Überprüfung des Einflusses der Atemanhalte bei der SSFP-PSIR in verschiedenen Atemmodi ebenfalls Bland-Altman-Analysen und zweiseitige t-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Tab. 17 zu entnehmen. Die Differenzen zwischen SSFP-PSIR bh und nonbh waren dabei nicht signifikant. Zur Veranschaulichung der Differenzen sind die Werte als Bland-Altman-Diagramm über alle Krankheitsentitäten in Abb. 20 dargestellt.

Tabelle 17: Bland-Altman-Analyse und t-Test der detektierten LGE-Massen bei SSFP-PSIR bh und nonbh.

LGE-Sequenz		Alle Entitäten	KHK	HCM/LVH	Myokarditis
SSFP-PSIR bh vs. SSFP-PSIR nonbh	Mittlere Differenz [g]	0,0007 ± 3,09	0,30 ± 2,74	-1,23 ± 4,63	-0,19 ± 2,29
	p-Wert	0,99	0,19	0,15	0,67

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD.

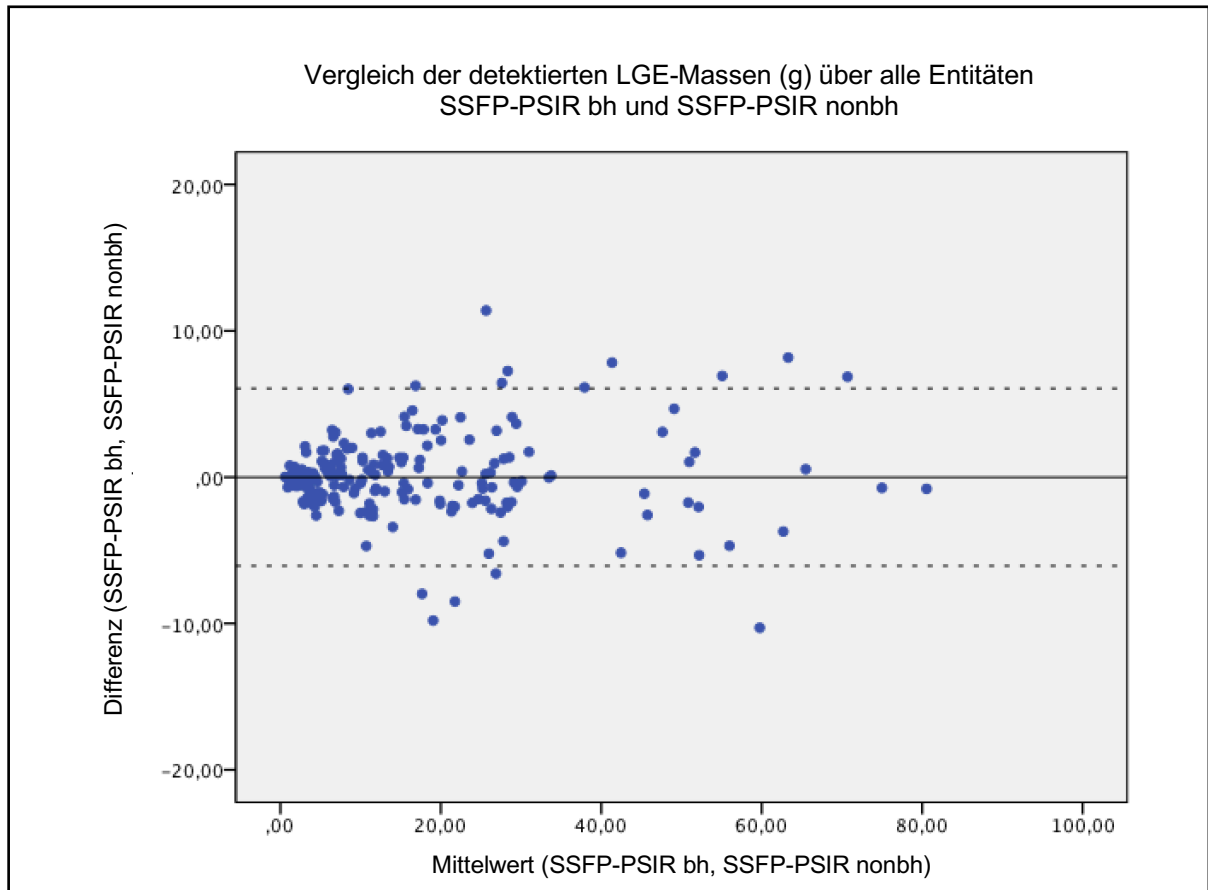


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm der detektierten LGE-Massen zum Vergleich der SSFP-PSIR bh und nonbh über alle Krankheitsentitäten.

Ergebnisse bei arrhythmischen Patienten

Ein Großteil der FLASH-PSIR-Sequenzen war bei durchgehend arrhythmischen Patienten aufgrund der zahlreichen Artefakte und der schlechten Bildqualität (s.o.) nicht auswertbar. Die multi-slice Techniken hingegen boten eine ausreichende Bildqualität, sodass eine Analyse der LGE-Massen möglich war. Die mittleren LGE-Massen zeigten keine signifikanten Unterschiede und betrugen im Einzelnen bei der SSFP-IR $7,56 \pm 6,13$ g, bei der SSFP-PSIR bh $7,68 \pm 5,61$ g und bei der SSFP-PSIR nonbh $7,37 \pm 5,6$ g.

6.2.7 Sensitivitäten der multi-slice LGE-Sequenzen

Entitätsunabhängig

Über alle Entitäten hinweg wurden in der FLASH-PSIR-Sequenz insgesamt 201 LGE-positive Patienten detektiert. Die gleiche Anzahl wurde ebenfalls mit der SSFP-IR detektiert (Sensitivität 100 %). Die SSFP-PSIR erkannte in Breath-Hold-Technik 199 Patienten als richtig-LGE-positiv und in freier Atmung 200 Patienten übereinstimmend LGE-positiv, entsprechend einer Sensitivität von 99 % bzw. 99,5 %. Die absolute LGE-Masse der mittels SSFP-PSIR nicht detektierten LGE-positiven Probanden lag jeweils im Bereich < 1 g (0,84 g bzw. 0,76 g).

