

Diplomarbeit

**Native myokardiale MRT T1-Relaxationszeiten
Normalwerte und pathologie-assoziierte Veränderungen**

eingereicht von

Aşkın Mert Şenel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

DI. Dr.techn. Gert Reiter

Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27. April 2016

Aşkın Mert Şenel eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuern Frau Dr. Ursula Reiter und Herrn Dr. Gert Reiter für die hervorragende und verlässliche Betreuung und die unglaubliche Geduld bedanken. Sie begleiteten mich stets freundlich und konstruktiv durch die gesamte Diplomarbeit hindurch. Ihre vorbildliche Arbeitsmoral und Enthusiasmus werden mich für meine weitere berufliche Laufbahn prägen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Micheal Fuchsjäger bedanken, der mir die Bearbeitung dieses spannenden Themas an der Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik ermöglicht hat.

Für die Bereitstellung von Abbildungen und MRT-Bildern möchte ich mich insbesondere bei der klinischen Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik bedanken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Mutter und meiner Schwester bedanken. Ohne ihre großartige Unterstützung und ihren Glauben an mich wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei all meinen Freunden und Studienkollegen, vor allem bei Rashid, Felix, Fabian, Dominic, Sedef und Aram, die mich auch in schweren Zeiten unterstützt haben.

Zusammenfassung

Ziel: T1-Mapping des Myokards ist eine neuartige magnetresonanztomographische (MRT) Technik, die eine pixelweise Messung myokardialer T1-Relaxationszeiten in tomographischen Schnittbildern des Herzens erlaubt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war sowohl eine umfassende Zusammenstellung von nativen T1-Normalwertbereichen und deren Abhängigkeit von Aufnahmetechnik, Auswertemethodik und physiologische Parametern, als auch eine ausführliche Darstellung der Aussagekraft des nativen T1-Mappings als Bildgebungsbiomarker des geschädigten Myokards sowohl in ischämisch als auch in nicht-ischämisch bedingten Herzmuskelerkrankungen.

Material und Methoden: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf einer ausführlichen Literaturrecherche unter Benutzung von PubMed und der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz. In tabellarische Auflistungen von normalen und pathologischen T1-Werten wurden nur Arbeiten zwischen 2011 und 2016 berücksichtigt.

Ergebnisse: Nativen T1-Zeiten des Myokards von Gesunden wiesen große Unterschiede sowohl zwischen als auch innerhalb von Studien auf. Neben tatsächlich vorhandenen Unterschieden in der Myokardzusammensetzung, konnten als Gründe für diese Variabilität Unterschiede in der Aufnahmetechnik (magnetische Feldstärke, Sequenztechnik, Protokolle, kardiale Phase der T1-Map-Akquisition), in der Bildauswertetechnik (unterschiedliche Regions-of-Interest zur Mittelwertbildung, Segmentabhängigkeit der T1-Werte) und in zusammensetzungsunabhängigen, physiologischen Faktoren (T1-Zeit des Blutes, Hämokrit, Herzfrequenz) identifiziert werden. Die Bedeutung des nativen T1-Mappings bei der Untersuchung ischämischer Herzerkrankungen liegt vor allem in der Infarkt Diagnostik: Im akuten Fall erlaubt es eine verbesserte Charakterisierung des Area-at-Risks; im chronischen Fall können Infarkte ohne den Einsatz von Kontrastmitteln mit guter Genauigkeit diagnostiziert werden. Native myokardiale T1-Zeiten sind aber auch in einer Vielzahl von nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen verändert. Diagnostisch bedeutsam ist das vor allem für (akute) Myokarditis (T1 erhöht), Amyloidose (T1 erhöht), Anderson-Fabry-Krankheit (T1 reduziert) und kardiale Siderose (T1 reduziert). Daneben findet man aber auch in PatientInnen mit dilatativer oder hypertropher Kardiomyopathie, sowie in PatientInnen mit Aortenklappenvitien erhöhte T1-Zeiten, welche einerseits mit vermehrter diffuser Myokardfibrose und andererseits direkt mit der Prognose der PatientInnen in Verbindung gebracht werden konnten.

Schlussfolgerung: Natives T1-Mapping stellt eine vielversprechende MRT-Technik dar, die auch sensitiv gegenüber diffuser ödematöser und/oder fibrotischer Veränderungen des Myokards ist und die in einer Vielzahl kardialen Erkrankungen diagnostisch, prognostisch und therapeutisch relevante Ergebnisse erzielen kann. Die Verwendung adäquater T1-Normalwertbereiche ist dabei jedoch von ganz zentraler Bedeutung.

Abstract

Purpose: Myocardial T1 mapping is a new magnetic resonance imaging technique, which enables the pixel-wise measurement of myocardial T1 relaxation times in cross-sectional images of the heart. The aim of the present thesis was to summarize native myocardial T1 time normal ranges, to analyze the dependence of T1 times on acquisition techniques, evaluation methods and physiological parameters, and to extensively review the validity of native T1 mapping as a disease-specific imaging biomarker for ischemic and non-ischemic heart diseases.

Materials and Methods: The presented results are based on a comprehensive literature research using PubMed and the library of the Medical University of Graz. Normal and pathological T1 times presented in summary tables include original research published between 2011 and 2016.

Results: Native T1 values of the healthy myocardium reveal large variability between and within different studies. This variability is not only due to true differences in the composition of the myocardium. Factors like differences in acquisition techniques (magnetic field strength, sequence technique, protocols, cardiac phase), in image analysis (different regions-of-interest, dependency of T1 values between myocardial segments) and in physiological parameters (T1 time of blood, hematocrit, heart rate) have tremendous impact on myocardial T1 values. However, in ischemic heart diseases, native T1 mapping improves the definition of the area at risk in acute myocardial infarction and enables the diagnosis of chronic myocardial infarction without use of contrast agent. Native myocardial T1 times are altered in a variety of non-ischemic heart diseases also. In (acute) myocarditis (T1 increased), amyloidosis (T1 increased), Anderson-Fabry disease (T1 decreased) and cardiac siderosis (T1 decreased) T1 mapping shows high diagnostic potential. Increased T1 times in patients with dilated/hypertrophic cardiomyopathy or aortic stenosis were shown to correlate with the diffuse myocardial fibrosis and with prognosis as well.

Conclusion: Native T1 mapping represents a promising new MR technique which is sensitive to focal and diffuse edematous and fibrotic alterations of the myocardium. It can contribute to the diagnosis, the prognosis and the treatment in a wide range of cardiovascular diseases. The utilization of adequate T1 normal value ranges is, however, of crucial importance.

Inhaltsverzeichnis

Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Das Herz in seiner Funktion als Pumpe und seiner Struktur als Muskel	1
1.2 Histologie des linksventrikulären Myokards	2
1.3 Myokardiale Fibrose	3
1.4 Analyse des linksventrikulären Myokards mittels MRT: Leitlinien und konventionelle Techniken	6
1.5 T1-Mapping des linksventrikulären Myokards	11
1.6 Ziel der Diplomarbeit	14
2 T1 Aufnahmetechniken und Normalwerte	15
2.1 Myokardiale T1 Aufnahmetechniken	15
2.1.1 Modified Look-Locker Inversion Recovery	15
2.1.2 Saturation-Recovery Single Shot Acquisition	18
2.1.3 Eigenschaften myokardiale T1 Aufnahmetechniken im Vergleich	20
2.2 Auswertung myokardialer T1-Maps	21
2.3 Myokardiale T1 Normalwerte	23
3 T1-Mapping bei ischämischen Herzmuskelerkrankungen	30
3.1 Akuter Myokardinfarkt	30
3.2 Chronischer Myokardinfarkt	35
4 T1-Mapping bei nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen	40
4.1 Myokarditis	40

4.2	Kardiomyopathien	44
4.2.1	Hypertrophe Kardiomyopathie	45
4.2.2	Dilatative Kardiomyopathie	49
4.2.3	Restriktive Kardiomyopathien	53
4.2.4	Stress-induzierte (Tako-Tsubo) Kardiomyopathie	54
4.3	Kardiale Beteiligung bei Systemerkrankungen	57
4.3.1	Morbus Fabry	57
4.3.2	Kardiale Amyloidose	60
4.3.3	Kardiale Siderose	65
4.4	Aortenklappenvitien	67
5	Diskussion	72
6	Literaturverzeichnis	75

Glossar und Abkürzungen

AGC	Age- and Gender-Correction (engl.)
AMI	Akuter Myokardinfarkt (engl. Acute myocardial Infarction)
BMI	Body-Mass-Index
BPM	Herzschläge pro Minute (engl. beats per minute)
CMI	Chronischer Myokardinfarkt (engl. Chronic myocardial Infarction)
CMP	Kardiomyopathie (engl. Cardiomyopathy)
CT	Computertomographie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (engl. cardiovascular disease)
CVF	Kollagen-Volumen-Fraktion (engl. collagen volume fraction)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion (engl. extracellular volume fraction)
EF	Ejectionfraction (engl.)
EKG	Elektrokardiogramm
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Heart Failure (engl.)
HF	Herzfrequenz
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
LAD	Left Anterior Descending (engl.)
LCA	Left Coronary Artery (engl.)
LGE	Late gadolinium enhancement (engl.)
LV	Linker Ventrikel
MACE	Major adverse cardiac events (engl.)
MOLLI	Modified Look-Locker inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Myokardiale Salvage Index
NIDCM	Nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie
NSTEMI	Non ST-segment elevation Myokardinfarction (engl.)
RCA	Right Coronary Artery (engl.)
ROI	Bereich von Interesse (engl. Region of Interest)
RV	Rechter Ventrikel
SAPPHIRE	Saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery

SASHA	Saturation recovery single-shot acquisition
ShMOLLI	Shortened modified Look-Locker inversion recovery
STEMI	ST-segment Elevation Myokard Infarction (engl.)
SV	Schlagvolumen (engl. stroke volume)
T1	Konstante der longitudinalen Relaxationszeit
TE	Echozeit (engl. echo time)
TR	Repetitionszeit (engl. repetition time)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Die Orientierung der myokardialen Muskelfasern. Aus: Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease [2]. 2
- Abbildung 2:** Schematische Darstellung verschiedener myokardialer Remodelling Prozesse. Aus: Mewton et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. [4] 4
- Abbildung 3:** Standardisierte Herz-MRT Analyse der myokardialen Wanddicke und Wanddickenänderung aus EKG-getriggerten Gradientenecho Aufnahmen des Herzens in Kurzsachsenorientierung. 7
- Abbildung 4:** Morphologische Darstellungen des Herzens in T1- und T2-gewichteten Turbo-Spinecho (TSE) Bildern. 8
- Abbildung 5:** Verteilung von extrazellulärem Gadolinium haltigen Kontrastmittel in normalem Myokard und in Myokard mit Fibrose. Adaptiert nach Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1-mapping: modalities and clinical applications. [36] 9
- Abbildung 6:** Late-Enhancement Bildgebung ischämischer und nicht-ischämischer myokardialer Läsionen. 9
- Abbildung 7:** Charakteristische Late-Enhancement Verteilungsmuster ischämischer und nicht-ischämische Myokardläsionen. Aus: Shah et al. Technology insight: MRI of the myocardium. [34] 10
- Abbildung 8:** Native T1-Maps und Late-Enhancement Bildgebung bei akuter Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. 12
- Abbildung 9:** Diastolische und systolische myokardiale T1-Maps zusammen mit den segmentalen diastolischen und systolischen T1-Zeiten in Bulls-Eye Plot Darstellung. 13
- Abbildung 10:** Korrelation der globalen nativen myokardialen T1-Zeit mit der Kollagen-Volumen-Fraktion in PatientInnen mit verschiedenen hochgradiger Aortenstenose. Aus: Bull et al. Human non-contrast T1-values and correlation with histology in diffuse fibrosis. [48] 14

Abbildung 11: Schematische Darstellung zur Akquisition parametrischer T1-Maps mittels Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) Sequenz. Adaptiert nach Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]	16
Abbildung 12: Nomenklatur zur Definition von MOLLI Protokollen.	17
Abbildung 13: Schematische Darstellung zur Akquisition parametrischer T1-Maps mittels Saturation-Recovery Single Shot Acquisition (SASHA) Sequenz. Adaptiert nach Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]	19
Abbildung 14: Reproduzierbarkeit mittlerer myokardiale T1-Zeiten und Streuung wiederholt gemessener T1-Werte verschiedener T1-Aufnahmetechniken. Aus: Roujol et al. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1-mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. [64]	21
Abbildung 15: Einfluss des Partialvolumeneffekts bei der Segmentierung myokardialer ShMOLLI T1-Maps auf die mittlere myokardiale T1-Zeit und die mittlere segmentale Pixel-Variabilität. Aus: Piechnik et al. Normal variation of magnetic resonance T1-relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. [65]	22
Abbildung 16: Herz-MRT Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt.	31
Abbildung 17: Native T1-Maps und Late-Enhancement Bilder bei PatientInnen mit nicht-transmuralem und transmuralen Myokardinfarkt. Aus: Hammer-Hansen et al. Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study dagger. [133]	34
Abbildung 18: Herz-MRT Bildgebung bei akutem Herzinfarkt im Vergleich zu chronisch ischämischer Herzkrankheit.	35
Abbildung 19: Natives T1-Mapping bei 3T in chronisch infarziertem Myokard mit lipomatöser Metaplasie des Narbengewebes. Aus: Dall'Armellina et al. Diagnostic Value of Pre-Contrast T1 Mapping in Acute and Chronic Myocardial Infarction. [144]	37

Abbildung 20: Effekt von Adenosin auf native myokardiale T1-Zeiten in ProbandInnen und PatientInnen mit chronischer koronarer Herzkrankheit. Aus: Liu et al. Adenosine Stress and Rest T1-Mapping Can Differentiate Between Ischemic, Infarcted, Remote, and Normal Myocardium Without the Need for Gadolinium Contrast Agents. [97]	38
Abbildung 21: Herz-MRT Bildgebung bei akuter Myokarditis.	41
Abbildung 22: 1.5T MOLLI und ShMOLLI T1-Mapping in akuter Myokarditis. Aus: Luetkens et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. [77]	43
Abbildung 23: 3T MOLLI T1-Mapping und Late-Enhancement in Myokarditis im Vergleich zu chronisch ischämischer Herzkrankheit. Aus: Toussaint et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. [137]	44
Abbildung 24: Herz-MRT Bildgebung bei hypertropher Kardiomyopathie.	46
Abbildung 25: T1-Mapping in hypertropher Kardiomyopathie. Aus: Dass et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. [117]	48
Abbildung 26: Herz-MRT Bildgebung bei dilatativer Kardiomyopathie.	50
Abbildung 27: T1-Mapping in dilatativer Kardiomyopathie. Aus: Dass et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. [117]	52
Abbildung 28: Herz-MRT Bildgebung bei Tako-Tsubo Kardiomyopathie im Vergleich zum akutem Myokardinfarkt.	55
Abbildung 29: Morphologische Bildgebung und natives T1-Mapping bei einem Patienten mit Tako-Tsubo CMP im Vergleich zu einem Gesunden und einem Patienten mit nicht-ischämisch bedingtem Myokardödem. Aus: Ferreira et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. [100]	56

Abbildung 30: Vergleich mittlerer nativer T1-Zeiten in Anderson-Fabry Krankheit (AFD) und anderen PatientInnengruppen mit linksventrikulärer Hypertrophie. Aus: Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. [90]	58
Abbildung 31: Natives ShMOLLI T1-Map eines gesunden Probanden und eines Patienten mit Anderson-Fabry Krankheit. Aus: Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance non-contrast myocardial T1 mapping. [90]	59
Abbildung 32: Herz-MRT Bildgebung bei kardialer Amyloidose.	62
Abbildung 33: Native myokardiale ShMOLLI T1-Maps von einem gesunden Probanden, von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und mit (AL und ATTR) Amyloidose im Vergleich zu Late-Enhancement und Cine Bildgebung. Aus: Fontana et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. [91]	65
Abbildung 34: Native myokardiale T1-Maps von einem gesunden Probanden und von PatientInnen mit manifester milder, moderater und schwerer kardialer Eisen-speicherkrankheit. Aus: Sado et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. [192]	67
Abbildung 35: Native myokardiale T1-Maps eines Probanden, eines Patienten mit moderater Aortenstenose und linksventrikulärer Hypertrophie und eines Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und hochgradiger linksventrikulärer Hypertrophie. Aus: Bull et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. [48]	70
Abbildung 36: Zusammenfassende Übersicht über publizierte 1.5T und 3T native myokardiale MOLLI/ShMOLLI T1-Zeiten.	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Aufnahmetechniken myokardialer T1-Zeiten. Aus: Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]	20
Tabelle 2: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Normalwerte bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	24
Tabelle 3: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Normalwerte bei 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	25
Tabelle 4: Einfluss physiologischer Effekte bei ShMOLLI T1-Messung gesunder ProbandInnen. Aus: Piechnik et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. [65]	28
Tabelle 5: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei akutem Myokardinfarkt bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	32
Tabelle 6: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei chronischer ischämischer Herzkrankheit bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	36
Tabelle 7: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei akuter und chronischer Myokarditis bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	42
Tabelle 8: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in hypertropher Kardiomyopathie bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	47
Tabelle 9: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in dilatativer Kardiomyopathie bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	51
Tabelle 10: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in Morbus Fabry mit kardialer Beteiligung bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	57
Tabelle 11: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in kardialer Amyloidose bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen.	63

Tabelle 12: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in kardialer Siderose bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen. 66

Tabelle 13: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei Klappenvitien bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen. 69

1 Einleitung

1.1 Das Herz in seiner Funktion als Pumpe und seiner Struktur als Muskel

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches in seiner Funktion als Pumpe durch rhythmische Kontraktion das Blut durch den Körper- und Lungenkreislauf pumpt, um den Sauerstofftransport und die Energieversorgung des Körpers zu gewährleisten. Funktionell wird das Herz bzw. der Herzkreislauf in zwei Teilen gegliedert: Das rechte Herz pumpt sauerstoffarmes, kohlendioxidreiches Blut in die Lunge, wo es aufgrund der Partialdruckdifferenz zwischen Sauerstoff und Kohlendioxid in den Alveolen und Lungenarterien mit Sauerstoff angereichert wird. Während Kohlendioxid im Blut mit der Expiration ausgeschieden wird, gelangt das sauerstoffreiche Blut über die Lungenvenen zurück zum linken Herzen und wird von dort zu den peripheren Organen bzw. Geweben transportiert.

In seiner Struktur als Muskel ist die Herzwand aus drei Schichten aufgebaut [1]: Der Herzzinnenwand (Endokard), dem Myokard (Herzmuskulatur), und dem Epikard, welches den Herzmuskel zum Perikard abgrenzt. Das Myokard ist die stärkste Wandschicht und besteht, wie der Skelettmuskel, aus quergestreifter Muskulatur. Um bei der Kontraktion des Herzens das Blut energieeffizient durch eine schraubenförmige Bewegung aus dem Herzzinnenraum zu pressen [2] ist das Myokard aus Muskelfaserbündel in verschiedenen angeordneten Winkeln zusammengesetzt, wobei subepikardiale Fasern schräg, Muskelfasern in der mittleren Myokardschicht zirkumferentiell, und subendokardiale Fasern longitudinal angeordnet sind (Abbildung 1). Bei herzgesunden Erwachsenen wird mit jedem Herzschlag etwa $\frac{2}{3}$ des Blutes vom linken bzw. rechten Ventrikel aus dem Herzen in die großen Arterien gepumpt, was im Mittel einem Blutvolumen von ungefähr 80 ml entspricht [3].

Die Zellen des Myokards, die Kardiomyozyten, sind im Gegensatz zu den Myozyten der Skelettmuskulatur verzweigt und haben nur einen zentral lokalisierten Zellkern (in seltenen Fällen zwei Zellkerne). Kardiomyozyten sind untereinander mit Glanzstreifen (Disci intercalares) verbunden. Letztere verkoppeln Zellen elektrisch durch Herabsetzung des elektrischen Widerstandes zwischen den Zellen und mechanisch durch Erhöhung der Haftfähigkeit der Zellen untereinander [1].

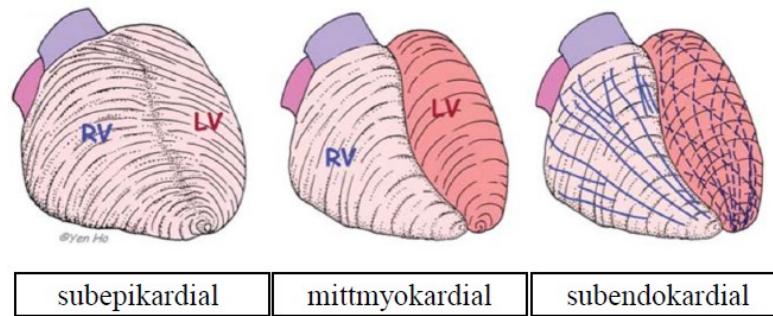


Abbildung 1: Die Orientierung der myokardialen Muskelfasern. Oberflächlichen Muskelfaserstränge sind schräg (links), die mittleren zirkumferentiell (Mitte) und die tiefen longitudinal (rechts) angeordnet. Die mittlere Schicht ist beim gesunden Herzmuskel am dicksten. LV, linke Ventrikel; RV, rechte Ventrikel. Aus: Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. [2]

Die Blutversorgung des Myokards wird von der linken und der rechten Koronararterie (Arteria coronaria sinistra und dextra) gewährleistet, die ihren Ursprung im Bulbus Aortae direkt oberhalb der Aortenklappe haben. Die beiden Gefäße teilen sich in ihrem Verlauf in zahlreiche Seitenäste und verzweigen sich von basal und epikardial nach apikal und endokardial [3].

1.2 Histologie des linksventrikulären Myokards

Das normale linksventrikuläre Myokard besteht zu etwa 75% aus Kardiomyozyten und 25% aus Interstitium [4], wobei das Interstitium vaskuläre, zelluläre und nicht-zelluläre Strukturen beherbergt. Blutgefäße (Kapillaren und Arteriolen) nehmen etwa 10% des interstitiellen Raumes ein. Sie umgeben die Kardiomyozyten engmaschig und stellen deren Bedarf an Sauerstoff und Nährstoffen sicher [5]. Der nicht-vaskuläre Anteil des interstitiellen Volumens wird zu 2/3 von zellulären und 1/3 von extrazellulären Bestandteilen eingenommen. Zellen des Interstitiums sind glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Makrophagen/Monozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und (Myo)fibroblasten. (Myo)fibroblasten stellen mit etwa 60% den größten zellulären Bestandteil des Interstitiums dar und sind maßgeblich für die Synthese extrazellulärer Strukturproteine verantwortlich [6].

Die Gesamtheit der extrazellulären Komponenten des Interstitiums bilden die extrazelluläre Matrix (EZM). Die Zusammensetzung der EZM hängt vom physiologischen bzw. pathophysiologischen Zustand des Herzmuskels ab. Hauptsächlich besteht die EZM aus einem

Kollagenfasernetz (überwiegend fibrilläres Kollagen Typ I und Typ III), flüssigen und in Flüssigkeit gelösten Bestandteilen (z.B. nicht-fibrilläre Kollagene, Elastin, Fibronectin). Die EZM bestimmt die elastischen Eigenschaften des Myokards. Unter pathologischen Bedingungen kommt es zu einer Veränderung der Bestandteile innerhalb der EZM, wobei beispielsweise nach einem Myokardinfarkt abgestorbenes Myokardgewebe durch kollagenes Bindegewebe (Narbgewebe) ersetzt wird. Solche Veränderungen verändern unmittelbar die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels (z.B. die Elastizität, die Widerstandsfähigkeit auf die Druck- und Volumenbelastung sowie die Kontraktilität) und spielen daher eine zentrale Rolle für das Herz in seiner Funktion als Pumpe [7].

1.3 Myokardiale Fibrose

Unter physiologischen Bedingungen stehen die Fibroblasten und die von ihnen synthetisierten Kollagenetze in enger Nachbarschaft zu den Zellen des Myokards und sorgen für den Erhalt der Größe, Form und Funktion des Ventrikels. Als myokardiale Fibrose wird eine signifikante Zunahme der Kollagen-Volumen-Fraktion in der EZM bezeichnet, die mit einer signifikanten Änderung des Verhältnisses von Kollagen I zu III (zugunsten von Kollagen I) einhergeht [4]. Dieser Umbau der EZM wird „myokardiales Remodelling“ genannt [8]. Eine zentrale Rolle beim myokardialen Remodelling spielen die Myofibroblasten, die durch verschiedene Stressoren wie z.B. Druck- oder Volumenbelastung, Ischämie, Toxine etc. vermehrt Kollagen in die EZM einbauen (Abbildung 2). Dadurch wird der Herzmuskel zunehmend steifer [8]. Diese Veränderungen manifestieren sich klinisch als diastolische Dysfunktion, die häufig bei PatientInnen mit Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie, oder Aortenstenose diagnostiziert wird. Bei einem weiteren Anstieg der Kollagen-Volumen-Fraktion nimmt die Kontraktilität des Myokards sukzessive ab, wodurch sich die systolische Leistung des Herzmuskels verschlechtert. Es kommt dadurch zu einer Erniedrigung der Auswurfraction und bei weiterem Fortschreiten zu einer systolischen Herzinsuffizienz [9].

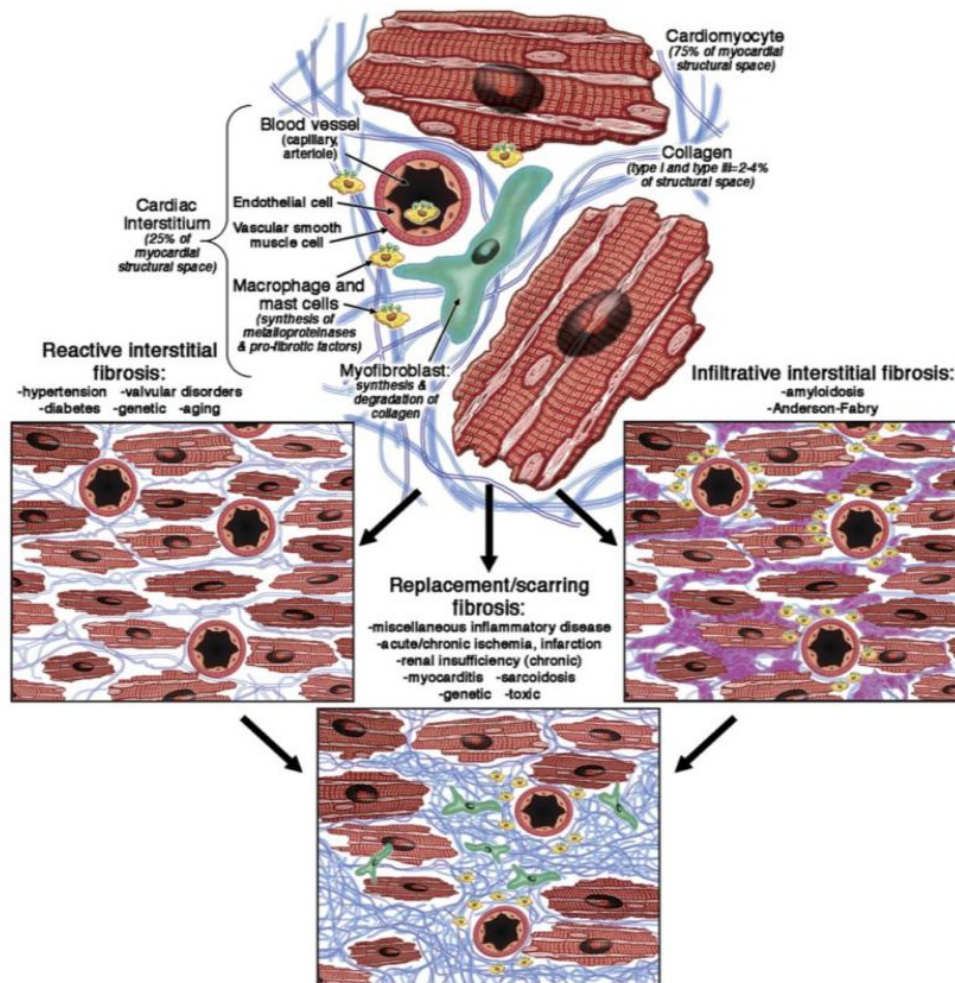


Abbildung 2: Schematische Darstellung verschiedener myokardialer Remodelling Prozesse. Die extrazelluläre Matrix (EZM) des normalen Myokards (oben) besteht aus einem ausgewogenen Anteil an Kollagen. Kommt es z.B. durch Bluthochdruck, Klappenvitien, Diabetes zu einer vermehrten (diffusen) Einlagerung von Kollagen in die EZM, spricht man von der Entstehung reaktiver interstitieller Fibrose (links). Ersetzt Fibrose Myokardareale (unter Verringerung des Anteils an Kardiomyozyten) z.B. nach Zelltod bei oder nach Myokardinfarkt oder entzündlichen Erkrankungen des Herzmuskels, so entsteht fokale Fibrose (unten). Bei infiltrativem Remodelling (rechts) z.B. bei kardialer Amyloidose oder Anderson-Fabry spricht man von infiltrativer interstitieller Fibrose. Aus: Mewton et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. [4]

In der Pathogenese der myokardialen Fibrose sind - je nach zugrunde liegender Grunderkrankung - eine Vielzahl molekularer Signalwege involviert. Es wird angenommen, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) sowie fibrogene Wachstumshormone (v.a. TGF- β und PDGF) bei nahezu allen fibrotischen Prozessen unabhängig von deren Ätiologie involviert sind [10]. Neben RAAS können beim myokardialen Remodelling auch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) eine zentrale Rolle spielen, sowohl direkt über die Akti-

vierung von TGF- β , als auch indirekt über ihre Funktion als Mediator von Zytokin- und Angiotensin-II-vermittelte Effekte auf die Proliferation von Fibroblasten [11].

Je nach Art des Umbauprozesses der EZM können drei Subtypen der myokardialen Fibrose (Abbildung 2) unterscheiden werden [4]. Reaktive interstitielle Fibrose zeichnet sich durch ein diffuses Verteilungsmuster von Kollagen im Interstitium aus. Der Prozess des reaktiven Remodellings schreitet langsam aber progredient fort und wird hauptsächlich durch eine vermehrte Kollagenproduktion von (Myo)fibroblasten ausgelöst. Die wichtigsten Stimuli, die zu einer Fehlregulation des Gleichgewichts zwischen fibrogenen und antifibrogenen Faktoren im Interstitium führen, sind u.a. die übermäßige Aktivierung des RAAS Systems sowie des β -adrenergen Systems, der Überschuss an ROS und durch Hyperglykämie induzierte metabolische Störungen. Demzufolge tritt reaktive interstitielle Fibrose typischer Weise bei arterieller Hypertonie [12], Diabetes mellitus [13], idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie [14], Aorteninsuffizienz und Aortenstenose [4, 15] auf. Reaktive interstitielle Fibrose wird aber auch im alternden Herzen [16] und in „remote“ (nicht-infarziertem) Myokard nach Myokardinfarkt [17] beschrieben. Die Erkennung und Beurteilung des Ausmaßes einer reaktiven interstitiellen Fibrose ist wichtig, da sie der Entstehung von irreversibler fokaler Fibrose vorausgehen kann [18, 19] und bei früh-initiierten, spezifischen Therapien reversibel ist [20 - 22].

Die infiltrative interstitielle Fibrose wird durch die progressive Ablagerung von unlöslichen Proteinen (Amyloidose) oder Glykosphingolipiden (Morbus Fabry) im kardialen Interstitium hervorgerufen [23, 24]. Da sie auf ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen wie die reaktive interstitielle Fibrose beruht, können infiltrative Remodelling-Prozesse bei frühzeitigem Therapiebeginn oftmals rückgängig gemacht werden.

Im Falle einer Nekrose der Kardiomyozyten wird abgestorbenes Gewebe durch Narbengewebe ersetzt. Dieser Subtyp der Fibrose wird fokale Fibrose („replacement“ Fibrose) genannt. Fokale Fibrose besteht mehrheitlich aus Typ I Kollagen und tritt auf, wenn die Integrität der Myozyten nicht mehr gegeben ist [25]. Verteilungsmuster fokaler Fibrose im Myokard können je nach Ätiologie regional (z.B. bei Myokarditis, Ischämie oder Sarkoidose) oder diffus (z.B. bei chronischem Nierenversagen oder toxischen Kardiomyopathien) sein [26, 27]. Fokale Fibrose und Nekrose stellt unter anderem auch das Endstadium fortschreitender reaktiver und infiltrativer interstitieller Fibrose dar, vor allem wenn die Ursache ihrer Entstehung nicht behandelt wird [18].

