

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. D. Hahn

**Quantifizierung myokardialer Fibrose in der Late Enhancement- MRT
- manuell (Viewing) versus semiautomatisch (VPT3.0)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Katrin Ayara Blättner
aus Erlenbach am Main

Würzburg, November 2011

Referent: Prof. Dr. med. M. Beer
Korreferent: Prof. Dr. med. F. Weidemann
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
12. Juli 2012

Die Promovendin ist Ärztin.

**Meinen Eltern,
meiner Schwester Kristin und
meinem Freund Patrick,
die immer für mich da sind.**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.2 Entwicklung der LE- MRT	3
1.2.1 Segmented Inversion- Recovery turbo fast low- angle shot (FLASH)- Technik	4
1.2.2 Phase- sensitive Inversion- Recovery (PSIR)- Technik.....	5
1.3 LE- Quantifizierungsmethoden	7
1.3.1 Manuelles Verfahren.....	7
1.3.2 Semiautomatische Verfahren.....	7
1.3.2.1 Standarddeviation (SD).....	8
1.3.2.2 Full- Width at Half- Maximum (FWHM)	9
1.3.2.3 Feature analysis and combined thresholding (FACT) ..	9
1.4 Patientengruppen	10
1.4.1 Myokardischämie	10
1.4.2 Morbus Fabry.....	13
1.4.3 Morbus Hodgkin	17
1.4.4 Aortenklappenstenose	19
1.5 Ziel dieser Arbeit.....	22
2. Material und Methoden	23
2.1 MR- Bildgebung.....	23
2.1.1 Physikalische Grundlagen.....	23
2.1.2 Kontrastmittel	26
2.1.3 Late Enhancement.....	26
2.1.4 Technik der Late Enhancement- Bildgebung	28

2.2	Patientenkollektive.....	29
2.2.1	Myokardinfarkt	29
2.2.2	Morbus Fabry	30
2.2.3	Morbus Hodgkin	30
2.2.4	Aortenklappenstenose	30
2.3	Auswertetechniken	31
2.3.1	Viewing	31
2.3.2	VPT3.0	32
2.4	Statistische Auswertung	36
3.	Ergebnisse.....	37
3.1	Analyse nach Bland und Altman: Myokardinfarkt	37
3.1.1	PS- Sequenz.....	37
3.1.2	IR- Sequenz	39
3.1.3	Vergleich: PS- und IR- Sequenz (Viewing)	41
3.1.4	Vergleich: PS- und IR- Sequenz (VPT3.0).....	43
3.2	Analyse nach Bland und Altman: Morbus Fabry.....	47
3.2.1	Baseline- Untersuchung.....	47
3.2.1.1	Baseline- Untersuchung in g	47
3.2.1.2	Baseline- Untersuchung in %.....	49
3.2.2	Follow up- Untersuchung	52
3.2.2.1	Follow up- Untersuchung in g	52
3.2.2.2	Follow up- Untersuchung in %	54
3.2.3	Intraobservervariabilität der VPT3.0- Analysen.....	57
3.2.3.1	Baseline- Untersuchung.....	57
3.2.3.1.1	Baseline- Untersuchung in g.....	57
3.2.3.1.2	Baseline- Untersuchung in %	59

3.2.3.2	Follow up- Untersuchung	62
3.2.3.2.1	Follow up- Untersuchung in g	62
3.2.3.2.2	Follow up- Untersuchung in %	64
3.3	Analyse nach Bland und Altman: Morbus Hodgkin	67
3.3.1	IR- Sequenz	67
3.4	Analyse nach Bland und Altman: Aortenklappenstenose	70
3.4.1	Vergleich: Viewing und VPT3.0 (PS- Sequenz)	70
3.4.2	Vergleich: Viewing und VPT3.0 (IR- Sequenz)	72
4.	Diskussion	76
4.1	Vergleich von manueller Planimetrie und semiautomatischer Methode (VPT3.0) im Zuge der LE- Quantifizierung	76
4.2	Infarktquantifizierung bei ICM	79
4.3	LE- Quantifizierung bei NICM	80
4.3.1	Morbus Fabry	80
4.3.2	Morbus Hodgkin	82
4.3.3	Aortenklappenstenose	83
4.4	Intraobservervariabilität	84
4.5	Limitationen	85
4.6	„Handling“ von VPT3.0	86
4.7	Fazit	87
5.	Zusammenfassung	88
6.	Literaturverzeichnis	89

7. Anhang	94
Abbildungsverzeichnis	94
Tabellenverzeichnis	96
Danksagung	
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKE	Aortenklappenersatz
AKS	Aortenklappenstenose
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EET	Enzyersatztherapie
EKG	Elektrokardiographie
EZR	Extrazellularraum
FOV	Field Of View
g	gramm
Gb	Globotriaosylceramid
Gd	Gadolinium
GLA	Galaktosidase A
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LE	Late Enhancement
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
MF	Morbus Fabry
min	Minute(n)
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NYHA	New York Heart Association
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PTCA	perkutane transluminale Angioplastie

ROI	region of interest
RTx	Radiotherapie
RV	rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
SD	Standardabweichung
SPECT	Single- Photon Emission Computed Tomography
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
VPT3.0	Viability Processing Toolkit 3.0
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Laut Statistischem Bundesamtes stellten 2008, wie auch in den Jahren zuvor, Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems die häufigste Todesursache dar. Fast jeder zweite Verstorbene erlag einer Erkrankung aus dieser Krankheitsgruppe. [1] Dies zeigt den hohen Stellenwert der kardialen Diagnostik im klinischen Alltag. Nicht- invasive Untersuchungsmethoden wie Röntgenthorax, Echokardiographie und Elektrokardiogramm gehören seit Jahrzehnten zur Routinediagnostik kardialer Erkrankungen. Im Bereich der invasiven Diagnostik des Herzens kommt dem Herzkatheter eine große Bedeutung zu.

In den letzten Jahren hat die ständige technische Weiterentwicklung dazu geführt, dass auch schnittbildgebende Verfahren, wie die Computertomographie und insbesondere die Magnetresonanztomographie, einen festen Platz in der kardialen Diagnostik eingenommen haben.[2] Im Rahmen dieser Dissertation soll speziell auf die kardiale Magnetresonanztomographie eingegangen werden.

1.1 Geschichte der Kernspintomographie

Das physikalische Prinzip der MRT, die kernmagnetische Resonanz (englisch NMR), wurde erstmals 1946 von den Physikern Felix Bloch und Edward M. Purcell beschrieben.[3, 4] Das hierauf basierende Verfahren der NMR-Spektroskopie fand Einzug in die Fachbereiche Chemie, Physik und Biologie und wird seither zur strukturellen Analyse von Molekülen genutzt. Für diese Arbeit wurden beide Forscher 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.[5]

Die Weiterentwicklung zu einem bildgebenden Verfahren, welches Anwendung in der Medizin findet, wurde von Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield vorangetrieben. Sie erhielten 2003 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.[6] Die ersten magnetresonanztomographischen Untersuchungen am Menschen wurden in den siebziger Jahren durchgeführt. Es verging noch einige

Zeit bis schließlich in den 80er Jahren die ersten Geräte in Kliniken aufgestellt wurden.

Die Vorteile der Kernspintomographie liegen in der fehlenden Invasivität und Strahlenexposition, der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung, sowie der hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.[2]

Ein weiterer Vorteil der MRT, gerade im Rahmen der kardialen Diagnostik, ist die beliebig wählbare Schichtebene. So ist es möglich achsengetreue Schnittbilder eines Organs, welches, wie das Herz nicht entlang einer der Hauptachsen des Körpers ausgerichtet ist, zu erhalten. In der Routinediagnostik haben sich u.a. folgende Standardebenen etabliert: kurze Herzachse, 2-Kammer- Blick, 4-Kammer- Blick, LV- Ausflusstrakt und RV- Ausflusstrakt.

Neben Aussagen über die Morphologie ermöglicht die Kernspintomographie eine nicht-invasive Funktionsanalyse und stellt auf diesem Gebiet den heutigen Goldstandard dar.[2]

Die Dynamik der Herzaktion, wie auch die Verschieblichkeit des Herzens infolge von Atembewegungen stellen besondere Anforderungen an die kardiale MRT, denn beide können zu störenden Bildartefakten führen. Nach Einführung von Atemanhaltetechnik und EKG-Triggerung lassen sich diese heute jedoch reduzieren oder sogar ganz vermeiden. Dies und auch die Einführung der Spin-Echo-Technik und die Gradienten-Echo-Sequenz führten zum Einzug der MRT in die kardiale Routinediagnostik. Sie ist heute ein etabliertes Verfahren und aus dem Gebiet der Herzdiagnostik nicht mehr wegzudenken. Des Weiteren ist die MRT die Methode der Wahl zur Erfassung kongenitaler Fehlbildungen, zur Darstellung von Tumoren sowie zum Nachweis bzw. zum Ausschluss von Perikarderkrankungen.[7] Außerdem spielt sie eine wichtige Rolle im Rahmen der Infarkt-diagnostik und bei der Erfassung funktioneller und morphologischer Parameter.[2]

1.2 Entwicklung der LE- MRT

1982 erschien der erste Bericht zur Infarktdarstellung mittels NMR- Bildgebung. Durch Ligatur des linken Ramus Circumflexus induzierten Goldman et al. in sechs Hunden einen akuten posterioren Myokardinfarkt. Die Hunde konnten sich von dem operativen Eingriff erholen, bevor sie 24 Stunden später erneut anästhesiert wurden. Es folgte die i.v.- Injektion einer Mangan- Chlorid- Lösung (0,05mmol/kg). Nach weiteren 10 Minuten wurden die Herzen explantiert und entlang der kurzen Herzachse zunächst kernspintomographisch, dann histopathologisch untersucht. In der NMR- Untersuchung stellten sich die vom Ramus Circumflexus versorgten Myokardareale mit deutlich verminderter Signalintensität dar. Im Vergleich mit den mittels Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) angefärbten, infarzierten Myokardbereichen in der histopathologischen Untersuchung konnte eine gute Korrelation ($r=0,94$) nachgewiesen werden.[8]

Ein nicht immer ausreichender Kontrast zwischen vitalem und infarziertem Myokard machte eine zuverlässige Differenzierung in vielen Fällen jedoch nicht möglich.

Durch in- vitro- Untersuchungen war bereits bekannt, dass das paramagnetische Gd- DTPA (Gadolinium- Diethylentriaminpentaessigsäure) durch Verkürzung der T1- Relaxationszeit als Kontrastmittel dient und zur besseren Detektion von infarziertem Myokard herangezogen werden kann. Rehr et al. zeigten an einer Studie am Hundemodell 1986, dass Gd- DTPA auch in in- vivo- MR- Untersuchungen zur verbesserten Infarktdarstellung genutzt werden kann.[9]

Um den Stellenwert von Gd- DTPA- gestützter MRT, der sogenannten Late Enhancement- MRT, bei Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt zu bestimmen, untersuchten de Roos et al. 1988 5 Patienten. Diese hatten 2- 17 Tage zuvor einen akuten Myokardinfarkt erlitten. Die Gewinnung des Datenmaterials erfolgte vor und alle 10 Minuten nach Applikation von 0,1 mmol/kg KG Gd- DTPA. Es zeigte sich, dass durch die Applikation des

Kontrastmittels die Abgrenzung von gesundem zu infarziertem Areal deutlicher wurde, am stärksten ausgeprägt 20- 30 Minuten post injectionem. Während im normalen Myokard das Enhancement durchschnittlich 40% betrug, konnte im infarzierten Myokard ein Anstieg auf 90% gemessen werden. Zusammengefasst konnten de Roos et al. zeigen, dass die kernspintomographische Infarktdetektion und -darstellung auch beim Menschen durch den Einsatz von Gd- DTPA verbessert werden kann.[10]

