

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Z-Score-Skalierung für natives T1-Mapping des Herzens

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Riccardo Giacomo Kranzusch

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
1. Abkürzungsverzeichnis.....	4
2. Zusammenfassung.....	6
3. Abstract.....	8
4. Einleitung.....	10
4.1 Prinzipien der Magnetresonanztomographie.....	10
4.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.....	12
4.2.1 Technische Anwendung am Herzen.....	12
4.2.2 Klinische Anwendung.....	13
4.2.3 Kardiale Fibrose.....	13
4.3 Kardiales T1-Mapping.....	15
4.3.1 T1-Mapping ohne und mit Kontrastmittel.....	15
4.3.2 Technische Akquisition von nativen T1-Maps.....	17
4.3.3 Normwerte bei nativem T1-Mapping.....	18
4.4 Z-Scores.....	20
4.5 Amyloidose.....	21
4.5.1 Klinik der kardialen Amyloidose.....	22
4.5.2 Leichtketten-Amyloidose.....	22
4.5.3 Transthyretin-Amyloidose.....	23
4.5.4 Diagnostik der kardialen Amyloidose.....	23
4.5.5 Prognose der kardialen Amyloidose.....	28
4.5.6 Therapie der kardialen Amyloidose.....	28
5. Zielsetzung und Fragestellung.....	31
6. Methoden.....	32
6.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings bei gesunden Probanden.....	32
6.1.1 Studienpopulation der Evaluierung: Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
6.1.2 MRT-Untersuchungen der Evaluierung.....	33
6.1.3 Datenauswertung der Evaluierung: Native T1-Werte und Z-Scores.....	33
6.2 Validierung des Z-Score-Mappings bei Patienten mit kardialer Amyloidose.....	35

6.2.1 Studienpopulation der Validierung: Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
6.2.2 MRT-Untersuchungen der Validierung.....	36
6.2.3 Datenauswertung der Validierung: Native T1-Werte und Z-Scores.....	36
6.3 Bildanalyse.....	38
6.4 Z-Score-Maps.....	40
6.5 Datenauswertung und statistische Verfahren.....	42
7. Ergebnisse.....	43
7.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings bei gesunden Probanden.....	43
7.1.1 Studienpopulation der Evaluierung: Charakteristika.....	43
7.1.2 Datenauswertung der Evaluierung: Native T1-Werte.....	43
7.1.3 Datenauswertung der Evaluierung: Z-Scores.....	48
7.2 Validierung des Z-Score-Mappings bei Patienten mit kardialer Amyloidose.....	55
7.2.1 Studienpopulation der Validierung: Charakteristika.....	55
7.2.2 Datenauswertung der Validierung: Native T1-Werte.....	56
7.2.3 Datenauswertung der Validierung: Z-Scores.....	59
8. Diskussion.....	64
8.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings.....	64
8.2 Validierung des Z-Score-Mappings.....	67
8.3 Limitationen des Studienkonzepts und Ausblick.....	68
9. Zusammenfassung.....	71
10. Literaturverzeichnis.....	72
Lebenslauf.....	81
Eidesstattliche Versicherung.....	82
Danksagung.....	83

1. Abkürzungsverzeichnis

AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
b	beats
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CVI42	Circle Cardiovascular Imaging Incorporated
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
ECV	Extrazellulärvolumen
EKG	Elektrokardiogramm
EZR	Extrazellulärraum
Gd-KM	Gadolinium-basierte Kontrastmittel
IR	Inversion Recovery
LGE	Late Gadolinium Enhancement
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MOLLI	Modified Look Locker Inversion Recovery
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
QALE	Query Amyloid Late Enhancement

ROI	Region of Interest
s	seconds
SAP	Serum-Amyloid-Protein-P
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery
SASHA	Saturation Recovery Single Shot Acquisition
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
ShMOLLI	Shortened MOLLI
SSFP	Steady State Free Precession
T	Tesla
T1	Längsrelaxationszeit
T2	Querrelaxationszeit
TTR	Transportprotein für Thyroxin und Retinol

2. Zusammenfassung

Hintergrund

In der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) können die longitudinalen Relaxationszeiten von myokardialem Gewebe mittels nativem T1-Mapping quantifiziert werden. Native T1-Werte variieren jedoch abhängig von dem standortspezifischen Magnetresonanztomographie-(MRT-)System, der Feldstärke und der verwendeten Aufnahmetechnik, wodurch deren Vergleichbarkeit limitiert wird. Z-Scores sind Vielfache der Standardabweichung vom Mittelwert eines Normalkollektivs und werden zur Standardisierung eingesetzt.

Ziele

Ziel dieser Arbeit war es, die Standardisierung von nativen T1-Werten mittels Z-Scores über verschiedene MRT-Systeme, Feldstärken und Aufnahmetechniken hinweg zu evaluieren. Weiterhin sollte die diagnostische Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping anhand von Patienten mit kardialer Amyloidose validiert werden.

Methoden

Im Evaluierungsteil wurden insgesamt elf native T1-Maps für jeden der 15 gesunden Probanden auf vier MRT-Systemen von Philips and Siemens bei 1,5 und 3 Tesla (T) unter Verwendung der Modified-Look-Locker-Inversion-Recovery-(MOLLI-)Sequenzen 3(3)3(3)5b, 5(3)3b und 5(3)3s generiert.

Der Mittelwert und die Standardabweichung des septalen T1-Werts wurden für jede T1-Map ermittelt und in Z-Score-Maps transformiert mittels eines Prototyp-Moduls einer kommerziellen Bildanalysesoftware.

Im Validierungsteil wurden native T1- und Z-Score-Maps für Gruppen von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose generiert auf zwei MRT-Systemen bei jeweils 1,5 T (14 Probanden, 25 Patienten) und 3 T (16 Probanden, 13 Patienten). Die diagnostische

Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping bei der Unterscheidung von Probanden und Patienten wurde anhand von Sensitivität und Spezifität untersucht.

Ergebnisse

Im Evaluierungsteil unterschieden sich die nativen T1-Werte von gesunden Probanden abhängig von dem MRT-System, der Feldstärke und der Aufnahmetechnik. Durch die Transformation dieser heterogenen Ergebnisse in Z-Scores konnten diese standardisiert werden.

Im Validierungsteil wurden die nativen T1-Werte und Z-Scores bei 1,5 T und 3 T verglichen. Zum einen konnten die Z-Scores die Unterschiede zwischen den Feldstärken innerhalb des Probanden- und innerhalb des Patientenkollektivs eliminieren, während die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose bestehen blieben. Zum anderen hatten natives T1- und Z-Score-Mapping bei der Differenzierung zwischen Probanden und Patienten sowohl bei 1,5 T als auch bei 3 T jeweils die gleiche Sensitivität und Spezifität.

Schlussfolgerung

Native T1-Werte können mittels Z-Scores über verschiedene MRT-Systeme, Feldstärken und MOLLI-Sequenzen hinweg standardisiert werden.

Natives T1- und Z-Score-Mapping bieten die gleiche diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose.

Z-Score-Mapping ermöglicht den software- und hardwareübergreifenden Vergleich kardialer T1-Werte.

3. Abstract

Background

Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) is able to quantify longitudinal relaxation times of myocardial tissue using native T1 mapping. However, native T1 values vary depending on site specific Magnetic Resonance Imaging (MRI) systems, field strengths and imaging techniques which limits their comparability.

Z-scores are multiples of the standard deviation from the mean of a normal population and are used for standardization.

Objectives

Objective of this study was to evaluate the standardization of native T1 by means of Z-scores across different MRI systems, field strengths and imaging techniques. Furthermore, the diagnostic accuracy of native T1 and Z-score mapping in patients with cardiac amyloidosis was to be validated.

Methods

In the evaluation part, altogether eleven native T1 maps for each of the 15 healthy volunteers were generated on four MRI systems from Philips and Siemens at 1.5 and 3 Tesla (T) using the Modified Look Locker Inversion Recovery (MOLLI) sequences 3(3)3(3)5b, 5(3)3b and 5(3)3s. Mean and standard deviation of the septal T1 were derived for each T1 map and transformed into Z-score maps using a prototype module of a commercial image analysis software.

In the validation part, native T1 and Z-score maps were generated on two MRI systems for groups of healthy volunteers and patients with cardiac amyloidosis at 1.5 T (14 volunteers, 25 patients) and 3 T (16 volunteers, 13 patients).

The diagnostic accuracy of native T1 and Z-Score mapping in differentiating volunteers and patients was validated based on sensitivity and specificity.

Results

In the evaluation part, native T1 values generated from healthy volunteers differed depending on the MRI system, field strength and MOLLI sequence. By means of Z-score transformation these heterogenous results were standardized.

In the validation part, native T1 and Z-score values at 1.5 T and 3 T were compared. Firstly, Z-scores were able to eliminate differences between field strengths within the volunteer and within the patient collective whilst maintaining the differences between healthy volunteers and patients with cardiac amyloidosis. Secondly, native T1 and Z-score mapping had the same sensitivity and specificity in differentiating volunteers and patients both at 1.5 T and 3 T respectively.

Conclusions

Native T1 can be standardized by means of Z-Scores across different MRI systems, field strengths and MOLLI sequences.

Native T1 and Z-score mapping provide the same diagnostic accuracy in differentiating healthy volunteers and patients with cardiac amyloidosis.

Z-score mapping allows comparisons of cardiac T1 values across different acquisition software and hardware.

4. Einleitung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein bildgebendes Verfahren mit einem wichtigen Stellenwert und vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der kardiologischen Diagnostik. Mit ihr lassen sich nicht-invasiv kardiovaskuläre Strukturen hinsichtlich ihrer Anatomie und Funktion gut reproduzierbar und mit hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung ohne den Einsatz von gesundheitsschädlicher, ionisierender Strahlung evaluieren. Zudem ermöglicht die CMR die Beurteilung und Charakterisierung von myokardialem Gewebe (1).

4.1 Prinzipien der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) macht sich die Eigenschaft von Protonen zu Nutze, sich um die eigene Achse zu drehen, also einen Eigendrehimpuls zu besitzen (einen sogenannten Spin). Da sie positiv geladen sind, wird dabei ein magnetisches Momentum erzeugt (2).

Im unbeeinflussten Zustand entsteht dabei kein magnetischer Summenvektor, da sich die magnetischen Vektoren aller Protonen durch die willkürliche Orientierung im Raum gegenseitig aufheben.

Aufgrund ihrer kernmagnetischen Eigenschaften und ihres reichlichen Vorhandenseins im menschlichen Körper, vor allem in Form von Wasser und Fett, eignen sich Wasserstoffprotonen besonders für die Bildgebung mittels MRT (3).

Ein MRT-System besteht aus folgenden Hauptkomponenten: Einem starken Hauptmagneten, mehreren Gradientenspulen sowie einem Radiofrequenzsender und -empfänger.

Der Hauptmagnet erzeugt ein statisches äußeres Magnetfeld, das die Feldstärke des jeweiligen MRT-Systems bestimmt, zum Beispiel 1,5 oder 3 Tesla (T).

Zur Orientierung wird ein dreidimensionales Koordinatensystem genutzt mit den drei senkrecht zueinander stehenden Achsen X, Y und Z. Die Z-Achse liegt dabei entlang des statischen äußeren Hauptmagnetfeldes beziehungsweise entlang der Körperachse eines im Tomographen liegenden Patienten. Die Spins richten sich in dem äußeren Magnetfeld entlang der Z-Achse aus, wodurch sie den magnetischen Summenvektor der Längsmagnetisierung erzeugen. Die Spins

kreiseln in dem Magnetfeld um die Achse der Feldrichtung (genannt Präzession). Die Frequenz der Präzession verhält sich proportional zur Stärke des äußeren Magnetfelds. Dieser Zusammenhang wird in der Larmorgleichung beschrieben, weswegen die Präzessionsfrequenz auch als Larmorfrequenz bezeichnet wird: $\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$.

Dabei ist ω_0 die Larmorfrequenz in Megahertz (MHz), γ_0 ein gyromagnetisches Verhältnis in MHz pro Tesla und B_0 die Stärke des Magnetfeldes in Tesla. Die Frequenz der Präzession der Protonen beläuft sich auf etwa 42,6 MHz pro Tesla (3).

Die Einstrahlung eines Radiofrequenzimpulses, welcher genau der Larmorfrequenz entspricht, bewirkt eine Auslenkung der Gesamtmagnetisierung in einem bestimmten Winkel, dem sogenannten Flip Angle. Ein 90°-Impuls bewirkt dabei ein vollständiges Umklappen des Magnetisierungsvektors von der Längsausrichtung entlang der Z-Achse hinein in die XY-Ebene. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses präzessieren die Spins zunächst phasensynchron in der XY-Ebene, wodurch der rotierende magnetische Summenvektor in einer Empfangsspule eine oszillierende Wechselspannung erzeugt: das Magnetresonanz-(MR-)Signal.

Mit der Zeit verlieren die Spins ihre Phasenkohärenz und der transversale Magnetisierungsvektor fällt ab; gleichzeitig und davon unabhängig kehren die Spins auch wieder in ihre Längsausrichtung entlang der Z-Achse zurück. Damit nimmt das MR-Signal ab (3).

Die Wiederherstellung des Equilibriums im Magnetfeld wird als Relaxation bezeichnet. Dabei werden zwei Zeitkonstanten unterschieden: die Längsrelaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1) und die Querrelaxationszeit oder Spin-Spin-Relaxationszeit (T2).

T1 bezieht sich auf die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung entlang der Z-Achse, während sich T2 auf den Verlust der Phasenkohärenz in der XY-Ebene bezieht. Die beiden Prozesse laufen gleichzeitig und unabhängig voneinander ab, wobei die T2-Relaxation schneller ist als die T1-Relaxation. Verschiedene Gewebe haben dabei aufgrund ihres Protonengehalts sowie ihrer molekularen Umgebung charakteristische Relaxationszeiten.

Durch Kontrolle der Pulssequenzparameter lässt sich ein Bild T1- oder T2-gewichtet aufnehmen. Dabei werden je nach Pulssequenz unter anderem die Repetitionszeit (entspricht der Zeit zwischen Impulsen) und die Echozeit (die Zeit zwischen Impuls und Messung des resultierenden Signals) manipuliert, um den Bildkontrast zu bestimmen (3).

Bei der Lokalisierung eines MR-Signals im dreidimensionalen Raum spielen die Gradientenspulen eine entscheidende Rolle, indem sie das Hauptmagnetfeld überlagern. Zur Auswahl einer Schicht bewirkt die Gradientenspule einen Anstieg beziehungsweise Abfall der Magnetfeldstärke (gemessen in Millitesla pro Meter) vom einen zum anderen Ende der Z-Achse im Falle einer transversalen Bildebene. Dadurch präzessieren die Protonen entsprechend ihrer Position entlang des Gradienten mit unterschiedlichen Frequenzen. Durch Applikation eines Radiofrequenzimpulses, welcher auf die Larmorfrequenz der anzuregenden Protonen abgestimmt ist, kann selektiv eine Schicht ausgewählt werden. Die Schichtdicke (angegeben in Millimetern, mm) wird dabei bestimmt von der Stärke des Gradienten und von der Bandbreite des Radiofrequenzimpulses: Hierbei wird nicht eine einzige Frequenz ausgesandt, sondern ein kleines Spektrum an Frequenzen.

Nach der Anregung mittels des schichtselektiven Radiofrequenzimpulses kippen die Spins in die XY-Ebene. Durch das Einschalten eines weiteren Gradienten entlang der Y-Achse rotieren die Protonen auch in dieser Richtung mit unterschiedlichen Frequenzen. Nach Abschalten des Gradienten präzessieren die Protonen wieder mit der gleichen Frequenz, sind jedoch gegeneinander in ihren Phasen verschoben. Dieser Schritt heißt daher Phasenkodierung. Anschließend an die Phasenkodierung erfolgt die Frequenzkodierung. Wiederum wird ein Gradient, diesmal entlang der X-Achse, angewandt, wodurch die Protonen mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen entsprechend ihrer Position entlang des Gradienten präzessieren. Während der Anwendung des Frequenzkodierungsgradienten wird das MR-Signal aufgezeichnet. Innerhalb der ausgewählten Schicht ist nun jedes Volumenelement anhand seiner Phase und seiner Frequenz identifizierbar. Diese Frequenzinformation kann nun mathematisch mit der sogenannten Fourier-Transformation in ein zweidimensionales Bild überführt werden (3).

4.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

4.2.1 Technische Anwendung am Herzen

Bei der kardialen Anwendung der MRT ergeben sich besondere Herausforderungen. Um Bewegungsartefakte durch das schlagende Herz zu vermeiden, werden die Bilddaten Elektrokardiogramm-(EKG-)synchronisiert über mehrere Herzzyklen aufgenommen. Bei einem

zweidimensionalen Schnittbild erfolgt die Bildakquisition dabei zu einem definierten Zeitpunkt und bei bewegten Aufnahmen (Cine Images) kontinuierlich während des Herzzyklus. Zusätzlich sind zur Vermeidung von Bewegungsartefakten durch Thoraxexkursionen während der Bildaufnahmen in der Regel Atemanhaltenmanöver nötig (3).

Anders als durch die im Kapitel zuvor zur Veranschaulichung beschriebenen Achsen angedeutet, kann die Schichtselektion nach Belieben im Raum gewählt werden, was in der CMR eine genaue Anpassung der Schnittebene an die schräg im Thorax liegende Herzachse ermöglicht (3).

4.2.2 Klinische Anwendung

Die CMR ist in einem Großteil der Leitlinien der European Society of Cardiology präsent mit mehrheitlich spezifischen Empfehlungen bezüglich ihrer Anwendung (4). Typische Indikationen zum Einsatz der CMR bestehen zum Beispiel bei der Evaluierung von koronaren Herzerkrankungen (Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik), Pathologien der Aorta und weiterer großer Gefäße des Thorax, Kardiomyopathien, Peri- und Myokarditis, angeborenen Herzfehlern, Klappenvitien, kardialen Tumoren und myokardialen Speichererkrankungen (4).

Neben der hochauflösenden Darstellung kardiovaskulärer Morphologie und Funktion besteht durch den guten Weichteilkontrast eine besondere Anwendungsmöglichkeit der CMR in der Gewebecharakterisierung einschließlich der Beurteilung von kardialer Fibrose, welche im Rahmen einer Reihe verschiedener kardialer und systemischer Erkrankungen auftreten kann. Die Fibrose kann dabei fokal oder diffus organisiert sein (5).

4.2.3 Kardiale Fibrose

Der Extrazellularraum (EZR) mit dem kollagenen Grundgerüst stellt die Basis des gesunden Herzens dar. Durch eine Bindegewebsvermehrung im Herzmuskel können sowohl Vorgänge der Kontraktion, Relaxation als auch der elektrischen Leitung im Myokard empfindlich gestört werden (5).

Eine der häufigsten Ursachen für eine fokale Fibrose ist der Myokardinfarkt, bei dem apoptotische oder nekrotische Myozyten durch Bindegewebe ersetzt werden (replacement fibrosis).

Dagegen kommt es bei diffuser Fibrose zu einer Bindegewebsvermehrung im gesamten Herzen. Die Ursachen für eine diffuse Fibrosierung können reaktiver oder infiltrativer Art sein, darunter beispielsweise hohes Alter, arterieller Hypertonus, akute oder chronische Ischämien, Klappenfunktionsstörungen, nichtischämische Kardiomyopathien, Abstoßung eines Herztransplantats, Sarkoidose, systemischer Lupus erythematodes, Amyloidosen oder Morbus Fabry.

Es gilt jedoch zu beachten, dass die verschiedenen Fibroseformen von fokal bis diffus sowohl nebeneinander existieren als auch ineinander übergehen können (5).