1.4 Analyse des linksventrikulären Myokards mittels MRT: Leitlinien und konventionelle Techniken

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens hat sich in den letzten Jahren in vielen Bereichen der kardialen Diagnostik zur „Goldstandardmethode“ entwickelt [3]. Als tomographisches Verfahren erlaubt kardiale MRT die Darstellung des Herzens ohne Einschränkung der Darstellungsebenen und ohne Verwendung ionisierender Strahlung.

Herz-MRT Bildgebung erfolgt standardmäßig EKG-getriggert und unter Atemanhalten um das schlagende Herz frei von Bewegungsartefakten abzubilden [28]. Entsprechend derzeitiger kardiologischer und radiologischer Leitlinien [29 - 31] werden zur Charakterisierung des Myokards je nach klinischer Fragestellung Untersuchungsprotokolle vorgeschlagen, in denen einerseits kardiale (end-diastolisches und end-systolisches Volumen, Schlagvolumen, Auswurfraction, Herzzeitvolumen) und myokardiale (Wanddicke, Wanddickenänderung, myokardiale Muskelmasse) Funktionsparameter ermittelt werden, andererseits morphologische MRT Bildgebung des Herzens zur nicht-invasiven Charakterisierung des Herzmuskelgewebes empfohlen wird.

Zur funktionellen Beurteilung des Myokards werden typischerweise schnelle, räumlich und zeitlich hoch aufgelöste Gradientenecho-Aufnahmetechniken (Sequenzen) verwendet, durch welche die Myokardbewegung dargestellt und die Myokardfunktion beurteilt werden kann [29]. Mit geeigneter Software kann aus diesen Daten auch die myokardialen Wanddicke (end-diastolische und end-systolische Wanddicke, absolute und relative systolische-zu-diastolische Wanddickenänderung) und Muskelmasse quantifiziert werden (Abbildung 3). Die Auswertung der linksventrikulären myokardialen Wanddicke und Muskelmasse basiert typischerweise auf der Segmentierung der subendokardialen (Blut-Myokard) und subepikardialen (Myokard-Perikard) Myokardgrenze in tomographischen Kurzachsenbildern. Wanddicken werden regional beschrieben, wobei das Myokard in 17 Segmente unterteilt wird (American Heart Association (AHA) 17 Segment-Modell des linksventrikulären Myokards [32]). Die Segmente des AHA 17 Segment-Modell dienen einerseits zur Beschreibung der Lokalisation von beobachteten Myokardpathologien, andererseits können bei ischämisch bedingten Erkrankungen des Herzens myokardiale Veränderungen dem jeweiligem Koronarversorgungsgebiet zugeordnet werden.

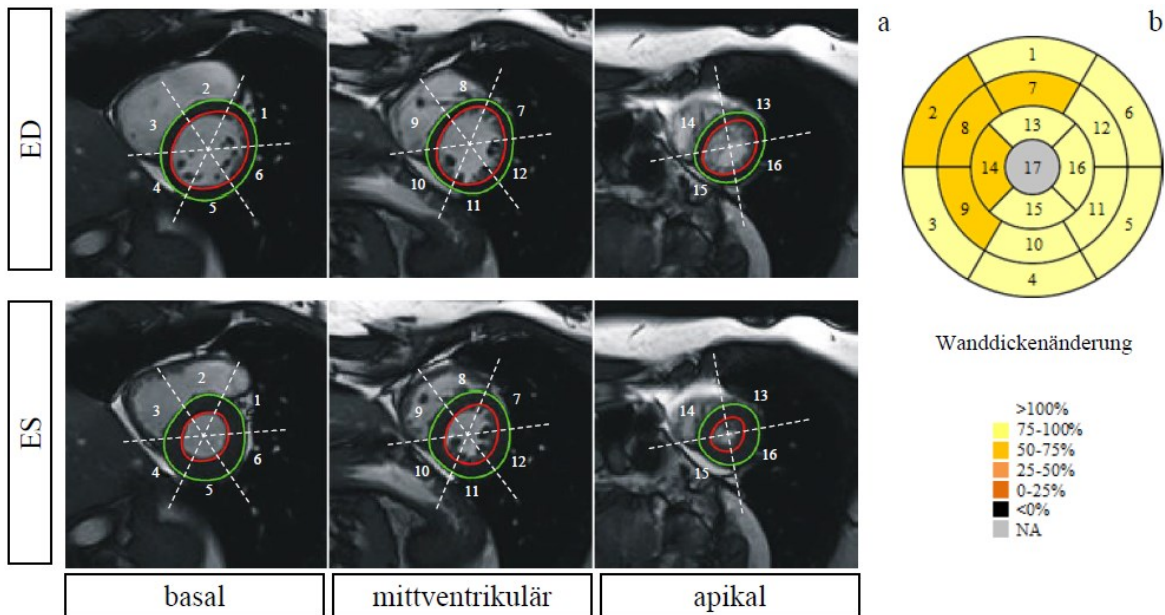


Abbildung 3: Standardisierte Herz-MRT Analyse der myokardialen Wanddicke und Wanddickenänderung aus EKG-getriggerten Gradientenecho Aufnahmen des Herzens in Kurzsachsenorientierung. Durch Segmentierung des Myokards (subendokardial, rote Linie; subepikardial, grüne Linie) in Enddiastole (ES) und Endsystole (ED) können segmentale Wanddicken und prozentuale systolische-zu-diastolische Wanddickenänderung bestimmt werden (a). Bulls-Eye Plot der prozentualen Wanddickenänderung (b). Die Zahlen beziffern die ausgewerteten Segmente des AHA 17-Segment Modells des linken Ventrikels. Auswertung mit syngo.via Software (Siemens), Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Die morphologische Charakterisierung des Herzmuskels mittels Herz-MRT basiert auf der Darstellung von Signalintensitätsunterschieden zwischen normalem und regional verändertem Myokard, wobei Bildkontraste mittels Gewichtung der Aufnahmetechnik forciert werden können [28]. Durch Veränderung kontrastbestimmender Sequenzparameter (z.B. die Repetitionszeit oder die Echozeit bei Turbo-Spinecho Sequenzen) können Protonendichtegewichtete, T1-gewichtete und T2-gewichtete Bilder gewonnen werden (Abbildung 4). In T1-Gewichtung stellen sich fettreiches Gewebe und fetthaltige Strukturen signalreich dar, Flüssigkeiten und mit Flüssigkeit gefüllte Strukturen (z.B. Zysten, Abszesse etc.) erscheinen in T2-Gewichtung hyperintens in Vergleich zum normalen Myokard. Durch die zusätzliche Verwendung geeigneter Präparationspulse wie z.B. der Unterdrückung des Signals von Fett (Fettsättigung) können Kontraste in den T1- und T2-gewichteten Bildern verstärkt und verifiziert werden. Die morphologische Bildgebung des Herzens mittels Turbo-Spinecho Sequenztechnik ist allerdings vor allem bei schnellem oder arrhythmischem Herzschlag, häufig durch bewegungsbedingten Bildartefakten in ihrer diagnostischen Aussagekraft limitiert [33].

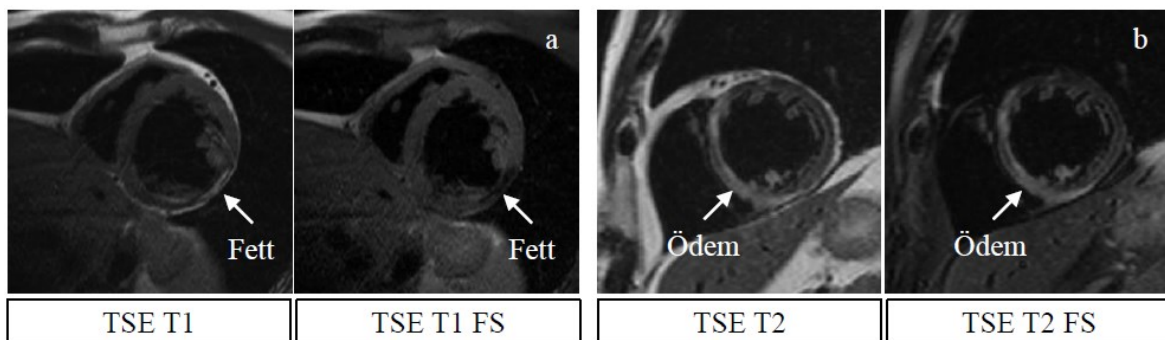


Abbildung 4: Morphologische Darstellungen des Herzens in T1- und T2-gewichteten Turbo-Spinecho (TSE) Bildern. Fettige Degeneration des Herzmuskels bei chronischer koronarer Herzkrankheit stellt sich im T1-gewichteten Bild hyperintens, im T1-gewichteten Bild mit Fettsättigung (FS) hypointens im Vergleich zum normalen Myokard dar (a). Myokardödem (subepikardial) bei akuter Myokarditis ist in T2-gewichteten Bildern hyperintens dargestellt (links) und die Kontraste können durch die Unterdrückung des Signals von Fett (FS, Fettsättigung) akzentuiert werden (rechts). Herz-MR Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Einen besonderen Stellenwert in der Beurteilung des Myokards mittels MRT hat die späte Anreicherung von extrazellulärem, gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Late-Enhancement), aus dessen Verteilung im Herzmuskel Myokardnekrose und fokale Myokardfibrose diagnostiziert werden kann [29, 34]. Das intravenös applizierte MRT-Kontrastmittel verteilt sich schnell im Blut und diffundiert in den extrazellulären Raum des Myokards, wodurch die magnetische T1-Relaxationszeit des Herzmuskels in der Umgebung des paramagnetischen Gadoliniums verkürzt wird (Abbildung 5). In Arealen mit Myokardfibrose akkumuliert sich das Kontrastmittel, da in diesen Bereichen die EZM vergrößert ist und der Auswaschprozess im Vergleich zu normalem Myokard verzögert stattfindet. T1-Zeiten sind daher kürzer als in normalem Myokard [35].

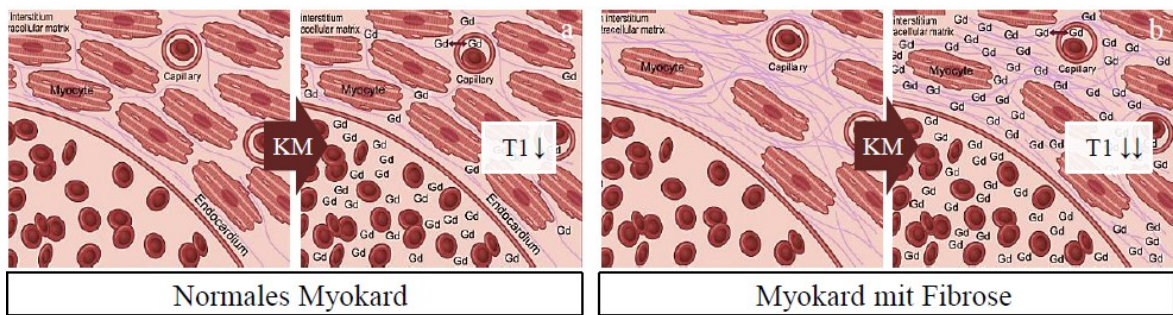


Abbildung 5: Verteilung von extrazellulärem Gadolinium (Gd) haltigen Kontrastmittel (Gd) in normalem Myokard (a) und in Myokard mit Fibrose (b). Adaptiert nach Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. [36]

Myokardiales Late-Enhancement kann 10-30 Minuten nach Kontrastmittelapplikation mittels geeigneter T1-gewichteter MRT-Bildgebung – das sind Gradientenecho-basierte Inversion Recovery Sequenzen - als signalreiches Areal dargestellt werden [37, 38]. Um Signalintensitätsunterschiede zu optimieren, wird bei der Bildakquisition normales Myokard durch geeignete Wahl der Inversionszeit genullt (Abbildung 6).

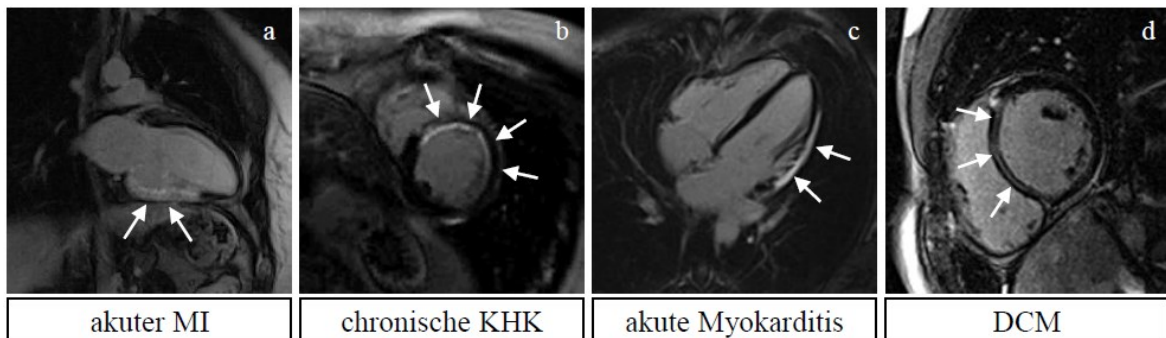


Abbildung 6: Late-Enhancement Bildgebung ischämischer (a,b) und nicht-ischämischer (c,d) myokardialer Läsionen. Transmurales Late-Enhancement der Hinterwand (a) zwei Tage nach Hinterwandinfarkt (Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie (RCA)). Subendokardiales Late-Enhancement der Vorderwand (Versorgungsgebiet der linken Koronararterie (LAD)) ein Jahr nach Vorderwandinfarkt (b). Subepikardiales Late-Enhancement bei akuter Myokarditis (c). Mitt-myokardiales Late-Enhancement bei dilatativer Kardiomyopathie (d). MI, Myokardinfarkt; KHK, koronare Herzkrankheit; DCM, dilatative Kardiomyopathie. Herz-MR Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Aus der Lokalisation und dem Verteilungsmuster der späten Kontrastmittelanreicherung (Abbildung 7) kann auf die Art des myokardialen Remodellings geschlossen werden [34]:

Myokardnekrose bei koronarer Herzkrankheit verläuft vom Endokard zum Epikard. Daher ist bei ischämischen Myokardläsionen immer die subendokardiale Myokardschichte betroffen. Isolierte mitt-myokardiale, subepikardiale oder global subendokardiale Late-Enhancement Verteilungsmuster lassen hingegen auf nicht-ischämisch Myokardschädigungen schießen (z.B. Myokarditis, Kardiomyopathien, kardiale Amyloidose, kardiale Sarkoidose).

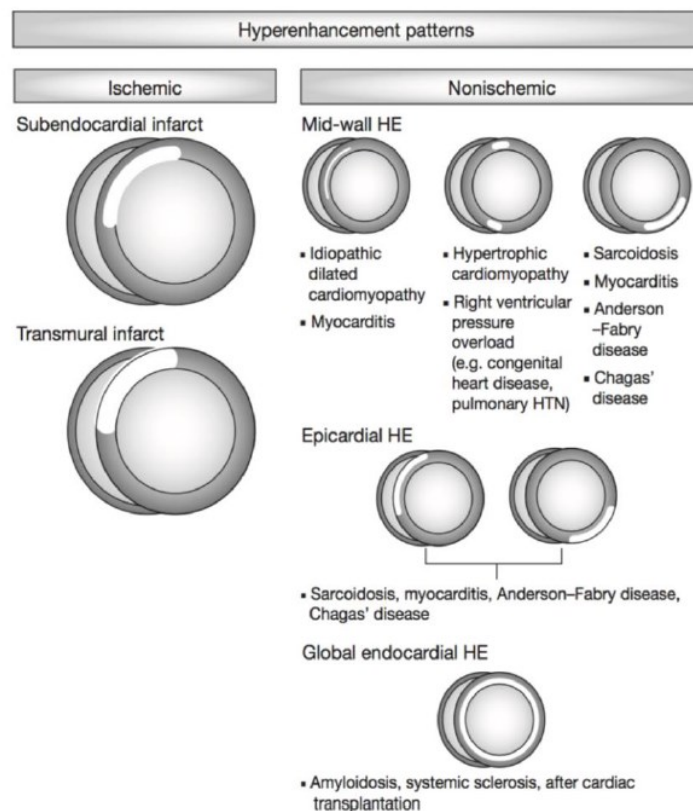


Abbildung 7: Charakteristische Late-Enhancement Verteilungsmuster ischämischer (links) und nicht-ischämische (rechts) Myokardläsionen. Die hellen Flächen repräsentieren die Bereiche des Late-Enhancements. HE, Hyperenhancement; HTN, Hypertension. Aus: Shah et al. Technology insight: MRI of the myocardium. [34]

Während fokale Fibrose mittels Late-Enhancement Bildgebung mit hoher Spezifität und Sensitivität dargestellt werden kann, ist es methodisch nicht möglich, diffuse Fibrose nachzuweisen, da Kontrastmittel in global (diffus) verändertem Myokard keine regionalen Signalintensitätsunterschiede bedingen kann.

1.5 T1-Mapping des linksventrikulären Myokards

T1-Mapping des Myokards bedeutet die pixelweise Messung der myokardialen T1-Relaxationszeiten (in ms) in einem tomographischen Schnittbild und deren Rekonstruktion in einer entsprechenden Parameterkarte, der sogenannten T1-Map (Abbildung 8). Es existieren dafür verschiedene MRT-Aufnahmetechniken mit klingenden Namen wie MOLLI, SASHA oder SAPPHIRE [39].

Grundsätzlich können T1-Maps ohne Kontrastmittelapplikation (man spricht von nativen T1-Maps) oder nach Kontrastmittelapplikation (man spricht von post-Kontrast T1-Maps) aufgenommen werden. Wie qualitativ in Late-Enhancement Bildern visualisiert (Abbildung 6 und Abbildung 7) kann aus post-Kontrast T1-Maps die Akkumulation von Kontrastmittel in Myokardarealen vergrößerter EZM weitergehend analysiert werden. Speziell ist es üblich aus der Kombination nativer und post-Kontrast T1-Maps die relative Ausdehnung der EZM abzuschätzen (extrazelluläre Volumenfraktion), wobei neben den nativen und post-Kontrast T1-Zeiten von Blut und Myokard auch der Hämatokritwert des Blutes bekannt sein muss [40]. Auf spezielle Aspekte von post-Kontrast T1-Maps und die Abschätzung der extrazellulären Volumenfraktion soll in der vorliegenden Diplomarbeit verzichtet werden; es wird dazu auf die Arbeiten beispielsweise von Moon et al. [41], Kellman et al. [40, 42, 43], Treibel et al. [44] sowie Ugander et al. [45] verwiesen.

Die native T1-Zeit in einem Bildpunkt (Pixel) stellt die aus den einzelnen myokardialen Bestandteilen resultierende T1-Relaxationszeit dar. Pathologische Veränderungen des Myokards wie z.B. Myokardnekrose nach einem Myokardinfarkt, Myokardödem bei entzündlichen Prozesse oder Ablagerungen von unlöslichen Proteinen im Myokard, können aufgrund der veränderten prozentualen Verteilung der myokardialen Bestandteile zu einer Veränderung der myokardialen T1-Zeiten führen. Abbildung 8 zeigt zwei typische Beispiele, in denen fokaler Fibrose (wie sie durch Late-Enhancement Bildgebung visualisiert wird) auch in nativen T1-Maps in Form erhöhter T1-Werte zur Darstellung kommt.

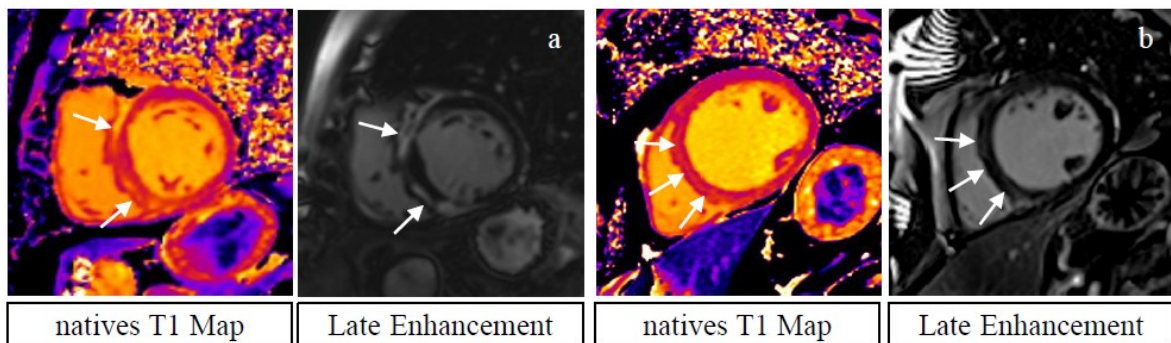


Abbildung 8: Native T1-Maps (links) und Late-Enhancement Bildgebung (rechts) bei akuter Myokarditis (a) und dilatativer Kardiomyopathie (b). In den T1-Maps sind die T1-Zeiten farbkodiert dargestellt. In Bereichen mit typischer fokaler Fibrose im Late-Enhancement Bild ist die T1-Zeit im Vergleich zum benachbarten Myokard erhöht. Herz-MR Aufnahmen (3T Magnetom Skyra, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Dieses Ergebnis ist interessant, da es eine mögliche Darstellung von Fibrose auch ohne den Einsatz von gadoliniumhaltigem MRT-Kontrastmittel nahelegt. T1-Maps werden jedoch typischerweise primär nicht visuell, sondern quantitativ beurteilt. Die T1-Zeit kann dabei in einem Bildpunkt, als Mittelwert definierter Bildpunkte in Regions-of-Interest (ROIs), segmentweise entsprechend des AHA 17-Segment Modells oder global als Mittelwert der T1-Zeiten aller myokardialen Segmente (Abbildung 9) bestimmt werden [46, 47].

Abgehend von der in der MRT üblichen rein Bildkontrast-basierten Beurteilung, können dadurch grundsätzlich sowohl fokale als auch diffuse myokardiale Veränderungen analysiert werden, indem man die gewonnenen T1-Zeiten mit entsprechenden Normalwerten vergleicht. Da die Aufnahmetechnik der T1-Maps, die Auswertemethodik, sowie schlussendlich auch physiologische Variabilitäten potentiell Normalwertebereiche verschieben und/oder verbreitern können, kommt der Berücksichtigung dieser möglichen Einflüsse auf die quantitativen Werte allerdings eine viel größere Rolle zu als in der traditionellen qualitativen MRT-Bildbeurteilung. Abbildung 9 zeigt beispielsweise, dass sich die T1-Zeiten im gesunden Myokard sowohl segmentweise als auch in der kardialen Phase, in der die T1-Maps akquiriert wurden, unterscheiden können.

Von normalen Werten abweichende myokardiale T1-Zeiten können grundsätzlich auf Änderungen jedes der Bestandteile des Myokards hinweisen. Veränderungen im Falle fokaler Fibrose extrapolierend, könnte man vermuten, dass eine diffuse Änderung der Kollagen-Volumen-Fraktion, welche das Ausmaß an diffuser myokardialer Fibrose charakterisiert, regionale und globale myokardiale T1-Zeiten verändert.

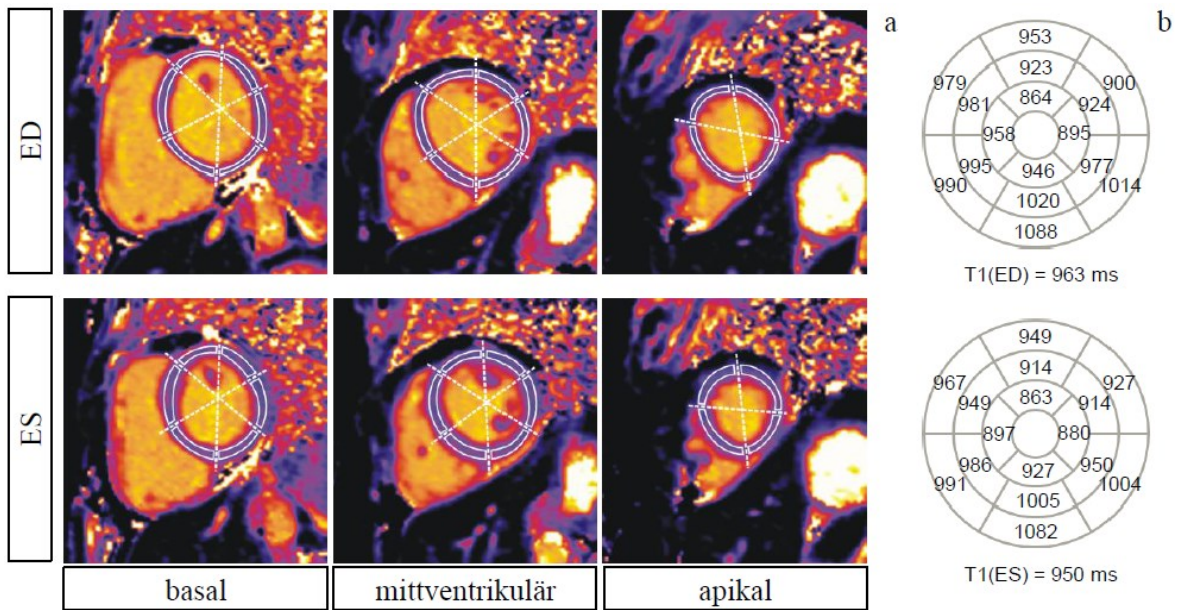


Abbildung 9: Diastolische (ED) und systolische (ES) myokardiale 1.5T T1-Maps (a) zusammen mit den segmentalen diastolischen (oben) und systolischen (unten) T1-Zeiten in Bullseye Plot Darstellung (b). Die entsprechend dem AHA 17-Segment Modell ausgewerteten ROIs sind als Bereiche mit weißen Linien eingezeichnet. Die globalen T1-Zeiten ergeben sich als Mittelwerte der segmentalen T1-Werte. Herz-MR Aufnahmen (1.5T Magnetom Espree, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Einen starken Hinweis dafür konnten Bull et al. [48] liefern, indem die Autoren den Zusammenhang von globalen myokardialen T1-Zeiten in PatientInnen mit verschiedenen hochgradiger Aortenstenose und zugehörigen Kollagen-Volumen-Fraktionen aus der histologischen Analyse von Myokardbiopsien (Pikro-Siriusrot-Färbung) untersuchten und eine signifikante Korrelation fanden (Abbildung 10).

Natives T1-Mapping stellt sich also als potentiellen neuen Bildgebungsbiomarker des Myokards zur nicht-invasiven Evaluierung von fokaler wie auch diffuser Fibrose dar. Dieser vermutete Zusammenhang wurde aufgrund seiner Wichtigkeit für die Diagnostik und Prognostik kardialer Erkrankungen in den letzten Jahren wissenschaftlich exzessiv untersucht und steht, bedingt durch die entsprechenden Ergebnisse, heute am Eingang zur empfohlenen klinischen Anwendung in der Herz-MRT [29].

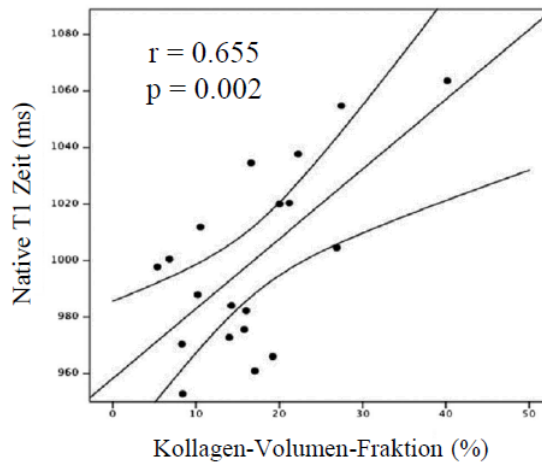


Abbildung 10: Korrelation der globalen nativen myokardialen T1-Zeit mit der Kollagen-Volumen-Fraktion in PatientInnen mit verschiedenen hochgradiger Aortenstenose. r, Korrelationskoeffizient; p, statistische Signifikanz der Korrelation. Aus: Bull et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. [48]

1.6 Ziel der Diplomarbeit

Im Rahmen der Diplomarbeit sollen die aktuell wissenschaftlich bekannten Ergebnisse des nativen T1-Mappings zusammengefasst werden. Dabei soll zunächst die Bestimmung von nativen T1-Normalwertbereichen und deren Abhängigkeit von Aufnahmetechnik, Auswertemethodik und physiologische Parametern diskutiert werden, um anschließend die Aussagekraft des nativen T1-Mappings als Bildgebungsbiomarker des geschädigten Myokards sowohl in ischämisch als auch in nicht-ischämisch bedingten Herzmuskelerkrankungen darzustellen.

2 T1-Mapping Aufnahmetechniken und Normalwerte

2.1 Myokardiale T1-Mapping Aufnahmetechniken

Allgemein basieren myokardiale T1-Mapping Protokolle entweder auf EKG-getriggerten Inversion Recovery Sequenzen (MOLLI, ShMOLLI), EKG-getriggerten Saturation Recovery Sequenzen (SASHA), oder einer Kombination beider Sequenzen (SAPPHIRE) [39]. Jede Aufnahmetechnik hat individuelle Stärken und Schwächen, wobei sich Techniken und Protokolle in Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, Abhängigkeit von der Herzfrequenz, Akquisitionsdauer, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit, Streuung der T1-Zeiten, sowie in den resultierenden T1-Werten selbst unterscheiden [39, 41, 49 - 53]. Im folgenden Abschnitt sollen die einzelnen Sequenztechniken zur Akquisition von T1-Maps im Überblick dargestellt werden.

2.1.1 Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI) und Shortened MOLLI (ShMOLLI)

Bei Inversion Recovery Sequenzen wird der eigentlichen Datenakquisition ein Inversionspuls vorgeschaltet, der die ursprünglich vorhandene Längsmagnetisierung invertiert. In der Zeit zwischen Inversionspuls und Datenakquisition, der sogenannten Inversionszeit, relaxiert die umgeklappte Längsmagnetisierung wieder und ihre zum Zeitpunkt der Datenakquisition vorhandene Größe bestimmt die Größe des Bildsignals; die Geschwindigkeit des Relaxierens der Längsmagnetisierung wird durch die gewebspezifische T1-Relaxationszeit bestimmt. In der MRT-Bildgebung werden Inversion Recovery Sequenzen häufig zur Unterdrückung bestimmter Gewebsarten benutzt, etwa in Form der Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR) Sequenz zur Unterdrückung von Fett, in Form der Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR) Sequenz zur Unterdrückung von Flüssigkeit oder, wie schon in der Einleitung beschrieben, zur Darstellung von Late-Enhancement, wo man das Signal von gesundem, kontrastmittelhaltigen Myokard zu unterdrücken versucht. In jedem dieser Fälle wird die Inversionszeit der Inversion Recovery Sequenz gerade so gewählt, dass die Längsmagnetisierung des zu unterdrückenden Gewebes gerade keine longitudinale Magnetisierung aufweist und dementsprechend auch kein Bildsignal liefert [28].

Die Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI) Sequenz nimmt nun EKG-getriggert mehrere Inversion Recovery Bilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten aber in derselben kardialen Phase geschickt verschachtelt auf. Jedem Inversionspuls folgt eine Reihe von Bildakquisitionen in aufeinanderfolgenden Herzschlägen (und dementsprechend Bildern zu unterschiedlichen Inversionszeiten), gefolgt von „Erhol-Herzschlägen“ bzw. „-zeiten“, in denen keine Datenakquisition erfolgt (Abbildung 11). Die „Erhol-Herzschläge“ bzw. „-zeiten“ werden eingebaut, damit jede neue Inversion bei der gleichen Initialmagnetisierung beginnen kann (und berechnete T1-Werte nicht verfälscht werden) [39]. Aus den gewonnenen Bildern kann zunächst pixelweise die Signalintensität in Abhängigkeit von der Inversionszeit bestimmt werden, um anschließend daraus pixelweise die T1-Relaxationszeiten zu berechnen (genauer, zu fitten). Die berechneten T1-Zeiten werden in entsprechenden parametrischen T1-Maps typischerweise farbkodiert dargestellt [39].

