

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
Direktor: Professor Dr. Eckart Fleck

Habilitationsschrift

Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1-Mapping

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Daniel Rahim Messroghli
geboren am 23. Dezember 1971 in Groß-Gerau

Eingereicht: September 2011
Dekanin: Professor Dr. med. A. Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Schwitter
2. Gutachter: Professor Dr. med. J. Barkhausen

Für Anja
und Jonathan, Benjamin und Julia.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen/ Synonyme	4
1. Einleitung	5
1.1 Klinischer Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MRT)	5
1.2 Rolle der MRT bei der nicht-invasiven Diagnostik myokardialer Erkrankungen	5
1.3 Technische Grundlagen konventioneller MRT-Methoden	6
1.4 Parametrische MRT-Methoden	8
1.5 Kardiales T1-Mapping als Forschungsfeld	8
2. Darstellung eigener Arbeiten	10
2.1 Pilotstudie zum Potential von T1-Mapping für den Nachweis akuter Myokardschäden an einem klinischen MRT-System	10
2.2 Entwicklung einer speziellen Pulssequenz für kardiales T1-Mapping: Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI)	12
2.3 Systematische Validierung von MOLLI bei gesunden Probanden	16
2.4 Serielles T1-Mapping bei Patienten mit Myokardinfarkt	18
2.5 Optimierung und Validierung von MOLLI für die klinische Anwendung	21
2.6 Entwicklung und Validierung eines flexiblen Software-Programms für die Erzeugung parametrischer MRT-Bilder (Mapping)	23
2.7 Entwicklung und Validierung einer speziellen Pulssequenz für kardiales T1-Mapping bei Kleintieren mit hoher Herzfrequenz	33
2.8 Tierexperimentelle Anwendung von kardialem T1-Mapping als Nachweismethode für diffuse myokardiale Fibrose	36
3. Diskussion	38
3.1 Kardiales T1-Mapping bei klinischen Fragestellungen	38
3.2 Kardiales T1-Mapping im Tierexperiment	40
3.3 Weiterentwicklung und zukünftige Anwendungen von kardialem T1-Mapping	41
4. Zusammenfassung	43
5. Literaturangaben	45
6. Danksagung	49
7. Erklärung	50

Abkürzungen/ Synonyme

BPM	Herzschläge pro Minute (engl. beats per minute)
CVF	Kollagen-Volumen-Fraktion (engl. collagen volume fraction)
ECV	extrazelluläres Verteilungsvolumen (engl. extracellular volume)
IR	engl. inversion recovery
LGE	engl. late gadolinium enhancement
MOLLI	Modified Look-Locker inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
RF	Radiofrequenz
SALLI	Small animal Look-Locker inversion recovery
T1	Konstante der longitudinalen Relaxationszeit
TE	Echozeit (engl. echo time)
TI	Inversionszeit (engl. inversion time)
TR	Repetitionszeit (engl. repetition time)

1.

Einleitung

1.1. Klinischer Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sind in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht worden, welche sich direkt in einer Verlängerung der Lebenserwartung von Patienten mit solchen Erkrankungen widerspiegelt. So erreichen mittlerweile beispielsweise annähernd 90% aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter¹. Die Mortalität der Koronaren Herzerkrankung ist seit den 50er Jahren um ca. 60% zurückgegangen².

Solche Erfolge bei der Verbesserung der Therapie sind nicht zuletzt auch auf Fortschritte im Bereich der Diagnostik zurückzuführen, da zuverlässige Informationen über die vorliegende klinische Situation eine wesentliche Voraussetzung für eine zielgerichtete Behandlungsstrategie darstellen. Im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen hat dabei die nicht-invasive Bildgebung mittlerweile traditionelle Untersuchungsmethoden (z.B. Auskultation, Phonokardiographie) weitgehend ersetzt und beantwortet auch zunehmend Fragestellungen, die zuvor invasiven Untersuchungstechniken vorbehalten waren. Aufgrund ihrer einfachen Handhabung und guten Verfügbarkeit spielt hierbei die Echokardiographie eine führende Rolle, weist allerdings deutliche Limitationen auf u.a. hinsichtlich der Darstellbarkeit anatomischer Strukturen, der Gewebedifferenzierung sowie nicht zuletzt der Zuverlässigkeit bei Patienten mit eingeschränktem Schallfenster. Die MRT erlaubt in diesen Situationen eine weiterführende Beurteilung und hat sich inzwischen fest in der Kardiologie etabliert. Ihre grundsätzlichen Stärken liegen in der freien Wahl der visualisierten Schnittebenen, der Vielzahl ableitbarer Bildinformationen (Anatomie, Gewebekontrast, Funktion, Fluss, Kontrastmittelverhalten, Angiographie), der Möglichkeit zu 3-dimensionalen Rekonstruktionen und der hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Für die Quantifizierung der links- und rechtsventrikulären Funktion gilt die kardiovaskuläre MRT als Referenzmethode³. Weitere Anwendungsschwerpunkte liegen in der Darstellung angeborener Herzerkrankungen⁴, der Ischämiediagnostik^{5, 6} sowie der Beurteilung von Kardiomyopathien^{7, 8}, wobei die Stärken der MRT hinsichtlich der Gewebedifferenzierung zum Tragen kommen.

1.2. Rolle der MRT bei der nicht-invasiven Diagnostik myokardialer Erkrankungen

Die Eignung der MRT zur Gewebedifferenzierung ergibt sich aus der variablen Art und Weise, mit der unterschiedliche Eigenschaften des Gewebes zur Bildgewinnung herangezogen werden können (siehe 1.4). Dabei wird im Unterschied z.B. zur Computertomographie ein hoher Weichteilkontrast erreicht, welcher am Herzen nicht nur die räumliche Abgrenzung der Herzwand, sondern auch die Darstellung von pathologischen Veränderungen innerhalb der Herzwand ermöglicht.

In der klinischen Routine werden insbesondere zwei Konzepte genutzt. Der Nachweis akuter Schädigungen des Myokards erfolgt mittels T2-gewichteter Techniken über die Visualisierung myokardialer Ödeme, welche einen integralen Bestandteil sowohl ischämischer als auch inflammatorischer Prozesse am Myokard in der akuten Phase darstellen. Maßgeblichen Anteil am Durchbruch dieses Ansatzes hatte eine Studie, die eine hohe diagnostische Genauigkeit dieser Methode bei der Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Myokardinfarkt belegen konnte⁹. Noch weitere Verbreitung hat das inzwischen als Goldstandard für die Vitalitätsdiagnostik anerkannte „late gadolinium enhancement“ (LGE) gefunden^{10, 11}. Dabei wird das Myokard verzögert (>10 min) nach Kontrastmittelgabe derart dargestellt, dass vitale Anteile schwarz erscheinen, während avitale Gebiete hell abgebildet werden („Hyperenhancement“)¹². Dieses Konzept des Schwarz-Weiss-Kontrastes („bright is dead“) beruht auf dem Auswasch-Verhalten von extrazellulärem gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, welches in irreversibel geschädigten Arealen aufgrund des Übertritts in intrazelluläre Kompartimente entlang geschädigter Zellmembranen (Nekrose) bzw. aufgrund der Ausweitung des interstitiellen Raumes bei fibrotischem Umbau (Myokardnarbe) verzögert ausfällt^{13, 14}. LGE wurde ursprünglich für die Identifizierung fokaler Nekrosen in der Infarkt Diagnostik entwickelt¹⁵. Inzwischen wird LGE auch für die Risikostratifizierung bei Kardiomyopathien eingesetzt, da gezeigt werden konnte, dass das Vorliegen von Hyperenhancement eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Auftretens maligner Arrhythmien besitzt¹⁶⁻¹⁸.

1.3. Technische Grundlagen konventioneller MRT-Methoden

Klassische MRT-Techniken, wie sie zur Visualisierung myokardialer Ödeme oder bei LGE eingesetzt werden, sind dafür optimiert, den Kontrast zwischen normalen und bezüglich einer bestimmten Eigenschaft (z.B. Wassergehalt, Kontrastmittelaufnahme) veränderten

Anteilen des Myokards zu maximieren. Ziel dabei ist es, eine möglichst einfache visuelle (d.h. qualitative) Beurteilung zu ermöglichen.

Die Möglichkeiten dazu ergeben sich aus den physikalisch-technischen Prinzipien, auf denen die Bilderzeugung bei der MRT beruht. Die Grundlage bildet dabei ein starkes statisches Magnetfeld, welches bei klinischen MRT-Systemen typischerweise eine Feldstärke von 1.5 Tesla aufweist. Der Patient liegt hier im Inneren eines meist kreisförmigen supraleitenden Magneten, so dass sich die Wasserstoff-Protonen in seinem Körper aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften, die durch ihre positive Ladung in Kombination mit der Eigendrehung ihres Kernes (Kernspin) zustande kommen, entlang der Längsachse des Magneten ausrichten. Diesem statischen Magnetfeld werden durch ein sog. Gradientensystem zusätzliche variable kleinere Magnetfelder überlagert um eine Ortskodierung zu ermöglichen. In der Folge wird Energie in Form von kurzen Radiofrequenz (RF)-Wellen (mit einer Wellenlänge, welche der Resonanzfrequenz von Wasserstoff-Protonen bei der jeweiligen Feldstärke entspricht) eingestreuert und mittels weiterer kurzer Aktivierungen des Gradientensystems moduliert (RF- und Gradientenpulse). Dabei werden die durch die Pulse angeregten Protonen von der Längsachse ausgelenkt und hinsichtlich ihrer Rotation synchronisiert. Anschließend wird das Signal, welches durch die Wiederabgabe der eingebrachten Energie aus dem Körper entsteht, mittels eines Spektrometers gemessen. Wesentliche Komponenten, welche die Stärke und Dauer dieses Signals bestimmen, sind die longitudinale Relaxation (Rückkehr zur Ausrichtung entlang der Längsachse, charakterisiert durch die Zeitkonstante T1), die transversale Relaxation (Zerfall der Rotations-Synchronisation = Dephasierung, charakterisiert durch die Zeitkonstante T2) sowie die Menge der teilnehmenden Protonen (sog. Protonendichte). Die gewonnene Frequenzinformation (K-Raum) wird mit Hilfe eines mathematischen Prozesses (Fourier-Transformation) in Ortsinformation umgerechnet, woraus das fertige Bild rekonstruiert wird.

Die zur Steuerung des Akquisitionsprozesses notwendige Software nennt man Pulssequenz. Der Ablauf einer Pulssequenz entscheidet darüber, welche Gewebeeigenschaften den Kontrast des resultierenden Bildes dominieren. So kann beispielsweise bei der klassischen (Turbo)-Spinechosequenz eine T1-Wichtung des Bildes erreicht werden, indem eine relativ kurze Repetitionszeit (TR) und eine relativ kurze Echozeit (TE) eingestellt werden. Die Wahl einer langen TR und langen TE führt bei derselben Pulssequenz zu einem T2-gewichteten Bild. Die Wichtung hinsichtlich einer Eigenschaft bedeutet, dass die Signalin-

tensität eines Bildpunktes in erster Linie durch die Ausprägung dieser Eigenschaft in dem jeweiligen Voxel bestimmt wird. Als nachteilig anzusehen ist bei konventionellen MRT-Techniken, dass niemals eine vollständig isolierte Darstellung einer einzelnen magnetischen Eigenschaft des Gewebes erreicht wird und dass die Skalierung der Signalintensität (d.h. die Zuordnung der Graustufenskala) eines Bildes individuell anhand relativer Kontrastunterschiede innerhalb des Bildes erfolgt.

1.4. Parametrische MRT-Methoden

Einen alternativen Ansatz, welcher die o.g. Schwächen der konventionellen MRT-Methoden umgeht, stellen die parametrischen MRT-Methoden dar. Dabei werden aus mehreren Rohbildern, die sich hinsichtlich ihrer Zeitsteuerung bei der Aufnahme unterscheiden, für jede Voxel-Position eine zugrundeliegende Gewebeeigenschaft (z.B. T1 oder T2) quantifiziert und der resultierende Wert (in Millisekunden) als Grauwert des Voxels an korrespondierender Stelle in eine parametrische Karte der Gewebeeigenschaft eingetragen (T1-Mapping, T2-Mapping). Mapping-Methoden erlauben somit die isolierte Betrachtung einer bestimmten Gewebeeigenschaft sowie den quantitativen Vergleich von absoluten Signalintensitäten zwischen verschiedenen MRT-Untersuchungen.

1.5. Kardiales T1-Mapping als Forschungsfeld

Während Herzerkrankungen wie z.B. Infarkte, die mit regional begrenzten myokardialen Läsionen einhergehen, mit hoher Genauigkeit durch konventionelle MRT-Methoden diagnostiziert werden können, sind diffus über das gesamte Myokard verteilte myokardiale Prozesse mit diesen Methoden nur sehr eingeschränkt beurteilbar. So ist beispielsweise bekannt, dass die Hypertrophische Kardiomyopathie mit einer diffusen Fibrosierung des Myokards einhergeht. Detektieren mittels LGE lassen sich jedoch nur die Areale, die besonders stark von der Fibrosierung betroffen sind, so dass über den Fibrosierungsgrad des restlichen Myokards mit dieser Methode keine Aussage getroffen werden kann¹⁹. Auch die viral bedingte Myokarditis ist eine Erkrankung, die weite Teile des Myokards in unterschiedlichem Ausmaß betreffen kann. Auch hier ist bekannt, dass sich bei manchen Patienten trotz eindeutiger klinischer Diagnose und teils schwerem Verlauf keine Myokardveränderungen mittels LGE darstellen lassen, was möglicherweise durch eine diffuse Beteiligung des gesamten Myokards zu erklären ist²⁰. Ansätze, quantitative Informationen über

die Signalintensität des Myokards durch Bestimmung des Signalverhältnisses zum Skelettmuskel als internem Referenzstandard zu erlangen, bestätigen diese Vermutung^{21, 22}. Aufgrund großer individueller Streuung derartiger Signalverhältnisse und variabler Signaleigenschaften des Skelettmuskels (z.B. durch Mitbeteiligung bei viralem Infekt oder ärztlich verordnete körperliche Schonung) besitzen diese Methoden jedoch eine stark eingeschränkte Reproduzierbarkeit und lassen sich somit unter klinischen Bedingungen für den einzelnen Patienten kaum sinnvoll einsetzen.