Bisheriger Goldstandard zur Evaluierung von diffus-fibrotischen Prozessen des Myokards ist die invasive Myokardbiopsie (meist mittels Rechtsherzkatheter), die jedoch Risiken birgt. Einerseits wird möglicherweise kein repräsentatives Stück Gewebe bei der Punktion entnommen (sampling error), andererseits gibt es das Risiko, Verletzungen durch die Prozedur selbst zu verursachen (5).

Die CMR hat mittels Gadolinium-basierter Kontrastmittel (Gd-KM) die Möglichkeit, fokale Infarktfolgen darzustellen. Diese Kontrastmittel haben die Eigenschaft, sich im EZR zu sammeln und die Relaxationszeit des umliegenden Gewebes zu verkürzen. Aufgrund der lokalen Bindegewebsvermehrung kommt es einige Minuten nach Kontrastmittelgabe zu einer vermehrten extrazellulären Anreicherung mit verlängerter Auswaschphase des Kontrastmittels (sogenanntes Late Gadolinium Enhancement, LGE) im Bereich der Narbe. Dies zeigt sich durch eine lokale Signalanhebung (5).

Dagegen stellt die diffuse Fibrosierung des Myokards ein Problem für die LGE-Methode dar, da diese Technik auf dem visuell sichtbaren Unterschied zwischen lokaler Fibrose und gesundem Myokard beruht.

Zur Beurteilung diffuser Vorgänge im Myokard stellt innerhalb der CMR die sogenannte T1-Mapping-Methode eine diagnostische Lösung dar, da sie nicht-invasiv die intrinsischen Relaxationszeiten des Myokards misst, welche bei globalen myokardialen Prozessen verändert sind (5).

4.3 Kardiales T1-Mapping

Kardiales T1-Mapping ist eine quantitative Methode, welche die longitudinalen Relaxationszeiten des Myokards misst und diese als absolute T1-Zeiten in Millisekunden (ms) wiedergibt.

Die herkömmliche Interpretation kardialer Bilder basiert auf einer qualitativen Beurteilung, bei der beispielsweise bei T1-gewichteten Aufnahmen die Skelettmuskulatur als Referenzgewebe fungiert und die Signalintensitäten in willkürlichen Graustufen wiedergegeben werden. Ebenso ist der Einsatz von LGE eine qualitative Methode, da sie auf der Visualisierung von Signalunterschieden aufgrund ungleichmäßiger Verteilung des Kontrastmittels innerhalb des Myokards beruht.

Im Kontrast zur konventionellen visuellen Interpretation kardialer Aufnahmen und der damit verbundenen Bandbreite an potenziellen Fehlerquellen steht somit das quantitative T1-Mapping, welches eine objektive Befundbeurteilung ermöglicht. In parametrischen T1-Maps entspricht die Signalintensität jedes Pixels des Bilds seiner jeweiligen T1-Zeit in ms, woraus sich direkt der Farbwert eines jeden Pixels auf einer Grau- oder Farbskala ergibt (6).

4.3.1 T1-Mapping ohne und mit Kontrastmittel

Beim nativen T1-Mapping werden (in der Regel in Kurzachsenorientierung) T1-Maps des linksventrikulären Myokards ohne vorherige Gabe von Kontrastmittel erzeugt.

T1-Werte sind abhängig von den elektromagnetischen Gewebeeigenschaften und können bei pathologischen Geschehnissen verändert sein. Verlängerte native T1-Werte finden sich beispielsweise bei ödematösen Prozessen (zum Beispiel durch akuten Zelluntergang bei einem Myokardinfarkt oder bei einer Inflammation durch eine Myokarditis), bei Myokardfibrosierungen oder bei Ablagerung von Proteinen im EZR im Rahmen einer Amyloidose (7).

Dahingegen zeigen sich verkürzte native T1-Werte bei intrazellulärer, lysosomaler Akkumulation von Lipiden aufgrund eines Enzymdefekts bei Morbus Fabry (8).

Des Weiteren finden sich verkürzte T1-Werte bei einer kardialen Siderose. Die Eisenablagerungen im Myokard können primär aufgrund einer hereditären Hämochromatose oder sekundär, zum Beispiel durch wiederholte Bluttransfusionen, entstehen (9).

Allerdings kann es bei der Koexistenz verschiedener Pathologien, welche die T1-Zeiten gegenläufig beeinflussen und sich gegenseitig aufheben, zu einer Pseudonormalisierung der Werte kommen: beispielsweise bei gleichzeitigem Vorliegen eines Morbus Fabry mit Lipidablagerungen und einer fokalen Fibrose (8).

Vorteile des nativen T1-Mappings sind die Charakterisierung des Gesamtmyokards mit seinem intra- als auch extrazellulären Anteil ohne die Notwendigkeit, Kontrastmittel einzusetzen (6,7). Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen daher nicht von dieser Untersuchungsmethode ausgeschlossen werden, da sie nicht dem mit Gd-KM-assoziierten Risiko der Entwicklung einer Nephrogenen Systemischen Fibrose ausgesetzt werden müssen (10). Nachteilig ist jedoch, dass die nativen T1-Werte abhängig von den standortspezifischen Aufnahmemethoden variieren (6,7).

Eine Erweiterung des T1-Mappings mittels Kontrastmittel stellt die Quantifizierung des Extrazellulärvolumens (ECV) dar, bei der isoliert der prozentuale Anteil des EZR am Gesamtmyokard errechnet wird. Dabei macht man sich zunutze, dass gebräuchliche Gd-KM eine rein extrazelluläre Verteilung aufweisen. Vor und nach der Gabe von Gd-KM werden die T1-Zeiten erhoben. Die Quantifizierung der Differenz zwischen den T1-Zeiten vor und nach der Gabe von Kontrastmittel im Myokard sowie im Blut unter Einbeziehung des Hämatokritwerts erlaubt eine Berechnung des ECV. Eine prozentuale Vergrößerung des ECV kann beispielsweise auf eine Fibrosierung des Myokards, ein myokardiales Ödem oder Proteinablagerungen bei Amyloidose zurückgeführt werden (6,7).

Gegenüber einer isolierten T1-Messung nach Kontrastmittelgabe zeigt sich ECV-Mapping stabiler gegenüber Einflussfaktoren wie der Kontrastmitteldosis, dem Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und anschließender T1-Messung, der individuellen renalen Ausscheidungsrate sowie der Beeinflussung der Verteilung im Blut durch den Hämatokrit (11). Im Vergleich zu nativem T1-Mapping ist ein Vorteil der ECV-Messung die Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Feldstärke (12). Dagegen werden intrazelluläre Speichererkrankungen wie Morbus Fabry mittels ECV-Mapping im Kontrast zu nativem T1-Mapping jedoch nicht erfasst (6,13).

4.3.2 Technische Akquisition von nativen T1-Maps

T1-Mapping beruht auf einer Störung der Längsmagnetisierung durch einen Vorbereitungspuls und anschließendem Sampling der Wiederherstellungskurve zu verschiedenen Zeitpunkten (11). Mit der Entwicklung der Modified-Look-Locker-Inversion-Recovery-(MOLLI-)Methode im Jahr 2004 wurde erstmals die Generierung von pixelbasierten T1-Maps innerhalb einer Atemanhaltephase auf klinischen MRT-Systemen möglich (14).

Das MOLLI-Protokoll basiert auf einem Inversion-Recovery-(IR-)Puls (180° -Vorbereitungspuls) und wiederholtem Auslesen (read out) mittels einer steady-state-free-precession-(SSFP-)Sequenz der Relaxationskurve zu verschiedenen Inversionszeiten. Die Inversionszeit ist definiert als die Zeit zwischen dem 180° -IR-Puls und der Auslese. Im Anschluss an die letzte Auslesung wird der Zyklus wiederholt mit leicht verlängerter initialer Inversionszeit. Vor den Vorbereitungsimpulsen mit den Bildakquisitionen werden ausreichende Pausen benötigt, um eine vollständige Wiederherstellung der Längsmagnetisierung vor dem nächsten Aufnahmezyklus sicherzustellen. Die Bildakquisition erfolgt EKG-synchronisiert stets zum gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus (meist am Ende der Diastole) und in der gleichen Position eines Atemanhaltemanövers.

Mittels multiparametrischem Curve Fitting werden die T1-Werte für jeden einzelnen Pixel kalkuliert. In der auf diese Weise generierten T1-Map korreliert die Signalstärke eines jeden Pixels mit der in ihm kodierten T1-Zeit in ms (11).

An der Schreibweise der verwendeten MOLLI-Methode lässt sich erkennen, wie viele Vorbereitungsimpulse verwendet und wie viele Rohaufnahmen akquiriert wurden sowie wie lange die Pause zwischen zwei gesetzten Pulsen war. Nach jedem Vorbereitungsimpuls folgt eine Aufnahmeserie mit einer variablen Anzahl an Bildern. Die Zahl, die nicht in Klammern steht, gibt hierbei die Anzahl der Bilder pro Vorbereitungsimpuls an. Die Zahl in Klammern zeigt an, wie lange die Pausen zwischen der letzten Aufnahme bis zum nächsten Vorbereitungsimpuls sind. Die Nomenklatur kann um die Buchstaben „s“ oder „b“ ergänzt werden. Somit wird angezeigt, ob die Aufnahmen und die Pausen dazwischen über eine bestimmte Zeit in Sekunden (seconds, s) oder in Herzschlägen (beats, b) erfolgen.

So lässt sich an der Protokollbeschreibung MOLLI 3(3)3(3)5b erkennen, dass insgesamt drei IR-Pulse gesetzt wurden, woraufhin zweimal drei Bilder und einmal fünf Aufnahmen gemacht wurden. Dazu wurde zwischen den IR-Vorbereitungsimpulsen eine Pause über drei Herzschläge eingelegt.

Eine Alternative zum klassischen MOLLI-Schema 3(3)3(3)5b ist die Variante 5(3)3b mit insgesamt zwei Inversionen, acht Aufnahmen und drei Herzschlägen Pause als Erholungsphase. Da hier der Großteil der Aufnahmen zu Anfang akquiriert wird, ergibt sich im Vergleich zum klassischen Schema eine längere Pause zur Wiederherstellung der Längsmagnetisierung von acht anstatt sechs Herzschlägen zwischen den zwei Inversionspulsen (erster Inversionsimpuls, fünf Aufnahmen über fünf Herzschläge, Pause über drei Herzschläge, zweiter Inversionsimpuls). Um die Anfälligkeit gegenüber höheren Herzfrequenzen zu verbessern und eine vollständige Erholung zwischen den Impulsen zu erreichen, wurde das Schema 5(3)3s eingeführt. Werden die Aufnahmen und Pausen in Sekunden anstelle von Herzschlägen gezählt, vermindert sich der Einfluss der Herzfrequenz auf die Bildakquisition, da bei einer festgelegten Aufnahmezeit in Sekunden bei höherer Herzfrequenz besser die ausreichende Erholung der Längsmagnetisierung sichergestellt werden kann, bevor der nächste Impuls gegeben wird. Demgegenüber käme bei einer Wartezeit in Herzschlägen bei einem tachykarden Patienten der nächste Impuls möglicherweise zu einem zu frühen Zeitpunkt, zu dem die Erholungsphase der Längsmagnetisierung noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Der Einfluss der Herzfrequenz spielt demnach eine wichtige Rolle bei der Genauigkeit der Aufnahmen (11).

Die systemische Genauigkeit bezieht sich auf die Fähigkeit einer Messmethode, die tatsächlichen Werte zu ermitteln. Im Vergleich dazu beschreibt die Präzision die Reproduzierbarkeit dieser Werte in separaten Messungen innerhalb einer gewissen Streuung (6). Weitere Faktoren, welche einen Einfluss auf die Genauigkeit haben, sind neben der Herzfrequenz die Protokollparameter, das Sequenzdesign, die Scannereinstellungen, das Kurveninterpolationsmodell sowie die Gewebe- und Patienteneigenschaften. Dagegen beeinflusst das Signal-Rausch-Verhältnis die Präzision; diese ist abhängig ist von der Anzahl und Position der Rohaufnahmen entlang der Relaxationskurve (11).

4.3.3 Normwerte bei nativem T1-Mapping

Das Myokard besitzt intrinsische Relaxationszeiten basierend auf seinen charakteristischen Gewebeeigenschaften. Beim gesunden Herzen bewegen sich diese Relaxationszeiten innerhalb einer bestimmten Spannweite und können mittels nativen T1-Mappings quantifiziert und mit

einem konstanten Protokoll sehr gut reproduziert werden (15–17).

Eine Variation von Protokollparametern beeinflusst die Genauigkeit und Präzision von T1-Mapping-Methoden, sodass sich der resultierende Normalbereich erheblich unterscheiden kann. Bis dato existieren keine allgemeingültigen Normwerte für natives T1-Mapping des Herzens. Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Standorten und MRT-Systemen zu ermöglichen, müssten native T1-Werte daher stets unter denselben Bedingungen generiert und analysiert (post-processing) werden. In der Praxis wird diese Vergleichbarkeit jedoch meist durch eine Reihe von Faktoren limitiert (18). Native T1-Werte sind länger bei einer Feldstärke von 3 T als bei 1,5 T. Während stärkere Magnetfelder eine höhere Signalstärke und bessere räumliche Auflösung bedeuten, treten gleichzeitig jedoch auch verstärkt Artefakte auf (19,20). Ebenso sind wärmere Temperaturen mit längeren T1-Werten assoziiert (21); dies sollte beispielsweise im Falle eines febrilen oder hypothermen Patienten beachtet werden. Des Weiteren variieren native T1-Zeiten je nach verwendeter Mapping-Methode (11,22), Aufnahmezeitpunkt im Herzzyklus und untersuchtem kardialen Segment (12,15).

Roujol et al. zeigten in einem direkten Vergleich der Mapping-Sequenzen MOLLI, Shortened MOLLI (ShMOLLI), Saturation Recovery Single Shot Acquisition (SASHA) und Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery (SAPPHIRE), dass diese jeweils unterschiedliche native T1- und ECV-Werte generierten. Die Werte wiesen jedoch eine gute Reproduzierbarkeit innerhalb der jeweiligen Mapping-Methode auf. Während SASHA und SAPPHIRE eine höhere Genauigkeit erbrachten, zeigten die Ergebnisse von MOLLI und ShMOLLI eine bessere Präzision (23).

Zusätzlich zu diesen technisch bedingten Unterschieden gibt es alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen von nativen T1-Werten. Bei der Diagnostik von Pathologien, die mit massiven T1-Verschiebungen einhergehen (zum Beispiel bei einem Infarkt oder Amyloidose), fallen diese weniger ins Gewicht. Um jedoch kleine Unterschiede ausfindig zu machen (zum Beispiel bei diffuser Myokardfibrose) werden entsprechende alters- und geschlechtsspezifische Vergleichsgruppen benötigt (18,24,25).

Es existieren bereits Übersichtsarbeiten zu Normalwerten und Veränderungen von nativen T1-Werten bei bestimmten Pathologien (22,26,27). Limitierend bei all diesen Arbeiten bleibt jedoch, dass die Bandbreite an Einflussfaktoren auf die Referenzbereiche die Vergleichbarkeit von nativen T1-Werten einschränkt (18).

Das aktuelle Konsenspapier der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) von 2017 empfiehlt, dass neben den absoluten nativen T1-Werten auch immer der lokale Normwertbereich mit anzugeben ist. Dieser sollte anhand von 15 gesunden Probanden etabliert werden und die verwendeten Parameter danach konstant gehalten werden. Zur Detektion subtiler Veränderungen der T1-Werte sollten alters- und geschlechtsspezifische Vergleichsgruppen mit mindestens 50 gesunden Probanden geschaffen werden. Ebenso sollte der Z-Score angegeben werden. Dieser ist definiert als Vielfaches der Standardabweichung vom Mittelwert eines Normalkollektivs; als normal sollten Werte innerhalb von zwei Standardabweichungen ober- und unterhalb des Mittelwerts definiert werden. Weiterhin werden phantombasierte Qualitätskontrollen empfohlen (18).

4.4 Z-Scores

Z-Scores sind Vielfache der Standardabweichung vom Mittelwert einer gegebenen Vergleichspopulation. Sie erlauben die Charakterisierung von absoluten Rohwerten in Bezug auf ihre Position zu ihrem jeweiligen Referenzkollektiv unabhängig von ihrer ursprünglichen Maßeinheit. Mittels einer sogenannten Z-Transformation werden absolute Rohwerte in eine Standardnormalverteilung überführt. Native Werte werden dabei anhand folgender Formel in Z-Scores umgerechnet:

$$Z = \frac{X - M}{SD} .$$

Dabei ist Z der transformierte Rohwert, X der ursprüngliche Rohwert, M der Mittelwert und SD die Standardabweichung. Der Mittelwert und die Standardabweichung entstammen hierbei einem zuvor ausgewerteten Vergleichs- beziehungsweise Normalkollektiv.

Eine Standardnormalverteilung ist dadurch charakterisiert, dass beim Normalkollektiv der Mittelwert null und die Standardabweichung eins beträgt. Dies ermöglicht eine Standardisierung und bessere Vergleichbarkeit einzelner Rohwerte, die aus verschiedenen Normalkollektiven stammen, da sie nun nicht mehr durch ihre ursprüngliche, absolute Maßeinheit, sondern durch Z-Scores wiedergegeben werden.

Ein positiver Z-Score bedeutet, dass der Rohwert oberhalb des Mittelwerts eines

Normalkollektivs liegt. Analog bedeutet ein negativer Z-Score, dass sich dieser unterhalb des Mittelwerts befindet. Beispielsweise bedeutet ein Z-Score von zwei, dass ein bestimmter Wert zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert des Vergleichskollektivs liegt.

In einer Normalverteilung gilt weiter, dass ein Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 68 % zwischen einem Z-Score von -1,0 und +1,0 liegt. Weiterhin ist zu erwarten, dass 95 % der Werte zwischen einem Z-Score von -2,0 und +2,0 und über 99 % der Werte zwischen einem Z-Score von -3,0 und +3,0 liegen.

Ein Gebiet, in dem die Z-Score-Methode routinemäßig Anwendung findet, ist beispielsweise die Kinderkardiologie. Aufgrund des sich im Größenwachstum befindenden Patientenlientels ist eine absolute Spannweite an Normwerten für eine sinnvolle Differenzierung zwischen normalen und pathologischen Befunden nicht geeignet. Z-Scores vereinfachen hier den standardisierten Vergleich im zeitlichen Verlauf über verschiedene Altersgruppen, Geschlechter und Messmethoden hinweg. Beispielsweise kommen Z-Scores so bei der Beurteilung von Messungen des Aortenwurzeldurchmessers im Verhältnis zu der Körperoberfläche zur Anwendung (28).

4.5 Amyloidose

Die Amyloidose ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von sechs bis acht Fällen pro einer Million Einwohner im Vereinigten Königreich und in den USA (29).

Bei der Amyloidose kommt es zur extrazellulären Ablagerung von falsch gefalteten, unlöslichen Proteinen in β -Faltblatt-Struktur im Gewebe inklusive der kleinen Gefäße, wobei als Folge der Ablagerung die ursprüngliche Funktion des Gewebes behindert wird. Das Serum-Amyloid-Protein P (SAP) ist dabei immer Teil der Amyloidablagerungen, während eine Bandbreite an Proteinsubtypen die Art der vorliegenden Amyloidose bestimmt. Die Amyloidablagerungen können praktisch jedes Organsystem betreffen und organspezifische Symptome hervorrufen. Eine beispielhafte Übersicht findet sich in Tabelle 1 (29).

In dieser Arbeit wird der Fokus auf die kardiale Manifestation der Amyloidose gelegt sowie auf ihre Diagnostik mittels CMR.

Tabelle 1: Beispiele für klinische Präsentationen im Rahmen verschiedener Organbeteiligungen bei Amyloidose.