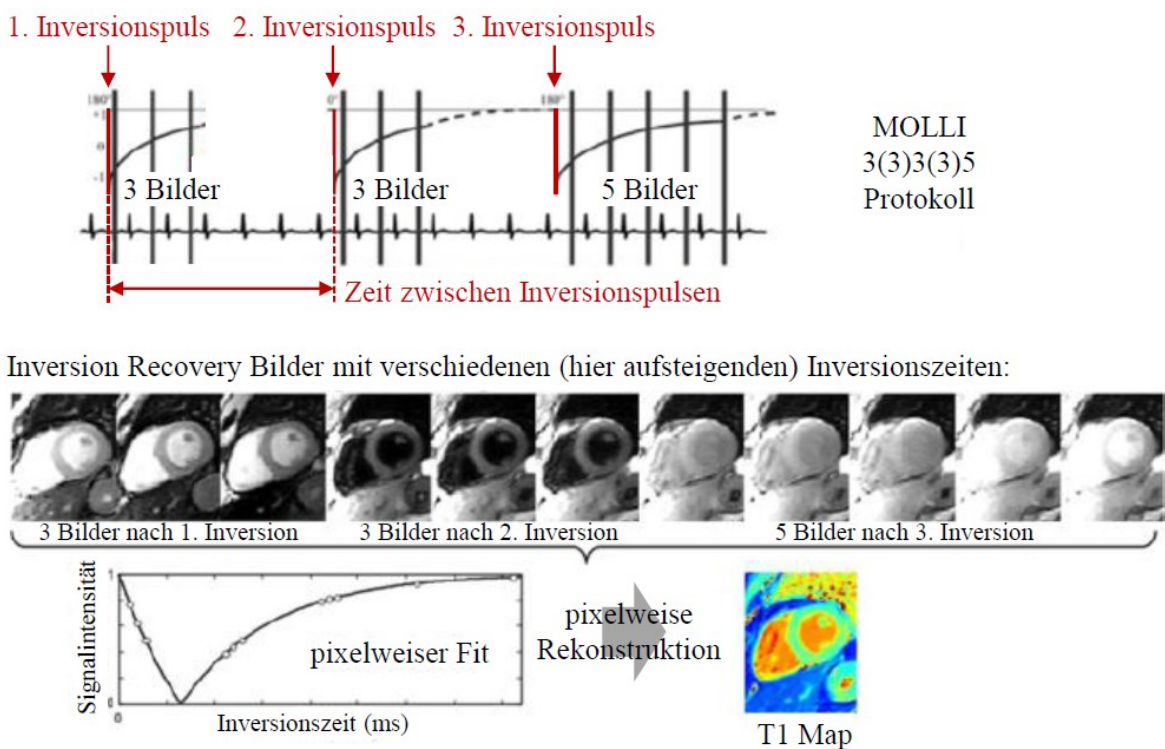


Abbildung 11: Schematische Darstellung zur Akquisition parametrischer T1-Maps mittels Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) Sequenz. Adaptiert nach Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]

Zur Vermeidung von Bildartefakten werden die Bilder in der gleichen kardialen Phase unter Atemanhalten aufgenommen. Dabei können unterschiedliche Protokolle verwendet werden, die sich in der Zahl der verwendeten Inversionspulse, der „Erholungszeit“, sowie

der Zahl der akquirierten Bilder unterscheiden [39, 46]. Um ein MOLLI Protokoll zu dokumentieren, wird folgende Nomenklatur (Abbildung 12) verwendet:

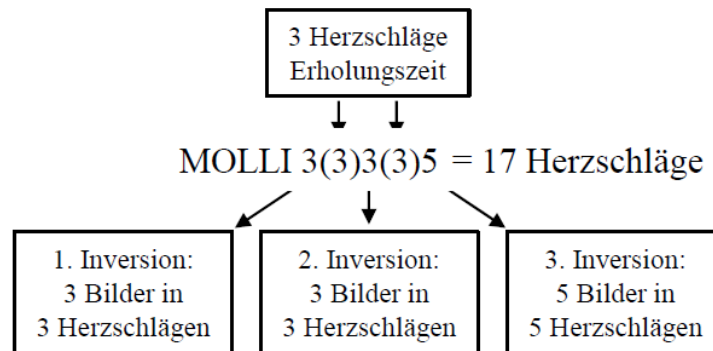


Abbildung 12: Nomenklatur zur Definition von MOLLI Protokollen. Die Zahl der für die Akquisition eines T1-Maps benötigten Herzschläge ergibt sich aus der Zahl der implementierten Inversionspulse und dazu akquirierten Bildern (hier 3 Inversionspulse mit zweimal 3 und einmal 5 akquirierten Bildern) und der Zahl der Herzschläge zur Relaxation der Längsmagnetisierung vor dem jeweils nächsten Inversionspuls (Zahl in Klammer, hier zweimal 3).

Ein MOLLI 3(3)3(3)5 Protokoll bedeutet, dass mit insgesamt 3 Inversionspulsen 11 Bilder für den pixelweisen T1-Fit aufgenommen werden: Nach einem ersten Inversionspuls werden 3 Bilder in 3 Herzschläge gewonnen. Nach einer Erholungsphase über 3 Herzschläge (Zahl in Klammern angegeben) wird ein zweiter Inversionspuls geschaltet und es werden wiederum 3 Bilder in 3 Herzschläge akquiriert. Nach einer weiteren Erholungsphase über 3 Herzschläge wird der dritte Inversionspuls geschaltet und danach 5 Bilder in 5 Herzschlägen gewonnen [39].

Messroghli et al. [54] untersuchten die räumlich hoch aufgelösten MOLLI 3(3)3(3)5 T1-Maps und beschrieben die resultierenden myokardialen T1-Zeiten mit hoher Reproduzierbarkeit und kleiner Intra- und Interobservervariabilität [53, 54]. Die MOLLI 3(3)3(3)5 Aufnahmetechnik hat aber auch Schwächen: Zur Akquisition eines T1-Maps sind 17 Herzschläge notwendig, was vor allem bei PatientInnen mit Bradykardie lange Atemanhaltephasen (über 20 Sekunden) bedingt, was bei vielen kardio-pulmonalen PatientInnen nicht möglich ist [47, 55]. Weiters sind die mit dem MOLLI 3(3)3(3)5 Protokoll akquirierten myokardialen T1-Zeiten signifikant von der Herzfrequenz abhängig und myokardiale T1-Zeiten werden typischer Weise unterschätzt [56]. Um Atemanhalteperioden zu verkürzen und die Genauigkeit und Präzision zu erhöhen wurde die MOLLI Sequenztechnik weiterentwickelt und unterschiedliche MOLLI Protokolle wurden evaluiert (z.B. 12 Herzschläge

bei MOLLI 2(2)2(2)4 [57], 11 Herzschläge bei MOLLI 4(1)3(1)2 [58] und MOLLI 5(3)3 [40], 9 Herzschläge bei MOLLI 5(1)1(1)1 [51].

Mit dem Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery Protokoll (ShMOLLI) gelingt die Akquisition räumlich hoch aufgelöster T1-Maps innerhalb von 9 Herzschlägen [51]. Bei ShMOLLI wird im Gegensatz zu MOLLI auf eine vollständige Erholung der Längsmagnetisierung zwischen den Inversionspulsen verzichtet, wodurch die durchschnittliche Atemhaltezeit nahezu halbiert werden kann. Um der nicht vollständigen Relaxation der Längsmagnetisierung Rechnung zu tragen, wird dies im Berechnungsalgorithmus der T1-Zeiten entsprechend berücksichtigt. Dementsprechend zeigten myokardiale ShMOLLI T1-Zeiten eine gute Übereinstimmung mit den Werten der MOLLI Sequenz und wiesen, im Vergleich zum MOLLI 3(3)3(3)5 Protokoll, eine geringere Abhängigkeit von der Herzfrequenz auf [51]

2.1.2 Saturation-Recovery Single Shot Acquisition (SASHA) und Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion-Recovery (SAPHIRE)

T1-Mapping mit der Saturation Recovery Single Shot Acquisition (SASHA) Sequenz basiert auf dem Prinzip der Saturation Recovery Sequenzen. Bei letzteren wird der eigentlichen Datenakquisition ein Sättigungspuls vorgeschaltet, der die ursprünglich vorhandene Längsmagnetisierung sättigt, d.h. vernichtet. In der Zeit nach der Sättigung und vor der Datenakquisition, der sogenannten Saturation Recovery Zeit, entsteht wiederum Längsmagnetisierung abhängig von der T1-Relaxationszeit des jeweiligen Gewebes und die entstehenden Bilder werden dementsprechend stark T1-gewichtet sein.

Die SASHA Sequenz nimmt nun EKG-getriggert mehrere Saturation Recovery Bilder mit unterschiedlichen Saturation Recovery Zeiten (sowie ein ungesättigtes Bild) in derselben kardialen Phase auf (Abbildung 13). Wie bei MOLLI kann aus den gewonnenen Bildern zunächst pixelweise die Signalintensität in Abhängigkeit von der Saturation Recovery Zeit bestimmt werden um anschließend daraus pixelweise die T1-Relaxationszeiten zu fitten und farbkodiert darzustellen [39].

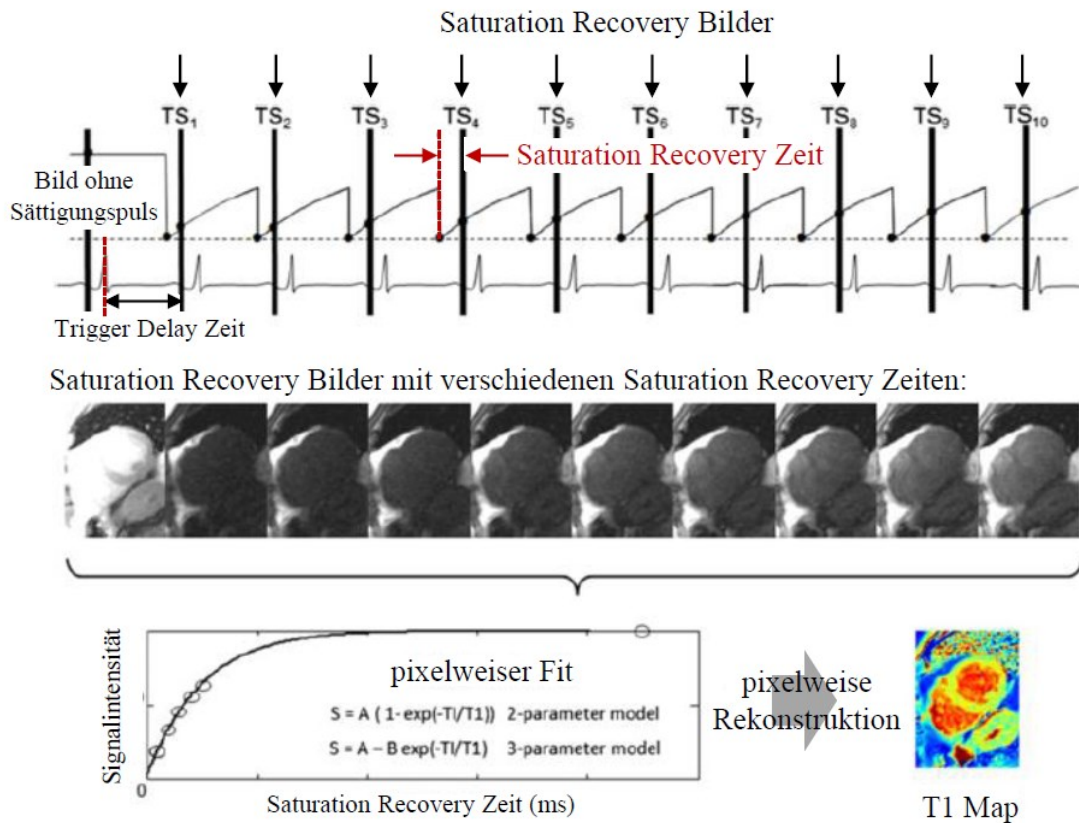


Abbildung 13: Schematische Darstellung zur Akquisition parametrischer T1-Maps mittels Saturation-Recovery Single Shot Acquisition (SASHA) Sequenz. Einer Messung ohne Sättigungspuls folgen in den nachfolgenden Herzschlägen Bildakquisitionen mit unterschiedlichen Saturation Recovery Zeiten immer in der gleichen Herzphase. Die Signalintensität des Pixels im Bild ohne Sättigung dient quasi als „Ankerpunkt“ des Fits, wobei unterschiedliche Modelle (2- und 3-parametrisch) für den Zusammenhang des Signalintensitätsverlaufs und T1-Zeit diskutiert wurden. Adaptiert nach Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]

Weil die Saturation Recovery Methoden immer von einem gesättigten Zustand aus mit der Relaxation beginnen, bieten sie gegenüber den auf Inversion Recovery basierenden Sequenzen den Vorteil, dass jede neue Messung von der vorherigen unabhängig ist [52]. Umgekehrt können bei SASHA, bestimmt durch die Länge des Herzintervalls, immer nur relativ kurze Saturation Recovery Zeiten und korrespondierend kleine Signalintensitätsbereiche vermessen werden. Die Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion-Recovery (SAPPHIRE) Sequenz zum T1-Mapping versucht schlussendlich beide Vorteile/Nachteile zu nutzen/zum umgehen, indem der Datenakquisition Sättigungs- und Inversionspulse vorgeschaltet werden [39, 59].

2.1.3 Eigenschaften der T1-Mapping Techniken im Vergleich

Kellman et al. [39] untersuchten Genauigkeit (d.h. systematische Fehler), Präzision und Reproduzierbarkeit (d.h. zufällige Fehler) von mit MOLLI, ShMOLLI und SASHA Technik gemessenen myokardialen T1-Zeiten (Tabelle 1). Die Autoren beschreiben MOLLI basierte T1-Aufnahmetechniken als robust und gut reproduzierbar, allerdings in der Genauigkeit der Messung der myokardialen T1-Zeit limitiert, wobei letztere unterschätzt werden [50, 60 - 63]. Mit der SASHA Sequenz können T1-Zeiten mit hoher Genauigkeit bestimmt werden, die Reproduzierbarkeit von gewonnenen T1-Zeiten ist aber limitiert und durch Bildartefakte eingeschränkt [39].

Tabelle 1: Charakteristika der Aufnahmetechniken myokardialer T1-Zeiten. Aus: Kellman et al. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. [39]

	MOLLI 3(3)3(3)5	MOLLI 5s(3s)3s	MOLLI 4s(1s)3s(1s)2s	ShMOLLI	SASHA 2p-fit	SASHA 3p-fit
Short breath-hold	-	+	+	+	+	+
HR insensitivity	-	+	+	+	+	+
Absolute accuracy	-	-	-	-	+	++
Precision	++	++	++	+	+	-
Few image artifacts	+	++	++	++	-	-
Reproducibility	-	++	++	++	-	-

(++denotes good, + denotes fair, - denotes poor).

Roujol et al. [64] erweiterten die Analyse um die SAPPHIRE Sequenz und verglichen sowohl in einem Phantom als auch im in-vivo Experiment Genauigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit vom MOLLI, ShMOLLI, SASHA und SAPPHIRE Technik. In Übereinstimmung mit Kellman et al. [39] ergab die Studie, dass die SASHA Sequenz im Vergleich zu MOLLI basierten Techniken genauere T1-Werte mit schlechterer Reproduzierbarkeit liefert; die untersuchten MOLLI Protokolle waren der ShMOLLI Technik überlegen. Die mit SAPPHIRE Technik bestimmten T1-Maps wiesen, wie die mit der SASHA Sequenz gewonnenen, hohe Messgenauigkeit aber schlechtere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu MOLLI auf, wobei die Reproduzierbarkeit der SAPPHIRE Technik die der SASHA Technik überstieg (Abbildung 14).

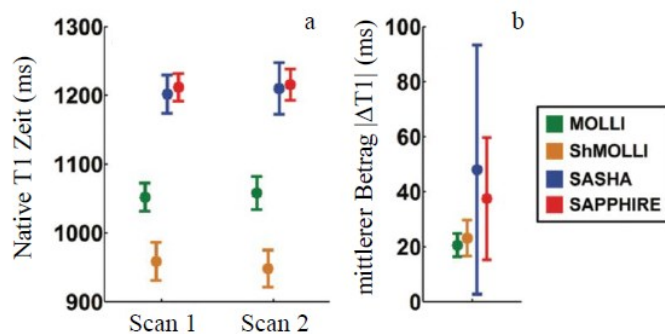


Abbildung 14: Reproduzierbarkeit mittlerer myokardialer T1-Zeiten (a) und Streuung wiederholt gemessener T1-Werte (b) verschiedener T1-Aufnahmetechniken. SASHA und SAPHIRE Technik zeigten keine signifikanten Unterschiede in den mittleren T1-Zeiten, währenddessen alle anderen myokardialen T1-Werte signifikant unterschiedlich waren. Die größte Streuung (Betrag der Differenz, $|\Delta T1|$) zeigte die SASHA Technik, die kleinste die MOLLI Technik. Aus: Roujol et al. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1-mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. [64]

2.2 Myokardiale T1-Mapping Aufnahmetechniken

Unabhängig von den in Kapitel 2.1.3 beschriebenen, sequenztechnisch bedingten Unterschieden myokardialer T1-Zeiten ist die Art der Gewinnung regionaler bzw. globaler myokardialer Mittelwerte, kurz, die Auswertung von T1-Maps, ein wichtiger Aspekt bei der Bestimmung und dem Vergleich myokardialer T1-Werte. Partialvolumen von myokardnahen Strukturen wie Blut, perikardiales Fettgewebe oder der Lebertrand, die bei der Segmentierung in myokardialen ROIs eingeschlossen werden, verfälschen myokardiale T1-Werte [65, 66]. Beispielsweise hat Blut eine im Vergleich zur myokardialen T1-Zeit höheren Wert, so dass in einem ROI mitsegmentierte Pixel des intrakavitären Blutes zu einer signifikanten Überschätzung der myokardialen T1-Zeit führen. Perikardiales Fett, das eine niedrigere T1-Zeit als Myokard besitzt, kann hingegen zu einer Unterschätzung des myokardialen T1-Wertes führen. Je ungenauer die myokardialen Konturen bei der Auswertung von T1-Maps begrenzt werden, umso größer sind der Partialvolumen-Effekte und die Abweichung des gemessenen mittleren T1-Werts in einem myokardialen ROI vom „wahren“ myokardialen T1-Mittelwert; die zugehörigen Standardabweichungen der mittleren myokardialen T1-Zeit werden typischer Weise größer werden.

Piechnik et al. [65] haben den Einfluss der Größe der gezeichneten Region-of-Interest in myokardialen Kurzachsenschichten systematisch analysiert (Abbildung 15). Eine Vergrößerung manuell gezeichneter ROIs, welche das Myokard segmentieren um 1, 2 oder 3 mm

fürten zu einer Zunahme der mittleren myokardialen T1-Werte um 1.6%, 3.8% und 6.9% und korrespondierend zu einer Zunahme der T1-Standardabweichung um 32%, 86% und 174%. Umgekehrt führt eine schrittweise Verkleinerung der transmuralen Ausdehnung des myokardialen ROIs in Richtung der mittleren Wand nur anfänglich zu einer signifikanten weiteren Abnahme der mittleren myokardialen T1-Zeiten und T1-Standardabweichungen.

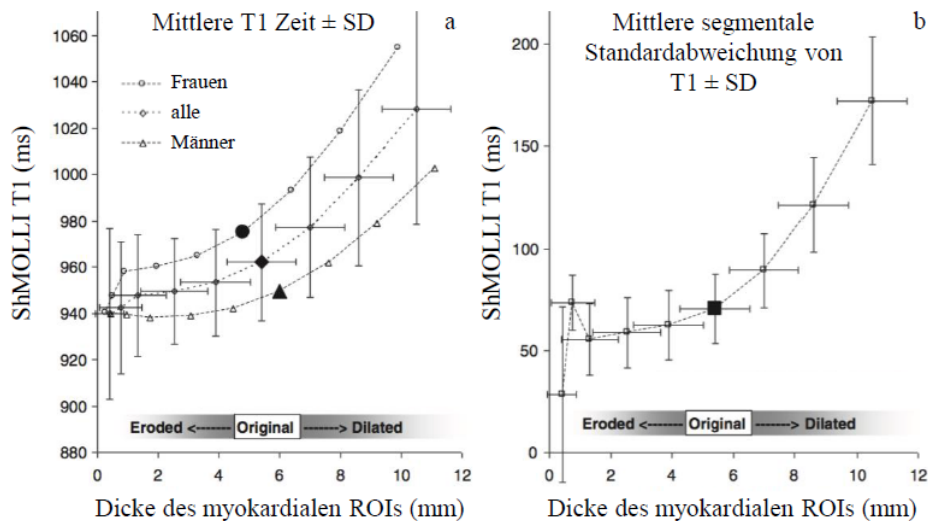


Abbildung 15: Einfluss des Partialvolumeneffekts bei der Segmentierung myokardialer ShMOLLI T1-Maps auf die mittlere myokardiale T1-Zeit (a) und die segmentale Standardabweichung von T1 (b). Die Ausdehnung der myokardialen Regions of Interests wurde als die Distanz zwischen endokardialen und epikardialen Konturen berechnet. SD, Standardabweichung der Studienpopulation. Aus: Piechnik et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. [65]

Dabir et al. [67] zeigten in einer multizentrischen Studie, dass sich T1-Map Auswertungen im intraventrikulären Septum durch eine sehr gute Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeit auszeichneten (Korrelationskoeffizienten > 0.9). Die Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeit von T1-Mittelwerten im gesamten Myokard einer Kurzachsen-schicht war geringer (Korrelationskoeffizienten 0.81 bzw. 0.74). Reiter et al. [68] quantifizierten die Interobservervariabilität der Bestimmung von T1-Mittelwerten in AHA Segmenten und im globalen Myokard und fanden Variabilitäten von 13 ms/10 ms für Segmente in der Diastole/Systole und 5 ms/4 ms für das globale Myokard in der Diastole/Systole.

2.3 Myokardiale T1-Normalwerte

Zur Interpretation gemessener myokardialer T1-Zeiten ist es notwendig, T1-Normalwertebereich für gesundes Myokard zu definieren. Wie in Kapitel 2.1 dargestellt unterscheiden sich T1-Zeiten unterschiedlicher Aufnahmetechniken. Daher müssen die T1-Normalwertbereiche für die verschiedenen Aufnahmetechniken analysiert und definiert werden. Darüber hinaus sind T1-Zeiten von der magnetischen Feldstärke abhängig und müssen entsprechend für die klinisch gängigen 1.5T und 3T Systeme bestimmt werden.

Die Akquisition von T1-Referenzwerten für das gesunde Herzmuskelgewebe ist Inhalt einer Vielzahl publizierter Studien. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) eine Literaturrecherche zu veröffentlichten T1-Normalwerten durchgeführt. Um in erster Linie auf die in Kapitel 2.1 beschriebenen Aufnahmetechniken einzugehen, wurden Publikationen im Zeitraum 2011 und 2016 in die Literaturrecherche einbezogen. Es wurden sowohl Studien mit gesunden ProbandInnen als auch T1-Werte von (herzgesunden) Vergleichskollektiv- PatientInnen zusammengestellt, die aufgrund des fehlenden Konsens zu einer einheitlichen myokardialen T1-Aufnahmetechnik in einzelnen Publikationen bestimmt wurden. Neben Normalwerten zu den oben beschriebenen MOLLI, ShMOLLI, SASHA und SAPPHIRE Sequenzen wurden auch Normalwerte zu neuen, eben erst entwickelten, Inversion Recovery basierten T1-Mapping-Techniken wie die Slice-Interleaved T1 (STONE) Sequenz [69], die Accelerated and Navigator-Gated Look-Locker Imaging (ANGIE) Sequenz [70] sowie die Parallel Simulations for QUantifying RELaxation Magnetic Resonance constants (SQUAREMR) Sequenz [71] inkludiert. In der Literatur beschriebene T1-Normalwerte für die verschiedenen Aufnahmetechniken für 1.5T MRT sind in Tabelle 2 und für 3T MRT in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Normalwerte bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen. Die Zusammenstellung umfasst sowohl Studienpopulationen gesunder ProbandInnen als auch herzgesunde PatientInnenkollektive. Das mittlere Alter der Studienpopulationen ist zusammen mit der Standardabweichung in Klammern angegeben. *Standardabweichung nicht angegeben.

Autor	1.5T T1 (ms)	Studienpopulation
Modified Look Locker Inversion Recovery (MOLLI)		
Nacif et al. [46]	1034 ± 56	14 ProbandInnen (38 ± 11 Jahre)
Roujol et al. [64]	1012 ± 60	7 ProbandInnen (38 ± 19 Jahre)
Dabir et al. [67]	950 ± 21	102 ProbandInnen
Alam et al. [72]	1003 ± 71	20 ProbandInnen
Reiter et al. [68]	959 ± 21	40 ProbandInnen (24 ± 3 Jahre)
Alam et al. [73]	1014*	20 ProbandInnen
Xanthis et al. [71]	1025 ± 23	12 ProbandInnen (34 ± 12 Jahre)
Carrick et al. [74]	958 ± 24	50 ProbandInnen (54 ± 13 Jahre)
Mordi et al. [75]	952 ± 31	21 ProbandInnen
Soslow et al. [76]	988 ± 14	11 ProbandInnen
Luetkens et al. [77]	967 ± 28	50 ProbandInnen
Kato et al. [78]	1042 ± 20	11 ProbandInnen (57 ± 8 Jahre)
Ngu et al. [79]	1075 ± 243	21 ProbandInnen
Hinojar et al. [80]	940 ± 20	40 ProbandInnen
Barison et al. [81]	811 ± 89	10 ProbandInnen (48 ± 15 Jahre)
Rogers et al. [82]	976 ± 37	38 KontrollpatientInnen
Spruijt et al. [83]	961 ± 26	10 KontrollpatientInnen (20 ± 1 Jahre)
Kuruvilla et al. [84]	967 ± 35	22 KontrollpatientInnen (54 ± 7 Jahre)
Edwards et al. [85]	955 ± 30	43 KontrollpatientInnen (57 ± 10 Jahre)
Short Modified Look Locker Inversion Recovery (ShMOLLI)		
Piechnik et al. [86]	961 ± 26	231 ProbandInnen
Ferreira et al. [87]	938 ± 19	17 ProbandInnen
Karamitsos et al. [88]	967*	54 ProbandInnen
Piechnik et al. [65]	962 ± 25	342 ProbandInnen
Karamitsos et al. [89]	958 ± 20	36 ProbandInnen
Sado et al. [90]	968 ± 32	67 ProbandInnen (46 Jahre)
Fontana et al. [91]	967 ± 34	52 ProbandInnen
Roujol et al. [64]	924 ± 70	7 ProbandInnen (38 ± 19 Jahre)
Pica et al. [92]	968 ± 32	63 ProbandInnen (48 ± 15 Jahre)
Ntusi et al. [93]	958 ± 20	20 ProbandInnen (56 ± 8 Jahre)
Vermes et al. [94]	947 ± 29	17 ProbandInnen

Fortsetzung auf nächster Seite

Autor	1.5T T1 (ms)	Studienpopulation
Malek et al. [95]	939*	20 ProbandInnen
Banypersad et al. [96]	954 ± 34	54 ProbandInnen (46 ± 15 Jahre)
Liu et al. [97]	954 ± 19	10 ProbandInnen (33 ± 10 Jahre)
Luetkens et al. [77]	831 ± 27	50 ProbandInnen
Ferreira et al. [98]	946 ± 23	50 KontrollpatientInnen
Ntusi et al. [99]	961 ± 18	39 KontrollpatientInnen (49 ± 12 Jahre)
Ferreira et al. [100]	944 ± 17	21 KontrollpatientInnen (55 ± 13 Jahre)
Bull et al. [101]	939 ± 19	96 KontrollpatientInnen
Ferreira et al. [102]	941 ± 18	45 KontrollpatientInnen (42 ± 14 Jahre)
Bull et al. [48]	944 ± 16	33 KontrollpatientInnen
SASHA		
Roujol et al. [64]	1254 ± 191	7 ProbandInnen (38 ± 19 Jahre)
SAPPHIRE		
Roujol et al. [64]	1160 ± 95	7 ProbandInnen (38 ± 19 Jahre)
STONE		
Shah et al. [103]	1069 ± 29	27 ProbandInnen
SQUAREMR		
Xanthis et al. [71]	1117 ± 26	12 ProbandInnen (34 ± 12 Jahre)
ANGIE		
Mehta et al. [104]	971*	10 ProbandInnen

Tabelle 3: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Normalwerte bei 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen. Die Zusammenstellung umfasst sowohl Studienpopulationen gesunder ProbandInnen als auch herzgesunde PatientInnenkollektive. Das mittlere Alter der Studienpopulationen ist zusammen mit der Standardabweichung in Klammern angegeben. *Standardabweichung nicht angegeben.

Autor	3T T1 (ms)	Studienpopulation
Modified Look Locker Inversion Recovery (MOLLI)		
Lee et al. [105]	1315 ± 39	11 ProbandInnen (36 ± 13 Jahre)
Kawel et al. [106]	1273 ± 39	24 ProbandInnen (28 ± 6 Jahre)
von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. [107]	1158*	60 ProbandInnen
Dabir et al. [67]	1052 ± 23	102 ProbandInnen
Liu et al. [108]	1232 ± 51	92 ProbandInnen
Luetkens et al. [109]	1089 ± 45	32 ProbandInnen (39 ± 6 Jahre)
Alam et al. [73]	1165*	20 ProbandInnen
Hinojar et al. [110]	1044 ± 18	23 ProbandInnen

Fortsetzung auf nächster Seite

Autor	3T T1 (ms)	Studienpopulation
Rogers et al. [82]	1108 ± 67	38 KontrollpatientInnen
Puntmann et al. [111]	1070 ± 55	30 KontrollpatientInnen
Puntmann et al. [112]	1056 ± 27	21 KontrollpatientInnen
Singh A et al. [113]	1092 ± 34	22 KontrollpatientInnen
Lee et al. [114]	1169 ± 21	15 KontrollpatientInnen (33 Jahre)
Short Modified Look Locker Inversion Recovery (ShMOLLI)		
Dall'Armellina et al. [115]	1166 ± 60	10 ProbandInnen
Hinojar et al. [80]	1045 ± 23	40 ProbandInnen
Liu et al. [97]	1189 ± 34	10 ProbandInnen (36 ± 11 Jahre)
Dass et al. [116]	1178 ± 13	12 KontrollpatientInnen
Dass et al. [117]	1172 ± 45	14 KontrollpatientInnen
Mahmod et al. [118]	1168 ± 27	16 KontrollpatientInnen

Um die Abhängigkeit gemessener myokardialer T1-Normalwerte von der magnetischen Feldstärke zu analysieren untersuchten Kawel et al. [119] dieselben 31 gesunden ProbandInnen bei 1.5T und 3T (MOLLI) und fanden bei 3T um 28% höhere Blut-T1-Werte und 31% höhere myokardiale T1-Werte. Dabir et al. [67] schlossen 102 herzgesunde PatientInnen in eine Multicenter 1.5T und 3T MOLLI T1-Normalwertestudie ein und dokumentierten bei 3T um etwa 11% höhere myokardiale T1-Zeiten als bei 1.5T. In einer Studie mit 20 gesunden ProbandInnen fanden Alam et al. [73] um 15% höhere myokardiale MOLLI T1-Zeiten bei 3T im Vergleich zu 1.5T.

Neben aufnahmetechnisch bedingten Variabilität von T1-Normalwerten müssen auch physiologische Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, Hämatokritwert des Blutes, Körperoberfläche oder Body-Mass-Index und die kardiale Phase der Akquisition von T1-Maps bei der Definition myokardialer T1-Normalwertebereiche eingehen, um pathologische Veränderungen des Herzmuskels von physiologisch bedingten Unterschieden analysieren beziehungsweise PatientInnenkollektive vergleichen zu können.

Die Abhängigkeit myokardialer T1-Normalwerte vom Alter und Geschlecht ist in der Literatur kontrovers beschrieben. In einer Studie mit 342 gesunden Probanden konnten Piechnik et al. [65] bei gesunden Männern keine signifikante Abhängigkeit der myokardialen T1-Zeiten vom Alter feststellen. Bei gesunden Frauen hingegen fanden Piechnik et al. im Vergleich zu Männern bis zum 45. Lebensjahr signifikant höhere mittlere myokardiale T1-Werte; ab dem 45. Lebensjahr waren die Unterschiede in den myokardialen T1-Zeiten zwischen gesunden Frauen und Männern nicht mehr signifikant. Dementgegen fanden Kno-

belsdorff et al. [107] in 60 ProbandInnen mit dem Alter abnehmende myokardiale T1-Zeiten. Dabir et al. [67] fanden in einer Studie mit 102 gesunden ProbandInnen keine altersspezifische bzw. geschlechtsspezifische Unterschiede in myokardialen T1-Zeiten und machten für die widersprüchlichen Ergebnisse von alters- und geschlechtsspezifische Unterschieden in myokardialen T1-Zeiten in erster Linie die ungenaue Charakterisierung des gesunden alternden Herzens verantwortlich [67].