Kardiales T1-Mapping sollte in solchen Situationen eine wirkungsvolle Alternative darstellen, da hier Signalintensitäten direkt quantifiziert und somit zwischen verschiedenen Untersuchungen und Individuen verglichen werden können. Entsprechende Vorarbeiten aus der Frühzeit der kardiovaskulären MRT unterstützten diese Einschätzung. So hatten mehrere tierexperimentelle Studien, die in den 80er Jahren an Niedrigfeld-MRT-Systemen durchgeführt wurden, einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhtem Wassergehalt im Rahmen eines myokardialen Ödems und Anstieg der gemessenen Relaxationszeiten aufzeigen können^{23, 24}. Bereits 1985 war eine quantitative Visualisierung des Infarktgebietes bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mittels T1-Mapping auf einem 0.08 Tesla MRT-System gelungen²⁵. Trotz dieser Ergebnisse hatte T1-Mapping jedoch keinen Weg in weiterführende klinische Forschung gefunden und das Interesse an diesem Ansatz schien zum Erliegen gekommen zu sein. Zu erklären war dies mit technischen Problemen, die mit der Hinwendung zu höheren Feldstärken bei klinisch verwendeten MRT-Systemen einhergingen. Während die in-vivo T1-Zeiten von Myokard bei 0.08 Tesla ca. 300 ms betragen, liegen diese unter Benutzung der bei heutigen klinischen MRT-Systemen vorherrschenden Feldstärke von 1.5 Tesla bei ca. 1000 ms und damit im Bereich der Zykluslänge eines Herzschlages. Eine vollständige Relaxation nach Inversion mit einem 180°-Puls ist bei 1.5 Tesla entsprechend nach 3 - 5 Sekunden anzunehmen. Somit sind einfache EKG-getriggerte Pulssequenzschemata, die die Datenakquisition innerhalb einzelner Herzzyklen verteilen, nicht anwendbar. Andere Alternativen, die gleichzeitig die als Voraussetzung für eine klinische Anwendung geltende maximale Akquisitionsdauer von einem Atemhaltezyklus pro Schicht einhalten konnten, standen nicht zur Verfügung. Eine quantitative Untersuchung des myokardialen Signalverhaltens bei klinischen Feldstärken zur Differenzierung von myokardialen Erkrankungen war bis zu diesem Zeitpunkt nicht zuverlässig möglich.

2. Darstellung eigener Arbeiten

2.1. Pilotstudie zum Potential von T1-Mapping für den Nachweis akuter Myokardschäden an einem klinischen MRT-System

T1 mapping in patients with acute myocardial infarction.

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2003

Um das Potential von kardialem T1-Mapping unter klinischen Bedingungen (d.h. auf einem 1.5 Tesla MRT-System) abschätzen zu können, wurde zunächst eine Pilotstudie durchgeführt. Als Studiengruppe wurden acht Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausgewählt, bei denen von einem deutlichen Myokardschaden ausgegangen werden konnte. Zur Datenakquisition wurde eine vorhandene Standard-Pulssequenz (Inversion recovery [IR]-präpariertes Gradientenecho), wie sie für LGE eingesetzt wird, mehrfach hintereinander mit unterschiedlichen Inversionszeiten (TI) ausgeführt. Dabei wurden eine relative lange Aufnahmedauer (5 Atemanhaltenmanöver) sowie eine starke Herzfrequenz-Abhängigkeit der resultierenden T1-Werte in Kauf genommen.

Die Ergebnisse bestätigten deutlich das Potential von T1-Mapping für die Myokardanalyse. So zeigten die Infarktareale nativ (d.h. vor Kontrastmittelapplikation) im Vergleich zum nicht-infarzierten Gebiet um 18% erhöhte T1-Zeiten. Nach Kontrastmittelgabe fanden sich im Infarktgebiet um 27% verkürzte T1-Zeiten. Dabei entsprach die räumliche Ausdehnung der kontrastmittel-induzierten Veränderungen denen des Hyperenhancement auf LGE-Bildern, während sich die nativen Veränderungen bei visueller Untersuchung über diese Zone hinaus ausdehnten. Basierend auf diesen Ergebnissen stellte sich die Frage nach einer für die klinische Anwendung optimierten Pulssequenz für myokardiales T1-Mapping.

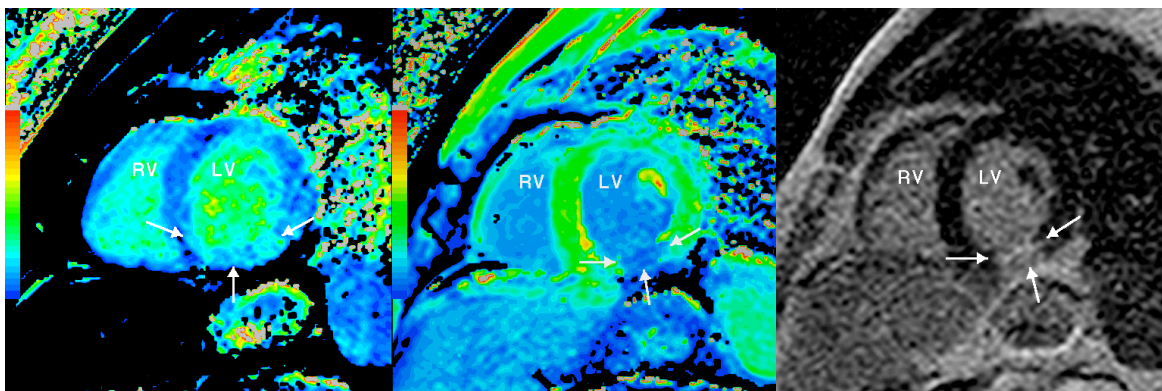


Abb. 2.1. Native T1-Map (links), kontrastmittelverstärkte T1-Map (Mitte) und LGE-Bild in Kurzachsen-Orientierung bei einem 65-jährigen Patienten 3 Tage nach akutem Hinterwandinfarkt.²⁶

Siehe:

Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG.

T1 mapping in patients with acute myocardial infarction.

J Cardiovasc Magn Reson. 2003;5(2):353-359.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765114)

2.2. Entwicklung einer speziellen Pulssequenz für kardiales T1-Mapping:

Modified Look-Locker inversion-recovery (MOLLI)

Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution

T1 mapping of the heart. Magnetic Resonance in Medicine 2004

Die ermutigenden Ergebnisse der Pilotstudie demonstrierten den Bedarf für eine Pulssequenz, die kardiales T1-Mapping schnell und mit hoher Genauigkeit ermöglicht. Basierend auf vornehmlich in der Neurologie verfolgten Ansätzen konzipierte der Habilitand ein für kardiale Anwendungen optimiertes Pulssequenz-Schema, welches er während eines zweijährigen Forschungsaufenthaltes an der Universität Leeds (Großbritannien) testete, validierte und im Rahmen erster Patientenstudien einsetzte.

Als effizientester Ansatz für T1-Messungen an statischem Gewebe (z.B. Gehirn) gilt die von David Look und Donald Locker²⁷ für spektroskopische Anwendungen konzipierte und von R. Graumann²⁸ für die Bildgebung adaptierte Look-Locker-Methode. Sie basiert auf einer initialen Inversion der longitudinalen Magnetisierung mittels 180°-Inversionspuls, nach der das Auslesen des Signals erfolgt. Anstatt wie bei herkömmlichen IR-basierten Methoden eine vollständige Relaxation des Voxels abzuwarten und das nächste Auslesen zu einem versetzten Zeitpunkt nach erneutem Inversionspuls durchzuführen, wird das Signal direkt im Anschluss wieder und wieder ausgelesen. Trägt man die gewonnenen Daten gegen den Zeitpunkt der Akquisition auf, lässt sich mittels automatisierbarer Kurvenanpassung die dem Signalverhalten bei diesem MRT-Verfahren zugrunde liegende Zeitkonstante T1* bestimmen. Von dieser kann durch einfache Korrektur für den Einfluss der Auslesepulse²⁹ auf die T1-Eigenschaft des Voxels zurückgeschlossen werden.

Die klassische Look-Locker Pulssequenz resultiert bei kardialer Anwendung in Einzelbildern, die zu unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus aufgenommen werden. Voxel bzw. Pixel mit denselben Koordinaten können daher auf einigen Rohbildern beispielsweise Myokard beinhalten, auf anderen linksventikuläres Blut. Die Bestimmung von T1-Werten ist somit nur über die Auswertung manuell definierter korrespondierender Regionen (regions-of-interest) möglich³⁰; für vollständig pixelbasiertes T1-Mapping ist dieser Ansatz nicht geeignet.

Aufbauend auf diesen Beobachtungen formulierte der Habilitand die Hypothese, dass sich die Look-Locker-Methode durch die Einführung von zwei wesentlichen Modifikationen

für kardiales T1-Mapping erschliessen lassen sollte. Erstens müsste das Auslesen EKG-getriggert erfolgen, so dass alle gewonnenen Daten aus derselben Phase des Herzzyklus stammen und einer pixelbasierten Auswertung zugeführt werden können. Da dies eine Reduktion der verfügbaren Daten zur Folge hätte, müssten zweitens mehrere Inversionszyklen innerhalb einer Bildaufnahme wiederholt werden, wobei die initialen Inversionszeiten versetzt werden müssten, um Bilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten zu erhalten. Unter Einsatz schneller nicht-segmentierter Auslesung sollte es damit möglich werden, innerhalb eines Atemanhalte-Manövers 11 Rohbilder zu gewinnen, aus denen nach Sortierung entsprechend ihrer Inversionszeit eine hochaufgelöste kardiale T1-Map generiert werden kann.

Im Rahmen der Studie erfolgte die Implementierung dieses neuen Ansatzes (Modified Look-Locker Inversion recovery = MOLLI) an einem klinischen 1.5 Tesla MRT-System (Intera; Philips Healthcare, Best, Niederlande). Die Integration der EKG-Triggerung in eine klassische Look-Locker-Sequenz sowie die Möglichkeit, die Anzahl der zu messenden Herzzyklen auszuwählen, wurden dabei durch Prof. Sebastian Kozerke von der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich programmiert, während sich die Kombination mehrerer Look-Locker-Experimente mit versetzter initialer Inversionszeit in dieser ersten Version von dem Habilitanden selber durch unmittelbar nacheinander ausgeführtes mehrfaches Starten der Einzelsequenz mit variiertem Inversionszeit realisieren liess. In ebenfalls selbständig durchgeführten Untersuchungen an Gel-Phantomen zeigte sich eine hohe Genauigkeit der T1-Messungen mit MOLLI mit zunehmender Unterschätzung der Referenzwerte bei höheren Herzfrequenzen. Durch Untersuchung von zwei gesunden Probanden und einem Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte die hohe Bildqualität von MOLLI sowohl bei nativen als auch bei kontrastmittelverstärkten Aufnahmen erfolgreich demonstriert werden. Noch nicht geklärt werden konnte in dieser Studie, wie gut sich myokardiale T1-Messungen mit dieser Methode reproduzieren lassen.

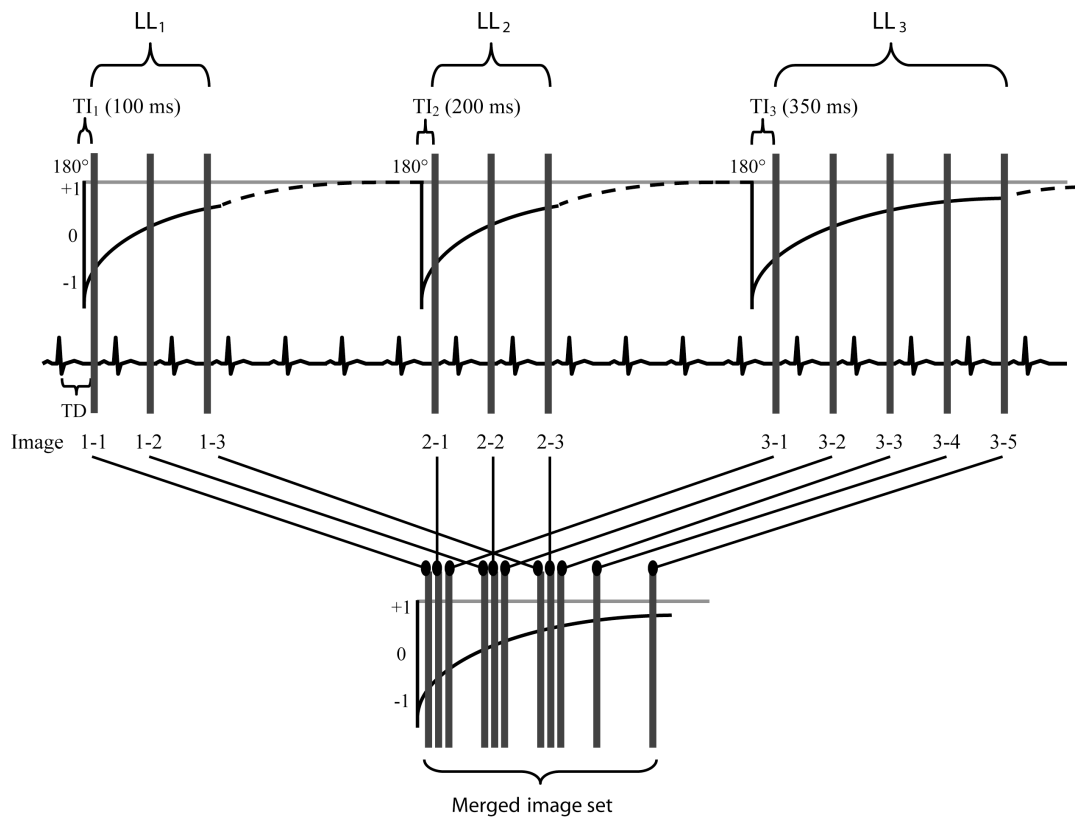


Abb. 2.2. Pulssequenz-Schema von MOLLI. Die vertikalen Balken repräsentieren die Zeitpunkte, zu denen ein Rohbild akquiriert wird. Die Erholung des Signals nach dem 180° Inversionspuls wird durch die Bildauslesung verzögert, bevor eine ungestörte Erholung bis zum Beginn des nächsten Look-Locker-Zyklus zugelassen wird. Nach Abschluss der Aufnahme werden die Rohbilder anhand ihrer effektiven Inversionszeit (Aufnahmezeitpunkt nach vorangegangenem Inversionspuls) sortiert und zu einem gemeinsamen Bilddatensatz zusammengefügt, aus dem eine T1-Map generiert werden kann.³¹

Siehe:

Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP.

Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution

T1 mapping of the heart.

Magn Reson Med. 2004;52(1):141-146.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236377)

2.3. Systematische Validierung von MOLLI bei gesunden Probanden

Human myocardium: Single-breathhold MR T1 mapping with high spatial resolution - Reproducibility study. Radiology 2006

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von MOLLI hinsichtlich myokardialer T1-Messungen bei Anwendung am Menschen. Dazu wurde bei 15 gesunden Probanden zweimal innerhalb eines Tages eine MRT-Untersuchung inkl. MOLLI T1-Mapping durchgeführt, wobei jeweils in der zweiten Untersuchung auch Kontrastmittel verwendet wurde. Eine Subgruppe von 8 Probanden wurde an einem anderen Tag erneut einschließlich Kontrastmittelapplikation untersucht.