Betroffenes Organsystem	Klinische Präsentation
Herz	Restriktive Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz
Perikard	Perikarderguss
Lunge	Lungenödem, Pleuraerguss
Niere	Nephrotisches Syndrom
Blut	Gerinnungsstörung mit vermehrter kutaner, periorbitaler, gastrointestinaler Blutungsneigung
Peripheres Nervensystem	Distale Neuropathie
Autonomes Nervensystem	Posturale Hypotension
Weichteilgewebe	Makroglossie, Karpaltunnelsyndrom

4.5.1 Klinik der kardialen Amyloidose

Eine kardiale Beteiligung tritt am häufigsten bei der Leichtketten-(AL-) und Transthyretin-(ATTR-)Amyloidose auf, welche unabhängig vom Subtyp in einer restriktiven Kardiomyopathie endet. Varianten, die seltener auftreten und das Herz betreffen, sind Ablagerungen im Rahmen von Apolipoprotein-A1-, Amyloid-A- und Atriales-Natriuretisches-Peptid-Amyloidosen. Eine Beeinträchtigung des Herzens ist eine führende Ursache für die Mortalität und Morbidität der Amyloidose und äußert sich durch Dyspnoe und Herzinsuffizienzsymptomatik (29,30).

4.5.2 Leichtketten-Amyloidose

Die AL-Amyloidose ist der häufigste Typ unter den systemischen Amyloidosen und beruht auf der Ablagerung von monoklonalen Leichtketten (Lambda oder Kappa) aufgrund einer Dysfunktion der Plasmazellen. Dies kann zum Beispiel im Rahmen eines Multiplen Myeloms

oder einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) auftreten. Die AL-Amyloidose betrifft am häufigsten die Nieren (in etwa zwei Drittel der Fälle) und am zweithäufigsten das Herz (bis zu 50 % der Fälle) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (31,32). Gleichzeitig zeigt sie unter allen Amyloidose-Formen am häufigsten eine kardiale Beteiligung. Dabei ist die Involvierung des Myokards die führende Todesursache bei der AL-Amyloidose und korreliert mit einer schlechten Prognose (30,31).

4.5.3 Transthyretin-Amyloidose

Es gibt zwei Arten der ATTR-Amyloidose: die hereditäre und die Wildtyp-Variante.

Transthyretin wird primär in der Leber synthetisiert und fungiert physiologischerweise als Transportprotein für Thyroxin und Retinol (TTR, transports thyroxine and retinol) (33).

Die hereditäre ATTR-Amyloidose ist die häufigste Form der mutationsbedingten Amyloidosen. Sie beruht auf einer Mutation mit autosomal-dominanter Vererbung des Transthyretingens und gliedert sich wiederum in zahlreiche Mutationssubtypen, welche die klinische Präsentation bestimmen. Beispielsweise ist die Val122Ile-Mutation die häufigste Form und ist ebenso wie die Thr60Ala-Mutation fast immer mit einer kardialen Beteiligung assoziiert (29).

Die Wildtyp-ATTR-Amyloidose (auch senile, systemische Form genannt) betrifft vorwiegend ältere Menschen, vor allem Männer über 60 Jahre. Sie befällt hauptsächlich das Herz und wird vermutlich häufig als Herzerkrankung anderer Ursache, zum Beispiel als hypertensive Herzerkrankung, fehlgedeutet (29). Autopsieuntersuchungen legen nahe, dass die Wildtyp-ATTR-Amyloidose eine zu Lebzeiten oft unterdiagnostizierte Pathologie darstellt (34).

4.5.4 Diagnostik der kardialen Amyloidose

Die kardiale Amyloidose weist eine sehr heterogene Klinik auf und stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Daher kommen bei ihrer Diagnostik diverse Untersuchungsmethoden zum Einsatz: Herzmuskelbiopsie, genetisches Screening, EKG, Echokardiographie, klinische Chemie, Szintigraphie und CMR.

Die Myokardbiopsie ist dabei der Goldstandard zur Diagnosesicherung und Subtypbestimmung der Amyloidose, wobei durch die Zusammenschau verschiedener Untersuchungsergebnisse

durchaus auch ohne diesen invasiven Eingriff auf eine kardiale Amyloidose geschlossen werden kann (29).

Myokardbiopsie

Die invasive Myokardbiopsie bleibt der Goldstandard bei der Diagnosesicherung der kardialen Amyloidose, obwohl sie in der Praxis nicht routinemäßig durchgeführt wird (7). Dies ist zurückzuführen auf das geringe, aber vorhandene Risiko akuter Komplikationen dieser invasiven Prozedur (35,36) sowie auf die Möglichkeit, falsch-negative Ergebnisse basierend auf Ungenauigkeiten bei der Gewebeentnahme (sampling bias) zu erzielen (7).

Analysen des Biopsats beinhalten die Färbung mittels Kongorot, die Immunhistochemie, die Elektronenmikroskopie sowie die Massenspektroskopie zur Proteinanalytik (29).

Während die Diagnose der hereditären ATTR-Amyloidose durch genetisches Screening auf das Vorliegen einer Mutation möglich ist, stellt die Differenzialdiagnose zwischen Wildtyp-ATTR- und AL-Amyloidose eine Herausforderung dar, insbesondere bei isolierter kardialer Beteiligung bei einem älteren Patienten und Vorhandensein von dysfunktionalen Plasmazellen (37).

Da die Wildtyp-Variante vor allem ältere Menschen betrifft, sich im Alter aber auch die Prävalenz von MGUS erhöht (bei 70-Jährigen oder älteren 5,3 % beziehungsweise bei 85-Jährigen oder älteren 7,5 %) (38), ist das reine Vorhandensein von Leichtketten nicht ausreichend als Beweis einer AL-Amyloidose (37).

Wenn das Herz also isoliert bei einem älteren Patienten betroffen ist und nicht auf andere Art und Weise auf den Amyloidose-Subtyp geschlossen werden kann, bleibt eine endomyokardiale Biopsie notwendig (29).

EKG, Echokardiographie, klinische Chemie

Je nach Amyloidose-Subtyp lässt sich der Verdacht einer kardialen Beteiligung erhärten. Im EKG kennzeichnet sie sich meist durch eine Niedervoltage bei vorhandenen linksventrikulären Hypertrophiezeichen, eine fehlende R-Progression sowie Herzrhythmusstörungen. In der Echokardiographie zeigen sich eine konzentrische, ventrikuläre Hypertrophie mit annähernd normaler Ejektionsfraktion und anfänglich dominierender diastolischer Funktionsstörung sowie

eine Dilatation der Vorhöfe. Derweil weist die Labordiagnostik durch erhöhte kardiale Biomarker wie N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide und Troponine auf eine Beeinträchtigung des Herzmuskels hin (7,29).

Szintigraphie

Die Szintigraphie zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität in der Diagnostik der ATTR-Amyloidose aus. Verwendet werden dabei die Radionukleotide ^{99m}Techneium-markiertes 3,3-Diphosphono-1,2-Propandicarboxylsäure, ^{99m}Techneium-markiertes Pyrophosphat oder ^{99m}Techneium-Hydroxymethylendiphosphonat entsprechend dem Vorgehen bei der herkömmlichen Knochenszintigraphie. Beurteilt wird die Radionukleotidaufnahme im Herzen in Relation zum Knochen anhand einer etablierten, visuellen Beurteilungsskala: 1 = verminderte, 2 = gleiche und 3 = vermehrte Aufnahme im Vergleich zum Knochen. Allerdings ist diese Methode nicht spezifisch für eine ATTR-Amyloidose, da auch die AL-Amyloidose eine Radionukleotidaufnahme vom Grad 1 zeigen kann. Die Evaluierung der Radionukleotidaufnahme ausschließlich vom Grad 2 oder 3 im Herzen lässt zwar die Sensitivität sinken, da nun auch ATTR-Amyloidosen mit einer Aufnahme vom Grad 1 entfallen, bringt jedoch bei klinisch mit einer kardialen Amyloidose zu vereinbaren Symptomatik sowie gleichzeitiger Abwesenheit von monoklonalen Proteinen im Serum oder Urin eine Spezifität von 100 % bei der Diagnose einer ATTR-Amyloidose – ohne die Notwendigkeit einer Biopsie. Die Spezifität ist hier besonders bedeutsam, da insbesondere die fälschliche Diagnose einer ATTR- bei tatsächlich vorliegender AL-Amyloidose vermieden werden sollte. Dies liegt daran, dass insbesondere bei letzterer eine schnelle Therapieeinleitung prognosebestimmend ist (39).

Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die kardiale Amyloidose ist ein Paradebeispiel für eine sich im EZR abspielende Pathologie, weswegen sich die Diagnostik mittels extrazellulären Kontrastmitteln auf Gadolinium-Basis anbietet. Die Beeinträchtigung des Herzens durch Amyloid existiert als Kontinuum mit verschiedenen Ausprägungsgraden. Daher zeigen sich unter dem Einsatz von extrazellulärem Kontrastmittel eine Reihe von LGE-Mustern: Die Signalanhebung kann von nicht-vorhanden

über subendokardial bis zu transmural ausgeprägt sein. Dabei korreliert das Ausmaß des LGE mit der zunehmenden Amyloidlast (definiert durch das ECV) sowohl bei der AL- als auch der ATTR-Amyloidose. Transmurales LGE ist dabei ein unabhängiger Prognosefaktor für die Mortalität (40).

T1-Mapping vor und nach der Gabe von Gd-KM quantifiziert das ECV und bietet eine weitere Ergänzung des diagnostischen Repertoires. Durch die Ablagerung von Amyloid im EZR weist die kardiale Amyloidose ausgeprägte Ausdehnungen des ECV auf. Sowohl für AL- als auch ATTR-Amyloidose wurde gezeigt, dass das ECV eine Korrelation mit Parametern für die Krankheitsschwere sowie mit der Mortalität aufweist (41–44).

Bei Patienten mit Amyloidose ist die Gabe von Gd-KM aufgrund der nicht seltenen Komplikation einer eingeschränkten Nierenfunktion jedoch häufig nicht durchführbar. Eine Möglichkeit, diese Limitation zu umgehen, ist der alleinige Einsatz von nativem T1-Mapping. Sowohl AL- als auch ATTR-Amyloidose weisen deutlich verlängerte native T1-Werte auf, welche mit hoher diagnostischer Sicherheit die Abgrenzung zu gesunden Probanden als auch Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie ermöglichen. Des Weiteren korrelieren native T1-Werte mit etablierten kardiologischen Funktionsmarkern (45,46).

Fontana et al. konnten zeigen, dass natives T1-Mapping eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie ECV-Mapping aufweist bei der Differenzierung von Patienten mit kardialer Amyloidose und Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (47).

Verlängerte native T1-Werte und ein vergrößertes ECV bei gleichzeitig negativem LGE und fehlendem klinischen Verdachtsmomentum weisen auf potenzielle Rollen dieser Methoden als Indikatoren für ein frühes Krankheitsstadium hin (44–46).

Pathophysiologischer Hintergrund

Zusammenfassend weisen sowohl AL- als auch ATTR-Amyloidose verlängerte native T1-Werte, ein erhöhtes ECV und eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie auf. Während sich bei der AL-Amyloidose höhere native T1-Werte und ein normales Myozytenvolumen finden, dominieren bei der ATTR-Amyloidose eine ausgedehntere linksventrikuläre Muskelmasse sowie

ein größeres Extra- sowie Intrazellulärvolumen (siehe Tabelle 2) (45–48).

Das Zellvolumen der Myozyten wird wie folgt berechnet: $1 - ECV \times \text{Myokardmasse}$ (26).

Da bei der AL-Amyloidose das Zellvolumen normal bleibt, besteht die Hypothese, dass es im Gegensatz zur ATTR-Amyloidose gar nicht zu einer Myozytenhypertrophie kommt oder aber die Hypertrophie durch einen Myozytenuntergang bedingt durch eine Toxizität der Leichtketten kompensiert wird. Des Weiteren deutet das gleichbleibende Zellvolumen bei der AL-Amyloidose darauf hin, dass die linksventrikuläre Vergrößerung allein durch die Amyloidablagerungen im EZR getrieben wird, die Amyloidbelastung jedoch gleichzeitig insgesamt geringer ist, da es zu einer weniger ausgeprägten Expansion des ECV im Vergleich zur ATTR-Amyloidose kommt. Höhere native T1-Werte bei der AL-Amyloidose könnten aufgrund von vermehrter Ödembildung, unterschiedlicher Myozytenreaktionen oder der Eigenschaften der Amyloidablagerungen selbst und deren Interaktion mit Wasser zustande kommen (48).

Die kardiale Amyloidose, bei der die Hypertrophie hauptsächlich durch die Expansion der extrazellulären Matrix dominiert wird, unterscheidet sich daher von anderen linksventrikulären Hypertrophieformen: Während sie bei Sportlern hauptsächlich durch zelluläre Hypertrophie zustande kommt, ist sie bei anderen Ätiologien pathologischer Hypertrophieformen (hypertrophe Kardiomyopathie, Aortenstenose und Morbus Fabry) zunächst durch die gleichmäßige zelluläre und interstitielle Expansion geprägt (49).

Es wurde bereits versucht, die AL- und ATTR-Amyloidose anhand eines Scores (Query Amyloid Late Enhancement, QALE) zu differenzieren, welcher unter anderem das transmurale LGE-Muster sowie die linksventrikuläre Muskelmasse miteinbezieht (beides prominenter in der ATTR-Amyloidose). Es verbleiben jedoch Überlappungen zwischen den beiden Amyloidoseformen bei dieser Methode (50).

Tabelle 2: Vergleichende Zusammenfassung der Befunde bei AL- und ATTR-Amyloidose.

	AL-Amyloidose	ATTR-Amyloidose
Native T1-Werte	↑↑	↑
Extrazellularraum / -volumen	↑	↑↑
Late Gadolinium Enhancement	↑	↑↑
Myozytenvolumen	↔	↑
Linksventrikuläre Größenzunahme	↑	↑↑
Überlebenszeit	↓↓	↓

↔ = unverändert; ↑ = erhöht; ↓ = erniedrigt

4.5.5 Prognose der kardialen Amyloidose

Die schnell progressive AL-Amyloidose hat eine schlechtere Prognose als die ATTR-Amyloidose (51,52). Das mediane Überleben von Patienten mit ATTR- gegenüber AL-Amyloidose beträgt 6,07 versus 1,7 Jahre nach anamnestischem Symptombeginn beziehungsweise 2,71 versus 0,87 Jahre nach histologischer Diagnosesicherung. Positives Troponin, die Notwendigkeit eines Herzschrittmachers sowie fortgeschrittene Stadien der New York Heart Association für Herzinsuffizienz korrelieren mit einer schlechten Prognose (37).

4.5.6 Therapie der kardialen Amyloidose

Im Vordergrund bei der kardialen Amyloidose steht eine supportive Herzinsuffizienztherapie mit einer balancierten Diuretikatherapie, um einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt und adäquate Füllungsdrücke des Herzens sicherzustellen (29).

Der Einsatz von Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmern, Angiotensin-2-Antagonisten oder Beta-Blockern wird tendenziell schlecht toleriert und spielt eine untergeordnete Rolle aufgrund verstärkter Blutdruckabfälle (teils verschlimmert durch eine autonome Neuropathie im Rahmen der Amyloidose mit orthostathischer Dysregulation), eingeschränkter Nierenfunktion

und herzfrequenzabhängiger Auswurfleistung bei einer restriktiven Kardiomyopathie. Digitalis und Kalziumkanalblocker sind relativ kontraindiziert (29).

Die Implantation eines Schrittmachers oder Defibrillators sollte in Erwägung gezogen werden, bedarf jedoch aktuell weiterer Untersuchungen bezüglich der Selektion von Patientengruppen, die am ehesten von einer solchen Behandlung profitieren könnten (29,31,33).

Darüber hinaus ist die Differenzialdiagnostik des Amyloidose-Subtyps entscheidend, da sich die spezifische Therapie entsprechend nach diesem richtet.

Einer der Therapieansätze baut auf die reduzierte Produktion von Amyloid-Vorläuferproteinen.

Bei der AL-Amyloidose richtet sich die Therapie primär gegen die dysfunktionellen, leichtkettenproduzierenden Plasmazellen in Anlehnung an Therapiekonzepte des Multiplen Myeloms. Moderne Chemotherapieschemata, autologe Stammzelltransplantationen sowie moderne Pharmaka wie Bortezomib (Proteasominhibitor) und Lenalidomid (Immunmodulator) konnten über die letzten Jahre einen entscheidenden Beitrag zur Therapieverbesserung mit einem Überlebensvorteil vor allem für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko leisten. Dennoch bleibt die Prognose bei schwerer kardialer Beeinträchtigung schlecht. Eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung sind hierbei entscheidend (53).

Bei der ATTR-Amyloidose kann eine Lebertransplantation vor allem für Patienten mit der hereditären Form in Frage kommen, da der Großteil des Transthyretins dort synthetisiert wird (weniger als 5 % im Plexus choroideus des Gehirns und im retinalen Pigmentepithel) (33).

Allerdings kann sich selbst nach einer Lebertransplantation weiterhin Wildtyp-Transthyretin auf bereits vorhandenes, mutiertes Transthyretin-Amyloid auflagern, wodurch es trotzdem zu einer Progression der Organbeteiligung kommen kann. Die Resultate scheinen abhängig von der vorliegenden Mutationsvariante des Transthyretins zu sein. Eine kombinierte Leber- und Herztransplantation kann daher in Erwägung gezogen werden ebenso wie eine isolierte Herztransplantation für eine sorgfältig ausgewählte Gruppe von Patienten (33).

Aufgrund eines insgesamt jedoch oft älteren und morbidem Patientenkontexts sowie eines Mangels an Spenderorganen überwiegen die Limitationen und Risiken einer Transplantation und betonen die Notwendigkeit neuer, pharmakologischer Therapieoptionen. Beispielsweise zielen neue Ansätze auf die Unterdrückung der hepatischen Transthyretinproduktion auf genetischer

Ebene ab durch Ribonukleinsäure-Silencer und Antisense-Oligonukleotide (33).

Ein weiteres Therapiekonzept basiert auf der Inhibierung der Amyloid-Ablagerung. Diflunisal und Tafamidis binden und stabilisieren Transthyretin, sodass dieses nicht die Transformation in unlösliches Amyloid durchlaufen kann (33).

Außerdem wird in Studien derzeit untersucht, ob zukünftig eine gezielte Immuntherapie mit gegen das zirkulierende SAP gerichteten, monoklonalen Antikörpern die Elimination von löslichem Amyloid entscheidend verbessern kann (33).

5. Zielsetzung und Fragestellung

Angesichts der zuvor beschriebenen Problematik, dass Normwerte für natives T1-Mapping sehr spezifisch für das lokal verwendete MRT-System und die Aufnahmetechniken sind und dass bisher einheitliche Vorgaben für das beste Vorgehen beim myokardialen T1-Mapping fehlen, soll in dieser Arbeit die Möglichkeit der Standardisierung mittels Z-Scores untersucht werden.

Das Potenzial der Vereinheitlichung von nativem T1-Mapping mittels Z-Scores soll in zwei Schritten untersucht werden:

1. Wie unterscheiden sich Normwerte für natives T1-Mapping, welche bei denselben gesunden Probanden mittels verschiedener Mapping-Methoden über verschiedene MRT-Systeme hinweg generiert werden? Lassen diese sich diese mittels Z-Scores standardisieren?
2. Wie unterscheidet sich die diagnostische Genauigkeit von nativem T1-Mapping und Z-Score-Mapping bei der Unterscheidung von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose?

6. Methoden

6.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings bei gesunden Probanden

Die Studie mit dem Titel „Z-Score-Skalierung für T1-Kartierung des Herzens“ wurde durch die Ethikkommission der Charité am 17.07.2014 genehmigt. Alle Teilnehmer haben ihre schriftliche Einwilligung zur Partizipation an der Studie gegeben.