1.2.1 Segmented Inversion- Recovery turbo fast low- angle shot (FLASH)- Technik

Den Weg in die klinische Routinediagnostik fand die LE- MRT erst mit Einführung der „Segmented inversion- recovery turbo fast low- angle shot (=FLASH)“- Technik, erstmals beschrieben von Simonetti et al. im Jahre 2001. Mit der FLASH- Technik konnten sie mit einem Signalintensitätenunterschied von fast 500% den größten Kontrast zwischen normalem vitalem und infarziertem Myokard erreichen.[11] Grundlegend für das Erreichen des größtmöglichen Kontrastes ist bei dieser Technik die individuelle Anpassung der Inversionszeit TI. Diese führt dazu, dass die Relaxierung des gesunden Myokardgewebes soweit fortgeschritten ist, dass die Signalintensität hier nahezu Null ist und das Gewebe somit schwarz erscheint. Dieses Phänomen wird als „nulling“ bezeichnet. Gleichzeitig leuchtet infarziertes Myokard hyperintens auf. Kim et al. zeigten bereits in ihrer Arbeit von 1999, dass eine individuell angepasste TI die räumliche Ausbreitung des LE- Signals relativ stabil darstellt, unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt innerhalb der Spanne von 5- 30 min nach Kontrastmittel (KM)- Applikation die Bilddaten gewonnen wurden.[12] Die Arbeitsgruppe von Ibrahim stellte die Abhängigkeit der Intensität und der Ausdehnung des LE- Signals von dem Zeitpunkt nach KM- Applikation und genutzter TI dar. So kam es bei einer festgelegten TI von 300 ms, insbesondere bei Datengewinnung ab 28 min post injectionem, zu einer

Reduktion der Signalintensität und Ausdehnung des LE. Unter individuell angepasster TI zeigte sich das LE- Areal konstant, unabhängig vom Zeitpunkt der Datenakquirierung nach KM- Applikation.[13]

Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer individuell angepassten TI, um konstante und zuverlässige Ergebnisse zu generieren. Studienergebnisse beschreiben die optimale TI von Bildern, die 10 bis 20 min nach Applikation von 0,1 bis 0,2 mmol/kg KG eines Gd- KM gewonnen wurden, in einem Bereich zwischen 200 und 350ms. Zur Definition der optimalen TI wird die so genannte TI- Scout- Sequenz benötigt. Unter Atemanhalte- Manöver des Patienten wird, nach Applikation des Inversionspulses eine Bilderserie akquiriert, in der jedes Bild eine andere TI- Zeit aufweist. Das Bild mit dem optimalen Kontrast wird herausgesucht und seine TI- Zeit für die weitere Datengewinnung genutzt. Beeinflusst wird die optimale TI zusammenfassend von der Kontrastmitteldosis, dem Zeitintervall zwischen Kontrastmittelapplikation und Generierung der Bilder, sowie von der individuellen kardialen Funktion.[11, 14] Die Anwendung einer nicht- optimierten TI führt folglich zu einer Reduktion des Kontrastes zwischen vitalem und infarziertem Myokard, aber auch zwischen infarziertem Myokard und ventrikulärem Blut.[11, 15]

Die segmentierte IR turbo FLASH- Technik hat rasch Einzug in die klinische Routine der kardialen Vitalitätsdiagnostik gefunden und ist die in der Literatur am gängigsten verwendete und am besten untersuchte Methode. [11, 12, 16]

1.2.2 Phase- sensitive Inversion- Recovery (PSIR)- Technik

Die Arbeitsgruppe von Kellman beschäftigte sich in experimentellem Setting mit der Frage, wie man sich diesen zeitaufwändigen und das Resultat möglicherweise beeinflussenden Schritt der optimalen TI- Bestimmung ersparen kann.[15]

Zu Definierung der TI nutzten sie eine schnelle Gradienten- Echo- Pulssequenz mit phasensensitiver Rekonstruktion und Normalisierung der Oberflächenspulenintensität.[15] 2005 konnten Huber et al. zeigen, dass bei

Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit dem Einsatz phasensensitiver Inversion- Recovery- Sequenzen, auch ohne die individuelle Bestimmung der optimalen TI- Zeit, ein hoher Kontrast erreicht werden kann.[17]

Die LE- MRT ermöglicht nicht nur die Darstellung myokardialer Veränderungen die durch Infarkte verursacht werden. Auch im Rahmen von nicht- ischämischen Kardiomyopathien, kurz NICM, treten fibrotische und/ oder nekrotische Veränderungen auf die mittels LE- MRT aufgezeigt werden können. So hat sich in den letzten Jahren das Einsatzgebiet der Late Enhancement- MRT von der Gruppe der ischämischen Kardiomyopathien auch auf nicht- ischämische Herzerkrankungen ausgeweitet. Bogaert et al. veröffentlichten 2003 erstmals Ergebnisse einer Studie, in deren Rahmen sie sich mit Kontrastmittelgestützter MR- Bildgebung bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie befasst hatten. Bei 7 von 11 Patienten zeigte sich an den Stellen ausgeprägtesten myokardialer Hypertrophie ein abnormales Enhancement, in 5 Fällen fleckig, in 2 Fällen homogen verteilt. In Zusammenschau mit den Daten aus einer zuvor durchgeführten transthorakalen Echokardiographie konnte dargestellt werden, dass das Enhancementsignal mit Arealen signifikant verminderter systolischer Wanddickenzunahme und stärkster Hypertrophie korreliert. Die Autoren führen das fleckige Verteilungsmuster des LE auf das Vorhandensein von fibrotisch verändertem myokardialen Gewebe in hypertrophierten Bereichen zurück. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass eine ischämische Ursache nicht ausgeschlossen sei. Diese könne auf Obstruktion kleiner intramyokardialer Gefäße beruhen und führe daher nicht, wie die koronare Herzerkrankung zu initial subendokardial lokalisiertem LE, sondern vielmehr zu einem fleckigen intramuralen Verteilungsmuster.[18]

Weitere Erkrankungen aus der Gruppe der NICM zu deren Abklärung man sich zunehmend die LE- MRT zu Nutze macht, sind u.a. die dilatative Kardiomyopathie und Erkrankungen wie Myokarditiden, kardiale Sarkoidose und Speicherkrankheiten wie z.B. der Morbus Fabry. [19, 20] So zeigt z.B. das Vorhandensein von LE, bei kardialer Manifestation eines Morbus Fabry, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium an. Patienten, die positiv für myokardiales

LE sind, zeigen kein, oder nur ein geringes Ansprechen auf eine Enzymersatztherapie. Patienten hingegen, die kein myokardiales LE bieten, sprechen gut auf die EET an. Dies zeigte sich in der Studie von Weidemann et al. 2009. [21]

1.3 LE- Quantifizierungsmethoden

Die Quantifizierung von LE ist z.B. zur Voraussage, ob ein Patient mit ICM von revaskularisierenden Maßnahmen profitiert oder nicht, von entscheidender Bedeutung. Die bisher genutzte manuelle Quantifizierung ist ein subjektives Verfahren, welches in der klinischen Diagnostik der LE- MRT weit verbreitet ist. Um die Analyse zu objektivieren und zu präzisieren wurden in der letzten Zeit neue Methoden entwickelt.

1.3.1 Manuelles Verfahren

Die manuelle Methode zur Quantifizierung myokardialer LE- Signale erfordert die manuelle Konturierung des LE- Signals durch den Untersucher. Diese Methode gilt als allgemein akzeptiertes Verfahren. Da es sich jedoch um ein subjektives und somit untersucherabhängiges Verfahren handelt ist es anfällig für Fehler wie z.B. durch die Unerfahrenheit des Untersuchers. Außerdem kann die manuelle Konturierung zeitaufwändig sein. [22]

1.3.2 Semiautomatische Verfahren

Ein semi- automatisches Verfahren kann, da es objektiver ist als die rein subjektive manuelle Technik, eine Standardisierung der Quantifizierung ermöglichen. Dies kann die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen und eine bessere Vergleichbarkeit von Daten ermöglichen. Hinzu kommt die Möglichkeit

der Zeiteinsparung. Diese wurde von Rosendahl et al. 2008 evaluiert. Sie konnten zeigen, dass bei guter Korrelation von Herz- und Infarktmasse die semi-automatische Methode eine Zeiteinsparung von > 50% ermöglicht. [22]

Semiautomatische Verfahren basieren auf der Ermittlung eines Signalintensitätentrennwertes SI. Dieser Trennwert bildet die Grundlage für die Unterscheidung von gesundem und pathologisch-verändertem KM-anreicherndem Myokard. Es werden 2 Methoden unterschieden die den Trennwert unterschiedlich definieren, die SD- und die FWHM- Methode. Ein weiteres drittes Verfahren, die FACT- Analyse, kombiniert die Ansätze der Trennwertdefinierung der SD- und FWHM- Technik.

1.3.2.1 Standarddeviation (SD)

In den meisten Studien wurden bisher semiautomatische Methoden verwendet, die den Trennwert über gesundes, nicht- KM- anreicherndes Myokard definieren, wie auch das von uns angewandte Programm VPT3.0. Zur mittleren Signalintensität SI dieses gesunden Areals wird eine, je nach Studie bestimmte Anzahl $X \cdot$ Standardabweichungen zur SI addiert. Somit werden Myokardareale mit einer Signalintensität von $> SI + X \cdot SD$ als LE- definiert. Einen einheitlichen Konsens darüber, wie viele Standardabweichungen zur akkuraten Quantifizierung des Infarktareals addiert werden müssen liegt nicht vor. So gibt es Studien am Tiermodell die ihren Trennwert bei $SI + 2$ bzw. $+3 \cdot SD$ festgelegt haben und im Vergleich zur histopathologischen Quantifizierung eine gute Übereinstimmung aufzeigen. Neuere Studien an Patienten kamen zu einem anderen Ergebnis. So zeigten Bondarenko et al. 2005 in ihrer Studie an Patienten mit chronisch ischämischer Herzerkrankung, dass zur genauen Quantifizierung des pathologischen Gewebes ein Trennwert von $+5 \cdot SD$ genutzt werden muss. Mit dem Einsatz von Trennwerten von $+2 \cdot$ bzw. $3 \cdot SD$ kam es zu einer deutlichen Überschätzung des LE- Areals. [23]

Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Übertragung vom Tiermodell auf den Menschen (und umgekehrt) nicht ohne Weiteres möglich ist.

1.3.2.2 Full- Width at Half- Maximum (FWHM)

Die FWHM (Full Width at half Maximum)- Methode beruht auf der Bestimmung des Signalintensitätstrennwertes, ausgehend vom pathologisch- veränderten, KM- anreicherndem Myokard. Dies unterscheidet die Methode von den häufiger angewendeten semiautomatischen Verfahren, die den Trennwert im gesunden, nicht KM- anreicherndem Myokardgewebe definieren.

In einer repräsentativen Schicht wird ein Bereich innerhalb des Infarktes markiert und die maximale Signalintensität (SI_{max}) bestimmt. Die Hälfte dieser SI_{max} definiert den Trennwert zur Infarktquantifizierung, d.h. alle Areale mit einer Signalintensität größer als 50% der SI_{max} ($SI > SI_{max}/ 2$) werden als LE gewertet. Amado et al. untersuchten in einer tierexperimentellen Studie von 2004 die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit verschiedener Methoden, u.a. die FWHM- Methode, zur Größenbestimmung von akuten myokardialen Infarkten in der LE- MRT. Ihre Ergebnisse zeigen, dass die FWHM- Technik nicht nur eine gute und akkurate Bestimmung von Narbengewebe ermöglicht, sondern der manuellen Methode sogar überlegen ist. [24]

1.3.2.3 Feature analysis and combined thresholding (FACT)

Die FACT- Analyse (feature analysis and combined thresholding) basiert auf einem computergestützten Algorithmus, der beide semiautomatische Techniken, also die der Standardabweichung, wie auch die der FWHM, in die Analyse mit einbezieht. Nach manueller Konturierung des Endo- und Epikards erfolgt die computergestützte Auswertung, die durch Kombination beider obengenannter Verfahren die LE- Quantifizierung akkurater machen und

Fehler, wie z.B. Überschätzung der LE- Areale vermeiden soll. Dies wurde von Hsu et al. 2006 in einer ersten Studie am Tiermodell gezeigt. In diesem Rahmen führten sie in- und ex- vivo- Untersuchungen durch und bestätigten eine gute Korrelation mit den histopathologischen Kontrollen. [25] Es folgte eine Studie an Menschen mit Myokardinfarkt die zeigte, dass manuelle und visuelle Programme zu einer Überschätzung des LE führen. [26]

1.4 Patientengruppen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Datensätze von vier Patientengruppen ausgewertet:

Patienten mit

- Myokardinfarkt
- Morbus Fabry mit kardialer Beteiligung
- Morbus Hodgkin nach mediastinaler Mantelfeld- Bestrahlung
- Aortenklappenstenose vor Klappenersatz

1.4.1 Myokardischämie

Seit vielen Jahren gehören kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzerkrankung (KHK), in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Ursachen für Krankenhausaufenthalte und Todesfälle.[27] Die KHK entspricht der Manifestation von Atherosklerose in den Koronararterien. Hierdurch kann es zu flusslimitierender Stenosierung in den betroffenen Gefäßen kommen was zu Koronarinsuffizienz und Myokardischämie führt.[28]