Es zeigte sich insgesamt eine gute Bildqualität der resultierenden T1-Maps, wobei >95% der Segmente von diagnostischer Qualität waren. Wie erwartet fand sich eine geringe Abhängigkeit der T1-Werte von der Herzfrequenz, welche durch einen linearen Korrekturalgorithmus weiter reduziert werden konnte. Neben globalen und segmentalen Normwerten lieferte die Studie systematische Informationen zu Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit sowie zur Variabilität innerhalb eines Tages und zwischen unterschiedlichen Tagen für myokardiale T1-Zeiten. Diese Daten eröffneten die Möglichkeit, T1-Mapping bei Patienten mit myokardialen Erkrankungen sinnvoll durchzuführen.

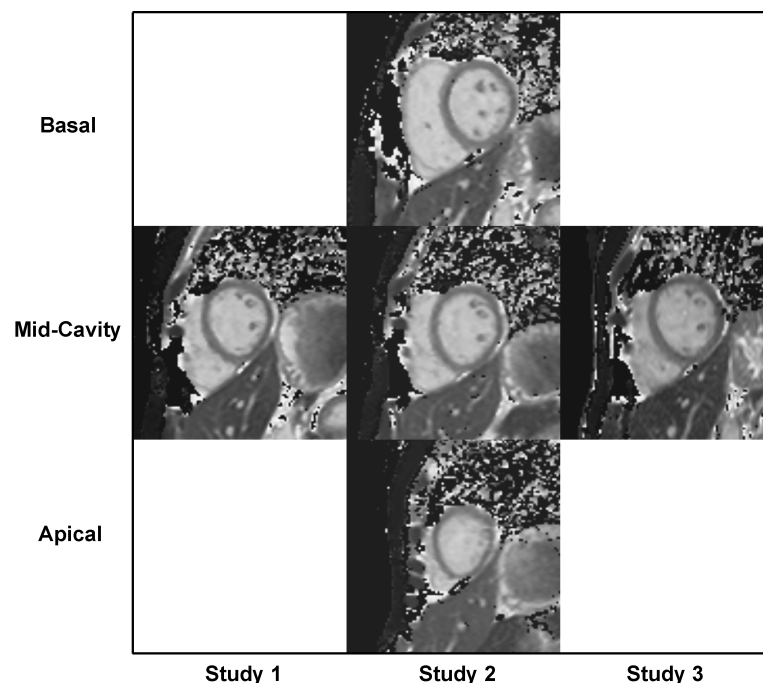


Abb. 2.3. Native MOLLI T1-Maps in standardisierter Kurzachsenorientierung³² bei einer 27-jährigen gesunden Probandin. T1-Maps von Study 1 und Study 2 wurden am selben Tag aufgenommen, Study 3 an einem anderen. Auch kleine Strukturen wie z.B. intrakardiale Trabekel werden reproduzierbar mit hoher räumlicher Auflösung dargestellt.³³

Siehe:

Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU.
Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution--
Reproducibility Study.
Radiology. 2006;238(3):1004-1012.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424239)

2.4. **Serielles T1-Mapping bei Patienten mit Myokardinfarkt**

Myocardial T1 mapping: Application to patients with acute and chronic myocardial infarction. Magnetic Resonance in Medicine 2007

Nach Realisierung und Validierung in den beiden vorangegangenen Studien wurde MOLLI zur seriellen Untersuchung von Patienten mit Myokardinfarkt eingesetzt. Dabei konnte erstmals eine Quantifizierung der infarktassoziierten T1-Veränderungen des Myokards bei klinischen Patienten vor und nach Kontrastmittelapplikation in akutem und chronischem Stadium durchgeführt werden, wobei unterschieden wurde zwischen nicht-infarziertem Myokard („remote“), infarziertem Myokard mit erhöhter Kontrastmittelaufnahme („hyperenhanced“) und zentral im Infarktareal gelegenem Myokard mit verminderter Kontrastmittelaufnahme („hypoenhanced“). Neben dieser Charakterisierung der Änderungen der Signalintensität wurde auch untersucht, ob sich mittels T1-Mapping eine Automatisierung der Größenbestimmung von Infarktgebieten erreichen läßt (Vitalitätsdiagnostik), welche bislang überwiegend durch manuelle Auswertung von LGE-Bildern erfolgt. Basierend auf den zuvor an Probanden ermittelten Normwerten für myokardiale T1-Zeiten wurde dazu die Anwendbarkeit von Schwellenwerten zur semi-automatischen Abgrenzung von Infarktgebieten getestet. Als Referenzgröße diente die Ausdehnung des Hyperenhancement auf LGE-Bildern, welche den Nekrose- bzw. Fibrose-Arealen entspricht. Unter Verwendung eines Schwellenwertes von 3 Standardabweichungen jenseits des mittleren Normwertes für myokardiale T1 ergaben sich nach Kontrastmittelgabe hohe Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich einer semi-automatischen Identifizierung von infarzierten Segmenten, wobei die Genauigkeit im chronischen Stadium besonders hoch lag. Die Größe der Infarktareale wurde ab der 4. Minute nach Kontrastmittelgabe gering überschätzt. Die nativen T1-Zeiten der Infarktgebiete waren im chronischen Stadium zwar signifikant höher als die der nicht-betroffenen Segmente, zeigten sich jedoch deutlich rückläufig im Vergleich zu den noch stärker erhöhten Werten des akuten Stadiums.

Im Rahmen dieser Studie konnte demonstriert werden, dass myokardiales T1-Mapping eine umfassendere Charakterisierung von Myokardveränderungen erlaubt als konventionelle MRT-Methoden wie z.B. LGE, und dass dabei neuartige, weniger vom Untersucher abhängige Auswertemethoden eingesetzt werden können. Ziel musste es danach sein, diese Methode bezüglich Datenakquisition und Nachbearbeitung leichter anwendbar und besser zugänglich zu machen.

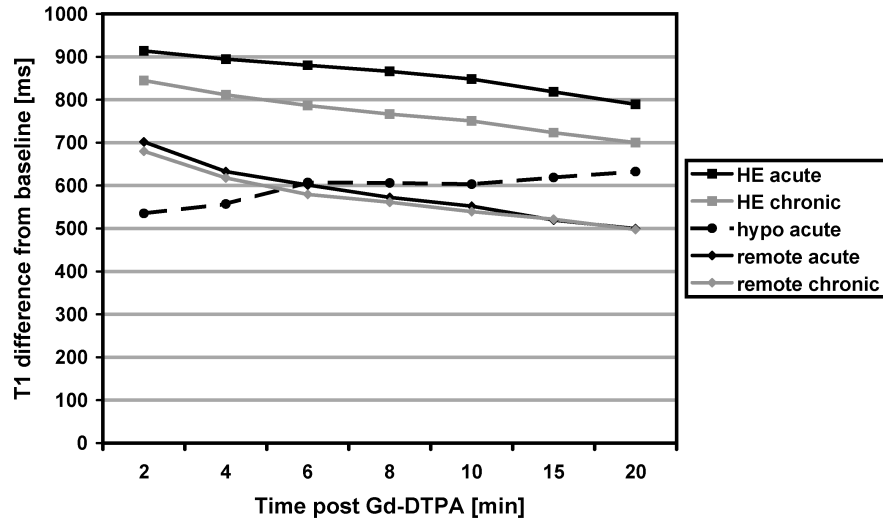


Abb. 2.4. Verkürzung der myokardialen T1-Werte nach Kontrastmittelgabe im zeitlichen Verlauf im akuten und chronischen Stadium nach Myokardinfarkt (Mittelwerte von 24 Patienten). Während sich die T1-Werte in den infarkt-fernen Arealen (remote) nicht unterscheiden, kommt es in den Gebieten mit Hyperenhancement (HE) auf LGE-Bildern zu einem zusätzlichen Abfall nach Kontrastmittelgabe, der im akuten Stadium (Nekrose) stärker ausfällt als im chronischen Stadium (Fibrose). Während dieser Abfall ab der zweiten Minute wieder rückläufig ist, nimmt er in Gebieten mit mikrovaskulärer Obstruktion („hypoenhanced core“, hypo) innerhalb der ersten 20 Minuten weiter zu.³⁴

Siehe:

Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP,
Sivananthan MU.

Myocardial T1 mapping: application to patients with
acute and chronic myocardial infarction.

Magn Reson Med. 2007;58(1):34-40.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659622)

2.5. Optimierung und Validierung von MOLLI für die klinische Anwendung

Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified Look-Locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007

Um möglichst vielen Anwendern die Durchführung von kardialem T1-Mapping zu ermöglichen stellte sich zunächst die Aufgabe, die Pulssequenz für die Nutzer von MRT-Systemen eines weiteren Herstellers (Siemens Healthcare, Erlangen) zugänglich zu machen. Die Notwendigkeit einer erneuten Implementierung wurde dazu genutzt, Unzulänglichkeiten der ursprünglichen Version bezüglich der praktischen Handhabung abzustellen und eine Optimierung der Sequenzparameter durchzuführen. So wurden, nach Programmierung der Pulssequenz durch Dr. Andreas Greiser (Siemens, Erlangen), durch den Habilitanden anhand von in-vitro-Messungen an Gel-Phantomen der Einfluss des Flip-Winkels, der minimalen TI, der Schrittweite von TI sowie der Ruhe-Zyklen zwischen den Look-Locker-Experimenten untersucht. Nach Optimierung dieser Parameter wurden 20 gesunde Probanden mit der neuen MOLLI-Implementierung vor und nach Applikation von Kontrastmittel untersucht. Während sich die Mittelwerte für myokardiale T1-Zeit nicht von der initialen Probandenstudie unterschieden, wurden mit der optimierten Implementierung eine geringere Streuung der Werte und ein Wegfall der Herzfrequenz-Abhängigkeit beobachtet. MOLLI stand somit nun für mehrere Plattformen zur Verfügung und konnte mit optimierten Parametern genutzt werden. Einer weiteren Verbreitung vorläufig noch im Wege stand der Mangel an frei zugänglicher Nachbearbeitungs-Software.

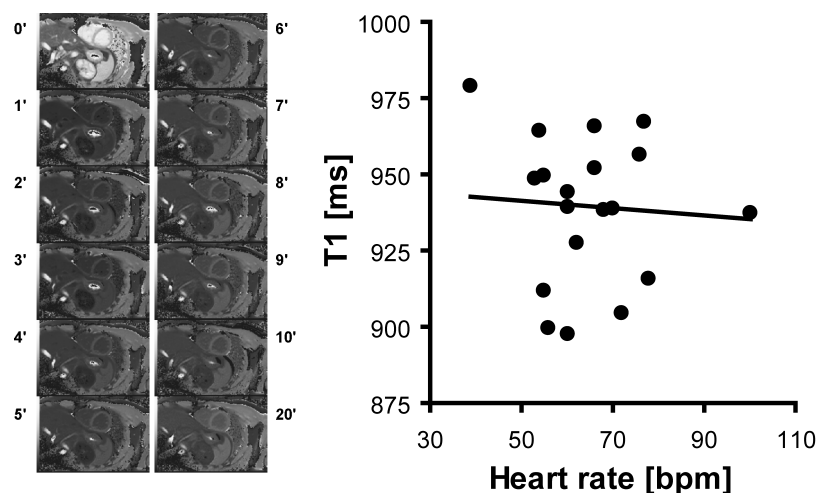


Abb. 2.5. Links: MOLLI T1-Maps vor (0') und 1 - 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Rechts: Lineare Regressions-Analyse der Beziehung zwischen Herzfrequenz und mittlerer myokardialer T1-Zeit bei gesunden Probanden. Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang ($R^2 = 0.01$). Bpm = Herzschläge pro Minute.³⁵

Siehe:

Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J.
Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker
inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart.
J Magn Reson Imaging. 2007;26(4):1081-1086.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17896383)

2.6. Entwicklung und Validierung eines flexiblen Software-Programms für die Erzeugung parametrischer MRT-Bilder (Mapping)

An open-source software tool for the generation of relaxation time maps in magnetic resonance imaging. BioMed Central Medical Imaging 2010

T1-Mapping erlaubt eine parametrische Kartierung der T1-Zeiten. Pulssequenzen wie MOLLI steuern die Akquisition der MRT-Daten und stellen Rohbilder zur Verfügung. Für die Rekonstruktion von T1-Maps aus diesen Rohbildern werden gesonderte Software-Programme benötigt, welche bislang nur einzelne Datenformate unterstützten und nicht frei zur Verfügung standen. Im Zuge der Entwicklung von MOLLI schrieb der Habilitand ein entsprechendes Software-Programm, mit dem sich die Rohdaten verschiedener MOLLI-Varianten einlesen und daraus T1-Maps rekonstruieren lassen. Um die Verbreitung von MOLLI und anderen parametrischen Untersuchungsmethoden (z.B. T2*-Quantifizierung zur Bestimmung des myokardialen Eisengehalts³⁶) zu beschleunigen, wurde ein frei zugängliches flexibles Software-Programm benötigt. Dazu erweiterte der Habilitand die während der MOLLI-Entwicklung entstandene Software derart, dass sie flexibel mit unterschiedlichen Rohdaten verschiedener MRT-Systeme umgehen und mehrere Arten von T1-, T2- und T2*-Mapping ausführen kann^{37, 38}. Kernfunktion ist jeweils eine pixel-basierte multi-parametrische Kurvenanpassung, welche - basierend auf einem Levenberg-Marquardt-Algorithmus - die den abgetasteten Relaxationskurven zugrundeliegenden Relaxationskonstanten ableitet. Neben einer Auswahl unterschiedlicher Grundeinstellungen sowie einer Visualisierung der Kurvenanpassung erlaubt das Programm auch eine tabellarische Auflistung der Meta-Informationen der Rohbilder (sog. DICOM-Header), was für die Zuordnung passender Mapping-Methoden zu Rohdaten externen Quellen (z.B. eines Kooperationspartners) hilfreich sein kann. Das Programm wurde hinsichtlich seiner Funktionsfähigkeit anhand einer breiten Palette von Rohdaten unterschiedlicher Art und Herkunft validiert und unter dem Namen MRmap inkl. des Programm-Codes frei zugänglich im Internet (open access, open source) für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt (<http://sourceforge.net/projects/mrmap>). Für die humane Anwendung von kardialem T1-Mapping standen somit sowohl eine validierte Pulssequenz (MOLLI) als auch eine validierte Nachbearbeitungs-Software (MRmap) zur Verfügung. Zur systematischen Untersuchung der beim T1-Mapping zu beobachtenden Phänomene am Myokard benötigt wurde darüber hinaus eine Möglichkeit, kardiales T1-Mapping im Kleintiermodell durchzuführen.