Im ersten Schritt dieser Arbeit wurden anhand derselben gesunden Probanden Normwerte für native T1-Werte erstellt. Dies geschah mittels verschiedener nativer T1-Mapping-Methoden über MRT-Systeme von verschiedenen Herstellern hinweg und bei unterschiedlichen Feldstärken. Zunächst wurden die Unterschiede bei den nativen T1-Werten beschrieben und verglichen. Anschließend wurden basierend auf den erstellten Normwerten Z-Scores generiert. Es wurde analysiert, ob sich unterschiedliche native T1-Werte mittels der Z-Score-Methode über die beschriebenen Einflussfaktoren hinweg standardisieren lassen.

6.1.1 Studienpopulation der Evaluierung: Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden 15 gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 49 Jahren eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte hauptsächlich über den studentischen Emailverteiler der Charité Universität sowie durch mündliche Einladungen.

Den Teilnehmern wurde in einer Voruntersuchung mittels Ruhe-EKG, Echokardiographie und Belastungsergometer eine normale Herzdimension und -funktion, ein normales Blutdruckverhalten sowie eine altersgerechte pulmokardiale Belastbarkeit attestiert.

Die Ausschlusskriterien für die Probanden waren: Klaustrophobie, Schwangerschaft, nicht-MRT-taugliche Implantate oder Fremdkörper, Herzrhythmusstörungen oder sonstige schwere Erkrankungen aktuell oder in der Anamnese (definiert als Nieren-, Leber- oder Tumorerkrankungen), eine Infektion, Impfung oder Teilnahme an einer Interventionsstudie in den letzten sechs Wochen sowie Alkoholkonsum in der Woche vor den Untersuchungen.

6.1.2 MRT-Untersuchungen der Evaluierung

Bei den gesunden Probanden wurden native T1-Maps innerhalb des Zeitraums vom 02.09.2016 bis zum 17.09.2016 generiert und in pseudonymisierter Form gespeichert. Jeder Proband erhielt alle Untersuchungen innerhalb von acht Tagen, um äußere Einflussfaktoren auf die Erstellung von Normwerten gering zu halten.

Die nativen T1-Maps wurden an vier unterschiedlichen MRT-Systemen mit zwei verschiedenen Feldstärken an drei Standorten mittels zwei bis drei verschiedenen MOLLI-Sequenzen erstellt. Zwei Untersuchungen fanden am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) statt (1,5 T Philips Achieva und 3 T Philips Ingenia), eine am Diagnostikum Berlin (3 T Siemens Skyra) sowie eine am Helios-Klinikum in Berlin-Buch (1,5 T Siemens Avanto). Jede der einzelnen Untersuchungen hat circa 20 bis 30 Minuten in Anspruch genommen. An allen Standorten wurden an jedem MRT-System native T1-Maps mittels der MOLLI 3(3)3(3)5b, 5(3)3b und 5(3)3s generiert. Für 3 T Siemens Skyra im Diagnostikum Berlin war die MOLLI 5(3)3s jedoch nicht verfügbar. Insgesamt wurden so elf native T1-Maps für jeden Probanden generiert.

Gemeinsame Aufnahmeparameter beinhalteten eine Schichtdicke von 8 mm, ein Field-of-View von 360 mm² (für 3 T Philips Ingenia 250 mm²), eine Echozeit von 1,07 – 1,22 ms, eine Repetitionszeit von 2,14 – 2,44 ms, einen Flip Angle von 35° (für 3 T Philips Ingenia 20°).

6.1.3 Datenauswertung der Evaluierung: Native T1-Werte und Z-Scores

Anhand der ermittelten Normwerte der gesunden Probanden sollte ermittelt werden, wie sich die nativen T1-Werte zwischen den verschiedenen MOLLI-Varianten, zwischen unterschiedlichen Herstellern als auch zwischen den Feldstärken unterscheiden. Anschließend wurden basierend auf den erstellten nativen T1-Normwerten Z-Scores generiert.

Dieselben Vergleiche, die zuvor bei den nativen T1-Werten erfolgten, wurden entsprechend auch bei den Z-Scores gezogen. Die Analyse sowohl der nativen T1-Werte als auch der Z-Scores erfolgte dabei nach dem gleichen Schema in folgenden Teilschritten, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse herzustellen.

1. Vergleiche zwischen unterschiedlichen MOLLI-Varianten bei demselben Hersteller und bei derselben Feldstärke (siehe Abbildung 1, rote Pfeile)

2. Vergleiche derselben MOLLI-Varianten zwischen verschiedenen Herstellern bei derselben Feldstärken (siehe Abbildung 1, blauer Pfeil)
3. Vergleiche derselben MOLLI-Varianten zwischen denselben Herstellern bei unterschiedlicher Feldstärke (siehe Abbildung 1, grüner Pfeil)

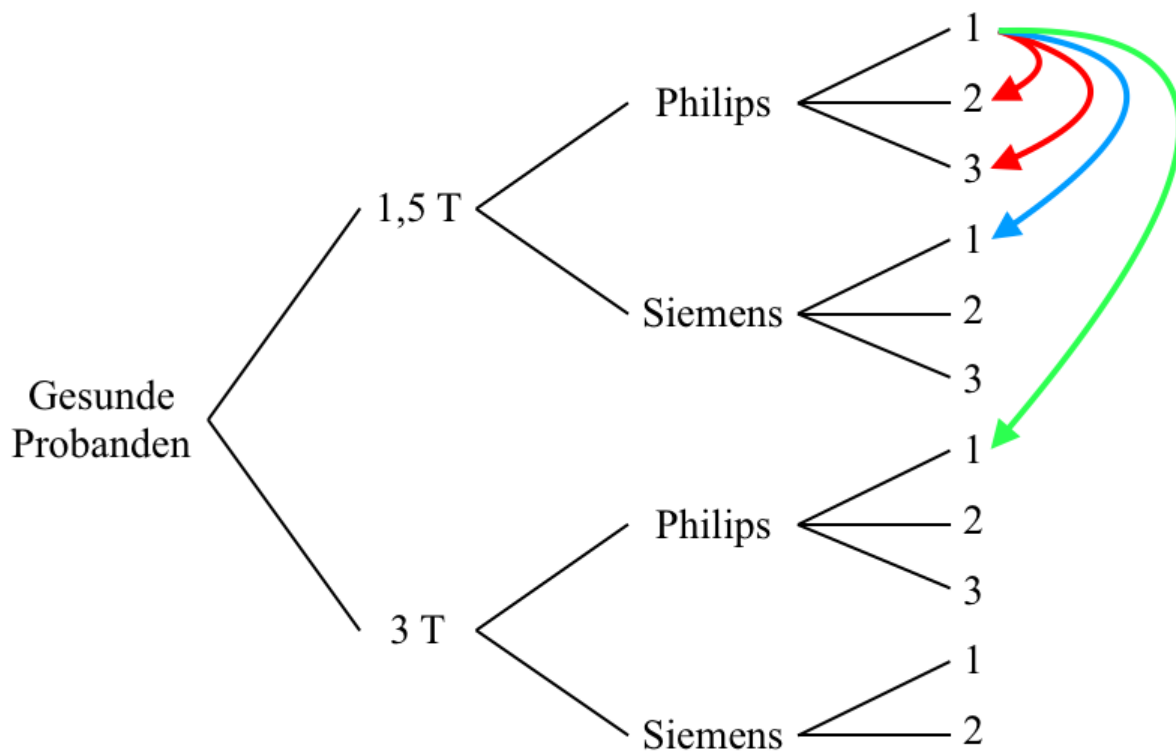


Abbildung 1: Native T1-Maps generiert anhand von gesunden Probanden bei verschiedenen MOLLI, Herstellern und Feldstärken. Beispielfhaft sind alle Vergleiche für die MOLLI 3(3)3(3)5b bei 1,5 T Philips aufgezeigt zu den anderen MOLLI (rote Pfeile), dem anderen Hersteller (blauer Pfeil) und der anderen Feldstärke (grüner Pfeil).

1 = MOLLI 3(3)3(3)5b; 2 = MOLLI 5(3)3b; 3 = MOLLI 5(3)3s.

6.2 Validierung des Z-Score-Mappings bei Patienten mit kardialer Amyloidose

Durch eine Zusammenarbeit mit dem Amyloidose-Zentrum des Universitätsklinikums Heidelberg konnte ein dort erstellter und anonymisierter Datensatz in diese Arbeit miteinbezogen werden.

Es liegt die Genehmigung des Ethikantrags der Medizinischen Fakultät Heidelberg vom 18.05.2015 mit dem Titel „Myokardiale Textur- und Funktionsanalyse mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie zur Risikostratifizierung und zur Beurteilung von Prognose und Therapieansprechen bei verschiedenen Kardiomyopathien“ vor.

Für den Einschluss gesunder Probanden liegt die Zustimmung zum Ethikantrag vom 30.03.2009 mit dem Titel „Ein kardiovaskulär gesundes Referenzkollektiv für neue, hochsensitive Tests (kardiovaskuläre Risikomarker und Myokardinfarkt Diagnostik)“ vor.

Alle Teilnehmer haben ihre schriftliche Einwilligung zur Partizipation an der jeweiligen Studie gegeben.

Im zweiten Schritt dieser Arbeit wurde die diagnostische Genauigkeit von nativem T1-Mapping und Z-Score-Mapping verglichen.

Zunächst wurden native T1-Werte von zwei verschiedenen Probanden- und zwei verschiedenen Patientengruppen mit kardialer Amyloidose bei je unterschiedlicher Feldstärke generiert und auf Unterschiede hin analysiert. Anschließend wurden die Werte in Z-Scores transformiert und wiederum auf Unterschiede untersucht.

Anhand dieser Daten wurde die diagnostische Genauigkeit der beiden Methoden bei der Unterscheidung zwischen Probanden und Patienten mit Amyloidose in Form von Sensitivität und Spezifität verglichen.

6.2.1 Studienpopulation der Validierung: Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie der Medizinischen Fakultät Heidelberg wurde jeder Patient mit Kardiomyopathie über 18 Jahre mit unterschriebener Einwilligungserklärung eingeschlossen.

Im Rahmen dieser Arbeit zur Untersuchung von Z-Scores wurden die Daten der Patienten mit diagnostizierter kardialer Amyloidose miteinbezogen. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit ATTR-Amyloidose. Die Diagnosesicherung erfolgte am Amyloidose-Zentrum des

Universitätsklinikums Heidelberg entweder per Biopsie oder Szintigraphie (teilweise auch durch beide Verfahren) nach Ausschluss einer Gammopathie im Labor.

Es konnten für 1,5 T Philips native T1-Maps von 25 Patienten mit kardialer Amyloidose sowie für 3 T Philips 13 Patienten mit kardialer Amyloidose eingeschlossen werden.

Die Einschlusskriterien für die gesunden Probanden waren neben einer unterschriebenen Einwilligungserklärung eine subjektive Beschwerdefreiheit, keine chronischen Erkrankungen, eine normale Belastbarkeit, eine negative Familienanamnese, keine regelmäßige Medikamenteneinnahme, ein normaler Echokardiographiebefund, normale kardiale Biomarker und normale Leber- sowie Nierenwerte.

Es konnten für 1,5 T Philips native T1-Maps von 14 gesunden Probanden sowie für 3 T Philips von 16 gesunden Probanden eingeschlossen werden.

6.2.2 MRT-Untersuchungen der Validierung

Die MRT-Untersuchungen erfolgten für die Patienten mit kardialer Amyloidose zwischen dem 19.08.2015 und dem 26.04.2017 sowie für die gesunden Probanden im Zeitraum vom 10.02.2016 bis zum 03.05.2016 am Universitätsklinikum Heidelberg.

Die nativen T1-Maps wurden an zwei MRT-Systemen von Philips bei 1,5 T sowie 3 T mittels der MOLLI 5(3)3s mit variabler Anzahl an Bildern abhängig von der Herzfrequenz generiert.

Gemeinsame Aufnahmeparameter beinhalteten eine Schichtdicke von 10 mm, ein Field-of-View von 300 mm², eine Echozeit von 1,17 ms, eine Repetitionszeit von 2,34 ms, einen Flip Angle von 35° bei 1,5 T Philips Ingenia und 20° bei 3 T Philips Ingenia.

6.2.3 Datenauswertung der Validierung: Native T1-Werte und Z-Scores

Es wurden zunächst native T1-Werte für jede Probanden- sowie Patientengruppe mit kardialer Amyloidose bei jeweils 1,5 T und 3 T erstellt. Dabei wurde analysiert, ob es Unterschiede innerhalb der Probanden- oder Patientengruppe zwischen den Feldstärken gibt (siehe Abbildung 2, grüner Pfeil), und anschließend, wie die Werte zwischen Probanden und Patienten bei derselben Feldstärke differieren (siehe Abbildung 2, roter Pfeil). Wiederum wurden die nativen

T1-Werte in Z-Scores transformiert und dieselben Vergleiche in der Form von Z-Scores durchgeführt.

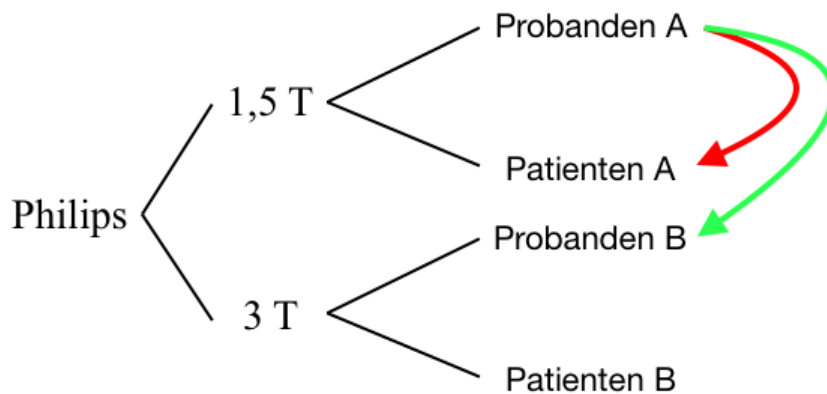


Abbildung 2: Native T1-Maps generiert bei 1,5 T und 3 T Philips für zwei verschiedene Gruppen (A und B) von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose.

Beispielhaft ist der Vergleich der gesunden Probandengruppe A mit der Patientengruppe A bei 1,5 T (roter Pfeil) sowie mit der Probandengruppe B bei 3 T (grüner Pfeil) aufgezeigt.

Um die diagnostische Genauigkeit von nativem T1-Mapping und Z-Score-Mapping bei der Differenzierung zwischen Amyloidose-Patienten und gesunden Probanden zu untersuchen, wurden die Sensitivität sowie die Spezifität sowohl für 1,5 T als auch 3 T bestimmt.

Die Sensitivität bezieht sich hier auf den Anteil der Amyloidose-Patienten, die korrekt als krank (richtig-positiv) identifiziert wurden. Die Spezifität beschreibt den Anteil der gesunden Probanden, die korrekt als gesund (richtig-negativ) identifiziert wurden.

Als Grundlage für die Normwerte fungierten die Werte der gesunden Probanden bei jeweils 1,5 T und 3 T. Zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurde anschließend der jeweilige Normwertebereich der Probandengruppe mit der gesamten Spannweite (Minimum bis Maximum) der Patientengruppe verglichen.

6.3 Bildanalyse

Die Bildanalyse der nativen T1-Maps wurde mittels einer Forschungsversion des Programms CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Incorporated, Calgary, Kanada) durchgeführt. Diese Version ist mit einem Prototyp eines Z-Score-Mapping-Moduls ausgestattet, das anhand der Vorgaben unserer Arbeitsgruppe durch Programmierer der Herstellerfirma implementiert wurde. Zur Ermittlung nativer T1-Werte wurden zunächst Regions of Interest (ROIs) erstellt, indem die endokardialen und anschließend die epikardialen Konturen in den mittventrikulären Kurzachseneinzelschichtaufnahmen eingezeichnet wurden. Von der so entstandenen, das Myokard umfassenden Fläche wurden jeweils von der endokardialen und epikardialen Kontur ausgehend 20 % der Fläche von der Analyse ausgeschlossen, um Partialvolumeneffekte an der Myokard-Blut-Grenze zu vermeiden.

Es wurde eine Markierung am Übergang vom linksventrikulären Myokard zum Septum gesetzt, von der aus die Myokardzirkumferenz in drei Bereiche unterteilt wurde. Es wurden nur die nativen T1-Werte des jeweiligen Drittels des Myokards ermittelt, welches dem Septum entspricht. Für die septale Fläche wurden der Mittelwert und die Standardabweichung dokumentiert.

Als Referenzwert wurde die durchschnittliche T1-Zeit des Bluts festgehalten. Hierzu wurde eine kreisförmige ROI unter Vermeidung von Artefakten in die Mitte des Blutpools gezeichnet (siehe Abbildung 3).

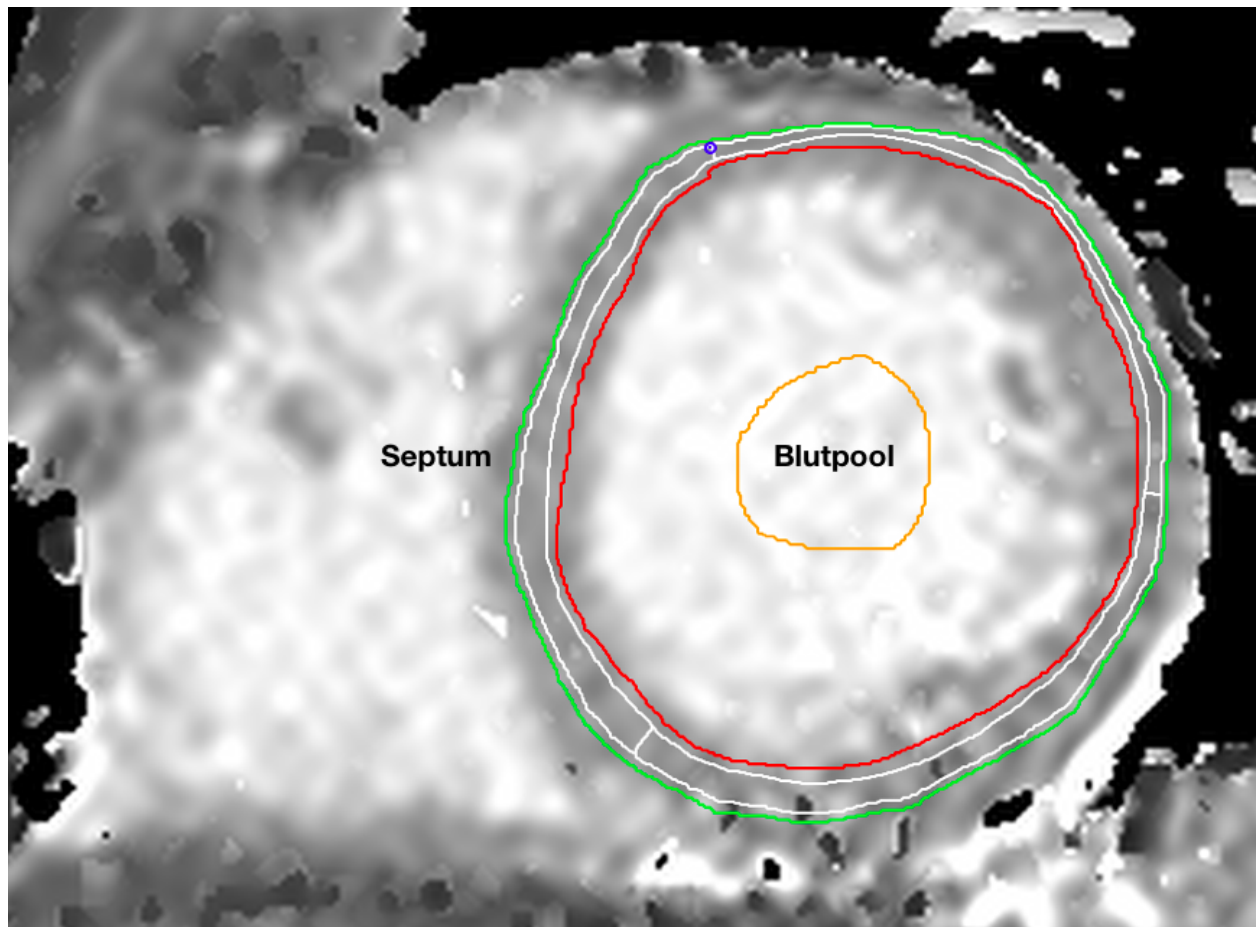


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt eine native T1-Map in mittventrikulärer Kurzsachsaufnahme eines gesunden 24-jährigen Probanden generiert auf einem 1,5 T Philips-MRT-System mittels MOLLI 5(3)3s. Entlang der Myokardgrenzen sind die endokardialen (rot) und epikardialen (grün) Konturen nachgefahren. Von den Konturen ausgehend werden jeweils 20 % abgezogen, wodurch die von den weißen Linien eingefasste Fläche entsteht. Von dieser Fläche werden lediglich die nativen T1-Werte des septalen Abschnitts ausgewertet. Der blaue Punkt markiert den Beginn des septalen Bereichs und der Unterteilung des Myokards in drei Segmente. Die Blutwerte fungieren als Referenzwerte (orangefarbener Kreis).