Der akute Myokardinfarkt gründet in der Regel auf dem Boden einer KHK. Hier kommt es, meist durch Ruptur eines atheromatösen Plaque, zu einem akuten

thrombotischen Verschluss einer Koronararterie. Dies hat eine akute Myokardischämie zur Folge. Das hiervon betroffene Myokardareal wird als „Area at risk“ bezeichnet. Bleibt eine Revaskularisierung aus, kommt es auf Grund der anhaltenden Ischämie zu einer Myokardnekrose. Da die von epikardial nach subendokardial verlaufenden myokardversorgenden Arterien funktionelle Endgefäße sind, die zudem subendokardial einem höheren Umgebungsdruck ausgesetzt sind, beginnt die Nekrose typischerweise subendokardial (sog. Prinzip der letzten Wiese).[28, 29] Bei weiterhin ausbleibender Revaskularisierung breitet sich die Nekrose nach epikardial aus, bis sie nach ca. 6 Stunden die maximale transmurale Ausdehnung erreicht hat. Wird, durch PTCA oder koronarer Bypass- Chirurgie, das infarzierte Myokard frühzeitig reperfundiert, kann das Ausmaß der Nekrose vermindert und die Prognose des Patienten verbessert werden.[28-30]

Koronare Herzkrankheit führt, bei länger bestehender, hochgradiger Koronarstenose zu einer chronischen Hypoxie im korrespondierenden Myokardareal. Da es sich um einen chronischen Prozess handelt, kann die Grundversorgung der Myozyten durch die Bildung von Kollateralgefäßen aufrechterhalten werden. Der Blutfluss reicht aber nicht, um eine vollständige Funktionsfähigkeit der Myozyten, sprich Kontraktion, zu gewährleisten. Dieses vitale, jedoch dysfunktionelle Myokard, wird als „hibernating myocardium“ bezeichnet. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass es nach Reperfusion seine Funktion verbessern, oder sogar vollständig wieder aufnehmen kann.[31, 32]

Davon abzugrenzen ist vitales Myokard, das nach kurz anhaltender, reversibler Ischämie einen vorübergehenden Funktionsverlust aufweist, das „stunned myocardium“. Akutes „stunning“ tritt beispielsweise nach revaskularisierenden Maßnahmen bei akutem Gefäßverschluss auf. Rezidivierendes „stunning“, das durch wiederholt auftretende Ischämien verursacht wird, kann zu einer dauerhaften Kontraktionsstörung führen. In diesem Fall kann, wie bei „hibernating myocardium“ auch, durch rechtzeitige Reperfusion eine Funktionsverbesserung erzielt werden.[32-34]

„Hibernating“ und „stunned myocardium“ beschreiben vitales, aber dysfunktionelles Myokard. Da es nach Revaskularisation seine Funktion wieder aufnehmen kann, ist es von großer Bedeutung, diese Patienten zu detektieren und einer entsprechenden Therapie zuzuführen.[35] Weiterhin können dadurch z.B. die Symptome einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden.[36, 37]

Im Gegensatz dazu ist dysfunktionelles avitales Gewebe z.B. Narbengewebe, irreversibel geschädigt. Auch durch Reperfusion kann keine Funktionsverbesserung erreicht werden, so dass von einer Intervention abgesehen werden sollte.

Die Differenzierung vitales versus avitales Myokard erfolgt im Rahmen der myokardialen Vitalitätsdiagnostik. Klinisch etablierte Methoden sind die Stress-Echokardiographie, die Single Photonen Emission Tomographie (TI- 201- sowie Tc-99m sestamibi SPECT) und F-18-Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (F18-FDG-PET). In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigten Bax et al. 1997, dass oben genannte Methoden zur Vorhersage der Funktionsverbesserung nach Revaskularisation bei Patienten mit LV- Dysfunktion im Rahmen einer KHK eine hohe Sensitivität aufweisen.[38] Die Kernspintomographie hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und ist heute Gegenstand zahlreicher Studien. Neben Aussagen über Morphologie, Perfusion und Funktion ermöglicht sie Aussagen über Infarktlokalisierung und -ausbreitung.

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln wird im Rahmen der MR- Bildgebung eine Darstellung irreversibel geschädigten Myokardes ermöglicht. Während vitales Myokard das Kontrastmittel nicht anreichert, kommt es in avitalem, fibrotisch verändertem Myokard durch die veränderte Kinetik und das Pooling des Kontrastmittels im vergrößerten Verteilungsraum zu einem hyperintensiven MR- Signal. „Bright is dead“, erklärten Kim et al.1999 [12] Die LE- MRT ist ein genaues in vivo- Verfahren zur Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung

eines Myokardinfarktes. Dies wurde in einigen tierexperimentellen Studien durch den Vergleich mit histopathologischen Daten gezeigt.[12, 39]

Das Infarktausmaß korreliert mit dem Grad der Funktionseinschränkung und liefert somit Hinweise auf die individuelle Prognose. Umfasst das Infarktareal ca. 20% des LV- Myokards, kann mit dem Auftreten einer Linksherzinsuffizienz gerechnet werden. Eine Ausbreitung auf mehr als 40% des LV- Myokards macht einen kardiogenen Schock und den Eintritt des Todes in Folge dessen wahrscheinlich.[28]

Des Weiteren ermöglicht die Bestimmung der LE- Ausbreitung, ausgedrückt als prozentuale Transmuralität, eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit einer Funktionsverbesserung nach revaskularisierenden Maßnahmen. Aus diesem Grund spielt sie in der Entscheidungsfindung für bzw. gegen Revaskularisation eine bedeutende Rolle. Als Grenzwert wird 50% Transmuralität angenommen. Während in LE- Arealen mit einer Transmuralität <50% eine Funktionsverbesserung nach reperfundierender Intervention wahrscheinlich ist, wird in LE- Arealen mit einer Ausdehnung >50% eine Revaskularisation keinen Nutzen bringen.[40-42] Diesen Patienten kann man einen nicht erfolgsversprechenden Eingriff, der zudem ein erhöhtes perioperatives, sowie Mortalitäts- Risiko birgt, ersparen.

1.4.2 Morbus Fabry

Der Morbus Fabry ist eine seltene, genetisch determinierte, lysosomale Speichererkrankung mit X- chromosomal rezessiver Vererbung. Ihm liegt eine Mutation im GLA- Gen zu Grunde. GLA kodiert das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A, das im Glykosphingolipid- Stoffwechsel den Abbau von Globotriaosylceramiden (Gb3) zu Galaktose und Lactosylceramid katalysiert. Die durch die Mutation bedingte reduzierte oder gar fehlende Aktivität der α -Galaktosidase A führt zu einer progressiven intralysosomalen Akkumulation des Substrates Gb3 in verschiedenen Gewebetypen und Organsystemen wie

z.B. Haut, Nervensystem, Auge, Niere und Herz. Diese werden dadurch geschädigt und in ihrer Funktion gestört.[43-47]

Die Inzidenz des Morbus Fabry in Europa liegt für Männer bei 1:40.000.[47] Für die Gesamtbevölkerung wird eine Inzidenz von 1:117.000 angegeben.[48] Neuere Daten aus einer Screeninguntersuchung mit mehr als 37.000 männlichen Neugeborenen in Italien zeigen eine weitaus höhere Inzidenz von 1: 3100 auf.[45]

Während man lange Zeit davon ausging, dass heterozygote Frauen nur Konduktorinnen dieser genetischen Erkrankung seien, weiß man heute, dass auch sie Symptome ähnlich wie hemizygoten Männern aufweisen. Die Symptome treten im Vergleich zu Männern aber später auf, sind weniger stark ausgeprägt und schreiten weniger schnell voran. So postulieren einige Wissenschaftler, u.a. Whybra et al., einen X- chromosomal dominanten Erbgang für die Morbus Fabry- Erkrankung.[44, 46]

Über viele Jahre gab es nur die Möglichkeit der symptomatischen Therapie. Eine kausale Behandlung im Sinne einer Enzymersatztherapie (EET) ist erst seit 2001 möglich. In diesem Jahr wurden 2 Pharmaka zur EET zugelassen. Agalsidase alpha (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) sind gentechnologisch aus humanen Fibroblasten bzw. ovariellen Hamsterzellen gewonnene α - Galaktosidase A- Präparate. Sie werden alle 2 Wochen in Form einer Infusion intravenös verabreicht und in der Regel von den Patienten gut vertragen.[49] In mehreren Studien konnte der Erfolg der EET im Sinne einer „Gb3- Clearance“, Reduktion der klinischen Symptomatik, Erhöhung der Lebensqualität und Verlangsamung der Krankheitsprogression belegt werden.[49-54]

Kardiale Manifestation

Die kardiale Manifestation ist komplex, da fast alle Strukturen des Herzens von der Gb3- Akkumulation betroffen sein können. Kardiomyozyten, Zellen des

Erregungsleitungssystems, Fibroblasten der Herzklappen, sowie Endothel- und glatte Muskelzellen der Herzgefäße. Klinisch auffällig wird eine Herzmanifestation in der Regel im dritten Lebensjahrzehnt. Die Symptome, die die Patienten im Rahmen der Herzbeteiligung beklagen, sind weit gefächert und reichen von Symptomen der Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, über Angina pectoris- Beschwerden und Palpitationen, bis hin zu bradykarden Rhythmusstörungen.[43]

Die im Rahmen der Kardiomyopathie auftretende prominente, konzentrische, linksventrikuläre Hypertrophie kann in einer echokardiographisch oder kernspintomographischen Untersuchung nachgewiesen werden. Die Hypertrophie äußert sich, für den Morbus Fabry typisch, mit einer zusätzlichen Beteiligung der Papillarmuskel. Da die Hypertrophie mit der Krankheits schwere korreliert, spielt die Bestimmung der Wanddicke, bzw. der myokardialen Masse im Rahmen der Diagnostik eine bedeutende Rolle.[43] Die Quantifizierung der linksventrikulären Masse ist in der MRT sehr genau möglich.

Da die Gb3- Substrate nur rund 1-3 % der LV- Masse ausmachen, kann als Ursache für die Massenzunahme eine echte Hypertrophie der Kardiomyozyten angenommen werden kann.[43] Deren Ursache ist jedoch weitgehend ungeklärt.

Der Nachweis von Fibrose im hypertrophierten Myokard kann ebenfalls echokardiographisch oder mit Hilfe der LE- MRT erfolgen. LE- Signale treten hier mit fortschreitendem Krankheitsverlauf vor allem im linken Ventrikelmyokard auf und sind bei den meisten Patienten in basal-inferolateralen Segmenten lokalisiert.[55-57] Das Anreicherungsmuster ist typischerweise halbmondförmig, diffus fleckig bis streifig formiert und betrifft meist intramyokardiale Bereiche. In extremen Fällen kann es auch eine transmurale Ausbreitung erreichen. Subendokardial lokalisierte, der koronararteriellen Versorgung entsprechende Fibrose, wie sie beim Myokardinfarkt zu finden ist, kommt beim Morbus Fabry nicht vor. Wie bei einer Infarkt narbe, scheint auch beim Morbus Fabry eine fokale Fibrose die Ursache des LE- Signals zu sein.[19, 57] Frühere Spekulationen dass Gb3- Depots für

das LE- Signal verantwortlich sind, konnten durch histologische Studien nicht bestätigt werden.[58]

Der Nutzen einer kurzzeitigen EET für das Herz im Sinne einer signifikanten Abnahme der LV- Hypertrophie, einer Verbesserung der kardialen Funktion, sowie der Leitfähigkeit im Reizleitungssystem, wurde schon mehrfach belegt.[53]

Eine Studie zur Effektivität einer Langzeit- EET wurde erstmals 2009 von Weidemann et al. veröffentlicht. Im Rahmen der Baseline- Untersuchungen wurde eine kardiale LE- MRT zum Ausschluss bzw. Nachweis von Fibrose durchgeführt. Entsprechend der Befunde wurden die Patienten drei Gruppen zugeordnet: keine Fibrose, milde Fibrose (Fibrose in einem Segment), schwere Fibrose (Fibrose in mindestens zwei Segmenten). Um die Endpunkte Morphologie, Funktion und körperliche Belastbarkeit zu evaluieren, wurden des weiteren Echokardiographie, Farbdoppler Untersuchung zur Myokarddarstellung und Fahrradergometrie durchgeführt. Im Intervall von einem Jahr wurden diese Untersuchungen über drei Jahre hinweg wiederholt. Am Ende der Studie zeigte sich, dass Patienten der Gruppe „keine Fibrose“ in allen drei Endpunkten von der Therapie profitiert hatten. Über den Beobachtungszeitraum hinweg kam es zu einer signifikanten Reduktion der linksventrikulären Masse, zu einer Verbesserung der Herzfunktion, sowie zu einer subjektiv wie objektiv gesteigerten körperlichen Belastbarkeit. Bei Patienten mit milder Fibrose konnte zwar eine Verminderung der linksventrikulären Masse erzielt werden, Funktion und Belastbarkeit konnten jedoch nur stabilisiert, nicht aber verbessert werden. Auch innerhalb der Gruppe mit schwerer Fibrose konnte noch eine Abnahme der LV- Masse erreicht werden, Funktion und Belastbarkeit blieben jedoch unbeeinflusst. Fasst man die Ergebnisse zusammen besagt die Studie, dass das Outcome der Langzeit- EET abhängig vom bestehenden Fibrorestadium zum Zeitpunkt des EET- Beginns ist. Je früher mit der Therapie begonnen wird, umso mehr profitiert der Patient. Mit Hilfe von kardialer LE- MRT kann folglich eine Aussage über die zu erwartende Effektivität einer Langzeit- EET ermöglicht werden.[21]

1.4.3 Morbus Hodgkin

Beim Morbus Hodgkin handelt es sich um ein monoklonales B- Zell- Lymphom, welches sich im Frühstadium auf Lymphknoten beschränkt. Im Verlauf der Erkrankung kann es durch lymphogene oder hämatogene Disseminierung zu einem extranodalen Befall kommen.