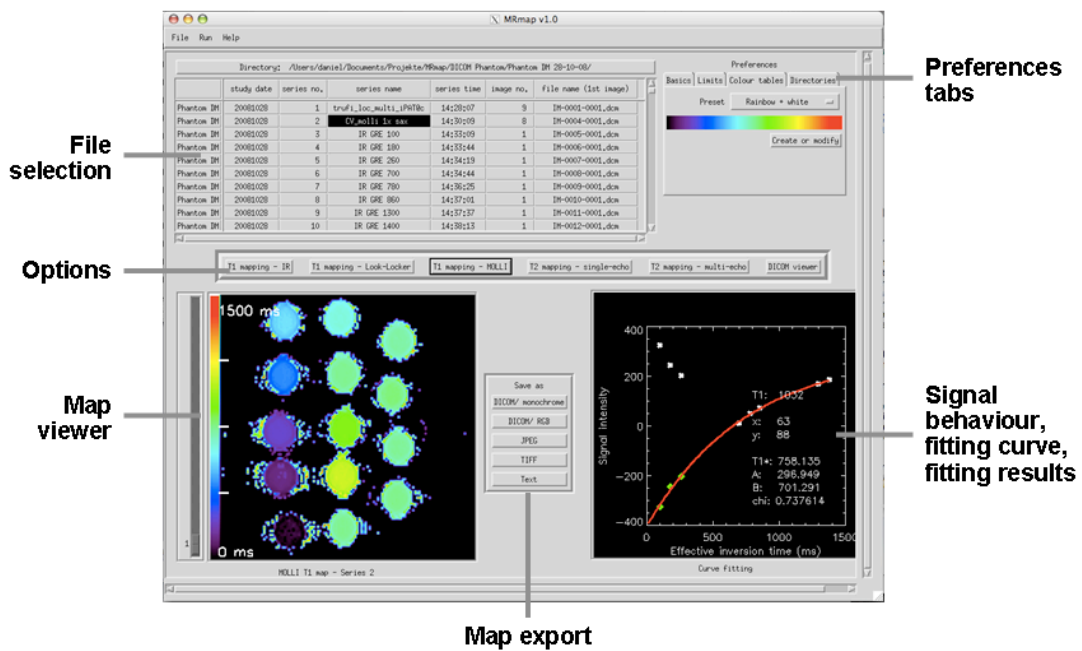


Abb. 1. Bildschirmanzeige von MRmap. Unten links erfolgt die Anzeige der fertig rekonstruierten T1-, T2- oder T2*-Maps (zu sehen ist eine MOLL1 T1-Map, auf der verschiedene Gel-Phantome abgebildet sind). Unten mittig erfolgt eine vergrößerte Anzeige des Bereiches, der ein zuvor unten links angewähltes Pixel umgibt; unten rechts wird die zugrunde liegende Relaxationskurve graphisch dargestellt.³⁹

SOFTWARE

Open Access

An open-source software tool for the generation of relaxation time maps in magnetic resonance imaging

Daniel R Messroghli^{1,2*}, Andre Rudolph¹, Hassan Abdel-Aty¹, Ralf Wassmuth¹, Titus Kühne², Rainer Dietz¹, Jeanette Schulz-Menger¹

Abstract

Background: In magnetic resonance (MR) imaging, T1, T2 and T2* relaxation times represent characteristic tissue properties that can be quantified with the help of specific imaging strategies. While there are basic software tools for specific pulse sequences, until now there is no universal software program available to automate pixel-wise mapping of relaxation times from various types of images or MR systems. Such a software program would allow researchers to test and compare new imaging strategies and thus would significantly facilitate research in the area of quantitative tissue characterization.

Results: After defining requirements for a universal MR mapping tool, a software program named MRmap was created using a high-level graphics language. Additional features include a manual registration tool for source images with motion artifacts and a tabular DICOM viewer to examine pulse sequence parameters. MRmap was successfully tested on three different computer platforms with image data from three different MR system manufacturers and five different sorts of pulse sequences: multi-image inversion recovery T1; Look-Locker/TOMROP T1; modified Look-Locker (MOLLI) T1; single-echo T2/T2*; and multi-echo T2/T2*. Computing times varied between 2 and 113 seconds. Estimates of relaxation times compared favorably to those obtained from non-automated curve fitting. Completed maps were exported in DICOM format and could be read in standard software packages used for analysis of clinical and research MR data.

Conclusions: MRmap is a flexible cross-platform research tool that enables accurate mapping of relaxation times from various pulse sequences. The software allows researchers to optimize quantitative MR strategies in a manufacturer-independent fashion. The program and its source code were made available as open-source software on the internet.

Background

Magnetic resonance (MR) imaging is a complex imaging modality, which has gained widespread use in modern medicine. Signal intensity in conventional MR images is influenced by a multitude of physical phenomena. In particular, there are three time constants describing the behavior of the net magnetization vector M in an MR experiment: 1) the longitudinal or spin-lattice relaxation time T1, describing the recovery of the M_z component of M ; 2) the transversal or spin-

spin relaxation time T2, describing the decay of the M_{xy} component of M ; and 3) T2*, which in contrast to T2 also includes the loss of phase coherence due to field inhomogeneities and susceptibility effects. The degree to which these time constants determine signal intensity in an MR image depend on the technical parameters that are used for image acquisition [1,2]. In clinical MR imaging, all three time constants represent characteristic magnetic properties of a given tissue [3], and changes from their normal values can be used to identify pathological states of that tissue. Examples for recent research efforts include investigations into the relaxation behavior of human brain in patients with multiple sclerosis [4,5], studies of T1 and T2* changes

* Correspondence: daniel.messroghli@charite.de

¹Cardiac MRI Unit, Franz-Volhard-Klinik, Charité University Medicine, Berlin, Germany



© 2010 Messroghli et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

under pharmacological stress in coronary artery disease [6], quantification of iron overload of the heart and liver in thalassaemia major [7], and analysis of myocardial fibrosis in aortic regurgitation [8].

Due to the composite nature of the MR signal, it is not possible to acquire raw images with "pure", quantifiable T1 or T2 properties in a direct fashion. In fact, to obtain pure T1 or T2 information, it is necessary to acquire a set of raw images that use varying acquisition parameters, and to perform multi-parameter curve fitting analysis on this raw data based on the mathematical functions that describe the underlying physical processes [1]. If this is done on a pixel-by-pixel basis, so called parametric "maps" can be created. These maps provide a visualization of the T1 or T2 properties in a quantitative fashion, since the signal intensity of each pixel in such a map directly reflects the relaxation time calculated (typically in milliseconds).

In the past, a number of image acquisition schemes have been developed to enable measurement and mapping of MR relaxation times. A recent offspring of these techniques is called modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) and opens the door for high-resolution T1 mapping in cardiac applications such as the assessment of heart muscle scarring in patients with heart attacks [9,10]. From a post-processing point of view, most of these techniques have used proprietary software programs for map reconstruction. Where mapping procedures were embedded into standard software packages for image analysis, again only specific image data were processed, and there was rarely any information available about the actual processing algorithms used. So far, both the lack of easily accessible software tools and the uncertainty about the mode of action of "black-box" software packages have posed a significant obstacle for many non-computer-expert researchers in the medical field to study relaxation time changes in diseased tissues.

The aim of our project was to provide a simple, universal software tool that can be used on multiple computer platforms to create relaxation time maps from any image data acquired with multiple mapping schemes including MOLLI [9].

Implementation

After a survey among MR scientists at two different MR centers (Franz-Volhard-Klinik, Berlin, Germany; Leeds General Infirmary, Leeds, UK) who were asked to list desirable features of future MR mapping software, the following basic specifications were defined:

- Reading of DICOM (digital imaging and communications in medicine) image data from different MR systems

- Image registration to correct for misregistration of source images

- T1 mapping from standard inversion recovery, conventional Look-Locker or TOMROP [11], and modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) data sets

- T2 and T2* mapping from single-echo and multi-echo pulse sequences

- Control over basic computing parameters

- Graphical illustration of fitting results

- Export of maps in DICOM format for post-processing with conventional MR software

- Export of maps in standard graphic formats for illustration purposes.

A high-level programming language including routines for handling of complex image data and providing the option to run programs with free runtime licenses on all major computer platforms was selected (IDL 7.0, ITT Visual Information Solutions, Boulder CO, USA) [12]. A software tool named "MRmap" was created according to the specifications requested [13] (see Additional file 1). Maps are calculated pixel-by-pixel according to the selection of the user, if the type of source images is suitable for the selected technique. Validity checks include the number of source images, common field-of-views, and appropriate timing information within the DICOM headers.

T1 mapping

T1 maps can be generated from sets of inversion recovery images (multiple series, each containing one image) with varying inversion time (TI), Look-Locker images with varying effective TI (one series containing multiple images), or MOLLI images with varying effective TI (one series containing multiple images). After sorting the images by their corresponding TI, 3-parameter curve fitting using a Levenberg-Marquardt algorithm is performed for each pixel position where signal intensity of any of the corresponding source pixels is above the user-defined noise level. The following mathematical description of the T1 behavior is used:

$$y = A - B \exp(-TI / T1) \quad (1)$$

with A representing a scaling factor for signal intensity; B reflecting the quality of the inversion (a B value of $2 \times A$ means perfect inversion); and TI = inversion time. If standard source images with magnitude reconstruction are used, the information regarding the initial sign of the MR signal (which might have been negative since inversion recovery-based techniques are used) is lost. Therefore, MRmap performs several cycles of additional curve fittings on the whole data set [14], where each time the signs of the signal in an increasing

number of leading images are switched to negative, starting with the image with the lowest TI and finishing with the last image where $TI < 0.67 \times \text{limit}_{T1}$ [ms]. Finally, the combination of signs yielding the best (= lowest) Chi value during the curve fitting process is selected and its curve fitting results are used to reconstruct the map. As a consequence of this procedure, the computing time is depending on the number of cycles necessary for the varying of the signs, which in turn is determined by the T1 limit (limit_{T1}) set by the user. For Look-Locker and MOLLI data sets, where the repetitive image acquisition itself deflects the relaxation curve to be measured, the result of the curve fitting represents $T1^*$. MRmap automatically corrects for this effect [15] using the remaining two curve fitting parameters A and B according to

$$T1 = T1^* \left(\left(\frac{B}{A} \right) - 1 \right). \quad (2)$$

T2 mapping

For T2 mapping, single-echo (= multiple series with one image each) or multi-echo (= all images within one series) data sets can be used. First, all images are sorted by

their echo time (TE). Then, for each pixel set, a Levenberg-Marquardt two-parameter curve fitting [16] is performed for

$$y = A \exp(-TE / T2). \quad (3)$$

T2* mapping

The same procedures (but different source images) can be used for T2* mapping. However, there is some evidence in the literature indicating that T2* accuracy might benefit from the use of a constant offset[17]. Thus, MRmap optionally calculates T2* maps by performing three-parameter curve fitting for

$$y = A \exp(-TE / T2) + B. \quad (4)$$

Figure 1 shows the main screen of MRmap as implemented according to the predefined criteria. In the upper section of the screen, essential DICOM information of the images is presented in a tabular form to facilitate selection of source images. Preferences include limits of relaxation times and noise, manual registration (Figure 2), anonymization, and color tables can be

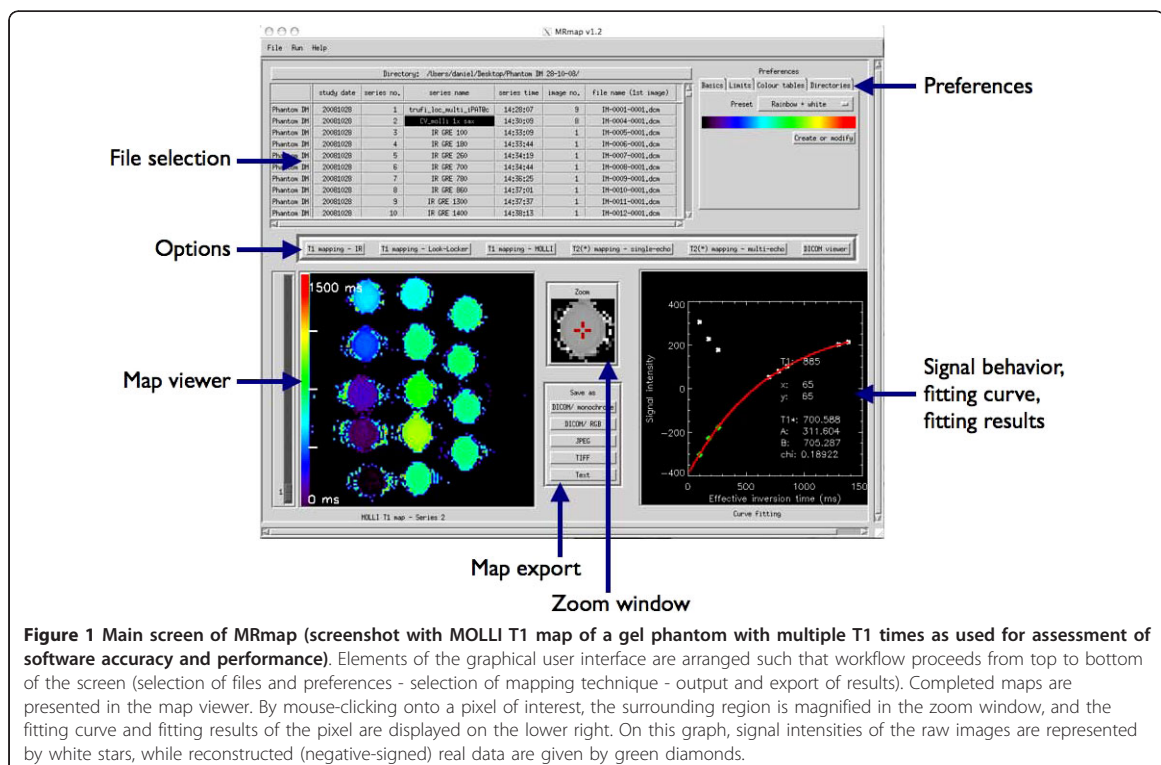


Figure 1 Main screen of MRmap (screenshot with MOLLI T1 map of a gel phantom with multiple T1 times as used for assessment of software accuracy and performance). Elements of the graphical user interface are arranged such that workflow proceeds from top to bottom of the screen (selection of files and preferences - selection of mapping technique - output and export of results). Completed maps are presented in the map viewer. By mouse-clicking onto a pixel of interest, the surrounding region is magnified in the zoom window, and the fitting curve and fitting results of the pixel are displayed on the lower right. On this graph, signal intensities of the raw images are represented by white stars, while reconstructed (negative-signed) real data are given by green diamonds.