KHK

Unter den KHK-Patienten wurden im Referenzstandard 143 als LGE-positiv gewertet. In der SSFP-IR waren bei diesen 143 Patienten ebenfalls LGE-Läsionen sichtbar. Die SSFP-PSIR, sowohl in Breath-Hold-Technik als auch in freier Atmung, detektierte in dieser Kohorte insgesamt 142 LGE-positive Patienten, entsprechend einer Sensitivität von 99,3 %.

HCM/LVH

Bei den Patienten mit HCM bzw. LVH befanden sich im Referenzstandard 31 Patienten mit LGE-positiven Läsionen. Diese 31 Patienten wurden ebenfalls in der SSFP-IR und der SSFP-PSIR nonbh als übereinstimmend positiv detektiert. Mit der SSFP-PSIR bh wurden davon 30 Patienten als richtig-LGE-positiv erkannt, dies entspricht einer Sensitivität von 96,8 %.

Myokarditis

Der klinische Referenzstandard hat unter den Myokarditis-Patienten insgesamt 27 LGE-positive detektiert. Alle untersuchten multi-slice Techniken haben diese Patienten ebenfalls als LGE-positiv erkannt (Sensitivität 100 %).

6.2.8 Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen

Entitätsunabhängig

Insgesamt wurden über alle Entitäten durch die Referenzstandard-Sequenz FLASH-PSIR 42 Patienten als LGE-negativ bewertet. Von diesen Patienten wurden durch die multi-slice Sequenzen bei jeweils 41 Patienten übereinstimmend kein LGE nachgewiesen, entsprechend einer Spezifität von 97,6 %.

KHK

In der KHK-Kohorte gab es in der FLASH-PSIR insgesamt 27 LGE-negativ getestete Patienten. Bei den anderen multi-slice LGE-Sequenzen wurden hiervon 26 Patienten übereinstimmend als LGE-negativ eingestuft (Spezifität 96,3 %).

HCM/LVH und Myokarditis

Die FLASH-PSIR hat unter den HCM/LVH-Patienten 8 und bei den Myokarditis-Patienten 11 als LGE-negativ eingestuft. Die gleichen Patienten wurden ebenfalls übereinstimmend LGE-negativ in den multi-slice Sequenzen getestet (Spezifität jeweils 100 %).

6.3 Intra- und Interobserver-Übereinstimmung

6.3.1 Detektierte LGE-Massen

Intraobserver-Übereinstimmung

Die detektierten LGE-Massen zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten korrelieren mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,99 sehr gut miteinander. Dennoch zeigte die Bland-Altman-Analyse mit zweiseitigem t-Test bei der SSFP-IR eine statistisch signifikante Differenz von $0,3 \pm 0,3$ g (s. Tab. 18).

Tabelle 18: Intraobserver-Analyse der detektierten LGE-Massen.

LGE-Sequenz	Bland-Altman und t-Test		Pearson-Koeffizient
FLASH-PSIR	Mittlere Differenz [g]	-0,07 ± 0,74	0,99
	p-Wert	0,60	
SSFP-IR	Mittlere Differenz [g]	0,30 ± 0,30	0,99
	p-Wert	0,02	
SSFP-PSIR bh	Mittlere Differenz [g]	0,27 ± 0,76	0,99
	p-Wert	0,06	
SSFP-PSIR nonbh	Mittlere Differenz [g]	0,27 ± 0,50	0,99
	p-Wert	0,07	

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD. Statistische Signifikanzen des durchgeführten t-Tests sind fett markiert.

Interobserver-Übereinstimmung

Die von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander detektierten LGE-Massen korrelieren mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,88 bis 0,92 sehr gut miteinander. Jedoch zeigte sich auch hier bei der SSFP-IR ein geringer, aber signifikanter Unterschied in der Bland-Altman-Analyse mit zweiseitigem t-Test mit einer mittleren Differenz der LGE-Masse von $1,07 \pm 2,44$ g (s. Tab. 19).

Tabelle 19: Interobserver-Analyse der detektierten LGE-Massen.

LGE-Sequenz	Bland-Altman und t-Test		Pearson-Koeffizient
FLASH-PSIR	Mittlere Differenz [g]	-0,06 ± 2,68	0,88
	p-Wert	0,90	
SSFP-IR	Mittlere Differenz [g]	1,07 ± 2,44	0,88
	p-Wert	0,02	
SSFP-PSIR bh	Mittlere Differenz [g]	-0,28 ± 2,36	0,88
	p-Wert	0,53	
SSFP-PSIR nonbh	Mittlere Differenz [g]	-0,85 ± 2,41	0,92
	p-Wert	0,06	

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD. Statistische Signifikanzen des durchgeführten t-Tests sind fett markiert.

6.3.2 Bildqualitäten

Intraobserver-Übereinstimmung

Die Übereinstimmung der Bildqualität bei der Bewertung der einzelnen LGE-Sequenzen zu zwei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten war mit einem κ-Koeffizienten von ca. 0,5 moderat (s. Tab. 20).

Tabelle 20: Intraobserver-Analyse der Bildqualitäten der einzelnen Sequenzen.

LGE-Sequenz		Bildqualität	Kappa-Koeffizient	Signifikanzniveau
FLASH-PSIR	t ₁	2,23 ± 0,73	0,482	p < 0,01
	t ₂	2,27 ± 0,64		
SSFP-IR	t ₁	1,90 ± 0,55	0,514	p < 0,01
	t ₂	1,93 ± 0,58		
SSFP-PSIR bh	t ₁	2,20 ± 0,61	0,480	p = 0,01
	t ₂	2,23 ± 0,68		
SSFP-PSIR nonbh	t ₁	2,37 ± 0,67	0,480	p < 0,01
	t ₂	2,60 ± 0,67		

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD. t₁: Zeitpunkt 1. t₂: Zeitpunkt 2.

Interobserver-Übereinstimmung

Bei der Bewertung der Bildqualitäten der einzelnen LGE-Sequenzen durch zwei unabhängige, erfahrene Untersucher zeigte sich keine Übereinstimmung (κ -Koeffizient < 0,5 oder negativ). Einer der Untersucher bewertete die Bildqualität im Mittel stets schlechter als der andere (vgl. Tab. 21).

Tabelle 21: Interobserver-Analyse der Bildqualitäten.