In Deutschland erkranken jährlich drei von 100.000 Personen, wobei das Geschlechterverhältnis Mann zu Frau drei zu zwei beträgt. Es bestehen zwei Häufigkeitsgipfel. Bei jungen Erwachsenen liegt der Gipfel im Alter zwischen 15 und 35 Jahren und bei älteren Menschen um die 60 Jahre. Die Ätiologie des Morbus Hodgkin ist unbekannt. Eine Auslösung durch Viren wie das Epstein-Barr- Virus wird diskutiert.

Neben Allgemeinsymptomen wie Leistungsminderung und Appetitverlust, präsentieren viele Patienten die sogenannte B- Symptomatik: Fieber $> 38^{\circ} \text{C}$, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust von $> 10\%$ des Körpergewichtes in einem halben Jahr. Wegweisender Befund, der bei Diagnosestellung bei 80-90% der Patienten zu finden ist, ist die schmerzlose Lymphknotenvergrößerung. Meist, in 60- 70% der Fälle, sind die zervikalen Lymphknoten betroffen, seltener die mediastinalen (30%), axillären (20%), abdominalen oder inguinalen (jeweils 15%) Lymphknoten.[28, 29]

Hodgkin- Lymphome sind sowohl für Strahlen- (RTx) als auch für Chemotherapie (CTx) sensibel, so dass in der Regel ein kuratives Ziel verfolgt wird. Das Therapieschema wird entsprechend dem Krankheitsstadium und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren gewählt.

Die Prognose hängt vom Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B- Symptomatik und/ oder Risikofaktoren ab. So liegt die Heilungsquote zwischen 50% (fortgeschrittene Stadien) und 90% (limitierte Stadien).[28, 29] Mit der guten Prognose geht jedoch eine erhöhte Langzeit- Toxizität durch CTx und RTx einher. Folge ist ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome sowie eine erhöhte pulmonale und kardiale Toxizität.

Kardiale Toxizität

Die Prävalenz der kardialen Folgeerkrankungen wird von Volumen, Dosis und Technik der Strahlentherapie wie auch von anderen exogenen und endogenen Risikofaktoren für Herzerkrankungen beeinflusst. Vor allem die gesteigerte Mortalität infolge kardiovaskulärer Zweiterkrankungen nach mediastinaler Strahlentherapie wurde in vielen Studien untersucht und belegt.[59, 60] Ein signifikant erhöhtes Risiko wurde in erster Linie für Erkrankungen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen aufgezeigt.[60]

Ein großes Augenmerk sollte auf die Patienten gelegt werden die, wie es in den 70er Jahren üblich war, mittels anteriorer Mantelfeld- Technik bestrahlt wurden. Mittels dieser Technik kommt es, wie man heute weiß, zu einer Überdosierung der Strahlen in den anterioren Anteilen des Bestrahlungsgebiets und somit zu vermehrten Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen. Infolgedessen ist diese Methode nunmehr obsolet.

Eine elegante, da nicht invasive Methode zum Screenen von kardialen Folgeerkrankungen nach mediastinaler Mantelfeld- Bestrahlung ist die kardiale MRT- Untersuchung. Diese erlaubt die strahlenfreie Gewinnung von Daten zur Beurteilung von Morphologie, Funktion, Myokardstruktur und Perfusion.[61] Eine Studie zu Auffälligkeiten in der kardialen MRT bei Morbus Hodgkin-Patienten nach mediastinaler Strahlentherapie wurde erstmals von Machann et al. 2009 durchgeführt. Die Studie umfasste 31 Patienten, die im Schnitt 24 Jahre zuvor eine mediastinale RTx erhalten hatten. In 72% der Fälle konnten kardiale Pathologien wie Perfusionsdefizit, LV-, valvuläre Dysfunktion oder auch myokardiale Narben in der Late Enhancement- Bildgebung nachgewiesen werden. Das LE konnte, entsprechend dem Verteilungsmuster, zwei Typen zugeordnet werden. Zum einen dem der Ischämie, das typischerweise ein subendokardiales LE- Signal präsentiert, zum anderen dem der sekundären Kardiomyopathien. Man geht davon aus, dass Letzteres auf myokardiale Fibrose zurückzuführen ist. Das Muster ist typischerweise fleckig, intramyokardial oder subepikardial lokalisiert. Diese Studie zeigt, dass die

kardiale MRT, da sie die Klärung verschiedener Fragestellungen durch eine einzige nicht- invasive und strahlenfreie Untersuchung ermöglicht, eine geeignete Methode darstellt, um Morbus Hodgkin- Patienten nach RTx auf Folgeerkrankungen zu untersuchen.[62]

1.4.4 Aortenklappenstenose

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AKS) ist eine chronisch progrediente Erkrankung die vor allem die alte Bevölkerung betrifft und mit einem Anteil von ca. 43% die häufigste Form der Herzklappenerkrankungen darstellt. [63, 64]

Die Cardiovascular Health Study, in deren Rahmen über 5000 Menschen über 65 Jahre untersucht wurden, zeigte, dass bei 26% der Probanden eine Aortenklappensklerose, das Frühstadium der Stenose, nachgewiesen werden konnte. In 2 % der Fälle konnte eine Aortenklappenstenose diagnostiziert werden. Weiterhin konnte eine mit zunehmendem Lebensalter ansteigende Prävalenz sowohl der Sklerose, als auch der Stenose aufgezeigt werden. Waren in der Altersklasse von 65- 75 Jahren 1,3 % von AKS betroffen, waren es in der Altersklasse der über 85- jährigen 4%.[64]

Früher wurde von einem rein degenerativen Prozess ausgegangen, welcher für die kalzifizierende Aortenstenose verantwortlich ist. Heute vermutet man, dass die AKS eine Art Manifestation der Atherosklerose an den Herzklappen ist und chronisch entzündliche Veränderungen ursächlich sind. Verglichen mit der Koronaren Herzerkrankung sprechen die initiale Sklerose und gemeinsame Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus für eine Pathogenese ähnlicher Art.[65, 66] Zudem gibt es eine hohe Koinzidenz von AKS und KHK.[66]

Durch die fortschreitende Stenosierung der Aortenklappenöffnungsfläche wird ein Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta aufgebaut. Die zunehmende Druckbelastung des linken Ventrikels führt zu einer konzentrischen Hypertrophie des LV- Myokardes (adaptative, sekundäre

Hypertrophie), da auf diese Weise das Schlagvolumen zunächst aufrecht erhalten werden kann. Dieser symptomatische Zustand kann über Jahrzehnte anhalten. In diesen Fällen spricht man von asymptomatischen Aortenklappenstenosen. Im späteren Verlauf, wenn das Limit der Kompensationsmechanismen überschritten wird, kommt es zur Dilatation und zur Abnahme der Hypertrophie des linken Ventrikels. Dies hat zur Folge, dass das notwendige Schlagvolumen nicht gefördert werden kann und der Patient symptomatisch wird. Die typische Trias umfasst belastungsabhängige Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen.

Bei der adaptiven, sekundären LV- Hypertrophie durch Druckbelastung kommt es zu einem Remodeling, welches durch Größenzunahme, Formveränderung und Beeinträchtigung der Herzfunktion charakterisiert ist. Es ist bekannt, dass die LV- Hypertrophie ein Prädiktor für kardiale Mortalität, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, ist. Wenn auch die genauen Zusammenhänge nicht vollständig geklärt sind, so scheint myokardiale Fibrose in Folge von Myozytendegeneration eine bedeutende Rolle zu spielen. Die Ersten, die fokale Fibrose bei schwerer sekundärer LV- Hypertrophie bei AKS untersuchten, waren 2006 Debl et. al. Bei 27% der Patienten konnte in der LE- MRT fokales Narbengewebe dargestellt werden.[67]

Die Mortalität der symptomatischen Aortenstenose beträgt 15- 50%. Das mittlere Überleben bei zunehmender Symptomatik liegt bei 2-5 Jahren. [66, 68]

Gemäß den Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2007 sind transthorakale Echokardiographie und Doppler-Echokardiographie Mittel der Wahl zur Darstellung und Einteilung der Aortenklappenstenose.[63]

Schweregrad	Klappenöffnungsfläche
leicht	> 1.5cm ²
mittel	1.0 - 1.5 cm ²
schwer	< 1.0 cm ²

Abbildung 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose. Einteilung nach Klappenöffnungsfläche. [69]

Belastungstests wie Stressechokardiographie und Ergometrie sind bei symptomatischer Aortenstenose kontraindiziert. Sie können aber bei der asymptomatischen, schweren Form zur Abklärung der kontraktilen Reserve genutzt werden. Die gewonnenen Informationen erlauben Aussagen über die Prognose und können zur Wahl des Operationszeitpunktes herangezogen werden.[63]

In den aktuellen Leitlinien spielt die Kernspintomographie (noch) keine Rolle. Sie hat sich in den letzten Jahren auf Grund ihrer Vorteile jedoch als wertvolles Verfahren erwiesen. Mittels Planimetrie ermöglicht sie die Bestimmung der Aortenöffnungsfläche zu einem Zeitpunkt während der Systole. Veränderungen während der Herzaktion werden üblicherweise mit Hilfe von 2D- und 3D-Echokardiographie ermittelt.

Mit dem Einsatz von Medikamenten kann nur symptomatisch therapiert und die Progression beeinflusst werden.

Die einzige Möglichkeit neben der Linderung von Symptomen auch eine Verlängerung der Lebenszeit zu erzielen ist der Aortenklappenersatz. Es kann zwischen mechanischen und biologischen Klappen gewählt werden. Erstere weisen eine lange Haltbarkeit auf, die Patienten müssen auf Grund der Thrombogenität jedoch lebenslang antikoaguliert werden. Biologische Prothesen sind weniger thrombogen, sodass Antikoagulantien, wenn überhaupt, nur kurzzeitig eingesetzt werden müssen. Ihre Haltbarkeit ist aber begrenzt.[28]

Absolute OP- Indikation besteht, auf Grund der schlechten Prognose, bei jeder symptomatischen Aortenklappenstenose. Es sollte nur dann darauf verzichtet

werden, wenn gravierende Kontraindikationen vorliegen. Wegen der Gefahr einer schnellen Progression mit Entwicklung von Symptomen bis hin zum plötzlichen Tode sollte auch eine hochgradige, asymptomatische Aortenklappenstenose operativ versorgt werden.[69] 1982 untersuchten Schwarz et al. retrospektiv 144 Patientendaten, um den Einfluss der Klappenersatztherapie auf das 3- Jahresüberleben von Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose zu ermitteln. Während nach drei Jahren noch 87% der 125 operierten Patienten lebten, waren es nur 21% der 19 nicht- operierten Patienten. [70]

1.5 Ziel dieser Arbeit

Primäres Ziel dieser Arbeit ist das myokardiale LE unter Anwendung des semiautomatischen Programms VPT3.0 zu quantifizieren und die hierbei gewonnenen Ergebnisse mit denen der manuellen Auswertung im Viewing-Programm zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1 MR- Bildgebung

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Wasserstoffatome kommen im menschlichen Körper in großen Mengen vor. Der Kern dieses Atoms besitzt auf Grund seiner ungeraden Nukleonenzahl (1H) eine Eigenrotation, den so genannten Spin. Durch diese bewegte elektrische Ladung wird ein magnetisches Moment aufgebaut. Dies stellt die physikalische Grundlage der MRT dar. Werden die Protonen in ein äußeres Magnetfeld B_0 eingebracht, richten sie sich entsprechend der Feldlinien des äußeren Magneten aus. Die Ausrichtung der Spins kann parallel oder antiparallel erfolgen, wobei sich die magnetischen Momente eines parallelen und eines antiparallelen Spins aufheben. Da die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist, ist in stabilem Zustand eine kleine Mehrheit der Spins parallel angeordnet. Daraus ergibt sich die Netto- Längsmagnetisierung M_z .