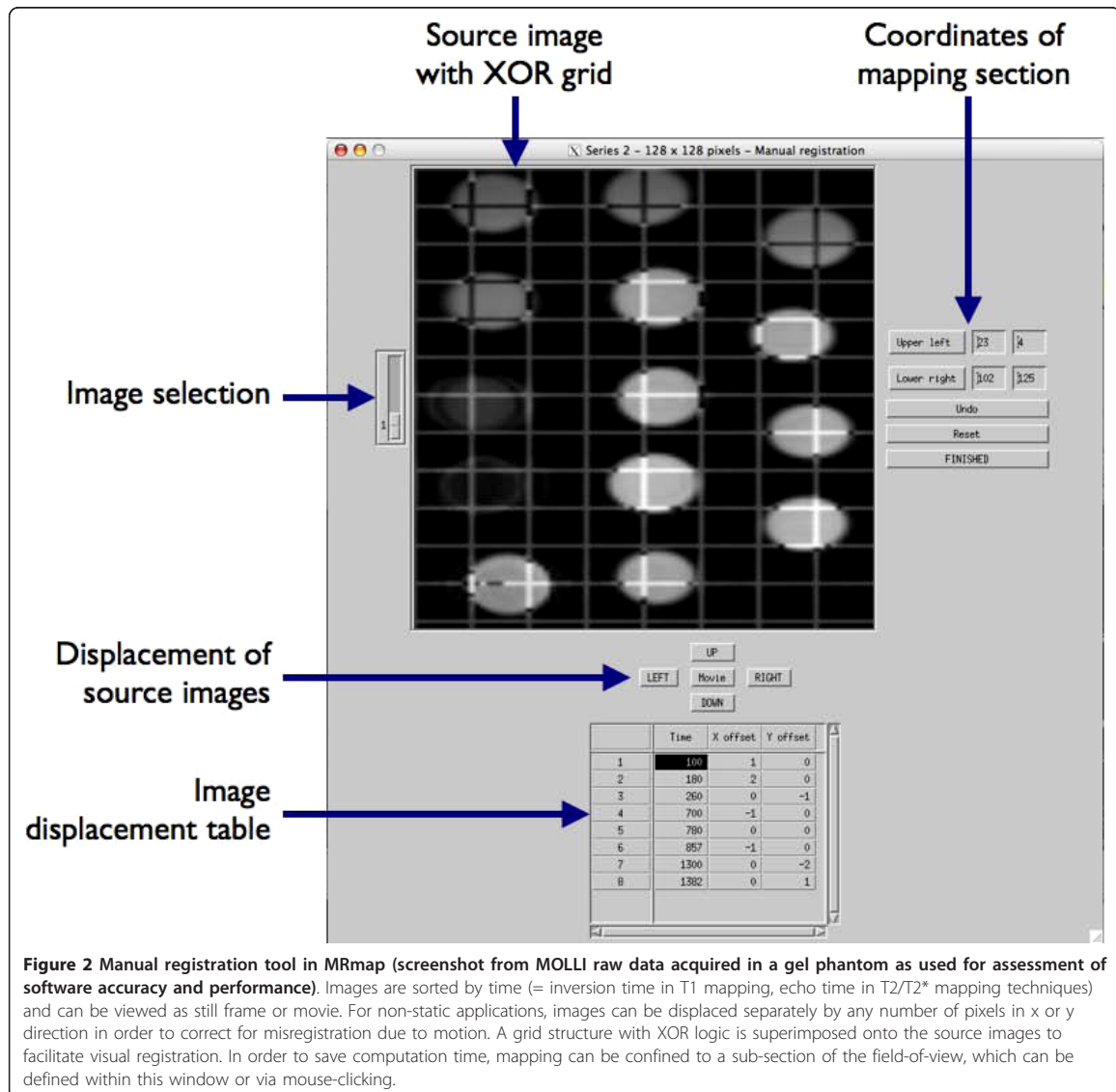
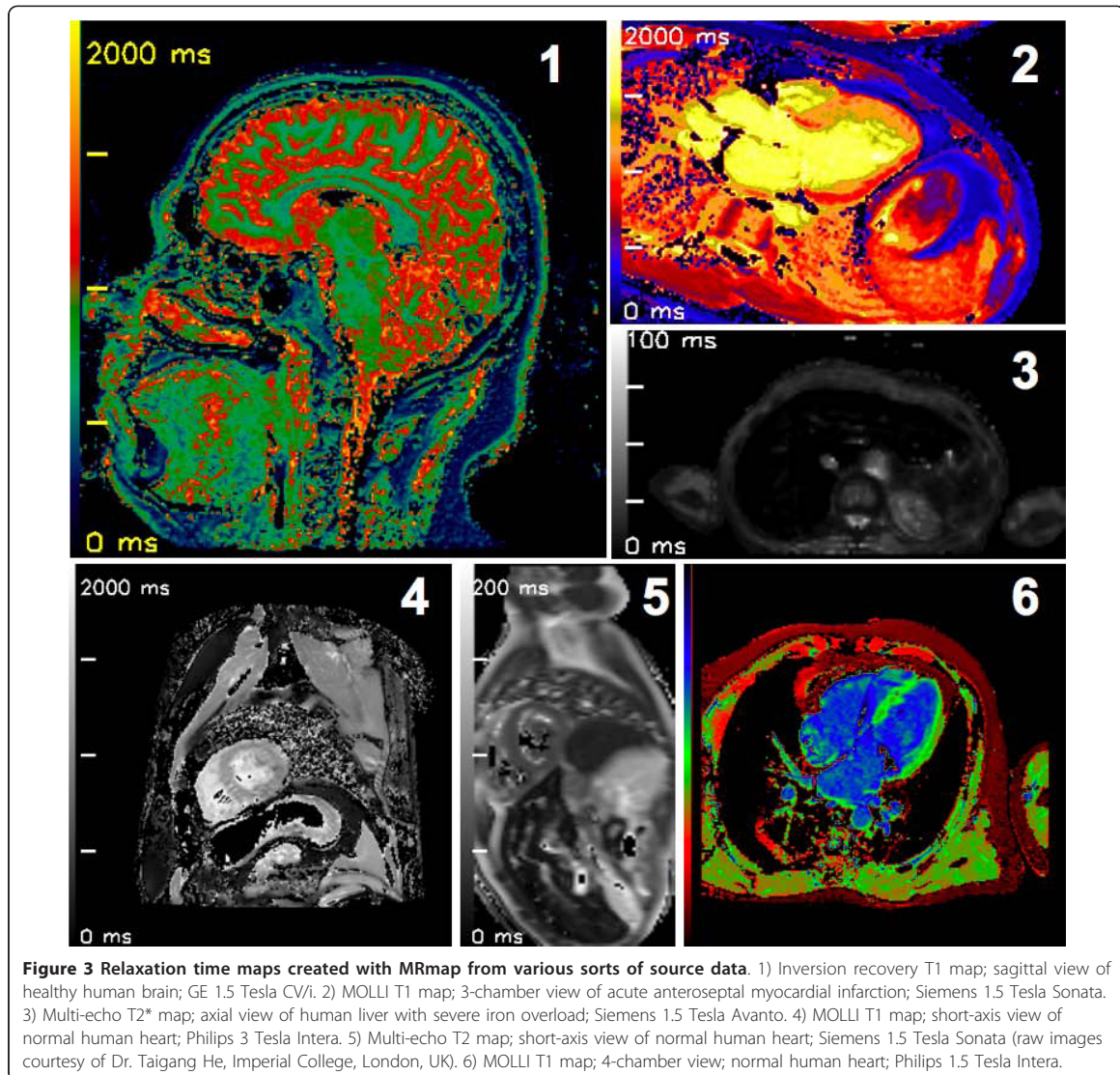


Figure 2 Manual registration tool in MRmap (screenshot from MOLLI raw data acquired in a gel phantom as used for assessment of software accuracy and performance). Images are sorted by time (= inversion time in T1 mapping, echo time in T2/T2* mapping techniques) and can be viewed as still frame or movie. For non-static applications, images can be displaced separately by any number of pixels in x or y direction in order to correct for misregistration due to motion. A grid structure with XOR logic is superimposed onto the source images to facilitate visual registration. In order to save computation time, mapping can be confined to a sub-section of the field-of-view, which can be defined within this window or via mouse-clicking.

adjusted on four tabs panels. After selecting data and preferences, mapping procedures or viewing of DICOM headers of the image data can be initiated with the buttons from the bar in the center of the screen. While DICOM data will be listed in tabular form on a separate window, completed maps will be displayed on the lower left of the main screen. Mouse-clicking anywhere on the maps will show the target region with 5 fold magnification in the zoom window next to the viewer, and will produce on the lower right a graph of the raw data, together with the corresponding fitting curve and the fitting results of the pixel that was clicked upon.

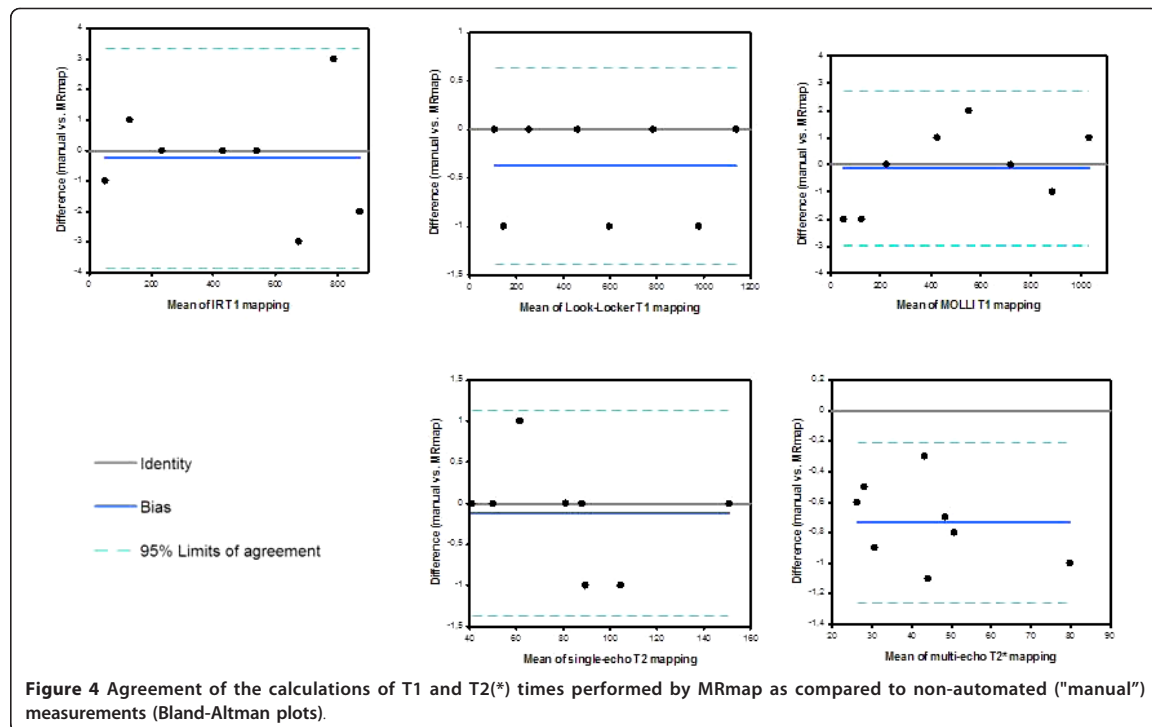
The functionality of the software was tested for three different operating systems (Microsoft Windows XP pro, Apple OS X 10.5, and Fedora Linux 10) in different types of image data from multiple MR systems. Accuracy of the automated computation of relaxation times was assessed by comparing mean relaxation times of regions of interest (ROIs) from maps generated by MRmap to results from non-automated curve fitting (Prism 5, GraphPad software, La Jolla/Ca, USA) of corresponding ROIs of raw images from standardized image data sets of gadolinium-doped agarose gel phantoms with multiple T1 and T2 times (8 images per set,



matrix 128×128 , TI for IR, LL, and MOLLIT1: 100 to 1400 ms) acquired on a clinical 1.5 T MR system (Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Performance of the software was measured in the same data sets using a 2.5 GHz Intel Core 2 Duo processor. The readability of exported maps was assessed for the following standard MR software packages: a) Mass 6.0 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands), b) CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada), c) Osirix 3.3 (Antoine Rosset, Geneva, Switzerland). MRmap and its source code were made available as open-source software under the GNU General Public License [13].

Results

Figure 3 contains maps created with MRmap from various sorts of source data. Figure 4 illustrates the agreement of the calculations of T1 and T2(*) times performed by MRmap as compared to non-automated measurements. There were only minimal differences, with a small bias (0.1 ms in MOLLIT1 to 0.74 ms in multi-echo T2*) towards underestimation of relaxation times by MRmap. Differences >1 ms were only detectable with the Look-Locker approach in a phantom with very short T1, where there were multiple pixels within the ROI without converging of the fitting algorithm due to poor quality of the raw images. MRmap automatically



assigns a value of zero to such pixels, thus regions with poor fitting quality are visualized as areas of signal drop out, and ROIs of such regions might yield shorter average values. Table 1 lists the computation times of the different mapping procedures for the standardized data sets using different noise levels (Figure 5). Maps exported by MRmap in DICOM format could successfully be read and analyzed by the three software packages tested.

Discussion

To our knowledge, MRmap is the first open-source software tool that enables parametric T1, T2, and T2*

mapping of DICOM source images on a pixel-by-pixel basis from multiple MR systems in a flexible fashion.

Other than conventional solutions that are embedded into vendor-specific application packages, the computing routines used by MRmap are well documented (see Additional file 2). Thus, results can easily be verified and do not come from a "black box", which facilitates their use for research purposes. MRmap provides a whole set of mapping routines that covers the most popular pulse sequence schemes. Our tests show that the resulting maps of the underlying relaxation times achieve the same accuracy as (tedious) non-automated curve fitting does.