Reiter et al. [68] untersuchten in 40 gesunden, jungen Erwachsenen neben geschlechtsspezifischen Unterschieden in myokardialen T1-Zeiten auch die Blut-T1-Zeiten und zeigten in diesem Kollektiv eine Abhängigkeit der myokardialen T1-Zeit von Blut-T1-Zeit, die je nach Hämatokritwert und Sauerstoffgehalt des Blutes großen Schwankungen unterliegen kann [120 - 123]. In Übereinstimmung mit Piechnik et al. [65] beschreiben Reiter et al. bei Frauen höhere myokardiale T1-Zeiten als bei Männern, allerdings waren auch die Blut-T1-Werte der weiblichen ProbandInnen höher als bei männlichen. Nach Normalisierung der myokardialen T1-Zeit auf die mittlere Blut-T1-Zeit der Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass sich der myokardiale T1-Wert bei männlichen und weiblichen ProbandInnen weder global noch segmental voneinander unterscheiden.

Neben Alters- und Geschlechtsabhängigkeit analysierten Piechnik et al. [65] auch den Zusammenhang zwischen mittlerer myokardialer ShMOLLI T1-Zeit und Herzfrequenz, Hämatokrit von Blut, myokardiale Wanddicke, Körpergröße und Body-Mass Index und fanden keine signifikanten Abhängigkeiten der T1-Werte von diesen Parametern. Allgemein fassten die Autoren bei herzgesunden ProbandInnen den Einfluss physiologischer Effekte auf myokardiale T1-Zeiten wie in Tabelle 4 dargestellt zusammen: Gesunde Frauen haben im Vergleich zu gesunden Männern höhere myokardiale T1-Zeiten, mit fortschreitendem Alter nimmt bei herzgesunden ProbandInnen die myokardialen T1-Zeiten ab, wogegen mit steigender Herzfrequenz die mittlere myokardiale T1-Zeit zunimmt.

Wie bereits in Kapitel 1.5 erwähnt unterscheiden sich diastolische und systolische myokardiale T1-Zeiten, wobei in der Systole kleinere T1-Zeiten gemessen werden als in der Diastole [68, 119, 124, 125]. Höhere myokardiale T1-Zeiten in der Diastole sind im Wesentlichen auf das größere myokardiale Blutvolumen in dieser Phase zurückgeführt werden [68, 119, 126]. Judd et al. [126] konnten zeigen, dass bei Ratten das myokardiale Blutvolumen an der freien Wand des linken Ventrikels von der Diastole zur Systole um 42% abnimmt. In weiteren Studien wurde gezeigt, dass die Abnahme des Blutvolumens zwischen Diastole und Systole im Septum größer ist als in der lateralen Wand [124, 127]. Entsprechend ist es

notwendig, myokardiale T1-Normalwerte neben der verwendeten Sequenztechnik auch unter Berücksichtigung der kardialen Phase zu definieren [68].

Tabelle 4: Einfluss physiologischer Effekte bei 1.5T ShMOLLI T1-Messung gesunder ProbandInnen. Aus: Piechnik et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. [65]

Physiologic Factor	Myocardial T1	Blood T1
Gender (female, <45 years)	+24 ms	+130 ms
↑ Age (females only)	↓ 8 ms/10 years	↓ 20 ms/10 years
↓ Hematocrit	-	↑↑ 11 ms/%
↑ Heart rate	↑ 6 ms/10 bpm	↓ 20 ms/10 bpm
↑ Myocardial thickness	-	↓ 23 ms/mm
↑ Height	-	-
↑ Weight	-	↓ 20 ms/10 kg
↑ BMI	-	↓ 7 ms/kg/m ²

Kontrovers allerdings sind Ergebnisse zu segmentalen Unterschieden myokardialer T1-Normalwerte. In verschiedenen Studien wurden linksventrikuläre T1-Zeiten entsprechend dem AHA 17 Segmentmodell (Kapitel 1.4) analysiert [56, 68, 119]. Höhere systolische [68, 119] und diastolische [51, 68] T1-Werte in septalen als in nicht-septalen myokardialen Segmenten wurden in erster Linie auf Basis regionaler Unterschiede bezüglich der myokardialer Perfusion (Blutvolumen in einem Pixel) und des interstitiellen Raumes interpretiert. Messroghli et al. [56] verglichen basal, mittventrikulär und apikal gemessene T1-Zeiten und konnten keine signifikanten regionalen Unterschiede darstellen. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. [107] und Reiter et al. [68] hingegen beschrieben in apikalen Segmenten höhere T1-Werte als in basalen oder mittventrikulären Segmenten. In Bezug auf die myokardiale Versorgungsgebiete der Koronararterien dokumentierten Reiter et al. [68] die höchsten myokardialen T1-Werte in den durch die rechte Koronararterie versorgten Segmenten, die niedrigsten T1-Zeiten im Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus. Diese Ergebnisse stimmen mit der von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. [107] und von Piechnik et al. [51] berichteten Verteilung segmentaler myokardialer T1-Normalwerte überein, die in den anterioren myokardialen Segmenten niedrigere T1-Werte beschrieben.

Ob die Rasse (Afroamerikaner, Europäer, Afrikaner, Inder etc.) einen signifikanten Einfluss auf myokardiale T1-Normalwertebereiche hat wurde noch nicht vollständig geklärt. Die bisher einzige veröffentlichte Arbeit über die T1-Normalwerte in einer afroamerikani-

schen Population von Liu et al. [108] berichteten über signifikant höhere T1-Normalwerte bei gesunden afroamerikanischen ProbandInnen (Tabelle 3) verglichen mit den T1-Normalwerten bei Europäern [111, 112].

3 T1-Mapping bei ischämisch bedingten Herzmuskelerkrankungen

3.1 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist eine der häufigsten Diagnosen bei hospitalisierten PatientInnen in Industrieländern. Die Ein-Jahres-Mortalität nach einem AMI beträgt etwa 15% und steigt bei älteren PatientInnen auf das Vierfache an [128]. Die wichtigsten diagnostischen Schritte bei PatientInnen mit Symptomen eines AMI sind die Ableitung eines 12-Kanal EKGs und die Labordiagnostik mit Herzfermenten (v.a. kardiales Troponin und Kreatinkinase). Mittels 12-Kanal EKG wird primär zwischen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) unterschieden, die Labordiagnostik von Herzfermenten lässt die Unterscheidung zwischen Instabiler Angina (negativ) und NSTEMI (positiv), sowie die Größeneinschätzung eines ST-Hebungsinfarkts zu. Je nach Infarktgeschehen wird über das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen entschieden [128]. Bei STEMI wird eine perkutane Koronarintervention (PCI), bei NSTEMI eine konservative Therapie mit anti-ischämischen (β -Blocker, Nitrate, Calcium-Kanal Blocker) und anti-thrombotischen (Aspirin, P2Y₁₂ Blocker, Heparin etc.) Medikation empfohlen. Entsprechend kardiologischer Leitlinien wird bei PatientInnen mit hohem Infarktrisiko (z.B. hämodynamische Instabilität, Symptome einer Herzinsuffizienz, hohe Troponin-Werte, neu aufgetretene ST-Streckensenkungen etc.) eine koronare Angiographie mit anschließender PCI empfohlen [128].

Die kardiale Bildgebung ist ein wichtiger Baustein der AMI Diagnostik. Die Echokardiographie oder auch die Herz-MRT erlaubt sowohl bei STEMI als auch bei NSTEMI die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen [129]. Die Beurteilung von Ischämie bedingten Wandbewegungsstörungen ist in der Diagnostik des AMI von zentraler Bedeutung, Wandbewegungsstörungen auf Dauer und Stärke des ischämischen Zustands schließen lassen [130]: Von einmaligen kurzen ischämischen Episoden (unter 2 Minuten) erholt sich die Myokardfunktion schnell. Bei länger andauernder Ischämie (über 15 Minuten) benötigt der Herzmuskel zur Regeneration allerdings Zeit, wobei die Bewegung des Myokards für bis zu 6 Stunden nach Reperfusion trotz normaler Perfusion akinetisch bleibt („stunning“ Myokard). Falls fortwährende ischämische Episoden die Erholung des Myo-

kards immer wieder unterbrechen, kann dies zu persistierender Dysfunktion (chronisches Stunning) führen. Bleibt bei chronischem Stunning der koronare Blutfluss durch eine Koronarstenose reduziert, stellt sich das Myokard auf eine Senkung des Sauerstoffbedarfes ein, wobei es den Verlust der kontraktilen Funktion in Kauf nimmt („hibernating“ Myokard) [131]. Sowohl stunning als auch hibernating Myokard kann sich durch Wiederherstellung der Blutversorgung wieder vollständig erholen. Die Früherkennung der Ischämie verbessert die Prognose maßgeblich.

Die Herz-MRT bietet gegenüber der Echokardiographie den zusätzlichen Vorteil, ödematöses und nekrotisches Myokard mittels T2-gewichteter bzw. Late-Enhancement Technik charakterisieren, lokalisieren und in seiner Ausdehnung quantifizieren (volumetrieren) zu können (Abbildung 16).

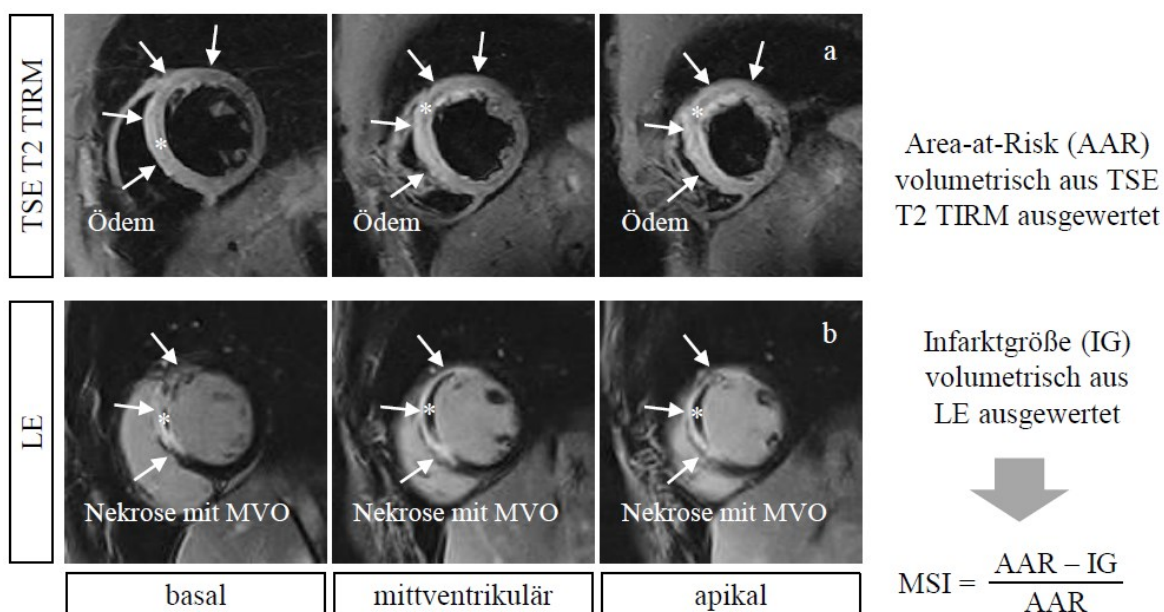


Abbildung 16: Herz-MRT Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt (AMI). Areale mit Myokardödem können aus T2-gewichteten Bildern (hier Inversionspuls-präparierte, T2-gewichtete Turbo Spinecho Technik (TSE T2 TIRM, Turbo Inversion Recovery Magnitude) volumetrisch ausgewertet werden (a). Myokardnekrose kann mittels Late-Enhancement (LE) Bildgebung dargestellt und volumetriert werden (b). Myokardareale mit mikrovasculärer Obstruktion (*) sind innerhalb des LE typischerweise hypointens dargestellt. Herz-MRT Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Die Differenz zwischen Infarktgröße und dem „Area-at-Risk“ (der die Myokardnekrose umfassende ödematöse Myokardbereich) quantifiziert das Myokardvolumen, das durch

eine erfolgreiche Intervention bei AMI vor dem ischämischen Tod gerettet wurde und wird als prognostischer Index zur Abschätzung der Effizienz der interventionellen Maßnahme herangezogen [132].

Typisch wird der myokardiale Salvage Index (MSI) als Verhältnis der Differenz zwischen dem Area-at-Risk und der Infarktgröße bezogen auf das Area-at-Risk berechnet [133]: Ein MSI nahe 1 (großer ödematöser und kleiner nekrotischer Myokardbereich) prognostiziert guten, ein MSI nahe 0 (ödematöser und nekrotischer Myokardbereich von ähnlicher Größe) hingegen schlechten Therapieerfolg.

Natives T1-Mapping als diagnostisches und prognostisches Tool zur Evaluierung von PatientInnen mit AMI wurde in klinischen und präklinischen Studien evaluiert [74, 115, 133 - 136]. Generell zeigte sich dabei, dass im akuten Stadium des Myokardinfarkts myokardiale T1-Zeiten der vom AMI betroffenen Myokardareale im Vergleich zu nicht betroffenem („remote“) Myokard erhöht sind, wobei die Erhöhung der T1-Werte sowohl die ödematösen nicht nekrotischen Bereiche im Area-at-Risk als auch die irreversibel geschädigten Bereiche der Myokardnekrose beinhaltet. Beschriebene myokardiale T1-Zeitveränderungen in PatientInnen mit AMI sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei akutem Myokardinfarkt bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 _{infarziert} (ms)	T1 _{remote} (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Hammer-Hansen et al. [133]	1212 ± 79 1173 ± 71 ¹	956 ± 37	MOLLI	1.5T	22 PatientInnen mit nicht-transmuralem AMI (58 ± 13 Jahre)
Hammer-Hansen et al. [133]	1221 ± 84 ² 1218 ± 89 ³	992 ± 72	MOLLI	1.5T	15 PatientInnen mit transmuralem AMI (58 ± 13 Jahre)
Carrick et al. [135]	1097 ± 52	961 ± 25	MOLLI	1.5T	288 AMI PatientInnen (59 ± 12 Jahre)
Dall'Armellina et al. [115]	1257 ± 97	1194 ± 47	ShMOLLI	3T	41 AMI PatientInnen (56 ± 8 Jahre)
Toussaint et al. [137]	1335 ± 124	1212 ± 99	MOLLI	3T	18 AMI PatientInnen (52 ± 11 Jahre)

¹in ödematösem, nicht-nekrotischem Myokard; ²subendokardial; ³subepikardial.

Dall'Armellina et al. [115] beschrieben in STEMI und NSTEMI PatientInnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen 3T T1-Zeiten akut infarzierter myokardialer Areale und

regionaler Wandbewegungsstörungen: Während die Areale mit normaler Wandbewegung normale native T1-Relaxationszeiten aufweisen ($T_1 = 1196 \pm 85$), waren die T1-Werte in hypokinetischen Arealen signifikant erhöht ($T_1 = 1299 \pm 90$). Um die diagnostische Aussagekraft des nativen T1-Mappings im Vergleich zur TSE-T2 basierten Ödembildgebung und zur Late-Enhancement Bildgebung zu evaluieren verglichen Dall'Armellina et al. die segmentalen TSE-T2 und Late-Enhancement Signalintensität mit den entsprechenden segmentalen myokardialen T1-Zeiten und fanden eine positive Korrelation mit beiden, der segmentalen TSE-T2 ($r = 0.70$) und Late-Enhancement ($r = 0.72$) Signalintensitäten. Bereiche mikrovaskulärer Obstruktion, welche die Autoren im Vergleich zum umliegenden geschädigten Myokard erniedrigt beschrieben (1267 ± 52 ms im Zentrum der mikrovaskulären Obstruktion) wurden dabei von der segmentalen T1-Zeit ausgenommen.

In Übereinstimmung mit Dall'Armellina et al. [115] fanden Hammer-Hansen et al. [133] in PatientInnen mit akutem STEMI und NSTEMI signifikant erhöhte T1-Zeiten in infarzierten Myokardarealen und ödematösen Area-at-Risk im Vergleich zum nicht vom AMI betroffenen Myokard, wobei sich die T1-Zeiten von infarziertem und rein ödematösen Bereichen nicht signifikant unterschieden. Die Autoren verglichen darüber hinaus die myokardialen T1-Zeiten subendokardialer und transmuraler Myokardinfarkte. Wenngleich in der Studie die T1-Werte in den betroffenen Myokardsegmenten subendokardial tendenziell höher waren als subepikardial, dokumentieren die Autoren, dass sich in nativen T1-Maps transmurale von subendokardialen Infarkten nicht differenzieren lassen (Abbildung 17). Die Abgrenzung zwischen Area-at-Risk und den remote Myokard mittels nativem T1-Mapping gelang hingegen in beiden PatientInnengruppen mit guter diagnostischer Genauigkeit [133].

Carrick et al. [135] untersuchten in einer Gruppe von 288 PatientInnen mit STEMI sowie 6-monatigem Follow-up, Late-Enhancement und TSE-T2 Bildgebung im Vergleich zu nativem T1-Mapping zur Evaluierung von mikrovaskulärer Obstruktion, des Area-at-Risk sowie des MSI. In ihrer Studie zeigten die Autoren, dass sich das Ausmaß des ödematösen Area-at-Risk unter Verwendung von T1-Mapping im Vergleich zur TSE-T2 Bildgebung mit einer höheren diagnostischen Sicherheit definieren lässt. Darüber hinaus fanden die Autoren, dass die T1-Zeit des Infarkt-Cores (wie auch das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion aus Late-Enhancement Bildgebung) 2 Tage nach AMI im Follow-up mit ausgedehnterem Infarktareal, schlechteren Herzleistungsparameter und häufiger mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert waren.

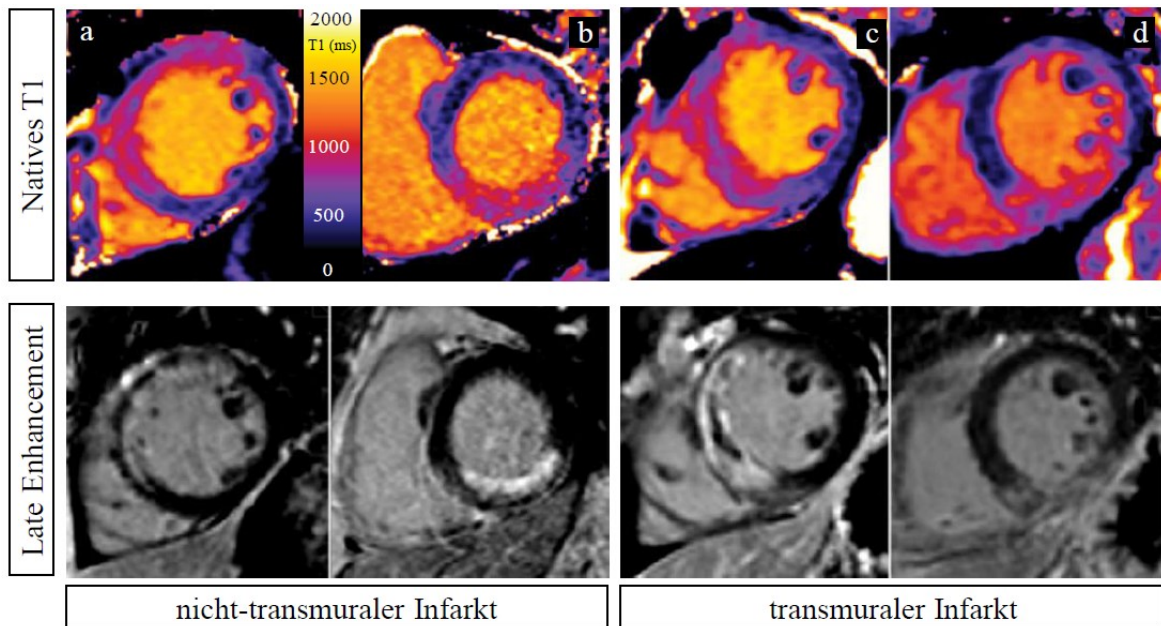


Abbildung 17: Native T1-Maps (oben) und Late-Enhancement Bilder (unten) bei PatientInnen mit nicht-transmuralen und transmuralen Myokardinfarkt (LAD, a und c; RCA, b und d). T1-Zeiten sind in infarziertem und ödematösem Myokard erhöht. Aus: Hammer-Hansen et al. Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study dagger. [133]

In einer weiteren Studie untersuchten Carrick et al. [74] in STEMI PatientInnen die T1-Zeiten von remote Myokard und fanden eine positive Korrelation der remote T1-Zeit und Infarktgröße (gemessen als Ausdehnung des Late-Enhancements) sowie mit nach AMI auftretender systemischen Inflammation und dem damit assoziierten höherem Risiko für das Auftreten schwerer kardialer Komplikationen wie kardial bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz (Hazard Verhältnis: 1.016, $p = 0.048$). Damit zeigt natives T1-Mapping bei AMI großes Potential als (Bio)Marker für linksventrikuläres Remodelling nach Myokardinfarkt ohne Applikation von Kontrastmittel.

Langerhans et al. [136] analysierte in 14 AMI PatientInnen myokardiale 1.5T T1-Schwellwerte zur Definition des Area-at-Risk im Vergleich zur volumetrischen Analyse ödematöser Myokardbereiche aus TSE T2 Schnittbildern und Tc99m Single Photon Emission Tomography (SPECT) als Referenzmethode. Während das Area-at-Risk mit konventioneller TSE-T2 Bildgebung ($29 \pm 21\%$ des linksventrikulären Myokards) im Vergleich zu den SPECT Ergebnissen ($42 \pm 21\%$ des linksventrikulären Myokards) unterschätzt wurde, ergab sich bei einem T1-Cut-Off Wert von 1075 ms das Area-at-Risk mit $40 \pm 14\%$ des linksventrikulären Myokards in guter Übereinstimmung zu SPECT.

3.2 Chronischer Myokardinfarkt

Als chronischer Myokardinfarkt wird das Stadium eines Infarkts ab 3 Monate nach AMI bezeichnet [138]. Herz-MRT stellt nach derzeitigen Leitlinien zur Diagnostik und Charakterisierung von chronischem Myokardinfarkt [129] eine zentrale Untersuchungsmethode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktionsparameter, der Ischämie und des myokardialen Remodellings aus Late-Enhancement Bildgebung dar.

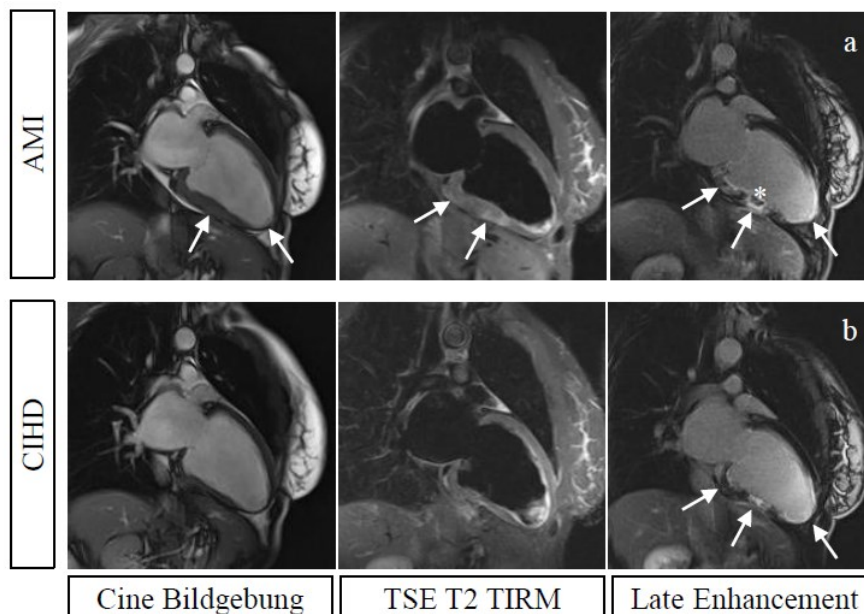


Abbildung 18: MRT Bildgebung der Myokardfunktion (links, diastolisches Bild), von Myokardödem (Mitte) und Late-Enhancement (rechts) bei einer Patientin mit AMI der RCA (a) und 4 Monate nach AMI (b). Hypokineticische Myokardsegmente, Myokardödem und Late-Enhancement sind mit Pfeilen markiert. Mikrovaskulären Obstruktion ist mit * gekennzeichnet. Herz-MRT Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben erfordert Late-Enhancement Bildgebung die Applikation von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel. Wenngleich diese Kontrastmittel gut verträglich sind, besteht vor allem bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko der Entwicklung systemischer nephrogener Fibrose [139]. Unter diesem Aspekt könnte natives myokardiales T1-Mapping zur Evaluierung von chronisch infarziertem Myokard eine interessante Alternative zur Late-Enhancement Bildgebung darstellen.

Die nativen myokardialen T1-Zeiten in Segmenten mit chronischer Myokardnekrose im Vergleich zu remote Myokard durch den vermehrten Anteil von extrazellulärem Kollagen (Kapitel 1.1.3) werden in der Literatur als erhöht beschrieben [54]. Im Vergleich zu myokardialen T1-Zeiten im akuten Stadium (Tabelle 5) wird bei PatientInnen mit chronischem Myokardinfarkt im Allgemeinen eine geringere T1-Zeit Erhöhung dokumentiert, da in diesem Stadium typischerweise kein Myokardödem mehr vorhanden ist. In Tabelle 6 sind die publizierten nativen myokardialen T1-Zeiten aus unterschiedlichen Studien zusammengefasst.

Tabelle 6: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei chronischer ischämischer Herzkrankheit bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1_{infarziert} (ms)	T1_{remote} (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Bauner et al. [140]	1159 ± 64	1001 ± 47	MOLLI	1.5T	26 PatientInnen
Lui et al. [97]	1442 ± 84	955 ± 17	ShMOLLI	1.5T	10 PatientInnen (64 ± 11 Jahre)
Okur et al. [141]	1314 ± 98	1099 ± 90	MOLLI	3T	26 PatientInnen (64 ± 10 Jahre)

In chronisch infarziertem Myokard kann es im Verlauf des myokardialen Remodellings allerdings auch zur lipomatösen Metaplasie des Narbengewebes kommen [54, 142]. Da Fettgewebe einen im Vergleich zu Myokard niedrigeren T1-Wert hat (230-350 ms), ergibt sich in fetthaltigen, nekrotischen Myokardarealen eine kürzere mittlere myokardiale T1-Zeit [143, 144]. Lipomatöse Metaplasie von Narbengewebe lässt sich mit fettunterdrückter morphologischer TSE Bildgebung nachweisen, nicht aber mit Late-Enhancement, da sich extrazelluläres Kontrastmittel auch in diesen Arealen akkumuliert (Abbildung 19). Dall'Armellina et al. [144] und Germain et al. [143] zeigten, dass sich lipomatöse Areale in infarziertem Myokard mit nativem T1-Mapping zuverlässig identifiziert lassen.

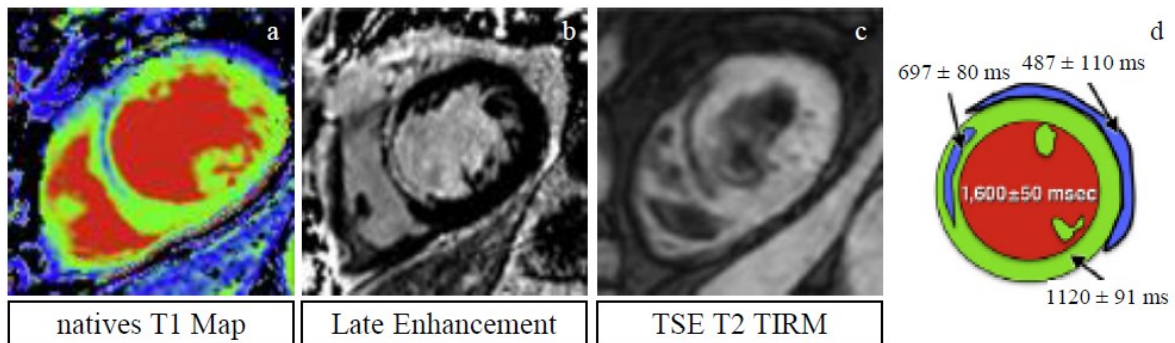


Abbildung 19: Natives T1-Mapping bei 3T in chronisch infarziertem Myokard mit lipomatöser Metaplasie des Narbengewebes. In den T1-Maps ist subendokardial ein ausgedehntes Areal mit niedrigen T1-Werten dargestellt (a, blau), das in Late-Enhancement Bildern nicht identifiziert werden kann (b). In fettunterdrückter, morphologischer Bildgebung (TSE T2 TIRM) ist der lipomatöse Myokardbereich hypointens dargestellt (c). Die T1-Zeit in chronisch infarziertem Myokard mit lipomatöser Metaplasie ist im Vergleich zum remote Myokard erniedrigt (d). Aus: Dall'Armellina et al. Diagnostic Value of Pre-Contrast T1-Mapping in Acute and Chronic Myocardial Infarction. [144]

Bauner et al. [140] definierten chronisch infarziertes Myokard als Areal, in dem T1-Werte eines entsprechenden ROIs im Vergleich zum normalen Myokard die 3-fache Standardabweichung haben. In dieser Studie lagen Sensitivität und Spezifität für die Detektion von chronischem Myokardinfarkt mit nativem T1-Mapping bei 42% und 100%. Die Autoren folgerten, dass sich natives T1-Mapping für die Bestätigung einer vermuteten chronischen Infarktnarbe eignet, allerdings bei der Diagnose in nicht definierten PatientInnenpopulationen limitiert ist.

Wie bei AMI [115] wurden auch bei PatientInnen mit chronischem Myokardinfarkt erhöhte native T1-Zeiten in myokardialen Segmenten mit Wandbewegungsstörungen gefunden. Okur et al. [141] dokumentierten bei PatientInnen mit chronischem Myokardinfarkt erhöhte myokardiale 3T T1-Werte in hypokinetischen und akinetischen Myokardsegmenten ($T1 = 1359 \pm 41$ ms), wogegen normokinetische Myokardareale normale T1-Werte ($T1 = 1128 \pm 34$ ms) aufwiesen. Darüber hinaus konnten die Autoren chronische Infarktnarben mit nativem T1-Mapping in Vergleich zu Late-Enhancement mit hoher Sensitivität (96%), Spezifität (98%) und Genauigkeit (98%) nachweisen.

Über die durch Myokardnekrose bedingte Erhöhung regionaler nativer myokardialer T1-Zeit bei chronischem Myokardinfarkt hinaus untersuchten Liu et al [97] den Effekt von Adenosin-Stress auf myokardiale T1-Zeiten in PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Als Vasodilatator steigert Adenosin in gesundem Myokard die myokardiale Perfusion um einen Faktor 3-4 [145]. Liegt eine sig-

nifizierte Koronarstenose vor, so kommt es unter Adenosin-Gabe im entsprechenden koronaren Versorgungsgebiet zu einer Verringerung oder dem Ausbleiben der Perfusionssteigerung (Steal Effekt), die mittels Adenosin-Stress MRT Perfusionsbildgebung mit hoher diagnostischer Genauigkeit festgestellt werden kann [146, 147]. In ihrer Studie fanden Liu et al. signifikante Unterschiede in den Anstiegen nativer 1.5T ShMOLLI T1-Zeiten von gesundem Myokard (Kontrollgruppe), sowie ischämischen Segmenten (Segmente mit Adenosin-Stress Perfusionsdefekten), chronisch infarzierten Segmenten (Segmente mit Late-Enhancement) und remote Myokardsegmenten von chronischen KHK PatientInnen. Unter Ruhebedingungen waren die myokardialen T1-Zeiten chronisch infarzierter (1442 ± 84 ms) und ischämischer (987 ± 17 ms) Myokardsegmente im Vergleich zu remote Myokardsegmenten (955 ± 17 ms) signifikant erhöht (Abbildung 20).