Protonen rotieren mit einer bestimmten Frequenz um ihre eigene Achse, was als Präzession bezeichnet wird. Dabei hängt die sogenannte Präzessions- oder Larmorfrequenz von der Magnetfeldstärke B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis γ des Elementes ab. Sie lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$f = B_0 * \gamma / 2\pi$$

Bei einem 1,5 T Magnetfeld beträgt sie für Protonen 63,8 MHz.

Wird diesem System mittels elektromagnetischer Wellen Energie mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht, zugeführt, so werden die Spins aus ihrer ursprünglich parallelen Lage zum Magnetfeld ausgelenkt. Ein Hochfrequenzimpuls kann beispielsweise eine Auslenkung der

Längsmagnetisierung M_z in die XY- Ebene bedingen. Dann sprechen wir von der transversalen Magnetisierung M_{xy} . Diese induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, welche als MR- Signal aufgenommen wird.

Die Abnahme der Transversalmagnetisierung M_{xy} und somit des MR- Signals resultiert aus den so genannten Spin- Gitter- und Spin- Spin- Wechselwirkungen. Beides führt dazu, dass die Spins in ihre ursprüngliche Position zurückkehren.

Die longitudinale Relaxation erfolgt unter Abgabe der zuvor absorbierten Energie an die Umgebung, hier auch als Gitter bezeichnet (Spin- Gitter- Relaxation). Dadurch kommt es zu einer Reorientierung der Transversalmagnetisierung in Z- Richtung und zu einem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung M_z . Die diesem Vorgang entsprechende Zeitkonstante T_1 ist sowohl von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B , als auch von der Bewegung der Moleküle abhängig. Sie gibt die Zeit an, nach der 63% der Längsmagnetisierung wiederhergestellt ist.

Bei der transversalen Relaxation kommt es zu einer Abnahme der transversalen Magnetisierung. Die Energie wird aber nicht an die Umgebung abgegeben, sondern zwischen den Spins getauscht (Spin- Spin- Wechselwirkung). Während kurz nach der Anregung die meisten Spins „in Phase“ sind, also in einem Winkel von 0° zueinander präzedieren (Phasenkohärenz), geht diese Synchronität im weiteren Verlauf verloren. Die Winkel zwischen den Spins werden größer und es kommt zu einem gegenseitigen Auslöschen der Magnetvektoren. Somit wird die Transversalmagnetisierung immer weiter reduziert und das MR- Signal ist bald nicht mehr vorhanden. Definitionsgemäß entspricht die Zeitkonstante T_2 der Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Sie determiniert wie schnell das MR- Signal verloren geht.

Die Größen die den Kontrast des kernspintomographischen Bildes beeinflussen sind die T_1 - und die T_2 - Zeit, sowie die Protonendichte des Gewebes. Letztere entspricht der Anzahl der anregbaren Atome pro Volumeneinheit. In diesen drei

Eigenschaften unterscheiden sich die verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers. Die MRT nutzt dieses Phänomen, um unterschiedliche Gewebe gut darstellen zu können.

Als Repetitionszeit TR wird die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht bezeichnet.

Ist TR kurz, so können in Geweben mit kurzen T1- Zeiten viele Spins relaxieren, um bei dem erneuten Impuls wieder angeregt zu werden. Dies führt zu einem großen MR- Signal, was im Bild hell dargestellt wird. Lange T1- Zeiten bedeuten in diesem Fall, dass während TR nur wenige Spins relaxieren, folglich nur wenige Spins erneut angeregt werden und das dadurch entstehende Signal schwach, im Bild also dunkel, ist. Man spricht von einem T1- gewichteten Bild. Je kürzer TR, desto stärker die T1- Gewichtung. Je länger TR, umso geringer die T1- Gewichtung.

Ist TR lang, so können auch in den Geweben mit langen T1- Zeiten viele Spins in den Ausgangszustand zurückkehren. Bei wiederholter Anregung geben dann Gewebe mit langem und Gewebe mit kurzem T1 vergleichbare Signale. Der Kontrast ist geringer.

Die Zeitspanne zwischen Anregung der Spins und Messung des MR- Signales wird als Echozeit TE bezeichnet.

Wird sie kurz gewählt, sind die gemessenen Signale der verschiedenen Gewebe noch ähnlich, da die T2- Relaxation gerade erst angefangen hat. Wird sie länger gewählt, so hat das Signal der Gewebe mit kurzen T2- Zeiten schon stark an Intensität verloren und erscheint im Bild dunkel. Darüber hinaus erscheinen Gewebe mit längerem T2 hell. Im Vergleich hat sich ihre Transversalmagnetisierung weniger reduziert und folglich ist ihr Signal stärker. Eine lange TE ergibt zusammenfassend eine starke T2- Gewichtung, eine kurze TE ergibt eine geringe T2- Gewichtung.

In protonengewichteten Bildern wird TR lang und TE kurz gewählt.

2.1.2 Kontrastmittel

Eine Möglichkeit den Bildkontrast anzuheben, ergibt sich bei der Anwendung von Kontrastmittel (KM). Diese Pharmazeutika modifizieren Gewebeeigenschaften, in dem sie u.a. die T1- und/ oder T2- Zeit verändern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein paramagnetisches, extrazelluläres, auf Gadolinium basierendes Kontrastmittel verwendet. Gadolinium- Chelate sind niedermolekulare wasserlösliche Verbindungen, die sich nach intravenöser Applikation (0,2mmol/kg KG) vasa und extrazellulär verteilen. Intakte Zellmembranen können nicht passiert werden. Ihre paramagnetische Eigenschaft beruht auf dem Vorkommen von sieben ungepaarten Ladungen in der Elektronenhülle. Zwischen dem Kontrastmittel und den umgebenden Protonen kommt es zu Wechselwirkungen, die eine Verkürzung der T1- Zeit der Protonen bewirken. Durch diesen Mechanismus werden die kontrastmittelreichen Areale im Bild hell dargestellt.

2.1.3 Late Enhancement

Der Terminus „Late Enhancement“ (kurz: LE) beschreibt das Phänomen, dass 10-20 Minuten nach i.v. Applikation eines Kontrastmittels Areale, die das KM anreichern, ein hyperintenses Signal liefern. So kann nekrotisch, ödematös, fibrotisch oder narbig verändertes Herzmuskelgewebe nachgewiesen werden. Bei einem akuten Myokardinfarkt kommt es, beispielsweise auf Grund des Verlustes der sarkolemmalen Zellintegrität zu einem Einstrom des normalerweise extrazellulär lokalisierten Kontrastmittels in die Zelle.[19] Grundlage der Darstellung von myokardialer Fibrose und Narbengewebe mittels LE- MRT sind verschiedene weitere pathophysiologische Mechanismen. So kommt es hier durch die geringere Kapillardichte zu einer Perfusionsverminderung, die eine Veränderung der Kontrastmittelkinetik nach sich zieht: Die Kontrastmittelanflutung ist wie auch die

Kontrastmittelauswaschung in diesen Zonen verzögert. Dies bedeutet, dass das Kontrastmittel in den betroffenen Arealen erst später ankommt als in gesunden Bereichen. Es ist jedoch dann noch vorhanden, wenn es in gesunden Arealen bereits wieder ausgewaschen wurde.[71] Weiterhin ist in fibrotisch verändertem Gewebe das Interstitium vergrößert, so dass der Raum in dem sich das KM anreichern kann, vergrößert ist.[72]

Letztlich führen all diese Mechanismen zu einem sogenannten „Pooling“, einer Akkumulation des Kontrastmittels in dem pathologischen Gewebe. Eine schematische Darstellung der KM- Verteilung in diesen verschiedenen Geweben findet sich in nachfolgender Abbildung.

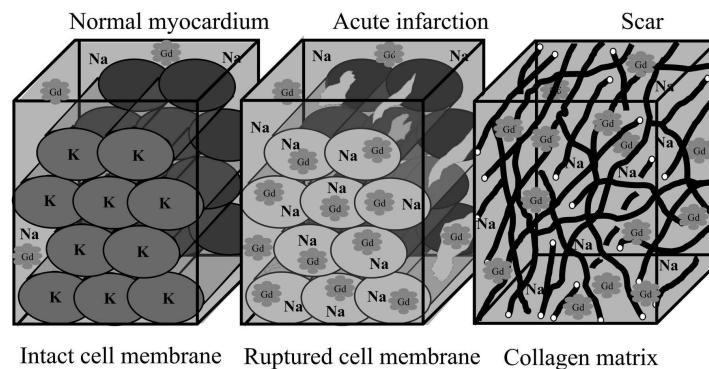


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kontrastmittelverteilung in gesundem, akut infarziertem und narbig verändertem Gewebe. aus [19]

Links: gesundes Myokard mit intakter Zellmembranen. Das KM verbleibt im Extrazellularraum.

Mitte: akuter Myokardinfarkt mit Ruptur der Zellmembranen. Das KM diffundiert in den Intrazellularraum.

Rechts: Narbengewebe bei chronischer Ischämie. Das KM reichert sich in der Interzellularmatrix an.

Die Wirkung des in den pathologischen Arealen befindlichen Kontrastmittels kann 10- 20 Minuten nach dessen Applikation in der MRT beobachtet werden. Die kontrastmittelreichen Areale stellen sich auf Grund der verkürzten T1-Relaxation hyperintens dar.

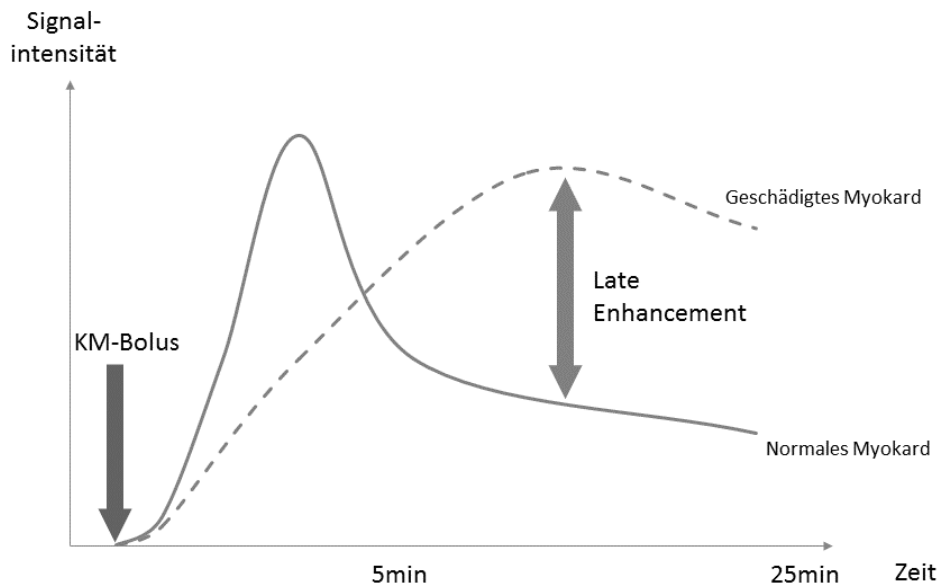


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf nach Kontrastmittelbolus. Entstehen des LE- Signals durch zeitlich verzögertes Signalmaximum in geschädigtem Myokard. Nach [73]

2.1.4 Technik der Late Enhancement- Bildgebung

15 Minuten nach i.v.-Gabe von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist, Schering) wurden Spätaufnahmen des Herzens angefertigt. Zur Anwendung kam eine Inversion- Recovery- Sequenz, eine Turbo-Gradientenecho-Sequenz nach Applikation eines Inversionspulses. Man macht sich die unterschiedlichen T1-Relaxationszeiten von pathologischem und gesundem Myokard zu Nutze. Durch ein verzögertes Ein- und Auswaschen des Kontrastmittels im krankhaft veränderten Myokard bleibt das Kontrastmittel in diesem Gewebe länger angereichert und verkürzt so noch nach 15 Minuten die T1-Relaxation. Nach einer vollständigen Umkehr der Magnetisierung wird die Zeit TI abgewartet, nach der die Gesamt- Magnetisierung im gesunden Myokard Null erreicht hat (sog. „Nulling“). Zu diesem Zeitpunkt ist im pathologischen Areal bereits eine positive Magnetisierung erreicht, die einen Signalintensitätsunterschied zum gesunden Myokard bewirkt.