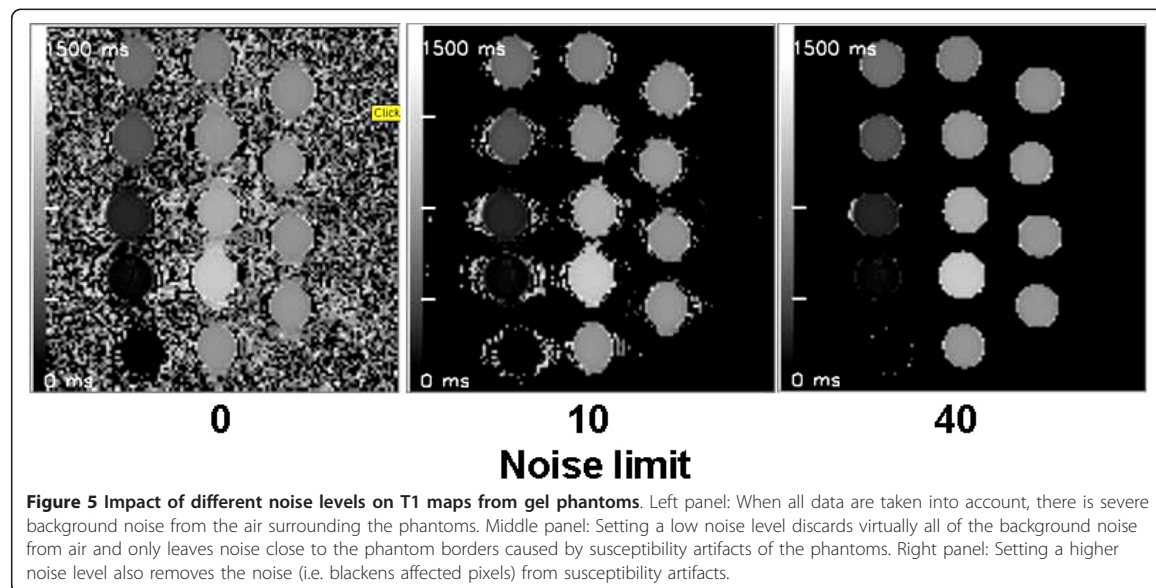
By nature, the choice of a high-level graphics language as a software environment causes longer computing times than code that is written in low-level languages such as C++. This is the case in MRmap as well, where some of the mapping procedures - depending on mapping type and resolution, parameters chosen, and computer system used - can exceed one minute. However, research analyses are usually performed off-line, and therefore speed is less critical than in clinical applications. Furthermore, the exclusion of non-relevant pixels by setting appropriate noise levels allows reducing computation times drastically (see Table 1).

Apart from pure mapping procedures, MRmap provides a manual registration tool that helps to optimize

Table 1 Computation times [s] for test data sets

	Noise level		
	0	10	40
T1 Inversion recovery	105	40	32
T1 Look-Locker	96	28	25
T1 MOLLI	113	36	26
T2(*) single-echo	10	5	2
T2(*) multi-echo	9	2	2

Data were acquired in gel phantoms, 8 images per set, matrix 128 × 128, T1 limit 1500, T2 limit 200) using three different noise levels (level 0: curve fitting is performed for all pixels; levels 10 and 40: pixels with signal intensities below 10 or 40 in any of the source images are excluded from curve fitting and set to zero).



mapping results if the source data contains significant motion artifacts. Image registration is a prerequisite for use in cardiac applications, where breathing artifacts are particularly common. As a limitation, MRmap in its current version does not support non-rigid registration, which can be a problem in cases where arrhythmia causes severe mis-triggering of the cardiac cycle. The integrated DICOM viewer facilitates the exploration of the source data, e.g. if images from external sites are to be analyzed. In contrast to most conventional DICOM viewers, DICOM headers from both multiple images and multiple series are listed in a tabular fashion, enabling direct comparison of header data between different images or series.

As a limitation, MRmap does not support less commonly used mapping schemes such as varying flip angle approaches [18]. These might be implemented in future versions of the software.

Conclusion

MRmap is a flexible open-source software tool for the creation of parametric maps of MR relaxation times. Manual registration of source images, visualization of fitting results and data export in multiple image formats are supported. The software might facilitate research activities in the field of quantitative MR tissue analysis.

Availability and requirements

Project name: MRmap

Project home page: <http://sourceforge.net/projects/mrmap>

Operating systems: platform independent

Program language: IDL 7.0

Other requirements: (free) IDL Virtual Machine 7.0 (or higher) [12]; X11 (on Mac OS X)

License: GNU General Public License (GPL) Restrictions to use by non-academic: MRmap is intended for research purposes only.

Additional material

Additional file 1: .sav file of MRmap running on IDL Virtual Machine, and PDF file of MRmap manual.

Additional file 2: MRmap manual.

Acknowledgements

This work was supported by a Marie Curie Reintegration Grant for D.M. by The European Commission. The DICOM write routines are based on code from "DICOM_WRITER v0.21" by Bhautik Joshi (bjoshi@geocities.com).

Author details

¹Cardiac MRI Unit, Franz-Volhard-Klinik, Charité University Medicine, Berlin, Germany. ²Cardiovascular Imaging Unit, Department of Congenital Heart Defects and Pediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum Berlin, Germany.

Authors' contributions

DM designed and wrote the software, carried out the phantom tests and drafted the manuscript. AR and HAA acquired the in-vivo data and tested the software. RW participated in the design of the study and tested the software. TK, RD and JSM participated in the study design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 1 April 2010 Accepted: 30 July 2010 Published: 30 July 2010

References

1. Kaldoudi E, Williams CR: **Relaxation time measurements in NMR imaging. Part I: Longitudinal relaxation time.** *Concepts in Magnetic Resonance* 1993, **5**:217-242.
2. Kingsley PB: **Methods of measuring spin-lattice (T1) relaxation times: An annotated bibliography.** *Concepts in Magnetic Resonance* 1999, **11**(4):243-276.
3. Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE, Pfeifer LM: **A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age.** *Medical Physics* 1984, **11**(4):425-448.
4. Vaithianathan L, Tench CR, Morgan PS, Lin X, Blumhardt LD: **White matter T (1) relaxation time histograms and cerebral atrophy in multiple sclerosis.** *J Neurol Sci* 2002, **197**(12):45-50.
5. Parry A, Clare S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM: **White matter and lesion T1 relaxation times increase in parallel and correlate with disability in multiple sclerosis.** *J Neurol* 2002, **249**(9):1279-1286.
6. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, Beck G, van Kaick G, Ertl G, Bauer WR, Schad LR: **Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: assessment using T2* and T1 measurements.** *Magn Reson Med* 1999, **41**(4):686-695.
7. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, et al: **Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload.** *Eur Heart J* 2001, **22**(23):2171-2179.
8. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivanathan MU: **Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study.** *AJR Am J Roentgenol* 2006, **187**(6):W630-635.
9. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP: **Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart.** *Magn Reson Med* 2004, **52**(1):141-146.
10. 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, **238**(3):1004-1012.
11. Graumann R, Barfuß H, Hentschel D, Oppelt A: **TOMROP: eine Sequenz zur Bestimmung der Längsrelaxationszeit T1 in der Kernspintomographie.** *electromedica* 1987, **55**(2):67-72.
12. **IDL Virtual Machine from ITT Visual Information Solutions.** [<http://www.itvis.com/Downloads.aspx>].
13. **MRmap project website on sourceforge.net.** [<http://sourceforge.net/projects/mrmap>].
14. Nekolla S, Gneiting T, Syha J, Deichmann R, Haase A: **T1 maps by K-space reduced snapshot-FLASH MRI.** *J Comput Assist Tomogr* 1992, **16**(2):327-332.
15. Deichmann R, Haase A: **Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging.** *J Magn Reson* 1992, **96**:608-612.
16. Sperber GO, Ericsson A, Hemmingsson A, Jung B, Thuomas KA: **Improved formulae for signal amplitudes in repeated NMR sequences: applications in NMR imaging.** *Magn Reson Med* 1986, **3**(5):685-698.
17. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD Jr, Wood JC: **Improved R2* measurements in myocardial iron overload.** *J Magn Reson Imaging* 2006, **23**(1):9-16.
18. Preibisch C, Deichmann R: **Influence of RF spoiling on the stability and accuracy of T1 mapping based on spoiled FLASH with varying flip angles.** *Magn Reson Med* 2009, **61**(1):125-135.

2.7. Entwicklung und Validierung einer speziellen Pulssequenz für kardiales

T1-Mapping bei Kleintieren mit hoher Herzfrequenz

Small Animal Look-Locker Inversion recovery (SALLI) for simultaneous generation of cardiac T1 maps, cine, and IR-prepared images at high heart rates: Initial experience.

Radiology 2011

Bei Kleintieren lässt sich kardiales T1-Mapping aufgrund sehr hoher Herzfrequenzen (Ratte ca. 300 - 500/min, Maus ca. 400 - 600/min) nicht mit denselben Strategien durchführen wie beim Menschen. Aufgrund der Vielzahl für myokardiale Studien verwendeter Kleintiermodelle besteht jedoch ein großes wissenschaftliches Interesse an dieser Technik, um Myokardveränderungen nicht-invasiv seriell quantifizieren zu können. Im Rahmen dieser Studie wurde durch den Habilitanden eine Pulssequenz konzipiert, die für sehr hohe Herzfrequenzen (>200/min) ausgelegt ist. Dabei wurde erstmals ein Design gewählt, welches neben T1-Mapping auch die Rekonstruktion zeitlich aufgelöster Cine-Bilder sowie von IR-präparierten Gradientenecho-Bildern (für LGE) ermöglicht. Small animal Look-Locker inversion recovery (SALLI) kombiniert EKG-getriggerte Look-Locker-Experimente mit kontinuierlicher Cine-Auslesung. Diese Auslesung wird derart segmentiert, dass die resultierenden Ausleseprofile sowohl die Zusammensetzung von mehreren Standbildern mit unterschiedlicher TI zu einem beliebigen Zeitpunkt im Herzzyklus (z.B. End-Diastole) als auch von Cine-Bildern aus unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus ermöglichen. Aus den Standbildern können T1-Maps rekonstruiert und LGE-Bilder aufbereitet werden. Eine Beschleunigung der Bildakquisition ist über den Einsatz von „temporalem Undersampling“ möglich, welches trotz Weglassen eines Teiles der Auslesung die Zusammenstellung vollständiger Bilddatensätze aus benachbarten Bildinformationen erlaubt.

Die Programmierung von Pulssequenz und Rekonstruktions-Software zur Implementierung auf einem klinischen 3 Tesla MRT-System (Philips Achieva) erfolgte durch Dr. Martin Bühler und Prof. Sebastian Kozerke vom Institut für Biomedizinische Technik der ETH Zürich. Mit in-vitro Phantom-Experimenten wurde durch den Habilitanden zunächst die Genauigkeit der resultierenden T1-Messungen unter Verwendung unterschiedlicher Pulssequenz-Parameter getestet. Nach Untersuchung der normalen myokardialen T1-Zeiten bei 10 gesunden Ratten wurde SALLI auch bei 7 Ratten mit chirurgisch induziertem Myokardinfarkt durchgeführt. Dabei ließen sich in den Infarktgebieten nativ erhöhte T1-Zeiten messen, während nach Kontrastmittelgabe erniedrigte T1-Werte auf den T1-Maps sowie

Hyperenhancement auf den LGE-Bildern zu beobachten waren. Die simultan akquirierten Cine-Bilder zeigten Wandbewegungsstörungen der Infarktgebiete. Mit der Entwicklung von SALLI stand nunmehr eine Technik zur Verfügung, mit der sich myokardiale T1-Veränderungen bei Kleintiermodellen in-vivo quantifizieren und zu Wandbewegungsstörungen sowie narbigen Veränderungen in Beziehung setzen lassen. Damit wurde es möglich, die biologischen Grundlagen von T1-Veränderungen bei diffusen myokardialen Prozessen zu untersuchen.

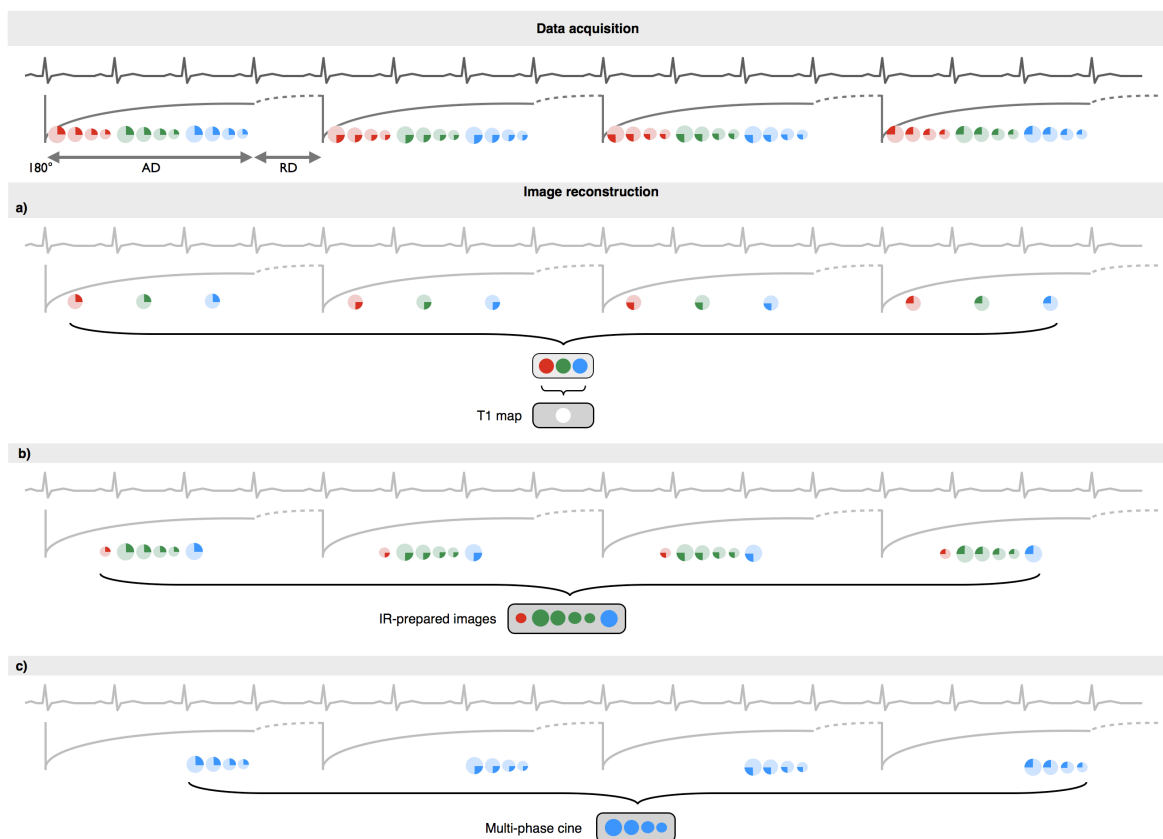


Abb. 2.7. Oben: SALLI Pulssequenz-Schema. Nach 180° Inversionspuls werden während eines definierten Akquisitions-Intervalls (AD) kontinuierlich Cine-Daten des ersten radialen Segmentes ausgelesen. Nach einem ebenfalls vordefinierten Relaxationsintervall (RD) beginnt der Zyklus erneut, wobei nun das zweite radiale Segment ausgelesen wird, und so weiter. Bei der Bildrekonstruktion werden aus demselben Rohdatensatz durch unterschiedliche Re-Gruppierung der Daten T1-Maps (a), für LGE geeignete IR-präparierte Bilder (b) sowie Cine-Bilder generiert.⁴⁰