LGE-Sequenz		Bildqualität	Kappa-Koeffizient	Signifikanzniveau
FLASH-PSIR	p ₁	2,27 ± 0,64	-0,095	p = 0,336
	p ₂	1,60 ± 0,67		
SSFP-IR	p ₁	1,93 ± 0,58	0,078	p = 0,482
	p ₂	1,53 ± 0,68		
SSFP-PSIR bh	p ₁	2,23 ± 0,68	0,101	p = 0,337
	p ₂	1,63 ± 0,61		
SSFP-PSIR nonbh	p ₁	2,60 ± 0,67	-0,079	p = 0,262
	p ₂	1,70 ± 0,60		

Dargestellt sind jeweils Mittelwert ± SD. p₁: Untersucher 1. p₂: Untersucher 2.

7 Diskussion

7.1 Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde eine klinisch etablierte segmentierte Referenz-LGE-Sequenz (FLASH-PSIR) mit zwei multi-slice Techniken (SSFP-IR und SSFP-PSIR bh und nonbh) in einer Studienpopulation mit 298 Patienten verglichen. Durch die Auswahl der Krankheitsgruppen wurden sowohl ischämische als auch nicht-ischämische Kardiomyopathien mit- und untereinander verglichen. Eine weitere Besonderheit der Studie lag darin, dass, anders als bei bisherigen Studien, arrhythmische Patienten explizit nicht ausgeschlossen wurden.

Die Darstellung von myokardialen Narben und Fibrosen hat eine enorme diagnostische und prognostische Bedeutung bei ischämischen und nicht-ischämischen Herzerkrankungen [11–13]. Im Verlauf der letzten Jahre haben mehrere große klinische Studien den Weg der CMR in unterschiedliche kardiologische, radiologische und andere klinische Leitlinien geebnet [1]. Trotz der Entwicklung neuer so genannter Mapping-Techniken, welche eine zunehmende Rolle in der Detektion insbesondere diffuser myokardialer Fibrosen spielen [46,47], haben LGE-Sequenzen bei der Beurteilung von myokardialen Narben und Fibrosen weiterhin eine große Bedeutung.

7.1.1 Patientencharakterisierung nach Krankheitsentität

Bezüglich der ermittelten Charakteristika zeigten sich zwischen den Krankheitsgruppen signifikante Unterschiede folgender Parameter: Alter, LVEF, LVEDV-I sowie LVM-I. Betrachtet man jedoch die zugrundeliegende Pathophysiologie und Epidemiologie der jeweiligen Erkrankungen, so werden diese Unterschiede plausibel.

Die KHK manifestiert sich in einem Großteil der Fälle erst nach dem 55. Lebensjahr, während die Myokarditis eher jüngere Patienten betrifft [48,49].

Die HCM bzw. LVH ist gekennzeichnet durch eine Hypertrophie der Kardiomyozyten, wodurch folgerichtig der LVM-I in dieser Gruppe am höchsten ausfällt. Pathophysiologisch ergibt sich daraus eine diastolische Dysfunktion mit verminderter

Compliance des linken Ventrikels und einem oft verminderten LVEDV-I. Da sich die LVEF aus dem Quotienten von Schlagvolumen und LVEDV ergibt, fällt diese in der HCM/LVH-Gruppe dementsprechend häufig höher aus als bei den anderen beiden Krankheitsgruppen.

Es könnte angenommen werden, dass die Gruppen aufgrund der Unterschiede der Ausgangswerte nicht miteinander vergleichbar wären. Diese Studie vergleicht jedoch nicht die pathophysiologischen oder epidemiologischen Hintergründe der einzelnen Krankheiten, sondern bezieht sich auf deren gemeinsame Folge: Die Entwicklung von myokardialen Narben und Fibrosen. Allein das Vorhandensein selbst einer kleinen LGE-Läsion ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [50–53]. Daher ist es essentiell, dass in der CMR auch kleinere Fibroseareale nicht übersehen werden.

7.1.2 Signal-to-Noise- und Contrast-to-Noise-Ratio

Die vorliegende Studie zeigt eine Überlegenheit der multi-slice Techniken gegenüber der segmentierten PSIR-Sequenz in Bezug auf die CNR. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen bisherigen Veröffentlichungen überein [35,36]. Das ist unter anderem erklärbar durch eine Reduktion von Bewegungs- und Atmungsartefakten sowie einer stabileren Bildqualität bei Patienten mit Arrhythmien.

SNR und CNR sind des Weiteren abhängig von der Menge des Gadolinium-haltigen Kontrastmittels im Myokard, was wiederum beeinflusst wird durch Dosis und Konzentration des Kontrastmittels, Verteilungsvolumen und Zeitdauer zwischen Applikation und Bildakquisition [54–57]. Da das Kontrastmittel gewichtsadaptiert dosiert wurde und die LGE-Sequenzen in einer randomisierten Reihenfolge akquiriert wurden, sind diese Einflüsse jedoch als vernachlässigbar anzusehen.

7.1.3 Bildqualitäten der LGE-Sequenzen

Bei Patienten im Sinusrhythmus war die Bildqualität der multi-slice LGE-Sequenzen äquivalent zu der des Referenzstandards. Statistisch gesehen schnitt die SSFP-PSIR-Sequenz zwar signifikant am besten ab, die Unterschiede waren jedoch absolut nur marginal (s. Kapitel 6.2.2.). Alle getesteten LGE-Sequenzen wurden nichtsdestotrotz zum Großteil mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet. Die bessere Bewertung der SSFP-PSIR-Sequenzen ergab sich mutmaßlich aus dem selteneren Auftreten von Bewegungs- und Atmungsartefakten bei der SSFP-PSIR.

Die im Vergleich schlechtere Bewertung der FLASH-PSIR-Sequenz in der Arrhythmie-Gruppe war den zahlreichen Artefakten geschuldet, die während der Untersuchung auftraten. Aufgrund der segmentierten Sequenztechnik der FLASH-PSIR wird der k-Raum einer Myokardschicht über mehrere Herzzyklen akquiriert. Bei Arrhythmien haben die einzelnen Herzzyklen jeweils eine unterschiedliche Dauer, weshalb die Bildakquisition in verschiedenen Phasen des Herzzyklus stattfindet. In Summation der Bilddaten entstehen so Artefakte.

Annähernd 50% der Aufnahmen waren diagnostisch nicht verwertbar, was auch die Umstände in der klinischen Routine widerspiegelt und die Notwendigkeit für Arrhythmie-resistente LGE-Sequenzen verdeutlicht. In bereits publizierten Daten von Rosendahl et al. konnten für – andere als in der Studie verwendeten – multi-slice LGE-Sequenzen im Vergleich mit einer segmentierten Standardtechnik bei Patienten mit Vorhofflimmern ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Bildqualität gezeigt werden [58].