6.4 Z-Score-Maps

Die anhand von gesunden Probanden generierten durchschnittlichen nativen T1-Zeiten fungieren als Normalwerte und liefern den Mittelwert und die Standardabweichung für ein gegebenes Normalkollektiv.

Jeder Pixel der ursprünglichen T1-Map mit der in ihm hinterlegten nativen T1-Zeit wird nach der bereits erwähnten Formel in einen Z-Score umgerechnet:

$$Z\text{-Score} = \frac{(\text{nativer T1-Wert}) - (\text{Mittelwert des Normalkollektivs})}{\text{Standardabweichung des Normalkollektivs}}$$

Auf diese Weise wurde aus einer nativen T1-Map eine Z-Score-Map generiert, in der jeder Pixel die ursprüngliche native T1-Zeit als ein Vielfaches der Standardabweichung eines Normalkollektivs wiedergibt – also als Z-Score.

Die Funktion der Umwandlung in Z-Scores wurde mittels des Z-Score-Moduls von CVI42 realisiert. Die Fläche der septalen ROI wurde von der ursprünglichen nativen T1-Map kopiert und in die Z-Score-Map eingefügt, um den Mittelwert des Z-Scores für die exakt gleiche Fläche zu erhalten.

Die Visualisierung der Z-Score Maps erfolgte mittels eines divergierenden Farbschemas, welches mit Hilfe des *Colorbrewer 2.0* (<http://colorbrewer2.org>; Cynthia Brewer, Mark Harrower, The Pennsylvania State University) kreiert wurde. Im Gegensatz zu einer Regenbogenfarbskala bietet ein divergierendes Farbschema eine natürliche Farbreihenfolge und lineare Farbübergänge mit einer neutralen Farbe im Zentrum der Skala, welche als Trennzone zwischen den Farben an den beiden gegenüberliegenden extremen Endpunkten dient (siehe Abbildung 4). Die drei Farbzonen können intuitiv den Kategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ zugeordnet werden (54).

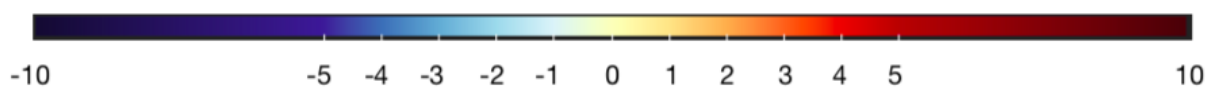


Abbildung 4: Divergierende Farbskala, die von einem Z-Score von -10 bis +10 reicht.

Die Farben für die Z-Scores wurden in der RGB-Farbtabelle (R = Rotanteil, G = Grünanteil, B = Blauanteil) wie in Tabelle 3 definiert.

Tabelle 3: Z-Scores mit entsprechender RGB-Farbtabelle.

Z-Score	Rotanteil , Grünanteil, Blauanteil
10	65,0,15
5	165,0,38
4	215,48,39
3	244,109,67
2	253,174,97
1	254,224,144
0	255,255,191
-1	224,243,248
-2	171,217,233
-3	116,173,209
-4	69,117,180
-5	49,54,149
-10	16,17,49

6.5 Datenauswertung und statistische Verfahren

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dario Zocholl aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Alle statistischen Untersuchungen in dieser Arbeit wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 24 (International Business Machines Corporation 2016, Armonk, New York, Vereinigte Staaten) durchgeführt.

Bei den statistischen Analyseverfahren wurde ein Ergebnis mit einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als signifikant definiert.

Die Grenzen eines Normwertebereichs wurden als zwei Standardabweichungen ober- und unterhalb des Mittelwerts der entsprechenden gesunden Probandengruppe definiert (18).

In der Form von Z-Scores reicht der Normwertebereich somit von -2,0 bis +2,0, da eine Z-Score-Einheit einer Standardabweichung vom Mittelwert entspricht.

Die Standardabweichung repräsentiert die Präzision einer Methode, kann jedoch nur zusammen mit dem Mittelwert interpretiert werden. Daher wurde für die nativen T1-Werte der gesunden Probandengruppen der Variationskoeffizient errechnet, welcher definiert ist als die Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert, angegeben in Prozent. Er ist somit ein relatives Maß für die Streuung einer Methode.

In dieser Arbeit wurde durchgängig mit unabhängigen Stichproben gearbeitet, da die Werte stets anhand unterschiedlicher Aufnahmetechniken generiert wurden.

Bei dem Vergleich zweier Stichproben wurden diese immer zunächst auf eine Normalverteilung hin überprüft mittels des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests. Bei vorhandener Normalverteilung wurden paarweise Vergleiche mittels t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Um einer Alphafehler-Kumulierung bei multiplen t-Tests vorzubeugen, wurde die Bonferroni-Korrektur mit adjustiertem Signifikanzniveau genutzt, sobald mehr als zwei t-Tests durchgeführt wurden.

7. Ergebnisse

7.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings bei gesunden Probanden

7.1.1 Studienpopulation der Evaluierung: Charakteristika

Es wurden 16 Personen zur Teilnahme an der Studie eingeladen, von denen ein Teilnehmer aufgrund auffälliger Befunde in den Voruntersuchungen ausgeschlossen werden musste.

Die eingeschlossenen 15 gesunden Probanden (8 Frauen, 7 Männer) hatten ein durchschnittliches Alter von 25 Jahren \pm 4 Jahre.

Die Herzfrequenz betrug bei den gesunden Probanden im Durchschnitt bei 3 T Philips 65 (\pm 20), bei 3 T Siemens 65 (\pm 15), bei 1,5 T Philips 59 (\pm 14) und bei 1,5 T Siemens 67 (\pm 17) Schläge pro Minute.

7.1.2 Datenauswertung der Evaluierung: Native T1-Werte

Die Ergebnisse der Bildanalyse der nativen T1-Maps finden sich in Tabelle 4 und Abbildung 5.

Tabelle 4: Septale native T1-Werte in Millisekunden der 15 gesunden Probanden bei verschiedenen MRT-Systemen, Feldstärken und Aufnahmetechniken. Normwerte wurden als ± 2 Standardabweichungen vom Mittelwert definiert.

MRT-System	MOLLI-Sequenzen											
	3(3)3(3)5b				5(3)3b				5(3)3s			
	MW \pm SD	NW	Min – Max	Blut	MW \pm SD	NW	Min – Max	Blut	MW \pm SD	NW	Min – Max	Blut
1,5 T Philips	1003 \pm 33	937 – 1069	945 – 1057	1568	1011 \pm 29	953 – 1069	958 – 1055	1591	1010 \pm 29	952 – 1068	957 – 1057	1591
1,5 T Siemens	963 \pm 25	913 – 1013	923 – 1007	1512	1000 \pm 27	946 – 1054	964 – 1051	1615	997 \pm 24	949 – 1045	943 – 1049	1626
3 T Philips	1139 \pm 97	945 – 1333	979 – 1296	1628	1254 \pm 50	1154 – 1354	1165 – 1360	1800	1256 \pm 58	1140 – 1372	1099 – 1334	1827
3 T Siemens	1084 \pm 50	984 – 1184	1024 – 1193	1675	1211 \pm 44	1123 – 1299	1122 – 1272	1905	-	-	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; NW = Normwertebereich; Min = Minimum;

Max = Maximum; Blut = Mittelwert der nativen Blut-T1-Werte

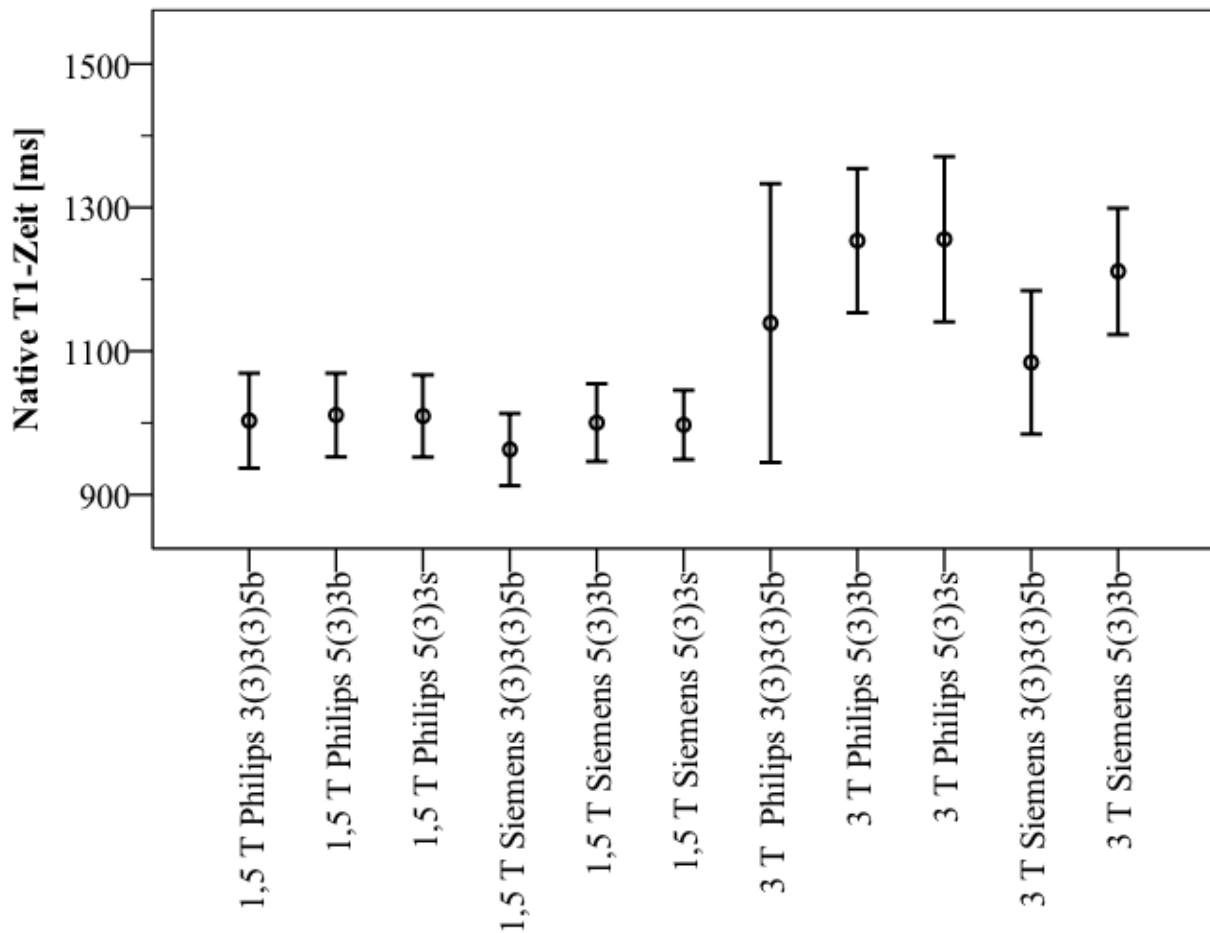


Abbildung 5: Septale native T1-Werte der 15 gesunden Probanden mit dem Mittelwert und Normwertebereich (definiert als ± 2 Standardabweichungen) bei verschiedenen MRT-Systemen, Feldstärken und Mapping-Sequenzen.

Insgesamt lagen sechs native T1-Werte der gesunden Probanden außerhalb des definierten Normwertebereichs. Dies entspricht 3,6 % bei elf generierten nativen T1-Maps für jeden der 15 gesunden Probanden, also insgesamt 165 nativen T1-Werten.

Die Standardabweichung der nativen T1-Werte bewegte sich bei 1,5 T zwischen 24 und 33 ms und bei 3 T zwischen 44 und 97 ms. Der Variationskoeffizient als relatives Streuungsmaß betrug bei 1,5 T zwischen 2,4 und 3,3 % und bei 3 T zwischen 3,6 und 8,5 % (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Die Variationskoeffizienten angegeben in Prozent basierend auf den nativen T1-Ergebnissen der 15 gesunden Probanden in Tabelle 4.

MRT-System	Variationskoeffizient		
	MOLLI-Sequenzen		
	3(3)3(3)5b	5(3)3b	5(3)3s
1,5 T Philips	3,3	2,9	2,9
1,5 T Siemens	2,6	2,7	2,4
3 T Philips	8,5	4,0	4,6
3 T Siemens	4,6	3,6	-

Die nativen T1-Werte waren durchgängig normalverteilt, da der p-Wert stets größer als 0,05 war (siehe Tabelle 6). Damit war die Voraussetzung für paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben für jeden Vergleich gegeben.

Tabelle 6: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung der nativen T1-Werte der 15 gesunden Probanden dargestellt in p-Werten.

MRT-System	MOLLI-Sequenzen					
	3(3)3(3)5b		5(3)3b		5(3)3s	
	SW-Test	KS-Test	SW-Test	KS-Test	SW-Test	KS-Test
1,5 T Philips	0,850	0,200	0,329	0,200	0,881	0,200
1,5 T Siemens	0,704	0,200	0,305	0,200	0,743	0,200
3 T Philips	0,422	0,200	0,538	0,200	0,066	0,119
3 T Siemens	0,351	0,200	0,658	0,200	-	-

SW-Test = Shapiro-Wilk-Test; KS-Test = Kolmogorov-Smirnov-Test

Bei der Bonferroni-Korrektur zur Reduktion der kumulierten Wahrscheinlichkeit eines Alphafehlers durch multiple t-Tests wurden unterschiedliche Signifikanzniveaus gewählt: Die Anzahl der durchgeführten Vergleiche mittels t-Tests für unabhängige Stichproben beliefen sich auf vier beziehungsweise drei, da bei 3 T Siemens die MOLLI 5(3)3s nicht vorhanden war (siehe Abbildung 1). Dadurch ergab sich bei drei Vergleichen ein Signifikanzniveau von 0,0167 und bei vier Vergleichen eines von 0,0125.

Das jeweilige adjustierte Signifikanzniveau wurde für die entsprechenden paarweisen Vergleiche der nativen T1-Werte als auch der Z-Scores in diesem Kapitel zugrunde gelegt.

Für eine Übersicht der Ergebnisse siehe Tabelle 9.

Vergleiche zwischen unterschiedlichen MOLLIs bei demselben Hersteller und bei derselben Feldstärke

Bei Philips 1,5 T unterschieden sich die MOLLI-Ergebnisse nicht signifikant untereinander: 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3b ($p=0,495$), 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3s ($p=0,571$) und 5(3)3b gegenüber 5(3)3s ($p=0,896$). Bei Siemens 1,5 T unterschied sich MOLLI 3(3)3(3)5b signifikant von MOLLIs 5(3)3b ($p=0,001$) sowie 5(3)3s ($p=0,001$). Demgegenüber unterschieden sich die MOLLIs 5(3)3b und 5(3)3s ($p=0,746$) nicht signifikant.

Bei Philips 3 T unterschied sich die MOLLI 3(3)3(3)5b signifikant im Vergleich zu 5(3)3b ($p=0,001$) und 5(3)3s ($p=0,001$). Demgegenüber unterschieden sich die MOLLIs 5(3)3b und 5(3)3s ($p=0,917$) nicht signifikant. Bei Siemens 3 T unterschied sich die MOLLI 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3b ($p<0,001$) signifikant.

Vergleiche derselben MOLLIs zwischen verschiedenen Herstellern bei derselben Feldstärke

Philips 1,5 T unterschied sich signifikant von Siemens 1,5 T bei der MOLLI-Sequenz 3(3)3(3)5b ($p=0,001$), aber nicht bei 5(3)3b ($p=0,308$) und 5(3)3s ($p=0,213$).

Philips 3 T unterschied sich nicht signifikant zu Siemens 3 T bei den MOLLI-Sequenzen 3(3)3(3)5b ($p=0,062$) und 5(3)3b ($p=0,020$).

Vergleiche derselben MOLLIs zwischen denselben Herstellern bei verschiedenen Feldstärken

Philips 1,5 T unterschied sich signifikant von Philips 3 T bei den verglichenen MOLLIs:

3(3)3(3)5b ($p=0,001$), 5(3)3b ($p<0,001$) und 5(3)3s ($p<0,001$).

Siemens 1,5 T unterschied sich signifikant von Siemens 3 T bei den verglichenen MOLLIs:

3(3)3(3)5b ($p<0,001$) und 5(3)3b ($p<0,001$).

7.1.3 Datenauswertung der Evaluierung: Z-Scores

Die nativen T1-Maps wurden in Z-Score-Maps transformiert, ein beispielhafter Datensatz einer gesunden Probandin mit ihren Z-Score-Maps findet sich in Abbildung 6.