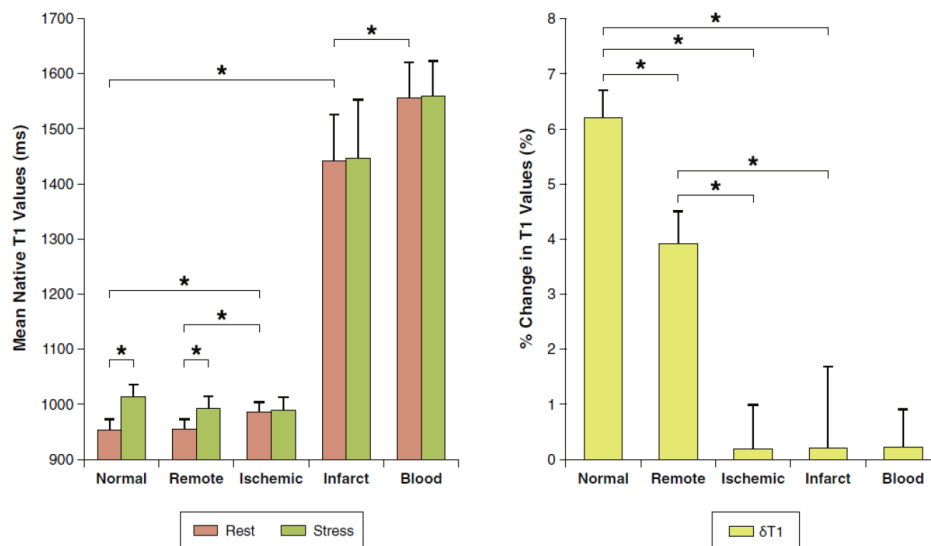


Abbildung 20: Effekt von Adenosin auf native myokardiale T1-Zeiten in ProbandInnen und PatientInnen mit chronischer koronarer Herzkrankheit. Mittelwerte und (links) sowie prozentuale Zunahme T1-Zeiten (δT_1) unter Adenosin-Stress (rechts). Aus: Liu et al. Adenosine Stress and Rest T1-Mapping Can Differentiate Between Ischemic, Infarcted, Remote, and Normal Myocardium Without the Need for Gadolinium Contrast Agents. [97]

Remote Myokard zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den T1-Werten gesunder ProbandInnen (954 ± 19 ms). Unter Adenosin-Stress beschrieben Liu et al. in gesunden ProbandInnen einen Anstieg der myokardialen T1-Zeit um $6.2 \pm 0.5\%$. In chronischen KHK PatientInnen hingegen änderten sich in infarzierten ($0.2 \pm 1.5\%$) und ischämischen ($0.2 \pm 0.8\%$) Myokardsegmenten die T1-Zeit unter Adenosin-Stress nicht, im remote Myo-

kard was der Anstieg der T1-Zeit im Vergleich zu den gesunden ProbandInnen reduziert ($3.9 \pm 0.6\%$).

4 T1-Mapping bei nicht-ischämisch bedingten Herzmuskelerkrankungen

4.1 Myokarditis

Myokarditis bezeichnet eine Entzündung des Herzmuskels, die vielfältige Ursachen haben kann. Oftmals sind Infektionserreger für direkte oder indirekte Beschädigung des Myokards oder chronisch inflammatorische Reaktionen mit oder ohne persistierende Infektion für das Auftreten von Myokarditis verantwortlich. Infektiöse Myokarditis kann durch verschiedenste Infektionserregern ausgelöst werden, wobei virale oder protozoische Erreger die häufigsten Auslöser der Erkrankung sind [128]. In akuter Form präsentiert sich die Myokarditis klinisch häufig mit Symptomen einer Herzinsuffizienz. Bei Myokarditis auftretender Thoraxschmerz kann symptomatisch nicht von akuter Perikarditis oder akutem Myokardinfarkt unterschieden werden. Gelegentlich präsentieren sich PatientInnen mit Myokarditis mit atrialen oder ventrikulären Tachyarrhythmien, sowie mit Symptomen einer systemischen oder pulmonalarteriellen Embolie. Eine akute Myokarditis kann sich innerhalb kurzer Zeit von einem respiratorischen Syndrom mit Fieber zum kardiogenen Schock entwickeln (fulminante Myokarditis), die im weiteren Verlauf zum akuten Versagen eines oder mehrerer Organsysteme führen kann [128]. Die chronische Form der Myokarditis hingegen ist eine oft vermutete, aber eine selten gesicherte Diagnose, die eine dilatativen Kardiomyopathie bedingen kann [148].

Entsprechend kardiologischer Leitlinien ist die Endomyokardbiopsie der Goldstandard zur Diagnose der akuten Myokarditis, wobei Elektrokardiographie, Blutlabor (Kreatinkinase MB, Troponin T, Laktat-Dehydrogenase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Myoglobulin) und Echokardiographie die initialen diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf eine akute Myokarditis darstellen [128]. Herz-MRT mit T2-gewichteter Bildgebung und Late-Enhancement (Abbildung 21) kommt in der Diagnose sowie dem Ausschluss einer klinisch vermuteten akuten Myokarditis eine wichtige Rolle zu [149 - 151]. Die MRT-basierte Diagnose einer akuten Myokarditis ist gegeben, wenn mindestens zwei der drei Lake-Luise Kriterien [152] erfüllt sind: 1. Regionale oder globale myokardiale Signalintensitätserhöhung in T2-gewichteter Bildgebung zur Diagnose von Myokardödem, 2. Erhöhtes Signalintensitätsverhältnis zwischen Myokard und Skelettmuskel in T1-gewichteten Bildern vor

und unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation (Early Enhancement), 3. Fokales nicht-ischämisches Late-Enhancement. Nach den Lake-Luise Kriterien können allerdings nur fokale entzündliche Veränderungen des Myokards erfasst werden, diffuse Prozesse bleiben durch die konventionellen Herz-MRT Bildgebung unentdeckt [150, 153, 154].

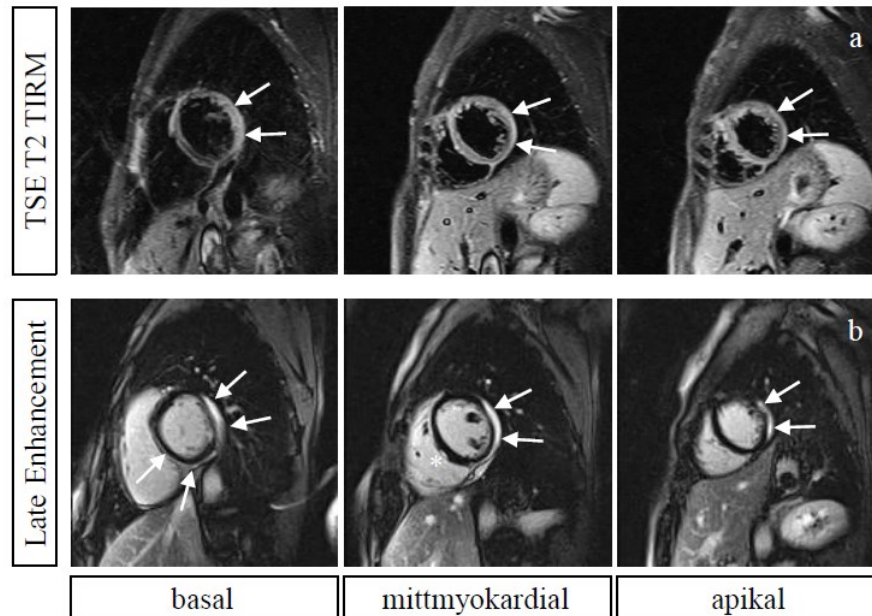


Abbildung 21: MRT Bildgebung bei akuter Myokarditis. Myokardödem (a) und Late-Enhancement (b) stellen sich subepikardial dar. Eine Endomyokardbiopsie (*) bestätigte die Diagnose der akuten Myokarditis. Herz-MRT Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Natives T1-Mapping hat den Stellenwert der Magnetresonanz in der Diagnostik der akuten und Identifizierung der chronischen Myokarditis gestärkt [77, 100, 109, 155]. Zahlreiche Studien dokumentieren in entzündlichem Myokard erhöhte myokardiale T1-Zeiten (Tabelle 7), die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit der Lake-Luise Kriterien zur MR-basierten Diagnose von Myokarditis maßgeblich verbessern könnten. Im Vergleich von T2-gewichteter Bildgebung, Late-Enhancement und nativem T1-Mapping zeigten Ferreira et al. et al [100, 155] dass ShMOLLI T1-Mapping (mit einem 1.5T Schwellwert von $T1 > 990$ ms) akute Myokarditis mit höherer Sensitivität (90%) und Spezifität (88%) definierte als T2-gewichtete Bildgebung (Sensitivität 48%, Spezifität 86%), und dem Late-Enhancement (Sensitivität 72%, Spezifität 97%) nur in der Spezifität unterlegen war. Luetkens et al. [77, 109] konnten zeigen, dass natives T1-Mapping (mit einem 3T Schwellwert von $T1 > 1140$ ms) mit einer Sensitivität von 92%, Spezifität von 91% und

diagnostischen Genauigkeit von 91% der MR-basierten Diagnose von akuter Myokarditis nach den Lake-Luise Kriterien (Sensitivität 92%, Spezifität 80%, diagnostischen Genauigkeit 85%) überlegen war.

Tabelle 7: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten bei akuter und chronischer Myokarditis bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Akute Myokarditis				
Ferreira et al. [98]	1042 ± 66	ShMOLLI	1.5T	60 PatientInnen
Ferreira et al. [100]	1036 ± 71	ShMOLLI	1.5T	23 PatientInnen
Ferreira et al. [155]	1010 ± 65	ShMOLLI	1.5T	50 PatientInnen (42 ± 16 Jahre)
Luetkens et al. [77]	1049 ± 52	MOLLI	1.5T	34 PatientInnen (45 ± 19 Jahre)
Hinojar et al. [110]	1064 ± 37	MOLLI	1.5T	61 PatientInnen
Hinojar et al. [110]	1189 ± 52	MOLLI	3T	61 PatientInnen
Toussaint et al. [137]	1179 ± 48	MOLLI	3T	6 PatientInnen (32 ± 14 Jahre)
Luetkens et al., [109]	1185 ± 49	MOLLI	3T	24 PatientInnen (35 ± 15 Jahre)
Chronische Myokarditis / genesend				
Hinojar et al. [110]	995 ± 19	MOLLI	1.5T	67 PatientInnen
Hinojar et al. [110]	1099 ± 22	MOLLI	3T	67 PatientInnen

Darüber hinaus zeigten Ferreira et al. [98], dass auch das Myokarditis typische Verteilungsmuster subendokardialer und mittmyokardialer Myokardfibrose, das aus Late-Enhancement Bildgebung bekannt ist (Abbildung 7), mittels nativem T1-Mapping ohne den Einsatz von Kontrastmittel dargestellt werden kann (Abbildung 8, Abbildung 22). In 30% der im Rahmen der Studie untersuchten Fälle, bei denen aus T2-gewichteter und Late-Enhancement Bildgebung keine klare Aussage über das Vorhandensein einer entzündlichen Erkrankung des Herzmuskels angeben konnte, wurde mit T1-Mapping bestätigt ohne die Anzahl der falsch positiven Befunde zu erhöhen. Darüber hinaus zeichnet sich die Diagnostik der Myokarditis mit T1-Mapping aufgrund ihres quantitativen Charakters im Vergleich zur konventionellen Bildgebung durch hohe Reproduzierbarkeit und geringe Interobservervariabilität aus [77].

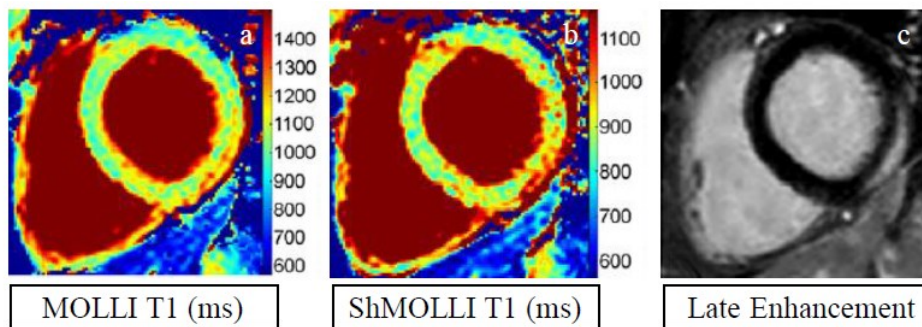


Abbildung 22: 1.5T MOLLI und ShMOLLI T1-Mapping in akuter Myokarditis. In MOLLI (a) und ShMOLLI (b) T1-Maps sind die lateralen (AHA Segment 11) subepikardialen T1-Zeiten im Vergleich zu den übrigen Myokardwandabschnitten erhöht. Im Late-Enhancement (c) stellt sich in diesem Areal das für Myokarditis typische subepikardiale Verteilungsmuster dar. Aus: Luetkens et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. [77]

Luetkens et al. [77] verglichen MOLLI und ShMOLLI T1-Mapping Aufnahmetechniken zur Diagnose der akuten Myokarditis im Vergleich zu einem gesunden ProbandInnenkollektiv. Die Autoren erzielten mit MOLLI T1-Mapping mit Anwendung eines 1.5T Schwellwerts von $T1 = 1000$ ms eine diagnostische Genauigkeit von 92%, mit ShMOLLI (1.5T Schwellwerts von $T1 = 852$ ms) eine diagnostische Genauigkeit von 86%. Bei Kombination von ShMOLLI T1-Mapping mit Late-Enhancement gelangen Luetkens et al. akute Myokarditis mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 94% zu diagnostizieren, für MOLLI in Kombination mit Late-Enhancement gaben die Autoren eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 98% an.

Hinojar et al. [110] untersuchten native myokardiale T1-Zeiten von PatientInnen mit genesender Myokarditis und fanden auch in diesem Stadium der Krankheit im Vergleich zu gesunden ProbandInnen signifikant erhöhte T1-Werte, wobei in Übereinstimmung mit der Studie von Ferreira et al. [98] sowohl Late-Enhancement positive als auch Late-Enhancement negative Myokardbereiche erhöht waren. In einer weiteren Arbeit analysierten Hinojar et al. [80] myokardiale T1-Zeitveränderungen in verschiedenen Stadien der Myokarditis und beurteilten dabei die diagnostische Aussagekraft von T1-Mapping im Vergleich mit gesunden ProbandInnen. Indem die Autoren als diagnostisches Kriterium eine Erhöhung der mittleren myokardialen T1-Zeit um mehr als die zweifache Standardabweichung annahmen, konnte T1-Mapping nicht nur akute Myokarditis, sondern auch subakute und chronische Stadien mit hoher Sensitivität (99%), Spezifität (100%)

und hohem negativ-prädiktiven Wert (99%) von herzgesunden ProbandInnen unterscheiden. Eine Kombination von Late-Enhancement positiven Befunden und erhöhten T1-Zeiten brachte entgegen den Erwartungen keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von akuter Myokarditis, verbesserte allerdings die diagnostische Genauigkeit bei PatientInnen mit chronischer Myokarditis [80].

Toussaint et al. [137] evaluierten natives T1-Mapping bei 3T zur Unterscheidung von Myokarditis und chronischer KHK im Vergleich zur konventionellen Late-Enhancement Bildgebung (Abbildung 23).

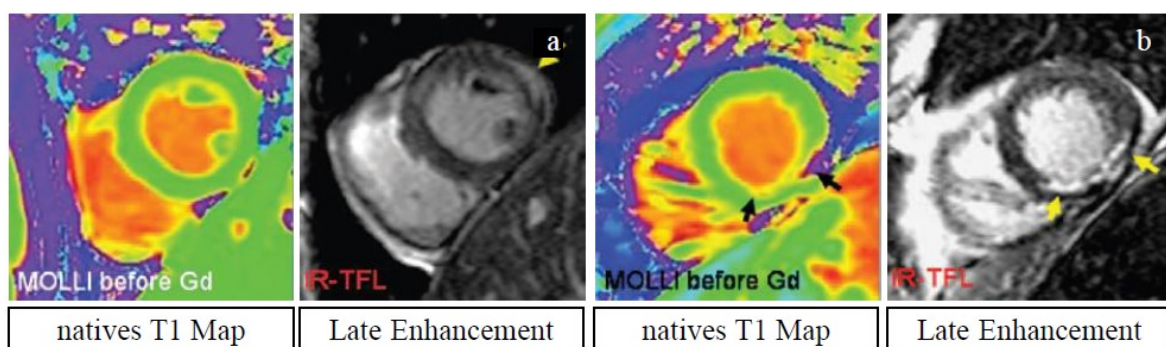


Abbildung 23: 3T MOLLI T1-Mapping und Late-Enhancement in Myokarditis (a) im Vergleich zu chronisch ischämischer Herzkrankheit (b). Aus: Toussaint et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. [137]

Die Autoren fanden, dass sich die T1-Zeiten des remote Myokards (Late-Enhancement negativ) nicht signifikant unterschieden, T1-Zeiten in Arealen mit Late-Enhancement bei Myokarditis ($T1 = 1179 \pm 48$ ms) im Vergleich zu infarziertem Myokard ($T1 = 1335 \pm 124$ ms) allerdings signifikant niedriger waren.

4.2 Kardiomyopathien

Unter dem Begriff „Kardiomyopathie“ ist die heterogene Gruppe von Herzmuskelerkrankungen definiert, die mit mechanischer und/oder elektrischer Dysfunktion assoziiert sind, gewöhnlich mit Hypertrophie oder Dilatation des Herzmuskels einhergehen, nicht aber mit anderen kardialen Strukturerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen oder schwerwiegender Hypertension assoziiert sind [128]. Häufig können Kardiomyopathie auf eine genetische Ursache zurückgeführt werden [156].

Kardiomyopathien sind allgemein in zwei große Gruppen eingeteilt. Die primären Kardiomyopathien (genetische, nicht-genetische oder erworbene Kardiomyopathien) sind auf die Erkrankung des Herzmuskels beschränkt. Zu ihnen zählen die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die dilatative Kardiomyopathie (DCM), restriktive Kardiomyopathien (RCM) sowie die stress-induzierte Tako-Tsubo Kardiomyopathie. Sekundäre Kardiomyopathien dagegen bezeichnen die myokardiale Beteiligung des Herzmuskels bei einer Vielzahl von systemischen Erkrankungen. Systemische Erkrankungen die zu einer sekundären Kardiomyopathie führen können sind beispielsweise infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Morbus Gaucher), Speichererkrankungen (Hämochromatose, Morbus Fabry), entzündliche Erkrankungen (Sarkoidose) sowie Kollagenosen (Systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Dermatomyositis) [156].

4.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Mit einer Prävalenz von 1:500 in der Gesamtbevölkerung ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) eine relativ häufige genetische Erkrankung des Myokards, die morphologisch durch einen hypertrophen, nicht dilatierten linken Ventrikel gekennzeichnet ist, wobei Hypertonie, Aortenklappenerkrankungen oder Speicherkrankheiten als Ursache für die Entwicklung der Myokardhypertrophie ausgeschlossen werden [128, 156]. Unerkannt ist HCM eine häufige Ursache des plötzlichen Herztodes bei jungen Menschen [156].

Klinisch präsentiert sich HCM häufig mit abnormalen physikalischen Befunden (Herzgeräusche), Symptomen einer Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris und Synkopen. Neben der genetischen Testung kommt in der Diagnostik der HCM der kardialen Bildgebung eine zentrale Rolle zu, wobei eine linksventrikuläre Hypertrophie sowohl echokardiographisch als auch mittels Herz-MRT diagnostiziert werden kann [128, 156]. Entsprechend derzeitiger Leitlinien [157] wird Herz-MRT mit Late-Enhancement Bildgebung zur Basisdiagnostik der HCM empfohlen (Abbildung 24), da das Ausmaß der fokalen Fibrose in HCM als prädiktiver Faktor für den Herztod einen wichtigen klinischen und therapeutischen Index darstellt [158]. Native myokardiale T1-Zeiten in HCM wurden in zahlreichen Studien evaluiert (Tabelle 8) und wurden im Vergleich zum Late-Enhancement untersucht.

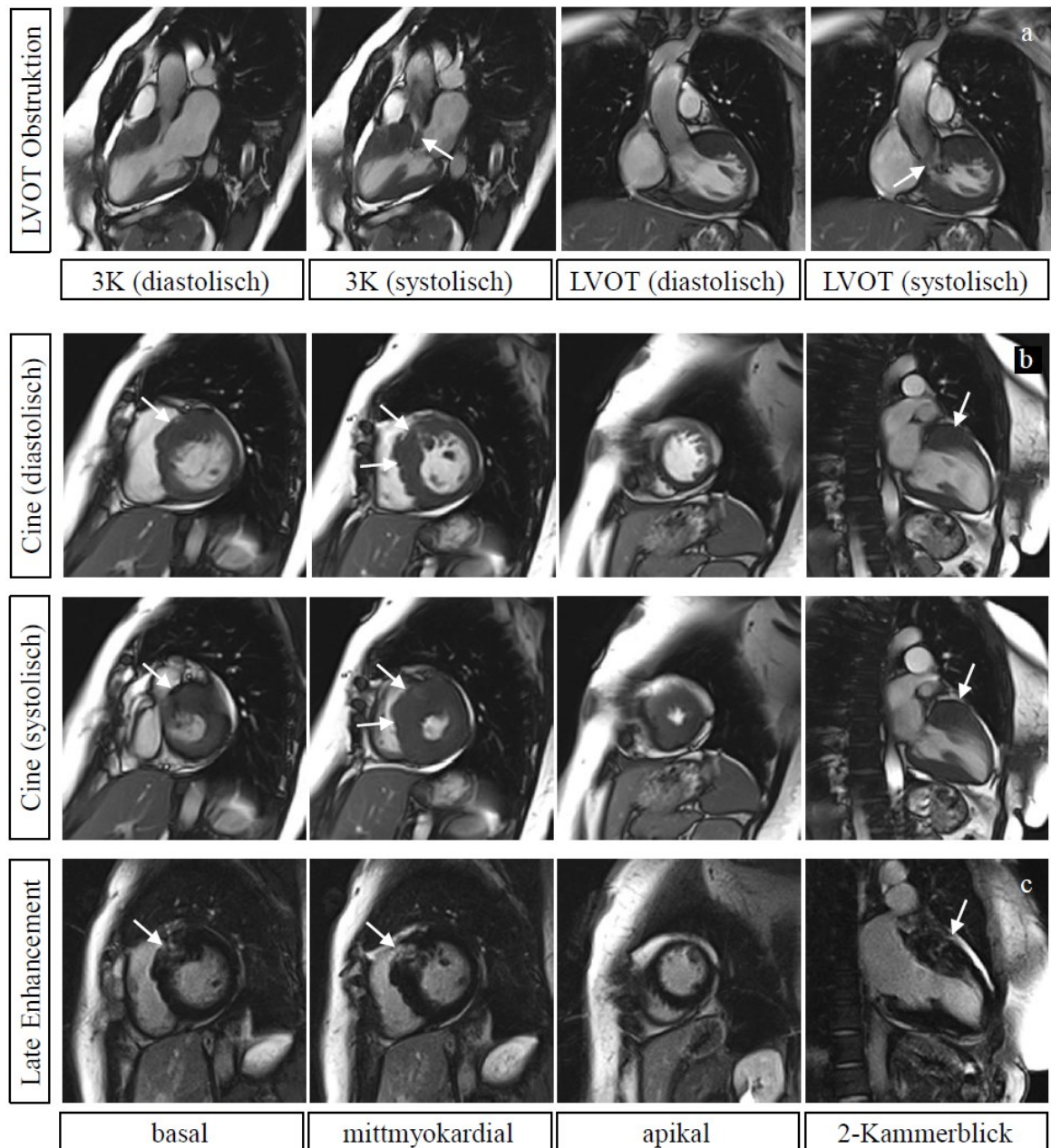


Abbildung 24: Herz-MRT Bildgebung bei einer Patientin mit hypertropher Kardiomyopathie (Septumtyp). Obstruktion (Pfeil) des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) (a). Myokardfunktion und Wanddicke werden entsprechend dem AHA 17 Segmentmodell beschrieben (b). Late-Enhancement (Pfeil) am links-rechts-ventrikulären Insertionspunkt (c). Herz-MR Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Tabelle 8: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in hypertropher Kardiomyopathie bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	T1 _{Segment} (ms)	Sequenz	Studienpopulation
1.5T MRT				
Sado et al. [90]	1018 ± 74	-	ShMOLLI	34 PatientInnen
Fontana et al. [91]	1026 ± 64	-	ShMOLLI	46 PatientInnen (50 ± 13 Jahre)
Malek et al.[95]	983	-	ShMOLLI	25 PatientInnen (48 ± 13 Jahre)
Potluri et al. [159]	1217 ± 110	-	MOLLI	21 PatientInnen (54 ± 16 Jahre)
3T MRT				
Dass et al. [116]	1209 ± 28	1228 ± 41 ^a 1192 ± 79 ^b	ShMOLLI	28 PatientInnen (48 ± 13 Jahre)
Dass et al. [158]	1208 ± 47	1229 ± 42 ^a 1193 ± 44 ^b	ShMOLLI	29 PatientInnen
Puntmann et al. [Puntmann2013/1]	1254 ± 43	1241 ± 51 ^a 1234 ± 71 ^b	MOLLI	25 PatientInnen (44 ± 11 Jahre)
Hinojar et al. [110]	1169 ± 41	1170 ± 44 ^a 1165 ± 36 ^b	MOLLI	95 PatientInnen (55 ± 14 Jahre)

^aT1-Zeit in myokardialen Segmenten mit LGE; ^bT1-Zeit in myokardialen Segmenten ohne LGE.

Dass et al. [116] dokumentierten in HCM PatientInnen signifikant höhere globale und regionale myokardiale T1-Zeiten als in einem herzgesunden Vergleichskollektiv, wobei in myokardialen Segmenten mit Late-Enhancement die T1-Zeiten signifikant höher waren als in Arealen ohne Late-Enhancement. Darüber hinaus zeigten die Autoren, dass unabhängig von Late-Enhancement erhöhte myokardiale T1-Zeiten in HCM sowohl mit pathologischer Wandbeweglichkeit assoziiert sind (Korrelation zu myokardialem zirkumferentiellen Strain $r = 0.42$, $p < 0.01$) als auch stark mit eingeschränktem myokardialen Stoffwechsel korrelieren, den die Autoren mit ³¹P-MRT Spektroskopie des Herzmuskels analysierten (Abbildung 25).

Weitere Studien von Puntmann et al. [111] und Malek et al. [95] bestätigten signifikant höhere myokardiale T1-Zeiten in unterschiedlichen HCM Kollektiven, wobei typischerweise die linksventrikuläre Wanddicke positiv mit myokardialer T1-Zeit korrelierte. Bei genetisch bedingter HCM allerdings zeigten Puntmann et al. [111], dass die myokardialen

T1-Zeiten bei Genträgern ohne linksventrikuläre Hypertrophie (und negativen Late-Enhancement) in ähnlichem Maß wie bei linksventrikulärer Hypertrophie und positivem Late-Enhancement erhöht waren.

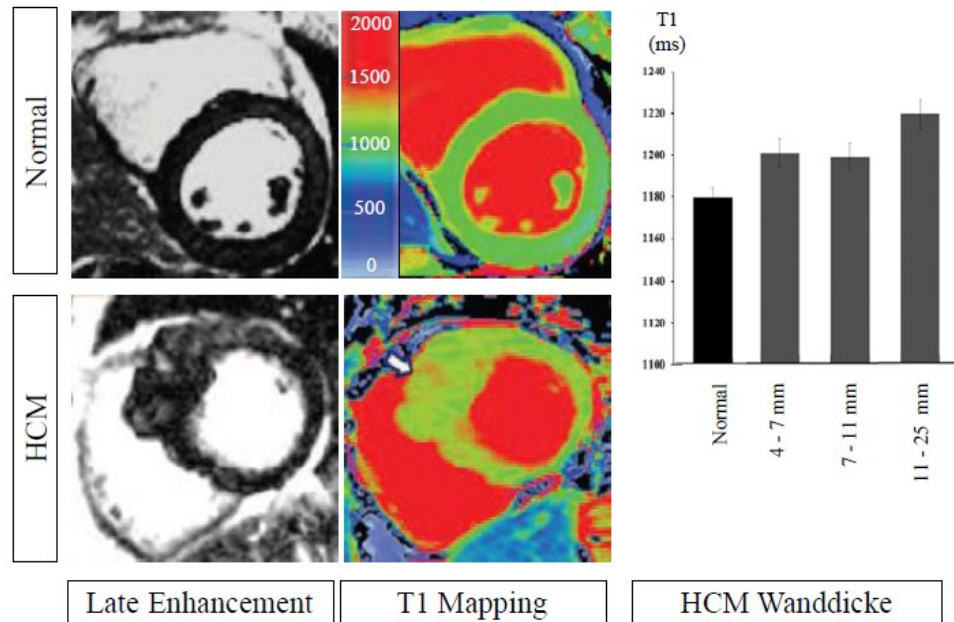


Abbildung 25: T1-Mapping in hypertropher Kardiomyopathie (HCM). Native myokardiale T1-Zeiten sind in HCM im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht. Mit zunehmender Wanddicke steigt in HCM die myokardiale T1-Zeit (nicht signifikant) an. Aus: Dass et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. [117]

Um natives T1-Mapping als diagnostisches Tool zu etablieren wurden in verschiedenen Studien T1-Schwellwerte, Spezifizität und Sensitivität zur nicht-invasiven kontrastmittellosen Diagnose von HCM im Vergleich zu gesunden Probanden also auch anderen Kardiomyopathien evaluiert und mit der diagnostischen Aussagekraft der Late-Enhancement Bildgebung verglichen [95, 110, 111]. Malek et al. [95] fanden einen 1.5T T1-Pixel-Schwellwert von $T1 \geq 1060$ ms, der das volumetrische Ausmaß von Late-Enhancements in HCM Patientinnen aus nativen myokardialen T1-Maps abschätzen ließ.

Hinojar et al. [80] konnten zeigen, dass myokardiale T1-Zeiten in HCM signifikant höher sind als in Hypertonie bedingter linksventrikulärer Hypertrophie. Bei vergleichbarer linksventrikulärer Wanddicke (>15 mm) dokumentierten Hinojar et al. mittlere myokardiale 1.5 T1-Werte von 1169 ± 41 ms in HCM und 1059 ± 38 ms in Hypertonie-PatientInnen. Mit einem Schwellwert von $T1 \geq 1121$ ms gelang den Autoren die Differenzierung von HCM

und Hypertonie bedingter Myokardhypertrophie mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 98%. Vergleichbar gute diagnostische Aussagekraft fanden Hinojar et al. für die T1-basierte Diagnose von HCM im Vergleich zu gesunden Probanden: Ein Schwellwert von $T1 \geq 1139$ ms diskriminierte HCM von Herzgesunden mit einer Sensitivität/Spezifität/negativ prädiktiven Wert von 91%/91%/91%. Wenngleich sich in klinischen Studien native myokardiale T1-Zeitveränderungen in HCM größenordnungsmäßig wie in anderen Kardiomyopathien darstellen [111, 116], zeigten Puntmann et al. [111], dass sich HCM im Vergleich zu gesundem Myokard bei gut definierten T1-Normalwerten mit hoher Sensitivität (100%), Spezifität (96%) und diagnostischer Genauigkeit (98%) diagnostizieren lässt und vor allem auch für HCM Therapiemonitoring, zur Verlaufskontrolle von HCM PatientInnen sowie zur Charakterisierung des Fortschreitens myokardialer Remodellingprozesse in HCM ein wertvolles klinisches Tool darstellen könnte [158].

4.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist mit einer Prävalenz von etwa 1:2500 eine relativ häufige, weitgehend irreversible Form einer Herzmuskelerkrankung. DCM stellt sich mit Vergrößerung der Herzkammern, systolischer Dysfunktion und normaler linksventrikulären Wanddicke dar und kann zu progressiver Herzinsuffizienz, ventrikulären und supra-ventrikulären Tachyarrhythmien, Erregungsleitungsstörungen, Thromboembolien und plötzlichem Herztod führen [156]. Die Ursachen für DCM sind multifaktoriell und umfassen sowohl genetische (etwa 30%) als auch nicht-genetische Ätiologien [128]. Die häufigste nicht-genetische Ursache sind Infektionserreger (Coxsackievirus, Adenovirus, Parvovirus und HIV), Toxine, exzessiver Alkoholkonsum und Chemotherapeutika, sowie autoimmune und systemische Erkrankungen [156].