7.1.4 Akquisitionszeiten der LGE-Sequenzen

Es konnte gezeigt werden, dass die getesteten multi-slice Sequenzen eine deutlich kürzere Akquisitionszeit bieten als die konventionelle, segmentierte Referenzstandard-Sequenz. Die Verwendung von SSFP-PSIR oder SSFP-IR könnte so die Untersuchungszeit in der klinischen Anwendung im Durchschnitt um 6 Minuten pro Patient verkürzen, was sich mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen deckt [9,59,60].

Dabei war die mittlere Akquisitionszeit der SSFP-PSIR bh/nonbh noch einmal um 2 Sekunden kürzer als die der SSFP-IR. Diese ermittelte Differenz ist zwar statistisch

signifikant, jedoch absolut betrachtet sehr gering und daher in der klinischen Routine wahrscheinlich vernachlässigbar.

7.1.5 Visuelle Beurteilung der myokardialen Narben- und Fibrosenausdehnung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die multi-slice Techniken SSFP-PSIR und SSFP-IR sehr gute Alternativen zur konventionellen, segmentierten FLASH-PSIR-Sequenz darstellen.

Es konnte demonstriert werden, dass diese Sequenzen nicht nur ischämische, subendokardiale LGE-Läsionen, sondern auch nicht-ischämische, diffuse intramurale und subepikardiale Fibrosen, wie sie z.B. bei HCM oder entzündlichen Herzerkrankungen auftreten, suffizient darstellen können und zur Referenzstandard-Sequenz äquivalent sind. Für einzelne Krankheitsentitäten sind ähnliche Ergebnisse bereits publiziert worden; so haben z.B. Goetti et. al. für Patienten mit KHK im Vergleich einer segmentierten LGE-Sequenz mit multi-slice Sequenzen gute Übereinstimmungen bei der Transmuralität der Narben gezeigt [59].

7.1.6 Vergleich der detektierten myokardialen Narben- und Fibrosemassen

Auch bei der Quantifizierung der LGE-Läsionen konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die multi-slice Sequenzen äquivalent zum Referenzstandard FLASH-PSIR sind (s. Abb. 17ff.). Frühere Studien haben ebenso eine Gleichwertigkeit der multi-slice Techniken gegenüber den konventionellen segmentierten Sequenzen in Bezug auf die LGE-Masse-Quantifizierung gezeigt [35,36]. Diese Studien nutzten jedoch andere Sequenzparameter, kleinere Studienpopulationen ($n < 35$ Patienten) und betrachteten meist nur einzelne ausgewählte Krankheitsentitäten (z.B. nur KHK bzw. nur HCM), die entweder ischämischen oder nicht-ischämischen Ursprungs waren. Des Weiteren zählte bei diesen Studien das Auftreten von Arrhythmien zu den Ausschlusskriterien.

Arrhythmische Patienten wurden hingegen in dieser Studie explizit nicht ausgeschlossen, da sie im klinischen Alltag einen relevanten Patientenanteil

ausmachen. In allen multi-slice Sequenzen wurden auch bei den arrhythmischen Patienten äquivalente LGE-Massen detektiert. Da jedoch kein Goldstandard für die LGE-Quantifizierung bei arrhythmischen Patienten existiert, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse exakt sind und die Realität abbilden. Dennoch nehmen wir an, dass aufgrund der konstant und durchgängig guten Bildqualitäten sowie der ähnlichen SNR- und CNR-Werte (verglichen zu denen von Patienten im Sinusrhythmus) die multi-slice Sequenzen SSFP-PSIR und SSFP-IR der Bildgebung mit der segmentierten LGE-Referenzstandard-Sequenz bei arrhythmischen Patienten überlegen sind.

Interessanterweise konnte kein Einfluss der Atemanhalte bei der SSFP-PSIR-Sequenz festgestellt werden (s. Abb. 20). Durch die Atembewegungen während einer Aufnahmereihe in freier Atmung werden die Schichtpositionen theoretisch minimal verändert, verglichen zu den korrespondierenden Aufnahmen in Atemanhalte. Dennoch konnten in einer großen Anzahl von Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Aufnahmemodi gezeigt werden. Mögliche Erklärungen hierfür sind, dass die thorakalen Atembewegungen bei flacher Atmung vernachlässigbar sind oder dass es auch im Aufnahmemodus mit Atemanhalte mutmaßlich zu kleineren Atembewegungen kommt, da viele Patienten trotz Atemkommando nicht immer in der Lage sind, über einen längeren Zeitraum suffizient die Luft anzuhalten. Eine geringere Anzahl von Atemanhalten wirkt sich so vermutlich positiv auf das Patientenbefinden aus.

In letzter Zeit wurden als weitere alternative Methoden zur LGE-Darstellung sogenannte 3D-Sequenzen getestet, welche in klinischen Studien ebenfalls Narben und Fibrosen gleichwertig zu den 2D-Techniken darstellen konnten [61,62]. Diese 3D-Sequenzen bieten den Vorteil einer lückenlosen Abbildung des Myokards, wodurch die Möglichkeit einer ungehinderten Bewegung des Untersuchers durch das gesamte Myokard gegeben ist. Hierfür werden überwiegend Navigator-basierte Techniken verwendet, bei welchen der Patient nicht zur Atemanhalte verpflichtet ist. Nachteilig ist hier jedoch die im Vergleich relativ lange Akquisitionszeit zu nennen. Es wird eine kontinuierliche Adaptation der optimalen myokardialen Inversionszeit benötigt, was teilweise in einer schlechteren Bildqualität und CNR resultiert. Die Anwendung von 3D-

LGE-Sequenzen mit dynamischer Angleichung der Inversionszeit könnten helfen, diese Hürde zu überwinden [63].

In einer anderen kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei 30 Patienten eine Dark-Blood-PSIR-Technik getestet, um insbesondere nahe des Blutpools gelegene, subendokardiale Narben und Fibrosen, die typischerweise bei Patienten mit KHK auftreten, besser und genauer quantifizieren zu können [64]. Die in der Studie verwendete Technik beinhaltete außerdem eine Bewegungskorrektur für die Akquisition unter freier Atmung. Es handelt sich hierbei um einen vielversprechenden Ansatz, der jedoch zunächst noch in weiteren Krankheitsentitäten und in größeren Studienpopulationen validiert werden muss.