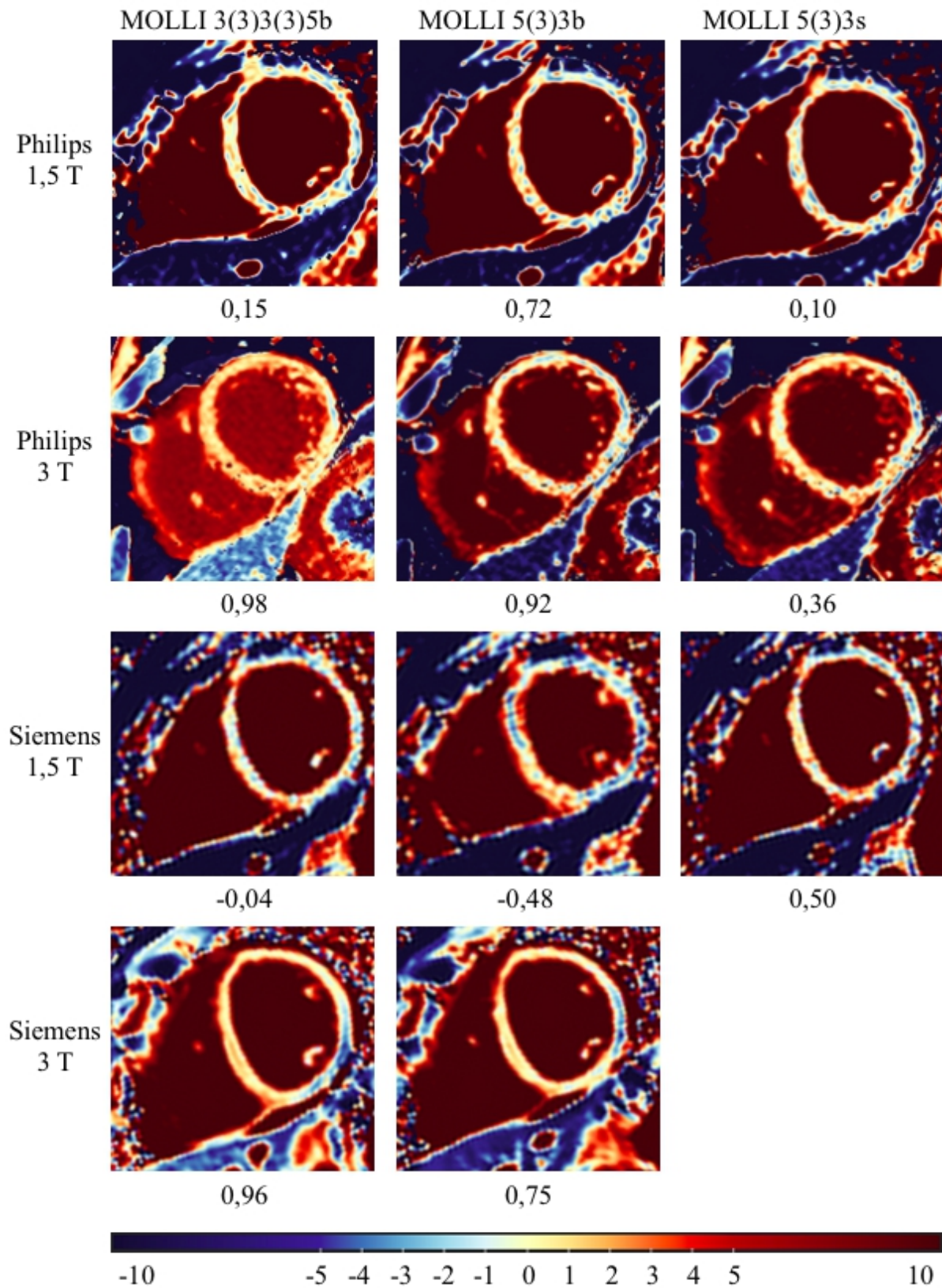


Abbildung 6: Alle generierten Z-Score-Maps einer 22-jährigen, gesunden Probandin in

mittventrikulärer Kurzsachsenaufnahme und divergierender Farbskala. Der jeweilige septale Z-Score ist unter dem Bild angegeben.

Die Ergebnisse der Transformation der nativen T1-Werte in Z-Scores finden sich in Tabelle 7 sowie Abbildung 7.

Tabelle 7: Z-Scores der septalen nativen T1-Werte der 15 gesunden Probanden bei verschiedenen MRT-Systemen, Feldstärken und Aufnahmetechniken.

MRT-System	MOLLI-Sequenzen					
	3(3)3(3)5b		5(3)3b		5(3)3s	
	MW ± SD	Min – Max	MW ± SD	Min – Max	MW ± SD	Min – Max
1,5 T Philips	0,00 ± 1,00	-1,76 – 1,64	0,00 ± 1,01	-1,83 – 1,52	-0,02 ± 0,99	-1,83 – 1,62
1,5 T Siemens	0,00 ± 1,01	-1,60 – 1,76	0,01 ± 1,00	-1,33 – 1,89	0,01 ± 1,00	-2,25 – 2,17
3 T Philips	0,00 ± 1,00	-1,65 – 1,62	0,00 ± 1,00	-1,78 – 2,12	0,00 ± 0,99	-2,71 – 1,34
3 T Siemens	0,01 ± 1,00	-1,20 – 2,18	0,00 ± 1,00	-2,02 – 1,39	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum

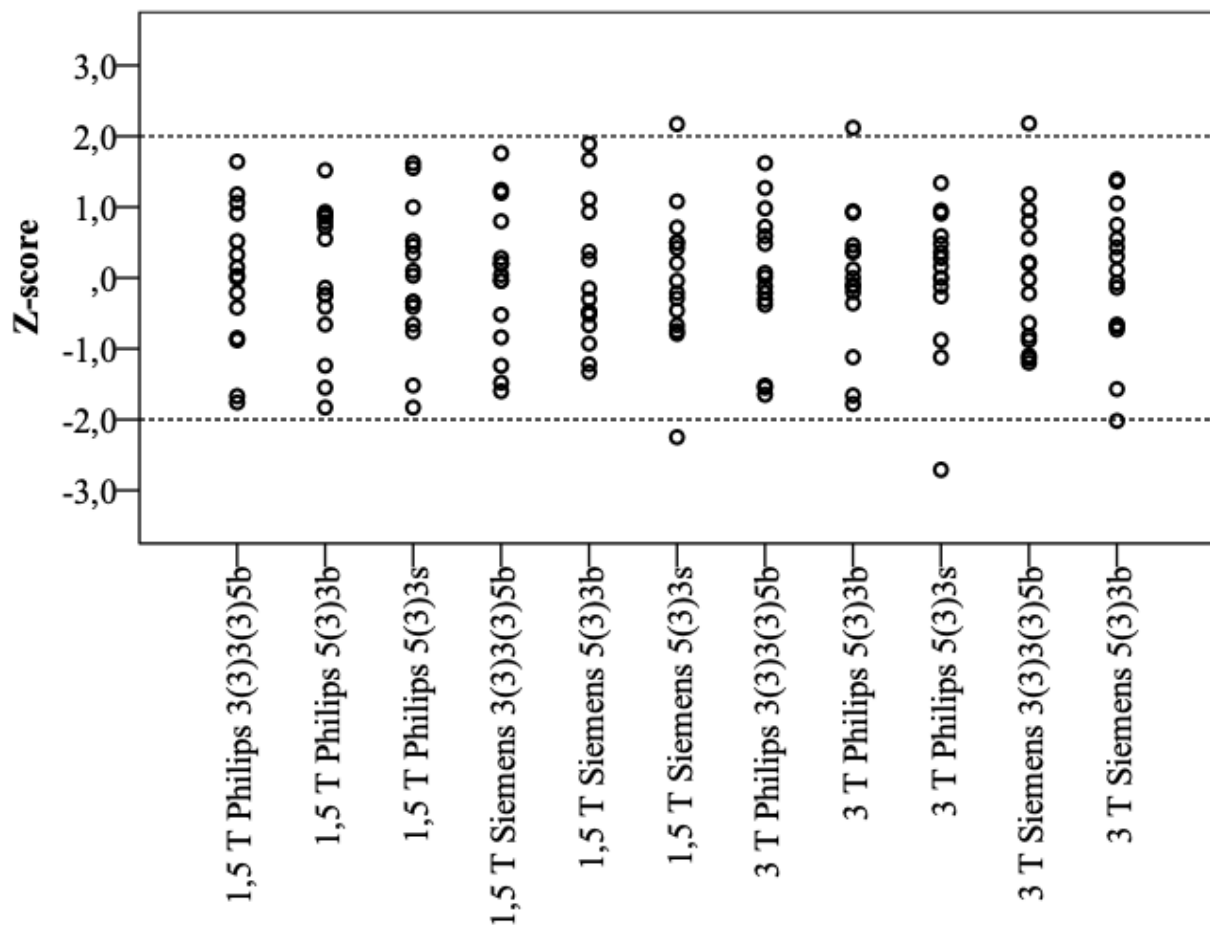


Abbildung 7: Z-Scores der nativen T1-Werte der 15 gesunden Probanden bei verschiedenen MRT-Systemen, Feldstärken und Aufnahme-Techniken. Die gestrichelten Linien markieren den Normwertebereich von -2,0 bis +2,0.

Insgesamt lagen sechs Z-Scores der gesunden Probanden außerhalb des definierten Normwertebereichs. Dies entspricht 3,6 % bei insgesamt 165 Z-Score-Werten.

Bei den sechs Z-Scores handelt es sich um die gleichen sechs Werte, die bereits bei den nativen T1-Werten herausgefallen waren.

Die Z-Scores waren durchgängig normalverteilt (siehe Tabelle 8). Damit war die Voraussetzung für paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben für jeden Vergleich gegeben.

Tabelle 8: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung der Z-Scores der 15 gesunden Probanden dargestellt in p-Werten.

MRT-System	MOLLI-Sequenzen					
	3(3)3(3)5b		5(3)3b		5(3)3s	
	SW-Test	KS-Test	SW-Test	KS-Test	SW-Test	KS-Test
1,5 T Philips	0,848	0,200	0,337	0,200	0,884	0,200
1,5 T Siemens	0,704	0,200	0,299	0,200	0,739	0,200
3 T Philips	0,417	0,200	0,538	0,200	0,064	0,121
3 T Siemens	0,351	0,200	0,664	0,200	-	-

SW-Test = Shapiro-Wilk-Test; KS-Test = Kolmogorov-Smirnov-Test

Vergleiche zwischen unterschiedlichen MOLLI bei demselben Hersteller und bei derselben Feldstärke

Bei Philips 1,5 T gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Z-Scores zwischen keiner der MOLLI: 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3b ($p=0,990$), 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3s ($p=0,959$) und 5(3)3b gegenüber 5(3)3s ($p=0,970$). Bei Philips 3 T gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Z-Scores zwischen keiner der MOLLI: 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3b ($p=0,994$), 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3s ($p=0,997$) und 5(3)3b gegenüber 5(3)3s ($p=0,997$).

Bei Siemens 1,5 T gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen keiner der MOLLI: 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3b ($p=0,973$), 3(3)3(3)5b gegenüber 5(3)3s ($p=0,976$) und 5(3)3b gegenüber 5(3)3s ($p=0,997$). Bei Siemens 3 T gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den MOLLI 3(3)3(3)5b und 5(3)3b ($p=0,999$).

Vergleiche derselben MOLLI zwischen verschiedenen Herstellern bei derselben Feldstärke

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Philips 1,5 T und Siemens 1,5 T beim Vergleich der MOLLI 3(3)3(3)5b ($p=0,990$), 5(3)3b ($p=0,973$) und 5(3)3s ($p=0,945$).

Ebenso wenig gab es signifikante Unterschiede zwischen Philips 3 T und Siemens 3 T beim Vergleich der MOLLIs 3(3)3(3)5b ($p=0,988$) und 5(3)3b ($p=0,984$).

Vergleiche derselben MOLLIs zwischen denselben Herstellern bei verschiedenen Feldstärken

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Philips 1,5 T und 3 T bei den MOLLIs 3(3)3(3)5b ($p=0,996$), 5(3)3b ($p=1,000$) und 5(3)3s ($p=0,966$).

Ebenso wenig gab es signifikante Unterschiede bei Siemens 1,5 T und 3 T beim Vergleich der MOLLIs 3(3)3(3)5b ($p=0,983$) und 5(3)3b ($p=0,988$) zwischen den Feldstärken.

Tabelle 9: Übersicht über die paarweisen t-Tests für unabhängige Stichproben der nativen T1-Werte und Z-Scores der 15 gesunden Probanden zwischen den MOLLI, Herstellern und Feldstärken mit einem adjustierten Signifikanzniveau von 0,0125 (für Ausnahmen siehe * in der Legende).

Paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben		p-Wert	
		Native T1-Werte	Z-Scores
Vergleiche zwischen unterschiedlichen MOLLI-Varianten bei demselben Hersteller und bei derselben Feldstärke			
3 T Philips 3(3)3(3)5b	3 T Philips 5(3)3b	0,001	0,994
3 T Philips 3(3)3(3)5b	3 T Philips 5(3)3s	<0,001	0,997
3 T Philips 5(3)3b	3 T Philips 5(3)3s	0,917	0,997
1,5 T Philips 3(3)3(3)5b	1,5 T Philips 5(3)3b	0,495	0,990
1,5 T Philips 3(3)3(3)5b	1,5 T Philips 5(3)3s	0,571	0,959
1,5 T Philips 5(3)3b	1,5 T Philips 5(3)3s	0,896	0,970
1,5 T Siemens 3(3)3(3)5b	1,5 T Siemens 5(3)3b	0,001	0,973
1,5 T Siemens 3(3)3(3)5b	1,5 T Siemens 5(3)3s	0,001	0,976
1,5 T Siemens 5(3)3b	1,5 T Siemens 5(3)3s	0,746	0,997
3 T Siemens 3(3)3(3)5b	3 T Siemens 5(3)3b	<0,001*	0,999*
Vergleiche derselben MOLLI-Varianten zwischen verschiedenen Herstellern bei derselben Feldstärken			
3 T Philips 3(3)3(3)5b	3 T Siemens 3 T 3(3)3(3)5b	0,062	0,988
3 T Philips 5(3)3b	3 T Siemens 3 T 5(3)3b	0,020	0,984
1,5 T Philips 3(3)3(3)5b	1,5 T Siemens 3(3)3(3)5b	0,001	0,990
1,5 T Philips 5(3)3b	1,5 T Siemens 5(3)3b	0,308	0,973
1,5 T Philips 5(3)3s	1,5 T Siemens 5(3)3s	0,213	0,945

Vergleiche derselben MOLLI-Varianten zwischen denselben Herstellern bei verschiedenen Feldstärke			
1,5 T Philips 3(3)3(3)5b	3 T Philips 3(3)3(3)5b	<0,001	0,996
1,5 T Philips 5(3)3b	3 T Philips 5(3)3b	<0,001	1,000
1,5 T Philips 5(3)3s	3 T Philips 5(3)3s	<0,001	0,966
1,5 T Siemens 3(3)3(3)5b	3 T Siemens 3(3)3(3)5b	<0,001	0,983
1,5 T Siemens 5(3)3b	3 T Siemens 5(3)3b	<0,001	0,988

* adjustiertes Signifikanzniveau von 0,0167 bei drei durchgeführten Vergleichen

7.2 Validierung des Z-Score-Mappings bei Patienten mit kardialer Amyloidose

7.2.1 Studienpopulation der Validierung: Charakteristika

Der Datensatz für 1,5 T Philips umfasste 26 Patienten mit kardialer Amyloidose. Von der Auswertung wurde ein Patient aufgrund zu schlechter Bildqualität der T1-Map ausgeschlossen. So betrug das Alter bei den eingeschlossenen 25 Patienten mit kardialer Amyloidose (9 Frauen, 16 Männer) durchschnittlich 66 Jahre \pm 10 Jahre und bei den 14 gesunden Probanden (7 Frauen, 7 Männer) 53 Jahre \pm 7 Jahre bei 1,5 T Philips.

Bei 3 T Philips hatten die 13 Patienten mit kardialer Amyloidose (alle Männer) ein durchschnittliches Alter von 68 Jahren \pm 12 Jahre und die 16 gesunden Probanden (5 Frauen, 11 Männer) ein durchschnittliches Alter von 54 Jahren \pm 3 Jahre.

Die Herzfrequenz betrug bei den gesunden Probanden im Durchschnitt bei 1,5 T Philips 61 (\pm 12) und bei 3 T 62 (\pm 10) Schläge pro Minute. Bei den Patienten mit kardialer Amyloidose lag sie bei 1,5 T Philips bei 70 (\pm 14) und bei 3 T bei 66 (\pm 8) Schläge pro Minute.

7.2.2 Datenauswertung der Validierung: Native T1-Werte

Die Ergebnisse der Bildanalyse der nativen T1-Maps sind in Tabelle 10 und Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 10: Septale native T1-Werte in Millisekunden der gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose. Normwerte wurden als ± 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der jeweiligen gesunden Probandengruppe für Philips 1,5 T und 3 T definiert.

MRT-System	Teilnehmer	MOLLI			
		MW \pm SD	NW	Min – Max	Blut
1,5 T Philips	Probanden (n=14)	991 \pm 28	935 – 1047	952 – 1042	1576
	Patienten (n=25)	1141 \pm 61		1029 – 1251	1619
3 T Philips	Probanden (n=16)	1249 \pm 33	1183 – 1315	1201 - 1314	1840
	Patienten (n=13)	1412 \pm 59		1323 – 1526	1892

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; NW = Normwertebereich; Min = Minimum;
Max = Maximum; Blut = Mittelwert der nativen Blut-T1-Werte

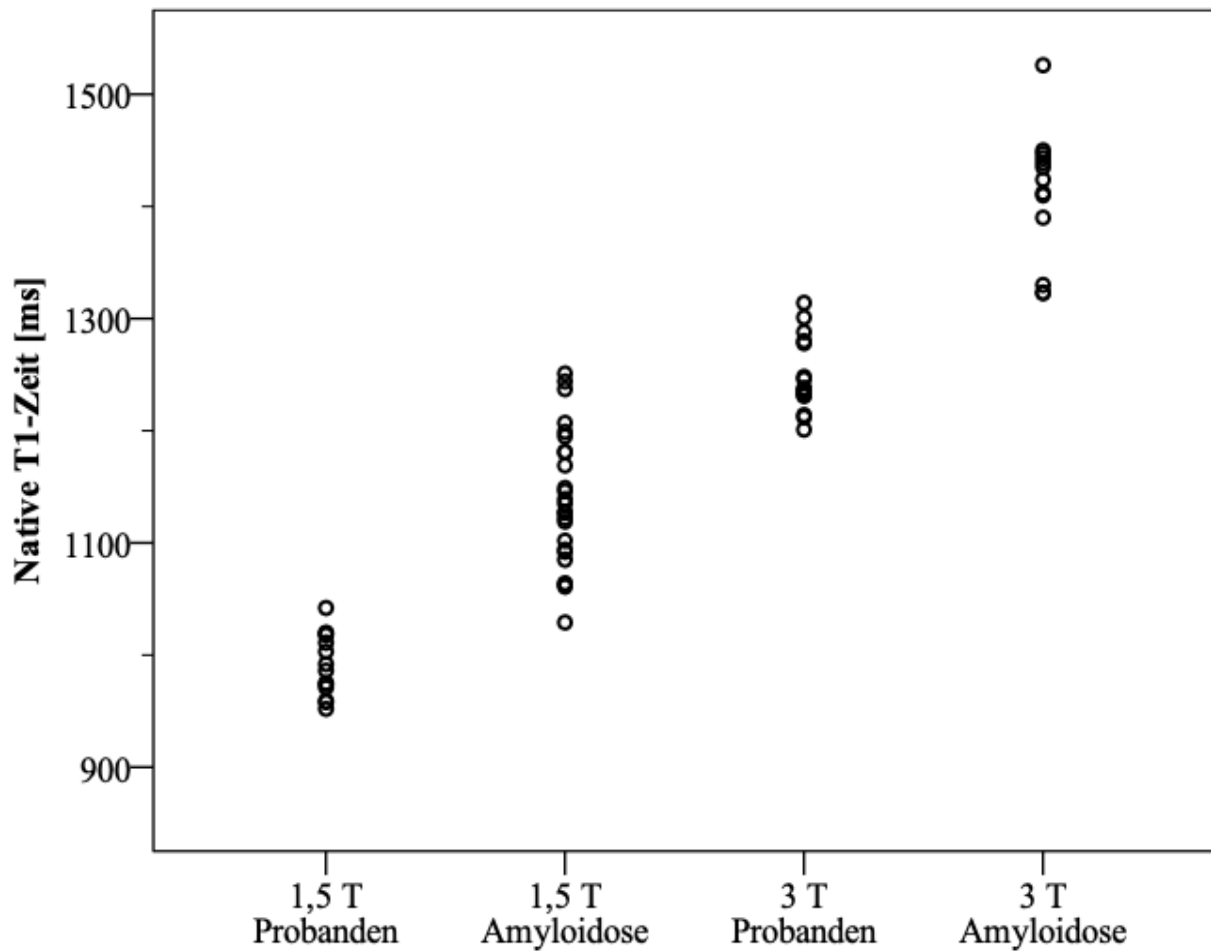


Abbildung 8: Septale native T1-Werte der gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose bei 1,5 T und 3 T Philips.