Des Weiteren wurden phasensensitive Inversion- Recovery- Sequenzen angewendet. Tabelle 1 gibt die angewandten Sequenztechniken und Einstellungen zur Datenaquirierung wieder.

Tabelle 1: Sequenztechniken und Einstellung zur Datengewinnung.

	Sequenz	TR	TE	TI	flip Winkel	FOV	Matrix
Mb. Fabry	IR	7,5	3,4	ca. 300	25	240x320	165x256
Mb. Hodgkin	IR	7,5	3,4	ca. 300	25	240x320	165x256
MI	PSIR true fisp	7,5	3,4	ca. 300	25	240X320	165X256
AKS	PSIR true fisp	7,5	3,4	ca. 300	25	240x320	165x256

2.2 Patientenkollektive

In diese Studie wurden MRT- Daten von Patienten mit ICM und NICM eingeschlossen, die in der LE- MRT hyperintense Areale aufwiesen. Schon in früheren Studien waren LE- Datensätze von Patienten mit Myokardinfarkt, Morbus Fabry, Morbus Hodgkin und Aortenstenose gewonnen worden. Die Datensätze der drei erst genannten Gruppen wurden im Rahmen der damaligen Studie bereits auf das Vorkommen von LE untersucht und dieses mittels des manuellen Verfahrens quantifiziert. Diese Datensätze wurden für unsere Arbeit herangezogen. Auch die LE- Bildgebung der Aortenstenosepatienten erfolgte im Rahmen einer anderen Arbeit. Die gewonnenen Bilder wurden auf LE überprüft und, sofern sie LE- aufwiesen, mit einbezogen.

2.2.1 Myokardinfarkt

In diese Gruppe wurden das Datenmaterial von 14 Patienten (11 Männer, 3 Frauen), 58+/- 10 Jahre alt (Spanne: 45 bis 82 Jahre) mit Myokardinfarkt aufgenommen. Bei 5 Patienten handelte es sich um einen Hinterwandinfarkt, in 2 Fällen um einen Vorderwandinfarkt. 5 Patienten hatten einen

Seitenwandinfarkt erlitten. Während bei einem Patienten ein septaler Infarkt vorlag, fand sich bei einem weiteren Patienten ein kombinierter septaler mit Hinterwandinfarkt.

2.2.2 Morbus Fabry

In die Studie wurden die Datensätze von 11 Patienten (9 Männer, 2 Frauen), 48 \pm 8 Jahre alt (Spanne: 38 bis 65 Jahre) mit genetisch gesichertem Morbus Fabry eingeschlossen. Sie wurden einer Baseline- LE- MRT- Untersuchung unterzogen (Zeitraum Juni 2001 bis April 2004) und einer Enzyersatztherapie zugeführt. Die Follow- up- Untersuchung erfolgte bei 7 Patienten (7 Männer), 45 \pm 6 Jahre (Spanne: 38 bis 54 Jahre) nach 12 \pm 3 Monate (Spanne: 7-17 Monate). 1 Patient lehnte die EET ab, so dass in diesem Falle keine Follow- up- Untersuchung erfolgte. Auf Grund von Platzangst (1 Mann, 1 Frau) und da ein Patient (männlich) in der Zwischenzeit verstorben war, war in drei weiteren Fällen eine Follow- up- Untersuchung nicht möglich.

2.2.3 Morbus Hodgkin

In diese Studie wurden die Datensätze von 7 Patienten (5 Männer, 2 Frauen), 51 \pm 10 Jahre alt (Spanne: 38 bis 66 Jahre) mit Morbus Hodgkin aufgenommen, die zwischen 1978 und 1985 eine anteriore Mantelfeld- Bestrahlung erhalten hatten. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Radiatio und LE- MRT betrug 24 Jahre (Spanne: 20 bis 28 Jahre).

2.2.4 Aortenklappenstenose

Es wurden die Datensätze von 22 Patienten mit Aortenklappenstenose analysiert. Davon waren 17 Männer und 5 Frauen. Das Alter lag bei 69 \pm 9 Jahren (Spanne 49 bis 81 Jahre).

2.3 Auswertetechniken

2.3.1 Viewing

Die manuelle Auswertung der Late Enhancement- MRT wurde mit Hilfe des „Viewing- Tools“ an der Arbeitskonsole des Kernspintomographen durchgeführt. Wichtig war hierbei eine optimale Einstellung der Helligkeit und des Bildkontrastes, so dass gut zwischen dem vitalen hypointensen Myokard und dem avitalen hyperintensens Myokard unterschieden werden konnte. Jede Schicht einer Bilderserie wurde auf linksmyokardial lokalisierte, hyperintense Areale untersucht und diese Bereich wurden manuell umfahren (Vgl. Abb. 4, gelbe Pfeile). Die Fläche eines konturierten, hyperintensens Bereiches wird durch das Computerprogramm, mit der Einheit cm^2 , angegeben. Die Gesamtfläche des LE kann durch Addition der pro Schicht ermittelten LE-Flächen ermittelt werden. Um einen späteren Vergleich mit den Ergebnissen der VPT3.0- Auswertung zu ermöglichen erfolgte die Umrechnung der Fläche [cm^2] in die Mengeneinheit Gramm [g], mit folgender Formel:

$$\text{Menge des LE [g]} = \text{Fläche des LE [cm}^2\text{]} * 0,8\text{cm} * 1,05 \text{ [g/cm}^3\text{]}$$

Die 0,8cm entsprechen dabei der Schichtdicke, die 1,05g/ cm^3 der spezifischen Herzmasse.

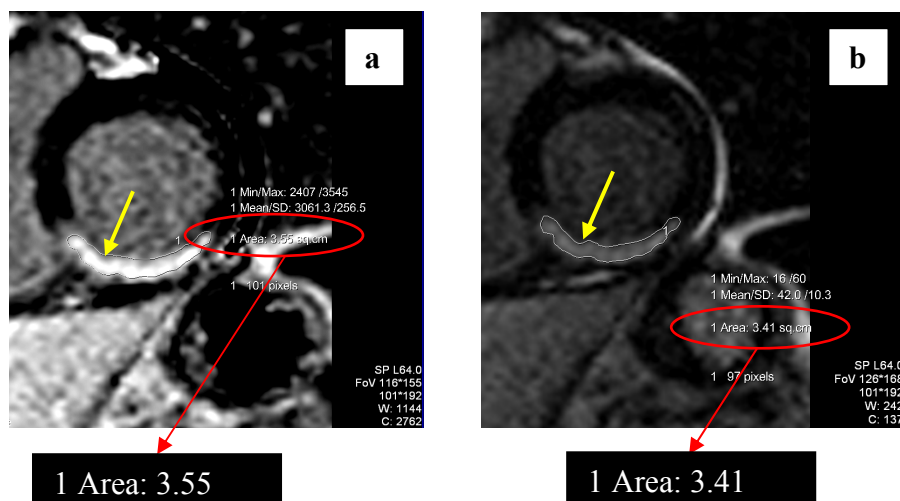


Abbildung 4: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 82- jährigen Patienten mit Z.n. Hinterwandinfarkt. Hyperintensens LE- Areal (gelber Pfeil) manuell konturiert. Flächeneinheit in cm^2 . a) PS- Sequenz. b) IR- Sequenz .

2.3.2 VPT3.0

Zur semiautomatischen Auswertung der Late Enhancement- Sequenzen wurde das Software Programm VPT3.0 (Viability Processing Toolkit 3.0, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) herangezogen. Die Kurzachsenschnitte wurden in das Programm geladen und über dieses geöffnet. Grundlage der Quantifizierung ist die Segmentierung, d.h. die Einzeichnung der epikardialen (grün) und endokardialen (rot) Konturen des linksventrikulären Myokards (vgl. Abb. 6). Da dieser erste Schritt manuell durch den Auswerter erfolgt spricht man von einem semiautomatischen Verfahren.

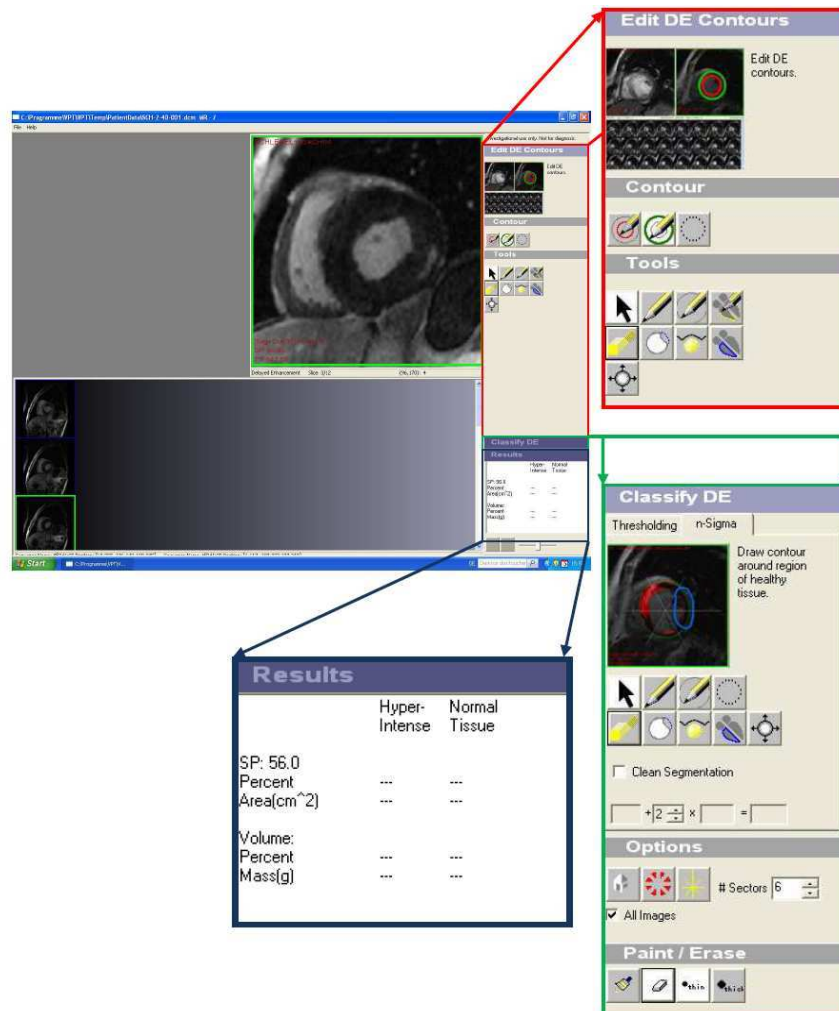


Abbildung 5: Arbeitsmaske des VPT3.0- Programms nach Öffnen des IR- Datensatzes eines Patienten mit Morbus Fabry. Schritte der Auswertung: 1. Einzeichnen der epikardialen und endokardialen Konturen (roter Kasten). 2. Bestimmung des LEs durch Festlegen eines ROI in gesundem Myokard; Nachbearbeitung möglich (grüner Kasten). Die Ergebnisse werden im blauen Kasten dargestellt.

Die Schicht, in welcher das Myokard erstmals mindestens 50% der Zirkumferenz ausmachte, wurde als Basisschicht definiert. Die letzte segmentierte, apexnahe Schicht war jene Schichtebene, in der Epi- und Endokard noch gut vom Lumen und dem umgebenden Gewebe abzugrenzen waren. Durch die Segmentierung erfolgt die Berechnung des linksventrikulären Volumens [g] durch das Computerprogramm. Die Ergebnisse werden in „Results“ für die jeweilige Schicht (siehe Abb. 3, rechts: SP: 56.0 = Slice position: 56.0), sowie für das gesamte Myokard angegeben.