7.1.7 Sensitivitäten und Spezifitäten der multi-slice LGE-Sequenzen

Bei zwei Patienten mit sichtbaren LGE-Läsionen im Referenzstandard waren diese Läsionen in der SSFP-PSIR nicht erkennbar, wohl aber in der SSFP-IR. Zu beachten ist hierbei, dass die absolute LGE-Masse mit weniger als 1 Gramm bei diesen Patienten sehr gering war. Theoretisch kann dieses Ergebnis auf eine schlechtere Bildqualität der multi-slice Sequenzen zurückzuführen sein. Es ist jedoch zu vermuten, dass sich durch einen Partial-Volumen-Effekt oder eine veränderte Atmung des Patienten die entsprechende Schichtposition minimal verändert hat, wodurch die verpasste Läsion zu erklären ist. Dennoch kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sehr kleine Narben oder Fibrosen durch die multi-slice SSFP-PSIR übersehen bzw. nicht dargestellt werden.

Neben der prognostischen Bedeutung des Vorhandenseins von LGE hätte dies unter Umständen auch einen Einfluss auf die Diagnosestellung. So werden zum Beispiel zur Diagnosestellung einer Myokarditis die Lake-Louise-Kriterien genutzt, wobei unter anderem das positive LGE in den Kriterien enthalten ist und auch bei kleinen Fibrosearealen eine diagnostische und prognostische Bedeutung besitzt [23,65].

7.1.8 Intra- und Interobserver-Übereinstimmung

Intra- und interindividuell korrelierten die detektierten LGE-Massen sehr gut miteinander. Der in der Interobserver-Analyse festgestellte statistisch signifikante Unterschied bei der SSFP-IR ist mit ca. 1 Gramm Narbengewebe allerdings sehr gering und für die diagnostische bzw. klinische Relevanz vermutlich vernachlässigbar. Kino et al. konnten in ihrer Studie zum Vergleich mehrerer multi-slice Sequenzen ebenfalls eine gute Intra- und Interobserver-Übereinstimmung feststellen [41].

Die Bildqualität ist hingegen ein hochsubjektiver Parameter, der für eine valide und vergleichbare Bewertung von LGE-Sequenzen ungeeignet zu sein scheint. Intraindividuell sind die ermittelten Werte zwar stabil, zwischen verschiedenen Untersuchern jedoch nicht vergleichbar. In vielen anderen Publikationen [41,59,66,67] wird dieser Parameter jedoch mit angegeben und ist daher auch in dieser Studie aufgeführt. Dennoch scheint es aber notwendig zu sein, die Bewertung z.B. anhand festgelegter Scores und Parameter zu standardisieren, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen.

7.2 **Schlussfolgerungen**

LGE-Sequenzen sind ein notwendiger Teil von CMR-Protokollen bei Patienten mit ischämischen und nicht-ischämischen Herzerkrankungen [14]. Aus der zunehmenden Anwendung der kardiovaskulären MRT als Instrument der nicht-invasiven klinischen Diagnostik ergibt sich eine kontinuierlich wachsende Nachfrage nach der Methode. Als Konsequenz werden daher schnellere und effizientere Untersuchungsprotokolle benötigt [32]. Segmentierte, konventionelle LGE-Sequenzen liefern zwar unter stabilem Sinusrhythmus und suffizienter Fähigkeit des Patienten für Atemanhalten eine exzellente Bildqualität, dennoch steht die Forderung nach Zeitersparnissen bei den verwendeten MRT-Protokollen im Raum. Zudem sind im klinischen Alltag viele Patienten nicht in der Lage, lange Atemanhalten zu tolerieren und weisen oft keinen stabilen Sinusrhythmus auf. Diese Studie zeigt die Gleichwertigkeit von schnelleren, multi-slice LGE-Sequenzen (SSFP-IR und SSFP-PSIR) mit der segmentierten Referenzstandard-LGE-Sequenz FLASH-PSIR in einer großen Anzahl von Patienten

mit ischämischen und nicht-ischämischen Herzerkrankungen. Diese multi-slice Techniken sind unabhängig von der zugrundeliegenden Krankheitsentität bezüglich der Detektion von Fibrose- und Narbenarealen im Myokardgewebe dem Referenzstandard nicht unterlegen.

Zudem bieten sie aufgrund der geringeren Anzahl von Atemhalten bzw. der Möglichkeit einer MRT-Untersuchung in freier Atmung einen mutmaßlich höheren Patientenkomfort. Durch die nachweislich schnellere Akquisitionszeit kann außerdem die Untersuchungszeit deutlich verkürzt werden. Hierdurch kann die Effizienz von CMR-Untersuchungen gesteigert und auf diese Weise der wachsenden Nachfrage nach dieser diagnostischen Methode begegnet werden.

7.2.1 Anwendungsempfehlungen der untersuchten LGE-Sequenzen

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde eine Flow-Chart mit Empfehlungen zur Entscheidungsfindung bei der Anwendung der getesteten LGE-Sequenzen in der klinischen Routine erstellt (s. Abb. 21).

Bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter KHK als zugrundeliegende Erkrankung können aufgrund unserer Ergebnisse primär die multi-slice Sequenzen SSFP-PSIR oder SSFP-IR verwendet werden. Im Falle einer unbekanntem Kardiomyopathie oder für die Beurteilung von HCM/LVH und entzündlichen Herzerkrankungen sollte die konventionelle, segmentierte FLASH-PSIR zum Einsatz kommen, einen stabilen Sinusrhythmus und ausreichende Fähigkeiten für die notwendigen Atemhalten vorausgesetzt. Für Patienten mit Arrhythmien und/oder der Unfähigkeit, den Atem suffizient anzuhalten, wurde in dieser Studie gezeigt, dass segmentierte PSIR-Sequenzen keine ausreichende Bildqualität erzielen, was sich auch mit bereits vorher publizierten Studien deckt [68,69]. Daher empfehlen wir in solchen Fällen primär die Verwendung von multi-slice Sequenzen wie SSFP-PSIR und/oder SSFP-IR.