Die Standardabweichungen der nativen T1-Werte der gesunden Probanden betragen 28 ms bei 1,5 T und 33 ms bei 3 T. Der Variationskoeffizient basierend auf nativen T1-Ergebnissen der gesunden Probanden aus Tabelle 10 war 2,8 % bei 1,5 T und 2,6 % bei 3 T Philips.

Es lag eine Normalverteilung bei allen nativen T1-Werten sowohl bei den gesunden Probanden als auch den Amyloidose-Patienten bei 1,5 T und 3 T vor (siehe Tabelle 11). Damit war die Voraussetzung für paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben für jeden Vergleich gegeben.

Tabelle 11: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung der nativen T1-Werte der Probanden und Patienten dargestellt in p-Werten.

MRT-System	Teilnehmer	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
1,5 T Philips	Probanden (n=14)	0,520	0,200
	Patienten (n=25)	0,738	0,200
3 T Philips	Probanden (n=16)	0,189	0,078
	Patienten (n=13)	0,151	0,200

Die nativen T1-Werte von den gesunden Probanden unterschieden sich signifikant zwischen 1,5 T und 3 T ($p < 0,001$).

Ebenso unterschieden sich die nativen T1-Werte der Patienten mit kardialer Amyloidose signifikant zwischen 1,5 T und 3 T ($p < 0,001$).

Gleichfalls unterschieden sich die T1-Werte zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose signifikant bei 1,5 T ($p < 0,001$).

Weiter unterschieden sich die nativen T1-Werte signifikant zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose bei 3 T ($p < 0,001$).

Eine Übersicht ist in Tabelle 14 dargestellt.

Bei 1,5 T reichten die aus dem Probandenkollektiv bestimmten Normwertegrenzen der nativen T1-Werte von 935 bis 1047 ms, während die Spannweite der Patienten von 1029 bis 1251 ms ging. Dabei unterschritt eine Patientin mit kardialer Amyloidose die obere Normwertgrenze mit einem nativen T1-Wert von 1029 ms. Alle T1-Werte der gesunden Probanden lagen innerhalb der Grenzen des Normwertebereichs. Daraus ergibt sich bei insgesamt 14 gesunden Probanden und 25 Amyloidose-Patienten eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 1,00.

Bei 3 T reichten die Normwertegrenzen der nativen T1-Werte von 1183 bis 1315 ms, während die Spannweite der Patienten von 1323 bis 1526 ms ging. Es kam zu keiner Überlappung zwischen dem Normwertebereich der gesunden Probanden und den Werten der Patienten. Alle nativen T1-Werte der gesunden Probanden lagen innerhalb der Grenzen des Normwertebereichs.

Daraus ergibt sich bei 16 gesunden Probanden und 13 Amyloidose-Patienten eine Sensitivität und Spezifität von je 1,00.

7.2.3 Datenauswertung der Validierung: Z-Scores

Die nativen T1-Maps der gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose wurden in Z-Score-Maps transformiert. Es finden sich zwei beispielhafte Z-Score-Maps von zwei Amyloidose-Patienten in Abbildung 9.

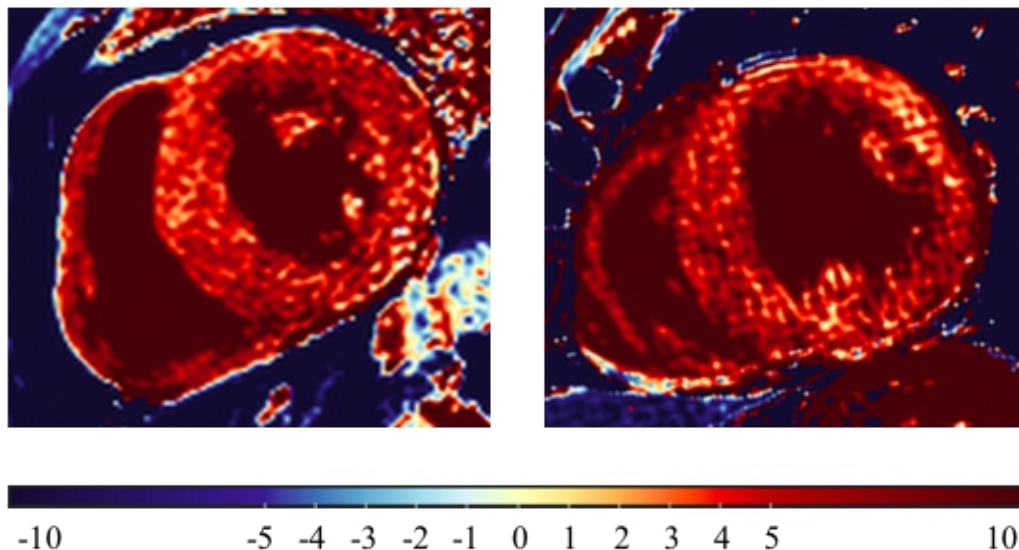


Abbildung 9: Z-Score-Maps in mittventrikulärer Kurzachsaufnahme mit divergierender Farbskala von zwei Patienten mit kardialer Amyloidose.

Links: 66-jähriger, männlicher Patient bei 1,5 T Philips mit einem septalen Z-Score von 4,6.

Rechts: 78-jähriger, männlicher Patient bei 3 T Philips mit einem septalen Z-Score von 4,9.

Die Ergebnisse der Z-Scores von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose finden sich in Tabelle 12 und Abbildung 10.

Tabelle 12: Z-Scores der septalen nativen T1-Werte der gesunden Probanden und der Patienten mit kardialer Amyloidose bei 1,5 T und 3 T Philips.

MRT-System	Teilnehmer	Z-Score	
		MW ± SD	Min – Max
1,5 T Philips	Probanden (n=14)	0,02 ± 1,00	-1,39 – 1,82
	Patienten (n=25)	5,35 ± 2,16	1,36 – 9,29
3 T Philips	Probanden (n=16)	0,01 ± 1,00	-1,45 - 1,97
	Patienten (n=13)	4,93 ± 1,77	2,24 – 8,39

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum

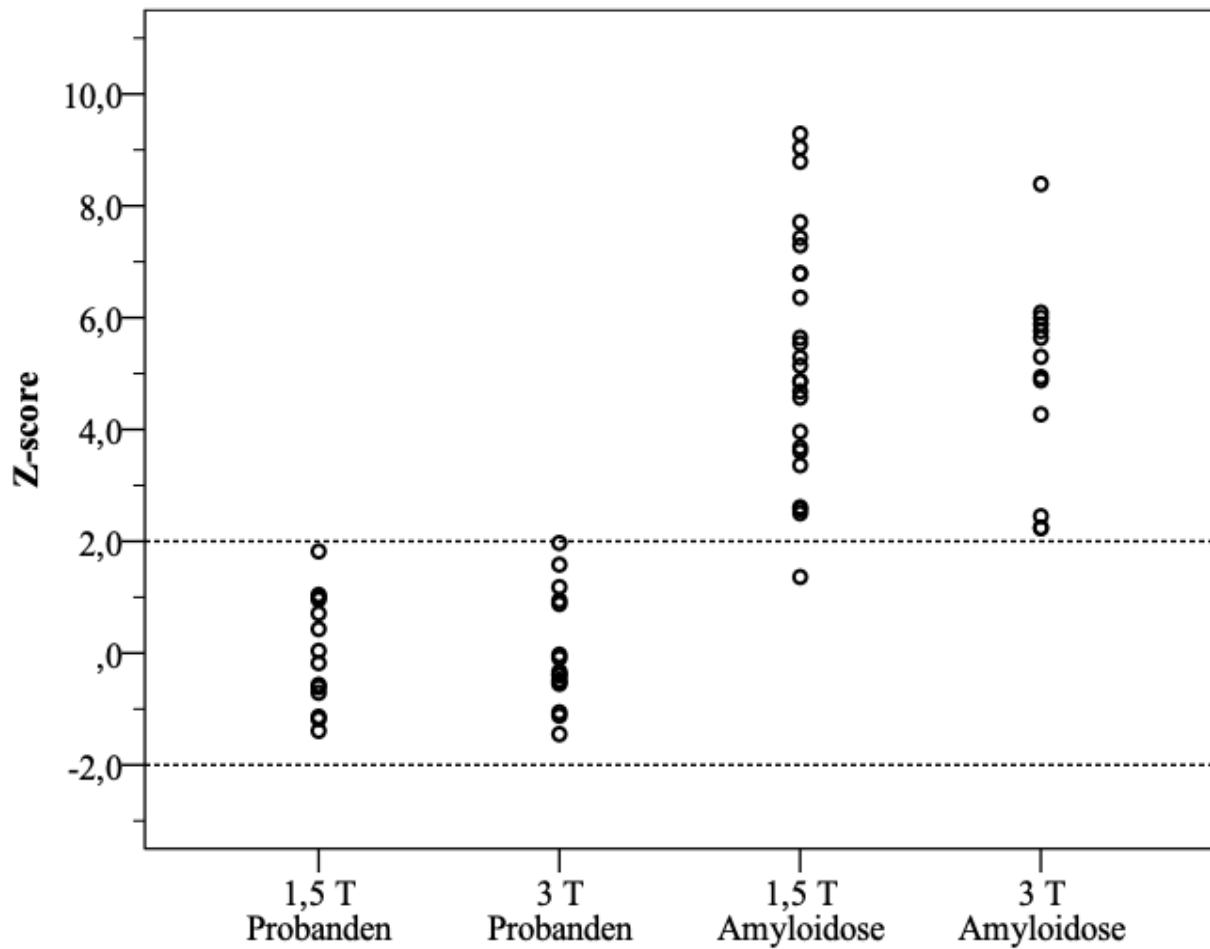


Abbildung 10: Z-Scores der nativen T1-Werte der gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose bei 1,5 T und 3 T Philips. Die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Grenze des Normwertebereichs bei einem Z-Score von +2,0 beziehungsweise -2,0.

Es lag eine Normalverteilung für die Z-Scores bei 1,5 T und 3 T Philips sowohl für die gesunden Probanden als auch für die Patienten mit kardialer Amyloidose vor (siehe Tabelle 13). Damit war die Voraussetzung für paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben für jeden Vergleich gegeben.

Tabelle 13: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung der Z-Scores der Probanden und Patienten dargestellt in p-Werten.

MRT-System	Teilnehmer	Shapiro-Wilk-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
1,5 T Philips	Probanden (n=14)	0,525	0,200
	Patienten (n=25)	0,736	0,200
3 T Philips	Probanden (n=16)	0,190	0,077
	Patienten (n=13)	0,150	0,200

Die Z-Scores von gesunden Probanden zwischen 1,5 T und 3 T waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,985$).

Ebenso unterschieden sich die Z-Scores der Amyloidose-Patienten nicht signifikant zwischen 1,5 T und bei 3 T ($p=0,552$).

Dagegen war der Unterschied zwischen Probanden und Patienten signifikant bei 1,5 T ($p<0,001$) und bei 3 T ($p<0,001$).

Tabelle 14: Übersicht über die paarweisen Vergleiche der nativen T1-Werte und Z-Scores.

Paarweise t-Tests für unabhängige Stichproben		p-Wert	
		Native T1-Werte	Z-Scores
1,5 T Probanden	3 T Probanden	<0,001	0,985
1,5 T Patienten	3 T Patienten	<0,001	0,552
1,5 T Probanden	1,5 T Patienten	<0,001	<0,001
3 T Probanden	3 T Patienten	<0,001	<0,001

Bei den Z-Scores wurde der Normwertebereich als innerhalb von -2,0 und +2,0 liegend definiert. Bei 1,5 T reichte die Spannweite der Z-Scores bei den Patienten von 1,36 bis 9,29. Dabei unterschritt eine Patientin mit kardialer Amyloidose die obere Normwertgrenze mit einem Z-Score von 1,36. Dabei handelte es sich um dieselbe Patientin, die bereits bei den nativen T1-Werten bei 1,5 T Philips die obere Normwertgrenze unterschritt. Alle Z-Scores der gesunden Probanden lagen innerhalb der Grenzen des Normwertebereichs. Daraus ergab sich bei insgesamt 14 gesunden Probanden und 25 Amyloidose-Patienten eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 1,00.

Bei 3 T ging die Spannweite der Z-Scores bei den Patienten von 2,24 bis 8,39. Es kam zu keiner Überlappung zwischen dem Normwertebereich der gesunden Probanden und den Werten der Patienten. Alle Z-Scores der gesunden Probanden lagen innerhalb der Grenzen des Normwertebereichs. Daraus ergab sich bei 16 gesunden Probanden und 13 Amyloidose-Patienten eine Sensitivität von Spezifität von 1,00.

Aus Tabelle 15 ergibt sich, dass natives T1- und Z-Score-Mapping dieselbe Sensitivität und Spezifität besitzen.

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität bei 1,5 T und 3 T Philips: natives T1- und Z-Score-Mapping bei der Differenzierung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose.

Methode	Feldstärke	Sensitivität	Spezifität
Natives T1-Mapping	1,5 T	0,96	1,00
	3 T	1,00	1,00
Z-Score-Mapping	1,5 T	0,96	1,00
	3 T	1,00	1,00

8. Diskussion

Natives kardiales T1-Mapping bietet die Möglichkeit, das Herzgewebe quantitativ und nicht-invasiv zu charakterisieren. Ein limitierender Faktor bei der Vergleichbarkeit ist jedoch, dass native T1-Werte abhängig von den Aufnahmetechniken variieren.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob sich native T1-Werte mittels Z-Scores standardisieren lassen und ob Z-Score-Mapping dieselbe diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose wie natives T1-Mapping besitzt.

8.1 Evaluierung des Z-Score-Mappings

Anhand derselben 15 gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass sich die nativen T1-Werte je nach Hersteller, Feldstärke und MOLLI-Sequenz unterscheiden. Die Anzahl der Probanden orientierte sich dabei an früheren Arbeiten zur Erstellung von Normwerten und zu Methodikvergleichen (17) und stimmt mit den Empfehlungen des aktuellen Konsenspapiers der SCMR von 2017 überein (18).

Die heterogenen Ergebnisse bei den generierten nativen T1-Normwerten stehen dabei im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen Problematik, dass sich native T1-Werte abhängig von der Mapping-Methode, dem Hersteller und der Feldstärke unterscheiden (12,15,22,23). Durch die Umwandlung in Z-Scores konnten diese Differenzen eliminiert werden und die nativen T1-Werte standardisiert und vergleichbar gemacht werden. Nach Transformation in Z-Scores bestand somit zum Beispiel kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Ergebnissen einer MOLLI 3(3)3(3)5b von einem 3 T Siemens-System und einer MOLLI 5(3)3s von einem 1,5 T Philips-System.

Der Mittelwert der Z-Scores betrug annähernd null beziehungsweise die Standardabweichung eins. Während die Z-Scores insgesamt zwischen -2,71 und +2,17 rangierten, lagen lediglich sechs von allen 165 erstellten Z-Score-Werten außerhalb des von -2,0 bis +2,0 reichenden Normwertebereichs. Entsprechend lagen 96,4 % aller generierten Z-Scores innerhalb der Spanne der Normalwerte. Folglich kann von einer erfolgreichen Transformation in eine

Standardnormalverteilung anhand der Z-Score-Formel ausgegangen werden.

Die Streuung von nativen T1-Werten spiegelt sich in der Standardabweichung vom Mittelwert wider und repräsentiert die Reproduzierbarkeit einer Methode. Der Variationskoeffizient stellt dabei die Standardabweichung ins Verhältnis zum Mittelwert und kann die Streuung einer Methode unabhängig von den absoluten Zahlengrößen in Prozent wiedergeben, wodurch sich eine bessere Vergleichbarkeit ergibt.

Die Standardabweichungen bewegten sich bei 1,5 T zwischen 24 und 33 ms und bei 3 T bei vier Varianten zwischen 44 und 58 ms, nämlich bei 3 T Philips mit den MOLLI 5(3)3b und 5(3)3s und bei 3 T Siemens mit 3(3)3(3)5b und 5(3)3b. Bei 3 T Philips bei der MOLLI 3(3)3(3)5b betrug die Standardabweichung jedoch 97 ms.

Dabei betrug der Variationskoeffizient bei allen Varianten weniger als 5 %, außer bei 3 T Philips mit der MOLLI 3(3)3(3)5b, bei der er bei 8,5 % lag (siehe Tabellen 4 und 5).

Aufgrund einer unzureichenden Erholungszeit zwischen den Inversionsimpulsen war es zu erwarten gewesen, dass die MOLLI-3(3)3(3)5-Sequenz ungenauer sein würde als das MOLLI-5(3)3-Schema (11). Allerdings blieb dabei unklar, warum dies nur bei 3 T Philips der Fall war. Es konnten keine technischen Ursachen für die breite Streuung der nativen T1-Werte bei dieser spezifischen Variante ermittelt werden. Ebenso wenig konnte das Phänomen durch Unterschiede in der Herzfrequenz bei den gesunden Probanden während der verschiedenen Aufnahmen erklärt werden.

Die fehlende Präzision einer nativen T1-Mapping-Methode setzt sich direkt auch bei den Z-Scores fort. Eine hohe Standardabweichung der zugrunde liegenden nativen T1-Werte bei der Erstellung von Normwerten mindert nicht nur die diagnostische Genauigkeit des nativen T1-Mappings, sondern konsekutiv auch die des Z-Score-Mappings. Da der Normwertebereich anhand von Mittelwert und Standardabweichung der nativen T1-Werte definiert wird, sind bei einer hohen Standardabweichung sehr hohe oder sehr niedrige Werte nötig, damit diese außerhalb des Normwertebereichs fallen und so detektiert werden können. Pathologien, die kleinere Veränderungen der T1-Zeiten hervorrufen, können bei großer Standardabweichung daher nur schwer oder gar nicht identifiziert werden.

Bei der Z-Score-Map für 3 T Philips bei der MOLLI 3(3)3(3)5b hatte die hohe

Standardabweichung zur Folge, dass die relative Differenz der Z-Scores zwischen Myokard und Blut geringer ausfiel. So kam es bei der Visualisierung der Z-Score-Map zu einer Verschiebung des Farbniveaus im Vergleich zu den übrigen Z-Score-Maps (siehe Abbildung 6).

Diese Auffälligkeit unterstreicht die Wichtigkeit einer sorgfältigen Erstellung von validen Normwerten anhand eines gesunden Normkollektivs für einen spezifischen Standort, da sich ein Mangel an diagnostischer Genauigkeit bei den nativen T1-Werten auch in einer Ungenauigkeit bei den Z-Scores fortsetzt. Sollte eine breite Streuung bei den nativen T1-Normwerten unkritisch der Berechnung von Z-Scores zugrunde gelegt werden, besteht die Gefahr, dass die diagnostische Unschärfe einer Methode nach der Transformation in die standardisierte Form von Z-Scores nicht mehr ersichtlich ist, da man dem stets von -2,0 bis +2,0 reichenden Normwertebereich der Z-Scores die hohe zugrunde liegende Streuung nicht mehr ansieht.

Potenziell bedarf es daher klarer, einheitlicher Empfehlungen bezüglich der maximalen Standardabweichung vom Mittelwert beziehungsweise des maximalen Variationskoeffizientens von Normkollektiven, um die diagnostische Qualität des nativen T1- und damit Z-Score-Mappings zu garantieren.

Eine Alternative zur Standardisierung von nativen T1-Werten könnte der Einsatz von genormten Phantomen sein (55,56), welche definierte konstante T1-Werte für eine standortspezifische T1-Mapping-Methode haben. Die generierten Ergebnisse einer nativen T1-Map könnten dann mathematisch ins Verhältnis zu den standardisierten Phantomwerten gesetzt werden. Allerdings würde bei dieser Herangehensweise im Gegensatz zu einer zusätzlichen Installation eines Z-Score-Plugins ein kostspieliger Erwerb von Hardware nötig sein.