In der Diagnostik der DCM spielt neben nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie und Herz-MRT (Abbildung 26) die Endomyokardbiopsie eine wichtige Rolle, da myokardiale Fibrose in DCM ein unabhängiger Prädiktor für ungünstige klinische Ergebnisse ist und entscheidend die Initiierung antifibrotischer Therapien bestimmt [20].

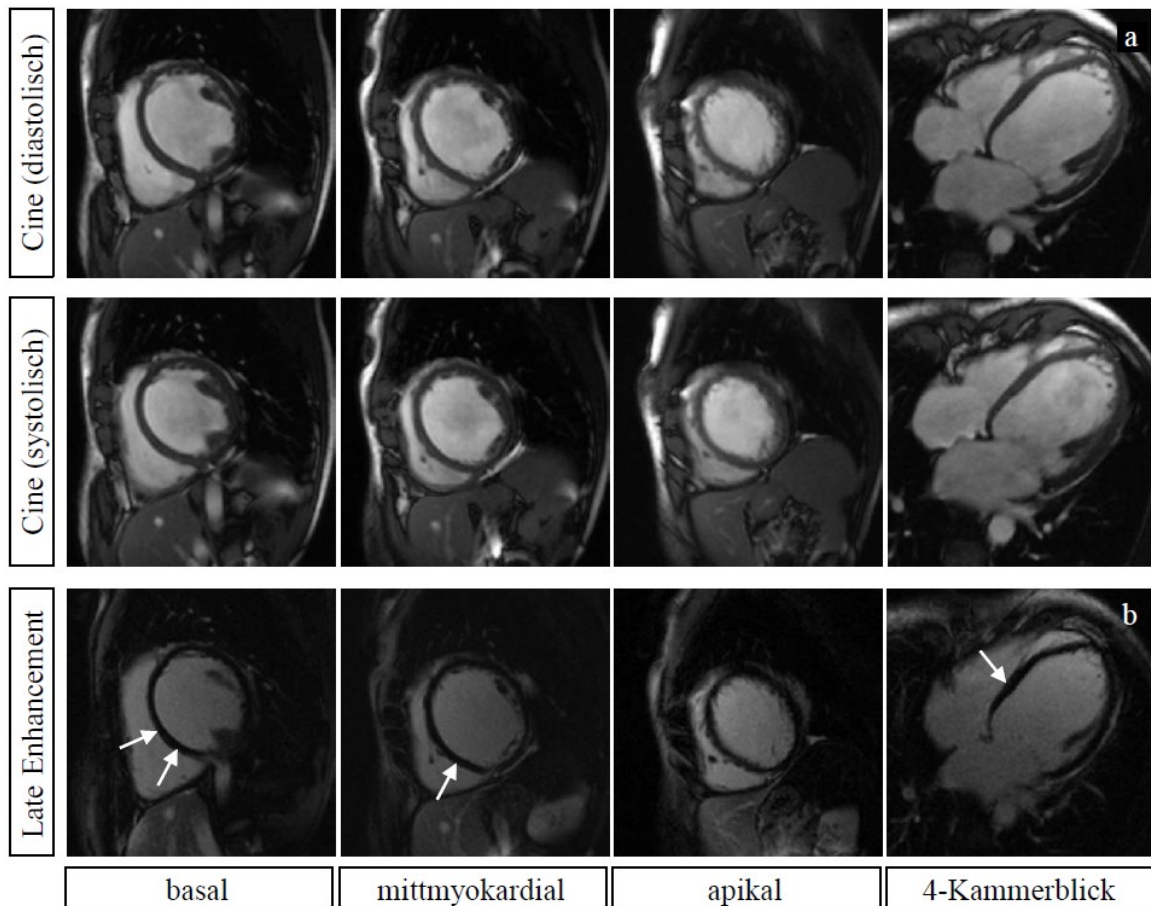


Abbildung 26: Herz-MRT Bildgebung bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Die Beurteilung der Myokardfunktion wird entsprechend dem AHA 17 Segmentmodell beschrieben (a). Die Ausdehnung fokaler myokardialer Fibrose (Pfeil) stellt sich typischerweise als mittmyokardiales Late-Enhancement dar (b). Herz-MRT Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Da konventionelle Herz-MRT Bildgebung bei DCM mit Late-Enhancement zwar die linksventrikuläre und myokardiale Funktion sowie fokale Fibrose, nicht aber diffuse Fibrose evaluieren kann (Kapitel 1.4), könnte natives myokardiales T1-Mapping in DCM eine interessante nicht-invasive Alternative zur Endomyokardbiopsie darstellen.

Eine Vielzahl klinischer Studien dokumentieren in DCM im Vergleich zu normalem Myokard signifikant erhöhte native myokardiale T1-Zeiten (Tabelle 9). Shah et al. [103] und Puntmann et al. [111] zeigten, dass myokardiale T1-Werte nicht nur in den septalen Myokardsegmenten, in denen sich in DCM typischerweise mittmyokardiales Late-Enhancement darstellt (Abbildung 7), erhöht waren, sondern im gesamten linksventrikulären Myokard. Darüber hinaus beschrieben Dass et al. [116] signifikant höhere T1-Zeiten in

myokardialen Segmenten mit Late-Enhancement im Vergleich zu Segmenten ohne Late-Enhancement.

Tabelle 9: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in dilatativer Kardiomyopathie bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	T1_{Segment} (ms)	Sequenz	Studienpopulation
1.5T MRT				
Shah et al. [103]	1131 ± 51	1160 ± 71 ^a 1121 ± 38 ^b	STONE	39 PatientInnen (57 ± 15 Jahre)
Mordi et al.[75]	1017 ± 42	-	MOLLI	16 PatientInnen
Puntmann et al. [160]	994 ^c 1069 ^d	-	MOLLI	637 PatientInnen
Siepen et al. [161]	1056 ± 62	-	MOLLI	82 PatientInnen, (52 ± 16 Jahre)
3T MRT				
Dass et al. [116]	1225 ± 42	1254 ± 73 ^a 1217 ± 52 ^b	ShMOLLI	18 PatientInnen (61 ± 10 Jahre)
Dass et al. [158]	1224 ± 69	1252 ± 87 ^a 1213 ± 55 ^b	ShMOLLI	18 PatientInnen
Puntmann et al. [111]	1239 ± 57	1290 ± 52 ^a 1301 ± 49 ^b	MOLLI	27 PatientInnen (45 ± 14 Jahre)
Puntmann et al. [160]	1100 ^c 1183 ^d	-	MOLLI	637 PatientInnen
Puntmann et al. [162]	1145 ± 37	-	MOLLI	82 PatientInnen (52 ± 16 Jahre)

^aT1-Zeit in myokardialen Segmenten mit LGE; ^bT1-Zeit in myokardialen Segmenten ohne LGE; ^cT1-Zeit überlebender Studienteilnehmer; ^dT1-Zeit verstorbener Studienteilnehmer.

In einer weiteren Studie fanden Dass et al. [158] einen inversen Zusammenhang zwischen nativen T1-Zeiten und Schweregrad der DCM (Abbildung 27): Je geringer die myokardiale Wanddicke, umso höhere war die mittlere T1-Zeit des entsprechenden Segments.

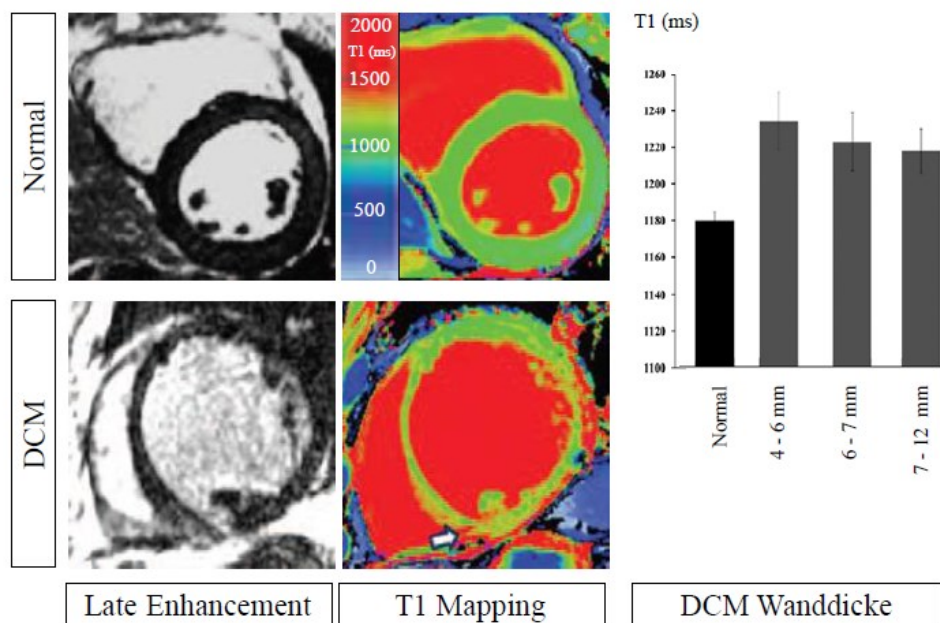


Abbildung 27: T1-Mapping in dilatativer Kardiomyopathie (DCM). Native myokardiale T1-Zeiten sind in DCM im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht. Mit abnehmender Wanddicke steigt in DCM die myokardiale T1-Zeit (nicht signifikant) an. Aus: Dass et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. [117]

Aus dem Siepen et al. [161] untersuchten myokardiale T1-Zeiten in unterschiedlichen Stadien des myokardialen Remodellings in DCM, wobei PatientInnen mit geringgradig reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction und geringgradig vergrößertem linksventrikulären Volumen als Gruppe des frühen Stadiums von DCM definiert wurde, PatientInnen mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction und stark vergrößertem linksventrikulären Volumen als Gruppe mit manifester DCM. Im Vergleich zu einem herzgesunden alters- und geschlechts-gematchten ProbandInnenkollektiv waren myokardiale T1-Zeiten in manifester DCM signifikant erhöht, die Gruppe des frühen Stadiums der DCM hingegen zeigte im Vergleich zu Gesunden keine signifikanten Unterschiede in myokardialen nativen T1-Zeiten. Auch Puntmann et al. [111] und Shah et al. [103] beobachteten höhere myokardiale T1-Zeiten in DCM PatientInnen mit schlechterer systolischer Funktion und größeren enddiastolischen linksventrikulären Volumina. Darüber hinaus stellten Shah et al. auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten myokardialen T1-Zeiten und vergrößertem linksatrialen Maximalvolumen fest. Inwieweit allerdings die räumliche Auflösung und der entsprechend relevanter werdende Partialvolumeneffekt bei der Auswertung myokardialer T1-Maps (Kapitel 2.2) von PatientInnen mit sehr geringer myokardialen Wanddi-

cke die Bestimmung der myokardialen T1-Zeit in DCM limitiert ist zurzeit nicht genauer untersucht.

Einen interessanten Zusammenhang zwischen myokardialen T1-Zeiten und dem Herz-MRT-spektroskopisch bestimmten Verhältnis von Phosphor-Kreatinin und Adenosintriphosphat (PCr/ATP Ratio) fanden Dass et al. [116] in HCM und DCM PatientInnen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen. Eine reduzierte PCr/ATP Ratio wurde in fibrotischen Myokardarealen in HCM und DCM unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Symptomatik schon in früheren Studien beschrieben [163] und als Ursache für Energiedefizite im Herzmuskelgewebe und der dadurch bedingten myokardialen Dysfunktion in HCM und DCM interpretiert. Der Energiemangel kann zu einer Dysfunktion der Ionenkanäle und dadurch zu einer Instabilität der Zellmembran führen, so dass extrazelluläre Substanzen sowie Flüssigkeit in den intrazellulären Raum gelangen können. Dass et al. [116] führen daher erhöhte myokardiale T1-Zeiten in dem entsprechenden Areal in HCM und DCM neben Myokardfibrose auch auf die Zunahme des Flüssigkeitsgehalts in diesen myokardialen Arealen zurück.

Puntmann et al. [160] analysierten die prognostische Aussagekraft des nativen T1-Mappings in DCM PatientInnen und verglichen erhöhte myokardiale T1-Zeiten mit den bisherigen konventionellen Markern. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität, sekundärer Endpunkt das Auftreten von dekompensierter Herzinsuffizienz mit Hospitalisation. Innerhalb einer 22-monatigen Studiendauer verstarben 28 von 637 eingeschlossenen DCM PatientInnen (22 aufgrund kardialer Ereignisse), bei 68 PatientInnen traten sekundäre Ereignisse auf. Puntmann et al. konnten zeigen, dass sowohl Mortalität als auch das Auftreten schwerwiegender kardialer Ereignisse neben positivem Late-Enhancement und der reduzierten links- und rechtsventrikulären Auswurffraktion mit höheren nativen myokardialen T1-Zeiten assoziiert war.

4.2.3 Restriktive Kardiomyopathie

Restriktive Kardiomyopathien (RCM) werden am häufigsten durch Infiltrationen von abnormalen Substanzen zwischen den Kardiomyozyten (Amyloidose), Ablagerung abnormaler metabolischer myokardialer Bestandteile (Hämochromatose, Morbus Fabry) oder durch fibrotische Schädigungen des Myokards hervorgerufen (Bestrahlung, Sklerodermie) [128]. RCM stellt sich typischerweise mit einer diastolischen Dysfunktion sowie einer leichtgra-

dig eingeschränkten Kontraktilität und linksventrikulären Auswurfraction dar. Häufig sind bei PatientInnen mit RCM die Vorhöfe aufgrund des erhöhten enddiastolischen Ventrikeldrucks vergrößert. Die myokardiale Wanddicke sowie der ventrikuläre Durchmesser hingegen sind meistens normal oder nur leichtgradig vergrößert [128, 156]. Erst in späten Stadien der RCM nimmt die Herzpumpleistung ab und zeigt dabei typischerweise die Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz mit Halsvenenstauung, Ödemen an abhängigen Körperpartien, abdominelle Beschwerden, Aszites etc. [128]. Arbeiten zu nativem T1-Mapping in RCM werden in Kapitel 4.3 diskutiert.

4.2.4 Stress-induzierte (Tako-Tsubo) Kardiomyopathie

Die Stress-induzierte Kardiomyopathie, die zum ersten Mal in Japan als Tako-Tsubo Kardiomyopathie beschrieben wurde, ist eine akute reversible linksventrikuläre systolische Dysfunktion, die in Abwesenheit von KHK auftritt, und durch psychischen oder physischen Stress getriggert werden kann [128, 156, 164,]. In ihrer häufigsten Form präsentiert sich die Tako-Tsubo Kardiomyopathie mit einer Hypokinesie oder Akinesie des linksventrikulären Apex (apical ballooning), während basale Myokardareale in Tako-Tsubo KardiomyopathiepatientInnen typischerweise normal bis hyperkinetisch sind. Der dabei entstehenden charakteristischen Form des linken Ventrikels (Abbildung 28) verdankt die Tako-Tsubo Kardiomyopathie ihre Namensgebung (Form einer Tintenfischfalle, Tako-Tsubo) [128].

Die Krankheit tritt akut auf und präsentiert sich klinisch mit den typischen Symptomen eines Herzinfarkts, welcher koronarangiographisch ausgeschlossen wird, um die Diagnose einer Tako-Tsubo Kardiomyopathie zu bestätigen [128]. Im MRT findet man in PatientInnen mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie reversible fokale oder transmurale Hyperintensität in T2-gewichteten Bildern im linksventrikulären Apex (apikale Form), welche Myokardödem repräsentiert. Diese ödematösen Myokardareale stellen sich mit charakteristischer akinetischer oder dyskinetischer Wandbewegung dar [165]. Late-Enhancement oder Perfusionsdefekte werden bei Tako-Tsubo Kardiomyopathie typischerweise nicht beobachtet [166]. Neben der apikalen Form, wurden auch mittventrikuläre, biventrikuläre und basale Formen der Tako-Tsubo Kardiomyopathie beschrieben [167].

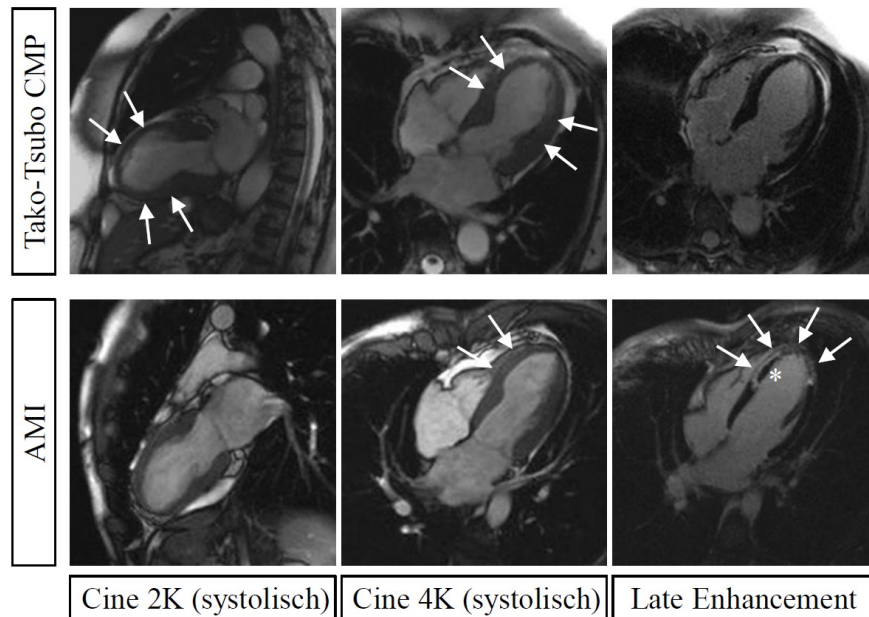


Abbildung 28: Herz-MRT Bildgebung bei einer Patientin mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie (CMP) (oben) im Vergleich zu einem Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) der linken Koronararterie (LAD) (unten). In der Cine Bildgebung stellt sich in beiden PatientInnen apikal (Pfeile) Akinesie dar. Bei Tako-Tsubo CMP ist „apical ballooning“ nicht mit Late-Enhancement assoziiert, bei dem Patienten mit AMI ist die apikale Akinesie durch die ischämische Myokardnekrose (Pfeil) mit mikrovaskulärer Obstruktion (*) im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie bedingt. Herz-MRT Aufnahmen (1.5T Magnetom Sonata, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Zur Diagnose der Tako-Tsubo Kardiomyopathie werden die Mayo Clinic Kriterien empfohlen [168], nach denen bei PatientInnen mit Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie myokardialer Wandabschnitte (ballooning), leicht erhöhtem kardialem Troponin sowie neu aufgetretenen EKG Veränderungen (ST-Wellen Hebung und/oder T-Wellen Invertierung) Myokarditis und AMI diagnostisch auszuschließen sind. Aufgrund seiner hohen Sensitivität in der Detektion von akuter Myokarditis und AMI (Kapitel 3.1 und Kapitel 4.1) könnte sich das native myokardiale T1-Mapping in besonderem Maße für die Diagnose der Tako-Tsubo Kardiomyopathie eignen.

Ferreira et al. [100] untersuchten 12 PatientInnen mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie im Vergleich zu PatientInnen mit nicht infarktbedingtem Myokardödem und gesunden ProbandInnen mit 1.5T ShMOLLI T1-Mapping, Cine Bildgebung zur Definition akinetischer oder hypokinetischer Myokardarealen sowie T2-gewichteter Bildgebung zur konventionellen Charakterisierung des Myokardödems (Abbildung 29).

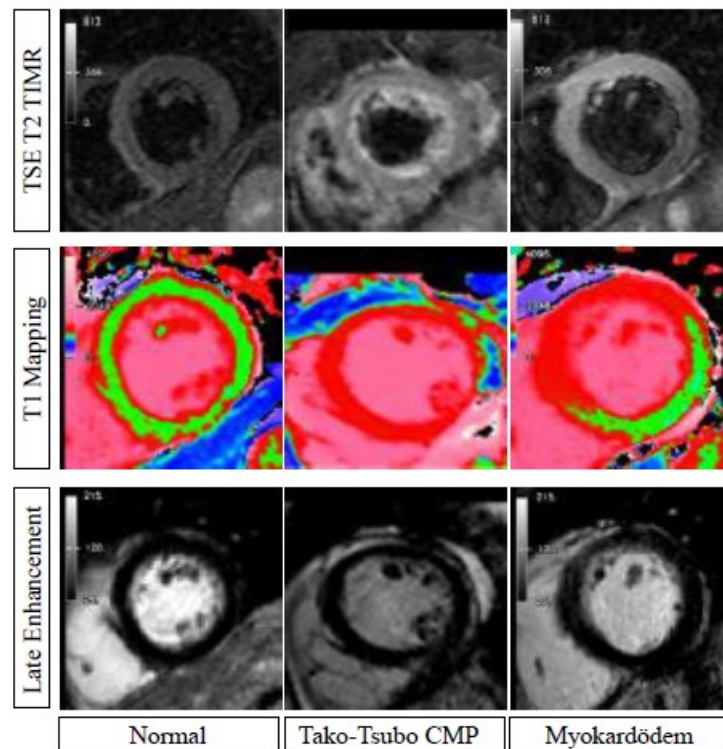


Abbildung 29: Morphologische Bildgebung und natives T1-Mapping in einem Patienten mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie (CMP, mitte) im Vergleich zu einem Gesunden (links) und einem Patienten mit nicht-ischämisch bedingtem Myokardödem (rechts). Bei der Tako-Tsubo Kardiomyopathie stellen sich alle Myokardsegmente mit erhöhten T1-Zeiten (rot) dar, während bei segmentalem Myokardödem remote Myokard im Vergleich zum Gesunden nicht signifikant erhöht (grün) ist. Aus: Ferreira et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. [100]

Verglichen zu Gesunden ($T1 = 944 \pm 17$ ms) beschrieben die Autoren in PatientInnen mit Tako-Tsubo Kardiomyopathie ($T1 = 1064 \pm 51$ ms) und in PatientInnen mit Myokardödem ($T1 = 1051 \pm 98$ ms) signifikant erhöht mittlere myokardiale T1-Zeiten. Myokardiale Segmenten mit Wandbewegungsstörungen (Akinesie, Hypokinesie, Dyskinesie) und Myokardödem (Tako-Tsubo, $T1 = 1101 \pm 78$ ms; PatientInnen mit Myokardödem, 1135 ± 120 ms) wiesen signifikant höhere T1-Werte auf als das remote Myokard (Tako-Tsubo, $T1 = 1026 \pm 24$ ms; PatientInnen mit Myokardödem, 1032 ± 86 ms). Mit einem 1.5T T Schwellwert von $T1 > 990$ ms gelang Ferreira et al. Myokardödem mit höherer Sensitivität und Spezifität (92%/92%) als mit T2-gewichteter Bildgebung sowie mit einer diagnostischen Genauigkeit von 92% von normalem Myokard zu differenzieren [100].

4.3 Kardiale Beteiligung bei systemischen Erkrankungen

4.3.1 Morbus Fabry

Die Anderson-Fabry Krankheit (AFD, Morbus Fabry) ist eine seltene X-chromosomal vererbte Krankheit, die durch Mangel oder reduzierter Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A ausgelöst wird [128]. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann Morbus Fabry zu linksventrikulärer Hypertrophie, Klappenstenose, myokardialer Fibrose, fortschreitender Herzinsuffizienz sowie plötzlichem arrhythmischen Herztod führen [92, 169, 170].

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Morbus Fabry zu linksventrikulärer Hypertrophie anderer Ursache sowie die frühe Erkennung der kardialen Beteiligung in genetisch diagnostizierten Morbus Fabry PatientInnen ist wichtig, da bei frühzeitiger (Enzymersatz-) Therapie und gutem Therapiemonitoring irreversible myokardiale Veränderungen vermieden werden können [92, 171]. Entsprechend derzeitiger Leitlinien ist die Endomyokardbiopsie der Goldstandard zur Diagnose von Morbus Fabry, wobei das Risiko einer myokardialen Perforation des pathologisch veränderten Gewebes sowie einer ungeeigneten Wahl der Lokalisation der Probenentnahme die invasive Methode limitiert [90, 172].

Da Fett, das sich bei Morbus Fabry in Form von Glykosphingolipiden intramyokardial ablagert, im Vergleich zu normalem Myokard eine niedrigere T1-Zeit hat, stellt sich natives myokardiales T1-Mapping zur Diagnose der Anderson-Fabry Krankheit als potentielle nicht-invasive diagnostische Methode dar (Tabelle 10).

Tabelle 10: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in Morbus Fabry mit kardialer Beteiligung bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Pica et al. [92]	853 ± 50 ^a 904 ± 46 ^b	ShMOLLI	1.5T	63 PatientInnen (48 ± 15 Jahre)
Sado et al. [90]	858 ± 37 ^a 910 ± 43 ^b	ShMOLLI	1.5T	44 PatientInnen (49 Jahre)
Thompson et al. [173]	1070 ± 50	SASHA	1.5T	31 PatientInnen

^amit linksventrikulärer Hypertrophie; ^bohne linksventrikuläre Hypertrophie;

Sado et al. [90] verglichen native myokardiale T1-Werte von PatientInnen mit AFD, mit PatientInnen mit linksventrikulärer Hypertrophie unterschiedlicher Ursache (Abbildung 30).

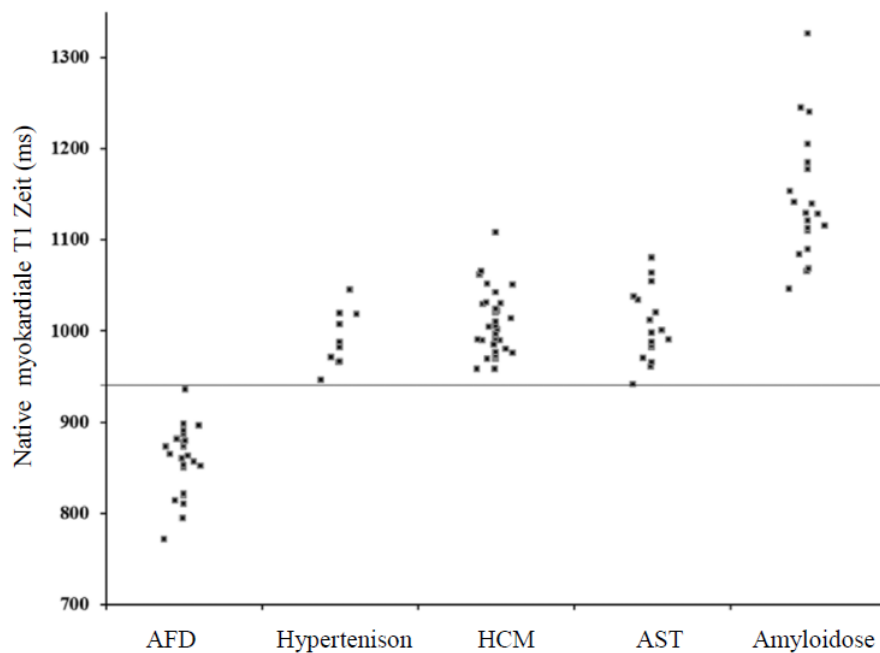


Abbildung 30: Vergleich mittlerer nativer T1-Zeiten in PatientInnen mit Anderson-Fabry Krankheit (AFD) und anderen PatientInnengruppen mit linksventrikulärer Hypertrophie. HCM, hypertrophe Kardiomyopathie, AST, hochgradige Aortenstenose. Aus: Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1-mapping. [90]

Die Autoren zeigten, dass in Morbus Fabry mittlere myokardiale 1.5T ShMOLLI T1-Zeiten von $T1 = 858 \pm 37$ ms im Vergleich zu den anderen PatientInnengruppen mit linksventrikulärer Hypertrophie ($T1 = 1018 \pm 74$ ms) signifikant erniedrigt waren; mehr noch die T1-Wertbereiche von AFD und die der VergleichspatientInnen überschneiden sich gar nicht. Darüber hinaus zeigten Sado et al., dass sich septale T1-Zeiten auch in Morbus Fabry ohne linksventrikulärer Hypertrophie (910 ± 43 ms) im Vergleich zu Herzgesunden ($T1 = 968 \pm 32$ ms) differenzierten (Abbildung 31). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte natives T1-Mapping einen frühen Marker der kardialen Beteiligung in AFD darstellen.

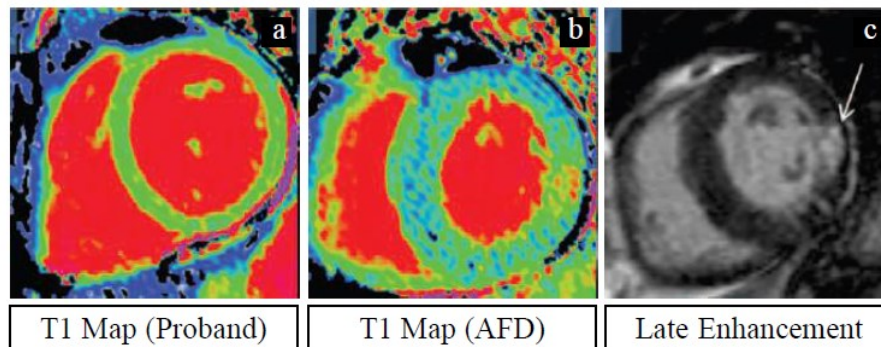


Abbildung 31: Natives ShMOLLI T1-Map eines gesunden Probanden (a) und eines Patienten mit Anderson-Fabry Krankheit (AFD) (b). In Vergleich zu normalem Myokard (grün) sind in AFD septale T1-Werte erniedrigt (blau). In myokardialen Segmenten mit Late-Enhancement (c) an der inferolateralen Wand (Pfeil) sind auch die myokardialen T1-Zeiten erhöht (rot) Aus: Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. [90]

In Übereinstimmung mit [90] bestätigten Thompson et al. [173] und Pica et al. [92] erniedrigte native myokardiale T1-Zeiten in AFD mit und ohne linksventrikulärer Hypertrophie. Thomson et al. fanden für die Diagnose von AFD mit SASHA T1-Mapping bei 1.5T einen Schwellwert von $T1 < 1146$ ms für Frauen und $T1 < 1120$ ms für Männer, durch den die Autoren AFD wiederum überlappungslos zu myokardialen T1-Werten anderer Patientengruppen trennen konnten.

Die Ursache für die signifikante Abnahme der nativen T1-Zeiten in AFD ist die Akkumulation von Glykosphingolipiden in den Kardiomyozyten [170]. Ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Lipidgehalt und gemessenen nativen T1-Zeiten in AFD wurde mittels Wasserstoff-Kernspinresonanzspektroskopie gezeigt [173]. Diese Studie legt insbesondere nahe, dass neben der rein Lipidakkumulations-bedingten T1-Zeit-Reduktion Mechanismen wie Wasserrestriktion, Wasser-Lipid und Wasser-Protein Wechselwirkungen [90, 174] einen wesentlichen Beitrag zu den gemessenen niedrigen myokardialen T1-Zeiten in AFD darstellen [90, 173].

Beim Vergleich septaler und lateraler myokardialer T1-Zeiten fanden Pica et al. [92] und Sado et al. [90] an der Lateralwand normale bis leicht erhöhte myokardiale T1-Werte, in denen sich für Morbus Fabry charakteristische Late-Enhancement Areale (Abbildung 7) darstellten. Auf Basis der nativen myokardialen T1-Zeitveränderungen in PatientInnen unterschiedlicher Stadien von Morbus Fabry (mit und ohne Late-Enhancement) schlugen Sado et al. einen stufenweise ablaufenden myokardialen Remodellingprozess in AFD vor [90]: In frühen Stadien der Krankheit ohne kardialer Beteiligung stellen sich keine Myo-

kardhypertrophie, kein Late-Enhancement und die nativen myokardialen T1-Zeiten als normal dar. Schreitet die Krankheit progredient voran, kommt es zu einer signifikanten Zunahme von myokardialen Lipidablagerungen, die durch signifikant kürzere native myokardiale T1-Zeiten identifizierbar sind. Bildet sich bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung Myokardfibrose, so kommt es in diesen Myokardabschnitten zu einer „Pseudonormalisierung“ der myokardialen T1-Zeiten. Schreitet das fibrotische myokardiale Remodelling fort, stellen sich in diesen Myokardsegmenten Late-Enhancement und entsprechend erhöhte native myokardiale T1-Werte dar. Sado et al. [90] beobachteten darüber hinaus, dass AFD PatientInnen unter Enzymtherapie signifikant höhere native septale myokardiale T1-Zeiten ($T1 = 906 \pm 34$ ms) aufwiesen als nicht therapierte PatientInnen (875 ± 48 ms), womit sich natives T1-Mapping als geeignete Methode für Therapieverfolgung bei Morbus Fabry darstellt.

Pica et al. [92] analysierten den Zusammenhang zwischen nativen myokardialen T1-Zeiten in AFD PatientInnen und Parametern der Herzfunktion und fanden, dass niedrigere myokardiale T1-Zeiten mit signifikant stärker ausgeprägter diastolischen Funktionsstörung und größeren linksatrialen Volumina assoziiert waren. In ihrer Studie beschrieben Pica et al., dass ein 1.5T ShMOLLI Schwellwert von $T1 < 902$ ms bei Männern und $T1 < 910$ ms bei Frauen Morbus Fabry PatientInnen mit normaler myokardialer Wanddicke mit einer Sensitivität von 48% und einer Spezifität von 98% von Gesunden trennt.

4.3.2 Kardiale Amyloidose

Unter Amyloidose ist eine Gruppe von Erkrankungen mit Proteinfaltungstörungen zusammengefasst, die durch die extrazelluläre Ablagerung unlöslicher Proteinfibrillen im Gewebe und in Organen charakterisiert ist. Werden normalerweise Synthese und Sekretion von Proteinen durch zelluläre Mechanismen kontrolliert, so können genetisch bedingte Mutationen eine fehlerhafte Verarbeitung sowie Fehlfaltung von Proteinen bedingen, wodurch abnormale, funktionslose Proteine entstehen, die sich intrazellulär oder extrazellulär ansammeln [128]. Amyloidose ist durch die biochemischen Eigenschaften der Proteine definiert, aus denen die fibrillären Proteinablagerungen bestehen. Die Standardnomenklatur zur Klassifikation von Amyloidose ist AX (A, Amyloidose; X, Protein, aus dem sich die fibrillären Ablagerungen zusammensetzen) [128]. Beispielsweise bezeichnet AL-Amyloidose eine Amyloidose aus Leichtketten von Immunglobulin, ATTR-Amyloidose

die erbliche systemische Form der Amyloidose, die durch Mutation des Transportproteins Transthyretin (TT) und der Retinol-bindende Proteine (R) charakterisiert ist. AA-Amyloidose besteht aus Akute-Phase-Proteinen, die im Rahmen von chronisch-entzündlichen oder chronisch-infektiösen Erkrankungen produziert werden können [128]. Bei systemischen Amyloidosen kommt es in verschiedenen Organen zu Amyloidablagerungen, wobei hauptsächlich Niere, Herz und das periphere Nervensystem betroffen sind [175]. Für die Diagnose und Charakterisierung der Amyloidose sind Biopsien mit histopathologischer, immunhistochemischer, genetischer oder biochemischer Bestimmung des Amyloidtyps notwendig [128].

Bei kardialer Beteiligung versteift sich durch Amyloidablagerungen der Herzmuskel, wobei sich die Herzwand verdickt und die Herzfunktion verschlechtert. Neben der Endomyokardbiopsie, dem Goldstandard zur Diagnose der kardialen Amyloidose, sind Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Blutlabor und Herz-MRT mit Late-Enhancement etablierte Methoden zum Ausschluss oder der Bestätigung einer kardialen Amyloidose [176 - 180]. Aufgrund der charakteristischen globalen subendokardialen bis transmuralen Kontrastmitelanreicherung bei kardialer Amyloidose (Abbildung 7 und Abbildung 32) hat sich Late-Enhancement Bildgebung als robuste, nicht-invasive, diagnostische Methode von kardialer Amyloidose etabliert [176, 179, 180].

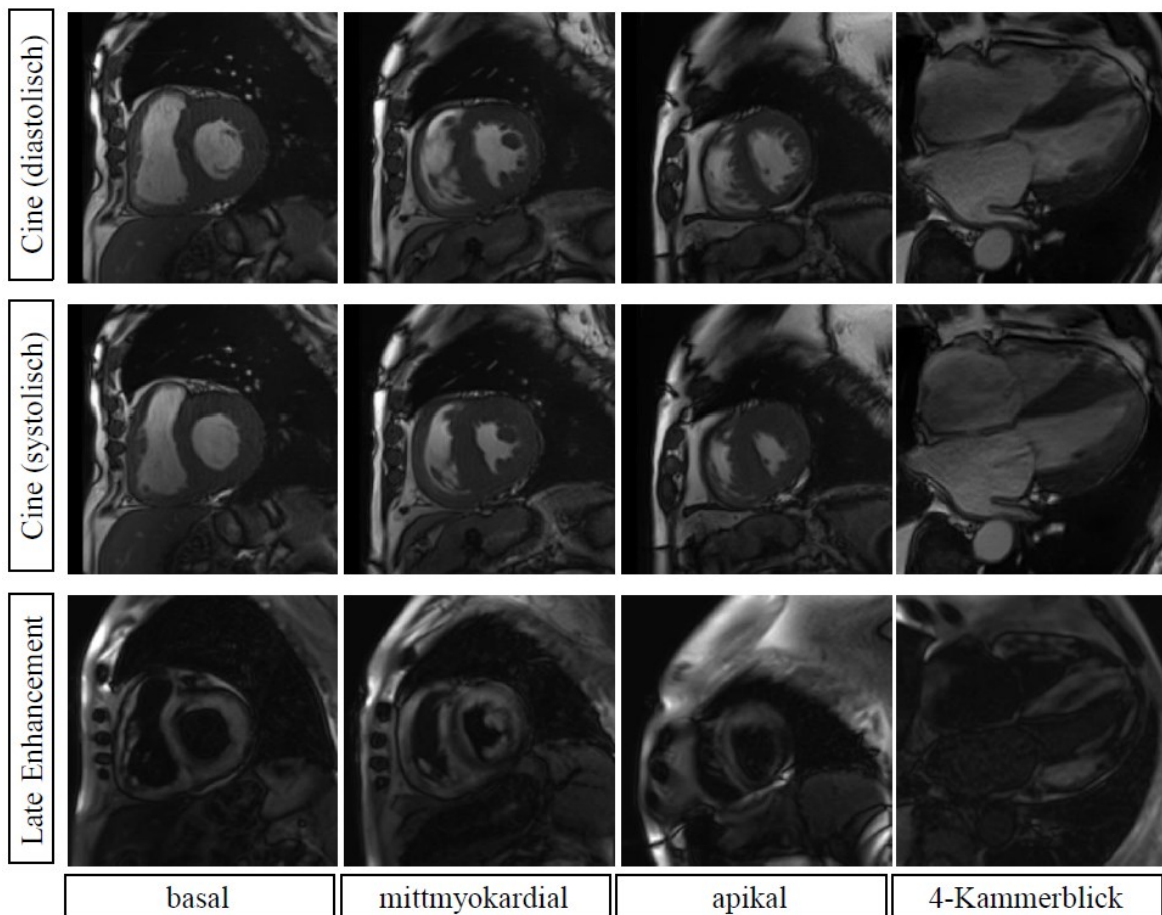


Abbildung 32: Herz-MRT Bildgebung bei kardialer Amyloidose. Die myokardiale Wand wird entsprechend dem AHA 17 Segmentmodell (basal, mittmyokardial, apikal, lange Achse) interpretiert (oben, Mitte). Das Myokard ist global versteift, die linksventrikuläre Funktion ist stark eingeschränkt. Darstellung des globalen myokardialen Late-Enhancements (unten). Herz-MRT Aufnahmen (3T Magnetom Skyra, Siemens) der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz.

Wenngleich Late-Enhancement Bildgebung kardiale Amyloidose gut charakterisiert, ist bei PatientInnen mit Amyloidose die Nierenfunktion oft eingeschränkt (20-30 % der PatientInnen mit AL-Amyloidose haben eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 30\text{mL/min}$ [176]) und die Kontrastmittelapplikation entsprechend kritisch. Insbesondere aus diesem Grund stellt natives myokardiales T1-Mapping eine interessante Alternative zur Charakterisierung des Myokards bei kardialer Amyloidose dar und wurde in unterschiedlichen PatientInnengruppen und Schweregraden der Amyloidose in klinischen Studien analysiert (Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in kardialer Amyloidose bei 1.5T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
ATTR-Amyloidose				
Aus dem Siepen et al. [181]	1110*	MOLLI	1.5T	7 PatientInnen
Fontana et al. [91]	1097 ± 43	ShMOLLI	1.5T	85 PatientInnen (73 ± 10 Jahre)
AL-Amyloidose				
Fontana et al. [91]	1130 ± 68	ShMOLLI	1.5T	79 PatientInnen (62 ± 10 Jahre)
Karamitsos et al. [89]	1140 ± 61	ShMOLLI	1.5T	53 PatientInnen
Banypersad et al. [96]	1080 ± 87	ShMOLLI	1.5T	100 PatientInnen (62 ± 10 Jahre)
Karamitsos et al. [88]	1057*	ShMOLLI	1.5T	35 PatientInnen
Sado et al. [90]	1018 ± 74	ShMOLLI	1.5T	20 PatientInnen

Karamitsos et al. [89] untersuchten PatientInnen mit AL-Amyloidose verschiedenen Schweregrade und verglichen die nativen myokardialen T1-Zeiten mit Gesunden sowie PatientInnen mit Aortenklappenstenose. Die Autoren fanden in AL-Amyloidose signifikant höhere myokardiale T1-Werte (1140 ± 61 ms) als die PatientInnen mit Aortenstenose (979 ± 51 ms) und gesunden Probanden (958 ± 20 ms). Darüber hinaus stellten Karamitsos et al. einen Anstieg der myokardialen T1-Zeit mit dem Schweregrad der kardialen Beteiligung der AL-Amyloidose fest. Bemerkenswert war, dass auch AL-Amyloidose PatientInnen ohne kardiale Beteiligung im Vergleich zu gesunden ProbandInnen signifikant höhere myokardiale T1-Werte (1009 ± 31 ms) aufwiesen. Zur Unterscheidung zwischen AL-Amyloidose und PatientInnen mit Aortenstenose und gesunden ProbandInnen definierten die Autoren einen 1.5T ShMOLLI Schwellwert von T1 > 1020 ms, mittels dem AL-Amyloidose mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 91% diagnostiziert werden konnte.

Karamitsos et al. [89] und Banypersad et al. [96] fanden neben der Erhöhung der nativen myokardialen T1-Zeit in AL-Amyloidose einen signifikante Zusammenhang zwischen myokardialen T1-Werten mit systolischen und diastolischen Herzparametern: Höhere myokardiale T1-Zeiten waren signifikant mit kleinerer linksventrikuläre Auswurfraction, steigender linksventrikuläre Masse und steigendem E/E'-Verhältnis (E, frühdiastolische

transmitrale maximale Geschwindigkeit, E' , frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit) assoziiert, und stellen damit ein Maß für die Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion in AL-Amyloidose dar. Eine ähnliche Korrelation wurde von Fontana et al. [91] in ATTR-Amyloidose beschrieben, wobei in ATTR-Amyloidose eine stärkere Korrelation mit der linksventrikulären Masse und geringere Korrelation mit der linksventrikulären Auswurfraction und E/E' -Verhältnis zeigte.

Fontana et al. [91] untersuchten auch die diagnostische Aussagekraft des nativen T1-Mappings Amyloidose in frühen Stadien zu erkennen. Neben Herzgesunden, ATTR-, TTR-Mutationsträger und AL-Amyloidose PatientInnen wurden in die Studie auch PatientInnen mit HCM eingeschlossen, um neben der Differenzierung zu normalem Myokard auch die Unterscheidung von nicht Amyloidose bedingter Myokardhypertrophie zu untersuchen (Abbildung 33). Die Autoren zeigten, dass myokardiale T1-Zeiten in ATTR-Amyloidose ($T1 = 1097 \pm 43$ ms) signifikant niedriger waren als in AL-Amyloidose ($T1 = 1130 \pm 68$ ms), obwohl in der ATTR-Form die linksventrikuläre Wanddicke typischerweise größer ist als in AL-Amyloidose [182]. Im Vergleich zu HCM ($T1 = 1026 \pm 64$ ms) und Gesunden ($T1 = 967 \pm 34$ ms) waren die native myokardialen T1-Zeiten in Amyloidose signifikant erhöht, in TTR-Mutationsträgern hingegen wurden myokardiale T1-Werte im Normalwertebereich (Tabelle 2) gemessen. Fontana et al. definierten auf Basis ihrer Ergebnisse 1.5T ShMOLLI T1-Schwellwerte zur Diagnose (hohe Spezifität) und zur Ausschluss (hohe Sensitivität) kardialer Amyloidose: Mit $T1 > 1048$ ms, 1065 ms oder 1090 ms konnte kardiale Amyloidose mit einer Sensitivität/Spezifität von 83%/80%, 74%/85% oder 56%/90% diagnostiziert werden, mit $T1 > 954$ ms, 968 ms oder 1012 ms zum Ausschluss einer kardialen Amyloidose erzielten sie Sensitivitäten/Spezifitäten von 99%/17%, 98%/30% oder 95%/58%.

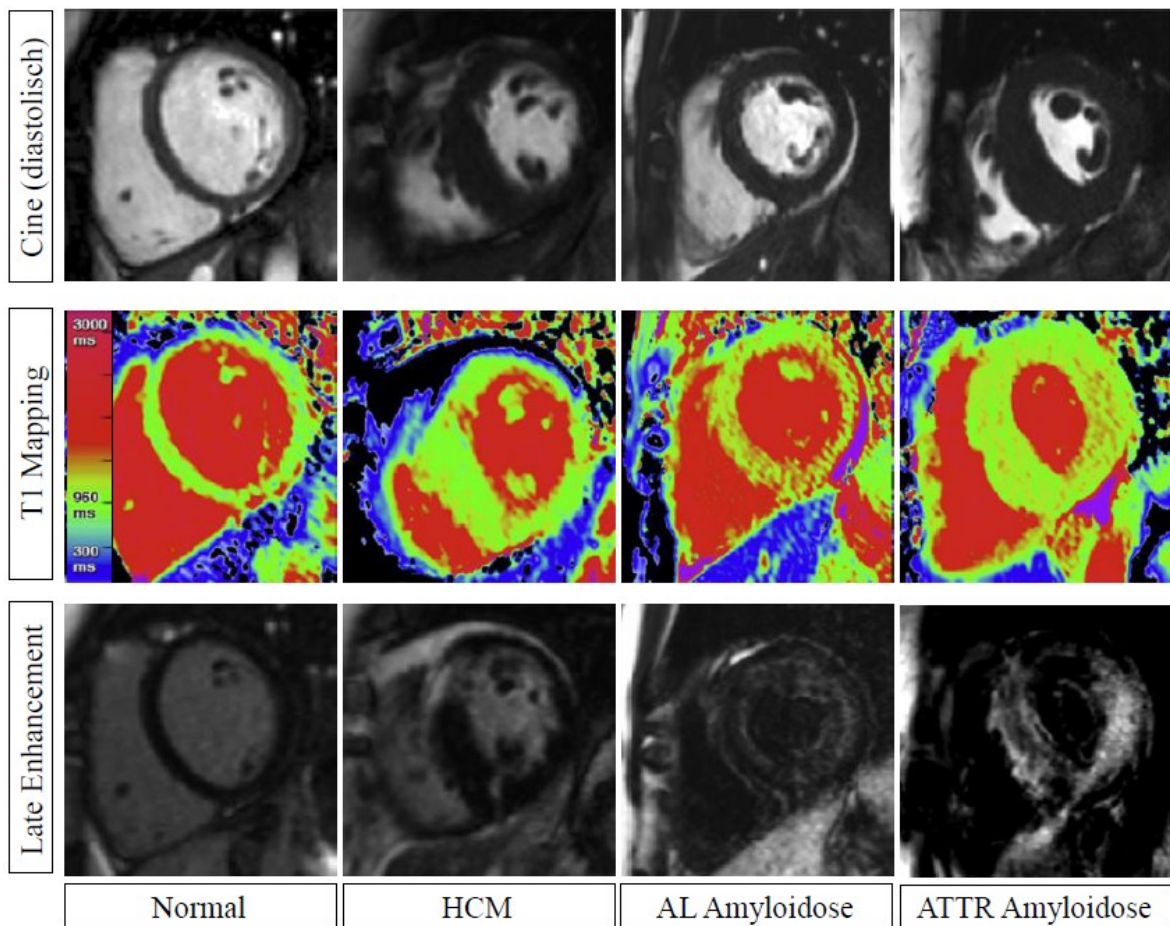


Abbildung 33: Native myokardiale ShMOLLI T1-Maps von einem gesunden Probanden, von PatientInnen mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und mit (AL- und ATTR-) Amyloidose im Vergleich zu Late-Enhancement und Cine Bildgebung. Aus: Fontana et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. [91]

4.3.3 Kardiale Siderose

Mit dem Begriff der kardialen Siderose sind verschiedene Formen von Eisenspeicherkrankheiten zusammengefasst, die durch die Akkumulation von Eisen im Myokard eine sekundäre Kardiomyopathie bedingen [183, 184]. In der Literatur werden mit Eisenüberschuss assoziierte Kardiomyopathien häufig als eine Form der dilatativen Kardiomyopathie mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction sowie mit linksventrikulärem Remodelling und Dilatation der Herzkammern beschrieben [183]. Allerdings können genetisch bedingte Eisenspeicherkrankheiten im Rahmen einer primären Hämochromatose auch zu einer restriktiven Kardiomyopathie mit ausgeprägter diastolischer Funktionsstörung führen [130, 185]. Sekundäre Eisenüberladung ist meistens durch eine hohe Eisenaufnahme bedingt und kommt in erster Linie bei PatientInnen mit transfusionspflichtigen hereditären

oder erworbenen Anämien im Rahmen einer hämatologischen Grunderkrankung (Thalassaemia major, sideroblastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom) vor [128, 186].

In der Diagnostik der kardialen Siderose hat sich 1.5T Herz-MRT mit T2*-Mapping als nicht-invasive Methode für Monitoring, Quantifizierung und Stadieneinteilung der Erkrankung etabliert [185, 186]. Als Schwellwert für die Diagnose von kardialer Siderose gilt eine myokardiale T2*-Zeit von < 20 ms [187 - 189]. Eine schwerwiegende myokardiale Eisenspeicherkrankheiten wird bei T2*-Werten < 10 ms diagnostiziert und ist mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie Arrhythmien assoziiert [190].

In einer post-Mortem Studie zeigten Carpenter et al. [191], dass in Eisenüberladungserkrankungen nicht nur die myokardialen T2*-Zeiten, sondern auch die T1- und T2-Zeiten des Myokards verändert sind. Ergebnisse publizierter Studien mit T1-Mapping in kardialer Siderose sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Zusammenfassung publizierter mittlerer nativer myokardialer T1-Zeiten in kardialer Siderose bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Sado et al. [192]	827 ± 135	ShMOLLI	1.5T	88 PatientInnen
Alam et al. [73]	1014 (974–1033)	MOLLI	1.5T	53 PatientInnen (35 Jahre, 24 – 59 Jahre)
Hanneman et al. [193]	850 ± 115	MOLLI	1.5T	30 PatientInnen (35 \pm 10 Jahre)
Alam et al. [73]	1103 (927–1148)	MOLLI	3T	53 PatientInnen (35 Jahre, 24 – 59 Jahre)
Alam et al. [72]	752 ± 59	MOLLI	3T	49 PatientInnen

Sado et al. [192] untersuchten PatientInnen mit β -Thalassaemia major, Sichelzellanämie und primärer Hämochromatose mit T1- und T2*-Mapping im Vergleich zu gesunden ProbandInnen (Abbildung 34) und dokumentierten signifikant niedrigere native myokardiale 1.5T T1-Zeiten in kardialer Siderose (827 ± 135 ms) als in gesunden Probanden ($T1 = 968 \pm 32$ ms). Darüber hinaus fanden die Autoren eine gute Korrelation zwischen myokardialen T2*- und nativen T1-Werten ($r = 0.79$).

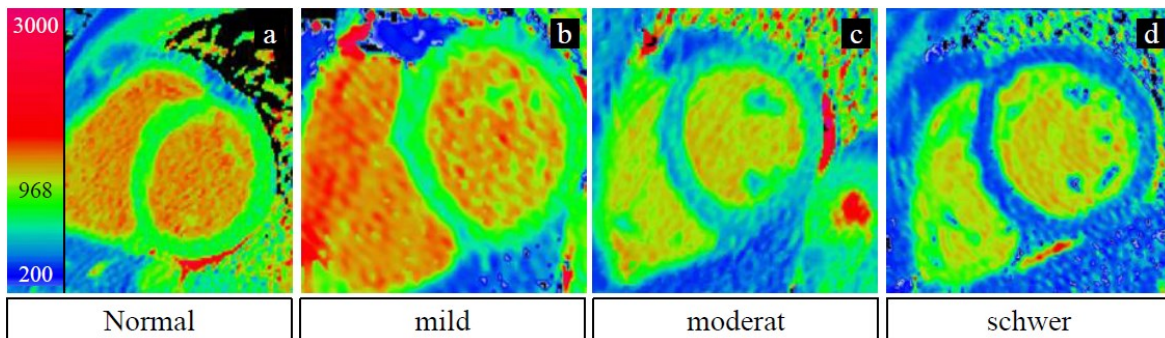


Abbildung 34: Native myokardiale T1-Maps von einem gesunden Probanden (a) und von PatientInnen mit manifester milder (b), moderater (c) und schwerer (d) kardialer Eisenspeicherkrankheit. Der Schweregrad der Erkrankung wurde mit T2*-Mapping bestimmt, native myokardiale T1-Zeiten sinken mit dem Schweregrad der Erkrankung. Aus: Sado et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. [192]

Die T2*-basierte Diagnose für Siderose ist nur für 1.5T etabliert [29]. Alam et al. [73] verglichen myokardiale T2*- und T1-Zeiten von PatientInnen mit kardialer Siderose (β -Thalassaemia major, Sichelzellanämie, Hämochromatose und anderen hämatologischen Erkrankungen) und gesunden Probanden mit ShMOLLI T1-Mapping bei 1.5T und 3T. Native myokardiale 1.5T T1-Werte in kardialer Siderose (978 ms, T1-Range = 865 - 1039 ms) waren im Vergleich zu den gesunden ProbandInnen (1014 ms, T1-Range = 974 - 1033 ms) nicht signifikant unterschiedlich, bei 3T allerdings beschreiben Alam et al. signifikant niedrigere T1-Zeiten in PatientInnen mit kardialer Siderose (1103 ms, T1-Range = 927 - 1148 ms) als in Herzgesunden (1165 ms, T1-Range = 1119 - 1194 ms). Um T1-Schwellwerte für 1.5T und 3T für die Diagnose kardialer Siderose zu definieren untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen myokardialen 1.5T T2*- und nativen T1-Zeiten. Dabei fanden die Autoren, dass in PatientInnen mit T2* < 20 ms myokardiale 1.5T ShMOLLI T1-Werte < 939 ms, und 3T ShMOLLI T1-Werte < 1056 ms waren.

4.4 Aortenklappenvitien

Aortenklappenerkrankungen sind eine häufig auftretende kardiale Pathologie. Aortenstenosen werden häufig durch die degenerative Kalzifikation der Aortenklappensegel, chronische Abnutzung der Aortenklappen oder rheumatische Fieber verursacht [128]. Chronische Aorteninsuffizienz kann durch Dilatation der Aortenwurzel im Rahmen einer Atherosklerose bedingten Dilatation entstehen, die sich nicht nur bei älteren PatientInnen, sondern auch

bei jungen PatientInnen mit genetisch bedingten Bindegeweberkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom) entwickeln kann. Akute Aorteninsuffizienz kann bei bakterieller Endokarditis oder seltener bei Aortendissektion auftreten. Die Verdachtsdiagnose einer Aortenklappenerkrankung wird in den meisten Fällen durch die typische Symptomatik und der Klinik gestellt und mit bildgebenden Verfahren (transthorakale Echokardiographie, Computertomographie, Herz-MRT) sowie in seltenen Fällen invasiv mit Linksherzkatheter bestätigt [175]. Die Früherkennung eines durch Aortenklappenitien bedingten myokardialen Remodellings ist ein wesentlicher Faktor für die Prognose von Aortenklappenerkrankungen.

Late-Enhancement erlauben die Darstellung von fokaler Myokardfibrose aber nicht die Analyse von diffuser myokardialer Fibrose (Kapitel 1.4), die bei rechtzeitiger Intervention reversibel ist [20, 194]. Ohne adäquate Therapie schreitet diffuse Fibrose bei Aortenklappenerkrankungen voran und entwickelt sich zu einer irreversiblen fokalen Fibrose [195].

Quantitatives T1-Mapping wurde in einer Reihe von Studien bei PatientInnen mit Aortenklappenitien untersucht (Tabelle 13). Bull et al. [48] konnten zeigen, dass native myokardiale 1.5T ShMOLLI T1-Zeiten in PatientInnen mit moderater und hochgradiger Aortenstenose im Vergleich zu alters- und geschlechts-gemachten gesunden ProbandInnen signifikant erhöht waren, wobei die T1-Zeit mit dem Grad der Aortenstenose sowie dem Auftreten von Symptomen korrelierte: eine höhergradige symptomatische Aortenstenose war mit signifikant höheren T1-Werte assoziiert, myokardiale T1-Zeiten von PatientInnen mit moderater Aortenstenose hingegen waren im Vergleich zu Gesunden nicht signifikant erhöht. Bull et al. verglichen darüber hinaus in 23 PatientInnen mit symptomatischer Aortenstenose die nativen T1-Zeiten mit der Kollagen-Volumenfraktion einer Myokardbiopsie, die im basalen Septum des linken Ventrikels entnommen wurde. Dabei fanden die Autoren eine signifikante Korrelation ($r = 0.65$, $p = 0.002$) zwischen der nativen T1-Zeit und der Kollagen-Volumenfraktion (Abbildung 10).

Tabelle 13: Zusammenfassung publizierter mittlere nativer myokardialer T1-Zeiten bei Klappen-
viten bei 1.5T und 3T zusammen mit ihren Standardabweichungen.

Autor	T1 (ms)	Sequenz	MRT	Studienpopulation
Aortenklappenstenose				
Bull et al. [101]	971 ± 32 ^a 1016 ± 39 ^b	ShMOLLI	1.5T	96 PatientInnen
Bull et al. [48]	972 ± 33 ^a	ShMOLLI	1.5T	22 PatientInnen (68 ± 19 Jahre)
Bull et al. [48]	1014 ± 38 ^b	ShMOLLI	1.5T	24 PatientInnen (70 ± 10 Jahre)
Bull et al. [48]	955 ± 30 ^c	ShMOLLI	1.5T	63 PatientInnen (68 ± 13 Jahre)
Karamitsos et al. [89]	979 ± 51	ShMOLLI	1.5 T	17 PatientInnen (63 ± 5 Jahre)
Singh et al. [113]	1103 ± 33	MOLLI	3T	40 PatientInnen
Lee et al. [114]	1214 ± 45 ^a	MOLLI	3T	62 PatientInnen (67 ± 10 Jahre)
Lee et al. [114]	1189 ± 42 ^c	MOLLI	3T	18 PatientInnen
Mahmod et al.[118]	1196 ± 47	ShMOLLI	3T	26 PatientInnen
de Meester et al. [196]	1103 ± 87	MOLLI	3T	12 PatientInnen (70 ± 12 Jahre)
Aortenklappeninsuffizienz				
de Meester et al. [196]	1109 ± 63	MOLLI	3T	9 PatientInnen (47 ± 17 Jahre)

^ahochgradige AST, asymptomatisch; ^bhochgradige AST, symptomatisch; ^cmoderate AST

Da die PatientInnen mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenstenose höhere T1-Werte aufweisen als die PatientInnen mit einer asymptomatischen hochgradigen Aortenstenose, interpretierten Bull et al. [48] die Erhöhung der nativen myokardialen T1-Werte in Zusammenhang mit dem Grad der diffusen myokardialen Fibrose (Abbildung 35). Lee et al. [114] untersuchten asymptomatische PatientInnen mit Aortenstenose mit nativem T1-Mapping und evaluierten den Zusammenhang des T1-Wertes mit dem histologisch bestimmten Grad von diffuser Myokardfibrose, welcher aus Endomyokardbiopsien gewonnen wurden. Die Autoren dokumentierten, wie Bull et al. [48] bei symptomatischen PatientInnen, auch in asymptomatischen PatientInnen eine signifikante Korrelation zwischen der nativen myokardialen T1-Zeit und dem Grad der diffusen Fibrose ($r = 0.777$, $p < 0.001$).

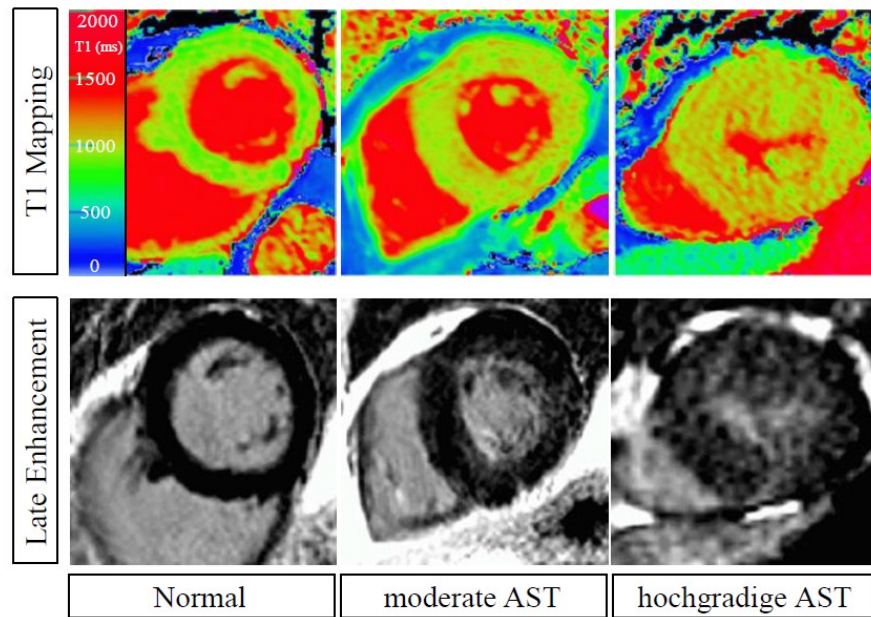


Abbildung 35: Native myokardiale 1.5T ShMOLLI T1-Maps eines Probanden (links) mit normalem Myokard ($T1 = 944$ ms), eines Patienten mit moderater Aortenstenose (Mitte) und linksventrikulärer Hypertrophie ($T1 = 951$ ms) und eines Patienten mit hochgradiger Aortenstenose (rechts) und hochgradiger linksventrikulärer Hypertrophie ($T1 = 1020$ ms). Aus: Bull et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. [48]

Neben der Korrelation mit diffuser Fibrose beobachteten Lee et al. [114] auch einen Zusammenhang zwischen nativen myokardialen T1-Zeiten und Parametern der linksventrikulären und myokardialen Funktion: In PatientInnen mit wenig erhöhten myokardialen T1-Zeiten (1161 ± 17) waren linksventrikuläres enddiastolisches und endsystolisches Volumen sowie myokardiale Wanddicke weniger stark vergrößert und die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit höher als bei PatientInnen mit stark erhöhten myokardialen T1-Zeiten (1262 ± 25 ms). Somit zeigten PatientInnen mit Aortenklappenstenose und stark erhöhten myokardialen T1-Werten eine höhergradige linksventrikuläre diastolische Dysfunktion als PatientInnen mit Aortenklappenstenose und geringer erhöhten T1-Zeiten. Darüber hinaus fanden Lee et al. [114], dass bei höhergradiger Aortenstenose die myokardialen T1-Zeit höher waren. Die linksventrikuläre Auswurffraktion als Maß für die systolische Funktion war hingegen nicht mit T1-Zeit Veränderungen assoziiert.