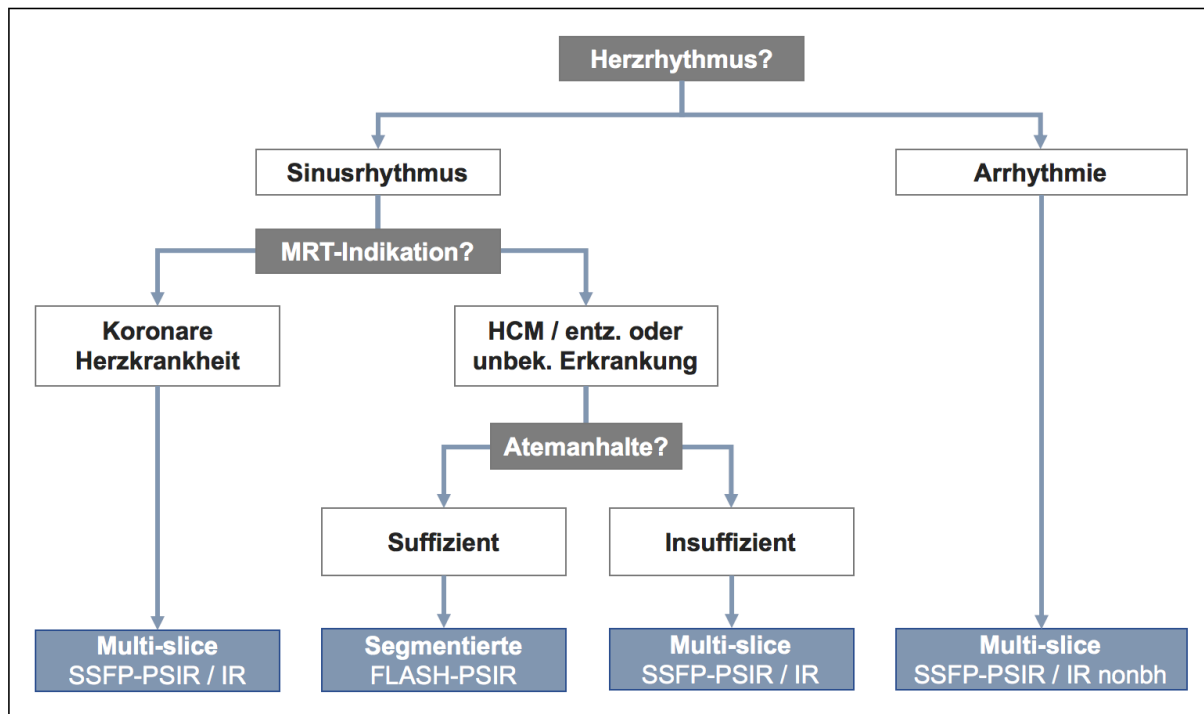


Abbildung 21: Anwendungsempfehlungen der getesteten LGE-Sequenzen. entz. = entzündlich, unbek. = unbekannt.

7.3 Limitationen der Arbeit

Trotz der großen Studienpopulation bleibt zu erwähnen, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelt. Außerdem waren männliche Studienteilnehmer in allen Krankheitsgruppen überrepräsentiert.

8 Literaturverzeichnis

1. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015 Dec;18(1).
2. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989 Dec;32(3):173–206.
3. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000 Sep;89(9):821–37.
4. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2000 Nov 16;343(20):1445–53.
5. Saeed M, Weber O, Lee R, Do L, Martin A, Saloner D, Ursell P, Robert P, Corot C, Higgins CB. Discrimination of Myocardial Acute and Chronic (Scar) Infarctions on Delayed Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Intravascular Magnetic Resonance Contrast Media. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Nov;48(10):1961–8.
6. Bondarenko O, Beek A, Nijveldt R, McCann G, van Dockum W, Hofman M, Twisk J, Visser C, van Rossum A. Functional Outcome after Revascularization in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease: A Quantitative Late Gadolinium Enhancement CMR Study Evaluating Transmural Scar Extent, Wall Thickness and Periprocedural Necrosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2007 Sep;9(5):815–21.
7. Fluechter S, Kuschyk J, Wolpert C, Doesch C, Veltmann C, Haghi D, Schoenberg SO, Sueselbeck T, Germans T, Streitner F, Borggrefe M, Papavassiliu T. Extent of late gadolinium enhancement detected by cardiovascular magnetic resonance correlates with the inducibility of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):30.
8. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed Contrast Enhancement on MR Images of Myocardium: Past, Present, Future. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):358–74.
9. Peukert D, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Dewey M. 3D and 2D Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging for Detection of

Myocardial Infarction: Preclinical and Clinical Results. *Academic Radiology*. 2007 Jul;14(7):788–94.

10. Korkusuz H, Esters P, Huebner F, Bug R, Ackermann H, Vogl TJ. Accuracy of cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: comparison of MR and histological findings in an animal model. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):49.
11. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buross JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and Frequency of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy in Relation to Delayed Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Apr;51(14):1369–74.
12. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, Kamakura S, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2014 Aug 1;100(15):1165–72.
13. Neilan TG, Shah RV, Abbasi SA, Farhad H, Groarke JD, Dodson JA, Coelho-Filho O, McMullan CJ, Heydari B, Michaud GF, John RM, van der Geest R, Steigner ML, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. The Incidence, Pattern, and Prognostic Value of Left Ventricular Myocardial Scar by Late Gadolinium Enhancement in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Dec;62(23):2205–14.
14. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):91.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).

- Developed with the spec. *European Journal of Heart Failure*. 2016 Aug;18(8):891–975.
16. Branca F, Weltgesundheitsorganisation, editors. *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO: Zusammenfassung*. Kopenhagen: WHO Regionalbüro für Europa; 2007. 69 p.
 17. Weltgesundheitsorganisation. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*. 2018.
 18. Kwong RY. Impact of Unrecognized Myocardial Scar Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging on Event-Free Survival in Patients Presenting With Signs or Symptoms of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2733–43.
 19. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med*. 1988 Oct 1;109(7):525–8.
 20. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, Mcmanus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989 Oct;14(4):915–20.
 21. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Jun;45(11):1815–22.
 22. Korkusuz H, Esters P, Naguib N, Nour Eldin N-E, Lindemayr S, Huebner F, Koujan A, Bug R, Ackermann H, Vogl TJ. Acute myocarditis in a rat model: late gadolinium enhancement with histopathological correlation. *European Radiology*. 2009 Nov;19(11):2672–8.
 23. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert E-M, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 May;59(18):1604–15.
 24. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, Klingel K, Kandolf R, Bruder O, Schneider S, others. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):14.

25. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, Cate FJ Ten, Wigle ED, Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology, Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1687–713.
26. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):785–9.
27. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, Kwong R, González A, Colan SD, Seidman JG, Díez J, Seidman CE. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):552–63.
28. Satoh H, Match F, Shiraki K, Saitoh T, Odagiri K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Takehara Y, Sakahara H, Hayashi H. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance and clinical, morphological, and electrocardiographical features in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):419–27.
29. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2002 Feb;47(2):372–83.
30. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215–23.
31. Sievers B, Rehwald WG, Albert TSE, Patel MR, Parker MA, Kim RJ, Judd RM. Respiratory Motion and Cardiac Arrhythmia Effects on Diagnostic Accuracy of Myocardial Delayed-enhanced MR Imaging in Canines. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):106–14.
32. Muehlberg F, Neumann D, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Traber J, Alwardt N, Schulz-Menger J. A Multicenter Cardiovascular MR Network for Tele-

- Training and Beyond: Setup and Initial Experiences. *Journal of the American College of Radiology*. 2015 Aug;12(8):876–83.
33. Sievers B, Elliott MD, Hurwitz LM, Albert TSE, Klem I, Rehwald WG, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Rapid Detection of Myocardial Infarction by Subsecond, Free-Breathing Delayed Contrast-Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2006 Dec 26;115(2):236–44.
34. Nguyen TD, Spincemaille P, Weinsaft JW, Ho BY, Cham MD, Prince MR, Wang Y. A fast navigator-gated 3D sequence for delayed enhancement MRI of the myocardium: Comparison with breathhold 2D imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Apr;27(4):802–8.
35. Morita K, Utsunomiya D, Oda S, Komi M, Namimoto T, Hirai T, Hashida M, Takashio S, Yamamuro M, Yamashita Y. Comparison of 3D Phase-Sensitive Inversion-Recovery and 2D Inversion-Recovery MRI at 3.0 T for the Assessment of Late Gadolinium Enhancement in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Academic Radiology*. 2013 Jun;20(6):752–7.
36. Viallon M, Jacquier A, Rotaru C, Delattre BMA, Mewton N, Vincent F, Croisille P. Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 tesla: From bench to bedside. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011 Dec;34(6):1374–87.
37. Rudolph A, Messroghli D, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Traber J, Schöler J, Wassmuth R, Schulz-Menger J. Prospective, randomized comparison of gadopentetate and gadobutrol to assess chronic myocardial infarction applying cardiovascular magnetic resonance. *BMC Medical Imaging*. 2015 Dec;15(1).
38. Rudolph A, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Wassmuth R, Prothmann M, Utz W, Schulz-Menger J. Assessment of nonischemic fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Comparison of gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine for enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging: Delineation of Focal Fibrosis in HCM. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014 May;39(5):1153–60.
39. Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: Influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007 Aug;26(2):375–85.

40. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539–42.
41. Kino A, Zuehlsdorff S, Sheehan JJ, Weale PJ, Carroll TJ, Jerecic R, Carr JC. Three-Dimensional Phase-Sensitive Inversion-Recovery Turbo FLASH Sequence for the Evaluation of Left Ventricular Myocardial Scar. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Nov;193(5):W381–8.
42. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert E-M, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial Scar Visualized by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Sep;56(11):875–87.
43. Mikami Y, Kolman L, Joncas SX, Stirrat J, Scholl D, Rajchl M, Lydell CP, Weeks SG, Howarth AG, White JA. Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):85.
44. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., editor. Sensitivität. In: *Glossar zur Evidenzbasierten Medizin*. 2011. p. 51.
45. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., editor. Spezifität. In: *Glossar zur Evidenzbasierten Medizin*. 2011. p. 53.
46. Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, Oishi D, Klein C, Berger F, Kuehne T. Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Rats Using Small-Animal Look-Locker Inversion Recovery T1 Mapping. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011 Nov 1;4(6):636–40.
47. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004 Jul;52(1):141–6.
48. Mellwig K-D, Schmidt HK. Koronare Herzkrankheit. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. 2014th ed. Köln; 2014. p. 236–47.

49. Herold G, editor. Myokarditis. In: Innere Medizin. 2014th ed. Köln; 2014. p. 230–2.
50. Mikami Y, Cornhill A, Heydari B, Joncas SX, Almeshmadi F, Zahrani M, Bokhari M, Stirrat J, Yee R, Merchant N, Lydell CP, Howarth AG, White JA. Objective criteria for septal fibrosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy: validation for the prediction of future cardiovascular events. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017 Jan;18(1).
51. Lee S-A, Yoon YE, Kim J-E, Park JJ, Oh I-Y, Yoon C-H, Suh J-W, Kim J-S, Chun EJ, Cho Y-S, Youn T-J, Lim C, Cho G-Y, Chae I-H, Park K-H, Choi D-J, Choi SI. Long-Term Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients With and Without Left Ventricular Dysfunction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2016 Dec;118(11):1647–54.
52. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, Bittencourt MS, Murthy VL, Kwong R, Di Carli MF, Blankstein R. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis. *CLINICAL PERSPECTIVE: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016 Sep;9(9):e005001.
53. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484–95.
54. Kim RJ, Chen E-L, Lima JAC, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA Kinetics Determine MRI Contrast Enhancement and Reflect the Extent and Severity of Myocardial Injury After Acute Reperfused Infarction. *Circulation*. 1996 Dec 15;94(12):3318–26.
55. Kim RJ, Albert TSE, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A, Judd RM, for the Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. Performance of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging With Gadoversetamide Contrast for the Detection and Assessment of