Grundsätzlich bleiben jedoch auch beim Gebrauch von Z-Score-Mapping Qualitätskontrollen nötig, um sicherzugehen, dass sich seit der Erstellung der standortspezifischen Normwerte keine systematischen Abweichungen bei den Bildaufnahmeparametern des MRT-Systems vollzogen haben. Dies kann entweder durch regelmäßige Verifizierung, Neuerstellung lokaler Normwerte oder mittels phantombasierter Kontrollmessungen realisiert werden.

Derzeit wird empfohlen, derartige Qualitätskontrollen anhand von Phantomen alle drei Monate

oder bei Veränderungen der Hardware- oder Softwarekomponenten des verwendeten MRT-Systems durchzuführen (18).

8.2 Validierung des Z-Score-Mappings

Anhand von zwei Gruppen von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose konnte gezeigt werden, dass sich Unterschiede bei den nativen T1-Werten zwischen den Feldstärken durch Z-Scores eliminieren ließen, während die Differenzen zwischen Probanden und Patienten bestehen blieben. Dabei zeigten sowohl natives T1- als auch Z-Score-Mapping eine Sensitivität zur Detektion einer kardialen Amyloidose von 96 % bei 1,5 T und 100 % bei 3 T, während die Spezifität bei beiden Feldstärken bei 100 % lag. Somit boten beide Techniken dieselbe diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose.

Durch den Einsatz von Z-Score-Mapping wird es möglich, die Ergebnisse von nativen T1-Maps unterschiedlicher Hard- und Softwarekombinationen zu vergleichen. Z-Scores verändern dabei nicht die diagnostische Genauigkeit einer Methode, sondern behalten diese bei, wodurch sie zu einer standardisierten Ergebnisdokumentation von nativen T1-Werten beitragen können.

Im Kontext internationaler Forschung könnten Z-Scores auf diese Weise zu einer Weiterentwicklung des nativen T1-Mappings beitragen, da sie eine praktische Art und Weise der Standardisierung bieten, durch welche die Ergebnisse verschiedener Zentren vergleichbar werden.

Da Z-Score-Mapping letztendlich eine Post-Processing-Methode darstellt und unabhängig von der Aufnahmetechnik angewendet werden kann, ist auch eine nachträgliche Zusammenführung bereits bestehender Datenbestände denkbar.

So fordert bereits das Konsenspapier der SCMR von 2017, dass alle zukünftigen Studienergebnisse neben den absoluten T1-Werten und dem entsprechenden lokalen Normwertebereich auch in Z-Scores wiedergegeben werden (18).

Ebenfalls könnten auch die Z-Score-Befunde eines individuellen Patienten nach einer Überweisung an ein anderes Zentrum weiterhin standortunabhängig interpretiert werden.

Insgesamt konnten die Ziele dieser Arbeit erreicht werden: Es wurde gezeigt, dass natives T1-Mapping ein heterogenes Bild an Normwerten generiert und sich diese Ergebnisse mittels Z-Scores erfolgreich in eine Standardnormalverteilung überführen lassen, wodurch die Differenzen eliminiert werden können. Zudem konnte demonstriert werden, dass natives T1- und Z-Score-Mapping dieselbe diagnostische Genauigkeit bei der Differenzierung von gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose aufweisen.

8.3 Limitationen des Studienkonzepts und Ausblick

Ursprünglich war der Einschluss von Patienten mit kardialer Amyloidose geplant gewesen, die analog zu den gesunden Probanden des Evaluierungsschritts die MRT-Untersuchungen an den Standorten DHZB, Berlin-Buch und Diagnostikum Berlin hätten durchlaufen sollen. Dies hätte den Vorteil eines einheitlichen Vergleichs zwischen Evaluierung und Validierung geboten. So wäre es möglich gewesen, weitere Aussagen zu den Unterschieden der verschiedenen MOLLIs, Hersteller und Feldstärken sowie zur diagnostischen Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping zu treffen. Dies hätte auch im Kontrast zu dem Datensatz des Amyloidose-Zentrums in Heidelberg gestanden, bei dem jeweils zwei unterschiedliche Gruppen pro Feldstärke von Probanden und Patienten untersucht und verglichen wurden.

Die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl an Patienten mit kardialer Amyloidose aus dem Register des DHZB gestaltete sich jedoch schwieriger als erwartet. Hauptgründe hierfür waren eine fehlende Teilnahmebereitschaft beziehungsweise -fähigkeit aufgrund fortgeschrittener Krankheitsstadien, welche den Transport sowie die Untersuchungen an verschiedenen Standorten aus medizinischer Sicht unverantwortbar machten.

Des Weiteren wurde der Fokus in dieser Arbeit ausschließlich auf das Krankheitsbild der kardialen ATTR-Amyloidose zur Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping gelegt. Obwohl die langen nativen T1-Zeiten prominenter bei der AL-Amyloidose sind (46), weist bekanntermaßen auch die kardiale ATTR-Amyloidose eine sehr ausgeprägte Verlängerung der nativen T1-Werte auf (42,45–48), was eine gute Abgrenzbarkeit zu anderen Pathologien und zu gesundem Gewebe ermöglicht (46,47). Daher eignete sie sich als gutes Exempel, um die Standardisierung von nativem T1-Mapping eindrücklich zu

demonstrieren.

Zukünftig werden jedoch weitere Studien notwendig sein, um die diagnostische Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping auch bei Pathologien mit subtileren Veränderungen des Myokards zu evaluieren.

Insbesondere bedarf es der Untersuchung von Patienten mit anderen kardialen Speichererkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Fabry oder Häm siderose. Im Gegensatz zur Amyloidose führen diese zu einer Senkung der nativen T1-Werte und damit absehbar zu negativen Z-Scores, anhand derer man die Standardisierung sowie die diagnostische Genauigkeit von nativem T1- und Z-Score-Mapping tiefergehender validieren könnte.

Weiterhin sollte die Z-Score-Methode anhand weiterer Mapping-Methoden evaluiert werden, wie zum Beispiel mit den Aufnahmemethoden ShMOLLI (57), SASHA (58) und SAPHIRE (59). Ebenso könnten Z-Scores zur Standardisierung bei der Anwendung von T2-Mapping zur Quantifizierung des Myokards bei inflammatorischen und ödematösen Prozessen beitragen, welches ebenfalls eine Abhängigkeit von spezifischen Aufnahmebedingungen zeigt (60,61).

Insgesamt bedarf es einer breiten, multizentrischen Validierung des Z-Score-Mappings mit größeren Probanden- und Patientenkollektiven. Auf diese Weise könnten große Datenbanken erstellt werden mit alters- und geschlechtsspezifischen T1- und damit Z-Score-Normwerten. Dies wird weniger eine Rolle spielen bei Krankheiten mit einer ausgeprägten Veränderung der nativen T1-Werte als bei Pathologien mit subtileren T1-Veränderungen, wie beispielsweise bei der Detektion einer diffusen myokardialen Fibrose.

Durch die praktische Möglichkeit einer Standardisierung unabhängig von den standortspezifischen Einflussfaktoren könnte natives T1-Mapping so den Sprung von der Forschung in den klinischen Alltag schaffen.

Dabei hat natives T1-Mapping als diagnostisches und prognostisches Werkzeug das Potenzial, risikoreiche Myokardbiopsien zu ersetzen, individuelle Krankheitsverläufe von Patienten über die Zeit zu beurteilen, Therapiekonzepte zu steuern sowie die Wirksamkeit neuer Medikamentenentwicklungen zu evaluieren (7,26).

Beispielsweise könnte es die Einführung neuer Medikamente für Patienten mit kardialer Amyloidose voranbringen (62), bei Patienten mit kardialer Siderose komplementär zum diagnostischen Goldstandard der T2*-gewichteten Messungen eine bessere Steuerung einer

Chelat-Therapie ermöglichen (63) oder bei Patienten mit Morbus Fabry die genaue Lenkung einer Enzyersatztherapie erlauben (8,64).

Voraussetzung für den Einsatz von Z-Scores in der klinischen Praxis ist eine gute Integrierbarkeit in den Arbeitsablauf, so wie es in dieser Arbeit mittels des Z-Score-Moduls für das Bildbearbeitungsprogramm von CVI42 realisiert wurde. Ähnliche Plugins werden auch für andere Programme zur kardialen Bildanalyse nötig sein.

Für die standardmäßige Etablierung von Z-Score-Mapping zur Analyse nativer T1-Werte wird es neben der Generierung von validen standortspezifischen Normwerten die multizentrische Evaluierung an einem breiten Spektrum von Pathologien mit veränderten T1-Zeiten bedürfen.

9. Zusammenfassung

Natives T1-Mapping erlaubt die quantitative, nicht-invasive Charakterisierung des Myokards.

Normwerte sind jedoch abhängig von den standortspezifischen MRT-Systemen und Aufnahmeparametern, wodurch die Vergleichbarkeit limitiert wird.

Z-Scores sind Vielfache der Standardabweichung des Mittelwerts eines Normalkollektivs.

Im ersten Schritt wurde gezeigt, dass sich native T1-Werte abhängig von verschiedenen MOLLI-Sequenzen, Herstellern und Feldstärken unterscheiden. Z-Scores ermöglichen hier eine Standardisierung über diese Einflussfaktoren hinweg. Allerdings sind Z-Scores abhängig von der Präzision der zuvor generierten Normwerte für ein spezifisches System.

Die kardiale Amyloidose führt durch Proteinablagerungen im Herzen aufgrund von Veränderungen der myokardialen Gewebeeigenschaften zu Verlängerungen der nativen T1-Werte.

Im zweiten Schritt wurde gezeigt, dass sich die nativen T1-Werte innerhalb des Probanden- und innerhalb des Patientenkollektivs bei verschiedenen Feldstärken unterscheiden. Ebenso unterscheiden sich die nativen T1-Werte zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialer Amyloidose. Z-Scores konnten die von der Feldstärke abhängigen Unterschiede innerhalb der jeweiligen Kollektive eliminieren, während die Differenzen zwischen Probanden und Patienten bestehen blieben. Bei der Differenzierung von gesunden Probanden und Amyloidose-Patienten hatten sowohl natives T1- als auch Z-Score-Mapping eine Sensitivität von 96 % bei 1,5 T und 100 % bei 3 T, während die Spezifität bei beiden Feldstärken 100 % betrug. Damit zeigten natives T1- und Z-Score-Mapping dieselbe diagnostische Genauigkeit. Schlussfolgernd ermöglicht Z-Score-Mapping eine Standardisierung der nativen T1-Ergebnisse von unterschiedlichen MRT-Systemen bei gleicher diagnostischer Genauigkeit wie natives T1-Mapping.

10. Literaturverzeichnis

1. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614–62.
2. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5(3):246–55.
3. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part 1. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):71.
4. 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*. 2016;18(1):6.
5. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 Mapping: Techniques and Potential Applications. *RadioGraphics*. 2014;34(2):377–95.
6. Schelbert EB, Messroghli DR. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology*. 2016;278(3):658–76.
7. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):89.
8. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Neubauer S, Elliott PM, Moon JC. Identification and assessment of anderson-fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013 May 1;6(3):392–8.

9. Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, Banypersad SM, White SK, Flett AS, Robson MD, Neubauer S, Ariti C, Arai A, Kellman P, Yamamura J, Schoennagel BP, Shah F, Davis B, Trompeter S, Walker M, Porter J, Moon JC. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;41(6):1505–11.
10. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *JCMG*. 2011;4(11):1206–16.
11. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014 Jan;16(1):2.
12. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA. T1 mapping of the myocardium: Intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):1.
13. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes DA, McKenna WJ, Taylor AM, Hausenloy DJ, Hawkins PN, Elliott PM, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98(19):1436–41.
14. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004 Jul;52(1):141–6.
15. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16.
16. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, Hofman MB, Sado DM, Maestrini V, White SK, Lazdam M, Karamitsos T, Moon JC,

- Neubauer S, Leeson P, Robson MD. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):1.
17. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivanathan MU. Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):1004–12.
18. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, Van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–24.
19. Roy C, Slimani A, De Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, Pouleur AC, Gerber BL. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2*and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–12.
20. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, Niendorf T, Schulz-Menger J. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: Reference values, influencing factors and implications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):53.
21. Vassiliou V, Heng EL, Nyktari E, Greiser A, Firmin D, Pennell DJ, Gatehouse P, Prasad SK. Effect of temperature and heart rate variability on Phantom T1 maps. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1):1–2.
22. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):1–33.

23. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R. Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. *Radiology*. 2014;272(3):683–9.
24. Piechnik SK, Ferreira V, Lewandowski AJ, Ntusi N, Sado D, Maestrini V, White SK, Lazdam M, Banerjee R, Hofman MB, Moon J, Neubauer S, Leeson P, Robson MD. Age and gender dependence of pre-contrast T1-relaxation times in normal human myocardium at 1.5T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(Suppl1):P221.
25. Liu CY, Liu Y-C WC. Evaluation of Age-Related Interstitial Myocardial Fibrosis With Cardiac Magnetic Resonance Contrast- Enhanced T1 Mapping. 2014;62(14):1–16.
26. Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(4):415–30.
27. Liu JM, Liu A, Leal J, McMillan F, Francis J, Greiser A, Rider OJ, Myerson S, Neubauer S, Ferreira VM, Piechnik SK. Measurement of myocardial native T1 in cardiovascular diseases and norm in 1291 subjects. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–10.
28. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Mystery of the Z-Score. *Aorta*. 2016;4(4):124–30.
29. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(2):e000364.
30. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047–60.
31. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(12):1323–41.
32. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, Quellard N, Lacombe C, Goujon J-M, Lavergne D, Abraham J, Touchard G, Fermand J-P, Jaccard A,

- monoclonales C national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines. *Al amyloidosis*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7:54.
33. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Schmidt HHJ, Merlini G. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2451–66.
34. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008 Jan 1;40(3):232–9.
35. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(11):1095–102.
36. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzembichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008;118(17):1722–8.
37. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, Wechalekar A, Gibbs SDJ, Venner CP, Wassef N, McCarthy CA, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hawkins PN, Gillmore JD, Lachmann HJ. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):1–12.
38. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362–9.
39. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S,

- Johnson GB, Glaudemans AWJM, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12.
40. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, Maestrini V, Barcella W, Rosmini S, Bulluck H, Sayed RH, Patel K, Mamhood S, Bucciarelli-Ducci C, Whelan CJ, Herrey AS, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Manisty CH, Schelbert EB, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570–9.
41. Barison A, Aquaro GD, Pugliese NR, Cappelli F, Chiappino S, Vergaro G, Mirizzi G, Todiere G, Passino C, Masci PG, Perfetto F, Emdin M. Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(5):605–14.
42. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, Piechnik SK, Whelan CJ, Herrey AS, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Moon JC. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *European Heart Journal*. 2015;36(4):244–51.
43. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, Kotecha T, Francis R, Hutt DF, Rezk T, Rosmini S, Quarta CC, Whelan CJ, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(4):466–77.
44. Banyersad SM, Sado DM, Flett AS, Gibbs SDJ, Pinney JH, Maestrini V, Cox AT, Fontana M, Whelan CJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Moon JC. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: An equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(1):34–9.

45. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):488–97.
46. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, Pica S, Castelletti S, Piechnik SK, Robson MD, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hutt DF, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Whelan CJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):157–65.
47. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado D, White SK, Bulluck H, Herrey AS, Hawkins PN, Moon J. AL and ATTR cardiac amyloid are different: native T1 mapping and ECV detect different biology. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(Suppl 1):P341.
48. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Maestrini V, Lane T, Gilbertson JA, Hutt DF, Lachmann HJ, Whelan CJ, Wechalekar AD, Herrey AS, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology*. 2015;277(2):388–97.
49. Treibel TA, Kozor R, Menacho K, Castelletti S, Bulluck H, Rosmini S, Nordin S, Maestrini V, Fontana M, Moon JC. Left Ventricular Hypertrophy Revisited: Cell and Matrix Expansion Have Disease-Specific Relationships. Vol. 136, *Circulation*. 2017.p.2519–21.
50. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Lachmann HJ, Wechalekar A, Gillmore JD, Whelan CJ, Hawkins PN, Anderson LJ. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(2):133–42.
51. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RMT, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A,

- Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–12.
52. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(12):1425–9.
53. Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *British Journal of Haematology*. 2016;172(2):170–86.
54. Moreland K. Diverging Color Maps for Scientific Visualization. In: Bebis G, Boyle R, Parvin B, Koracin D, Kuno Y, Wang J, Pajarola R, Lindstrom P, Hinkenjann A, Encarnação ML, Silva CT, Coming D, editors. *Adv Vis Comput*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 92–103.
55. Vassiliou VS, Heng EL, Gatehouse PD, Donovan J, Raphael CE, Giri S, Babu-narayan S V, Gatzoulis MA, Pennell DJ, Prasad SK, Firmin DN. Magnetic resonance imaging phantoms for quality-control of myocardial T1 and ECV mapping : specific formulation , long-term stability and variation with heart rate and temperature. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;1–12.
56. Captur G, Gatehouse P, Keenan KE, Heslinga FG, Bruehl R, Prothmann M, Graves MJ, Eames RJ, Torlasco C, Benedetti G, Donovan J, Ittermann B, Boubertakh R, Bathgate A, Royet C, Pang W, Nezafat R, Salerno M, Kellman P, Moon JC. A medical device-grade T1 and ECV phantom for global T1 mapping quality assurance - the T1 Mapping and ECV Standardization in cardiovascular magnetic resonance (TIMES) program. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):1–20.
57. Stefan K Piechnik, Vanessa M Ferreira, Erica Dall'Armellina, Lowri E Cochlin, Andreas Greiser, Stefan Neubauer MDR. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1- mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12.

58. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;71(6):2082–95.
59. Weingärtner S, Akçakaya M, Basha T, Kissinger K V., 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. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;71(3):1024–34.
60. Sprinkart AM, Luetkens JA, Träber F, Doerner J, Gieseke J, Schnackenburg B, Schmitz G, Thomas D, Homsy R, Block W, Schild H, Naehle CP. Gradient Spin Echo (GraSE) imaging for fast myocardial T2 mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):1–9.
61. Shivraman Giri, Yiu-Cho Chung, Ali Merchant, Georgeta Mihai, Sanjay Rajagopalan, Subha V Raman OPS. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11.
62. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(2):133–44.
63. Torlasco C, Cassinerio E, Roghi A, Faini A, Capecchi M, Abdel-Gadir A, Giannattasio C, Parati G, Moon JC, Cappellini MD, Pedrotti P. Role of T1 mapping as a complementary tool to T2 for non-invasive cardiac iron overload assessment. *PLoS ONE*. 2018;13(2):1–10.
64. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Kellman P, Elliott PM, Herrey AS, Moon JC. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):99.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Riccardo Giacomo Kranzusch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Z-Score-Skalierung für natives T1-Mapping des Herzens“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Berlin, 24.04.2019

Riccardo Giacomo Kranzusch

Danksagung

Zunächst möchte ich allen Probandinnen und Probanden sowie Patientinnen und Patienten danken, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Deutschen Herzzentrums, des Helios-Klinikums Berlin-Buch, des Diagnostikums Berlin sowie des Universitätsklinikums Heidelberg bedanken, die die Erstellung und das Zusammentragen der Daten ermöglicht haben. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Daniel Messroghli, dem Betreuer dieser Dissertation, bedanken für seine kompetente Unterstützung sowie seine freundliche, offene Art bei der Begleitung entlang des Weges bei dieser Arbeit.

Am allermeisten möchte ich meiner Familie und meiner Freundin danken für die jahrelange Liebe und Unterstützung, die sie mir haben zuteil werden lassen.