Siehe:

Messroghli DR, Nordmeyer S, Buehrer M, Kozerke S, Dietrich T, Kaschina E, Hucko T,
Berger F, Klein C, Kuehne T.
Small Animal Look-Locker Inversion recovery (SALLI) for simultaneous generation of
cardiac T1 maps, cine, and IR-prepared images at high heart rates: Initial experience.
Radiology. 2011;261(1):258-265.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788528)

2.8. Tierexperimentelle Anwendung von kardialem T1-Mapping als Nachweismethode für diffuse myokardiale Fibrose

Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small animal Look-Locker inversion recovery (SALLI) T1 mapping. Circulation: Cardiovascular Imaging

Diese Studie untersuchte mit der zuvor etablierten SALLI-Technik, ob sich kardiales T1-Mapping zum Nachweis von diffuser myokardialer Fibrose des Myokards bei Kleintiermodellen eignet. Dazu wurden bei 10 Ratten subkutane Minipumpen zur kontinuierlichen Infusion von Angiotensin-II implantiert, welches bei den Tieren einen arteriellen Hypertonus und eine konzentrische Hypertrophie des linksventrikulären Myokards auslöste. Als Vergleich diente eine Gruppe von nicht-behandelten Tieren gleichen Alters. Histologisch ging die Angiotensin-II-Behandlung mit perivaskulärer Fibrosierung sowie streifigen Mikro-Vernarbungen einher. Vor und nach der 14-tägigen Infusion wurden SALLI-Untersuchungen sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Unter Benutzung der resultierenden T1-Maps und des Hämatokrit-Wertes wurde das extrazelluläre Verteilungsvolumen (ECV) des Myokards berechnet. Nach Behandlung mit Angiotensin-II zeigte sich eine Abnahme der myokardialen T1-Zeiten nach Kontrastmittelgabe sowie ein Anstieg des ECV. Dieser korrelierte mit der histologisch bestimmten Kollagen-Volumen-Fraktion (CVF). Es konnte somit experimentell bestätigt werden, dass sich ECV als in-vivo Marker für diffuse myokardiale Fibrose eignet. Damit werden an der individuellen Fibroelast ausgerichtete Therapieentscheidungen bei myokardialen Erkrankungen denkbar.

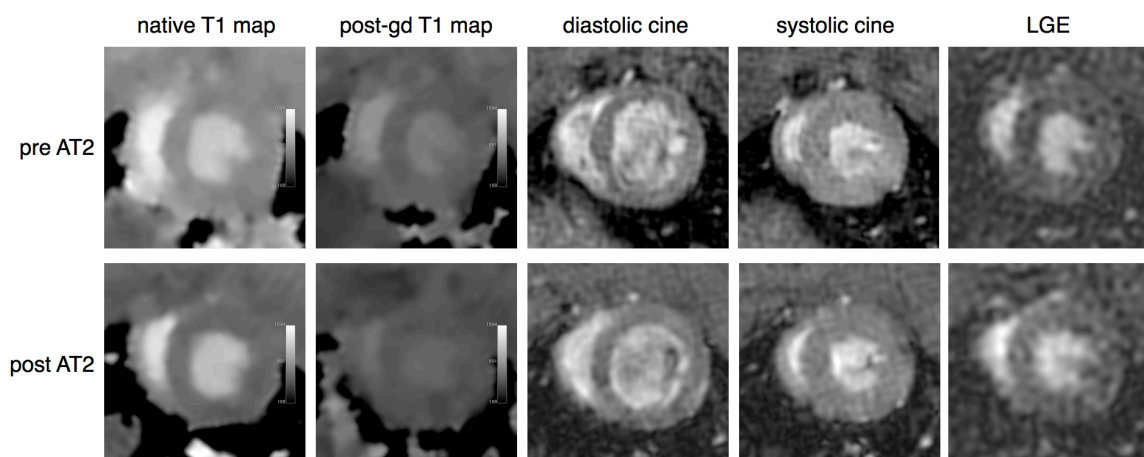


Abb. 2.8. Kardiale SALLI T1-Maps vor und nach Kontrastmittelgabe (native/ post-gd), konventionelle Cine-Bilder (diastolisch und systolisch), sowie SALLI-LGE bei einer Ratte vor und nach (pre/ post AT2) 14-tägiger subkutaner Dauerinfusion mit Angiotensin II. Post-Kontrast T1-Maps sind insgesamt dunkler aufgrund der T1-verkürzenden Wirkung gadolinium-haltiger Kontrastmittel.⁴¹

Siehe:

*Messroghli DR, *Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, O h-Ici D,
Klein C, Berger F, Kuehne T.

Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using
small animal Look-Locker inversion recovery (SALLI) T1 mapping.

Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4(6):636-40.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917782)

3.

Diskussion

3.1. Kardiales T1-Mapping bei klinischen Fragestellungen

Die kardiovaskuläre MRT hat innerhalb der letzten 10 Jahre einen wichtigen Stellenwert bei der weiterführenden Diagnostik myokardialer Erkrankungen erreicht. Die Stärke der MRT liegt dabei in ihrer Fähigkeit, nicht nur Anatomie und Funktion sondern auch Morphologie und Zusammensetzung des Herzmuskels zu beurteilen. So gilt die MRT anerkanntermaßen als Methode der Wahl zur Untersuchung bei Patienten mit unklaren Myokardschäden⁷. Einen besonderen Anteil an diesem Erfolg hat die Narbendarstellung mittels „late gadolinium enhancement“ (LGE), welche inzwischen als Goldstandard für die Beurteilung der myokardialen Vitalität gilt und auf veränderten Auswasch-Verhalten von extrazellulärem Kontrastmittel beruht. Aussagekraft und Nutzen dieser Methode wurden ursprünglich für die Anwendung bei chronischem Myokardinfarkt belegt. Erste Hinweise auf Limitationen dieser „Schwarz-Weiss“-Technik traten bei der Anwendung bei akutem Myokardinfarkt auf, wo Zweifel bezüglich der Genauigkeit bei der Größenbestimmung des Infarktgebietes aufkamen⁴². Inzwischen liegt das Hauptaugenmerk der Forschungsgruppen in diesem Bereich auf den Myokardregionen, die kein klares Hyperenhancement auf LGE-Bildern aufweisen. So gibt es z.B. Grund zu der Annahme, dass nicht allein die Ausdehnung von Hyperenhancement bei chronischen Infarkten die Prognose der Patienten bestimmt, sondern auch die Ausprägung einer „unscharfen“ Übergangszone⁴³. Bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie wiederum lässt sich Hyperenhancement nur in fokal massiv veränderten Arealen nachweisen, so dass nur die „Spitze des Eisbergs“, nicht aber seine volle Ausdehnung erfasst werden¹⁹.

Kardiales T1-Mapping stellt eine konzeptionell überzeugende Möglichkeit dar, derartige Veränderungen des Myokards zu untersuchen. Reizvoll ist dabei insbesondere der Aspekt, dass direkt quantitative Informationen zu einer Gewebeeigenschaft gewonnen werden können, welche sich zwischen verschiedenen Individuen und im Verlauf vergleichen lassen. Im Falle pathologischer Prozesse wie z.B. einem akuten Myokardinfarkt kommt es dabei häufig schon nativ zu charakteristischen Veränderungen. Im Gegensatz zu T2-Mapping ermöglicht T1-Mapping aber auch eine quantitative Untersuchung der Gewebekonzentration routinemäßig eingesetzter, gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, was zusätzliche Rückschlüsse auf die Gewebezusammensetzung erlaubt.

Bereits in unserer ersten Studie konnten die Durchführbarkeit und das grundsätzliche Potential von kardialem T1-Mapping auf modernen MRT-Systemen sowohl für native als auch für kontrastmittelverstärkte Anwendungen am Herzen belegt werden²⁶. Die dabei eingesetzte Technik erlaubte allerdings aufgrund ihrer hohen Herzfrequenz-Abhängigkeit noch keinen inter-individuellen Vergleich von T1-Werten und eignete sich aufgrund des hohen Zeitaufwandes nicht gut für routinemäßige Anwendungen. Ein wesentlicher Durchbruch wurde diesbezüglich mit der Entwicklung von MOLLI erreicht³¹. Mit diesem Pulssequenz-Schema wurde es erstmals möglich, hochauflösende T1-Maps mit hoher T1-Genauigkeit innerhalb eines Atemanhaltenmanövers zu akquirieren. Die systematische Validierung und Optimierung dieser Methode in der Folge einschließlich Untersuchung der Reproduzierbarkeit von T1-Messungen legten den Grundstein für weitergehende Anwendungen bei Patienten mit myokardialen Erkrankungen^{33, 35}. So ergab unsere Studie zu seriellem T1-Mapping bei Myokardinfarkt³⁴ zum einen, dass T1-Mapping wichtige Einblicke in pathophysiologische Mechanismen bei Myokardschäden erlaubt, indem erstmals die Kontrastmittelkinetik in Arealen mit mikrovaskulärer Obstruktion quantitativ charakterisiert werden konnte. Zum anderen demonstrierte sie das Potential von kardialem T1-Mapping zur semi-automatischen Identifizierung von Myokardschäden durch den Einsatz von T1-Schwellenwerten. Auch die Fähigkeit von kardialem T1-Mapping, akutes von chronischem Infarktgeschehen zu unterscheiden, konnte ausführlich belegt werden.

Andere Arbeitsgruppen konnten u.a. zeigen, dass sich mittels kardialem T1-Mapping quantitative Aussagen zum Fibrosegehalt bei globalen Herzmuskelerkrankungen treffen lassen⁴⁴. Einen besonders interessanten Ansatz stellt dabei die Äquilibrium-MRT-Methode dar, bei der durch eine niedrigdosierte Dauerinfusion eines standardmäßig verwendeten extrazellulären MRT-Kontrastmittels eine genaue Bestimmung des extrazellulären Verteilungsvolumens (ECV) am Myokard ermöglicht wird⁴⁵. Für diese Studie stand keine für kardiale Anwendungen optimierte Pulssequenz zur Verfügung, so dass 7 Atemanhaltenmanöver pro T1-Map und in der Summe mindestens 14 Atemanhaltenmanöver pro Patient notwendig waren, was einer routinemäßigen Anwendung im Weg steht. Die Kombination dieses Ansatzes mit dem Einsatz von MOLLI wird derzeit erprobt und erscheint vielversprechend für eine klinische Anwendung. Bei gesunden Probanden kann für die ECV-Bestimmung auf eine kontinuierliche Gabe des Kontrastmittels zugunsten einer einzelnen Bolusgabe verzichtet werden⁴⁶, da sich hier regelhaft innerhalb ca. 10 Minuten ein Äquilibri-

um des Kontrastmittel-Auswaschverhaltens zwischen Myokard und Blut einstellt. Ob dies bei Patienten mit ausgeprägten Fibrosearealen und/ oder eingeschränktem Herzzeitvolumen auch der Fall ist, wird derzeit noch untersucht.

Für die bei quantitativen MRT-Methoden notwendige Nachbearbeitung der akquirierten Bilder eignet sich die von uns entwickelte Software MRmap, welche bei Einspeisung entsprechender Rohdaten neben T1-Mapping auch T2- und T2*-Mapping erlaubt³⁹. Dabei können Bilddaten von unterschiedlichen MRT-Systemen verarbeitet und die resultierenden parametrischen Maps mittels der jeweils vorhandenen Standard-Auswertesoftware ausgewertet werden. Das Programm sowie sein Quellcode wurden für wissenschaftliche Zwecke frei im Internet zugänglich gemacht, um anderen Forschungsgruppen den Einstieg in quantitative MRT-Methoden zu erleichtern und so deren Verbreitung zu fördern.

3.2. Kardiales T1-Mapping im Tierexperiment

Auch der Einsatz von kardialem T1-Mapping bei Tierexperimenten ist aus wissenschaftlicher Sicht reizvoll, da hiermit pathologische Prozesse in-vivo auf Gewebeebene dargestellt werden können, die bislang nur post-mortem histologisch untersucht werden konnten. Insbesondere lässt sich die in-vivo Untersuchung seriell durchführen, so dass Aussagen zum zeitlichen Verlauf möglich werden, welche mit ex-vivo Methoden nur unter Verwendung wesentlich höherer Tierzahlen zu erreichen sind. Typische Anwendungsbeispiele sind die Beobachtung von Myokardödemen sowie die Verlaufsbeurteilung von myokardialer Fibrose. Mit der Entwicklung von SALLI wurde eine T1-Mapping-Methode geschaffen, welche kardiales T1-Mapping mit guter T1-Genauigkeit bei Kleintiermodellen ermöglicht⁴⁰. Im Gegensatz zu konventionellen MRT-Techniken erlaubt SALLI zusätzlich die gleichzeitige Generierung von LGE- und Cine-Bildern aus einem einzigen Datensatz. Dies führt zu einer Zeitersparnis bei Untersuchungsprotokollen, bei denen alle drei Modalitäten von Interesse sind, und macht eine zusätzliche Registrierung der verschiedenen Modalitäten bei der Auswertung überflüssig. Die praktische Anwendbarkeit dieses Ansatzes konnte u.a. an Ratten mit chirurgisch induziertem Myokardinfarkt demonstriert werden, wobei SALLI sowohl die resultierende Kinetikstörung als auch das assoziierte myokardiale Ödem und die entstandene Nekrose des Infarktareals visualisieren konnte. Mit unserer Studie an einem Kleintiermodell mit pharmakologisch induzierter myokardialer Hypertrophie und Fibrose konnte die Hypothese bestätigt werden, dass sich die myokardiale ECV-Bestimmung mit-

tels T1-Mapping für die Charakterisierung von myokardialer Fibrose eignet⁴¹. Dabei ließ sich ein ECV-Anstieg nach 14-tägiger Infusion von Angiotension-II nachweisen, obwohl die Tiere histologisch betrachtet einen eher milden Grad der Fibrosierung aufwiesen und keinerlei Hyperenhancement auf den LGE-Bildern zeigten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass kardiales T1-Mapping in der Lage ist, diffuse myokardiale Fibrose in-vivo nachzuweisen, welche anderen Bildgebungstechniken bislang entgeht.