- Myocardial Infarction: An International, Multicenter, Double-Blinded, Randomized Trial. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):629–37.
56. Arai AE. Gadolinium Can Depict Area at Risk and Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011 Jun;4(6):619–21.
57. Lima JAC, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional Heterogeneity of Human Myocardial Infarcts Demonstrated by Contrast-Enhanced MRI : Potential Mechanisms. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1117–25.
58. Rosendahl L, Ahlander B-M, Björklund P-G, Blomstrand P, Brudin L, Engvall JE. Image quality and myocardial scar size determined with magnetic resonance imaging in patients with permanent atrial fibrillation: a comparison of two imaging protocols. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2010 Mar;30(2):122–9.
59. Goetti R, Kozerke S, Donati OF, Sürder D, Stolzmann P, Kaufmann PA, Lüscher TF, Corti R, Manka R. Acute, subacute, and chronic myocardial infarction: quantitative comparison of 2D and 3D late gadolinium enhancement MR imaging. *Radiology*. 2011;259(3):704–11.
60. Jablonowski R, Nordlund D, Kanski M, Ubachs J, Koul S, Heiberg E, Engblom H, Erlinge D, Arheden H, Carlsson M. Infarct quantification using 3D inversion recovery and 2D phase sensitive inversion recovery; validation in patients and ex vivo. *BMC cardiovascular disorders*. 2013;13(1):110.
61. Kido T, Kido T, Nakamura M, Kawaguchi N, Nishiyama Y, Ogimoto A, Miyagawa M, Mochizuki T. Three-dimensional phase-sensitive inversion recovery sequencing in the evaluation of left ventricular myocardial scars in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: Comparison to three-dimensional inversion recovery sequencing. *European Journal of Radiology*. 2014 Dec;83(12):2159–66.
62. Morsbach F, Gordic S, Gruner C, Niemann M, Goetti R, Gotschy A, Kozerke S, Alkadhi H, Manka R. Quantitative comparison of 2D and 3D late gadolinium enhancement MR imaging in patients with Fabry disease and hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016 Aug;217:167–73.
63. Keegan J, Gatehouse PD, Haldar S, Wage R, Babu-Narayan SV, Firmin DN. Dynamic inversion time for improved 3D late gadolinium enhancement imaging in patients with atrial fibrillation: Dynamic-TI for Improved 3D LGE in Patients

- With Atrial Fibrillation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2015 Feb;73(2):646–54.
64. Kellman P, Xue H, Olivieri LJ, Cross RR, Grant EK, Fontana M, Ugander M, Moon JC, Hansen MS. Dark blood late enhancement imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017 Jan;18(1).
65. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Apr;53(17):1475–87.
66. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Tkachenko V, Winter L, Rieger J, Thalhammer C, Hezel F, Graessl A, Dieringer MA, Niendorf T, Schulz-Menger J. Assessment of the right ventricle with cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:23.
67. Peters DC, Appelbaum EA, Nezafat R, Dokhan B, Han Y, Kissinger KV, Goddu B, Manning WJ. Left ventricular infarct size, peri-infarct zone, and papillary scar measurements: A comparison of high-resolution 3D and conventional 2D late gadolinium enhancement cardiac MR. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009 Oct;30(4):794–800.
68. Knowles BR, Caulfield D, Cooklin M, Rinaldi CA, Gill J, Bostock J, Razavi R, Schaeffter T, Rhode KS. 3-D Visualization of Acute RF Ablation Lesions Using MRI for the Simultaneous Determination of the Patterns of Necrosis and Edema. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2010 Jun;57(6):1467–75.
69. Weingärtner S, Akçakaya M, Basha T, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Combined saturation/inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability: Improved Imaging of Scar/Fibrosis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014 Mar;71(3):1024–34.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kristin Arnhold, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich unterschiedlicher Late-Gadolinium-Enhancement Techniken bei verschiedenen kardialen Erkrankungen mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie“ 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.

Datum

Unterschrift

9.1 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Kristin Arnhold hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Muehlberg F, Arnhold K, Fritschi S, Funk S, Prothmann M, Kermer J, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff and Schulz-Menger J. Comparison of fast multi-slice and standard segmented techniques for detection of late gadolinium enhancement in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy – a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance trial. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2018 Dec;20(1).

Beitrag im Einzelnen:

Der Beitrag der Doktorandin Kristin Arnhold an der o.g. Publikation bestand in der Auswertung des Großteils des akquirierten Bildmaterials sowie der statistischen Analysen. Darüber hinaus wurden die folgenden Tabellen und Abbildungen der Publikation durch Frau Kristin Arnhold maßgeblich mitgestaltet: Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Abb. 1, Abb. 3a, Abb. 4.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10 Lebenslauf

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

11 Publikationsliste

Veröffentlichung mit Peer-Review-Verfahren

“Comparison of fast multi-slice and standard segmented techniques for detection of late gadolinium enhancement in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy – a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance trial.”

Fabian Mühlberg, Kristin Arnhold, Simone Fritschi, Stephanie Funk, Marcel Prothmann, Josephine Kermer, Leonora Zange, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Jeanette Schulz-Menger.

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2018 Dec;20(1).

IF 5.457 (2017)

12 Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger bedanken. Für die großartige Möglichkeit, dass ich in der Arbeitsgruppe Kardiale MRT an der Charité Campus Berlin-Buch mitarbeiten und mitwirken durfte. Für ihre Ideen zu dieser Arbeit und der immer fortwährenden Unterstützung, Motivation und nicht zuletzt ihr sehr großes Verständnis.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Fabian Mühlberg sehr für die außerordentliche Betreuung vom Beginn der Studienarbeiten bis zum Schluss. Vielen herzlichen Dank für die immer netten und aufmunternden Worte, wenn es nicht so funktioniert hat, wie gewünscht und dass er nie den Glauben an mich verloren hat.

Ein großer Dank gilt weiterhin allen anderen ärztlichen, nicht-ärztlichen und studentischen Mitarbeiter/innen der Arbeitsgruppe für die große Unterstützung bei der Planung und Umsetzung der Studie (auch mental und auf persönlicher Ebene): Dr. Simone Fritschi, Stephanie Funk, Dr. Marcel Prothmann, PD Dr. Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Edyta Blaszczyk und Josephine Kermer. Nicht zu vergessen auch ein großes Dankeschön an die medizinisch-technischen Radiologieassistentinnen Denise Kleindienst, Kerstin Kretschel und Evelyn Polzin sowie die Study-Nurses Annette Köhler und Elke Nickel-Szczecz, die an der Organisation und der Durchführung der MRT-Untersuchungen beteiligt waren.

Vielen Dank auch an Dr. Carsten Schwenke für seine Unterstützung in Bezug auf statistische Fragen und Berechnungen im Vorfeld und während der gesamten Studie.

Der größte Dank geht an meine Familie und Freunde, die mich während der gesamten Arbeit unterstützt und oft auch Rücksicht genommen haben. Ein besonderer Dank geht hierbei an meinen wundervollen Ehemann.