De Meester de Ravenstein et al. [196] untersuchten neben PatientInnen mit hochgradiger Aortenklappenstenose, PatientInnen mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz sowohl mit T1-Mapping als auch mit Late-Enhancement. Zur histologischen Evaluierung des Ausmaßes der myokardialen Fibrose wurden während der Klappenersatz-Operation endomyokardiale Biopsate entnommen. Die

Autoren fanden weder in der gesamten Studienpopulation noch in einzelnen PatientInnengruppen signifikante Korrelationen zwischen Late-Enhancement Volumen und dem histologisch bestimmten Ausmaß der myokardialen Fibrose. Im Gegensatz zu Lee et al. [114] und Bull et al. [48] konnten De Meester de Ravenstein et al. [196] auch keine Korrelation zwischen den nativen myokardialen 3T MOLLI T1-Zeiten und der histologisch ermittelten Myokardfibrose finden. Mögliche Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse könnten der geringe Stichprobenumfang bzw. die Unterschiede in den Aortenstenose-Schweregraden der Studienpopulationen sein [114].

5 Diskussion

T1-Mapping des Myokards ist eine neuartige MRT-Technik, die eine pixelweise Messung myokardialer T1-Relaxationszeiten in tomographischen Schnittbildern des Herzens erlaubt. Die quantitative Natur der Ergebnisse verspricht neuartige Einblicke in auch diffuse Veränderungen des Myokards, was in den letzten Jahren zu einer Vielzahl von Studien dieses „Bildgebungsbiomarkers“ geführt hat. Die vorangegangenen Kapitel fassen Ergebnisse zwischen 2011 und 2016 publizierter Studien zu nativen T1-Normalwerten, wie auch T1-Zeiten bei ischämischen und nicht-ischämischen kardialen Erkrankungen zusammen und präsentieren die wesentlichsten, daraus gewonnenen Erkenntnisse.

Kapitel 2 zeigt, dass die nativen T1-Zeiten des Myokards von Gesunden große Unterschiede sowohl zwischen (siehe auch zusammenfassende Abbildung 36) als auch innerhalb von Studien aufweisen. Neben der a priori bekannten Feldstärkeabhängigkeit magnetischer Relaxationszeiten und den tatsächlich vorhandenen Unterschieden in der Myokardzusammensetzung, bedingt eine Vielzahl von anderen Einflussfaktoren diese Variabilität. Unterschiede in der Aufnahmetechnik (Sequenztechnik, Protokolle, kardiale Phase der T1-Map-Akquisition) und in der Bildauswertetechnik (unterschiedliche Regions-of-Interest zur Mittelwertbildung, Segmentabhängigkeit der T1-Werte) können zu systematischen Unterschieden in den gewonnenen T1-Zeiten führen. Da normale T1-Zeiten zusätzlich von physiologischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, T1-Zeit des Blutes, Hämatokrit, Größe, Gewicht und eventuell auch von der Herzfrequenz abhängen, reduziert jeder nicht weitestgehend technisch und physiologisch „gematchter“ Vergleich von gesund mit pathologisch Trennschärfe. Dementsprechend verwendete nahezu jede Studie pathologie-assoziiertes T1-Zeiten auch ihre eigene Kontrolle, eine Vorgehensweise die zurzeit durchaus auch noch von aktuellen Richtlinien [41] nahegelegt wird.

Wie in Kapitel 3 dargestellt, kommt dem nativen T1-Mapping im Rahmen ischämischer Herzerkrankungen nach derzeitigem Wissensstand vor allem Bedeutung in der akuten und chronischen Infarkt Diagnostik zu. Ödematöse wie auch nekrotische Myokardareale weisen erhöhte T1-Werte auf (siehe auch zusammenfassende Abbildung 36). Im Falle des akuten Herzinfarkts erlaubt diese Tatsache eine gegenüber der konventionellen MRT-Herzbildgebung verbesserte Charakterisierung des Area-at-Risks, welches einen wichtigen Prädiktor für den Erfolg der Therapie darstellt. Im chronischen Fall können Infarkte bis zu

einem gewissen Grad auch ohne den Einsatz von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln diagnostiziert werden.

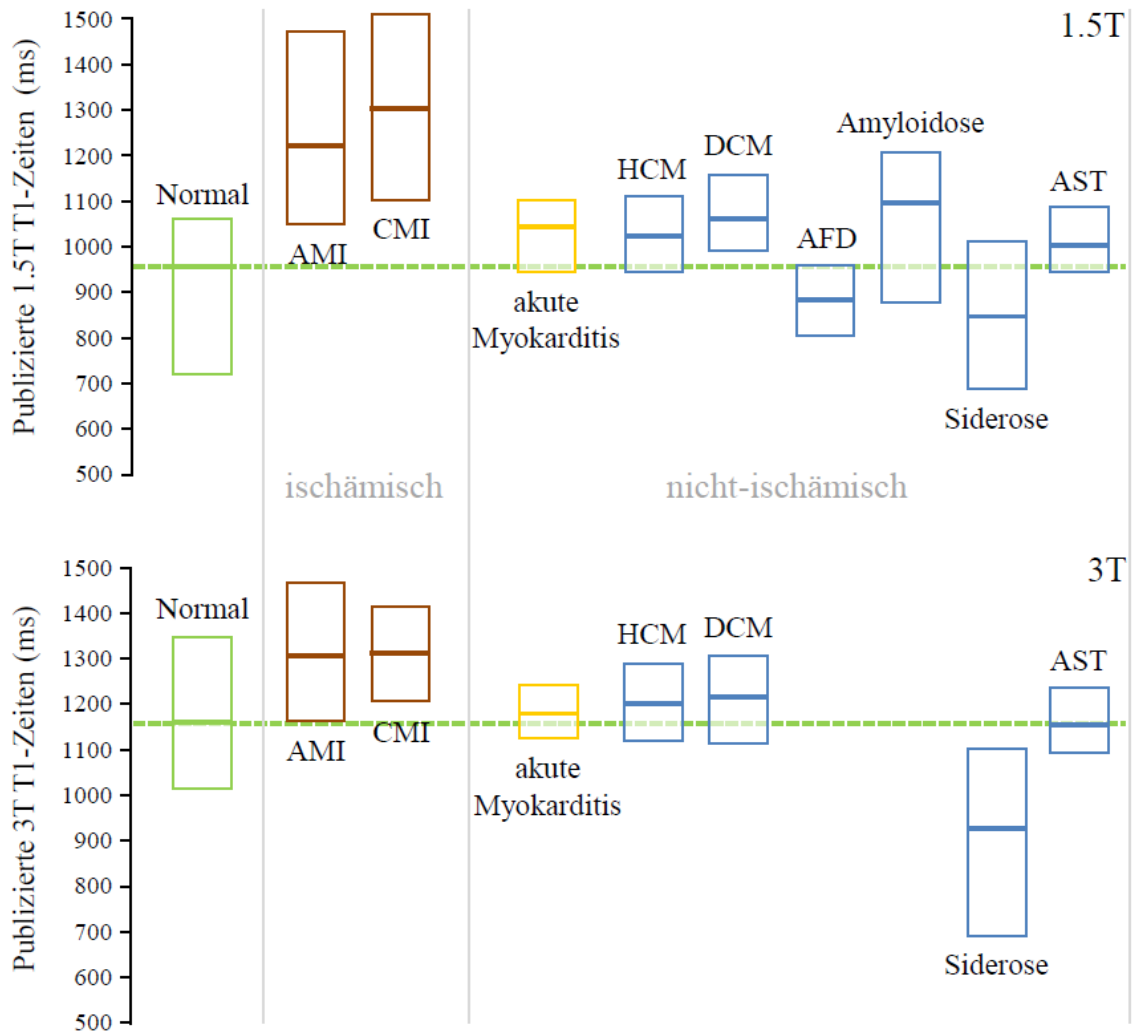


Abbildung 36: Zusammenfassende Übersicht über publizierte 1.5T und 3T native myokardiale MOLLI/ShMOLLI T1-Zeiten. Die Balken zeigen die Wertebereiche der publizierten nativen T1-Zeiten verschiedener ProbandInnen- und PatientInnengruppen, wobei die untere Grenze die kleinste mittlere T1-Zeit minus der zugehörigen Standardabweichung und die obere Grenze die größte mittlere T1-Zeit plus der zugehörigen Standardabweichung darstellt. Die Mittellinien zeigen den Median der T1-Zeit Mittelwerte aller publizierten Werte. AMI, akuter Myokardinfarkt; CMI, chronischer Myokardinfarkt; HCM, hypertrophe Kardiomyopathie; DCM, dilatative Kardiomyopathie; AFD, Anderson-Fabry-Krankheit; AST, Aortenstenose.

Währenddessen bei ischämisch-bedingten Veränderungen des Herzmuskels typischerweise fokale Änderungen des Myokards auftreten, sind bei nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen typisch diffuse Änderungen diagnostisch, prognostisch und therapeutisch wichtige, aber schwer durch andere MRT-Bildgebungstechniken analysierbare Erschei-

nungen. In Kapitel 4 wurde dargestellt, dass T1-Zeiten in einer Vielzahl von nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen verändert sind (siehe auch zusammenfassende Abbildung 36) und große publizierte Evidenz für die Nützlichkeit des nativen T1-Mappings besteht. Diagnostisch sind da vor allem (akute) Myokarditis (erhöhte T1-Zeiten), Amyloidose (erhöhte T1-Zeiten), Morbus Fabry oder Anderson-Fabry-Krankheit (erniedrigte T1-Zeiten) und kardiale Siderose (erniedrigte T1-Zeiten) hervorzuheben. Daneben findet man aber auch in PatientInnen mit dilatativer oder hypertropher Kardiomyopathie, sowie in PatientInnen mit Aortenklappenvitien erhöhte T1-Zeiten, welche einerseits mit vermehrter diffuser Myokardfibrose (bei Aortenklappenstenosen) und andererseits direkt mit der Prognose der PatientInnen in Verbindung gebracht werden konnten. Es mag infolgedessen nicht sehr verwundern, dass die aktuellen „MRT-Standardprotokolle“ T1-Mapping als zumindest erwägenswerte Option bei der Untersuchung von nicht-ischämischen Herzmuskelerkrankungen vorschlagen [54].

Zusammenfassend stellt natives T1-Mapping eine vielversprechende Technik dar, die in einer Vielzahl kardialer Erkrankungen diagnostisch, prognostisch und therapeutisch relevante Ergebnisse erzielen kann. Ihr quantitativer Charakter macht T1-Mapping insbesondere auch äußerst sensitiv gegenüber diffuser ödematöser und/oder fibrotischer Veränderungen des Myokards. T1-Maps sind schnell und einfach zu erzeugen und die Ergebnisse sind sehr reproduzierbar, sodass die wesentlichste Problematik der Anwendung von T1-Mapping in der Verwendung adäquater Normalwertbereiche liegt. Während zurzeit die Gewinnung von Site-spezifischen Normalwerten empfohlen wird, muss längerfristig für eine breite klinische Anwendung wohl eine weitergehende Standardisierung und/oder Angabe von „technischen und physiologischen Umrechnungsfaktoren“ für das T1-Mapping stattfinden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Lüllmann-Rauch R., Paulsen F. Histologie. Thieme Verlag. 4. Auflage (2012) ISBN-10 313129244X.
- [2] Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr* 2009 Dec;10(8):iii3-7.
- [3] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Thieme Verlag, Stuttgart. 4. Auflage (2013) ISBN-10: 3131021942.
- [4] 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.
- [5] Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Pathologie. Urban & Fischer Verlag. 5. Auflage (2012) ISBN-10 3437423843.
- [6] Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, Borg TK, Baudino TA. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1883e91.
- [7] Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Pathologie. Elsevier Verlag, München. 3. Auflage (2004) ISBN 3-437-42381-9.
- [8] Weber KT. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts. *J Hypertens*, 2004. 22(1):47-50.
- [9] Conrad C, Brooks W, Hayes J, Sen S, Robinson KG, Bing OH. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 1995;91:161–170.
- [10] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(4):549-74.
- [11] Cheng T, Cheng P, Shih N, Chen I, Wang DL, Chen J. Involvement of reactive oxygen species in angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression in rat cardiac fibroblasts. *J Am Coll Cardiol* 2003 11/19;42(10):1845-1854.
- [12] Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W, Strauer BE. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992;13 Suppl D:17–23.

- [13] Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: No evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007;28:2465–2471.
- [14] Brooks A, Schinde V, Bateman ACGP. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart* 2003;89:1255–6.
- [15] Schwarz F, Flameng W, Schaper J, Langebartels F, Sesto M, Hehrlein FSM. Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol* 1978;41:661–9.
- [16] Song Y, Yao Q, Zhu J, Luo BLS Age-related variation in the interstitial tissues of the cardiac conduction system; and autopsy study of 230 Han Chinese. *Forensic Sci Int* 1999;104:133–42.
- [17] Marijjanowski MMH, Teeling P, Becker AE. Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 76–82.
- [18] Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849 – 65.
- [19] Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007 Feb 20;115(7):888-895.
- [20] Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512–7.
- [21] Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torsemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:859 – 67.
- [22] Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2028 –35.
- [23] Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805–13.
- [24] Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427–35.

- [25] Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981–8.
- [26] Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1407–24.
- [27] Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non- ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005;26:1461–74.
- [28] Reiter U, Reiter G. *MR-Herz bildgebung interaktiv*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 1. Auflage (2008) ISBN 978-3-13-148551-9.
- [29] Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35.
- [30] Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10:35.
- [31] Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:91.
- [32] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
- [33] Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med*. 2007;57(5):891-7.

- [34] Shah DJ, Judd RM, Kim RJ. Technology insight: MRI of the myocardium. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(11):597-605.
- [35] 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: 3318-26.
- [36] Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014(2):126-37.
- [37] Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. *Radiology.* 2001;218(1):215-223.
- [38] Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clinical Cardiology.* 1986;9(11):527-535.
- [39] Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:2-429X-16-2.
- [40] Kellman P, Arai AE, Xue H. T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:56-429X-15-56.
- [41] Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92-429X-15-92.
- [42] Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:63.
- [43] Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:64.
- [44] Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, et al. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume

Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):54-63.

[45] Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 2012;33(10):1268-1278.

[46] Nacif MS, Turkbey EB, Gai N, Nazarian S, van der Geest RJ, Noureldin RA, et al. Myocardial T1 mapping with MRI: comparison of look-locker and MOLLI sequences. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(6):1367-1373.

[47] Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics* 2014;34(2):377-395.

[48] Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart* 2013;99(13):932-937.

[49] Perea RJ, Ortiz-Perez JT, Sole M, Cibeira MT, de Caralt TM, Prat-Gonzalez S, et al. T1 mapping: characterisation of myocardial interstitial space. *Insights Imaging* 2015;6(2):189-202.

[50] Robson MD, Piechnik SK, Tunnicliffe EM, Neubauer S (2013) T1 measurements in the human myocardium: The effects of magnetization transfer on the SASHA and MOLLI sequences. *Magn Reson Med* 70:664–670.

[51] 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.

[52] Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med*. 2013.

[53] 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.

- [54] 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.
- [55] Marks B, Mitchell DG, Simelaro JP. Breath-holding in healthy and pulmonary-compromised populations: effects of hyperventilation and oxygen inspiration. *J Magn Reson Imaging* 1997;7(3):595–597.
- [56] Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* 2006;238(3):1004-1012.
- [57] Salerno M, Janardhanan R, Jiji RS, Brooks J, Adenaw N, Mehta B, Yang Y, Antkowiak P, Kramer CM, Epstein FH. Comparison of methods for determining the partition coefficient of gadolinium in the myocardium using T(1) mapping. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(1):217–24.
- [58] Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:16-429X-13-16.
- [59] Weingärtner S, Akçakaya M, Basha T, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Combined saturation/inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability. *Magn Reson Med*. 2013. doi: 10.1002/mrm.24761.
- [60] Chow K, Flewitt J, Pagano JJ, Green JD, Friedrich MG, Thompson RB. T2-dependent errors in MOLLI T1 values: simulations, phantoms, and in-vivo studies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14(Suppl 1):P281.
- [61] Chow K, Flewitt JA, Pagano JJ, Green JD, Friedrich MG, Thompson RB. MOLLI T1 values have systematic T2 and inversion efficiency dependent errors [abstr]. In: *Proceedings of the Twentieth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2012;3288.
- [62] Kellman P, Herzka DA, Hansen MS. Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping. *Magn Reson Med* 2014;71(4):1428-1434.

- [63] Cooper MA, Nguyen TD, Spincemaille P, Prince MR, Weinsaft JW, Wang Y. Flip angle profile correction for T1 and T2 quantification with look-locker inversion recovery 2D steady-state free precession imaging. *Magn Reson Med* 2012;68(5):1579–1585
- [64] Roujol S, Weingartner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, et al. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE. *Radiology* 2014;272(3):683-689.
- [65] Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:13-429X-15-13.
- [66] Perea RJ, Ortiz JT, Cibeira MT, Caralt TM, Prat S, Bosch X, Arguis P, Sanchez M, Sole M (2014) Characterising the myocardial interstitial space: clinical relevance of T1 and extracellular volume mapping. *Eur Congr Radiol C*–0416.
- [67] Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69-014-0069-x.
- [68] Reiter U, Reiter G, Dorr K, Greiser A, Maderthaner R, Fuchsjäger M. Normal diastolic and systolic myocardial T1 values at 1.5-T MR imaging: correlations and blood normalization. *Radiology* 2014;271(2):365-372.
- [69] Weingärtner S, Roujol S, Akçakaya M, Basha TA, Nezafat R. Free-breathing multislice native myocardial T1 mapping using the slice-interleaved T1 (STONE) sequence. *Magn Reson Med*. 2014. doi: 10.1002/mrm.25387. Epub ahead of print.
- [70] Mehta BB, Chen X, Bilchick KC, Salerno M, Epstein FH. Accelerated and navigator-gated look-locker imaging for cardiac t1 estimation (ANGIE): development and application to T1 mapping of the right ventricle. *Magn Reson Med*. 2015;73:150–60.
- [71] Xanthis CG, Bidhult S, Kantasis G, Heiberg E, Arheden H, Aletras AH. Parallel simulations for QUAntifying RELaxation magnetic resonance constants (SQUAREMR): an example towards accurate MOLLI T1 measurements. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17(1):104-015-0206-1.
- [72] Alam M, He T, Smith G, Baksi A, Wage R, Drivas P, et al. Myocardial iron assessment by T1 cardiovascular magnetic resonance at 1.5 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:P295.

- [73] Alam MH, Auger D, Smith GC, He T, Vassiliou V, Baksi AJ, et al. T1 at 1.5T and 3T compared with conventional T2* at 1.5T for cardiac siderosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17(1):102-015-0207-0.
- [74] Carrick D, Haig C, Rauhalampi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(7):779-789.
- [75] Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Sep 10.
- [76] Soslow JH, Damon SM, Crum K, Lawson MA, Slaughter JC, Xu M, et al. Increased myocardial native T1 and extracellular volume in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(1):5-016-0224-7.
- [77] Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(2):154-161.
- [78] Kato S, Foppa M, Roujol S, Basha T, Berg S, Kissinger KV, et al. Left ventricular native T1 time and the risk of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;203:848-854.
- [79] Ngu PJ, Butler M, Pham A, Roberts SK, Taylor AJ. Cardiac remodelling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015 Dec 15.
- [80] Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(1):37-46.
- [81] Barison A, Gargani L, De Marchi D, Aquaro GD, Guiducci S, Picano E, et al. Early myocardial and skeletal muscle interstitial remodelling in systemic sclerosis: insights from extracellular volume quantification using cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):74-80.
- [82] Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease-the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:78-429X-15-78.

- [83] Spruijt OA, Vissers L, Bogaard HJ, Hofman MB, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Increased native T1-values at the interventricular insertion regions in precapillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015 Oct 16.
- [84] Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, et al. Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(2):172-180.
- [85] Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Hayer MK, Ferro CJ, Townend JN, et al. Diffuse interstitial fibrosis and myocardial dysfunction in early chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1311-1317.
- [86] Piechnik S, Ferreira V, Lewandowski A, Ntusi N, Sado D, Maestrini V, et al. Age and gender dependence of pre-contrast T1-relaxation times in normal human myocardium at 1.5T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:P221.
- [87] Ferreira V, Piechnik S, Dall'Armellina E, Karamitsos T, Francis J, Choudhury R, et al. The diagnostic performance of non-contrast T1-mapping in patients with acute myocarditis on cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:P179.
- [88] Karamitsos T, Banypersad S, Sado D, Maestrini V, Ferreira V, Piechnik S, et al. Pre-contrast ShMOLLI T1 mapping in cardiac AL amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:O76.
- [89] Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):488-497.
- [90] Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):392-398.
- [91] Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(2):157-165.
- [92] Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in

early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:99-014-0099-4.

[93] Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:21-429X-16-21.

[94] Vermes E, Pucheux J, Delhommiais A, Alison D, Brunereau L. Cardiac magnetic resonance T1 mapping pre and post contrast in heart transplant patients with clinical antibody-mediated rejection: a preliminary experience. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:P100.

[95] Malek LA, Werys K, Klopotoski M, Spiewak M, Milosz-Wieczorek B, Mazurkiewicz L, et al. Native T1-mapping for non-contrast assessment of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy--comparison with late enhancement quantification. *Magn Reson Imaging* 2015;33(6):718-724.

[96] Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J* 2015;36(4):244-251.

[97] Liu A, Wijesurendra RS, Francis JM, Robson MD, Neubauer S, Piechnik SK, et al. Adenosine Stress and Rest T1 Mapping Can Differentiate Between Ischemic, Infarcted, Remote, and Normal Myocardium Without the Need for Gadolinium Contrast Agents. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):27-36.

[98] Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:36-429X-16-36.

[99] Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(5):526-536.

[100] Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:42-429X-14-42.

- [101] Bull S, White S, Piechnik S, Flett A, Ferreira V, Loudon M, et al. Pre-contrast T1 mapping for detection of myocardial fibrosis in asymptomatic and symptomatic aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:P93.
- [102] Ferreira VM, Holloway CJ, Piechnik SK, Karamitsos TD, Neubauer S. Is it really fat? Ask a T1-map. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1060
- [103] Shah RV, Kato S, Roujol S, Murthy V, Bellm S, Kashem A, et al. Native Myocardial T1 as a Biomarker of Cardiac Structure in Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;117(2):282-288.
- [104] Mehta BB, Auger DA, Gonzalez JA, Workman V, Chen X, Chow K, et al. Detection of elevated right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using Accelerated and Navigator-Gated Look-Locker Imaging for Cardiac T1 Estimation (ANGIE) cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17(1):110-015-0209-y.
- [105] Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, et al. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:75-429X-13-75.
- [106] Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of post-contrast T1 time evolution and extracellular volume fraction at 3T for Gd-DTPA and Gd-BOPTA. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:26-429X-14-26.
- [107] von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:53-429X-15-53.
- [108] Liu CY, Bluemke DA, Gerstenblith G, Zimmerman SL, Li J, Zhu H, et al. Reference values of myocardial structure, function, and tissue composition by cardiac magnetic resonance in healthy African-Americans at 3T and their relations to serologic and cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2014;114(5):789-795.
- [109] Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, Dabir D, Gieseke J, Sprinkart AM, et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology* 2014;273(2):383-392.
- [110] Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular

Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.

[111] Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 Apr;6(4):475-484.

[112] Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 Mar 1;6(2):295-301.

[113] Singh A, Horsfield MA, Bekele S, Khan JN, Greiser A, McCann GP. Myocardial T1 and extracellular volume fraction measurement in asymptomatic patients with aortic stenosis: reproducibility and comparison with age-matched controls. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(7):763-770.

[114] Lee SP, Lee W, Lee JM, Park EA, Kim HK, Kim YJ, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology* 2015;274(2):359-369.

[115] Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si QL, Robson MD, Francis JM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:15-429X-14-15.

[116] Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, Ferreira VM, Holloway CJ, Banerjee R, et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(6):726-733.

[117] Dass S, Suttie J, Piechnik S, Ferreira V, Holloway C, Robson M, et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:O27.

[118] Mahmood M, Piechnik SK, Levelt E, Ferreira VM, Francis JM, Lewis A, et al. Adenosine stress native T1 mapping in severe aortic stenosis: evidence for a role of the intravascular compartment on myocardial T1 values. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:92-014-0092-y.

- [119] Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:27-429X-14-27.
- [120] Tadamura E, Hatabu H, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Effect of oxygen inhalation on relaxation times in various tissues. *J Magn Reson Imaging* 1997;7(1):220–225.
- [121] Varela M, Hajnal JV, Petersen ET, Golay X, Merchant N, Larkman DJ. A method for rapid in vivo measurement of blood T1. *NMR Biomed* 2011;24(1):80–88.
- [122] Geaghan S. Normal blood values: selected reference values for neonatal, pediatric and adult populations. In: Hoffman R, Benz EJ, Shttil SJ, et al, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005;2733.
- [123] Lu H, Clingman C, Golay X, van Zijl PC. Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med* 2004;52(3):679–682.
- [124] Wu EX, Tang H, Wong KK, Wang J: Mapping cyclic change of regional myocardial blood volume using steady-state susceptibility effect of iron oxide nanoparticles. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:50–58.
- [125] Wansapura J, Gottliebson W, Crotty E, Fleck R. Cyclic variation of T1 in the myocardium at 3 T. *Magn Reson Imaging* 2006;24(7):889–893.
- [126] Judd RM, Levy BI: Effects of barium-induced cardiac contraction on large- and small-vessel intramyocardial blood volume. *Circ Res* 1991;68:217-225.
- [127] Toyota E, Fujimoto K, Ogasawara Y, Kajita T, Shigeto F, Matsumoto T, Goto M, Kajiya F: Dynamic changes in three-dimensional architecture and vascular volume of transmural coronary microvasculature between diastolic- and systolic-arrested rat hearts. *Circulation* 2002;105:621–626.
- [128] Kasper DL, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Professional. 19. Auflage (2015) ISBN-10: 0071802150.
- [129] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*.

Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.

[130] Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. 2-Volume Set: A Textbook of Cardiovascular Medicine (Englisch) 18. Auflage 2014. ISBN-10: 1455751332.

[131] Bhola R, Coombs BD, Levey DS, Lin EC, Pearlman JD „Hibernating and Stunned Myocardium Imaging: Overview, Definition, Mechanism of Disease“. Updated: Apr 08, 2015. [Emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com). Abgerufen am 04.03.2016 von <http://emedicine.medscape.com/article/352588-overview#a1>.

[132] Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 2006;113(15):1865-1870.

[133] Hammer-Hansen S, Bandettini WP, Hsu LY, Leung SW, Shanbhag S, Mancini C, et al. Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study dagger. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(1):76-84.

[134] Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si QL, Robson MD, Francis JM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:15-429X-14-15.

[135] Carrick D, Haig C, Rauhalampi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors. *Eur Heart J* 2015 Aug 10.

[136] Langhans B, Nadjiri J, Jahnichen C, Kastrati A, Martinoff S, Hadamitzky M. Reproducibility of area at risk assessment in acute myocardial infarction by T1- and T2-mapping sequences in cardiac magnetic resonance imaging in comparison to Tc99m-sestamibi SPECT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30(7):1357-1363.

- [137] Toussaint M, Gilles RJ, Azzabou N, Marty B, Vignaud A, Greiser A, et al. Characterization of Benign Myocarditis Using Quantitative Delayed-Enhancement Imaging Based on Molli T1 Mapping. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1868.
- [138] Claussen CD, Miller S, Fenchel M, et al. *Pareto-Reihe Radiologie: Herz*. Thieme Verlag Stuttgart, New York (2007). Print ISBN 9783131371713.
- [139] Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):264-7.
- [140] Bauner KU, Biffar A, Theisen D, Greiser A, Zech CJ, Nguyen ET, et al. Extracellular volume fractions in chronic myocardial infarction. *Invest Radiol* 2012;47(9):538-545.
- [141] Okur A, Kantarci M, Kizrak Y, Yildiz S, Pirimoglu B, Karaca L, et al. Quantitative evaluation of ischemic myocardial scar tissue by unenhanced T1 mapping using 3.0 Tesla MR scanner. *Diagn Interv Radiol* 2014;20(5):407-413.
- [142] Nucifora G, Aquaro GD, Masci PG, Barison A, Todiere G, Pingitore A et al. Lipomatous metaplasia in ischemic cardiomyopathy: current knowledge and clinical perspective. *Int J Cardiol* 2011;146:120 – 2.
- [143] Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, et al. Native T1 mapping of the heart - a pictorial review. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8(Suppl 4):1-11.
- [144] Dall'Armellina E, Ferreira VM, Kharbanda RK, Prendergast B, Piechnik SK, Robson MD, et al. Diagnostic value of pre-contrast T1 mapping in acute and chronic myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):739-42.
- [145] Ali Raza J, Reeves WC, Movahed A. Pharmacological stress agents for evaluation of ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2001;81(2-3):157-67.
- [146] Ebersberger U, Makowski MR, Schoepf UJ, Platz U, Schmidtler F, Rose J, et al. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1174-80.
- [147] Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, et al. Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery

disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1465-71.

[148] D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504.

[149] Friedrich MG. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1:652–62.

[150] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475 – 87.

[151] Jacquier A, Prost C, Amabile N, Giorgi R, Flavian A, Gaubert JY, et al. Gadolinium chelate kinetics in cardiac MR imaging of myocarditis: comparison to acute myocardial infarction and impact on late gadolinium enhancement. *Invest Radiol*. 2011;46(11):705-10.

[152] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d.

[153] Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008;246: 401–9.

[154] Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815 – 22.

[155] Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(10):1048-1058.

[156] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and

Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807-1816.

[157] Maisch B, Mahrholdt H, European Society of Cardiology. The 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy : what is new?. *Herz*. 2014;39(8):919-30.

[158] Dass S, Suttie J, Piechnik S, Ferreira V, Holloway C, Robson M, et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:O27.

[159] Potluri R, Miller CA, Schmitt M. Interrelationship of LV mass, focal fibrosis by LGE, and diffuse fibrosis by T1-changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14(1):1-2.

[160] Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016 Jan;9(1):40-50.

[161] aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-25.

[162] Puntmann VO, Arroyo Ucar E, Hinojar Baydes R, Ngah NB, Kuo YS, Dabir D, et al. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension* 2014;64(4):762-768.

[163] Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1776–1782.

[164] Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111:472–479.

- [165] Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG: Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2009, 132:291–293.
- [166] 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, 29:2651–2659.
- [167] Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, et al.: Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011, 306:277–286.
- [168] Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010;35(4):240-3.
- [169] Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M et al. Natural course of fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – fabry outcome survey. *J Med Genet*. 2009; 46(8):548–52.
- [170] O’Mahony C, Elliott P. Anderson-fabry disease and the heart. *ProgCardiovasc Dis*. 2010; 52(4):326–35.
- [171] Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in anderson-fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003; 24:2151–55.
- [172] Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94:153–158.
- [173] Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:637–45.
- [174] Koenig SH, Brown RD 3rd, Spiller M, Lundbom N. Relaxometry of brain: why white matter appears bright in MRI. *Magn Reson Med*. 1990;14:482–495.

- [175] Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2014. 1. Auflage. ISBN-10: 3981466039.
- [176] Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e000364.
- [177] Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95(4):535-537.
- [178] Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:54-429X-10-54.
- [179] Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(12):1369-1377.
- [180] Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(2):155-164.
- [181] aus dem Siepen F, Buss SJ, Andre F, Seitz S, Giannitsis E, Steen H, et al. Extracellular remodeling in patients with wild-type amyloidosis consuming epigallocatechin-3-gallate: preliminary results of T1 mapping by cardiac magnetic resonance imaging in a small single center study. *Clin Res Cardiol* 2015;104(8):640-647.
- [182] Ruberg FL. T1 mapping in cardiac amyloidosis: can we get there from here? *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):498-500.
- [183] Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:191-201.
- [184] Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010 Nov;16(11):888-900.
- [185] Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011;124(20):2253-2263.
- [186] Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*. 2009;120: 1937–1939.

- [187] Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–2179.
- [188] Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, Caldarelli V, Dell'Amico MC, Spasiano A, et al. Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassemia major: a T2* magnetic resonance imaging study. *Haematologica* 2011;96(4):515-520.
- [189] Aessopos A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Hatziliami A, Yousef J, Giakoumis A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging R2* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Haematologica* 2007;92(1):131-132.
- [190] Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120(20):1961-1968.
- [191] Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123(14):1519-1528.
- [192] Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, Banypersad SM, White SK, Flett AS, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(6):1505-11.
- [193] Hanneman K, Nguyen ET, Thavendiranathan P, Ward R, Greiser A, Jolly MP, et al. Quantification of Myocardial Extracellular Volume Fraction with Cardiac MR Imaging in Thalassemia Major. *Radiology* 2015:150341.
- [194] Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989;79(4):744-755.
- [195] Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Mid-wall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(12):1271-1279.
- [196] de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis

by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:48-015-0150-0.