3.3. Weiterentwicklung und zukünftige Anwendungen von kardialem T1-Mapping

Als wesentliche Schwerpunkte für zukünftige klinische Anwendungen von kardialem T1-Mapping zeichnen sich die Diagnostik inflammatorischer Prozesse sowie die Quantifizierung diffuser Fibrose des Myokards ab. Beides sind Bereiche, in denen bislang keine zufriedenstellenden diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Inflammatorische Prozesse am Myokard, wie sie v.a. im Rahmen viraler, aber auch autoimmunologisch vermittelter systemischer Erkrankungen (z.B. Systemischer Lupus Erythematodes) auftreten können, weisen sowohl elektrokardiographisch als auch serologisch häufig keine wegweisenden Befunde auf. Selbst echokardiographisch finden sich häufig

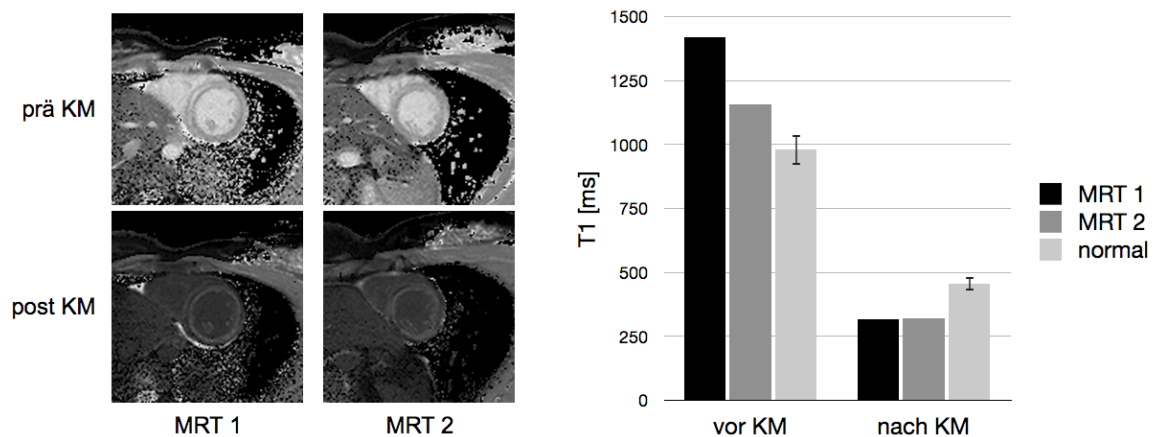


Abb. 3.3. Fallbeispiel (nicht publiziert): 15-jährige Patientin mit bioptisch gesicherter Myokarditis. Links: native und kontrastmittel (KM)-verstärkte MOLLI T1 maps in der 1. Woche (MRT 1) nach stationärer Aufnahme wegen thorakaler Schmerzen und Troponin-Erhöhung und bei der Kontrolle nach 3 Monaten (MRT 2). Deutlich sichtbar sind zirkuläre intramurale Läsionen, die sich auch in T2-gewichteten und LGE-Bildern nachweisen lassen (nicht gezeigt). Rechts: Verlauf der myokardialen T1-Zeiten. Während sich die initial stark erhöhten nativen T1-Werte nach 3 Monaten deutlich verringert haben (= Abnahme der Floridität), bleiben die T1-Werte nach KM-Gabe auch im Verlauf unverändert erniedrigt (= Persistenz eines substanzialen Myokardschadens).

zunächst keine Veränderungen, da eine Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens teilweise erst verzögert einsetzt. Sowohl die invasive Diagnostik mittels Myokardbiopsie als auch konventionelle MRT-Methoden, von denen LGE bislang als die aussagekräftigste Methode gilt⁴⁷, erzielen nur eine geringe diagnostische Genauigkeit, und liefern zudem häufig divergierende Ergebnisse²⁰. T1-Mapping könnte hier mit der Möglichkeit, Gewebeeigenschaften zu quantifizieren und mit Normkollektiven zu vergleichen (Abb. 3.3), eine umfassendere und besser reproduzierbare Alternative zu MRT-Methoden darstellen, welche auf einem Vergleich der Signalintensität zwischen Myokard und Skelettmuskel beruht^{21, 22}. Die Möglichkeit zur Quantifizierung diffuser Myokardfibrose ist besonders reizvoll, da die myokardiale Fibroelast einen potentiellen Zielparameter für therapeutische Strategien darstellt⁴⁸. So könnte möglicherweise der optimale Zeitpunkt für die Korrektur eines valvulären Vitiums besser anhand der Fibroelast des Herzens als - wie bislang - anhand morphologischer (z.B. Ventrikelvolumen, -masse) oder funktioneller Parameter (z.B. Druckgradient, Regurgitationsfraktion) bestimmt werden, da sie eine direktere Aussage über die tatsächlich stattfindende myokardiale Belastung bedeuten könnte. Eine entsprechende Studie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler wurde gerade von uns initiiert.

Einem Einsatz des kardialen T1-Mapping in der klinischen Routine stehen bislang noch eine eingeschränkte Verfügbarkeit geeigneter Pulssequenzen sowie eine zu aufwendige Handhabung im Wege. Um diesen Mängeln zu begegnen gibt es aktuell verschiedene Bestrebungen, einfach zu handhabende Software-Pakete klinisch verfügbar zu machen, welche entsprechende Pulssequenzen mit automatischen Rekonstruktionsfunktionen für T1-Maps verbinden⁴⁹. Die meisten dieser Ansätze beruhen auf MOLLI, welches momentan als die am besten ausgereifte und validierte Technik gilt⁴⁸. Es bleibt abzuwarten, ob sich einer dieser Ansätze durchsetzen wird oder ob in Zukunft eine Methode den Vorzug erhalten wird, welche die Vorzüge von MOLLI und SALLI kombiniert und eine multi-modale Bildrekonstruktion (T1-Maps, Cine, LGE-Bilder) innerhalb eines Atemanhaltenmanövers zulässt.

4.

Zusammenfassung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) spielt aufgrund ihrer technischen Möglichkeiten eine wichtige Rolle bei der nicht-invasiven Beurteilung myokardialer Erkrankungen. T1-Mapping basiert im Gegensatz zu konventionellen MRT-Techniken auf der parametrischen Darstellung der longitudinalen Relaxationszeit T1 und erlaubt direkte quantitative Vergleiche der Signalintensität eines Gewebes im Verlauf oder zwischen unterschiedlichen Individuen. Die Nutzbarmachung von T1-Mapping für kardiale Anwendung könnte es ermöglichen, diffuse pathologische Prozesse am Myokard zu charakterisieren, die der MRT-Diagnostik bislang nicht gut zugänglich sind.

In einer ersten Pilot-Studie an Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte das diagnostische Potential von kardialem T1-Mapping erfolgreich demonstriert werden. Es folgte die Entwicklung eines neuen Pulssequenz-Schemas („modified Look-Locker inversion recovery“ = MOLLI), welches hochauflösendes T1-Mapping für kardiale Anwendungen innerhalb eines Atemhaltezyklus ermöglicht. In der Folge wurde diese Methode systematisch bei gesunden Probanden getestet und validiert, wobei sich eine hohe Genauigkeit und gute Reproduzierbarkeit der abgeleiteten T1-Werte zeigten. Bei Patienten mit Myokardinfarkt konnten die akut infarzierten, ödematös veränderten Myokardareale mit hoher Genauigkeit anhand verlängerter T1-Zeiten identifiziert werden, und T1-Mapping ließ sich für eine semi-automatische Abgrenzung der Infarktareale einsetzen. Es erfolgten eine systematische Optimierung und anschließende erneute Validierung von MOLLI, und ein Ausbau des für die Rekonstruktion der T1-Maps entwickelten flexiblen Softwarepaketes, welches im Internet (open source) zur Verfügung gestellt wurde. Um auch an Kleintiermodellen umfassende in-vivo Untersuchungen von Myokardschäden zu ermöglichen, wurde eine weitere neue Technik etabliert („small animal Look-Locker inversion recovery“ = SALLI), welche eine speziell für die Anwendung bei hohen Herzfrequenzen abgestimmte Pulssequenz mit einer innovativen multimodalen Bildrekonstruktion verbindet. Damit lassen sich aus einem Datensatz sowohl T1-Maps als auch bewegte Cine-Bilder und typischerweise für die Narbendarstellung verwendete sog. IR-präparierte Bilder („late gadolinium enhancement“) generieren. Der Nutzen dieser Methode zeigte sich in einer experimentellen Studie an einem Kleintiermodell mit pharmakologisch induzierter linksventrikulärer Hypertrophie, in der anhand von SALLI-Daten das extrazelluläre Verteilungsvolumen (ECV) des Myokards bestimmt wurde. Dabei korrelierte ECV mit einem Anstieg der histologisch gemessenen

Kollagenvolumen-Fraktion, so dass sich die Eignung von ECV als nicht-invasiven Marker für den myokardialen Kollagen-Gehalt bestätigen ließ.

In Zukunft könnte kardiales T1-Mapping bei klinischen Fragestellungen zur quantitativen Beurteilung entzündlicher und fibrotischer Prozesse am Herzen eingesetzt werden. Möglicherweise werden dabei auf MOLLI beruhende Techniken eingesetzt werden oder solche, welche das Konzept der multi-modalen Bildrekonstruktion von SALLI benutzen. Der Schwerpunkt unserer weiteren klinischen Forschung liegt somit auf dem Einsatz dieser Methoden zur nicht-invasiven Myokardcharakterisierung bei Patienten mit Kardiomyopathien und angeborenen Herzfehlern.

5.

Literaturangaben

1. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264-2272.
2. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(5):522-527.
3. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2(4):271-278.
4. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31(7):794-805.
5. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography [see comments]. *Circulation*. 1999;99(6):763-770.
6. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Stress Tests: Adenosine Stress Perfusion and Dobutamine Stress Wall Motion Imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-1776.
7. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1475-1497.
8. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2651-2659.
9. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(20):2411-2416.
10. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-1453.
11. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-379.
12. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(3):505-514.

13. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94(12):3318-3326.
14. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):653-658.
15. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
16. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-887.
17. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1977-1985.
18. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibeekh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-874.
19. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2260-2264.
20. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-909.
21. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998;97(18):1802-1809.
22. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):19.
23. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, Crooks LE. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):184-188.
24. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE, Turner KL, Marshall T. Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am Heart J*. 1988;115(3):510-518.
25. Been M, Smith MA, Ridgway JP, Brydon JW, Douglas RH, Kean DM, Best JJ, Muir AL. Characterisation of acute myocardial infarction by gated magnetic resonance imaging. *Lancet*. 1985;2(8451):348-350.
26. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(2):353-359.
27. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum*. 1970;41:250-251.

28. Graumann R, Barfuß H, Hentschel D, Oppelt A. TOMROP: eine Sequenz zur Bestimmung der Längsrelaxationszeit T1 in der Kernspintomographie. *electromedica*. 1987;55(2):67-72.
29. Deichmann R, Haase A. Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *J Magn Reson*. 1992;96:608-612.
30. Klein C, Nekolla SG, Balbach T, Schnackenburg B, Nagel E, Fleck E, Schwaiger M. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(4):588-593.
31. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-146.
32. Messroghli DR, Bainbridge GJ, Alfakih K, Jones TR, Plein S, Ridgway JP, Sivananthan MU. Assessment of Regional Left Ventricular Function: Accuracy and Reproducibility of Positioning Standard Short-Axis Sections in Cardiac MR Imaging. *Radiology*. 2005;235(1):229-236.
33. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution--Reproducibility Study. *Radiology*. 2006;238(3):1004-1012.
34. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58(1):34-40.
35. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(4):1081-1086.
36. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood MA, Anderson LJ, Pennell DJ. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120(20):1961-1968.
37. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennell DJ. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(1):33-39.
38. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV. Direct t2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):269-278.
39. Messroghli DR, Rudolph A, Abdel-Aty H, Wassmuth R, Kuhne T, Dietz R, Schulz-Menger J. An open-source software tool for the generation of relaxation time maps in magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging*. 2010;10:16.
40. Messroghli DR, Nordmeyer S, Buehrer M, Kozerke S, Dietrich T, Kaschina E, Hucko T, Berger F, Klein C, Kuehne T. Small Animal Look-Locker Inversion recovery (SALLI) for simultaneous generation of cardiac T1 maps, cine, and IR-prepared images at high heart rates: Initial experience. *Radiology*. 2011;261(1):258-265.
41. Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, O h-Ici D, Klein C, Berger F, Kuehne T. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small animal Look-Locker inversion recovery (SALLI) T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:636-640.
42. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA. Imaging Time After Gd-DTPA Injection Is Critical in Using Delayed Enhancement to Determine Infarct Size Accurately With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2001;104(23):2838-2842.
43. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-en-

- hanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32-39.
44. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1574-1580.
 45. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-144.
 46. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:16.
 47. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-1258.
 48. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.
 49. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:69.

6.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Eckart Fleck für die freundliche Unterstützung meiner Forschungstätigkeit am Deutschen Herzzentrum Berlin sowie für die Betreuung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Titus Kühne danken, dessen vertrauensvolle Unterstützung mir einen erfolgreichen Start am Deutschen Herzzentrum Berlin, einen Einstieg in die klinischen Fragestellungen der Angeborenen Herzfehler sowie eine freie Durchführung meiner Forschungsaktivitäten ermöglicht hat.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger für die sehr positive Aufnahme in seine Abteilung für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie sowie für den offenen Umgang mit meinem erwachsenenkardiologischen Hintergrund.

Den Supervisoren meines Forschungsaufenthaltes in Leeds - Prof. John Ridgway, Dr. Mohan Sivananthan und Dr. Sven Plein - möchte ich für die wertvolle persönliche Unterstützung und die Bereitstellung ausgezeichneter Forschungsbedingungen danken, welche zu einem Großteil der Publikationen dieser Arbeit geführt haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner ehemaligen Arbeitsgruppe an der Franz-Volhard-Klinik in Berlin Buch um Prof. Dr. med. Matthias Friedrich sowie Frau Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger bedanken für die Aufnahme in ihr familiäres Team und für die umfassende Einführung in die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, welche mein Interesse an der wissenschaftlichen Arbeit geweckt und meine weiteren Schritte in diese Richtung erst möglich gemacht hat.

Schließlich bin ich meinen Eltern dankbar dafür, dass sie zwei Eigenschaften an mich weitergegeben haben, die mir bei dieser Arbeit entscheidend geholfen haben: die Fähigkeit meiner Mutter zum Aufdecken von Problemen, und die Freude meines Vaters am Lösen von Problemen.

7.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift