

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Multi-Flip-Winkel T1-Mapping

Die Etablierung eines neuartigen Verfahrens zur Bestimmung der
tatsächlichen T1 Relaxationszeit im menschlichen Herzen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christina Seppi

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

I Zusammenfassung deutsch

Magnetresonanzverfahren spielen eine wachsende Rolle in der kardiovaskulären Diagnostik, insbesondere bei myokardialen Erkrankungen. Hierbei sind Aufnahmen zur Gewinnung von prognostisch und therapeutisch bedeutsamen Informationen in Anwendungserprobung. Die quantitative Bestimmung von Magnetresonanzeigenschaften des Myokards z.B. mit der T1 Relaxationszeit scheint hierbei eine vielversprechende Anwendung zu sein. Daher ist es besonders wichtig, dass diese Technik bei allen Patienten robuste, valide und vergleichbare Ergebnisse misst. Die derzeit am häufigsten verwendete Aufnahmetechnik zur T1 Relaxationszeitmessung, die Modified Look-Locker inversion recovery Sequenz, ist in Ihrer Robustheit bei Patienten mit hohen Herzfrequenzen limitiert. Im Tiermodell wurde eine neue Methode, die Multi-Flip-Winkel Sequenz, angewendet, um myokardiale Textur bei hohen Herzfrequenzen stabil zu messen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die MFW Sequenz bei Probanden mit unterschiedlichen Herzfrequenzen der gegenwärtig standardmäßig genutzten MOLLI Sequenz gegenüberzustellen. Die Hypothese ist, dass die MFW T1 Mapping Sequenz der MOLLI Sequenz in der Bestimmung der myokardialen T1 Relaxationszeit bezogen auf Robustheit und Validität nicht unterlegen ist.

In dieser Studie wurden 20 junge und anamnestisch gesunde Probanden rekrutiert, die mit beiden Sequenzen in zwei verschiedenen Zuständen (Ruhe und unter Belastung) im Kardio MRT gemessen wurden. Als zentrales Ergebnis zeigt diese Studie, dass entsprechend der aufgestellten Hypothese die MOLLI Sequenz die T1 Relaxationszeiten in Abhängigkeit der Herzfrequenz bestimmt. Die T1 Relaxationszeiten, gemessen mit der MOLLI Sequenz, korrelieren positiv mit einer erhöhten Herzfrequenz ($R = 0,52$; $p < 0,001$). Im Gegensatz hierzu zeigte die MFW Sequenz keine signifikante Korrelation einer Herzfrequenzerhöhung mit der T1 Relaxationszeit ($R = -0,2$; $p = 0,209$). Allerdings lagen die Standardabweichungen bei der MFW Sequenz etwa fünffach höher als bei der MOLLI Sequenz, und lassen somit auf eine geringere Stabilität der Messwerte schließen.

Zusammenfassend lässt sich daher festhalten, dass die MFW Sequenz der MOLLI Sequenz in Bezug auf die Frequenzabhängigkeit überlegen ist. Bezogen auf die Messwertstabilität liefert die MOLLI Sequenz hingegen validere Ergebnisse. Die MFW Sequenz stellt somit einen positiven Ansatz dar, der es angesichts der Ergebnisse und Befunde weiter zu untersuchen gilt.

II Zusammenfassung Englisch – Abstract

Magnetic resonance procedures are playing a growing role in cardiovascular diagnostics, particularly in myocardial diseases. Here, images are being tested to obtain prognostically and therapeutically significant information. The quantitative determination of magnetic resonance properties of the myocardium, for example with the T1 relaxation time, appears to be a promising application here. It is therefore particularly important that this technique measures robust, valid and comparable results in all patients. The currently most commonly used recording technique for T1 relaxation time measurement, the modified look-locker inversion recovery sequence, is limited in its robustness in patients with high heart rates. In animal models, a new method, the multi-flip angle sequence, was used to stably measure myocardial texture at high heart rates. The aim of the present work is to compare the MFW sequence with the currently standard MOLLI sequence in subjects with different heart rates. The hypothesis is that the MFW T1 mapping sequence is not inferior to the MOLLI sequence in the determination of myocardial T1 relaxation time in terms of robustness and validity.

In this study, 20 young and anamnestic healthy subjects were recruited, who were measured with both sequences in two different states (resting and during exercise) in cardiac MRI. As a central result, this study shows that the MOLLI sequence determines the T1 relaxation times as a dependency of the heart rate in accordance with the hypothesis put forward. The T1 relaxation times, measured with the MOLLI sequence, correlate positively with an increased heart rate ($R = 0.52$; $p < 0.001$). In contrast, the MFW sequence showed no significant correlation of an increase in heart rate with the T1 relaxation time ($R = -0.2$; $p = 0.209$). However, the standard deviations for the MFW sequence were about five times higher than for the MOLLI sequence, indicating a lower stability of the measured values.

In summary, it can therefore be stated that the MFW sequence is superior to the MOLLI sequence in terms of frequency dependence. In terms of measured value stability, however, the MOLLI sequence provides more valid results. Nevertheless, the MFW sequence represents a positive approach that needs to be investigated further in view of the results and findings.

III Abkürzungsverzeichnis

1H	Wasserstoffprotonen
AHA	<i>American heart Association</i>
AP	Anterior Posterior
B0	Hauptmagnetfeld
B1	Hochfrequenzmagnetfeld
DESPOT1	<i>Driven equilibrium single pulse observation of T1</i>
Df	<i>Degrees of freedom / Freiheitsgrade</i>
EZV	Extrazelluläres Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiografie
ESC	<i>European society of cardiology</i>
FA	<i>Flipangle / Flip-Winkel</i>
FH	<i>Foot to head</i>
FLASH	<i>Fast low angle shot</i>
FOV	<i>Field of view</i>
HF	Herzfrequenz
LGE	<i>Late-Gadolinium-Enhancement</i>
M0	Magnetisierung
MFW	Multi-Flip-Winkel
mM	Millimolar
MOLLI	<i>Modified Look-Locker inversion recovery</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms	Millisekunden
Mz	Magnetisierung auf der z-Achse
NiCl ₂	Nickel-II-Chlorid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
RL	<i>Right to left</i>
ROI	<i>Regions of Interest</i>

SAPPHIRE	<i>Saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery</i>
SASHA	<i>Saturation recovery single-Shot Acquisition</i>
SD	<i>Standard deviation, Standardabweichung</i>
ShMOLLI	<i>Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery</i>
SPGR	<i>Spoiled gradient echo</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

IV Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1. <i>Magnetresonanztomographie – Grundlagen</i>	2
1.1.1 Die medizinische Entwicklung des Kardio- MRT	2
1.1.2 MRT-Physik	2
1.1.3 MRT-Messung	6
1.1.4 Der Relaxationsbegriff im MRT	6
1.2 <i>Grundlagen des Kardio MRT</i>	9
1.2.1 Grundlagen für die Bildgebung des Myokards	9
1.2.2 Regionale Messung in der T1 Map	10
1.3 <i>Mögliche Sequenzen für die Bestimmung der T1 Relaxationszeit</i>	12
1.3.1 MOLLI – Modified Look Locker Inversion Recovery – der Standard	12
1.3.2 MFW - Multi-Flip-Winkel – ein neuer Ansatz	13
1.4 <i>Gängige Anwendungen der Relaxometrie in der kardiovaskulären Medizin</i>	14
Im Folgenden werden wichtige Anwendungsgebiete der Relaxometrie anhand der Diagnostik wichtiger und komplexer Krankheitsbilder des klinischen Alltags erläutert	14
1.4.1. Myokarditis	14
1.4.2. Herzinfarkt	14
1.4.3. Herzinsuffizienz	15
1.4.4. Unklare linksventrikuläre Hypertrophien (Amyloidose, M. Fabry etc.)	15
1.5 <i>Ziele der Arbeit</i>	15
2 Material und Methoden	17
2.1 <i>Ethikvotum</i>	17
2.2 <i>Die Ein-/und Ausschlusskriterien</i>	17
2.3 <i>Das Probandenkollektiv</i>	18
2.4 <i>Studienablauf</i>	19
2.5 <i>MFW-Validierung</i>	23
2.6 <i>MRT-Untersuchungsprotokoll</i>	24
2.6.1 MOLLI Sequenzspezifikation	24
2.6.2 MFW Sequenzspezifikation	25
2.7 <i>Sequenzablauf</i>	26
2.7.1 MOLLI Sequenz	26
2.7.2 MFW Sequenz	26
2.8 <i>Auswertung</i>	26
2.8.1 Auswertung der MOLLI Sequenz	27
2.8.2 Auswertung der MFW Sequenz	28
2.9 <i>Statistische Auswertung</i>	28
3 Ergebnisse	30
3.1 <i>Validierung der MFW Sequenz</i>	30
3.2 <i>Probandencharakteristika</i>	33
3.3 <i>Deskriptive Statistik der T1 Werte</i>	34
3.4 <i>Lokale Analyse der T1 Zeiten</i>	36
3.4.1 Lokale T1 Zeiten	36
3.4.2 Regionale Unterschiede: Basal, Mittventrikulär, Apikal	40
3.4.3 Analyse der Bewegungsabhängigkeit: Septal und Lateral	42

3.5 Analyse einer Herzfrequenzabhängigkeit der Sequenzen	44
3.5.1 Herzfrequenzanalyse der Probanden	44
3.5.2 Frequenzabhängigkeit der T1 Relaxationszeiten	45
3.5.3 Subgruppenanalyse	48
3.5.4 Subgruppencharakteristika	49
3.6 Messung der T1 Relaxationszeit – Geschlechtsspezifisch	52
3.6.1 Geschlechtsspezifische Kohorten Einteilung	52
3.6.2 Geschlechtsabhängigkeit der MOLLI und MFW T1 Werte	55
3.7 Altersabhängigkeit der T1 Werte	57
3.8 Interobserver-Variabilität	58
4 Diskussion	60
4.1 Zusammenfassung der Kernbefunde	60
4.2 Probandenauswahl	62
4.3 Analyse der globalen T1 Messungen	64
4.4 Regionale Effekte der T1 Relaxationszeiten	66
4.5 Analyse der potenziellen Herzfrequenzabhängigkeit	68
4.6 Geschlechtsbezogene Effekte der T1 Relaxationszeit	69
4.7 Zusammenhang des Alters und der T1 Relaxationszeit	71
4.8 Einordnung der Interobserver-Variabilität	72
4.9 Limitationen der Studie	73
4.10 Schlussfolgerungen	73
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	75
6 Anhang	83
6.1. Flyer Probanden	83
6.2. Fragebogen Probanden	84

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich zu einem wichtigen diagnostischem Mittel in der Kardiologie entwickelt, um Erkrankungen, Strukturen oder Funktionseinschränkungen des Herzens zu erkennen.¹ Dies manifestiert sich auch darin, dass das Kardio-MRT in der Mehrzahl der Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) als Diagnostikum empfohlen wird.² Bedeutsame Vorteile der kardialen MRT-Bildgebung sind der strahlungsfreie Untersuchungsvorgang, die gute räumliche Auflösung sowie ein ausgezeichneter Weichteilkontrast.³

Ein wichtiges nicht-invasives Verfahren, um Veränderungen des Myokards bei Patienten zu entdecken, ist das T1 Mapping (engl. T1-Kartierung).⁴ Hierbei werden die quantitativ gemessenen T1 Relaxationseigenschaften des Myokards farbkodiert in einem Bild dargestellt.⁵ Für die Messung der T1 Relaxationszeiten kommen verschiedene Sequenzen zum Einsatz. Bei der aktuell am häufigsten verwendeten Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) Sequenz wurde in verschiedenen Studien eine Herzfrequenzabhängigkeit beschrieben.⁶ Diese Herzfrequenzabhängigkeit kann eine Ungenauigkeit der T1 Relaxationszeit zur Folge haben, welche zu einer Fehldiagnostik verschiedener kardialer Erkrankungen führen kann. Diese unzureichende Diagnostik kann weitere invasive risikobehaftete Eingriffe wie beispielsweise die Endomyokardbiopsie notwendig machen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine neue Sequenz - die bereits im Tiermodell etablierte Multi-Flip-Winkel (MFW) Sequenz – zur Bestimmung der T1 Relaxationszeit anzuwenden, um T1 Relaxationszeiten unabhängig von der Herzfrequenz zu messen und somit Fehldiagnostiken bei hohen Herzfrequenzen in Zukunft zu minimieren.⁷

Die Grundlagen dieser komplexen Messtechnik und deren mögliche Anwendungsgebiete werden in der Einleitung beschrieben. Zum Ende der Einleitung werden die Ziele der Studie ausführlich erläutert.

1.1. Magnetresonanztomographie – Grundlagen

1.1.1 Die medizinische Entwicklung des Kardio- MRT

Nach der Etablierung des Ultraschalls in den 1950er Jahren und des Computertomographen (CT) in den 1970er Jahren, begann die Geschichte des Magnetresonanztomographen (MRT) in der Mitte der 1970er Jahre.⁸ 1974 entwickelten unabhängig voneinander Paul Lauterbur und Peter Mansfield die NMR (*Nuclear Magnetic Resonance* deutsch: Kernspintomographie) Technik, die heute unter dem Begriff des MRT bekannt ist.⁹ Die erste klinische Anwendung dieser Technik fand ab Ende der 1980er Jahre statt und hat sich seitdem durchgesetzt.¹⁰

Diese vorliegende Arbeit bezieht sich im speziellen auf die MRT Aufnahmen des Myokards - das Kardio MRT -, welches zuerst 1981 von Robert C. Hawkes versuchsweise genutzt wurde.^{9,11} Darauf aufbauend wurde das kardiale MRT so weiterentwickelt, dass spezielle Aufnahmen von der Funktion und dem Aufbau des Herzens möglich wurden.^{12,13} Heutzutage gehört das Kardio-MRT zu einem zentralen Diagnostikum und ist dementsprechend ein integraler Bestandteil in der Patientenbetreuung.¹⁴

1.1.2 MRT-Physik

Spins

Die Magnetresonanztomographie nutzt bestimmte magnetische Eigenschaften eines Untersuchungskörpers aus, um Informationen zu gewinnen, nachdem ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt wurde. Der Magnetismus eines Körpers wird dabei durch den sogenannten Spin (deutsch: Drehung, Rotation), was einen eigenen Drehimpuls verschiedener Teilchen, beispielsweise von Protonen, ist, generiert.¹⁵ Wasserstoffprotonen (¹H) im Körper des zu untersuchenden Probanden oder Patienten sind das Informationssubstrat beim MRT. Wasserstoffprotonen (¹H) sind zum einen selbst magnetisch und zum anderen weisen sie das soeben genannte Spin-Verhalten auf, bei dem sie sich um ihre eigene Achse und in alle Richtungen drehen können.^{15,16} Im Folgenden werden die Ausrichtungen der Spins näher erläutert.

Die mögliche Anordnung der Wasserstoffprotonen (im Hauptmagnetfeld (B₀)) wird in der **Abbildung 1** veranschaulicht.

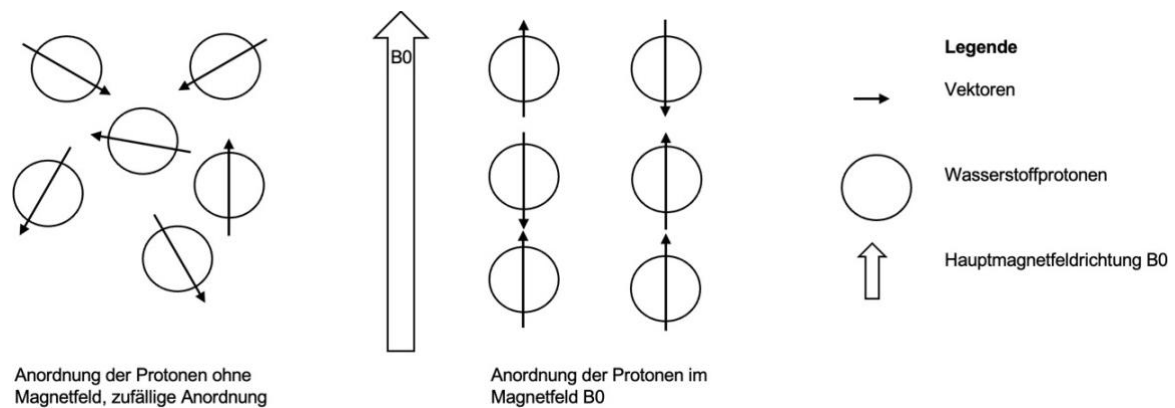


Abb. 1

Zufällige Anordnung der Wasserstoffprotonen sowie die Anordnung der Wasserstoffprotonen im Magnetfeld B_0 . Es wird unterschieden zwischen Vektoren, Wasserstoffprotonen und der Hauptmagnetfeldrichtung B_0 . Links zeigt sich die zufällige Anordnung der Protonen ohne Magnetfeld, in der Mitte zeigt sich die parallele und antiparallele Anordnung im Magnetfeld - modifiziert nach Robert A. Pooley et al. (2005)¹⁷

In der **Abbildung 1** wird das ungerichtete Verhalten der Wasserstoffprotonen vor der Entstehung des Magnetfeldes in statistisch zufällige Richtungen dargestellt (links im Bild). Nach der Erzeugung des magnetischen Feldes B_0 , richten sich die Vektoren der Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper in eine parallele oder antiparallele Richtung zum Magnetfeld aus. Parallele Vektoren zeigen mit der Pfeilrichtung in die gleiche Richtung wie das Magnetfeld B_0 . Von den parallel verlaufenden Spins werden die gegensätzlich also antiparallel verlaufenden Spins abgezogen. Hieraus ergibt sich eine Summe von Vektoren, die für das MRT-Bild von wesentlicher Bedeutung sind.¹⁶ Die Bewegung der Wasserstoffprotonen wird grundlegend vom Magnetfeld beeinflusst, dessen Einheiten in Tesla gemessen wird.^{18,19}

Aufbau des MRT-Geräts

Für die Darstellung des Aufbaus des MRT-Gerätes auf einer physikalischen und räumlichen Ebene, wird im folgenden Absatz auf zwei schematische Abbildungen (**Abbildung 2 und Abbildung 3**) zurückgegriffen. Diese zeigen die Grundsätze der Bildentstehung im MRT-Gerät auf, die auf mehreren physikalischen Prozessen im Magnetfeld basieren.

Die erste Abbildung (**Abbildung 2**) zeigt ein Koordinatensystems mit den x, y und z Achsen, die im Bezug zum MRT-Gerät ausgerichtet sind, dar.

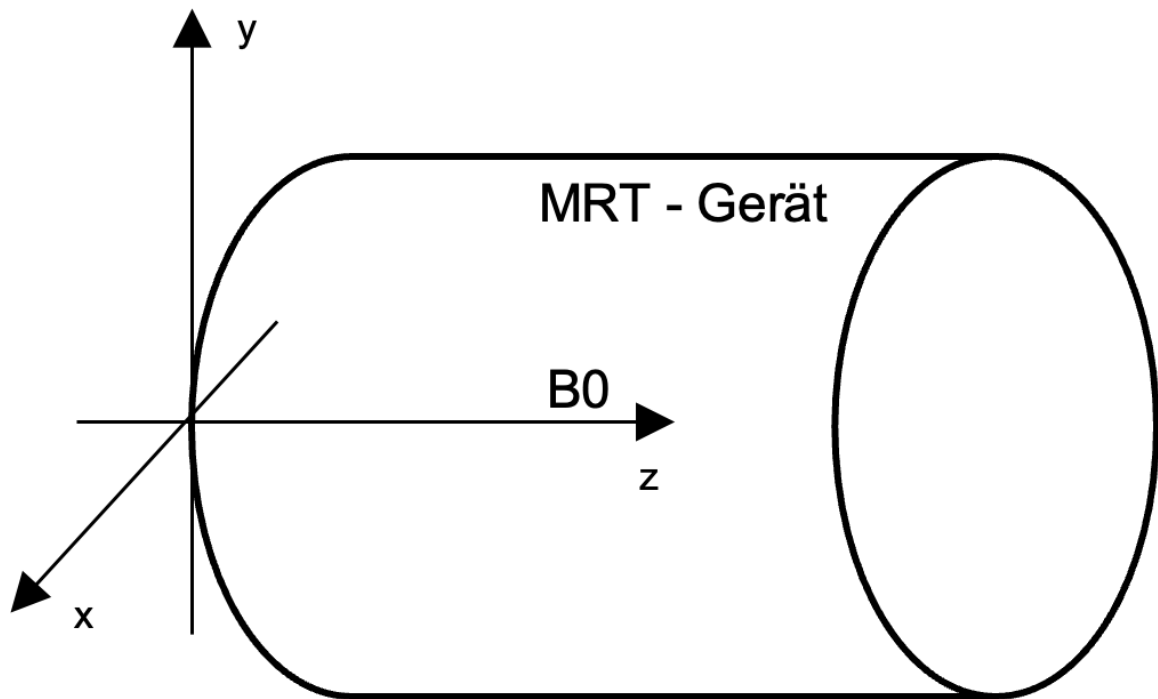


Abb. 2:

In der Mitte ist das MRT-Gerät als Röhre dargestellt, die MRT-Achsenbezeichnungen x,y,z im Bezug zum MRT sind eingezeichnet und markiert, das Hauptmagnetfeld B_0 zeigt in Richtung der horizontal angeordneten z Koordinate – modifiziert nach Ridgway et al. (2010)¹⁸

Legende: B_0 = Hauptmagnetfeld

Das MRT-Gerät ist als Röhre dargestellt. Die horizontal ausgerichtete z -Achse verläuft in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 im MRT-Gerät.¹⁸ Diese Darstellung hilft dem Betrachter bei der räumlichen Orientierung zwischen dem MRT-Gerät, der Magnetfeldausrichtung und dem darin liegenden Patienten zu erkennen.

Ein integraler Bestandteil des Magnetresonanztomographen sind die Spulen. Der folgenden schematische Abbildung (Abbildung 3) sind die Abfolge der magnetischen Felder sowie die verschiedenen Spulen, orientierend an der Patientenposition in dem Magnetresonanztomographen, zu entnehmen.

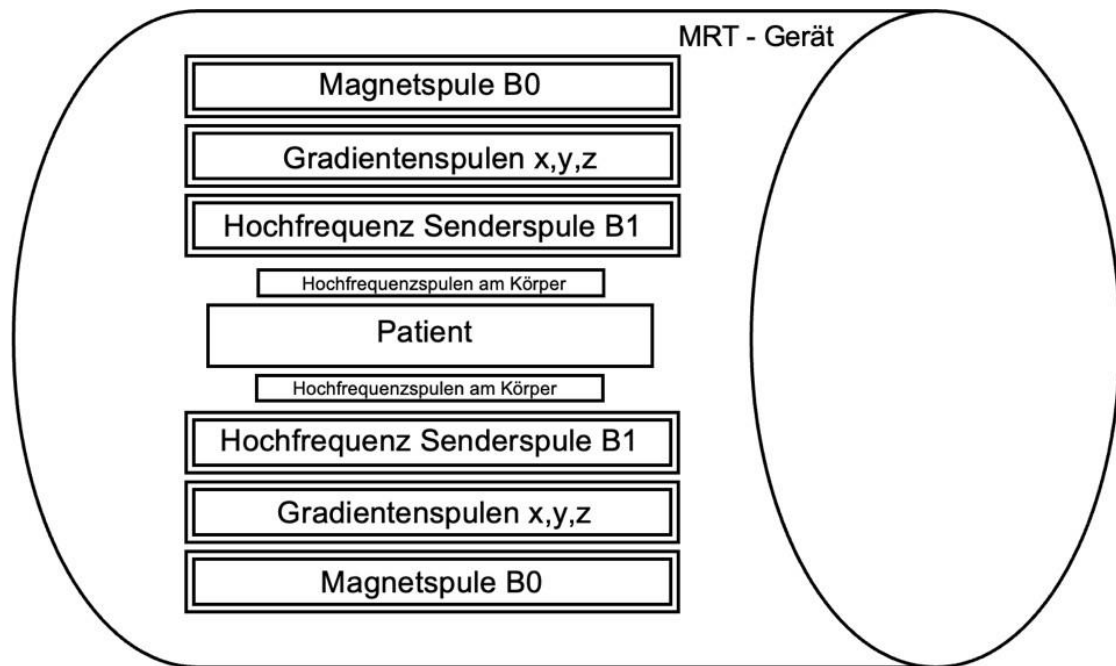


Abb. 3

Spulenaufbau im MRT in Relation zur Patientenposition, das MRT-Gerät ist als Röhre dargestellt. Die Patientenposition ist in der Mitte eingezeichnet und die Spulen innerhalb des MRT-Geräts schematisch dargestellt -modifiziert nach Ladd, Mark E. et al (2018)²⁰

Legende: B0 = Hauptmagnetfeld; B1 = Hochfrequenzfeld

Die Magnetspulen B0 erzeugen kontinuierlich das Hauptmagnetfeld, welches auf der z-Achse verläuft, und zu einer Ausrichtung der Kernspins im Körper des Patienten führt. Anschließend stellen die drei Gradientenspulen, die entlang der drei Achsen (x, y, z) verlaufen, die Gradientenfelder her. Die Gradientenfelder sind zeitlich variabel und von dem jeweiligen Ort auf der Achse abhängig.^{20, 21} Die Gradientenfelder bieten somit die Möglichkeit einer Ortskodierung, indem sie ein lokales Magnetfeld erstellen, dem das Signal dem gemessenen Ort zugeordnet werden kann.²² Schließlich ist es erforderlich die Hochfrequenzsenderspule in Kombination mit der Hochfrequenzempfangsspule zu verwenden, um das Hochfrequenzfeld B1 zu erzeugen. Diese beiden Spulen befinden sich nah am Patientenkörper.^{20,21}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das MRT-Gerät eine Spin-Ausrichtung der Wasserstoffprotonen des Patientenkörpers im Magnetfeld erzeugt. Die Ausrichtung wird dann durch Hochfrequenzspulen bewusst verändert und räumlich durch Gradientenfelder modifiziert. Die angeregten Magnetwellen werden von Empfangsspulen erfasst und

verschiedenen Schichten des Probandenkörpers zugeordnet, wodurch ein MRT-Bild sowie eine räumliche Orientierung entsteht.²²

1.1.3 MRT-Messung

Längsmagnetisierung/ Longitudinale Magnetisierung (z Ebene)

Unter der so genannten Längsmagnetisierung versteht man die Rotation der Spins des Patientenkörpers im Magnetfeld in der parallelen oder auch antiparallelen Ausrichtung zum Hauptmagnetfeld B_0 .²³

Die parallele und antiparallele Anordnung der Wasserstoffprotonen im Hauptmagnetfeld (B_0) wird in der **Abbildung 1** mittig im Bild veranschaulicht. Je höher die Intensität des Magnetfeldes ist, desto schneller bewegen sich die Protonen in einer Präzisionsbewegung, die auch als Larmorfrequenz bekannt ist. Gleichzeitig ordnen sich umso mehr Spins parallel zum Magnetfeld an, desto stärker das Magnetfeld ausgeprägt ist.¹⁶

Quermagnetisierung/ Transversale Magnetisierung (x/y Ebene)

Durch die Präsenz einer Längsmagnetisierung allein wird noch keine bildliche Darstellung mithilfe der Magnetresonanztomographie erstellt. Vielmehr entsteht diese bildliche Darstellung erst durch den zusätzlichen Vorgang der Quermagnetisierung. Von einer solchen Quermagnetisierung ist auszugehen, wenn das Körpergewebe durch einen hochfrequenten Radiofrequenzimpuls angeregt wird. Hierdurch wird der Vektor um 90° gedreht, und das erzeugte Signal kann so von der Empfangsspule aufgenommen werden.¹⁶

Nachdem das Gewebe durch diese Längs- (longitudinal) und Quermagnetisierung (transversal) angeregt wurde, erfolgt parallel der zugehörige Prozess der T1 und T2 Relaxation.²⁴

1.1.4 Der Relaxationsbegriff im MRT

T1 Relaxationszeit – Wiederherstellung der Längsmagnetisierung

Die Spins haben die Tendenz, dass sie nach der Anregung in die Quermagnetisierung wieder in die Längsmagnetisierung zurückkehren. Die Zeit, die sie bis zu einer 63-prozentigen Längsmagnetisierung benötigen, definiert man als die T1 Relaxationszeit.¹⁶ Der

Längsvektor nimmt dementsprechend zu und es ergibt sich eine sogenannte longitudinale Relaxation.²⁵ Diese Energieabgabe nach Außen, die Zunahme der Längsmagnetisierung, nennt man auch Spin-Gitter-Relaxation oder T1 Relaxationszeit.¹⁵

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung des Prozesses der beschriebenen T1 Relaxation.

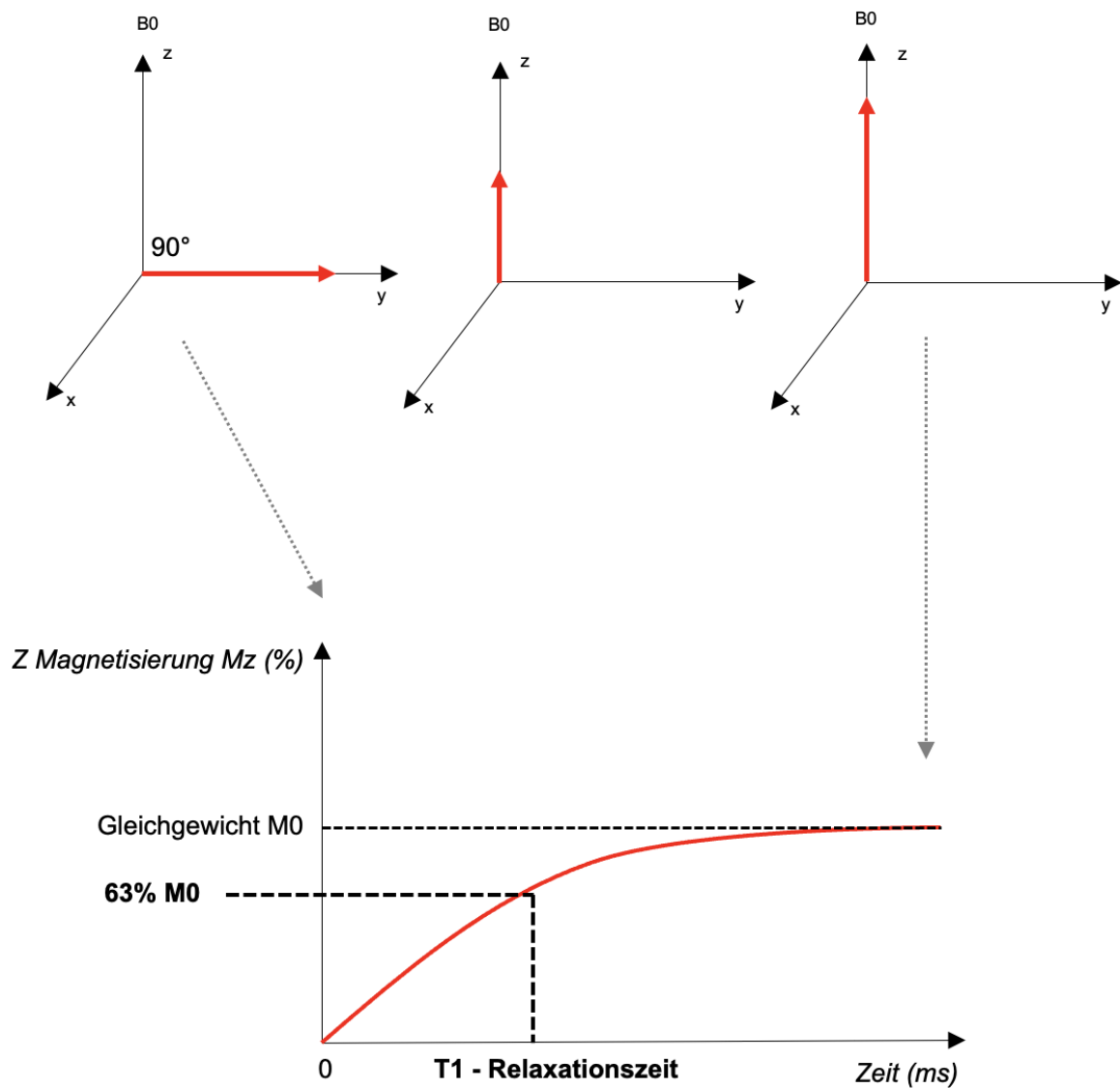


Abb. 1

Erhaltung der T1 Relaxationszeit, nach Erhalt der 63-prozentigen Längsmagnetisierung. Die drei Achsenmodelle oben zeigen die Rückkehr in die Längsmagnetisierung in Richtung des Magnetfeldes B_0 bzw. der z-Achse = M_z Magnetisierung auf der z-Achse. Das rechte und linke

Achsenmodell zeigen mit dem Pfeil auf den dazu einhergehenden Abschnitt auf der Kurve in dem Diagramm unten – modifiziert nach Ridgway, John P. et al. (2010)¹⁸

Legende: B_0 = Hauptmagnetfeld; ms = Millisekunden

In der **Abbildung 4** wird verdeutlicht, wie die T1 Relaxationszeit nach dem 90° Anregungspuls durch die 63-prozentig erhaltene Längsmagnetisierung erreicht wird. Hierbei beschreibt M_0 die Magnetisierung, die die Protonen schon vor der Anregung hatten (die 100-prozentige Längsmagnetisierung) und beschreibt M_0 63 % den Zustand der Magnetisierung, bei der eine 63-prozentige Längsmagnetisierung besteht.

Die T1 Relaxationszeit wird bei der 63-prozentigen Längsmagnetisierung auf der z-Achse in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 bestimmt.

Eine vollständige Rückkehr in den Zustand der Längsmagnetisierung ist nach fünf T1 Relaxationszeiten erfolgt.²³

Durch die spezielle Eigenschaft, dass unterschiedliches Gewebe unterschiedlich lange für diesen Prozess benötigt, wird eine Differenzierung dieser Gewebe durch das MRT ermöglicht.¹⁶ Beispielsweise besitzen Wasser und Fett T1 Relaxationszeiten, die zwischen 100 und 2000 ms lang sind. Im Rahmen dieser Relaxationszeiten weist Wasser wiederum eine im Gegensatz zu Fett verlängerte T1 Relaxationszeit auf. Ein zusätzlicher Unterschied zeigt sich in der visuellen Darstellung des MRT-Bildes. Dieses Phänomen lässt sich anhand des Mediums Wasser und Fett verdeutlichen. Dabei stellt sich Wasser auf dem MRT-Bild als eine dunkle Abbildung dar, während Fett aufgrund der kürzeren T1 Relaxationszeit heller erscheint.²⁶ In der Regel geht entzündetes Gewebe mit einem Anstieg des Wassergehalts einher. Aufgrund der charakteristisch höheren Relaxationszeit von Wasser, wie zuvor ausführlich beschrieben, verlängert sich somit die T1 Relaxationszeit bei entzündeten Gewebe.^{27,28}

Die T1 Relaxationszeitwerte sind darüber hinaus auch von der Feldstärke des MRT abhängig. Vor diesem Hintergrund sind native T1 Relaxationszeiten, die bei einer Feldstärke von 3 Tesla gemessen werden, höher als die gemessenen T1 Relaxationszeiten bei 1,5 Tesla. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die T1 Relaxationszeit mit zunehmender Feldstärke ansteigt.²⁹

Zudem hängen die T1 Relaxationszeiten von der verwendeten Sequenz ab mit der sie gemessen wurden (beispielsweise der MOLLI oder der MFW Sequenz), der Phase der Herzaktion (Systole vs. Diastole) und dem Ort im Myokard an dem die T1 Werte gemessen werden (beispielsweise Basal, Apikal oder Mittventrikulär).³⁰

T2 Relaxationszeit – Auflösung der Quermagnetisierung

Im Gegensatz zur T1 Relaxationszeit, die mit der Zunahme des Längsvektors beschrieben wird, beruht die T2 Relaxationszeit auf der Abnahme des Quervektors und wird auch transversale Relaxation genannt.³¹ Der Zeitpunkt wiederum, ab dem der Quervektor um 63 % abgenommen hat, definiert man als die T2 Relaxationszeit. Die Abnahme des Quervektors also die T2 Relaxation wird auch Spin-Spin-Relaxation genannt.³²

Als weiteren Unterschied zur T1 Relaxationszeit ist die T2 Relaxationszeit nicht von der Stärke des Magnetfelds abhängig. Gemeinsam mit der T1 Zeit weist die T2 Relaxationszeit eine Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften auf. Beispielsweise ist bei Fett eine kürzere und bei Wasser eine längere T2 Relaxationszeit festzustellen.¹⁶

Im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie wird die T2 Relaxationszeit unter anderem zur Diagnostik von Myokardödemen genutzt. Aufgrund des mit der Entzündung einhergehenden erhöhten Wassergehaltes weist ein Myokardödem ebenso eine verlängerte T2 Relaxationszeit auf und stellt sich in den Bildern als hyperintenses Signal dar.³³

1.2 Grundlagen des Kardio MRT

1.2.1 Grundlagen für die Bildgebung des Myokards

Das Myokard kann man in zelluläre sowie extrazelluläre interstitielle Kompartimente aufteilen.³⁴ Zum Großteil bestehen die zellulären Komponenten aus Kardiomyozyten, Fibroblasten und dem dort vorhandenen Gefäßsystem.³⁵ Im physiologisch intakten Myokard ist das Verhältnis zwischen diesen Komponenten genauestens geregelt, daher können schon geringfügige Verhältnisänderungen die Herzfunktion beeinträchtigen.³⁶

Beispielsweise kann eine kardiale Erkrankung einen fibrotischen Umbau am Herzen verursachen, welche dann auch die extrazellulären Anteile des Myokards verändert.

Mittels T1 Mapping (deutsch: T1 Kartierung) kann dann diese Fibrosierung, also die Veränderung der zellulären Komponenten, im Rahmen der T1 Relaxationszeit abgebildet und berechnet werden.³⁷ Durch diese Methode kann, beispielsweise bezogen auf die T1 Relaxationszeiten, Gewebe voxelweise visuell quantifiziert werden kann.^{38, 39} Voxel beschreibt in diesem Zusammenhang die dreidimensionale Bildauflösung.²²

Dieser Vorgang der bildlichen Darstellung der T1 Relaxation in Gestalt des T1 Mappings läuft folgendermaßen ab: Es werden mehrere Bilder vom Herzen erstellt und für jedes einzelne Pixel in diesem Bild wird eine T1 Relaxationszeit errechnet, um daraus die T1 Zeit für das umliegende Gewebe abzuschätzen.⁴⁰ Diese Bilder sollten immer im gleichen Herzzyklus aufgenommen werden, da man ansonsten nicht von T1 Mapping, sondern der T1 Zeiten Messung spricht.⁴⁰

In diesen Maps werden die T1 Relaxationszeiten anhand verschiedener Farben bildlich angezeigt.⁴¹ Diese Farben dienen vor allem der Visualisierung der Höhe der T1 Relaxationszeiten in dem zu untersuchenden Gewebe. In der Zusammenschau ergibt sich ein übersichtliches Bild im Rahmen dieser beschriebenen T1 Map.

1.2.2 Regionale Messung in der T1 Map

Das Myokard kann in sogenannte Regionen von Interesse (*Regions of Interest*, „ROIs“) eingeteilt werden, um die Auflösung des MRT-Bildes optimal zu nutzen und die Messzeit zu reduzieren.⁴² Diese Aufteilung ermöglicht es dem Untersucher die T1 Relaxationszeit einer spezifischen kleinen Fläche einer anatomischen Region zu messen.⁴³

Für die Untersuchung anatomischer Regionen im linken Ventrikel, wird häufig das 16- oder 17-Segment Modell der American Heart Association (AHA) verwendet, das als standardisierte Myokardsegmentierung in der kardiologischen MRT-Untersuchung bekannt ist.⁴⁴ Diese Aufteilung dient auch der Myokard Segmentierung, die in dieser Studie genutzt wurde.

Diese angesprochene Segmentierung des 16-Segment Modells unterteilt das Herz in folgende Abschnitte: sechs basale Abschnitte (Segment 1-6), sechs mittventrikuläre Abschnitte (Segment 7-12) und vier apikale Abschnitte (Segment 13-16).⁴⁵ Im 17-Segment Modell wird als das 17. Segment der Apex des linken Ventrikels beschrieben.

Diese Aufteilung wird in der **Abbildung 5** visualisiert, und besteht aus drei Ebenen von Ringen, die auch als sogenanntes „Bull’s Eye“ beschrieben werden.

Nr.	Segment
Basale Segmente	
1	Basal Anterior
2	Basal Anteroseptal
3	Basal Inferoseptal
4	Basal Inferior
5	Basal Inferolateral
6	Basal Anterolateral
Mittventrikuläre Segmente	
7	Mittanterior
8	Mittanteroseptal
9	Mittinferoseptal
10	Mittinferior
11	Mittinferolateral
12	Mittanterolateral
Apikale Segmente	
13	Apikal Anterior
14	Apikal Septal
15	Apikal Inferior
16	Apikal Lateral

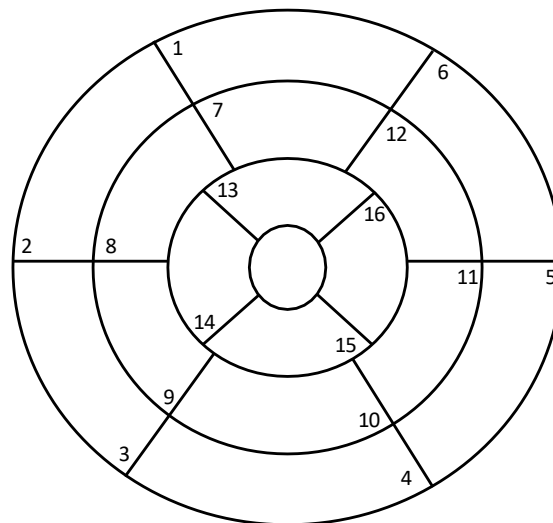


Abb. 2

Das 16 Segment „Bull’s Eye“ Modell der American Heart Association, mit den Beschriftungen der basalen, mittventrikulären und apikalen Segmente; Auf der linken Seite werden die Segmente 1-16 in ihren anatomischen Gruppen basal, mittventrikulär und apikal benannt. Auf der rechten Seite werden in einer „Bull’s Eye“ Ansicht die regionalen Segmente anatomisch dargestellt, von außen nach innen basal zu mittventrikulär zu apikal - modifiziert nach der American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging et al. (2002)⁴⁶

Die Ringe lassen sich folgendermaßen beschreiben: der äußere Ring spiegelt die basalen Segmente wider, der mittlere Ring die mittventrikulären und der innere Ring die apikalen Segmente. Dies zeigt laut AHA die genannten Segmente des linken Ventrikels in der Längsachse des Herzen.⁴⁶

Abgesehen von den basalen, mittventrikulären und apikalen Segmenten kann man das „Bull’s Eye“ durch die Unterteilung in septal (links) und lateral (rechts) unterteilen.

1.3 Mögliche Sequenzen für die Bestimmung der T1 Relaxationszeit

1.3.1 MOLLI – Modified Look Locker Inversion Recovery – der Standard

Im Jahr 2004 entwickelten Messroghli et al. eine MRT Sequenz namens Modified Look Locker Inversion Recovery Methode (MOLLI), die die Abschätzung der T1 Relaxationszeiten im Myokard ermöglichte.⁴⁷ Diese MOLLI Sequenz hat sich mittlerweile als Standardverfahren zur Messung myokardialer T1 Zeiten anhand von T1 Maps etabliert.³⁴ Die MOLLI misst die T1 Zeiten während des Atemanhaltens des Patienten bei siebzehn aufeinanderfolgenden Herzschlägen.³⁰

Daraus folgend wurden weitere Sequenzen entwickelt, die von der MOLLI Sequenz abgewandelt wurden – beispielsweise *short* MOLLI (shMOLLI), *Saturation Recovery Single-Shot Acquisition* (SASHA) oder *Saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery* (SAPPHIRE), wobei SASHA und SAPPHIRE eine geringere Präzision der Messungen aufweisen.⁴⁸

Die MOLLI beinhaltet schon in ihrem Namen die Inversion-Recovery Sequenz mit einer Vorschaltung eines 180° Impulses die Längsmagnetisierung anregt. Die Zeit von dem 180° zum 90° Impuls nennt man Inversionszeit (TI), die je nach Länge den Bildkontrast ändert.⁴⁹ Die MOLLI schätzt nach jeder Inversion die Relaxationszeitenkurve der Längsmagnetisierung nach verschiedenen Inversionszeiten ab, wodurch dann wieder Bilder mit verschiedenen Inversionszeiten erstellt werden. Diese wiederum ermöglichen eine Abschätzung der T1 Relaxationszeiten.³⁴ Die T1 Zeiten werden also eher abgeschätzt als

gemessen und können dementsprechend je nach MRT-Feldstärke, nach Auswertungssoftware oder Pulssequenz abweichen.³⁴

Als Nachteil der MOLLI Sequenz wurde in mehreren Studien eine Herzfrequenzabhängigkeit beschrieben.^{6,50}

1.3.2 MFW - Multi-Flip-Winkel – ein neuer Ansatz

Der Flip-Winkel ist der Winkel um den der Spin nach einem Radiofrequenz-Impuls in Längsmagnetisierungsrichtung, abweichend rotiert.⁵¹

Die Multi-Flip-Winkel Sequenz stellt einen neuen Ansatz im Bereich des myokardialen T1 Mapping dar. Der Methode eigen ist die Verwendung mehrerer, unterschiedlicher Flip-Winkel Auslenkungen, anders als bei der MOLLI Sequenz, welche nur einen Flip-Winkel verwendet. Ziel der Kombination der Flip-Winkel ist die Erstellung einer T1 Map. Dabei wird eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet.⁵² Durch die Anregungen mit geringem Flip-Winkel ergibt sich eine hohe 3D-Auflösung.⁵³ Die MFW Sequenz hat zudem den Vorteil, dass sie mit schnellen Scanzzeiten ein hochauflösendes Bild erstellt.⁵²

Diese Gradienten-Echo-Sequenz nennt man FLASH Sequenz (Fast Low Angle Shot Sequenz). Diese hält die Repetitionszeit kurz und konstant.⁵⁴ Die FLASH Sequenz ist eine gespoilerte Gradienten-Echo-Sequenz. „Spoiling“ (engl. Plündern) in diesem Zusammenhang bedeutet, dass sie absichtlich das verbliebene Quermagnetisierungssignal zerstört, das bei vorherigen Anregungen noch „übrig“ geblieben war, um die Längsmagnetisierung nutzen zu können.⁴⁹ Hierdurch kann ein T1- oder T2-gewichtetes Bild erstellt werden.⁴⁹ Diese wird in Kombination mit einem feststehenden DESPOT1 (*Driven Equilibrium Single-Pulse Observation of T1*) Algorithmus mit verschiedenen Flip-Winkeln angewendet.⁵⁵ DESPOT1 wird aus mehreren gespoilerten Gradienten-Echo-Bildern (SPGR, *Spoiled Gradient Recalled Echo*) berechnet, die mit unterschiedlichen Flip-Winkeln bei gleicher Repetitionszeit erstellt wurden.⁵⁶ Deoni und Kollegen haben beschrieben, wie man aus den Mittelwerten der DESPOT1-Analyse die T1 Zeit abschätzen kann.⁵⁷

Coolen und Kollegen haben in einer ersten Studie mit Mäusen hiermit eine Technik gefunden, mit der auch bei hohen Herzfrequenzen wie bei Mäuseherzen eine T1 Map erstellt werden kann.⁵⁴ Begonnen wurde in der Studie von Coolen et al. mit einem Flipwinkel von

2°, folgend von 5°, dann 8°, 11° und zuletzt mit einem Flip-Winkel von 14°. Durch diese Winkelabfolge war es in der angesprochenen Mausstudie möglich, homogene T1-Maps des Mäuse-Myokards zu erstellen.⁵⁴

1.4. Gängige Anwendungen der Relaxometrie in der kardiovaskulären Medizin

Im Folgenden werden wichtige Anwendungsgebiete der Relaxometrie anhand der Diagnostik relevanter und komplexer Krankheitsbilder des klinischen Alltags erläutert.

1.4.1. Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, welche häufig im Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Atemwege auftritt. Die Diagnosestellung für diese Erkrankung erfordert komplexe Methoden. Daher bietet das Kardio-MRT unter Zuhilfenahme der „Lake-Louise-Kriterien“ die Methode der Wahl für eine nicht-invasive Diagnostik.⁵⁸ In diesem Zuge erweisen sich sowohl das T1 als auch das T2 Mapping als valide diagnostische Marker. Die T1 und T2 Relaxationszeiten sind aufgrund des Ödems und der Inflammation erhöht.⁵⁹ Zur Diagnose- und Erregersicherung erfolgt bei hochgradigem Verdacht die Endomyokardbiopsie.⁶⁰

1.4.2. Herzinfarkt

Ein akuter Herzinfarkt ist häufig durch eine Ischämie des Herzmuskels gekennzeichnet, welche durch einen Thrombus ausgelöst wird. Das Kardio-MRT kann mit der T1 und T2 Relaxationszeit zwischen akuten und älteren Myokardinfarkten differenzieren. Bei akuten Myokardinfarkten kommt es zu Ödemen, welche sich in einer längeren T1 und T2 Relaxationszeit widerspiegeln. Währenddessen bei älteren Infarkten das Ödem bereits resorbiert wurde, ist die T1 und T2 Relaxationszeit entsprechend kürzer als bei frischeren Infarkten.^{61,62} Diese charakteristischen Erscheinungen ermöglichen es die zeitlichen Ereignisse des Infarktes einzuordnen und den Verlauf radiologisch zu kontrollieren.

Zudem können durch das Stress-MRT Ischämien in den Koronararterien eindeutig bestimmt werden und bietet somit ein wichtiges diagnostisches sowie prognostisches Tool im Rahmen des Myokardinfarktes.

1.4.3. Herzinsuffizienz

Es gibt verschiedenste Gründen für eine Herzinsuffizienz, die in einer Reduktion des Herzzeitvolumens münden.⁶³ Als Kennzeichen gilt die Myokardfibrose. In der Relaxometrie zeigt sich die diffuse Fibrose in einer kürzeren T1 Relaxationszeit.⁶⁴ Die T1 Relaxationszeit hilft zudem, die Pathologie und Pathophysiologie nachzuvollziehen und bietet einen prognostischen Marker der Erkrankung.⁶⁵

1.4.4. Unklare linksventrikuläre Hypertrophien (Amyloidose, M. Fabry etc.)

Eine linksventrikuläre Hypertrophie, welche die Vergrößerung von Gewebe der linken Herzkammer beschreibt, wird primär im EKG nachgewiesen. Zur Untersuchung der Ursache und somit auch der adäquaten Therapie der Hypertrophie ist eine weiterführende Diagnostik unerlässlich. Ursachen für die linksventrikuläre Hypertrophie können myokardiale Speicherkrankheiten wie die Amyloidose oder der M. Fabry sein, welche sich relaxometrisch nachweisen lassen. Während die Amyloidose wie die Myokarditis mit einer erhöhten T1 Relaxationszeit einhergeht, ist bei dem M.Fabry eine verkürzte T1 Relaxationszeit zu beobachten.

1.5 Ziele der Arbeit

Für die Realisierung dieser Studie wurden verschiedene Zielesetzungen formuliert. Den Anstoß für diese Studie bot das Problem, dass die standardmäßig verwendete MOLLI Sequenz spezielle Nachteile, beispielsweise eine Herzfrequenzabhängigkeit der T1 Relaxationszeiten, aufweist. Diese geht mit einer Fehleinschätzung von T1 Zeiten einher.^{66,67}

Aufgrund der Tatsache, dass kardiologische Patienten häufig unter anderem an Vorhofflimmern oder Tachykardien leiden und die Prävalenz für diese Krankheitsbilder zunehmen, war das Ziel auch für diese Patientengruppen eine Sequenz weiterzuentwickeln, die stabile T1 Relaxationszeiten bietet. Die MFW Sequenz bot eine im Forschungsbereich interessante Alternative zur MOLLI Sequenz, da sie insbesondere für diese Problemstellung - schnelle Herzfrequenzen von Mäusen - entwickelt wurde.⁶⁸

Vor diesem Hintergrund verfolgt diese Studie das Hauptziel, eine MFW Sequenz zu entwickeln und zu validieren, die im Unterschied zu der aktuell verwendeten MOLLI Sequenz eine stabilere und robustere Sequenz, vor allem im Hinblick auf tachykarde Herzfrequenzen, darstellt. Die Untersuchungen zu der MFW Sequenz werden mit der aktuell standardmäßig verwendeten MOLLI Sequenz verglichen.

Um potenzielle Veränderung der T1 Zeiten in Relation zur Herzfrequenz zu ermitteln, wurden die Probanden in Ruhe als auch unter Belastung gemessen. Zur Messung unter Belastung wurde ein Antistressball zur Hilfe genommen. Zur Ermittlung werden vier MRT-Messungen pro Proband durchgeführt: die MFW Sequenz in Ruhe und Belastung sowie die MOLLI Sequenz in Ruhe und Belastung. Insgesamt werden somit 80 MRT-Messungen (20 Probanden, mit jeweils vier Messungen) ausgewertet.

Zur Erreichung des Hauptzieles werden weitere Arbeitsziele formuliert. Zunächst muss eine Validierung der MFW Sequenz erfolgen. Hierzu werden Phantommessungen durchgeführt. Nach dieser Validierung der MFW Sequenz konzentrieren sich die nachfolgenden Ziele bereits auf die Messungen am Menschen - 20 junge, anamnestisch gesunde Probanden. In diesem Zusammenhang ist eingangs herauszufinden, ob die MFW Sequenz, die aus dem Tiermodell mit Mäusen stammt, auch auf das menschliche Myokard übertragbar ist. Die nächste Fragestellung betrifft die globale T1 Relaxationszeit der Probanden, welche mit beiden Sequenzen gemessen wird. Im Zusammenhang mit den globalen T1 Relaxationszeiten steht im Fokus die Analyse der Streubreite sowie deren Robustheit der Messwerte. Hierzu sind durchschnittliche T1 Werte zu berechnen. Dies erfolgt, indem T1 Zeiten über alle regionalen Abschnitte des Herzens in den gleichen Probanden mit der MFW und MOLLI Sequenz gemessen werden. Diese werden dann mit aktuellen Studien abgeglichen und in die aktuelle Forschungslage eingeordnet. In Bezug auf die Messungen der beiden Sequenzen zielt die Forschungsarbeit überdies auf eine Untersuchung potenzieller regionaler Unterschiede ab. In diesem Rahmen stellt sich insbesondere die Frage, ob es veränderte T1 Relaxationszeiten zwischen den basalen, mittventrikulären und apikalen Abschnitten gibt und/ oder ob Unterschiede zwischen den lateralen und septalen Abschnitten zu erkennen sind. Hierbei wird für die Unterteilung das 16-Segment-Modell der AHA genutzt. Als weiteren Gegenstand der vorliegenden Arbeit gilt es die Abhängigkeit der MFW Sequenz sowie der MOLLI Sequenz in Bezug auf weitere Charakteristika wie Alter, BMI, Größe und Geschlecht zu untersuchen.

Diese Forschungsarbeit hat somit insgesamt als Ziel mit der MFW Sequenz eine vielversprechende Alternative zur MOLLI Sequenz zu bilden und in Bezug auf verschiedene Abhängigkeitsverhältnisse und Faktoren weitere Einblicke in die Entwicklung der T1 Relaxationszeiten zu gewinnen.

Die zentrale Hypothese der vorliegenden Studie ist, dass die MFW Sequenz herzfrequenzunabhängig valide T1 Relaxationszeiten messen kann und der MOLLI Sequenz in Robustheit und Stabilität nicht unterlegen ist.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät hat dem Studienvorhaben, im Einklang mit der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki, mit der Studien-Nr.: 2020-844 am 30.04.2020 stattgegeben und es für unbedenklich erklärt.

Das kardiale MRT ist für die Probanden eine studienbedingte Untersuchung mit geringster Belastung aufgrund des routinemäßigen Charakters, in welcher diese im klinischen Alltag durchgeführt wird. Zudem stellt die Untersuchung keinen invasiven Eingriff dar und erfolgt ohne Verwendung einer ionisierenden Strahlung oder Kontrastmittelapplikation. Die empfohlenen Richtwerte für die Magnetfelder sowie für die Hochfrequenzfelder wurden nicht überschritten. Die MRT-Untersuchung wurde von einem erfahrenen Kardiologen mit der Zusatzbezeichnung „Kardiale Magnetresonanztomographie“ durchgeführt.

2.2 Die Ein-/und Ausschlusskriterien

Die Merkmale, die die potenziellen Probanden erfüllen und nicht erfüllen sollten sind in den Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt.

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Alter: 18 Jahre - 35 Jahre

Ausschlusskriterien

- Ischämie-typische EKG-Veränderungen mit ST-Streckenhebungen, neu aufgetretenem Linksschenkelblock
- Anstieg der Herzfrequenz unter physischer Belastung < 10 %
- Schrittmacher, Defibrillator, Aneurysmen-Clips, Klaustrophobie
- Fremdkörper (nicht herausnehmbare Piercings), eisenhaltige Tattoos, metallische Implantate
- Schwangere / stillende Frauen
- Alter: < 18 Jahren
- Personen, die gemäß einer gerichtlichen oder behördlichen Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
- Personen, die in einer Abhängigkeits- oder Arbeitsbeziehung zum Prüfer stehen
- Personen mit einer strukturellen Herzerkrankung (wie myokardialen Narben, induzierbare Ischämie oder linksventrikuläre Funktionseinschränkungen)
- Personen mit Symptomen einer Herzerkrankung, wie Dyspnoe, Angina Pectoris oder einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit

2.3 Das Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv bestand aus insgesamt 20 freiwilligen, anamnestisch gesunden Teilnehmern. Um Messunschärfen und Confounder (deutsch: Störvariable) durch Probanden mit kardiologischen Vorerkrankungen auszuklammern, wurden gesunde junge Probanden ausgewählt.

Die Kohorte bestand gleichmäßig aus zehn weiblichen und zehn männlichen Teilnehmern, deren Altersspanne zwischen 22 und 31 Jahren lag. Im Durchschnitt waren die Probanden 25,8 (\pm 2,8) Jahre alt, 1,78 (\pm 0,10) m groß, 69,5 (\pm 11,2) kg schwer und hatten einen BMI von durchschnittlich 21,9 (\pm 2,1) kg/m². Zwei der Probanden berichteten von familiären Herzerkrankungen in der Familie und zwei der Probanden waren Raucher. Alle Probanden waren normgewichtig.

Die Rekrutierung der Probanden für diese Studie erfolgte aufgrund eines Flyers (vgl. **Kapitel 6.1.**), der auf dieses Vorhaben aufmerksam gemacht hat. Dieser Flyer wurde

an der Heinrich-Heine-Universität ausgelegt und sprach somit vor allem Studierende der Universität an. Die Datenerhebung und Messung der Teilnehmer erfolgte in den Jahren 2020 bis 2021.

Die Mindeststichprobengröße der Probanden wurde anhand einer Poweranalyse mit dem Programm G*Power durchgeführt (*non-inferiority*, deutsch: Nichtunterlegenheit),⁶⁹ die in der **Abbildung 6** gezeigt wird.

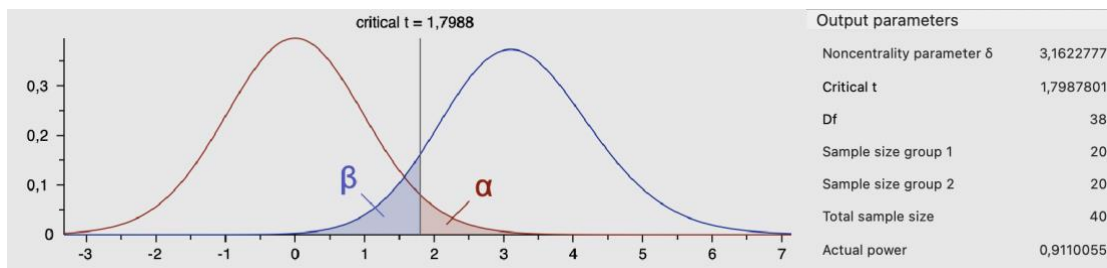


Abb. 3

Berechnung der Mindeststichprobengröße anhand des Programms G * Power 3.1 Manual

Legende: df = degrees of freedom, deutsch: Freiheitsgrade; α = Fehler 1. Art, β = Fehler 2. Art; noncentrality parameter = Nichtzentralitätsparameter; critical t = kritischer t-Wert; Sample size group = Stichprobengruppe, total sample size = Gesamtstichprobengruppe; actual power = Teststärke; rote Linie: Stichprobengruppe 1, blaue Linie = Stichprobengruppe 2

Dies geschah auf Grundlage bestehender, proprietärer Daten, die in der Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Düsseldorf im Bereich des Kardio MRT bereits zu relaxometrischen Studien gewonnen werden konnten.⁷⁰ In dieser Studie wird die gleiche Gruppe an Probanden mit zwei verschiedenen Sequenzen gemessen. Daher sind zwei Probandengruppen für die Berechnung notwendig (Stichprobengruppe eins und zwei). Eine optimale Studiengröße von 20 Probanden je Gruppe wurde errechnet.

2.4 Studienablauf

Diese Studie verfolgt das Ziel, den Herzfrequenzeinfluss auf die standardmäßig verwendete MOLLI Sequenz sowie der neu zu untersuchenden MFW Sequenz zu analysieren.

In der folgenden **Abbildung 7** ist der genaue Ablauf der Studie graphisch dargestellt.

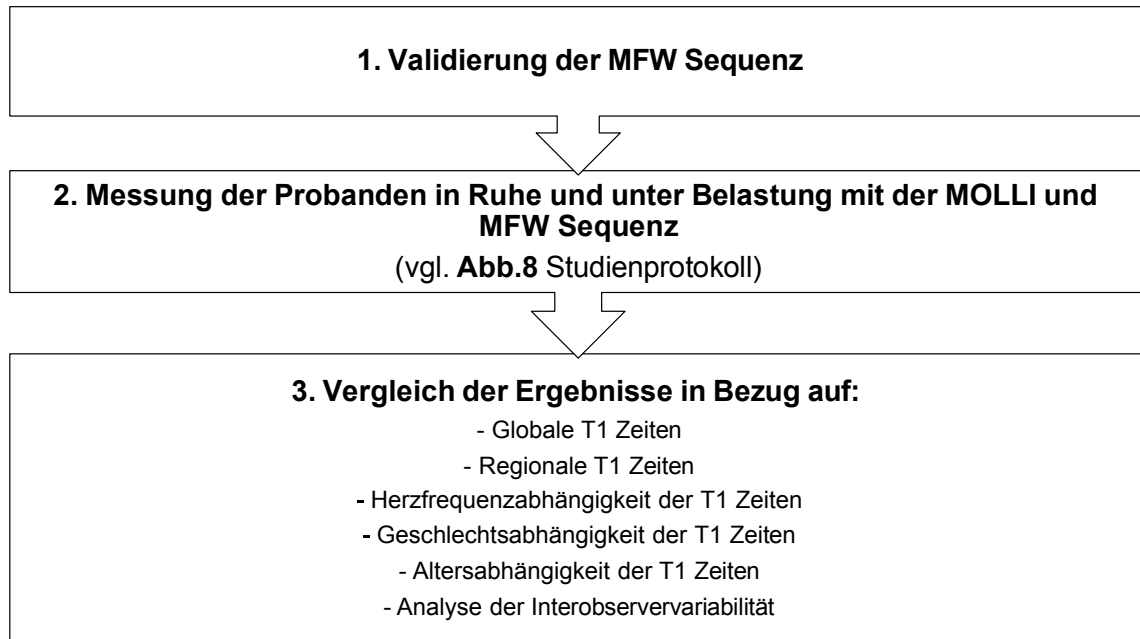


Abb. 4

Studienablauf als Flow Chart, Beschreibung der 3 wichtigsten Schritte in der Zusammenfassung, für den 2. Punkt die Messung der Probanden sollte ein Vergleich mit dem Studienprotokoll in Abbildung 8 stattfinden.

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLL = Modified Look-Locker inversion recovery

Da die MFW Sequenz noch nicht etabliert war, muss diese im ersten Schritt validiert werden. Diese Validierung wird weitergehend unter **Punkt 2.5** beschrieben.

Nach abgeschlossener Validierung werden die Probanden in zwei verschiedenen Zuständen im MRT untersucht – in Ruhe und bei physischer Aktivität unter Zuhilfenahme eines Antistressballes. Der Antistressball wurde als Instrument ausgewählt, da er die Möglichkeit bietet, ohne medikamentöse Intervention die Herzfrequenz während der MRT-Untersuchung zu steigern. Der ausgewählte Antistressball bestand aus MRT-tauglichen Materialien. Das Studienprotokoll wird im Detail in der **Abbildung 8** verdeutlicht.

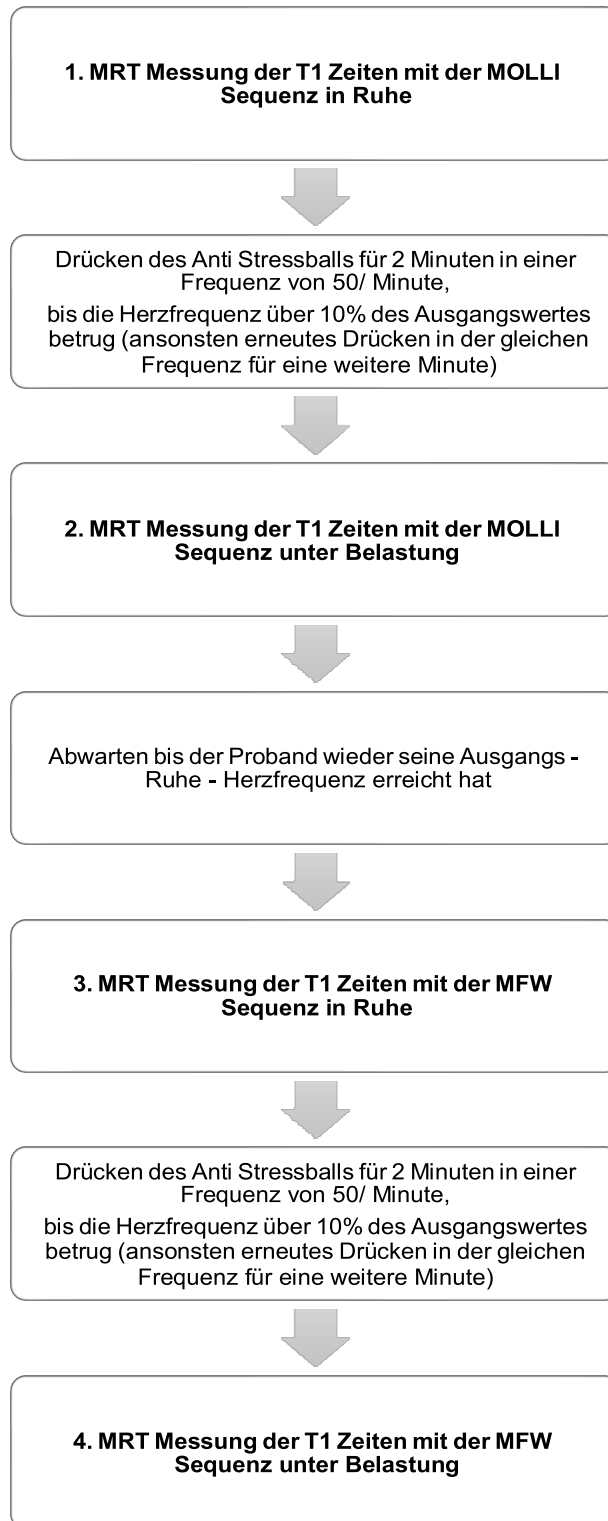


Abb. 5

Studienprotokoll mit dem Ablauf der 4 MRT-Untersuchungen sowie die Abfolge der Ruhe und Belastungszustände für jeden Probanden als Flow Chart

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery; MRT = Magnetresonanztomographie

Nach der Durchführung des Studienprotokolls werden die Ergebnisse, wie in der **Abbildung 7** beschrieben, analysiert. Besonderes Augenmerk liegt hierbei, wie in den Zielen der Arbeit (vgl. **Punkt 1.4**) beschrieben, neben der Herausarbeitung der globalen und regionalen T1 Zeitenmessung der Probanden vor allem in der Untersuchung der Herzfrequenzabhängigkeit der gemessenen T1 Relaxationszeiten. Zudem erfolgt eine Analyse einer möglichen Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit bei der Ermittlung der T1 Relaxationszeiten. Die Interobserver-Variabilität soll die Robustheit der Messungen in dieser Studie überprüfen.

Der in der **Abbildung 8** genannte Punkt „Messung der Probanden in Ruhe und unter Belastung mit der MOLLI und MFW Sequenz“ wird in der **Abbildung 7** in seine einzelnen Bestandteile in Gestalt des folgenden Flowcharts aufgegliedert.

Vor Beginn der Messungen wurde von allen Probanden ein Fragebogen ausgefüllt (**vgl. Kapitel 6.2.**), der Charakteristika wie Größe, Geschlecht, Gewicht und das Alter der Probanden erfasste. Zudem wurde ein kardiovaskuläres Risikoprofil mit der Frage nach Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, erhöhten Cholesterinwerten, Herzerkrankungen in der Familie und Rauchverhalten erstellt. Es folgten ausführliche Informationen über die Studie sowie das Aufklärungsgespräch.

Für die Messungen in Ruhe wurde zu Beginn der Studie die Ausgangsherzfrequenz ermittelt. Für den Vergleich der beiden Sequenzen wurden zuerst mit der MOLLI und anschließend mit der MFW Sequenz begonnen.

Die physische Belastung wurde durch das regelmäßige Drücken eines Antistressballs erreicht. Der Antistressball wurde 100-mal repetitiv über etwa 2 Minuten vor der Messung stark gedrückt. Die Probanden, deren Herzfrequenz 10 % höher als in Ruhe war, wurden dann mit der Belastungssequenz gemessen. Wenn dies noch nicht erreicht war, wurde erneut 50-mal in einer Minute der Ball gedrückt. Die Protokolldauer betrug durchschnittlich 30 Minuten pro Proband.

2.5 MFW-Validierung

Die die Multi-Flip-Winkel Sequenz am Universitätsklinikum Düsseldorf keine etablierte Methode ist, muss als erster Schritt, wie unter **Abbildung 7** beschrieben, diese Sequenz zunächst validiert werden.

Zur Validierung der MFW Sequenz wurde ein experimentelles Phantom mit einer LGE (Nickel (II)-chlorid) Verdünnungsreihe mit aufsteigender Konzentration verwendet. Dieses Phantom dient der Studie zur Überprüfung, ob die MFW Sequenz unter standardisierten Bedingungen valide T1-Relaxationszeiten messen kann. Die wahren T1-Relaxationszeiten können anhand der LGE-Konzentration berechnet und die Sequenzen hieran validiert werden.

Der Grund für die Eichung unter Verwendung von NiCl₂ liegt darin, dass Nickel(II)-chloride über einen großen Konzentrationsbereich eine konstante Magnetisierbarkeit (Magnetische Suszeptibilität) aufweisen.⁷¹ Der Gehalt an Nickel in einer Lösung kann einfach und exakt gemessen werden, wodurch sich Nickelchlorid zu einer sehr geeigneten Referenzsubstanz für die Kalibrierung von Geräten eignet.⁷¹ Zudem sind nickelhaltige Phantome nahezu unabhängig von Temperaturen und Frequenzen und werden für die Messung von T1 Relaxationszeiten im MRT empfohlen.⁷²

NiCl₂ Phantome haben zudem den Vorteil, dass sie den Herzmuskel und das native Blut des Patienten nachahmen können und somit für unsere kardiologische MRT Studie von großer Bedeutung sind.⁷³ Für NiCl₂ Phantome gibt es bereits Studien zu den Konzentrationen und den zugehörigen T1 Relaxationszeiten.⁷⁴

Hierzu wurden in dieser Studie 0,25 – 13,0 mM NiCl₂ Phantome im MRT gemessen und deren jeweilige T1 Relaxationszeit errechnet. Der Aufbau der Phantommessungen mit den Probenröhrchen und der darin enthaltenen NiCl₂-Konzentrationen ist in der folgenden **Abbildung 9** zu erkennen.

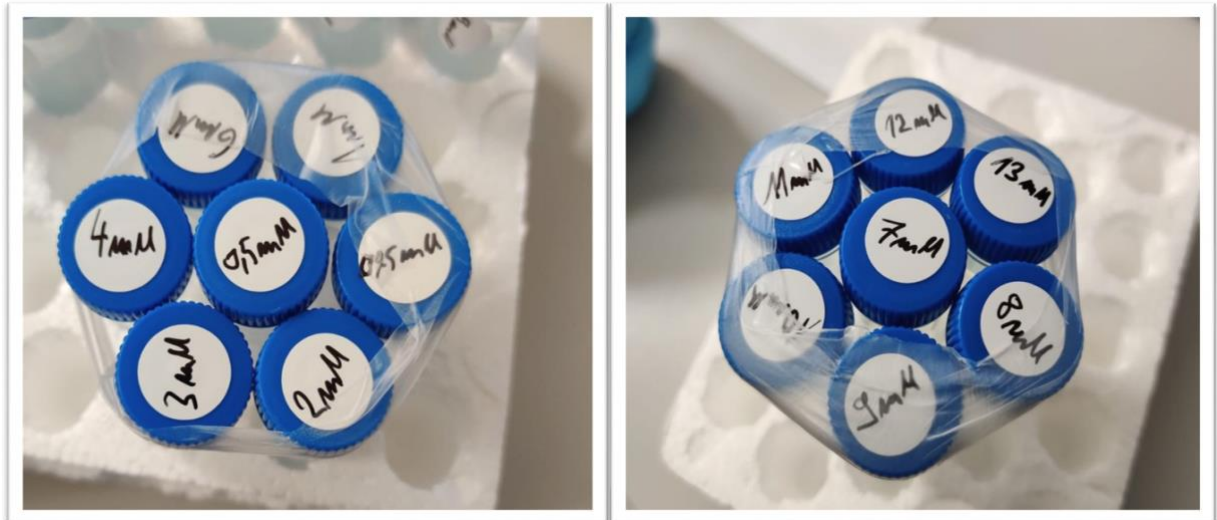


Abb. 6

Phantommessung: Reagenzgläser mit zugehörigen NiCl_2 Konzentrationen in mM, zur Messung im MRT; von 0,25mM – 13mM kreisförmig angeordnet

Legende: mM = Millimolar

Anhand bekannter Konzentrationen und der Literatur entnommener dafür zugehörigen T1 Zeiten wurde die Berechnung der Relaxationszeit mit der Multi-Flip-Winkel Sequenz validiert.^{74,75}

2.6 MRT-Untersuchungsprotokoll

Ein 1.5 Tesla Kardio-MRT (Philips Achieva, Best, Niederlande) ist am Standort der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Uniklinikums Düsseldorf vorhanden und verfügbar.

2.6.1 MOLLI Sequenzspezifikation

Das MOLLI Protokoll bestand aus den Parametern der folgenden **Tabelle 1**.

Tabelle 1

Parameter des MOLLI Protokolls

Parameter	Größe
Field of view (FOV) in mm	256 x 256

Foot to head (FH) in mm	324
Anterior Posterior (AP) in mm	390
Right to left (RL) in mm	44
Echozeit (TE) in ms	1
Repetitionszeit (RT) in ms	0,6
Flip-Winkel in °	35
Schichtdicke in mm	8
Scanzzeit in der Anzahl von Herzschlägen	16

Legende: mm = Millimeter; ms = Millisekunden

2.6.2 MFW Sequenzspezifikation

Das Protokoll der MFW Sequenz wird in der **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2

Parameter des MFW Protokolls

Parameter	Größe
Field of view (FOV) in mm	256 x 256
Foot to head (FH) in mm	320
Anterior Posterior (AP) in mm	320
Right to left (RL) in mm	8
Echozeit (TE) in ms	1,25
Repetitionszeit (RT) in ms	2,5
Flip-Winkel in °	2,5,8,11,14

Schichtdicke in mm	8
Scanzeit in min	12

Legende: mm = Millimeter; ms = Millisekunden

2.7 Sequenzablauf

2.7.1 MOLLI Sequenz

Der Ablauf der MOLLI Sequenz folgt einem 5 (3) 3 Aufnahmeschema: nach einem Inversionspuls werden zunächst über fünf Herzschläge in der diastolischen Phase, während der Patient den Atem anhält, Bilder aufgenommen. Hieran schließt sich eine Ruhephase von drei Herzschlägen an, welche auch als Signalerholung bezeichnet wird. Hieran folgend werden erneut drei Herzschläge gemessen.^{76, 77} Die Bilder können in der Reihenfolge ihrer Inversionszeiten sortiert und in einer Kurve dargestellt werden, woraus eine T1 Map abgeleitet werden kann.⁷⁶

2.7.2 MFW Sequenz

In einer bestimmten Winkelabfolge (2, 5, 8, 11 und 14°) wird ein MRT-Bild erstellt, wodurch eine möglichst homogene T1 Map des Myokards erstellt wird.

Es werden jeweils drei MRT-Bilder des linken Ventrikels analysiert, die in der Diastole aufgenommen wurden.

2.8 Auswertung

Es wurden standardisierte Bewertungsprotokolle ausgearbeitet, anhand derer die beiden Sequenzen von zwei Untersuchern unabhängig voneinander untersucht und ausgewertet wurden. Für beide Sequenzen wurde für jeden Probanden die regionalen 16 Segmente des Herzens mit Hilfe von ROIs analysiert sowie die globalen T1 Relaxationszeiten über den gesamten linken Ventrikel bestimmt.

Dies geschah sowohl für das in Ruhe als auch für das unter Belastung aufgenommene Bild. Es wurden entsprechend pro Sequenz und pro Proband jeweils zwei Bilder analysiert - die Ruhe und Belastung T1 Relaxationszeit.

2.8.1 Auswertung der MOLLI Sequenz

Die MOLLI Sequenz wird mit Hilfe der Software Circle Cardiovascular Imaging Inc. Circle®, Calgary, Canada ausgewertet. Hierdurch wird eine T1 Map vom linken Ventrikel erstellt. Der Untersucher zeichnet die regionale Aufteilung mit Hilfe von ROIs ein.

Wie man in der nachfolgenden **Abbildung 10** erkennen kann, wird die T1 Map farbkodiert dargestellt. Lange T1 Relaxationszeiten haben in dieser Farbkodierung eine hellere Farbe als kurze T1 Relaxationszeiten. Zur Analyse der unterschiedlichen Herzabschnitte können die Konturen in den T1 Maps für die jeweiligen Herzabschnitte manuell eingezeichnet werden.

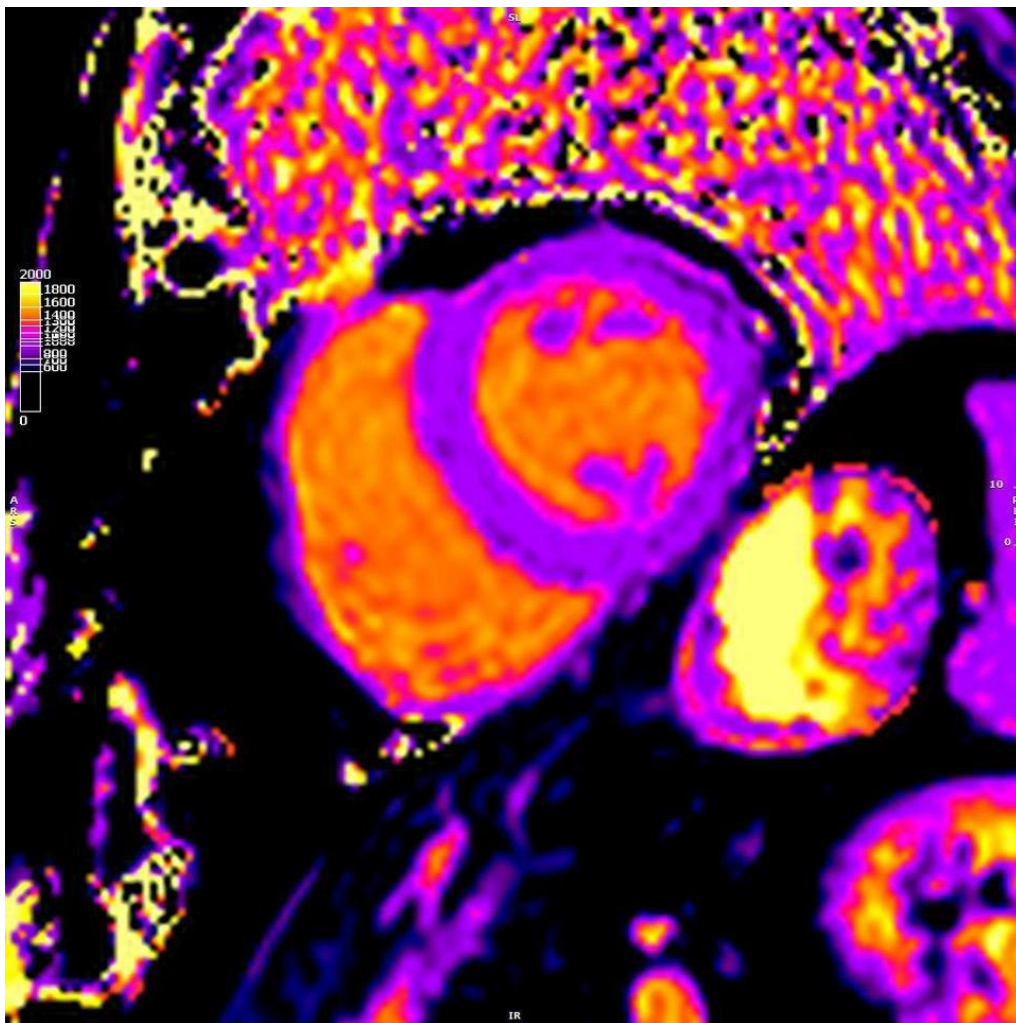


Abbildung 7

MOLLI Sequenz mit einer farbkodierten T1 Map, auf der linken Seite oben im Bild die Legende für die T1 Relaxationszeiten in Millisekunden in ihrer jeweiligen Farbkodierung

2.8.2 Auswertung der MFW Sequenz

Für die MFW Sequenz wurde ein durch ein Arbeitsgruppenmitglied eigens programmierte Auswertungssoftware basierend auf LabView® verwendet. **Abbildung 11** veranschaulicht die Auswertung der MFW Sequenz mit dem beschriebenen Programm. Die linke Seite zeigt das aufgenommene Bild und die rechte Seite die daraus entstandene farbkodierte T1 Map. Unten mittig im Bild sieht man die angegebenen Flip-Winkel. Vergleichbar mit dem Programm Circle® kann mit Hilfe der vorstehenden Auswertungssoftware in der T1 Map ebenfalls für die gewünschte Region die T1 Relaxationszeit analysiert werden.

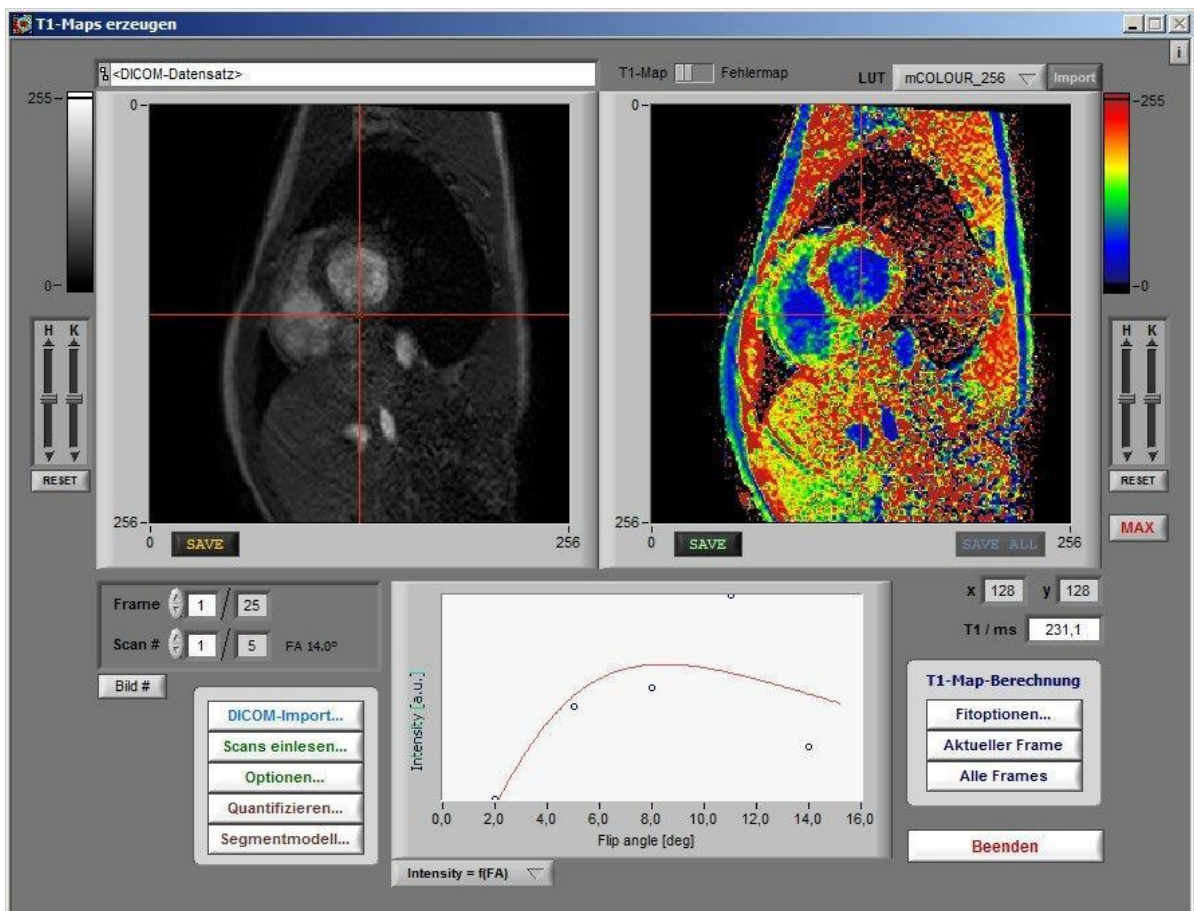


Abb. 8

T1 Mapping mit der MFW Sequenz oben links das native Bild, rechts farbkodierte T1 Relaxationszeiten, unten die jeweiligen Flip-Winkel

2.9 Statistische Auswertung

Die Daten der Studie wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (Version 29) ausgewertet. Variablen, die kontinuierlich sind, werden als Mittelwert

(MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Signifikanz von unabhängigen Stichproben wurde mit dem Student-t-Test oder bei mehr als 2 Variablen mit ANOVA ausgerechnet.

Bei gepaarten Stichproben, beispielsweise die Messungen der T1 Relaxationszeit beim gleichen Probanden in Ruhe und Belastung, wurde der t-test für gepaarte Stichproben verwendet, um signifikante Unterschiede zu erkennen. Zur Untersuchung der Abhängigkeiten unter anderem in Bezug auf das Probandenalter oder die Herzfrequenz der Probanden mit der T1 Relaxationszeit wurde die Korrelationsanalyse anhand des Pearson Tests durchgeführt.

Die Messung der Interobserver-Variabilität wurde unter Zuhilfenahme des Interklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) bei der Korrelationsanalyse der T1 Zeiten zwischen den beiden Untersuchern analysiert. Für die relative Streuung wurde der Variationskoeffizient (CoV) gewählt, um die Standardabweichung in Verhältnis zu dem Mittelwert zu setzen.

Zur Visualisierung der Interobserver-Variabilität wurde ein Bland Altman Plot hinzugezogen. Hier zeigt sich die Differenz zwischen den beiden Untersuchern (Observer 1-Observer 2) auf der y-Achse und den Mittelwerten der T1 Relaxationszeiten ((Observer 1-Observer 2) /2) auf der x-Achse. Die Punkte in dem Bland Altman Plot zeigen die Vergleichspunkte der einzelnen Messungen auf. Der Mittelwert der Differenz zwischen den T1 Relaxationszeiten von Observer 1 und 2 beschreibt die mittlere Linie, wohingegen die obere und untere Linie die Region des 95 % Konfidenzintervalls angibt.

Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert von unter 0,05 bei den statistischen Tests angenommen.

3 Ergebnisse

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie unter Verwendung des in **Abschnitt 2.4** ausführlich beschriebenen Flowchart visualisiert und präsentiert.

3.1 Validierung der MFW Sequenz

Die nachfolgende **Tabelle 3** stellt die Ergebnisse der Phantommessungen dar.

Tabelle 3

Gemessene T1 Relaxationszeiten der NiCl₂ Konzentrationen (0,25mM bis 13 mM) für die Eichung der Studie – Phantommessungen im 1.5 Tesla Kardio MRT (Philips Achieva, Best, Niederlande) am Standort des Uniklinikums Düsseldorf

Konzentration NiCl ₂ in mM	T1 Relaxationszeit in ms
0,25	1989,00
0,5	1454,00
1,0	984,10
2,0	706,00
3,0	496,70
4,0	351,50
6,0	247,13
7,0	175,30
8,0	125,90
9,0	89,00
10,0	62,70
11,0	44,53
12,0	30,84
13,0	21,72

Legende: NiCl₂ = Nickel (II)-chlorid; mM = Millimolar ms = Millisekunden

Die **Abbildung 12** visualisiert den Zusammenhang zwischen der gemessenen T1 Relaxationszeit und der NiCl₂ Konzentration im Rahmen der Phantommessungen in Form einer Kurve.

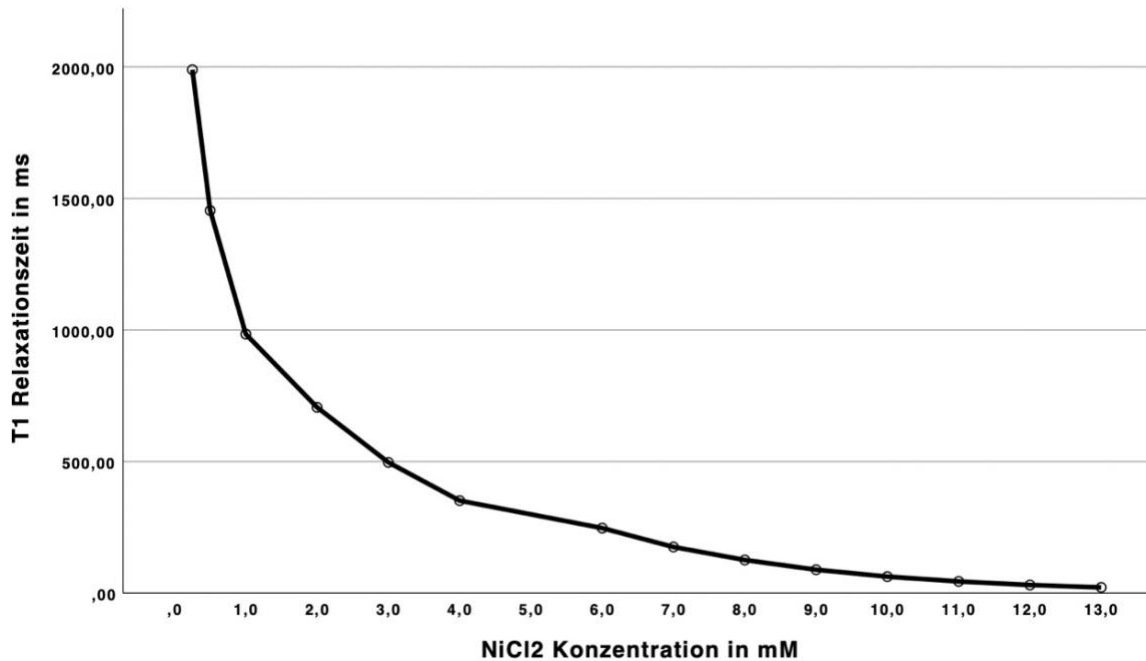


Abb. 9 T1 Relaxationszeit in Bezug auf die NiCl₂ Konzentration in Form einer Kurve, in den Konzentrationen 0,25 bis 13 mM und einer T2 Relaxationszeit in ms von bis zu 2000 ms, Phantommessungen (MRT-Düsseldorf)

Legende: NiCl₂ = Nickel (II)-chlorid; mM = Millimolar ms = Millisekunden

Eine steigende Nickel (II) - Chlorid Konzentration geht mit einer kürzeren T1 Relaxationszeit einher. Weist die niedrigste untersuchte Konzentration von NiCl₂ von 0,25mM noch eine T1 Relaxationszeit von 1989,00ms auf, so zeigt sich bei der in etwa zehnfachen Menge von 2mM bereits ein Abfall der gemessenen T1 Relaxationszeit auf 706,00ms.

Bei der Validierung der Multi-Flip-Winkel Sequenz griff diese Studie auf das bereits im **Kapitel 2.5.** ausführlich beschriebene experimentelle Phantom mit einer LGE (Nickel (II)-chlorid) Verdünnungsreihe mit aufsteigender Konzentration zurück.⁷⁴

In der folgenden **Abbildung 13** wird die Similarität in einem Graphen optisch veranschaulicht, indem die soeben genannten Daten von Thangavel et al. mit den Daten aus der hiesigen Studie in einem Graphen verglichen werden.⁷⁴

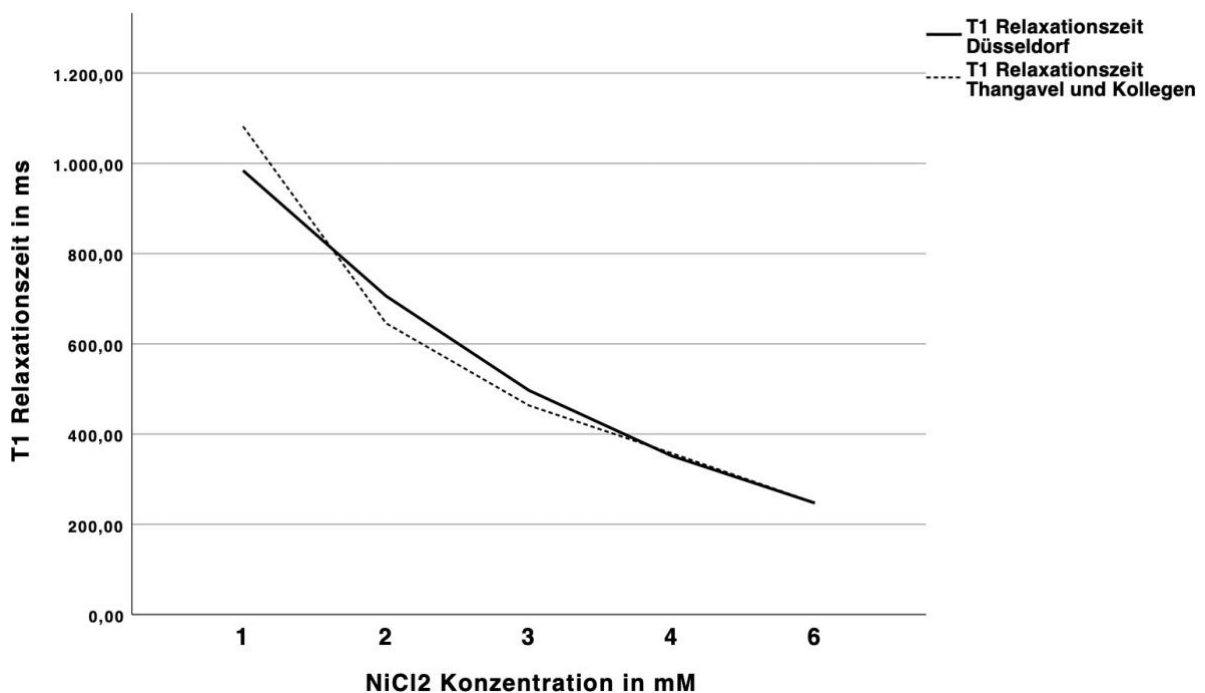


Abb. 13 T1 Relaxationszeiten verglichen mit den Daten der Studie von Thangavel et al. (2017)⁷⁴. Die T1 Relaxationszeiten dieser Studie sind mit einer durchgezogenen Linie gekennzeichnet, die von Thangavel und Kollegen mit einer gestrichelten Linie. Die NiCl₂ Konzentration ist auf der y-Achse in Millimolar und die zugehörigen T1 Relaxationszeiten auf der x-Achse in Millisekunden angegeben.

Legende: NiCl₂ = Nickel(II)-chlorid; mM = Millimolar ms = Millisekunden

In der Validierungsstudie zeigten sich identische Werte ($p = 0,008$) und ein entsprechender Kurvenverlauf (vgl. **Abbildung 13** durchgezogene Linie) in der Verdünnungsreihe wie in der Studie von Thangavel et al. (vgl. **Abbildung 13** gestrichelte Linie). Als Beispiel zeigt sich bei dem beschriebenen Phantom bei einer Nickel-II-Chlorid-Konzentration von 3 mM bei dieser Studie eine T1 Relaxationszeit von 496,70 ms und bei der vergleichbaren Studie von Thangavel und Kollegen eine T1 Relaxationszeit von 463,30 ms. Somit besteht ein geringer Unterschied von 6,72 %. Bei höheren NiCl₂-Konzentrationen wiesen die Messwerte, mit einer Abweichung der T1 Relaxationszeiten von lediglich 0,23 % bei einer NiCl₂ Konzentration von 6mM mit T1 Relaxationszeiten von 247,12 ms in diesem Studienvorhaben und von 247,70 ms in der Vergleichsstudie von Thangavel noch eine höhere Übereinstimmung auf.⁷⁴ Diese Ergebnisse in Bezug auf die Vergleichsstudie von Thangavel et al. belegen die Korrektheit der Messungen in dieser Studie, um die Multi-Flip-Winkel-Messungen insgesamt in die aktuelle Studienlage präzise einordnen zu können.

3.2. Probandencharakteristika

In der folgenden **Tabelle 4** werden die Charakteristika der Probanden aufgelistet. Hierbei wird zwischen verschiedenen Aspekten unterschieden.

Tabelle 4

Probandencharakteristika der 20 Probanden

Parameter	Gesamt (\pm SD)
Anzahl n	20
Frauen n (%)	10 (50 %)
Alter	25,8 (\pm 2,8)
Größe (m)	1,78 (\pm 0,10)
Gewicht (kg)	69,5 (\pm 11)
Body mass index (kg/m ²)	21,9 (\pm 2,1)
Herzfrequenz Ruhe (x/min)	70,9 (\pm 10,8)
Herzfrequenz Belastung (x/min)	84,5 (\pm 10,5)
Herzfrequenzsteigerung (%)	20 (\pm 13 %)
Arterielle Hypertonie (%)	0 %
Hypercholesterinämie (%)	0 %
Diabetes mellitus (%)	0 %
Positive Familienanamnese in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen n (%)	2 (10 %)
Raucher/innen (n)/ Packungsjahre	2 / 2,75 (\pm 3)

Legende: SD = Standardabweichung; n = Anzahl; m = Meter, kg = Kilogramm; x/min = Herzschläge pro Minute

Die Geschlechter der Probanden sind in dieser Studie gleichmäßig verteilt. Das Durchschnittsalter der Probanden liegt bei 25,8 (\pm 2,8) Jahren. Das Charakteristikum Größe beträgt durchschnittlich 1,78 (\pm 0,10) Meter mit einem durchschnittlichen Gewicht von 69,5 (\pm 11) Kilogramm. Der hieraus berechnete BMI beläuft sich im Durchschnitt auf 21,9 (\pm 2,1) Kilogramm pro Quadratmeter. Die durchschnittliche Ruhe Herzfrequenz zeigt mit 70,9 (\pm 10,8) Schlägen pro Minute niedrigere Werte als die Herzfrequenz unter Belastung mit 84,5 (\pm 10,5) Schlägen pro Minute. Zwischen der Messung in Ruhe und unter Belastung wird

eine in etwa 20 (± 13) prozentige Steigerung über alle Probanden beobachtet. Alle Probanden zeigen sich frei von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder Hypercholesterinämie. Zwei Probanden beschreiben eine positive Anamnese bezogen auf Herzkreislauferkrankungen in der Familie. Zwei Probanden sind Raucher/innen mit durchschnittlichen Packungsjahren von 2,75 (± 3) Jahren.

3.3 Deskriptive Statistik der T1 Werte

Die **Tabelle 5** beschreibt die Daten der MOLLI und MFW T1 Relaxationszeiten in Ruhe, Belastung und im Gesamten.

Tabelle 5

Deskriptive Statistik der MOLLI und MFW Sequenz T1 Zeiten in Ruhe, Belastung und im Gesamten, bezogen auf die Anzahl der Messungen (N), das Minimum der T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden, die T1 Relaxationszeiten im Maximum gemessen in Millisekunden, dem Mittelwert der T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden und der angegeben Standardabweichung angegeben in Millisekunden.

	N	T1 Relaxationszeit Minimum (ms)	T1 Relaxationszeit Maximum (ms)	T1 Relaxationszeit Mittelwert (ms)	Standard- abweichung (ms)
MOLLI Ruhe	20	985	1085	1041	28
MOLLI Belastung	20	1004	1129	1058	34
MFW Ruhe	20	860	1332	1069	161
MFW Belastung	20	757	1287	1035	145
MOLLI Gesamt	40	985	1129	1050	32

MFW	40	757	1332	1052	152
Gesamt					

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery; ms = Millisekunden

Bei der MOLLI Sequenz betrug der Maximalwert der T1-Relaxationszeit in Ruhe 1085 ms und unter Belastung 1129 ms. Der Minimalwert betrug in Ruhe 985 ms und unter Belastung 1004 ms. Der Mittelwert der T1 Relaxationszeiten lag in Ruhe bei 1085 (± 28) ms und unter Belastung bei 1058 (± 34) ms.

Der Maximalwert der T1-Relaxationszeit bei der MFW Sequenz betrug in Ruhe 1332 ms und unter Belastung 1287 ms. Der Minimalwert betrug in Ruhe 860 ms und unter Belastung 757 ms. Der Mittelwert der T1 Relaxationszeiten lag in Ruhe bei 1069 (± 160) ms und unter Belastung bei 1035 (± 145) ms.

In der nachfolgenden **Tabelle 6** erfolgt ein Vergleich der MOLLI und MFW T1 Relaxationszeiten.

Tabelle 6

MOLLI und MFW T1 Relaxationszeiten im Vergleich, in der Tabelle zeigen sich die T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden in Ruhe und unter Belastung, gemessen mit der MOLLI und MFW Sequenz mit dem zugehörigen p-Wert

	MOLLI	MFW	p-Wert
Mittelwert T1 Zeiten in ms	1050 (± 32)	1052 (± 152)	0,924
Mittelwert der T1 Zeiten in Ruhe	1041 (± 28)	1069 (± 160)	0,450
Mittelwert der T1 Zeiten in Belastung in ms	1058 (± 34)	1035 (± 145)	0,503

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery; ms = Millisekunden

Wie in der Tabelle visualisiert dargestellt wurde, zeigt sich bei allen Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der MOLLI und MFW Sequenz ($p > 0,05$). In diesem Punkt gibt es keine Unterschiede der MFW Sequenz gegenüber der MOLLI Sequenz.

3.4 Lokale Analyse der T1 Zeiten

Zur Analyse der regionalen T1 Zeiten wird zu Beginn das 16 Segment Model der AHA genutzt, um die lokalen Abschnitte – basal, mittventrikulär und apikal – zu vergleichen. Darauf folgt die Analyse der potenziell bewegungsabhängigen Regionen - lateral und septal.

3.4.1 Lokale T1 Zeiten

Im Rahmen der regionalen Auswertung der T1 Relaxationszeiten wurden die T1 Maps gemäß des 16 Segment Models der AHA ausgewertet. Das Herz wurde in basale (Segmente 1-6), mittventrikuläre (7-12) und apikale (13-16) Abschnitte unterteilt, um regionale Unterschiede sichtbar zu machen. Die **Tabelle 7** veranschaulicht die regionalen T1 Relaxationszeiten je Segment und je gemessener Sequenz sowie die statistische Bewertung der signifikanten Unterschiede mittels p-Wert zwischen der MOLLI und MFW Sequenz.

Tabelle 7

Durchschnittliche T1 Zeiten pro Segment, gemessen mit der MOLLI und MFW Sequenz, hierbei sind die basalen Segmente 1-6, die mittventrikulären Segmente 7-12 und die apikalen Segmente 13-16 aufgelistet. Es zeigt sich die T1 Relaxationszeit der MOLLI Sequenz gemessen in Millisekunden mit der zugehörigen Standardabweichung im Vergleich zur MFW Sequenz ebenfalls gemessen in Millisekunden und der entsprechenden Standardabweichung. Zudem ist der p-Wert zur Signifikanztestung der Unterschiede in den Relaxationszeiten gemessen mit beiden Sequenzen angegeben.

Nr.	Segment	T1 MOLLI (ms) ± SD	T1 MFW (ms) ± SD	p-Wert
Basale Segmente				
1	Basal Anterior	1060 ± 64	1051 ± 197	0,848

2	Basal Anteroseptal	1039 ± 35	1020 ± 214	0,581
3	Basal Inferoseptal	1060 ± 26	1007 ± 137	0,021
4	Basal Inferior	1060 ± 32	930 ± 220	0,001
5	Basal Inferolateral	1045 ± 25	1010 ± 238	0,361
6	Basal Anterolateral	1036 ± 52	1036 ± 194	1,0

Mittventrikuläre Segmente

7	Mittanterior	1033 ± 46	1109 ± 186	0,016
8	Mittanteroseptal	1059 ± 38	1134 ± 276	0,096
9	Mittinferoseptal	1075 ± 41	1098 ± 246	0,563
10	Mittinferior	1060 ± 32	998 ± 290	0,187
11	Mittinferolateral	1064 ± 28	1026 ± 224	0,293
12	Mittanterolateral	1022 ± 44	1093 ± 225	0,057

Apikale Segmente

13	Apikal anterior	988 ± 63	1090 ± 263	0,021
14	Apikal Septal	1081 ± 50	1093 ± 165	0,662
15	Apikal Inferior	1075 ± 51	1083 ± 201	0,808
16	Apikal Lateral	1024 ± 50	1051 ± 167	0,332

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery; ms = Millisekunden; SD = Standardabweichung

Um die anatomische Zusammengehörigkeit der Segmente zu verdeutlichen, wird im ersten Schritt in der nachfolgenden **Abbildung 14** das 16-Segment-AHA Modell mit den MOLLI T1 Relaxationszeiten und der zugehörigen Standardabweichung dargestellt.

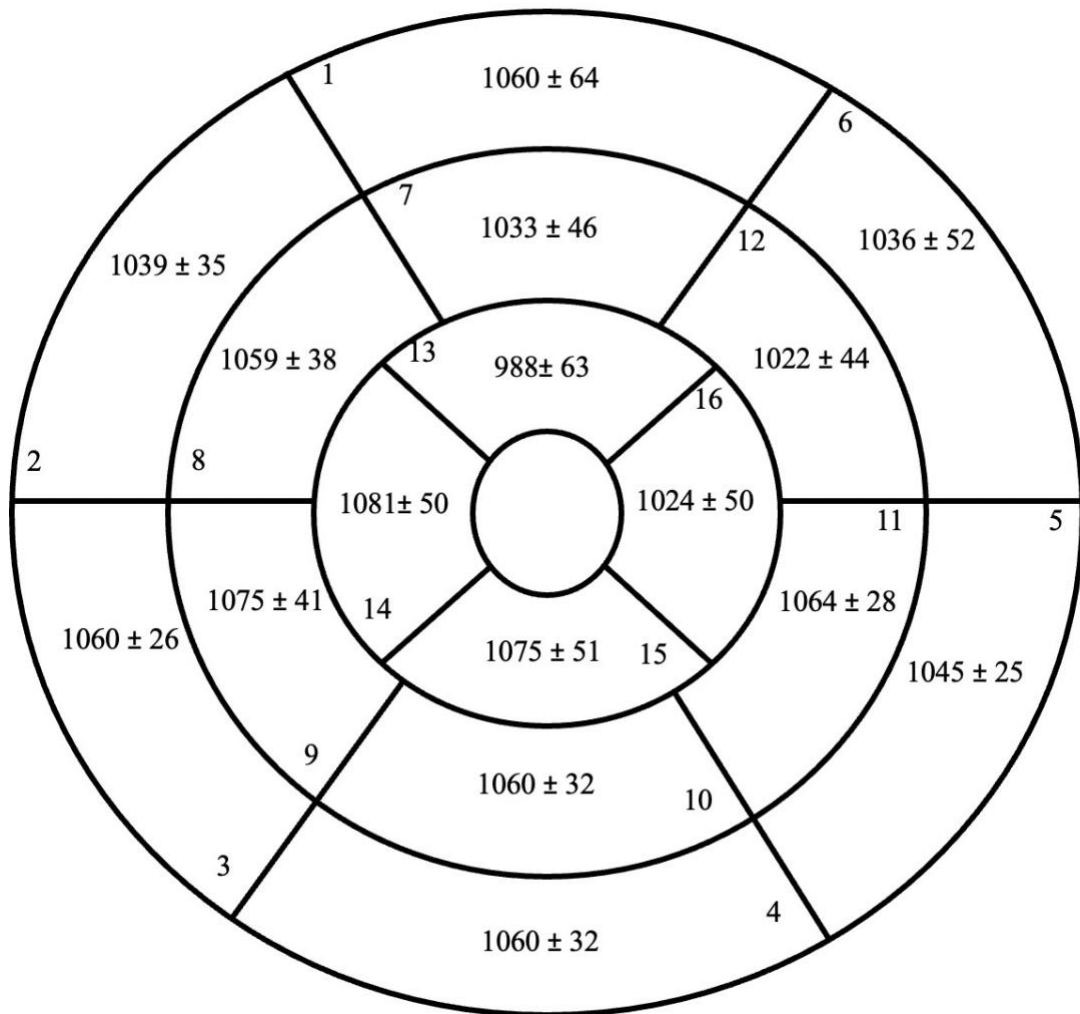


Abb. 14

MOLLI T1 Zeiten im 16 Segment Modell der American Heart Association je Segment mit dem Mittelwert und der Standardabweichung. Die anatomische Orientierung der Ringe lautet wie folgt: der äußere Ring spiegelt die basalen Segmente wider, der mittlere Ring die mittventrikulären und der innere Ring die apikalen Segmente.

Wie auf der Abbildung verdeutlicht wird, ist die kürzeste T1 Relaxationszeit der MOLLI in dem apikalen Segment 13 mit 988 (\pm 63) ms und die längste T1 Relaxationszeit in dem apikalen Segment 14 mit 1081 (\pm 50) ms zu finden. Im Bereich der Standardabweichungen zeigt sich die höchste Standardabweichung in dem basalen Segment 1 mit 64 ms und dem apikalen Segment 13 mit 63 ms. Das basale Segment 5 und das ebenfalls basale Segment 3 zeigen mit jeweils 25 und 26 Millisekunden die niedrigste Standardabweichung.

Im nächsten Schritt wird zur Veranschaulichung der regionalen Aufteilung für die MFW Sequenz ebenfalls das 16-Segment-Modell der AHA angewendet. Diese folgt in der folgenden **Abbildung 15**.

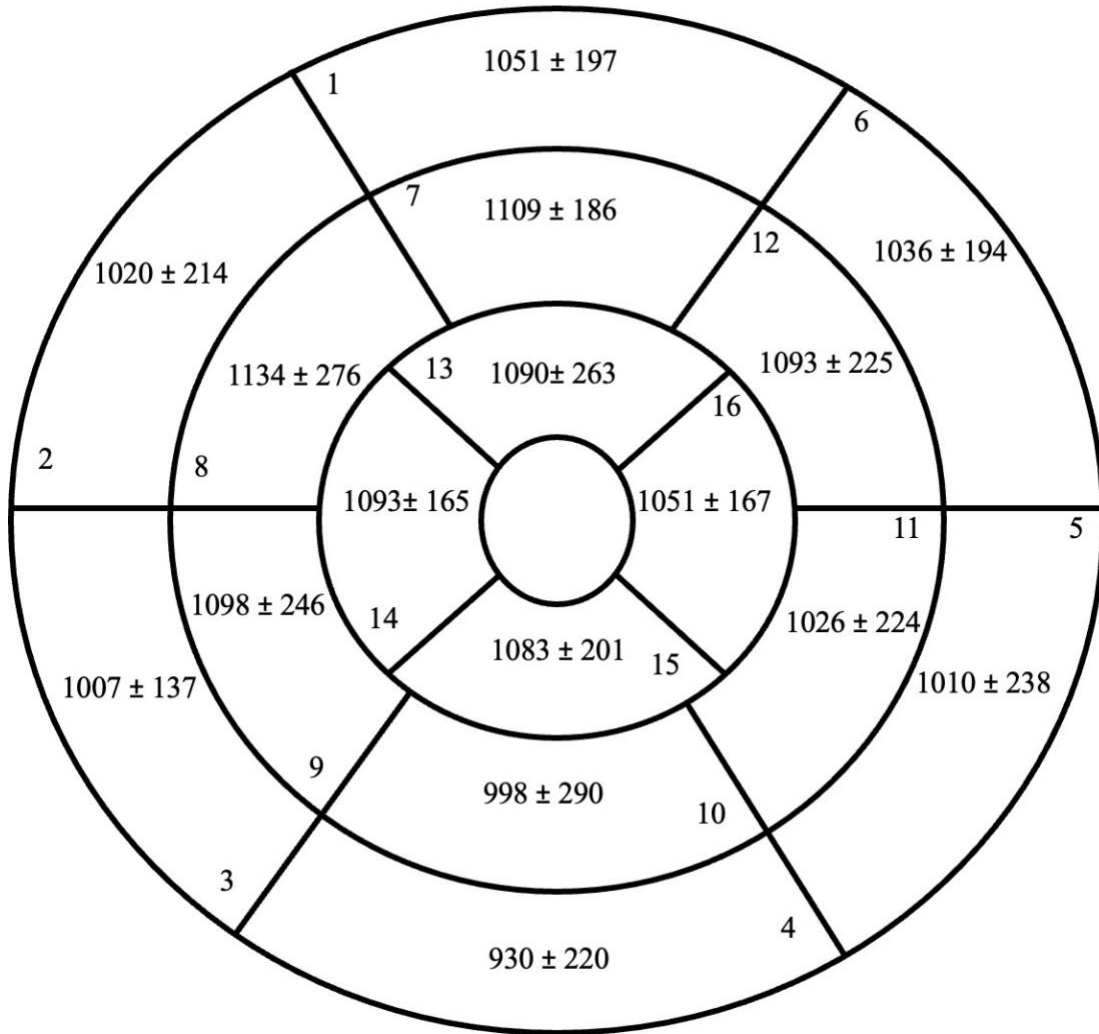


Abb. 15

MFW T1 Zeiten im 16 Segment Modell der American Heart Association je Segment mit dem Mittelwert und der Standardabweichung. Die anatomische Orientierung der Ringe lautet wie folgt: der äußere Ring spiegelt die basalen Segmente wider, der mittlere Ring die mittventrikulären und der innere Ring die apikalen Segmente

Bei der Beschreibung der regionalen Unterschiede gemessen mit der MFW Sequenz liegt die kürzeste T1 Relaxationszeit in dem basalen Segment 4 mit 930 (± 220) ms und die längste T1 Relaxationszeit in dem mittventrikulären Segment 10 mit 1134 (± 276) ms.

Im Hinblick auf die Standardabweichung ist die geringste Standardabweichung in dem apikalen Segment 3 gemessen mit 137ms festzustellen, wohingegen die höchste Standardabweichung in dem mittventrikulären Segment 10 mit 290ms und dem

mittventrikulären Segment 8 mit 276 ms gemessen wurde.

3.4.2 Regionale Unterschiede: Basal, Mittventrikulär, Apikal

Um die regionalen Unterschiede zu verdeutlichen, werden zunächst die drei Regionen basal, mittventrikulär und apikal verglichen. Im Zuge der regionalen Ergebnisse werden die Messungen der MOLLI Sequenz der MFW Sequenz vorangestellt. Die **Abbildung 16** zeigt die basalen, mittventrikulären und apikalen T1 Relaxationszeiten der MOLLI Sequenz detailliert im Rahmen eines Box-Plots auf.

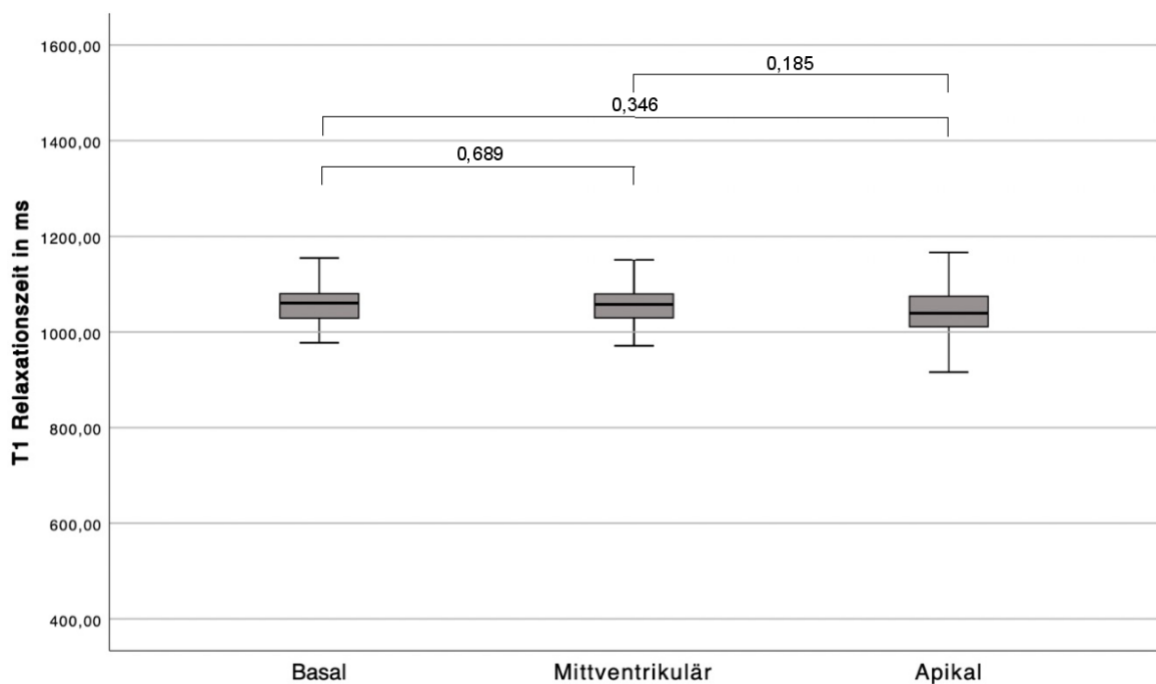


Abb. 16

MOLLI Segmentunterschiede der T1 Zeiten basal, mittventrikulär und apikal im Box-Plot, hierbei wird der Mittelwert, die T1 Relaxationszeitenpanne jeweils für die aufgezeigten Segmentabschnitte veranschaulicht. Die T1 Relaxationszeiten sind in Millisekunden angegeben und in einer möglichen Spanne von 400ms bis 1600ms verdeutlicht.

Legende: ms = Millisekunden

Die Segmentanalyse der MOLLI Sequenz ergibt bei den basalen, mittventrikulären und apikalen Bereichen des Myokards, einen Mittelwert basal von 1050 (± 42) ms, mittventrikulär von 1052 (± 42) ms und apikal von 1042 (± 65) ms. Im apikalen Segment liegt die niedrigste durchschnittliche T1 Relaxationszeit und im mittventrikulären Bereich durchschnittlich die Höchste (1042 ± 65 ms vs. 1052 ± 42 ms). Es zeigen sich allerdings

keine signifikanten Unterschiede bei der MOLLI Sequenz zwischen den T1 Zeiten der basalen, mittventrikulären und apikalen Segmente ($p = 0,346$).

Hierauf folgend werden die Ergebnisse der regionalen Analyse der MFW Sequenz aufgezeigt. Die regionalen Unterschiede werden ebenfalls anhand des Box Plots in der **Abbildung 17** verdeutlicht.

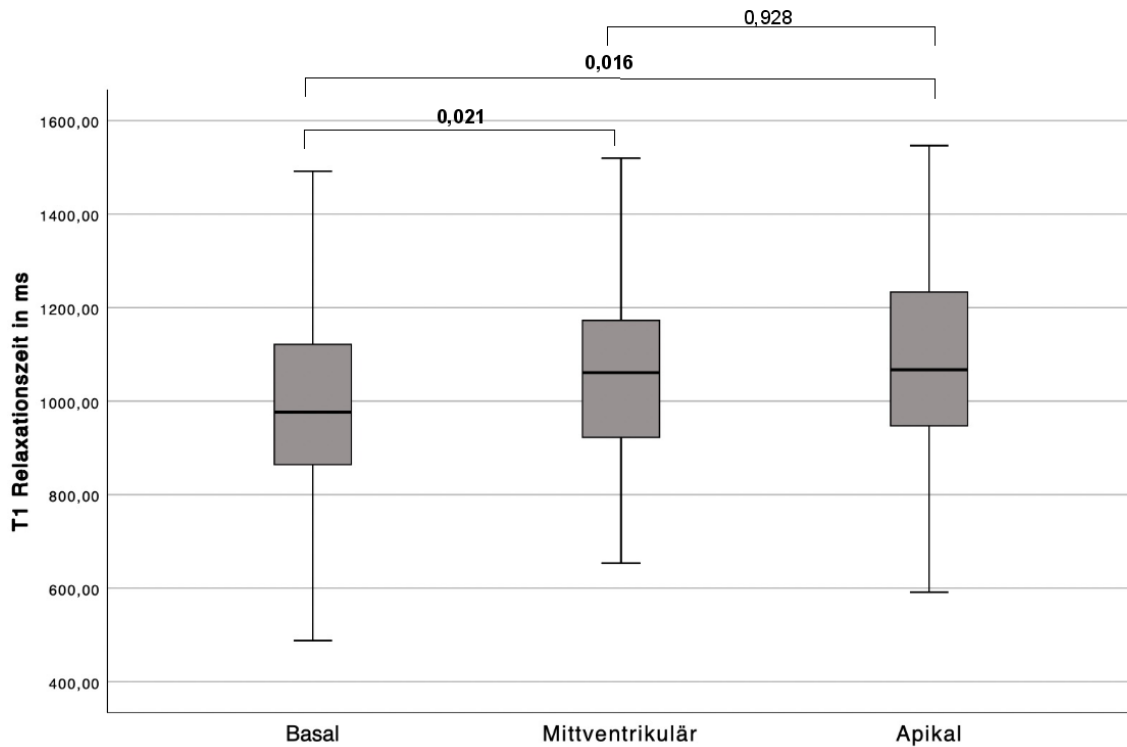


Abb. 17

MFW Segmentunterschiede der T1 Zeiten basal, mittventrikulär und apikal im Box-Plot, hierbei wird der Mittelwert, die T1 Relaxationszeitenpanne jeweils für die aufgezeigten Segmentabschnitte veranschaulicht. Die T1 Relaxationszeiten sind in Millisekunden angegeben und in einer möglichen Spanne von 400ms bis 1600ms verdeutlicht.

Legende: ms = Millisekunden

In der regionalen Analyse der T1 Relaxationszeiten zwischen den drei Regionen ergibt sich gemessen mit der Multi-Flip-Winkel Sequenz ein signifikanter Unterschied zwischen der basalen und mittventrikulären sowie zwischen der basalen und apikalen Region ($p = 0,021$; $p = 0,016$). Der mittventrikuläre und der apikale Bereich zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,928$). Die MFW Sequenz misst basal im Durchschnitt eine T1 Relaxationszeit von $1009 (\pm 202)$ ms, mittventrikulär von $1076 (\pm 243)$ ms und apikal von $1079 (\pm 200)$ ms. Die basale Region zeigt somit signifikant geringere T1 Relaxationszeiten

als die mittventrikuläre und apikale Region (1009 ± 202 ms vs. 1076 ± 243 ms und vs. 1079 ± 200 ms; $p = 0,021$; $p = 0,016$).

3.4.3 Analyse der Bewegungsabhängigkeit: Septal und Lateral

Um eine potenzielle Bewegungsabhängigkeit der septalen und lateralen Regionen zu verifizieren, werden diese beiden Regionen gesondert zu den eben beschriebenen Regionen apikal, basal und mittventrikulär betrachtet. Hierbei folgt ebenfalls zuerst die Ergebnisauflistung der MOLLI Sequenz gefolgt von der MFW Sequenz.

Zur Darstellung der potenziellen Unterschiede zwischen den beiden regionalen Abschnitten, die mit der MOLLI Sequenz gemessen wurden, wird in der **Abbildung 18** ein Box Plot dargestellt.

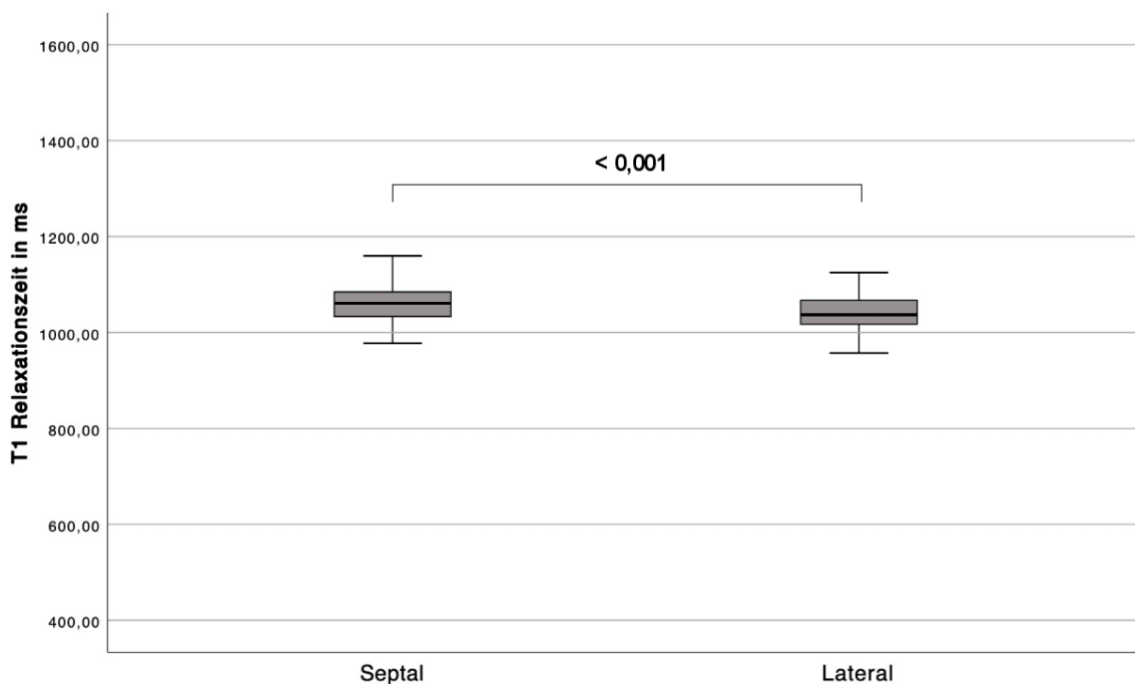


Abb. 18

Segmentunterschiede zwischen septalen und lateralen Segmenten, gemessen mit der MOLLI Sequenz, hierbei wird der Mittelwert, die T1 Relaxationszeitenpanne jeweils für die aufgezeigten Segmentabschnitte veranschaulicht. Die T1 Relaxationszeiten sind in Millisekunden angegeben und in einer möglichen Spanne von 400ms bis 1600ms verdeutlicht.

Legende: ms = Millisekunden

Die T1 Relaxationszeiten bei der MOLLI Sequenz liegen im Durchschnitt bei den septalen Segmenten (2,3,8,9,14) bei $1063 (\pm 41)$ ms. Im Gegensatz hierzu betragen die T1

Relaxationszeiten in den lateralen Segmenten (5,6,11,12,16) durchschnittlich 1038 (± 43) ms. Der Unterschied zwischen den septalen und lateralen Segmenten des linken Ventrikels ist als signifikant anzusehen. Somit weisen die septalen Segmente signifikant höhere T1 Relaxationszeiten als die lateralen Segmente auf (1063 ± 41 ms vs. 1038 ± 43 ms; $p < 0,001$).

Die septalen und lateralen T1 Relaxationszeiten, die mit der Multi-Flip-Winkel Sequenz gemessen wurden, werden in der folgenden **Abbildung 19** verdeutlicht.

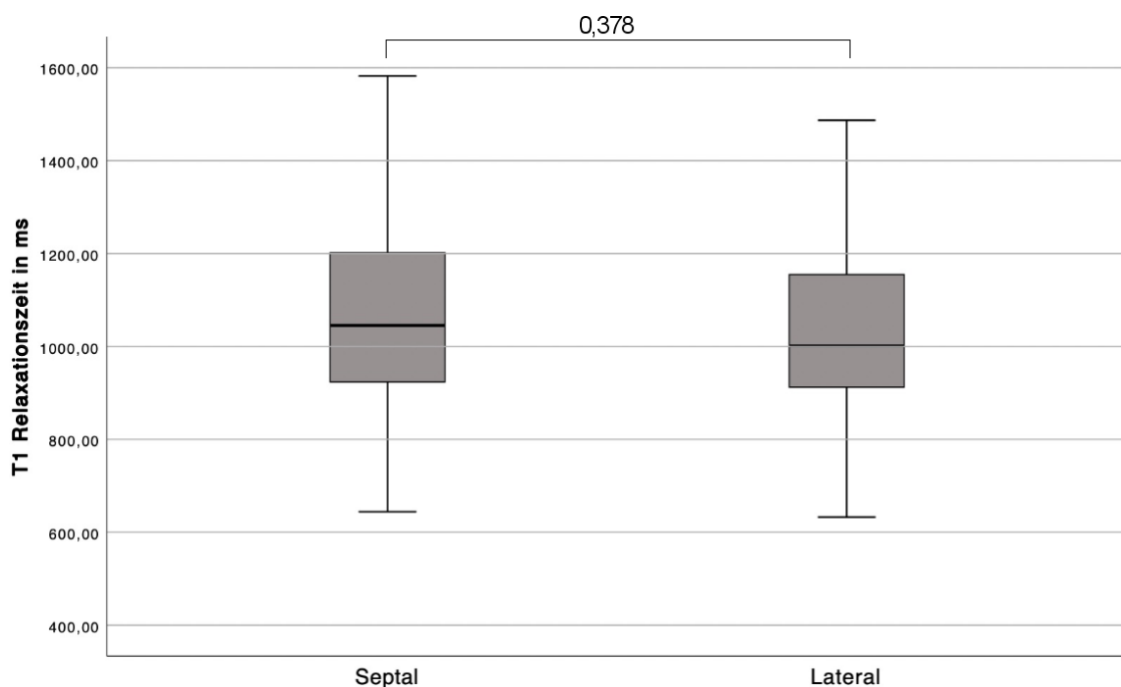


Abb. 19

Segmentunterschiede zwischen septalen und lateralen Segmenten gemessen mit der MFW Sequenz, hierbei wird der Mittelwert, die T1 Relaxationszeitenpanne jeweils für die aufgezeigten Segmentabschnitte veranschaulicht. Die T1 Relaxationszeiten sind in Millisekunden angegeben und in einer möglichen Spanne von 400ms bis 1600ms verdeutlicht.

Legende: ms = Millisekunden

Der Box Plot zeigt septal im Mittelwert eine T1 Relaxationszeit von 1071 (± 215) ms und lateral eine im Durchschnitt niedrigere T1 Relaxationszeit von 1043 (± 209) ms auf. Die septalen und lateralen gemessenen T1 Relaxationszeiten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,378$).

3.5 Analyse einer Herzfrequenzabhängigkeit der Sequenzen

3.5.1 Herzfrequenzanalyse der Probanden

Zur Beantwortung der Zielfragestellung, ob die T1 Zeiten der MOLLI frequenzabhängig und die der MFW frequenzunabhängig sind, sind zunächst die Herzfrequenzen in Ruhe und Belastung aller Probanden zu analysieren.

Die Herzfrequenzen der Probanden in Ruhe und Belastung wird in der **Abbildung 20** anhand eines Box Plots veranschaulicht.

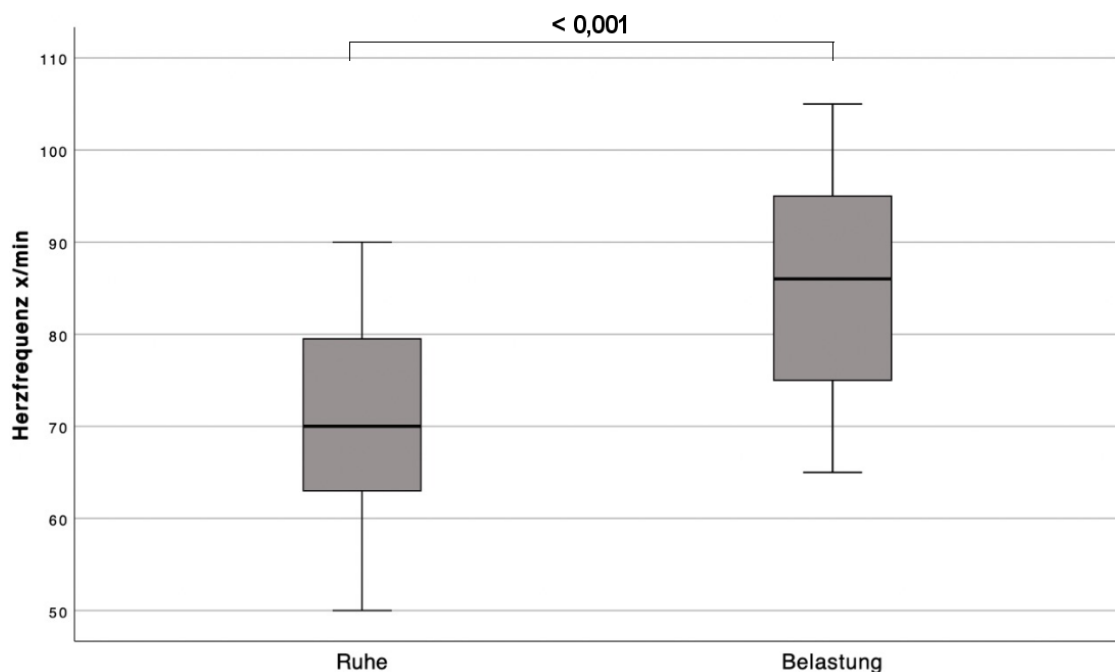


Abb. 20

Verteilung der Herzfrequenzen pro Minute in Ruhe und Belastung über alle 20 Probanden im Box-Plot, $p < 0.001$, die Spanne der Herzfrequenzen gemessen in Schlägen pro Minute sowie deren Mittelwerte wird für die Situation in Ruhe und unter Belastung aufgezeigt.

Legende: x/min = Herzschläge pro Minute

In diesem Zuge wurde überprüft, ob die T1 Relaxationszeit sich durch eine erhöhte Herzfrequenz verändert. Die Herzfrequenz in Ruhe war im Durchschnitt über alle Probanden bei 71 (± 11) Schlägen pro Minute und unter Belastung bei 85 (± 11) Schlägen pro Minute. Das Minimum lag in Ruhe bei 50 Schlägen pro Minute und unter Belastung bei 65 Schlägen pro Minute. Hingegen lag das Maximum in Ruhe bei 90 Schlägen pro Minute und unter

Belastung bei 105 Schlägen pro Minute. Die durchschnittlichen Ruhe- und Belastungsherzfrequenzen unterschieden sich statistisch signifikant voneinander. Die Ruheherzfrequenzen waren signifikant geringer als die Belastungsherzfrequenzen (71 ± 11 Schläge pro Minute vs. 85 ± 11 Schläge pro Minute; $p < 0,001$).

3.5.2 Frequenzabhängigkeit der T1 Relaxationszeiten

3.5.2.1 T1 Relaxationszeiten gemessen an der Herzfrequenz

Um das Hauptfragestellung der Studie zu beantworten, werden die T1 Relaxationszeiten in Bezug auf die Herzfrequenz analysiert. Hierfür wurden alle gemessenen Herzfrequenzen, unabhängig ob es sich dabei um die Ruhe oder Belastungsherzfrequenz handelt mit den MOLLI und MFW T1 Relaxationszeiten korreliert. Hieraus ergaben sich 40 Messungen (20 Ruhe Herzfrequenzen, 20 unter Belastung und die zugehörigen T1 Relaxationszeiten). In diesem Ergebnisteil werden ebenfalls zuerst die Ergebnisse der MOLLI Sequenz und hierauf folgend die der MFW Sequenz beschrieben.

Abbildung 21 zeigt im Streudiagramm mit linearer Regressionsanalyse die Frequenzabhängigkeit der T1 Relaxationszeiten gemessen mit der MOLLI Sequenz auf.

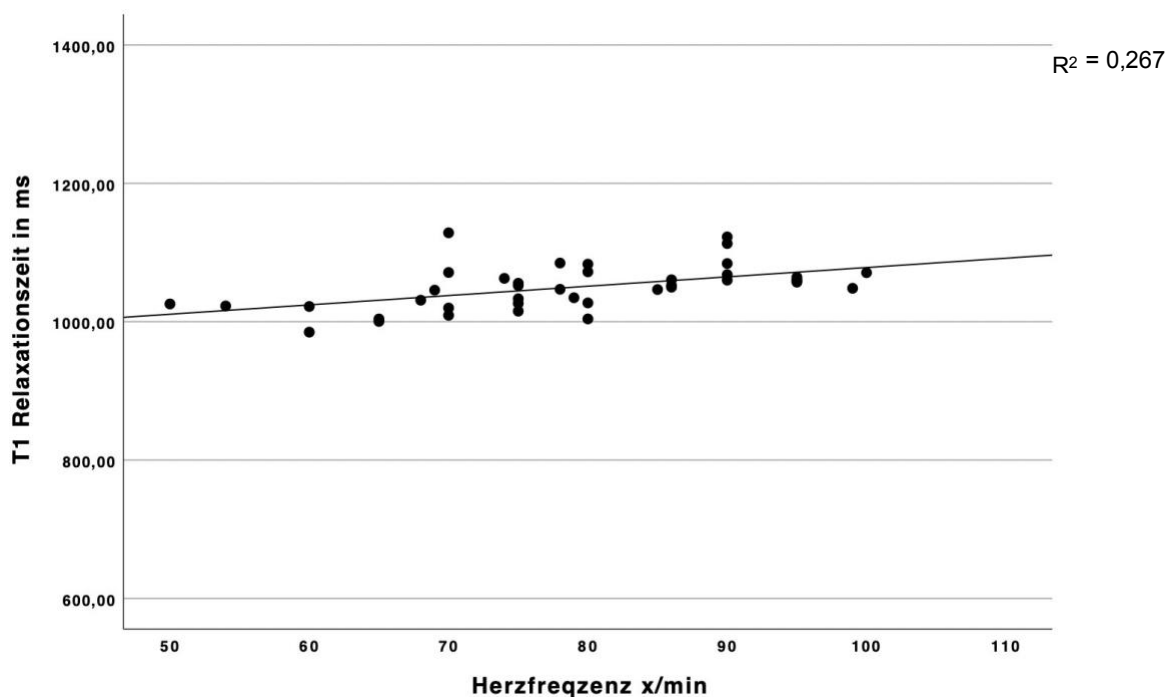


Abb. 21

MOLLI Streudiagramm mit linearer Regressionsanalyse, Analyse des Verhältnisses zwischen der Herzfrequenz der Probanden gemessen in Schlägen pro Minute zu der gemessenen T1

Relaxationszeit gemessen in Millisekunden. Die Herzfrequenzen der Probanden sind in der Spanne zwischen 50 und 110 Schlägen pro Minute angegeben. Die T1 Relaxationszeiten zwischen 600 und 1400 Millisekunden.

Legende: ms = Millisekunden, x/min = Herzschläge pro Minute

Der Korrelationskoeffizient R gemessen zwischen der Herzfrequenz und der zugehörigen T1 Relaxationszeit liegt bei 0,52 ($R^2 = 0,267$) und zeigt somit eine mittelstarke positive Korrelation. Eine steigende Herzfrequenz geht mit steigenden T1 Relaxationszeiten einher. Die durchschnittliche T1 Relaxationszeit der MOLLI Sequenz lag in Ruhe bei 1041 (± 28) ms und unter Belastung bei 1058 (± 34) ms. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei höherer Herzfrequenz sich signifikant längere T1 Relaxationszeiten als bei niedrigen Herzfrequenzen ergaben ($R = 0,52$ $p < 0.001$).

Im nächsten Schritt wird die potenzielle Abhängigkeit der Herzfrequenz mit der T1 Relaxationszeit bezogen auf die MFW Sequenz untersucht. Die **Abbildung 22** veranschaulicht in Rahmen eines Streudiagramms mit linearer Regressionsanalyse den möglichen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der gemessenen T1 Relaxationszeit mit der beschriebenen MFW Sequenz.

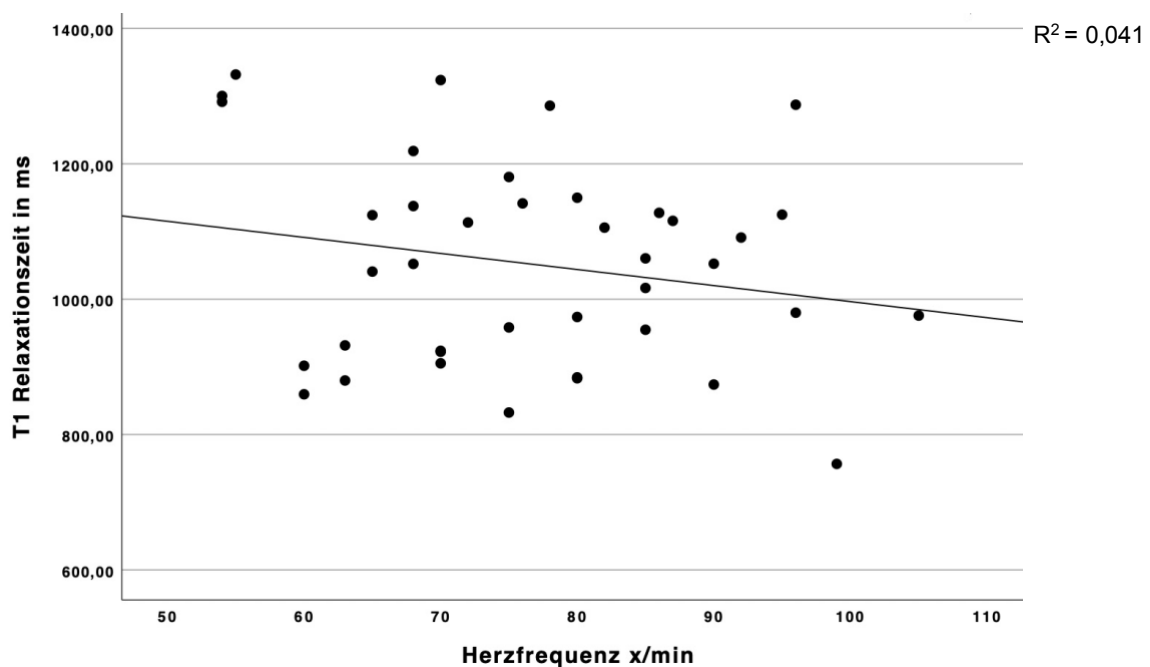


Abb. 22

MFW Streudiagramm mit linearer Regressionsanalyse, Analyse des Verhältnisses zwischen der Herzfrequenz der Probanden gemessen in Schlägen pro Minute zu der gemessenen T1

Relaxationszeit gemessen in Millisekunden. Die Herzfrequenzen der Probanden sind in der Spanne zwischen 50 und 110 Schlägen pro Minute angegeben. Die T1 Relaxationszeiten zwischen 600 und 1400 Millisekunden.

Legende: ms = Millisekunden, x/min = Herzschläge pro Minute

Bei der MFW Sequenz lässt sich keine Abhängigkeit der T1 Relaxationszeit von der Herzfrequenz der Probanden erkennen. Bei steigender Herzfrequenz ist die T1 Relaxationszeit zwar vom Trend sinkend ($R = -0,2 / R^2 = 0,041$), welche allerdings aufgrund eines p-Wertes von über 0,05 nicht signifikant ist ($p = 0,209$).

3.5.2.2 Intraindividuelle T1 Relaxationszeitenänderung durch Belastung

In einem weiteren Schritt wird analysiert, ob und wie sich durch eine Steigerung der Herzfrequenz durch Belastung die T1 Relaxationszeit in dem gleichen Probanden geändert hat. Hierfür werden Messungen der T1 Werte für jeden einzelnen Probanden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ausgewertet. Jeder Proband hat somit einen Ruhe- und Belastungs-T1 Relaxationszeitwert, der untereinander verglichen werden kann. Als „Paar 1“ wurde die Sequenz MOLLI in Ruhe sowie MOLLI unter Belastung ausgewählt. Das „zweite Paar“ bestand aus der MFW Sequenz in Ruhe und unter Belastung.

Die Ergebnisse der Analyse sind in der **Tabelle 8** aufgelistet.

Tabelle 8

Zweiseitiger t-Test bei gepaarten Stichproben, das erste Paar ist mit den Messwerten der T1 Relaxationszeiten der MOLLI Sequenz in Ruhe und den Werten der MOLLI Sequenz in Belastung beschrieben. Das zweite Paar ist bestehend aus den T1 Relaxationszeiten der MFW Sequenz in Ruhe und unter Belastung. Beide Paare vergleichen jeweils die 20 Probanden, aufgeführt unter „N“. Die Korrelation, der T-Wert, die degrees of freedom (df) sowie der zweiseitige p-Wert sind zudem in der Tabelle aufgelistet.

		n	Korrelation	T-Wert	df	Zweiseitiges p
Paar 1	MOLLI Ruhe & MOLLI Belastung	20	0,627	-2,77	19	0,012

Paar 2	MFW Ruhe & Belastung	20	0,544	1,03	19	0,318
--------	----------------------	----	-------	------	----	-------

Legende: n = Anzahl, df = Freiheitsgrade; MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery

Zwischen den Ruhe- und Belastungs-T1 Relaxationszeiten gibt es bei der MOLLI Sequenz signifikante Unterschiede ($p = 0,012$). Die T1 Relaxationszeiten waren bei dem gleichen Probanden in Ruhe signifikant niedriger ($T = -2,77$) als unter Belastung ($t(19) = -2,8$; $p = 0,012$).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei der MFW Sequenz zwischen den Ruhe- und Belastungs-T1 Relaxationszeiten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,318$). Das Ergebnis des gepaarten t-Test zeigt sich in $t(19) = 1,03$ $p = 0,318$. Aufgrund des p-Wertes von 0,318 sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ruhe- und Belastungs-T1 Relaxationszeiten zu erkennen.

3.5.3 Subgruppenanalyse

Während der Durchführung der Studie wurde festgestellt, dass die Probanden unterschiedlich stark mit der Erhöhung der Herzfrequenz durch Belastung reagierten. Um die Kohorte auf Grundlage dieses Merkmals statistisch zu vergleichen, wurde das Probandenkollektiv in 3 gleich große Gruppen (Gruppe 1 $n = 7$, Gruppe 2 $n = 6$, Gruppe 3 $n = 7$) aufgeteilt. Die **Abbildung 23** veranschaulicht den unterschiedlichen Anstieg der Herzfrequenz im Rahmen eines Box Plots.

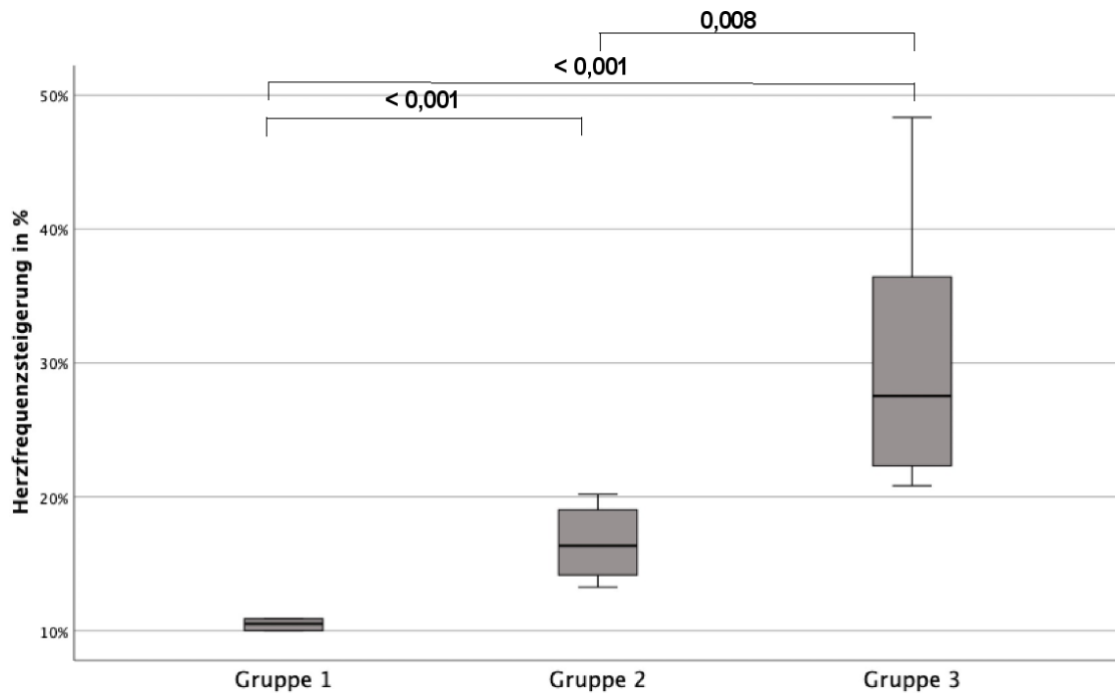


Abb. 23

Gruppeneinteilung aufgrund unterschiedlicher Herzfrequenzsteigerung in Gruppe 1,2 und 3.

In die Gruppe 1 sind die Probanden mit der geringsten Herzfrequenzsteigerung durch Belastung von durchschnittlich 11 (\pm 1) % eingeteilt. Die Probanden mit einem mittleren Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 17 (\pm 2) % sind der Gruppe 2 zugeordnet. Die letzte Gruppe (Gruppe 3) zeichnet sich durch den größten Anstieg der Herzfrequenz von durchschnittlich 33 (\pm 11) % aus. Der Anstieg von Ruhe zu Belastung betrug im Durchschnitt bei allen gemessenen Probanden 20 (\pm 13) %.

3.5.4 Subgruppencharakteristika

Zur Ermöglichung einer tiefergehenden Analyse der Subgruppen listet die **Tabelle 9** die einzelnen Charakteristika sowie die T1 Relaxationszeiten in Bezug zu den einzelnen Kohorten auf.

Tabelle 9

Subgruppencharakteristika und T1 Relaxationszeiten nach Aufteilung der Kohorte in drei Gruppen anhand der oben beschriebenen Veränderung der Herzfrequenz (vergleiche Abbildung 22).

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert (Gr1-3)

Herzfrequenz- steigerung (%)	11 (\pm 1 %)	17 (\pm 3 %)	33 (\pm 11 %)	20 (\pm 13 %)	< 0.001
Anzahl n	7	6	7	20	0,88
Frauen n, (%)	3 (43 %)	2 (33 %)	5 (71 %)	10 (50 %)	0,38
Alter	26,1 (\pm 2,8)	26,3 (\pm 2,7)	25 (\pm 2,6)	25,8 (\pm 2,8)	0,67
Größe (m)	1,81 (\pm 0,11)	1,75 (\pm 0,06)	1,76 (\pm 0,10)	1,78 (\pm 0,10)	0,51
Gewicht (kg)	71,6 (\pm 9)	70,7 (\pm 10)	66,3 (\pm 12)	69,5 (\pm 11)	0,67
Body mass index (kg/m ²)	21,8 (\pm 1,1)	22,9 (\pm 2,6)	21,2 (\pm 2,0)	21,9 (\pm 2,1)	0,36
Herzfrequenz Ruhe (x/min)	81,4 (\pm 6,4)	67,5 (\pm 7,2)	63,2 (\pm 7,8)	70,9 (\pm 10,8)	< 0.008
Herzfrequenz Belastung (x/min)	90,1 (\pm 6,6)	78,6 (\pm 8,5)	84 (\pm 11,8)	84,5 (\pm 10,5)	0,05
MOLLI T1 Ruhe in ms	1058 (\pm 19)	1031 (\pm 35)	1029 (\pm 25)	1041 (\pm 28)	0,07
MOLLI T1 Belastung in ms	1068 (\pm 23)	1053 (\pm 38)	1053 (\pm 43)	1058 (\pm 34)	0,66
MFW T1 Ruhe in ms	1004 8 (\pm 112)	1092 (\pm 172)	1113 (\pm 191)	1069 (\pm 160)	0,43
MFW T1 Belastung in ms	1027 (\pm 173)	1016 (\pm 123)	1059 (\pm 150)	1035 (\pm 145)	0,87

Legende: n = Anzahl; m = Meter, kg = Kilogramm; x/min = Herzschläge pro Minute; ms = Millisekunden; MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery

Tabelle 9 beschreibt Frauenanteil, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Herzfrequenz in Ruhe und Belastung sowie Herzfrequenzanstieg über die drei Gruppen im Mittel sowie über alle

Gruppen mit der zugehörigen Standardabweichung. Im Hinblick auf die statistische Signifikanz wurde zusätzlich der p-Wert zwischen den drei Gruppen berechnet. Nach den Charakteristika werden auch die Ergebnisse der Messungen der T1 Zeiten zwischen den drei Gruppen tabellarisch dargestellt.

In Gruppe 1 waren drei Frauen und vier Männer, in Gruppe 2 zwei Frauen und vier Männer und in Gruppe 3 fünf Frauen und zwei Männer vertreten.

In Bezug auf das Alter waren in in Gruppe 1 die Probanden 26,1 ($\pm 2,8$) Jahre alt, in Gruppe 2 26,3 ($\pm 2,7$) Jahre alt und in Gruppe 3 durchschnittlich 25,8 ($\pm 2,8$) Jahre alt.

Die Probanden der Gruppe 1 waren durchschnittlich 1,81 ($\pm 0,11$) Meter groß. Gruppe 2 und 3 bestanden aus Probanden mit jeweils 1,75 ($\pm 0,06$) Metern (Gruppe 2) und 1,76 ($\pm 0,10$) Metern Körpergröße (Gruppe 3).

Die Gruppe 1 zeigte ein Gewicht von 71,6 ($\pm 9,3$) Kilogramm, Gruppe 2 von 70,7 (± 10) Kilogramm und Gruppe 3 von 66,3 ($\pm 12,4$) Kilogramm.

Der BMI lag über alle 3 Gruppen hinweg im Normgewicht, welches zwischen 18,5 und 24,9 liegt.⁷⁸ In der Gruppe 1 lag dieser bei 21,8 ($\pm 1,1$) kg/m² in der Gruppe 2 bei 22,9 ($\pm 2,6$) kg/m² und in der 3. Gruppe bei 21,2 ($\pm 2,0$) kg/m².

Die Subgruppenbildung in drei Gruppen entstand, wie unter **Punkt 3.4.4 beschrieben**, vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Herzfrequenzsteigerung der gemessenen Probanden. Die weiteren Probandencharakteristika innerhalb der Kohorten wie Alter, Größe, Gewicht und BMI unterscheiden sich indes in diesen Gruppen nicht signifikant. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die potenziellen Abweichungen in den T1 Relaxationszeiten zwischen den drei Kohorten nicht auf die Patientencharakteristika zurückzuführen sind, da diese sich nicht signifikant unterscheiden ($p > 0,05$).

Die MOLLI und MFW T1 Relaxationszeiten in Ruhe und unter Belastung zwischen den drei Kohorten wiesen zudem keine signifikanten Unterschiede auf. Vor diesem Hintergrund erschien daher eine weitere Analyse zwischen den drei Kohorten nicht mehr geboten.

3.6 Messung der T1 Relaxationszeit – Geschlechtsspezifisch

Eine weitere Möglichkeit der Kohorten Einteilung bietet die geschlechtsspezifische Unterscheidung.

3.6.1 Geschlechtsspezifische Kohorten Einteilung

In der nachfolgenden **Tabelle 10** werden geschlechterspezifisch zwei Kohorten gebildet: Frauen und Männer. In Bezug auf diese beiden Kohorten werden die Probandencharakteristika sowie die T1 Relaxationszeiten jeweils getrennt aufgelistet, um einen potenziellen geschlechtsabhängigen Unterschied zu identifizieren.

Tabelle 10

Probandencharakteristika sowie die T1 Relaxationszeiten im Geschlechtsvergleich mit den zugehörigen p-Werten zur Testung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Geschlechtern

Parameter	Frauen (Kohorte 1)	Männer (Kohorte 2)	p-Wert
Anzahl n	10	10	1
Alter	24,2 (± 1,3)	27,4 (± 3,1)	0,008
Größe (m)	1,71 (± 0,03)	1,84 (± 0,08)	< 0,001
Gewicht (kg)	59,3 (± 3,7)	79,6 (± 4,9)	< 0,001
Body mass index (kg/m ²)	20,4 (± 1,4)	23,5 (± 1,6)	< 0,001
Herzfrequenz Ruhe (x/Minute)	70 (± 9)	72 (± 11)	0,781
Herzfrequenz Belastung (x/Minute)	87 (±10)	82 (± 12)	0,293
Herzfrequenzanstieg in %	26 (± 15) %	15 (± 5) %	0,050

MOLLI T1	1064 (\pm 32)	1035 (\pm 25)	0,044
Relaxationszeiten (ms)			
MFW T1	1113 (\pm 132)	991 (\pm 148)	0,068
Relaxationszeiten (ms)			

Legende: n = Anzahl; m = Meter, kg = Kilogramm; x/min = Herzschläge pro Minute; ms = Millisekunden; MFW = Multi-Flip-Winkel; MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery

Die in der **Tabelle 10** beschriebene Kohorte 1 bestand aus gleich vielen Männern wie Frauen. Der Altersschnitt der Frauen lag im Schnitt etwa 3 Jahre unter dem der Männer. Die Frauen hatten im Schnitt ein Alter von 24,2 (\pm 1,3) und die Männern von 27,4 (\pm 3,1) Jahren. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,008 signifikant.

Bezogen auf das Charakteristikum Größe waren die weiblichen Probanden im Schnitt signifikant kleiner als die untersuchten Männer ($p < 0,001$). Die Körpergröße der Frauen lag im Durchschnitt bei 1,71 (\pm 0,03) Metern. Somit betrug die Größe etwa 13cm weniger als die der untersuchten Männer mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,84 (\pm 0,08) Metern.

Das durchschnittliche Gewicht der Frauen lag bei 59,3 (\pm 3,7) kg, welches somit unterhalb des Durchschnittsgewichts der Männer mit 79,6kg (\pm 4,9) lag. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Im Hinblick auf den BMI ist bei den Frauen ein niedrigerer BMI festzustellen. Dieser betrug bei den Frauen im Durchschnitt 20,4 (\pm 1,4), wohingegen die Männer im Durchschnitt einen BMI von 23,5 (\pm 1,6) hatten. Alle Probanden waren laut des BMIs mithin normalgewichtig.⁷⁸ Ebenso ist in Bezug auf den BMI ein signifikanter Unterschied zu identifizieren ($p < 0,001$).

Die Herzfrequenz lag in Ruhe bei Frauen bei 70/min (\pm 9) ähnlich zu den Männern mit 72/min (\pm 11). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ($p = 0,781$).

In Bezug auf Herzfrequenz unter Belastung fiel auf, dass die Frauen im Gegensatz zu den Männern einen stärkeren Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen hatten. Durch Belastung stieg die Herzfrequenz auf einen Durchschnitt von 87/min (\pm 10) an. Bei den Männern lag

unter Belastung die Herzfrequenz bei 82/min (± 12). Ein signifikanter Unterschied war im Hinblick auf die Herzfrequenz unter Belastung zwischen den beiden Kohorten jedoch nicht zu erkennen ($p = 0,293$).

In der **Abbildung 24** wird die Herzfrequenzänderung der Frauen im Unterschied zu den Männern im Box Plot dargestellt.

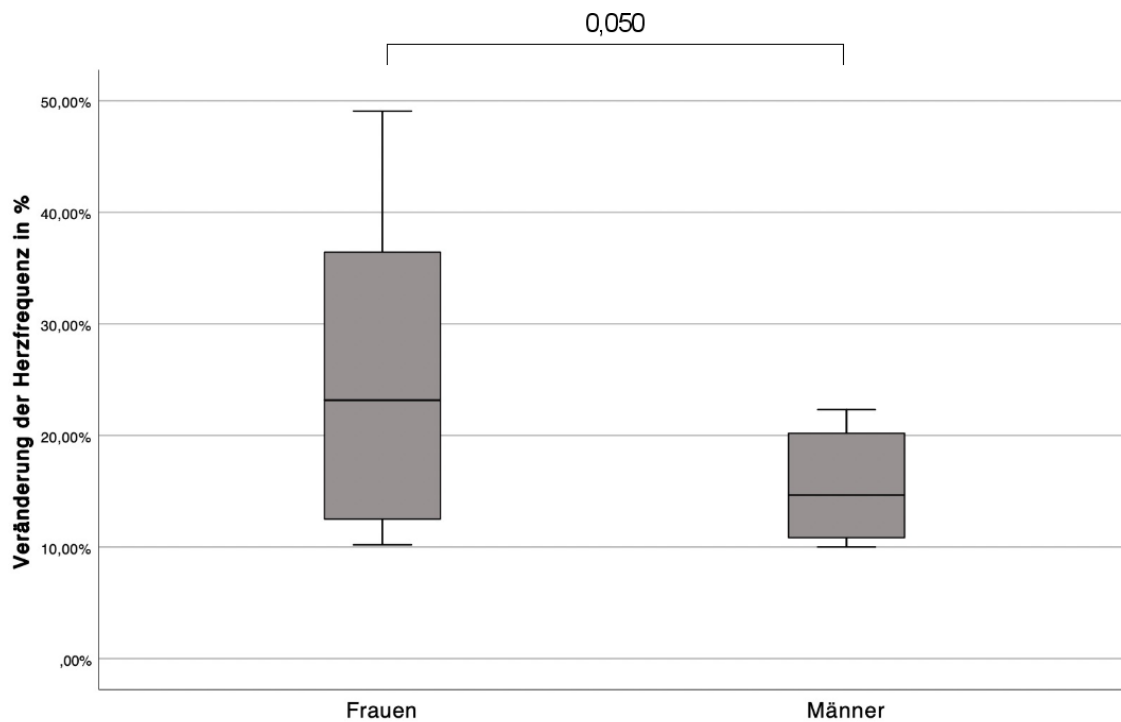


Abb. 24

Herzfrequenzveränderung in % von Ruhe zu Belastung, visuelle Darstellung durch das Modell des Box Plots der Mittelwerte der Herzfrequenzänderungen sowie die Spannweite der Messungen in Prozent zwischen den gemessenen Frauen und Männern im Vergleich.

Der Herzfrequenzanstieg der Frauen lag im Mittel bei $26 (\pm 15)$ % mit einem Maximum von 49 % und einem Minimum von 10 %. In der Kohorte der Männer zeigt sich ein durchschnittlicher Anstieg der Herzfrequenz um $15 (\pm 5)$ %. Der geringste Anstieg der Herzfrequenz bei einem männlichen Probanden war 10 %; der maximale Anstieg 22 %. Aufgrund eines p-Werts von 0,050, kann nur knapp nicht von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden.

3.6.2 Geschlechtsabhängigkeit der MOLLI und MFW T1 Werte

Im Rahmen einer tiefergehenden Betrachtung der potenziellen Geschlechtsabhängigkeit der MOLLI und MFW Sequenz werden die T1 Relaxationszeiten der Frauen und Männer, die mit diesen Sequenzen gemessen wurden, gegenübergestellt. Zuerst wird die MOLLI Sequenz und darauffolgend die MFW Sequenz beschrieben. Beide Sequenzen wurden mit jeweils 10 weiblichen und 10 männlichen Probanden gemessen.

Die **Abbildung 25** zeigt im Box Plot Modell die T1 Relaxationszeiten der MOLLI Sequenz zwischen Frauen und Männern im Vergleich an.

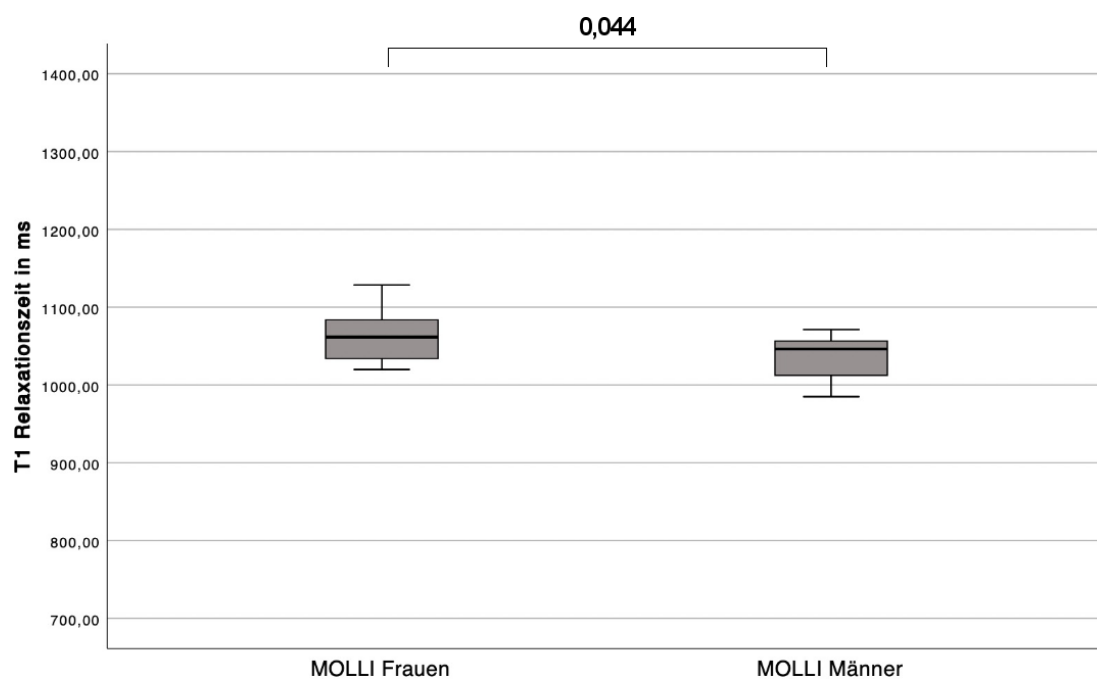


Abb. 25

MOLLI T1 Relaxationszeitwerte der Frauen und Männer als Box Plot im Vergleich. Aufzeigung der Mittelwerte und der Spannweite der Messungen. T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden, zwischen der möglichen Spanne zwischen 700 und 1400 Millisekunden.

Legende: MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery; ms = Millisekunden

Im Vergleich der geschlechtsspezifischen T1 Relaxationszeiten der MOLLI Sequenz zeigte sich, dass Frauen höhere T1 Relaxationszeit als Männer aufwiesen. Im Durchschnitt liegt die T1 Relaxationszeit der Frauen bei 1064 (± 32) ms und bei den Männern bei 1035 (± 25) ms. Die T1 Relaxationszeit der Frauen lag somit etwa 3 % höher als die der Männer. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,044 statistisch signifikant. Die

höheren T1 Werte der Frauen werden in der Abbildung verdeutlicht. Zusammenfassend zeigt die MOLLI T1 Relaxationszeit statistisch signifikante Geschlechtsunterschiede, bei denen Frauen höhere T1 Relaxationszeiten aufweisen ($p = 0.044$).

Im folgenden Box Plot der **Abbildung 26** werden die T1 Relaxationszeiten der MFW Sequenz bei Frauen und Männern gegenübergestellt.

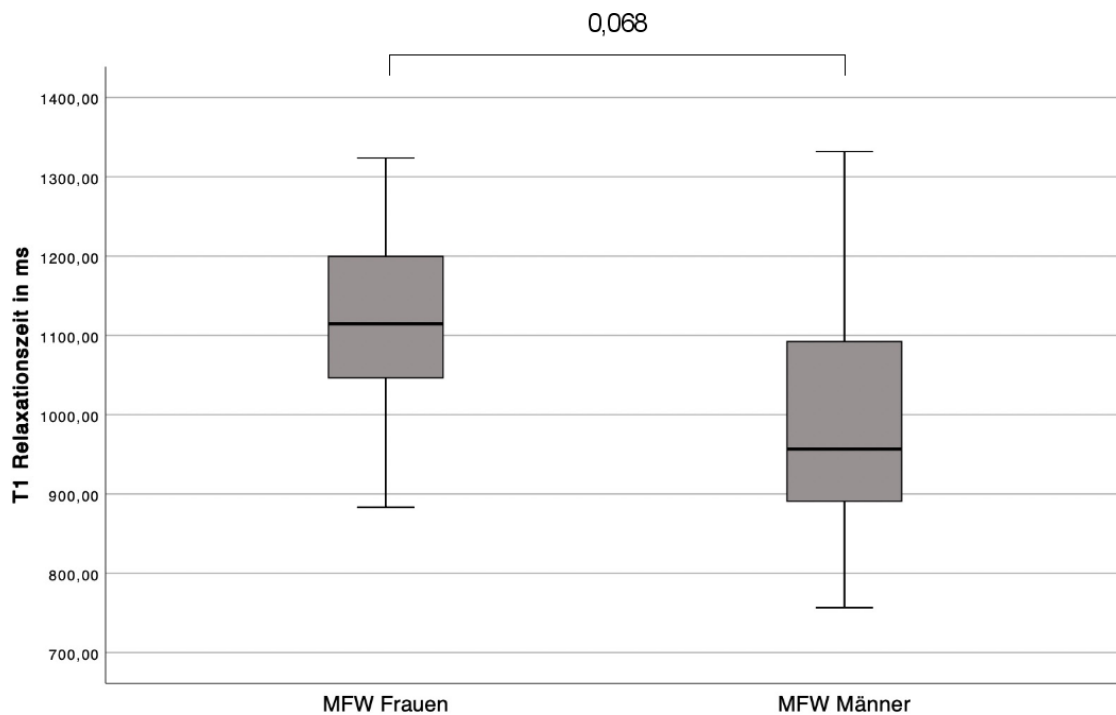


Abb. 26

MFW T1 Relaxationszeitwerte der Frauen und Männer als Box Plot im Vergleich. Aufzeigung der Mittelwerte und der Spannweite der Messungen. T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden, zwischen der möglichen Spanne zwischen 700 und 1400 Millisekunden.

Legende: MFW = Multi-Flip-Winkel; ms = Millisekunden

Die T1 Relaxationszeit der Frauen lag gemittelt bei 1113 (± 132) ms und bei den Männern bei 991 (± 148) ms. Frauen zeigten auch bei der MFW Sequenz durchschnittlich höhere T1 Werte als Männer. Ein signifikanter Unterschied ist aufgrund eines p-Wertes von 0,068 nicht anzunehmen. Zusammenfassend zeigt die MFW Sequenz keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p=0,068$).

3.7 Altersabhängigkeit der T1 Werte

Zur visuellen Darstellung einer potenziellen Abhängigkeit des Alters mit der T1 Relaxationszeiten wurde in der **Abbildung 27** ein Streudiagramm mit allen Messpunkten der T1 Relaxationszeit in Bezug zu dem Probandenalter erstellt. Das Probandenalter hatte eine Spannweite zwischen 22 und 31 Jahren (Mittelwert: $25,8 \pm 2,8$ Jahre).

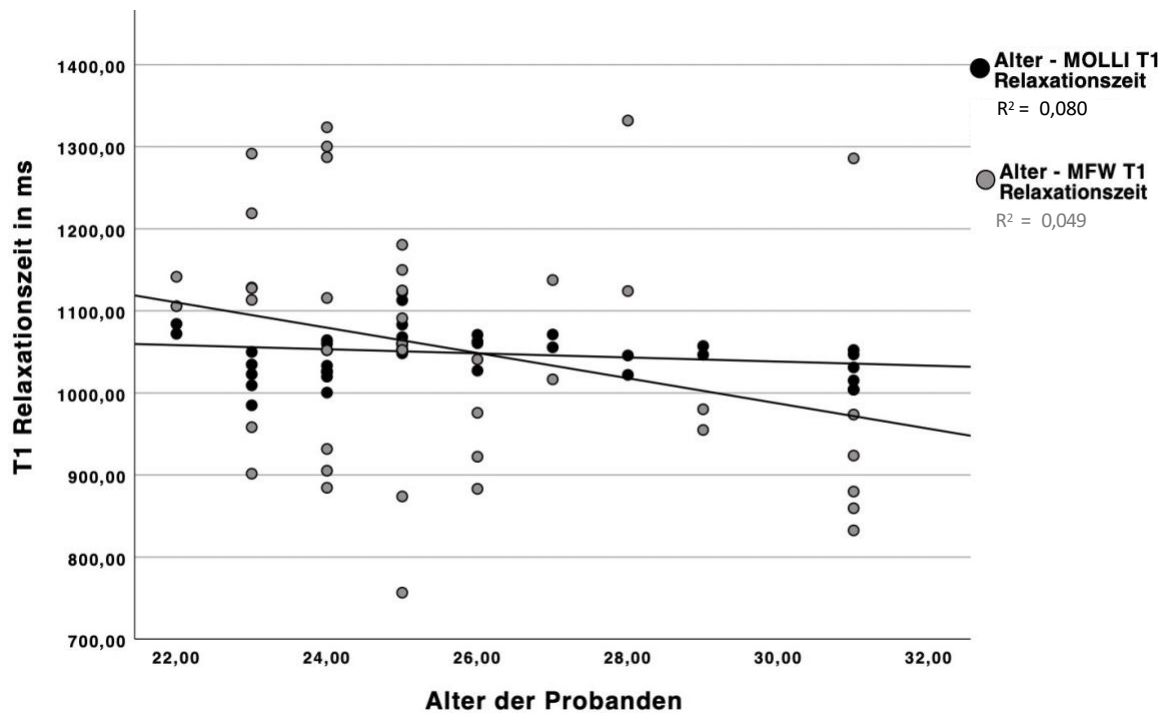


Abb. 27

Streudiagramm mit linearer Regressionsanalyse zur Darstellung des Verhältnisses der T1 Relaxationszeiten der Probanden in Bezug auf das Probandenalter. T1 Relaxationszeiten gemessen in Millisekunden und das Probandenalter gemessen in Jahren in aufsteigender Reihenfolge von links nach rechts. Die MOLLI Sequenz ist in schwarz dargestellt, die MFW Sequenzmesspunkte in grau.

Legende: ms = Millisekunden; MFW = Multi-Flip-Winkel, MOLLI = Modified Look-Locker inversion recovery

Die Regressionsgerade des Streudiagramms zeigt in Bezug zum Probandenalter eine nicht signifikante negative Steigung für die MOLLI Sequenz auf ($R = -0,22$; $p = 0,17$). Diese Beobachtung ist ebenfalls bei der MFW Sequenz zu machen, bei der ebenfalls das Alter negativ mit der T1 Relaxationszeit korreliert ($R = -0,28$ $p = 0,08$). Abschließend wird bei einem p-Wert von über 0,05 von keiner signifikanten Altersabhängigkeit der MOLLI sowie der MFW Sequenz ausgegangen (MOLLI Sequenz: $p = 0,17$; MFW Sequenz: $p = 0,08$).

3.8 Interobserver-Variabilität

Zur Prüfung der Robustheit der Daten wurde ein Vergleich der Messungen der beiden Observer durchgeführt. Hierfür wird für die Interobserver-Variabilität einerseits der Variationskoeffizient und der Mittelwert der Differenz der T1 Relaxationszeiten zwischen den beiden Untersuchern analysiert. Zur Visualisierung der Interobserver-Variabilität dient ein Bland Altman Plot.

Zu Beginn wird die Interobserver-Variabilität der MOLLI Sequenz beschrieben. Im Rahmen der Visualisierung und Analyse der Interobserver-Variabilität der MOLLI Sequenz wird ein Bland Altman Plot herangezogen, welcher in der folgenden **Abbildung 28** dargelegt wird.

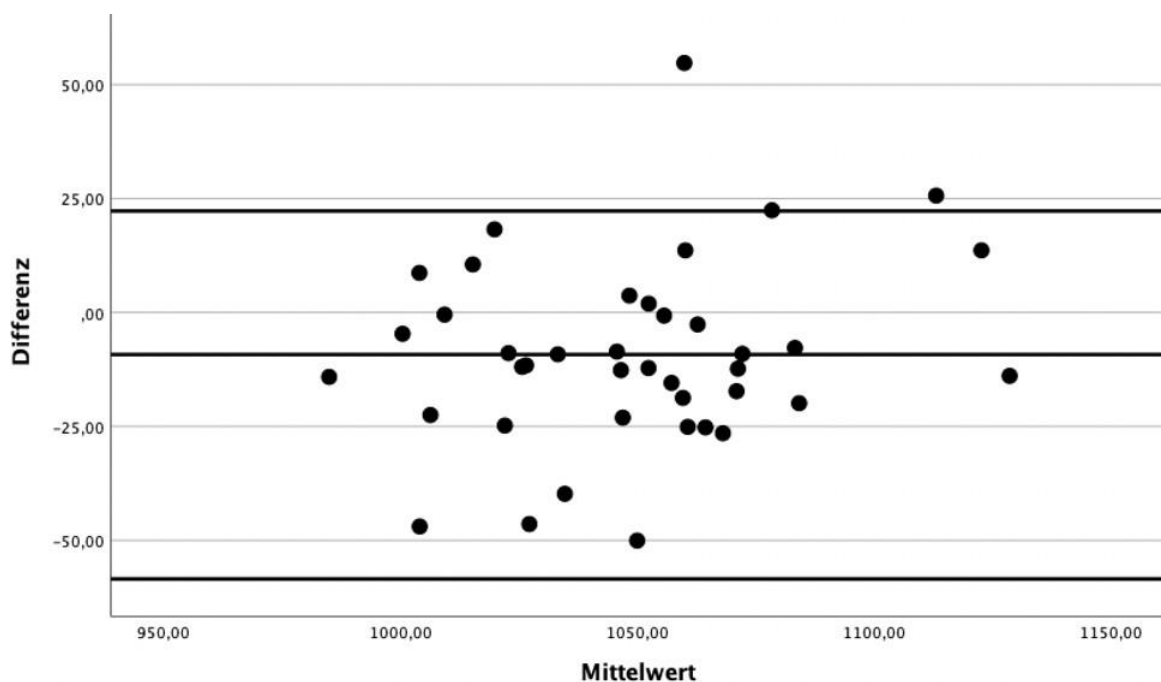


Abb. 28

Bland Altman Plot der MOLLI Sequenz zur Visualisierung der Interobserver-Variabilität anhand aller Messungen der T1 Relaxationszeiten der Studie mit der MOLLI Sequenz, Differenz und Mittelwert jeweils angegeben in Millisekunden

Der Mittelwert der Differenz zwischen den T1 Zeiten von Observer 1 und 2 beträgt -9,23 ms, welche die mittige Linie im Bland Altman Plot widerspiegelt. Die Standardabweichung der Differenz liegt bei 21 ms. Anhand der **Abbildung 28** ist das 95-prozentige Konfidenzintervall zu entnehmen, welches durch die obere Linie bei 22 ms und

durch die unterste Linie bei -58 ms begrenzt wird. Zwei Ausreißer sind mit jeweils 55 ms und 26 ms Differenz zwischen beiden Untersuchern zu erkennen. Die restlichen Werte liegen innerhalb des 95-prozentigem Konfidenzintervall.

Zwischen den beiden Untersuchern hatte die MOLLI Sequenz einen Variationskoeffizienten von 1,4 %. Der Mittelwert der Differenz der T1 Zeiten zwischen den beiden Untersuchern beträgt 9,2 ms ($\pm 20,6$) ms ($R = 0,90$). Die Spanne der T1 Zeitdifferenzen war zwischen -50 bis 55 ms.

Im nächsten Schritt erfolgt die Beschreibung der Interobserver-Variabilität der MFW Sequenz nach gleichem obigen Schema. **Abbildung 29** zeigt zur Visualisierung ebenfalls ein Bland Altman Plot, um die Messungen der zwei Untersucher in Bezug zu nehmen.

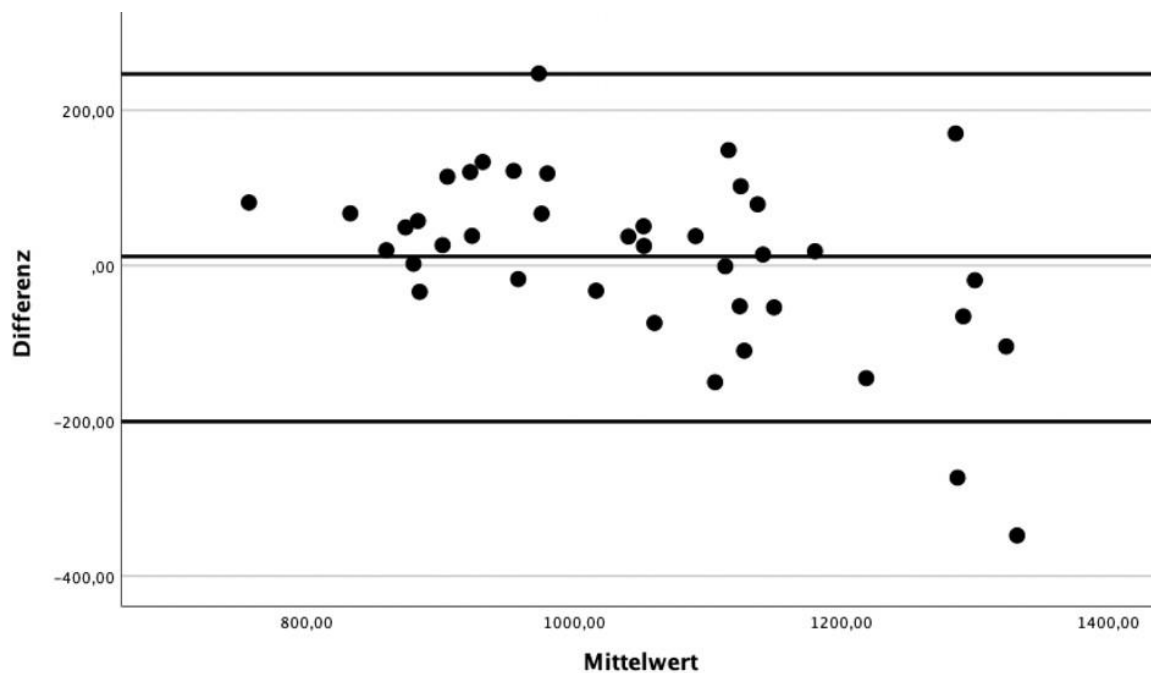


Abb. 29

Bland Altman Plot der MFW Sequenz zur Visualisierung der Interobserver-Variabilität anhand aller Messungen der T1 Relaxationszeiten der Studie mit der MFW Sequenz; Differenz und Mittelwert jeweils angegeben in Millisekunden

Die Spanne der T1 Relaxationszeitdifferenzen liegt zwischen -348 bis 247 ms. Der Mittelwert der Differenz beträgt 12 ms. Für die das 95-prozentige Konfidenzintervall ergeben sich folgende Spannweiten: die obere Linie kennzeichnet ein Wert von 247 ms und die untere Linie von -201ms. Die beiden Ausreißer der MFW Messungen sind bei einem

Unterschied von 347ms und 273ms zu finden. Die restlichen verglichenen Messungen liegen innerhalb des Konfidenzintervalls.

Der Variationskoeffizient der MFW Sequenz beträgt 5,6 %. Der Mittelwert der Differenz der T1 Relaxationszeiten zwischen den beiden Untersuchern lag bei 11,7 (\pm 114) ms (R = 0,86).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Kernbefunde

Zu Beginn der Diskussion werden die Kernbefunde der Studie aufgelistet. Der Auflistung folgt in den weiteren Kapiteln die Analyse der Probandenauswahl und der aktuellen Studienlage zu kardialen MRT Studien. Im Anschluss werden die global sowie regional gemessenen T1 Relaxationszeiten in die aktuelle Studienlage eingeordnet. Nach der Einordnung wird die Abhängigkeit der T1 Relaxationszeiten zur Herzfrequenz analysiert. Diese Analyse stellt den Schwerpunkt der Diskussion dar. Diesem Teil reiht sich die Untersuchung der Abhängigkeiten der T1 Relaxationszeiten zu dem Geschlecht-/ und Alterscharakteristika an. Die Interobserver-Variabilität, Limitationen der Studie sowie die Schlussfolgerungen schließen die Diskussion ab.

Im Folgenden werden die Kernbefunde der Studie in chronologischer Reihenfolge entsprechend der Ergebnisse aufgelistet:

1. Die Ergebnisse der Validierung der MFW Sequenz belegen in Bezug auf die Vergleichsstudien die Korrektheit der Messungen in dieser Studie. Somit lassen sich die Multi-Flip-Winkel-Messungen insgesamt in die aktuelle Studienlage präzise einordnen.
2. In Bezug auf die regionalen Abhängigkeiten (basal, mittventrikulär und apikal) zeigte die MOLLI Sequenz keine Unterschiede der T1 Relaxationszeiten ($p = 0,346$). Hingegen wurden bei der MOLLI Sequenz Unterschiede zwischen den lateralen und septalen Segmenten festgestellt. Die septalen Segmente wiesen signifikant höhere T1

Relaxationszeiten als die lateralen Segmente auf (1063 ± 41 ms vs. 1038 ± 43 ms; $p < 0,001$).

Die MFW Sequenz deutet auf regionale Abhängigkeiten auch zwischen den Regionen basal, mittventrikulär und apikal hin. Denn die basale Region wies signifikant geringere T1 Relaxationszeiten als die T1 Relaxationszeiten in der mittventrikulären und apikalen Region auf (1009 ± 202 ms vs. 1076 ± 243 ms und vs. 1079 ± 200 ms; $p = 0,021$; $p = 0,016$). Die septalen und lateralen gemessenen T1 Relaxationszeiten unterscheiden sich im Unterschied zur MOLLI Sequenz allerdings nicht signifikant voneinander ($1071 (\pm 215)$ ms. Vs. $1043 (\pm 209)$ ms, $p = 0,378$).

3. Die wichtigste Untersuchung dieser Studie war eine Analyse der potenziellen Herzfrequenzabhängigkeit. In diesem Hinblick zeigte die MOLLI Sequenz bei höheren Herzfrequenzen längere T1 Relaxationszeiten (Ruhe: $1041 (\pm 28)$ ms; Belastung: $1058 (\pm 34)$ ms; $R = 0,52$ $p < 0,001$) und belegte somit eine Abhängigkeit von der individuellen Herzfrequenz der Probanden.

Die MFW Sequenz hingegen zeigte keine Abhängigkeit der T1 Relaxationszeiten mit der Herzfrequenz der Probanden ($R = - 0,2$, $p = 0,209$). Die MFW Sequenz misst im Unterschied zur MOLLI Sequenz folglich unabhängig von der Herzfrequenz.

4. Im Geschlechtsvergleich waren die T1 Relaxationszeiten der MOLLI Sequenz bei weiblichen Probanden höher als bei männlichen (Frauen: $1064 (\pm 32)$ ms; Männer: $1035 (\pm 25)$ ms, $p = 0,044$).

Die MFW Sequenz hingegen deutete auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den T1 Relaxationszeiten der Männer und Frauen hin (Frauen: $1113 (\pm 132)$ ms; Männer: $991 (\pm 148)$ ms, $p = 0,068$).

5. Weder die T1 Relaxationszeiten der MOLLI noch der MFW Sequenz korrelierten mit dem Alter der Probanden (MOLLI: $R = - 0,22$; $p = 0,17$; MFW: $R = - 0,28$ $p = 0,08$).

4.2 Probandenauswahl

Für die Analyse der Nichtunterlegenheit der MFW Sequenz gegenüber der MOLLI Sequenz in Bezug auf die Frequenzstabilität wurde ein vergleichbares Kollektiv ausgewählt, um Werte der T1 Zeiten in Ruhe und Belastung zu messen. Hierfür lag der besondere Fokus auf einem homogenen und anamnestisch gesunden Probandenkollektiv. Beispielsweise beschreiben Oxenham und Kollegen, dass bei einem älteren Kollektiv (im Durchschnitt 68,8 Jahre) im Gegensatz zu einem jüngeren Kollektiv (im Durchschnitt 22,3 Jahre) die Relaxation des Myokards signifikant verzögert ist, was zu Veränderungen des MRT Bildes und den gemessenen Werten führt.⁷⁹ Vor diesem Hintergrund wurde sich für das oben unter **Kapitel 2.3.** beschriebene Kollektiv entschieden. Zur Erreichung dieses Vorhabens war die Auslage der Flyer am Uniklinik Düsseldorf besonders geeignet, da sich vor allem Studierende für diese Studie interessiert haben und somit das Durchschnittsalter mit 25,8 ($\pm 2,8$) und einer Spanne von 22 bis 31 Jahren in der geforderten Altersspanne der Einschlusskriterien lag.

Dieses Probandenkollektiv gibt den Untersuchenden die Möglichkeit Standardwerte für ein Kollektiv kardiovaskulär gesunder Patienten zu erstellen. In Bezug auf die Standardsequenz MOLLI ist auf eine Vielzahl von Vergleichsstudien zu verweisen, mit denen die gewonnenen Daten verglichen werden können.^{80,81,82} Zusammenfassend bildet das Kollektiv eine homogene Gruppe ab, um eine optimale Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Probanden innerhalb der hiesigen Studie darzustellen und die Störfaktoren wie beispielsweise Multimorbidität oder Polypharmazie bestmöglich auszuklammern.

Die Probanden wurden anhand ihrer unterschiedlich starken Herzfrequenzsteigerung durch Belastung untersucht und in drei statistisch signifikant unterschiedliche Gruppen (von der niedrigsten zur höchsten Herzfrequenzsteigerung) unterteilt. Gruppe 1 bildete die Gruppe ab, welche den geringsten Herzfrequenzanstieg zeigte und Gruppe 3 demnach den höchsten (vgl. Gruppe 1: 11 % (± 1 %) Gruppe 2: 17 % (± 2 %), Gruppe 3: 3 % (± 11 %), $p < 0,008$). Zweck dieser Untersuchung war es den Ursachen für die Variationen der individuellen Anstiege der Herzfrequenzen nachzugehen.

Zum einen könnte ein Grund für die Unterschiede darin liegen, dass weibliche Probanden eine geringere Ausdauer als männliche Probanden bei der gleichen sportlichen Aufgabe

aufweisen. Die Gruppe mit dem höchsten Frauenanteil von 71 % (Gruppe 3) zeigte den höchsten Herzfrequenzanstieg von durchschnittlich 33 % (± 11 %) ($p = 0,38$). Dieser Befund wird auch von Josef Tomasitis und Paul Haber geteilt. In dem Buch „Leistungsphysiologie“ beschreiben sie, dass Frauen im Vergleich zu Männern für die gleiche körperliche Aufgabe ein größeres Fitnesslevel benötigen, da ihr Energieumsatz geringer ist. Zudem ist die Muskelmasse etwa 10 % geringer als beim Mann.⁸³ Bei der generierten Stichprobengröße war der erhöhte Frauenanteil in der hiesigen Studie statistisch nicht signifikant und kann nur einen Hinweis auf eine mögliche Korrelation bei einer größeren Stichprobengröße bieten.

Als weiteren Beleg für die obige Hypothese ist auf die Ausführungen von Prof. Dr. Hottenrott zu verweisen. Dieser kommt zu dem dieser Hypothese stützenden Ergebnis, dass die Herzfrequenz bei Frauen unter Belastung (Belastungsstärke gemessen am Laktat) höher als bei Männern mit dem gleichen Laktatwert/Belastungswert ist.⁸⁴ Sofern die Unterschiede der Herzfrequenzsteigerungen tatsächlich auf eine geringere Ausdauer weiblicher Probanden zurückzuführen wären, hätte eine Lösung darin bestanden, vor der Untersuchung zunächst die Ausdauerfähigkeit der Probanden zu messen. Auf diese Weise hätte man den ausdauerfähigsten Probanden einen härteren Ball zur stärkeren körperlichen Belastung geben können, um sicherzustellen, dass ein vergleichbarer Herzfrequenzanstieg bei unterschiedlicher Ausdauer erreicht werden kann. Dadurch wäre ausgeschlossen, dass das Geschlecht bei der Gruppeneinteilung zum *Confounder* wird.

Zum anderen könnte die höhere Ausgangsherzfrequenz in Ruhe zu einer geringeren Belastungsherzfrequenz führen. Bei den Probanden in Gruppe 1 lag die Ruhe Herzfrequenz bereits im Durchschnitt bei 81,4 ($\pm 6,4$) Schlägen pro Minute. Ein Anstieg war im Durchschnitt nur auf 90,1 ($\pm 6,6$) Schläge pro Minute unter Belastung möglich. Im Gegensatz dazu fiel in Gruppe 3 der Ruhepuls mit durchschnittlich 63,2 ($\pm 7,8$) Schlägen pro Minute am geringsten aus und der Belastungspuls machte mit 84 ($\pm 11,8$) Schlägen pro Minute die stärkste Herzfrequenzänderung aus. Möglicherweise könnte dies durch die erhöhte Nervosität einzelner Probanden vor der MRT-Untersuchung zu einem bereits höheren Ruhepuls, wie in Gruppe 1, geführt haben. Zimmermann und Kollegen stützen diese These mit den Ausführungen, dass die meisten Menschen unter mäßigen bis starken Angstzuständen leiden, wenn eine CT- oder MRT-Untersuchung durchgeführt wird. Sie beschreiben weiterhin, dass die MRT-Untersuchungen durch die ausgesetzte Enge und den Lärm sogar noch mehr Ängste auslösen als CT-Untersuchungen.⁸⁵ Zum Ausschluss dieses

potenziellen Störfaktors wäre unter Umständen eine längere Gewöhnungszeit an die Untersuchung zur Normalisierung des Ruhepulses hilfreich gewesen.

Die Aufteilung in die oben beschriebenen drei Gruppen erfolgte, um potenzielle Unterschiede zwischen den Probanden in Bezug auf die T1 Relaxationszeiten zu erkennen. Im Gegensatz zu der Herzfrequenzsteigerung fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den weiteren Probandencharakteristika dieser drei Gruppen, wie beispielsweise Größe, BMI, Alter oder Gewicht ($p > 0,5$), mit denen die Herzfrequenzvarianz erklärt werden könnte. Dies könnte auch daran gelegen haben, dass durch die Aufteilung der 20 Probanden in drei Gruppen (à 6 bzw. 7 Probanden) eine zu kleine Stichprobengröße generiert wurde. Faller bekräftigt in dem Journalartikel „Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall“ diesen Punkt im Hinblick auf die nicht zielführende Signifikanztestung bei zu kleinen Stichprobengrößen. Der Autor erläutert, dass bei kleinen Stichproben selbst Unterschiede die gewichtig sind durch die zu kleine Stichprobengröße statistisch nicht signifikant werden können.⁸⁶ Für eine weitere Testung der Unterschiede in Bezug auf die unterschiedlichen Probandencharakteristika in den drei Untergruppen wäre dementsprechend gegebenenfalls eine größere Stichprobenanzahl nötig gewesen.

4.3 Analyse der globalen T1 Messungen

Bei der MOLLI Sequenz lag der minimale T1 Wert bei 985 ms und der maximale T1 Wert bei 1129 ms. Der Mittelwert lag bei 1050 ± 32 ms. Diese Werte entsprechen den gemessenen T1 Relaxationszeiten in der Literatur.^{87,88} Meloni hat in einer Studie mit 100 gesunden Probanden eine globale native T1 Relaxationszeit von 1015 ± 37 ms gemessen.⁸⁷ In einer Studie mit 56 gesunden Probanden hat von aus dem Siepen eine T1 Relaxationszeit von 1020 ± 40 ms gemessen.⁸⁸ Somit zeigt sich auch bei einer größeren Stichprobengröße eine ähnliche T1 Relaxationszeit, was für eine suffiziente Stichprobengröße in der hiesigen Studie spricht. Die Standardabweichung war in der hiesigen Studie sogar etwas niedriger als in den genannten Studien, was die geringe Streuung anzeigt und die Genauigkeit der Messungen widerspiegelt (hiesige Studie: ± 32 ms, Meloni: ± 37 ms, aus dem Siepen: ± 40 ms) .^{87,88}

Bei der MFW Sequenz waren die T1 Werte weiter als bei der MOLLI Sequenz gestreut, was sich auch in der höheren Standardabweichung von durchschnittlich 152 ms widerspiegelt

(vgl. MOLLI: ± 37 ms). Die Werte lagen zwischen 757 ms und 1332 ms weiter auseinander als bei der MOLLI Sequenz (vgl. MOLLI: 985 ms bis 1129 ms). Der Mittelwert war bei 1051,8 ms ähnlich zu dem der MOLLI Sequenz (vgl. MOLLI 1050 ms). Zusammenfassend hat die MFW Sequenz eine etwa fünffach höhere Standardabweichung als die MOLLI Sequenz. Ein Grund dieser höheren Standardabweichung könnte darin liegen, dass die MFW Sequenz noch mehr Artefakte mitberechnet. Dieses Phänomen haben Verloh und Kollegen auch in einer 2022 veröffentlichten Studie über MFW Leber T1 Zeiten gegenüber den Look Locker T1 Relaxationszeiten berichtet.⁸⁹ Verloh et al. führen aus, dass die Look Locker Methode weniger Abweichungen vom Mittelwert anzeigt, was auf eine homogenere ROI Messung hindeuten könnte.⁸⁹ Eine Inhomogenität bei den ROI Messpunkten könnte auch in dieser Studie der Grund für größere Abweichungen im Rahmen einer höheren Standardabweichung der MFW Methode sein.

Die hiesigen Messungen der T1 Relaxationszeiten können ausschließlich mit einer existierenden Studie zur kardialen Multi-Flip-Winkeln verglichen werden. Diese Messungen sind in einer Pilotstudie von Clique et al. mit dem Titel „3D Myocardial T1 Mapping at 3T Using Variable Flip Angle Method: Pilot Study“ erfolgt, welche sieben Probanden umfasste. Diese Studie von Clique und Kollegen wurde, wie im Titel beschrieben, bei einer Feldstärke von 3 Tesla gemessen (hiesige Studie: 1,5 Tesla).⁹⁰ Die T1 Relaxationszeitwerte über das gesamte Myokard lagen in einer Spanne zwischen 901 ± 44 ms bis 1547 ± 107 ms; also einer Spannweite von 646 ms, welche ähnlich zu der von dieser Studie gemessenen Spannweite lag (vgl. MFW Düsseldorf Spanne von 574 ms).⁹⁰ Der Mittelwert lag mit 1214 ± 53 ms deutlich über dem in dieser Studie gemessenen Mittelwert (vgl. MFW Düsseldorf 1052ms).⁹⁰ Mithin lagen die T1 Relaxationszeiten, die mit dem 3 Tesla MRT gemessen wurden, um durchschnittlich 22 % höher als die T1 Werte dieser Studie. Eine Erklärung der längeren T1 Relaxationszeiten könnte in der höheren Feldstärke liegen, da die T1 Relaxationszeiten gemessen in einem hochfrequenten 3 Tesla MRT im Gegensatz zu einem 1,5 Tesla MRT in mehreren Studien mit einer höheren T1 Relaxationszeit beschrieben wurden.^{91,92,93} Lee beschreibt in seiner Studie eine 26-38 % größere T1 Relaxationszeit im 3 Tesla MRT im Gegensatz zum 1,5 Tesla MRT.⁹¹ Dies ist mit den in der vorliegenden Studie gemessenen Daten gut vereinbar. Die Erklärung für diesen Effekt beschreiben Weishaupt und Kollegen damit, dass sich bei höheren Magnetfeldstärken mehr Protonen ausrichten müssen und die longitudinale Magnetisierung dementsprechend größer wird.⁴⁹ Neben der erhöhten Feldstärke könnte das unterschiedliche Studiensetup wie beispielsweise die Winkelzahl (2,

5 und 11° vs. 2, 5, 8, 11, 14°) ein weiterer Faktor zur schwierigen Vergleichbarkeit darstellen. Hier wäre ebenfalls ein einheitliches standardisiertes MRT-Protokoll bei weiteren Studien wünschenswert, um die Werte exakter vergleichen zu können.

4.4 Regionale Effekte der T1 Relaxationszeiten

Die Mittelwerte der T1 Relaxationszeiten für die jeweiligen Herzabschnitte basal, apikal und mittventrikulär präsentierten sich unter Verwendung der MOLLI Sequenz homogen. Es zeigten sich keine regionalen Unterschiede (vgl. Ruhe T1 Relaxationszeiten: basal: 1050 ± 42 ms; mittventrikulär: 1052 ± 42 ms; apikal: 1042 ± 65 ms $p = 0,346$). Dies könnte darauf hindeuten, dass in diesen Regionen die Wandbewegungen und Artefakte, die zu Unterschieden in den T1 Relaxationszeiten zwischen den Segmenten führen könnten, geringer ausfallen.

In der Literatur sind regionale Unterschiede in den lokalen Myokardabschnitten apikal, basal und mittventrikulär ein kontrovers diskutiertes Thema. Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird in einer Studie von Granitz bei Messungen mit einem 1,5 Tesla MRT kein Unterschied zwischen den apikalen, mittventrikulären und basalen Segmenten gefunden (T1 Zeiten im Mittelwert: apikal: 1000,1 ± 40,5 ; basal: 997,0 ± 31,3 ms, mittventrikulär: 991,1 ± 33,6 ms, $p = 0,057$).⁹⁴ Granitz fand allerdings Unterschiede zwischen den drei Regionen bei einer erhöhten Feldstärke von 3 Tesla zwischen dem basalen und apikalen Segment ($p = 0,013$) sowie zwischen dem mittventrikulären und apikalen Segment ($p = 0,002$).⁹⁴ Im Gegensatz zur vorliegenden Studie beschreiben allerdings Meloni und Kollegen in einer Studie mit der MOLLI Sequenz aus dem Jahr 2021, dass die basale Region kürzere T1 Relaxationszeiten aufwies als die apikale Region (993 ± 37 ms vs. 1055 ± 52 ms; $p < 0,05$).⁸⁷ Zudem führen die Forschenden aus, dass die apikale Schicht längere T1 Relaxationszeiten zeigte als die mittventrikuläre Schicht (apikal: 1011 ± 39 ms vs. 1055 ± 52 ms; $p < 0,05$).⁸⁷ Diesen Effekt bei der MOLLI Sequenz begründen Meloni und Kollegen in einer unterschiedlichen Wandkonfiguration der Segmente.⁸⁷ Beispielsweise könnten die apikalen Schichten verzerrt sein, da Blut aus der Herzkammer sich mit dem benachbarten Gewebe überdeckt und dieses bei der Auswertung fälschlicherweise miteinbezogen werden könnte.⁸⁷ Diesen Partialvolumeneffekt werten Piechnik und Kollegen als Hauptfehlerquelle der T1 Messungen.⁸¹

Die regionale Analyse der MFW T1 Relaxationszeiten zwischen den drei Regionen – basal, apikal und mittventrikulär – ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen der basalen und den jeweils anderen untersuchten Regionen. Die basalen Segmente weisen eine signifikant niedrigere T1 Relaxationszeit als die mittventrikulären Segmente (1009 ± 202 ms vs. 1076 ± 243 ms, $p = 0,021$). Die T1 Zeiten der apikalen Segmente sind signifikant länger als die basalen Segmente (1079 ± 200 ms vs. 1009 ± 202 ms, $p = 0,016$). Zusammenfassend zeigt sich, dass die basalen Segmente kürzere T1 Zeiten haben als die mittventrikulären und apikalen Segmente. Darüber hinaus gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem mittventrikulären und dem apikalen Segment ($p = 0,928$). Die basale Region hebt sich somit von den beiden anderen Myokardabschnitten ab. Zur regionalen MFW T1 Relaxationszeitenanalyse gibt es bisher keine erhobenen Studiendaten mit dieser Sequenz. In der oben beschriebenen Studie von Meloni und Kollegen mit der MOLLI Sequenz zeigten diese ebenfalls geringere basale T1 Relaxationszeiten im Vergleich zu den mittventrikulären und apikalen Regionen auf.⁸⁷ Diese Ergebnisse sind mit den Werten der vorliegenden Studie in Bezug auf die MFW Sequenz vergleichbar. Die beobachteten Unterschiede zwischen den T1 Relaxationszeiten in verschiedenen Myokardsegmenten lässt sich, wie von Meloni und Kollegen beschrieben, darauf zurückführen, dass die basale Schicht eine höhere Wanddicke hat und daher das Myokard an dieser Stelle anders konfiguriert ist sowie eine andere Mikrozirkulation vorherrscht.⁸⁷

Zur Komplementierung der regionalen Analyse ist ein Vergleich der Relaxationszeiten zwischen dem lateralen und septalen Bereich notwendig. Die T1 Relaxationszeiten im septalen Bereich zeigten sich bei der MOLLI Sequenz signifikant höher als im lateralen Bereich (septal: 1063 ± 41 ms vs. lateral: 1038 ± 43 ms, $p < 0,001$). In mehreren Studien wird dieses Ergebnis bekräftigt, dass die T1 Relaxationszeiten gemessen mit der MOLLI septal am höchsten und lateral am geringsten sind.^{52,94-96} Rauhalammi und Kollegen stützen die in der hiesigen Studie gewonnenen Daten und zeigen ebenfalls höhere durchschnittliche T1 Relaxationszeiten in den septalen als in den lateralen Segmenten (septal: 956.3 ± 44.4 ms vs. lateral 939.2 ± 54.2 ms; $p < 0.001$).⁸⁰ Ferreira und Kollegen und Rauhalammi und Kollegen bieten eine Erklärung hierfür auf. Gemäß ihrer Darstellung weist die freie laterale Wand bekanntermaßen eine höhere Anzahl von Artefakten in den T1 Relaxationszeiten auf. Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheit werden in diesem Segment bei Bewegungen des

Herzens oder bei Atembewegungen die T1 Zeiten fälschlicherweise zu niedrig gemessen.^{80,97} Eine zusätzliche Bestätigung für die vermehrten Artefakte im lateralen Segment zeigt sich gemäß Rauhalammi und Kollegen auch in der erhöhten Standardabweichung dieses Segments im Vergleich zum septalen Segment (lateral: ± 54.2 vs. septal: ± 44.4).⁸⁰ Diese Beobachtung ist ebenfalls in der hiesigen Studie festzustellen (lateral: $\pm 43\text{ms}$ vs. septal: $\pm 41\text{ ms}$). Ebenso beschreiben Hamilton und Kollegen, dass sowohl die T1 Relaxationszeiten als auch die T2 Relaxationszeiten in den septalen Segmenten am höchsten und in den lateralen Segmenten am niedrigsten gemessen wurden.⁵² Zusammenfassend ist die hauptursächliche Erklärung für die unterschiedliche T1 Relaxationszeiten der Segmente des Myokards, dass Herzwandbewegungen, Strukturen und Funktionen an den verschiedenen Segmenten unterschiedlich sind und somit manche Segmente wie die freien lateralen Segmente höheren Artefakten unterliegen.⁸⁰

In der MFW Sequenz zeigten sich im Gegensatz zu der oben beschriebenen Untersuchung der basalen, mittventrikulären und apikalen Bereiche keine signifikanten Unterschiede zwischen den septalen und lateralen Segmenten auf (septal: $1071 \pm 215\text{ ms}$ vs. lateral: 1043 ± 209 , $p = 0,378$). Da die MFW Sequenz auf einem *Steady-State* Bild basiert und nicht herzfrequenzabhängig ist, könnte hypothetisiert werden, dass der Einfluss beispielsweise von Wandbewegungsstörungen bezogen auf die septalen und lateralen Regionen im Vergleich zu der MOLLI Sequenz geringer ist.

4.5 Analyse der potenziellen Herzfrequenzabhängigkeit

Bei der Analyse der Frequenzabhängigkeit zeigte sich, dass die MOLLI Sequenz wie in der Hypothese der Studie erwartet mit der Herzfrequenz korreliert. Vergleicht man die gemessenen Herzfrequenzen mit den zugehörigen T1 Relaxationszeiten ergibt sich ein mittelstark positiver Zusammenhang ($R = 0,52$, $p < 0,001$). Messrhoghli und Kollegen haben bereits bei der Einführung der MOLLI Sequenz erkannt, dass Arrhythmien in jeder Elektrokardiogramm basierten Pulssequenz ein mögliches Problem des kardialen MRT darstellen könnten.⁹⁸ Diese Korrelation zwischen Herzfrequenz und T1 Relaxationszeiten wird in weiteren Studien ebenfalls ausführlich beschrieben.^{81,99} Piechnik und Kollegen kommen zu dem Ergebnis, dass bei steigender Herzfrequenz die myokardialen T1 Relaxationszeiten signifikant ansteigen und erklären diesen Effekt mit der bekannten Herzfrequenzabhängigkeit der MOLLI Sequenz (ShMOLLI $r > 0,2$, $p < 0,004$).⁸¹ Eine weitere

Studie mit sehr jungen Probanden von Alsaied et al., die Probanden unter 19 Jahren untersuchte, zeigt ebenso wie die hiesige Studie eine positive Korrelation der T1 Relaxationszeit mit der Herzfrequenz. ($r = 0,32$; $p < 0,001$).⁹⁹ Zhao beschreibt diesen Zusammenhang damit, dass die Zeit zwischen den Herzschlägen verkürzt wird und somit die Zeit nicht ausreicht, um die transversal Magnetisierung komplett zu verlieren.⁵⁰ Folglich hängt das MRT Signal von der Länge des Intervalls zwischen zwei Herzschlägen ab. Wenn dieses Intervall variiert, könnten Signalschwankungen auftreten, die zu einer Veränderung der T1 Relaxationszeit führen.¹⁰⁰

Im Gegensatz zu den Studien, die die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen, existiert auch eine Studie von Burkhardt und Kollegen aus dem Jahr 2020 mit 35 Kindern (8-18 Jahre), die keine signifikante Korrelation der Herzfrequenz mit der T1 Zeit feststellt ($p > 0,05$). In dieser Studie wurden Herzfrequenzen im Bereich von 54 bis 94 Schlägen pro Minute untersucht. Die Forschenden geben keine Erklärung für die Unabhängigkeit der Herzfrequenz an, betonen jedoch, dass bei höheren Herzfrequenzen gegebenenfalls eine Veränderung der T1 Relaxationszeiten berücksichtigt werden muss.¹⁰¹ Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu der aktuellen Studienlage und sollten daher kritisch eingeordnet werden.

Bei der MFW Sequenz zeigte sich keine Korrelation der T1-Relaxationszeiten mit der Herzfrequenz ($R = -0,2$; $p = 0,209$). Dieses Ergebnis belegt, dass die MFW Sequenz eine Methode bietet, um herzfrequenzunabhängige T1 Relaxationszeiten zu messen. Die Erklärung für diese Unabhängigkeit liegt darin, dass die MFW Sequenz nicht abhängig von der Herzfrequenz misst, sondern auf einer retrospektiven Bildauflösung basiert. So kann ein korrektes Steady-State Bild entstehen, bei dem keine Artefakte durch Atmung oder Herzbewegung entstehen.⁵⁴ Dies unterstreicht die Überlegenheit der MFW Sequenz gegenüber der MOLLI Sequenz in Bezug auf die Unabhängigkeit von der Herzfrequenz der Probanden.

4.6 Geschlechtsbezogene Effekte der T1 Relaxationszeit

Eine weiterer wichtiger und interessanter Aspekt bot die Analyse der T1 Relaxationszeiten bezogen auf Geschlechtsunterschiede. Hier zeigten bei der MOLLI Sequenz weibliche Probanden durchschnittlich eine höhere T1 Relaxationszeit von 1064 ± 32 ms im Vergleich zu der niedrigeren T1 Relaxationszeit von 1035 ± 25 ms bei den männlichen Probanden (p

= 0,044). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Befunden von weiteren Studien, bei denen erhöhte T1 Relaxationszeiten, vor allem bei jungen Frauen, im Gegensatz zu Männern gemessen wurden.^{80,81,82} Rauhalammi und Kollegen kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. In einer Studie mit 84 Probanden bei 1,5 Tesla wurde die Studienpopulation in drei Altersgruppen aufgeteilt (unter 33, 33-53 und über 53 Jahre). Im Rahmen der Studie waren die T1 Relaxationszeiten der jungen Frauen (unter 55 Jahren), also einem ähnlichen Kollektiv zu der hiesigen Studie, signifikant höher als die der männlichen Probanden (männliche Probanden $960.0 \pm 20.3\text{ms}$ vs. weibliche Probanden: $931.5 \pm 22.2\text{ ms}$ $p = 0.003$).⁸⁰ Weiterhin konnten Piechnik und Kollegen diese Ergebnisse stützen, indem sie herausfanden, dass junge Frauen bis 45 Jahre höhere T1 Relaxationszeiten als Männer aufzeigten (weibliche Probanden haben durchschnittlich 24ms höhere T1 Zeiten als die männlichen Probanden, $p < 0,01$).⁸¹

Interessanterweise berichten sowohl Piechnik als auch Rauhalammi und Kollegen davon, dass bei steigendem Alter der Frauen die T1 Relaxationszeiten wieder sinken (Rauhalammi: ≥ 55 Jahre, $937.7 \pm 25.4\text{ms}$ vs. $934.7 \pm 22.3\text{ms}$; $p = 0.762$), sich also den männlichen T1 Werten im Alter wieder annähern.^{80,81} Piechnik und Kollegen sowie Rauhalammi und Kollegen interpretieren darin einen möglichen Zusammenhang mit der Menopause und dem veränderten Hormonstatus.^{80,81} Eine Auseinandersetzung mit der negativen Korrelation zwischen Frauen im höheren Alter und T1 Relaxationszeiten können in der hier vorliegenden Studie aufgrund des jungen Probandenalters unter 35 Jahren nicht erfolgen. Jedoch wird unter **Punkt 4.7** die Abhängigkeit des Alters zu der T1 Relaxationszeit unabhängig vom Geschlecht weiter analysiert.

Da in dieser Studie nur ein sehr junges Probandenalter gemessen wurde, spiegeln die hohen T1 Werte der Frauen und die niedrigeren Werte der Männer die vorherrschende Studienlage wider. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Ursachen für die höheren T1 Relaxationszeiten bei Frauen nicht abschließend geklärt sind und weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen bedarf. Eine mögliche Erklärung liegt in dem prämenopausalen Zustand (vgl. Piechnik et al.)⁸¹ und dem damit verbundenen hormonellen Status (Östrogenmangel). Ebenso könnte der erhöhte Eisengehalt im Blut von postmenopausalen Frauen eine Auswirkung auf die veränderten T1 Zeiten haben.¹⁰²

Stellt man mit der MFW Sequenz die T1 Relaxationszeiten der Männer und Frauen gegenüber, fällt auf, dass Männer und Frauen keine signifikanten Unterschiede im Rahmen der T1 Relaxationszeiten aufweisen (weibliche Probanden: $1113 \pm 132\text{ms}$; männliche Probanden: $991 \pm 148\text{ms}$, $p = 0,068$). Eine Tendenz, dass auch bei der MFW Sequenz höhere T1 Zeiten bei den Frauen gemessen werden, ist allerdings zu sehen. Die Gründe für höhere T1 Relaxationszeiten bei weiblichen Probanden sind im obigen Absatz erläutert worden und mit dem hormonellen Status sowie dem Eisenspiegels in Verbindung gebracht worden.^{81, 102} Dieser Effekt würde sich möglicherweise bei einem größeren Studienkollektiv signifikant darstellen.

4.7 Zusammenhang des Alters und der T1 Relaxationszeit

Die Korrelation des Alters mit der T1-Relaxationszeit wird in der Wissenschaft diskutiert und mehrheitlich wird von keinem Zusammenhang, wie auch in der hiesigen Studie berichtet.^{87,94,103} Die Ergebnisse dieser Studie zeigen sowohl für die MOLLI Sequenz ($R = -0,22$; $p = 0,17$) als auch für die MFW Sequenz ($R = -0,28$; $p = 0,08$) keine signifikante Korrelation des Alters mit der T1 Relaxationszeit. Diese Ergebnisse bekräftigen die Daten von Meloni und Kollegen, die 100 Probanden in einer Altersspanne zwischen 20 und 70 Jahren untersucht haben. In dieser Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass segmentale sowie globale T1 Relaxationszeiten nicht mit der Höhe des Alters der Probanden korrelieren ($p = 0,052$).⁸⁷ Vergleichbar zu diesem Befund beschreiben Dabir und Kollegen in einer Studie mit 102 eingeschlossenen Probanden und einem Probandenalter zwischen 17 und 81 Jahren keine Korrelation der T1 Relaxationszeit mit dem Alter bei gesunden Probanden.¹⁰⁴ Die hiesigen Ergebnisse der Unabhängigkeit der T1 Relaxationszeiten bekräftigt ebenfalls eine Studie von Granitz und Kollegen, die in einer Studie mit 60 Probanden mit jeweils der Hälfte der Probanden in der Altersgruppe unter und über 45 Jahren Untersuchungen durchführten.⁹⁴ Hieraus ergaben sich keine Unterschiede der T1 Relaxationszeiten zwischen den Probanden in den Altersgruppen unter und über 45 Jahren ($< 45\text{ Jahre: } 991,5 \pm 34,6\text{ ms}$, $\geq 45\text{ Jahre: } 1000,9 \pm 25,5\text{ ms}$, $p = 0,264$).⁹⁴

In Untersuchungen von Puntmann und Kollegen wurde eine Differenzierung zwischen herzkranken Probanden mit Kardiomyopathien und herzgesunden Probanden vorgenommen. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der T1 Relaxationszeit ausschließlich bei den Probanden mit Pathologien festgestellt. Die T1

Relaxationszeit war in dieser Gruppe bei älteren Probanden signifikant verlängert im Vergleich zu herzgesunden Probanden.¹⁰⁵ Da in der hiesigen Studie anamnestic gesunde und ausschließlich junge Probanden eingeschlossen wurden, stützen die vorliegenden Ergebnisse die Schlussfolgerung, dass das Alter bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die T1 Relaxationszeiten hat. Zudem ist zu beachten, dass in einer Kohorte mit ausschließlich jungen Probanden die Analyse der Altersabhängigkeit nicht unbedingt zielführend ist, da die Altersabstände gering sind.

Im Gegensatz hierzu haben Roy et al. bei der Untersuchung an 75 Probanden im Alter zwischen 20 und 90 Jahren eine steigende T1 Relaxationszeit mit steigendem Alter festgestellt ($r = 0.40$, $p < 0.001$).¹⁰³ Die Autoren erklären dies durch die breite Altersspanne, die in ihrer Studie untersucht wurde.¹⁰³ Diese Erklärung scheint jedoch angesichts anderer umfangreicher Studien mit ebenfalls weiten Altersspannen und großen Stichproben, wie beispielsweise Dabir oder Granitz und Kollegen^{94,104}, nicht vollständig nachvollziehbar zu sein. Da die Mehrheit der Studien von einer Unabhängigkeit des Alters zur T1 Relaxationszeit ausgeht, fügen sich die Ergebnisse dieser Studie in das Gesamtbild der aktuellen Studienlage ein.

4.8 Einordnung der Interobserver-Variabilität

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient, welcher zwischen durchschnittlich 0,86 bei der MFW Sequenz und 0,9 bei der MOLLI Sequenz lag, ist als gut einzustufen.¹⁰⁶ Der Bland Altmann Plot zeigte bei beiden Sequenzen zwei Ausreißer. Mithin lagen jeweils 38 Messungen innerhalb und zwei Messungen außerhalb des 95 % Konfidenzintervall. Bei dem Vergleich der Mittelwerte der Differenzen zwischen beiden Beobachtern zeigte sich, dass die Messungen der MOLLI Sequenz mit durchschnittlich -9,23 ms etwas präziserer übereinstimmen als die der MFW Sequenz, bei der die Mittelwerte der Differenzen durchschnittlich 12 ms betragen. Der Variationskoeffizient mit 1,4 % bei der MOLLI ist sehr gering und stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Meloni hat bei einer Studie mit 100 Probanden einen Variationskoeffizienten von 1,5 % über alle nativen T1 Messungen gemessen.⁸⁷ Rogers kommt in einer Studie mit 82 Probanden ebenfalls zu einem Variationskoeffizienten zwischen 1,5 und 4,1 %.¹⁰⁷ Bei der MFW Sequenz lag der Variationskoeffizient mit 5,7 % etwas höher als in den eben beschriebenen MOLLI Studien.

Somit ist die Interobserver-Variabilität in der MFW Sequenzbewertung höher als in der MOLLI Sequenz.

Insgesamt zeigt sich in dieser Studie eine mit anderen Studien gut vergleichbare Interobserver-Variabilität, wobei sich eine Überlegenheit der MOLLI Sequenz im Hinblick auf die Interobserver-Variabilität zeigte.

4.9 Limitationen der Studie

Die Studie ist monozentrisch und weist mit 20 Probanden und 80 Messungen eine moderate Größe auf. Trotz kleinerer Stichprobengrößen in den Untergruppen beispielsweise in der Geschlechtsunterscheidung konnte diese Studie zwischen Männern und Frauen signifikante Unterschiede feststellen. Eine höhere Fallzahl hätte wahrscheinlich noch deutlichere Studienergebnisse liefern können. Weitere Untersuchungsmöglichkeiten können unter anderem die Aufnahme einer größeren Altersspanne, von diverseren ethnischen Gruppen oder von Probanden mit Pathologien sein.

Bei Vergleichen der gemessenen T1 Relaxationszeiten dieser Studie zu der generellen Studienlage gibt es viele Störfaktoren, die einberechnet werden müssen. Lee und Kollegen berichten, dass T1 Zeiten von Störvariablen in der Aufnahmetechnik wie beispielsweise unterschiedliche MRT-Geräte, Feldstärke, Scanzeit und weiterer Variablen des Scan-Protokolls abhängig sind.⁹¹ Auswertetechniken wie die Auswahl von unterschiedlichen *Regions-of-Interest* oder Segmenten können ebenfalls zu einer systematischen Fehleinschätzung führen.¹⁰⁸ Somit ist eine exakte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen internationalen Zentren aufgrund von potenziellen Unterschieden in den Messbedingungen oft erheblich erschwert. Eine Lösung dieses Problems wäre es, genaue standardisierte Messprotokolle zwischen verschiedenen Zentren festzulegen, um die Vergleichbarkeit der Studien weiter zu erhöhen. Dennoch wird es weiterhin eine Herausforderung sein, alle Unterschiede in den verschiedenen Zentren komplett zu eliminieren.

4.10 Schlussfolgerungen

Die vorrangige Hypothese dieser Studie bestand darin, dass die MFW T1 Mapping Sequenz der MOLLI Sequenz in der Bestimmung der myokardialen T1 Relaxationszeit bezogen auf

die Stabilität und Herzfrequenzunabhängigkeit nicht unterlegen ist. Die Hypothese, dass die Veränderung der Herzfrequenzen zu keiner Veränderung der mit der MFW Sequenz gemessenen T1 Relaxationszeiten führt, konnte vollumfänglich bestätigt werden. Somit zeigte sich eine Überlegenheit der MFW Sequenz gegenüber der MOLLI Sequenz in Bezug auf die Herzfrequenzunabhängigkeit. Im Gegensatz dazu wurde die Hypothese der Stabilität nicht bestätigt, da in diesem Fall die MOLLI Sequenz der MFW Sequenz weiterhin überlegen ist. Die Standardabweichungen lagen bei der MFW Sequenz etwa fünffach höher als bei der MOLLI Sequenz und die Streubreite der T1 Zeiten war entsprechend höher. Die MOLLI Sequenz wies somit stabilere Werte als die MFW Sequenz auf.

Die erzielten Ergebnisse fügen sich gut in die aktuelle wissenschaftliche Studienlage ein. Die MOLLI Sequenz ist sowohl herzfrequenz- als auch geschlechtsabhängig, während die MFW Sequenz von diesen genannten Faktoren nicht beeinflusst wurde. Eine Korrelation des Alters mit den T1 Relaxationszeiten wurde bei beiden Sequenzen - MOLLI und MFW - nicht beobachtet.

Die vorliegenden Studienergebnisse sind vielversprechend und bilden einen guten Grundstein für weitere Forschungstätigkeiten. Sie deuten darauf hin, dass es realisierbar ist, eine Sequenz zu entwickeln, die sowohl stabil als auch herzfrequenzunabhängig ist. Zur abschließenden Klärung dieser bedeutsamen Sequenzentwicklung sind weitere Forschungsprojekte notwendig und zu empfehlen.

Für die zukünftige Forschung werden die verbesserten Untersuchungsmethoden für viele Patientengruppen eine hohe Relevanz darstellen. Dies gilt insbesondere für die steigende Prävalenz in Bezug auf die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern, die aktuell in etwa ein bis zwei Prozent der gesamten Bevölkerung betrifft.¹⁰⁹ Vor diesem Hintergrund besteht derzeit die Gefahr der fehlerhaften T1 Relaxationszeitenmessung in einer nicht unerheblichen Anzahl. Die kontinuierliche Weiterentwicklung einer herzfrequenzunabhängigen Methode ist somit unerlässlich, um die Diagnostik, die resultierenden Therapieansätze und somit letztendlich das Wohl dieser großen Patientengruppe zu steigern. Die MFW Sequenz ist für diese Entwicklung ein erster Ansatz und ist angesichts der Ergebnisse und Befunde weiter zu untersuchen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Kadalie CT. Kardio-MRT. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2007;2:IV86-IV89. doi: 10.1007/s11789-007-0016-6
2. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:6. doi: 10.1186/s12968-016-0225-6
3. Blondin D, Turowski B, Schaper J. Fetales MRT. Paper/Poster presented at: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2007;
4. Messroghli DR. Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1-Mapping. 2012.
5. Everett R, Stirrat C, Semple S, Newby D, Dweck M, Mirsadraee S. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clinical radiology*. 2016;71:768-778.
6. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:2. doi: 10.1186/1532-429X-16-2
7. Haberkorn SM, Jacoby C, Ding Z, Keul P, Bonner F, Polzin A, Levkau B, Schrader J, Kelm M, Flögel U. Cardiovascular Magnetic Resonance Relaxometry Predicts Regional Functional Outcome After Experimental Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.006025
8. Hendee WR. Cross sectional medical imaging: a history. *Radiographics*. 1989;9:1155-1180.
9. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2006;8:573-580.
10. Higgins CB, Holt W, Pflugfelder P, Sechtem U. Functional evaluation of the heart with magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*. 1988;6:121-139.
11. Hawkes R, Holland G, Moore W, Roebuck E, Worthington B. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the normal heart. *Journal of computer assisted tomography*. 1981;5:605-612.
12. Bardo DM. Cardiac magnetic resonance imaging signal characteristics of cardiac tumors in children. In: American College of Cardiology Foundation Washington, DC; 2011:1055-1056.
13. Pohost GM. The history of cardiovascular magnetic resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1:672-678.
14. Price AN, Cheung KK, Cleary JO, Campbell AE, Riegler J, Lythgoe MF. Cardiovascular magnetic resonance imaging in experimental models. *The open cardiovascular medicine journal*. 2010;4:278.
15. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Weishaupt D. Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 2014:1-5.
16. Kremers C. Magnetresonanztomographie (MRT). *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. 2017:55-70.
17. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. *RadioGraphics*. 2005;25:1087-1099.
18. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2010;12:1-28.

19. Katti G, Ara SA, Shireen A. Magnetic resonance imaging (MRI)—A review. *International journal of dental clinics*. 2011;3:65-70.
20. Ladd ME, Quick HH, Bock M, Berger M, Breithaupt M, Nagel AM, Bitz AK, Komljenovic D, Laun FB, Kuder TA, et al. Magnetresonanztomographie und -spektroskopie. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, eds. *Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018:205-283.
21. Dietrich O. Technik. *Atlas der MR-Angiographie: Techniken und klinische Anwendung*. 2014:1-25.
22. Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in psychiatrie und neurologie. 2013.
23. Wameling J, Billebaut B. Magnetresonanztomographie (MRT). *Fachwissen MTRA: Für Ausbildung, Studium und Beruf*. 2018:169-193.
24. Wameling J. MRT-Physik verstehen—Magnetresonanztomografie Teil I. *Radiopraxis*. 2011;4:141-149.
25. Grapengeter H-H, Kosfeld R, Offergeld H-W. Frequenz-und temperaturabhängige Messungen der longitudinalen Relaxationszeit T₁ an Polydimethylsiloxanen. *Colloid and Polymer Science*. 1980;258:564-569.
26. Beyer H-K, Beyer H-K. Verschiedene Pulssequenzen. *MRT der Gelenke und der Wirbelsäule: Radiologisch-orthopädische Diagnostik*. 2003:9-22.
27. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *Journal of ultrasonography*. 2017;17:5-16.
28. Hoad CL, Palaniyappan N, Kaye P, Chernova Y, James MW, Costigan C, Austin A, Marciani L, Gowland PA, Guha IN. A study of T₁ relaxation time as a measure of liver fibrosis and the influence of confounding histological factors. *NMR in Biomedicine*. 2015;28:706-714.
29. Zhang X, Petersen ET, Ghariq E, De Vis J, Webb A, Teeuwisse WM, Hendrikse J, Van Osch M. In vivo blood T₁ measurements at 1.5 T, 3 T, and 7 T. *Magnetic resonance in medicine*. 2013;70:1082-1086.
30. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T₁ mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;18:1-12.
31. Köchli VD, Marincek B, Köchli VD, Marincek B. Relaxation. In: Springer; 1998.
32. Jones J, Hodgkinson P, Barker A, Hore P. Optimal sampling strategies for the measurement of spin–spin relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*. 1996;113:25-34.
33. Krumm P, Martirosian P, Zitzelsberger T, Mangold S, Bretschneider C, Klumpp B, Claussen C, Schick F, Kramer U. Multi Echo Turbospinecho T₂ mapping in der kardialen MRT zum Ödemnachweis bei Myokardinfarkt. Paper/Poster presented at: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2014;
34. Pennig L, Luetkens J, Nähle CP. Technik und klinische Bedeutung des kardialen Mappings—was der Radiologe wissen sollte. *Radiologie up2date*. 2021;21:135-152.
35. Banerjee I, Yekkala K, Borg TK, Baudino TA. Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1080:76-84.

36. Graham H, Horn M, Trafford A. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure: European Young Physiologists Symposium Keynote Lecture—Bratislava 2007. *Acta Physiologica*. 2008;194:3-21.
37. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nature reviews cardiology*. 2015;12:18-29.
38. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction: myocardial infarction and scar. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;5:353-359.
39. Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, Gangi A. Native T1 mapping of the heart - a pictorial review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:1-11. doi: 10.4137/cmc.S19005
40. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S. 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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:1-12.
41. Lollert A. Quantitative imaging examinations in childhood and adolescence. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020;168:395-405.
42. Jerosch-Herold M, Seethamraju RT, Swingen CM, Wilke NM, Stillman AE. Analysis of myocardial perfusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;19:758-770.
43. Hunold P. T1 und T2 Mapping. Paper/Poster presented at: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2015;
44. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG, Cohen I, Gerlach J, Waechter PB, Germano G. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *Journal of nuclear cardiology*. 2004;11:414-423.
45. Markl M, Rustogi R, Galizia M, Goyal A, Collins J, Usman A, Jung B, Foell D, Carr J. Myocardial T2-mapping and velocity mapping: Changes in regional left ventricular structure and function after heart transplantation. *Magnetic resonance in medicine*. 2013;70:517-526.
46. Segmentation AHAWGoM, Imaging: RfC, Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
47. 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;52:141-146. doi: 10.1002/mrm.20110
48. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, Kellman P, Manning WJ, Thompson RB, Nezafat R. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. *Radiology*. 2014;272:683-689.

49. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer; 2009.
50. Zhao L, Li S, Ma X, Greiser A, Zhang T, An J, Bai R, Dong J, Fan Z. Systolic MOLLI T1 mapping with heart-rate-dependent pulse sequence sampling scheme is feasible in patients with atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:1-10.
51. Wang J, Mao W, Qiu M, Smith MB, Constable RT. Factors influencing flip angle mapping in MRI: RF pulse shape, slice-select gradients, off-resonance excitation, and B0 inhomogeneities. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;56:463-468.
52. Hamilton JI, Pahwa S, Adedigba J, Frankel S, O'Connor G, Thomas R, Walker JR, Killinc O, Lo WC, Batesole J. Simultaneous Mapping of T1 and T2 Using Cardiac Magnetic Resonance Fingerprinting in a Cohort of Healthy Subjects at 1.5T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;52:1044-1052.
53. Wang Z, Chu F, Bai B, Han S, Zhang H, Yan X, Zhang S, Dong Y, Jiang L, Zhao Y. T1 maps in upper abdomen: comparison of Look-Locker and B1-corrected variable-flip-angle (VFA) methods. *Chinese Journal of Academic Radiology*. 2023:1-6.
54. Coolen BF, Geelen T, Paulis LE, Nauerth A, Nicolay K, Strijkers GJ. Three-dimensional T1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state MR imaging. *NMR Biomed*. 2011;24:154-162. doi: 10.1002/nbm.1566
55. Homer J, Beevers MS. Driven-equilibrium single-pulse observation of T1 relaxation. A reevaluation of a rapid "new" method for determining NMR spin-lattice relaxation times. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1985;63:287-297.
56. Deoni SC, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53:237-241.
57. Deoni SC, Rutt BK, Peters TM. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;49:515-526.
58. Isaak A, Bischoff L, Faron A, Endler C, Mesropyan N, Sprinkart A, Pieper C, Kuetting D, Dabir D, Attenberger U. Multiparametrische kardiale MRT bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten mit akuter Myokarditis: Diagnostische Wertigkeit der 2018 Lake Louise Kriterien. Paper/Poster presented at: RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2021;
59. Jia Z, Wang L, Jia Y, Liu J, Zhao H, Huo L, Zheng B. Detection of acute myocarditis using T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2021;22:239-248.
60. Schwab J, Pauschinger M. Myokarditis. *Aktuelle Kardiologie*. 2014;3:172-178.
61. Goldfarb JW, Arnold S, Han J. Recent myocardial infarction: assessment with unenhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology*. 2007;245:245-250.
62. Tahir E, Sinn M, Bohnen S, Avanesov M, Säring D, Stehning C, Schnackenburg B, Eulenburg C, Wien J, Radunski UK. Acute versus chronic myocardial infarction: diagnostic accuracy of quantitative native T1 and T2 mapping versus assessment of edema on standard T2-weighted cardiovascular MR images for differentiation. *Radiology*. 2017;285:83-91.

63. Simonis G, Spitzer SG, Stumpf J, Dörr R. Therapie der akuten Herzinsuffizienz. *Herz*. 2015;40:823-834.
64. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1574-1580.
65. Mascherbauer J, Marzluft BA, Tufaro C, Pfaffenberger S, Graf A, Wexberg P, Panzenböck A, Jakowitsch J, Bangert C, Laimer D. Cardiac magnetic resonance postcontrast T1 time is associated with outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation: cardiovascular imaging*. 2013;6:1056-1065.
66. McDiarmid AK, Broadbent DA, Higgins DM, Swoboda PP, Kidambi A, Ripley DP, Erhayiem B, Musa TA, Dobson LE, Greenwood JP. The effect of changes to MOLLI scheme on T1 mapping and extra cellular volume calculation in healthy volunteers with 3 tesla cardiovascular magnetic resonance imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2015;5:503.
67. 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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:69. doi: 10.1186/1532-429X-12-69
68. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2012;109:293.
69. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods*. 2009;41:1149-1160.
70. Bonner F, Janzarik N, Jacoby C, Spieker M, Schnackenburg B, Range F, Butzbach B, Haberkorn S, Westendorf R, Neizel-Wittke M, et al. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:9. doi: 10.1186/s12968-015-0118-0
71. Nettleton H, Sugden S. The magnetic susceptibility of nickel chloride. *Proceedings of the Royal Society of London Series A Mathematical and Physical Sciences*. 1939;173:313-323.
72. Kraft K, Fatouros P, Clarke G, Kishore P. An MRI phantom material for quantitative relaxometry. *Magnetic resonance in medicine*. 1987;5:555-562.
73. Manson EN, Mumuni AN, Shirazu I, Hasford F, Inkoom S, Sosu E, Aikins MP, Mohammed GA. Development of a standard phantom for diffusion-weighted magnetic resonance imaging quality control studies: A review. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*. 2022;28:169-179.
74. Thangavel K, SARITAŞ EÜ. Aqueous paramagnetic solutions for MRI phantoms at 3 T: A detailed study on relaxivities. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences*. 2017;25:2108-2121.
75. Captur G, Gatehouse P, Keenan KE, Heslinga FG, Bruehl R, Prothmann M, Graves MJ, Eames RJ, Torlasco C, Benedetti G. A medical device-grade T1 and ECV phantom for global T1 mapping quality assurance—the T1 Mapping and ECV Standardization in cardiovascular magnetic resonance (T1MES) program. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2016;18:1-20.

76. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005
77. Krumm P, Martirosian P, Brendel A, Kübler JM, Brendel JM, Gassenmaier S, Estler A, Gawaz M, Nikolaou K, Greulich S. T1 Mapping MOLLI 5 (3) 3 Acquisition Scheme Yields High Accuracy in 1.5 T Cardiac Magnetic Resonance. *Diagnostics*. 2022;12:2729.
78. Krapf R. BMI oder: Wer ist überhaupt noch normalgewichtig? Paper/Poster presented at: Swiss Medical Forum; 2004;
79. Oxenham* HC, Young AA, Cowan BR, Gentles TL, Occleshaw CJ, Fonseca CG, Doughty RN, Sharpe N. Age-related changes in myocardial relaxation using three-dimensional tagged magnetic resonance imaging: structure and function. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;5:421-430.
80. Rauhalampi SM, Mangion K, Barrientos PH, Carrick DJ, Clerfond G, McClure J, McComb C, Radjenovic A, Berry C. Native myocardial longitudinal (T1) relaxation time: regional, age, and sex associations in the healthy adult heart. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44:541-548.
81. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, Hofman MB, Sado DM, Maestrini V, White SK, 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. doi: 10.1186/1532-429x-15-13
82. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, Liu Y, Hundley WG, Gomes AS, Liu S, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1280-1287. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.078
83. Hettinger T. Muskelkraft und Muskeltraining bei Frauen und Männern. *Arbeitsphysiologie*. 1953;15:201-206.
84. Hottenrott K. Neue Herzfrequenzformel. *Medicalsports network*. 2007;4:14-16.
85. Zimmermann M, Stark R, Hach G, Adams T, Walter B, Rauber K, Vaitl D. Angst während Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Untersuchungen. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*. 2005;14:101-109.
86. Faller H. Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall. *Die Rehabilitation*. 2004;43:174-178.
87. Meloni A, Martini N, Positano V, D'Angelo G, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Barra V, Pistoia L, Gargani L. Myocardial T1 Values at 1.5 T: Normal Values for General Electric Scanners and Sex-Related Differences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021;54:1486-1500.
88. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, Keller M, Schnabel PA, Giannitsis E, Korosoglou G, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;16:210-216. doi: 10.1093/ehjci/jeu183
89. Verloh N, Fuhrmann I, Fellner C, Nickel D, Zeman F, Kandulski A, Hornung M, Stroszczyński C, Wiggermann P, Haimerl M. Quantitative analysis of liver function: 3D variable-flip-angle versus Look-Locker T1 relaxometry in hepatocyte-specific

- contrast-enhanced liver MRI. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2022;12:2509.
90. Clique H, Cheng HLM, Marie PY, Felblinger J, Beaumont M. 3D myocardial T1 mapping at 3T using variable flip angle method: pilot study. *Magnetic resonance in medicine*. 2014;71:823-829.
 91. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, Kellman P, Arai AE, Bluemke DA. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2011;13:1-10.
 92. Radbruch A, Paech D, Gassenmaier S, Luetkens J, Isaak A, Herrmann J, Othman A, Schaefer J, Nikolaou K. 1.5 vs 3 tesla magnetic resonance imaging: a review of favorite clinical applications for both field strengths—part 2. *Investigative Radiology*. 2021;56:692-704.
 93. Ethofer T, Mader I, Seeger U, Helms G, Erb M, Grodd W, Ludolph A, Klose U. Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50:1296-1301.
 94. Granitz M, Motloch LJ, Granitz C, Meissnitzer M, Hitzl W, Hergan K, Schlattau A. Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131:143-155. doi: 10.1007/s00508-018-1411-3
 95. Rauhalammi S, Carrick D, Mangion K, Clerfond G, Barrientos PH, McComb C, Radjenovic A, Berry C. 27 Regional variations in myocardial T1 relaxation times in healthy adults at 1.5 and 3.0 TESLA. In: BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2015.
 96. Kim MY, Cho SJ, Choe YH, Kim HJ, Kim SM, Lee S-C. Myocardial T1 mapping in asymptomatic subjects: variations according to left ventricular segments and correlation with cardiovascular risk factors. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:1-1.
 97. Ferreira PF, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, Firmin DN. Cardiovascular magnetic resonance artefacts. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:1-39.
 98. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:1081-1086. doi: 10.1002/jmri.21119
 99. Alsaied T, Tseng SY, Siddiqui S, Patel P, Khoury PR, Crotty EJ, Lang S, Rattan M, Fleck R, Pradnekar A, et al. Pediatric Myocardial T1 and T2 Value Associations with Age and Heart Rate at 1.5 T. *Pediatric Cardiology*. 2021;42:269-277. doi: 10.1007/s00246-020-02479-9
 100. 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. *Magnetic resonance in medicine*. 2014;71:1024-1034.
 101. Burkhardt BEU, Menghini C, Rücker B, Kellenberger CJ, Valsangiacomo Buechel ER. Normal myocardial native T1 values in children using single-point saturation recovery and modified look-locker inversion recovery (MOLLI). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;51:897-903.

102. Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and menopause: does increased iron affect the health of postmenopausal women? In: Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2009:2939-2943.
103. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde J-L, Pouleur A-C, Gerber BL. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19:72. doi: 10.1186/s12968-017-0371-5
104. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu C-Y, Otton J, Kidambi A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:69. doi: 10.1186/s12968-014-0069-x
105. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:475-484. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.08.019
106. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of chiropractic medicine*. 2016;15:155-163.
107. Rogers T, Dabir D, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of myocardial T1 time measurements in clinical setting using MOLLI, shMOLLI and LL at 1.5 T and 3T-the CONSEPT study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:1-3.
108. Sander J, de Vos BD, Išgum I. Automatic segmentation with detection of local segmentation failures in cardiac MRI. *Scientific Reports*. 2020;10:21769.
109. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11:639-654.

6 Anhang

6.1. Flyer Probanden



Unter 35- jährige (m/w/d) für Kardio-MRT-Studie gesucht!

Die Kardiologie des Uniklinikum Düsseldorf bietet die Teilnahme an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Relaxationszeiten im menschlichen Herzen an:

- du bist zwischen 18 und 35 Jahren alt
- du hast keinen Herzschrittmacher oder andere metallische Fremdkörper in deinem Körper, die du nicht herausnehmen kannst
- du hast keine diagnostizierte Herzerkrankung, bist nicht schwanger und hast keine Klaustrophobie?

Wir bieten:

- Eine kostenlose MRT-Aufnahme deines Herzens an dem Uniklinikum Düsseldorf

Studienablauf:

- Dein Herz wird ärztliche begleitet, in einem standardisierten Untersuchungsverfahren ca. 30 Minuten im MRT gescannt

Für Deine Unterstützung sind wir und zukünftige Generationen sehr dankbar!
Du bist interessiert oder möchtest weitere Informationen?

Dann melde dich gerne per E-Mail bei:

Christina Seppi: chsep100@uni-duesseldorf.de

Stichwort: Teilnahme an der Kardio-MRT Studie

6.2. Fragebogen Probanden

Multi-Flip-Winkel T1-Mapping – Die Etablierung eines neuartigen Verfahrens zur Bestimmung der tatsächlichen T1-Relaxationszeit im menschlichen Herzen

1	Studienprotokoll 18-35 Jahre	
1.1	Probandennummer	
1.2	Datum	
2	Patientencharakteristika	
2.1	Alter [Jahre]	
2.2	Geschlecht	O w O m
2.3	Größe [cm]	
2.4	Gewicht [kg]	
3	CV-Risikoprofil	
3.1	Haben Sie Bluthochdruck?	O ja O nein
3.2	Haben Sie Diabetes Mellitus?	O ja O nein
3.3	Haben Sie erhöhte Cholesterinwerte?	O ja O nein
3.4	Treten Herzerkrankungen in Ihrer Familie gehäuft auf?	O ja O nein
3.5	Rauchen Sie?	O ja O nein
3.6	Wenn ja, wie viel? [PY]	
3.7	Hatten Sie schon einmal einen Herzinfarkt oder Schlaganfall?	O ja O nein
4	T1 Molli in Ruhe	
4.1	Global value [ms]	
4.2	SD [ms]	
4.3	Messzeit [min]	
5	T1 MFW in Ruhe	
5.1	Global value [ms]	
5.2	SD [ms]	
5.3	Messzeit [min]	
6	T1 MOLLI nach Anstrengung	
6.1	Global value [ms]	
6.2	SD [ms]	

6.3	Messzeit [min]	
7	T1 MFW nach Anstrengung	
7.1	Global value [ms]	
7.2	SD [ms]	
7.3	Messzeit [min]	