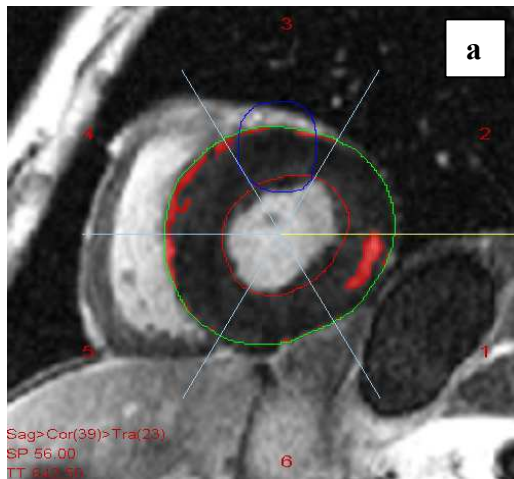
Results		
	Hyper-Intense	Normal Tissue
SP: 56.0		
Percent Area(cm ²)	0.0	100.0
Volume:		
Percent Mass(g)	0.0	100.0
	0.0	277.9

Abbildung 6: Kurzachsenschnitt einer IR- LE- MRT eines Patienten mit Morbus Fabry nach Segmentierung im VPT- Programm. Links: Konturierung des Epikards (grün) und des Endokards (rot). Rechts: Ergebnisse nach Konturierung aller Ebenen einer Sequenz. Angabe der LV- Masse in g.

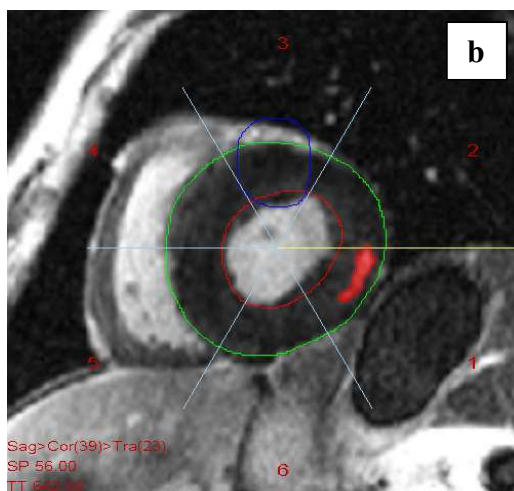
Der nächste Schritt umfasste die Festlegung eines sogenannten region of interest, ROI (Abb. 7, blau) in einem Bereich normointensen Signals. Dies erfolgte in der Regel auf einem basisnahen Schnittbild, kann jedoch auf normointensen Arealen einer beliebigen Schicht geschehen. Die Intensität dieses „normalen“ Myokards wird als Referenzwert festgelegt. Das Programm wertet Gewebe, welches Signalintensitäten höher als zwei Standardabweichungen von der Referenz aufweist, als Late Enhancement und färbt das entsprechende Areal rot ein. Die Menge des LE wird als absolute Masse in Gramm [g], wie auch als prozentualer Anteil an der Gesamtmasse des LV- Myokards [%], angegeben.

Um LE- Areale, die fälschlicherweise als Narbengewebe gewertet werden nicht in die LE- Menge mit einzurechnen und somit falsch hohe Werte zu bekommen bietet VPT3.0 ein „Radierer- Tool“. Dieses ermöglicht das gezielte Entfernen von rot markierten LE- Signalen durch den Untersucher.

Ein Beispiel ist in Abbildung 7 wiedergegeben.



Results		
	Hyper-Intense	Normal Tissue
SP: 56.0		
Percent	9.4	90.6
Area(cm ²)	3.6	34.4
Volume:		
Percent	15.5	84.5
Mass(g)	43.1	234.8



Results		
	Hyper-Intense	Normal Tissue
SP: 56.0		
Percent	3.6	96.4
Area(cm ²)	1.4	36.6
Volume:		
Percent	2.0	98.0
Mass(g)	5.7	272.3

Abbildung 7: Kurzschnitt einer LE- MRT eines Patienten mit Morbus Fabry nach Festlegen eines ROI im VPT- Programm. IR- Sequenz. a) Darstellung des als LE- definierten Gewebes als rot unterlegte Areale. B) Darstellung des als LE- definierten Gewebes nach Überarbeitung durch den Untersucher. Jeweils rechts: Ergebnisse vor bzw. nach Überarbeitung durch den Untersucher

Bei visuellem Vergleich ‚Größe des LE‘ versus ‚Größe der entsprechend rot-markierte Fläche‘ erschien die Ausdehnung des rot-markierten Areal in einigen Fällen subjektiv zu groß. Eine Anpassung der Ausdehnung des rot- unterlegten Bereiches an das subjektiv zu erkennende hyperintense Areal konnte durch das Verändern der addierten Standardabweichung von $+2 \cdot SD$ auf $+3 \cdot SD$ erreicht werden.

Die Analyse von Myokardinfarkt datensätzen wird durch die Funktion „Clean Segmentation“ vereinfacht. Verwendet man diese, so löscht das Programm Late Enhancement- Areale die nicht, wie es für Infarkte typisch ist, subendokardial beginnen, sondern z.B. intramyokardial oder subepikardial lokalisiert sind. In Abbildung 5 ist eine beispielhafte VPT3.0- Auswertung eines Myokardinfarkt- Datensatzes vor bzw. nach Einsatz der Funktion „Clean Segmentation“ dargestellt.

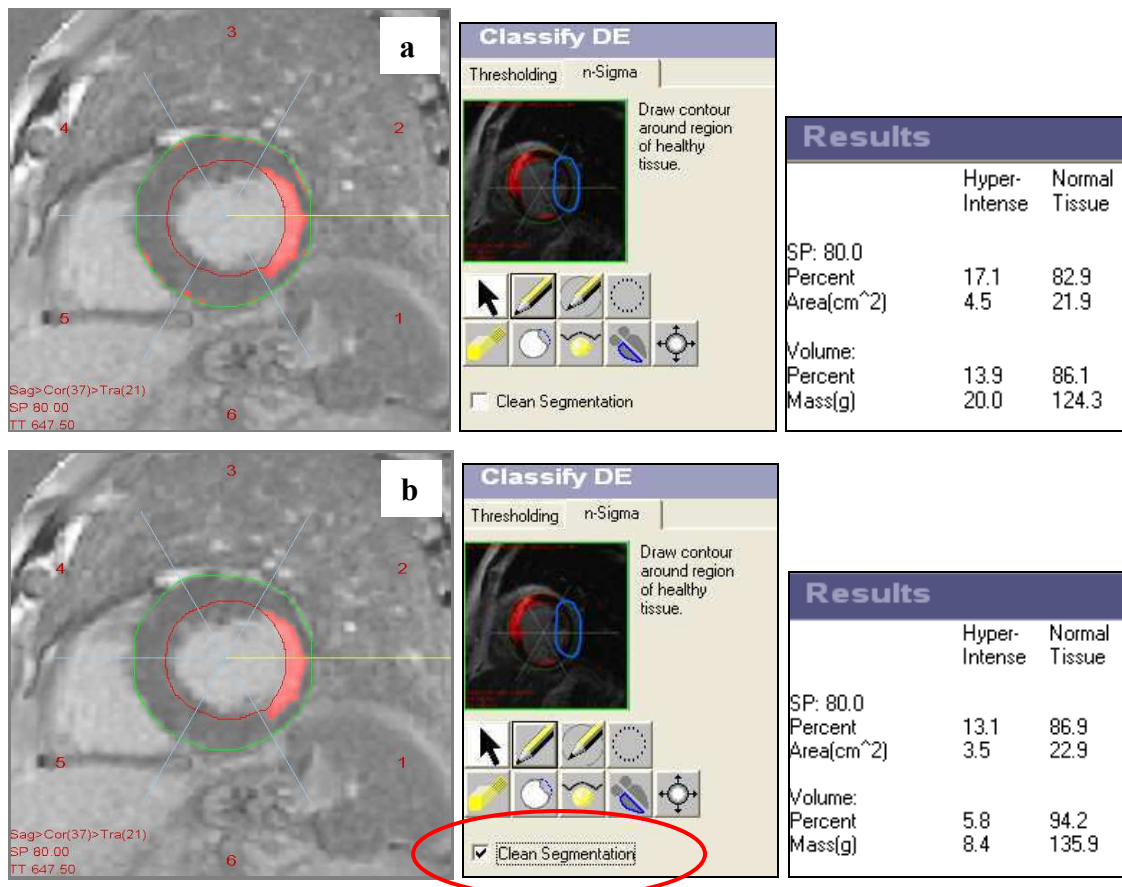


Abbildung 8: Kurzschnitt einer LE- MRT eines Patienten mit Z. n. lateralem Myokardinfarkt. PS- Sequenz. a) Darstellung des als LE- definierten Gewebes als rot unterlegte Areale. b) Die Funktion „Clean Segmentation“ (roter Kreis) ermöglicht die alleinige Darstellung von LE- Arealen die, wie für Infarkte charakteristisch, subendokardial beginnen. Jeweils rechts: Ergebnisse vor bzw. nach Überarbeitung.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten, wie auch die Erstellung von Diagrammen erfolgte mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel XP (Microsoft, Redmond) und SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago).

Der Vergleich bzw. die Ermittlung der Übereinstimmung der semiautomatischen und der manuellen Methode wurde mit der Bland- Altman- Methode durchgeführt. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Bland- Altman- Plots erstellt.[74]

Der Bland- Altman- Test dient dem Vergleich zweier Methoden und gibt Auskunft darüber, in wie weit eine Methode B (hier semiautomatische Auswertung mittels VPT3.0) mit einer anderen Methode A (hier manuelle Auswertung mittels Viewing- Tool) übereinstimmt.

Es wird zunächst die Differenz (Methode B – Methode A) und anschließend der Mittelwert ((Methode B + Methode A)/2) eines jeden Wertpaares ermittelt. Im Bland- Altman- Plot erfolgt die Auftragung der Differenzen gegenüber den Mittelwerten. Zur besseren Interpretation werden der Mittelwert der Differenzen, sowie der Mittelwert der Differenzen $\pm 2 \cdot SD$ als Linien in das Diagramm eingetragen. In Abbildung 9 ist ein Bland- Altman- Plot schematisch dargestellt.

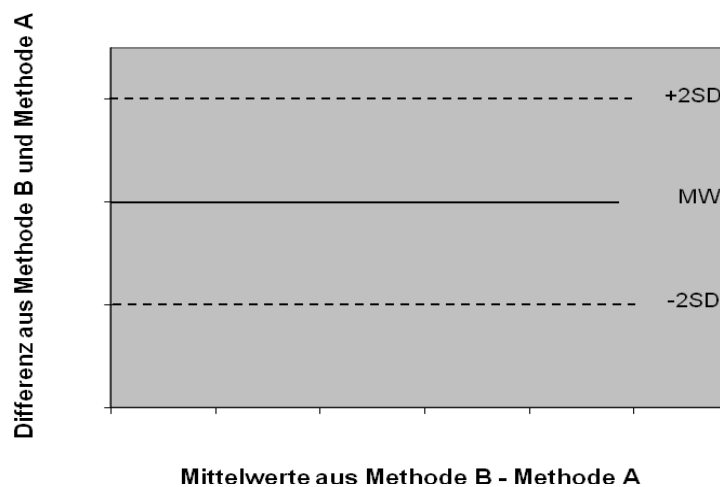


Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Bland- Altman- Plots.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse nach Bland und Altman: Myokardinfarkt

3.1.1 PS- Sequenz

Die Bland- Altman- Analyse der Ergebnisse aus der VPT3.0- und Viewing- Auswertung der PS- Sequenzen der Myokardinfarktdaten ergab einen Mittelwert der Differenzen von 1,6 g bei einer Standardabweichung von 1. Die Messwerte des VPT3.0 liegen im Mittel folglich 1,6 g über jenen der Viewing- Methode. Die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls liegt bei 3,6 g, die untere Grenze bei -0,4 g. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Die Einzelwerte sind in Tabelle 2 dargestellt. Mit $r = 0.99$ und $p < 0.001$ liegt eine signifikante Korrelation zwischen den beiden untersuchten Methoden vor.

Tabelle 2: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der PS- Datensätze der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	14,3	18,2	3,9	16,3
2	7,9	8,4	0,5	8,1
3	10,2	13	2,8	11,6
4	14,6	16,9	2,3	15,8
5	6,4	8,2	1,8	7,3
6	15,4	16,9	1,5	16,1
7	1,8	3,4	1,6	2,6
8	16,8	19,2	2,4	18,0
9	5,5	6,1	0,6	5,8
10	12,5	14	1,5	13,3
11	4,7	5,4	0,7	5,1
12	6,6	7,4	0,8	7,0
13	12,9	13,3	0,4	13,1
14	4,0	6	2,0	5,0
MW			1,6	
SD			1,0	
2SD			2,0	
MW - 2SD			-0,4	
MW + 2SD			3,6	

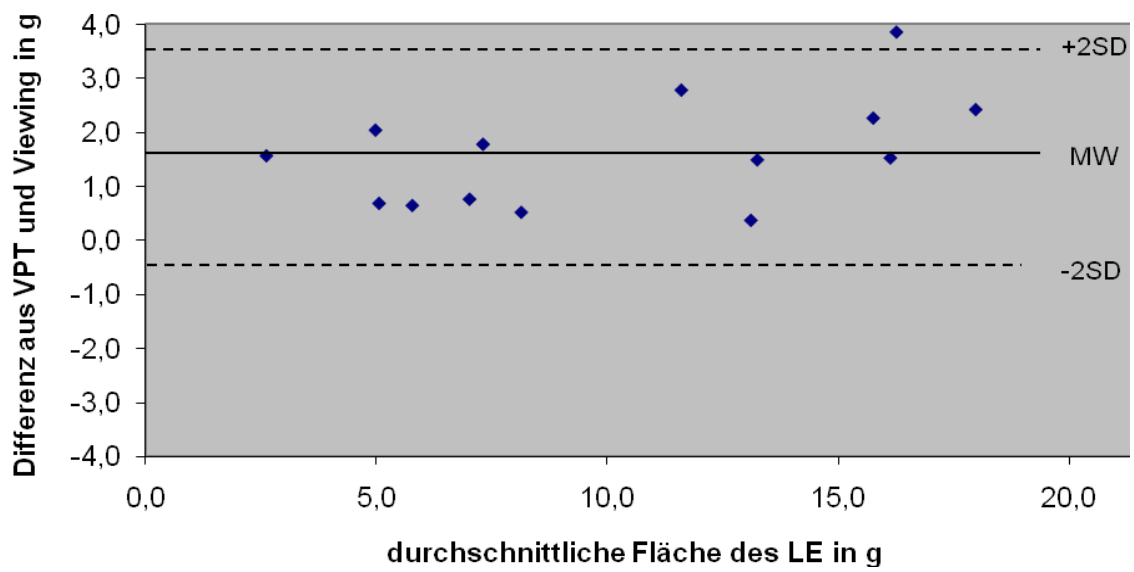


Abbildung 10: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus VPT3.0 und Viewing (PS- Sequenz). Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt. Mittlerer Fehler= 1,6 +/- 1. Grenze der Übereinstimmung von -0,4 bis 3,6.

3.1.2 IR- Sequenz

Bei der Analyse der IR- Sequenzen der Myokardinfarktdaten wurde ein Mittelwert der Differenzen von 1,4 g ermittelt. Dies bedeutet, dass auch hier die Messung im VPT3.0- Programm im Mittel um 1,4 g höhere Werte lieferte als die Viewing- Methode. Bei einer Standardabweichung von 0,6 liegt die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls bei 2,6 g, die untere Grenze bei 0,2 g. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Die Einzelwerte können Tabelle 3 entnommen werden. Mit $r=-0,033$ und $p= 0,951$ liegt hier keine Korrelation zwischen Viewing und VPT3.0 vor.

Tabelle 3: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der IR- Datensätze der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	—	—	—	—
2	5,7	7,1	1,4	6,4
3	8,9	9,4	0,5	9,2
4	15,1	17,4	2,3	15,1
5	3,1	—	—	—
6	11,7	—	—	—
7	—	—	—	—
8	14,1	15,4	1,3	14,8
9	—	—	—	—
10	—	—	—	—
11	3,1	4,2	1,1	3,6
12	—	—	—	—
13	6,1	7,9	1,8	7,0
14	—	—	—	—
MW			1,4	
SD			0,6	
2SD			1,2	
MW - 2SD			0,2	
MW + 2SD			2,6	

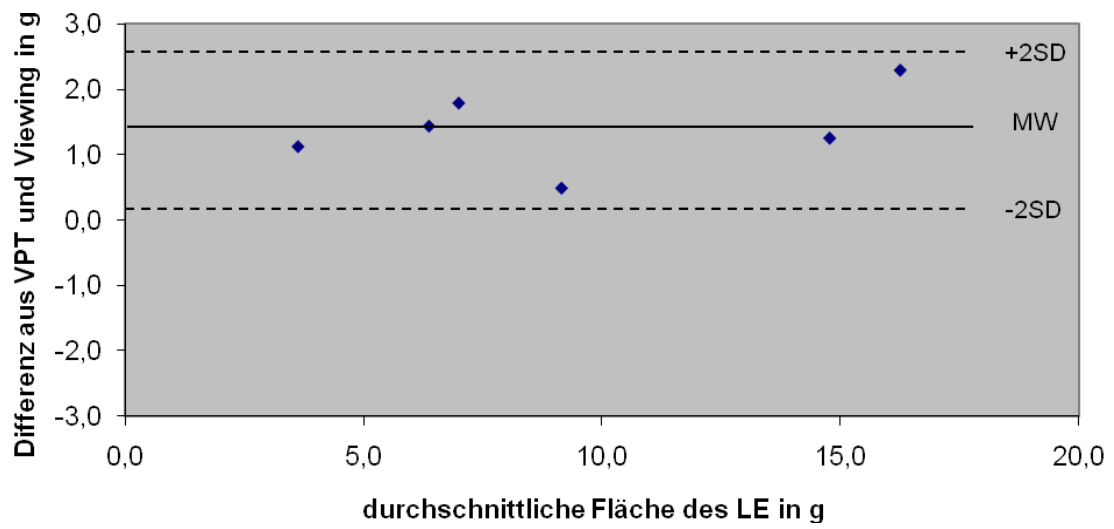


Abbildung 11: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus VPT3.0 und Viewing (IR- Sequenz). Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt. Mittlerer Fehler= 1,4 +/-0,6. Grenze der Übereinstimmung von 0,2 bis 2,6.

3.1.3 Vergleich: PS- und IR- Sequenz (Viewing)

Stellt man die Ergebnisse der PS- und IR- Sequenzen aus der Viewing-Auswertung gegenüber und berechnet den Mittelwert der Differenzen, so ergibt sich ein Wert von 2,6 g. Die Ermittlung der Standardabweichung liefert einen Wert von 2,1. Die Messwerte der PS- Sequenz liegen im Mittel somit 2,6 g über denen der IR- Sequenz. Bei 6,9 g und -1,6 g liegen die obere bzw. untere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls in welchem 95% der Wertepaare zu finden sind. Die Einzelwerte sind in Tabelle 4 dargestellt. Mit den Werten von $r=0,06$ und $p=0,888$ ($p > 0,001$) korrelieren PS und IR nicht miteinander.

Tabelle 4: Menge des LE der IR- und PS- Sequenzen in der Viewing- Analyse der Myokardinfarkt- Patienten.

Patient	IR LE in g	PS LE in g	Differenz	MW
1	—	14,3	—	—
2	5,7	7,9	2,2	6,8
3	8,9	10,2	1,3	9,6
4	15,1	14,6	-0,5	14,9
5	3,1	6,4	3,3	4,8
6	11,7	15,4	3,7	13,5
7	—	1,8	—	—
8	14,1	16,8	2,6	15,5
9	—	5,5	—	—
10	—	12,5	—	—
11	3,1	4,7	1,6	3,9
12	—	6,6	—	—
13	6,1	12,9	6,8	9,5
14	—	4,0	—	—
MW			2,6	
SD			2,1	
2SD			4,3	
MW - 2SD			-1,6	
MW + 2SD			6,9	

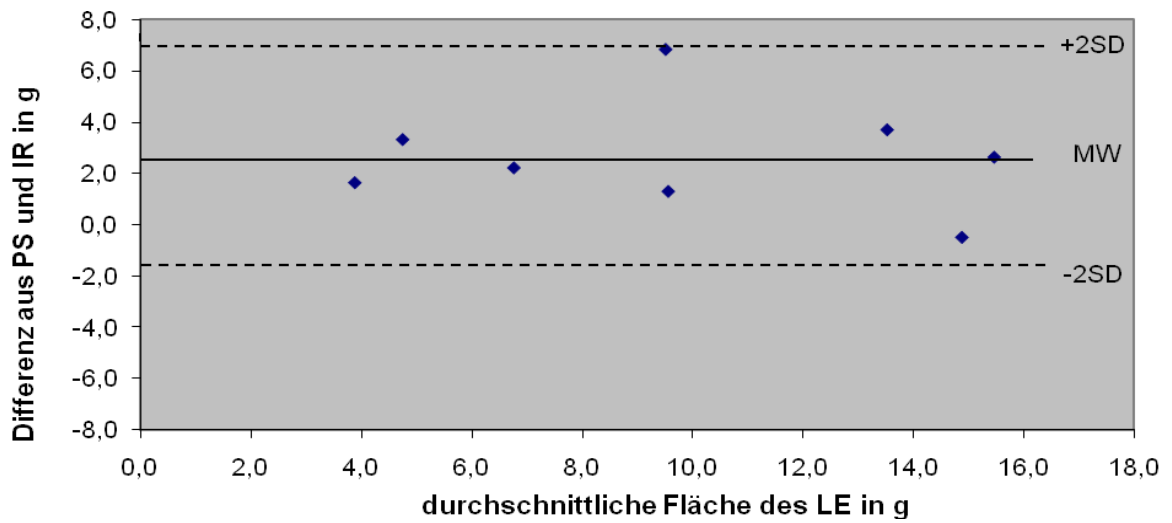


Abbildung 12: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing- Auswertung der PS- und IR- Sequenzen. Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt. Mittlerer Fehler= 2,6 +/- 2,1. Grenze der Übereinstimmung -1,6 bis 6,9.

3.1.4 Vergleich: PS- und IR- Sequenz (VPT3.0)

Auch im Vergleich der Ergebnisse der PS- und IR- Sequenzen aus der VPT3.0- Auswertung zeigten sich, bei einem Mittelwert der Differenzen von 2,5 g höhere Messwerte für die Analyse der PS- Sequenzen. Mit einer Standardabweichung von 2,2 lassen sich für die obere und untere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls Werte von 6,8 g bzw. -1,9 g ermitteln. 95% aller Zahlenpaare liegen in diesem Bereich. Die Einzelwerte können Tabelle 5 entnommen werden. Es liegt eine geringe Korrelation ($r= 0,242$, $p=0,644$) vor.

Tabelle 5: Menge des LE der IR- und PS- Sequenzen in der VPT3.0- Analyse der Myokardinfarkt- Patienten.

Patient	IR LE in g	PS LE in g	Differenz	MW
1	—	18,2	—	—
2	7,1	8,4	1,3	7,8
3	9,4	13	3,6	11,2
4	17,4	16,9	-0,5	17,2
5	—	8,2	—	—
6	—	16,9	—	—
7	—	3,4	—	—
8	15,4	19,2	3,8	17,3
9	—	6,1	—	—
10	—	14	—	—
11	4,2	5,4	1,2	4,8
12	—	7,4	—	—
13	7,9	13,3	5,4	10,6
14	—	6	—	—
MW			2,5	
SD			2,2	
2SD			4,3	
MW - 2SD			-1,9	
MW +2SD			6,8	

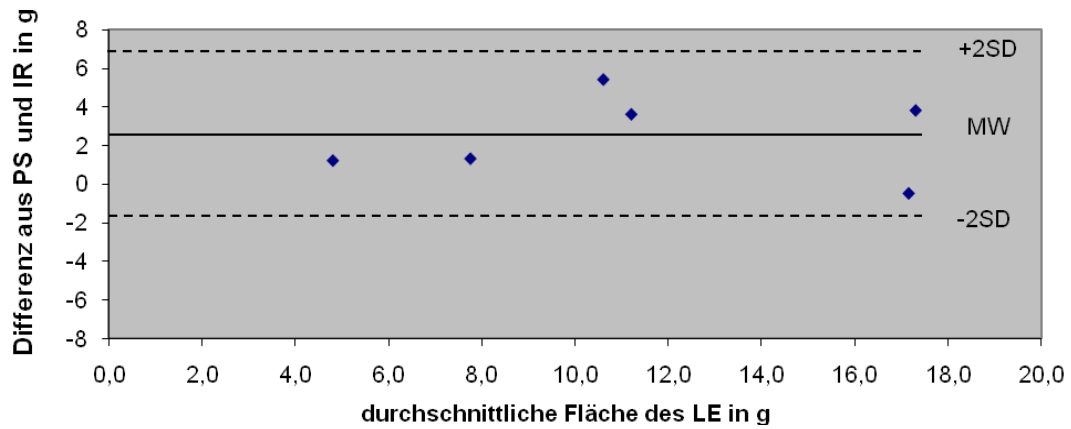


Abbildung 13: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der VPT3.0- Auswertung der PS- und IR- Sequenzen. Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt. Mittlerer Fehler= 2,5 +/- 2,2. Grenze der Übereinstimmungen von -1,9 bis 6,8.

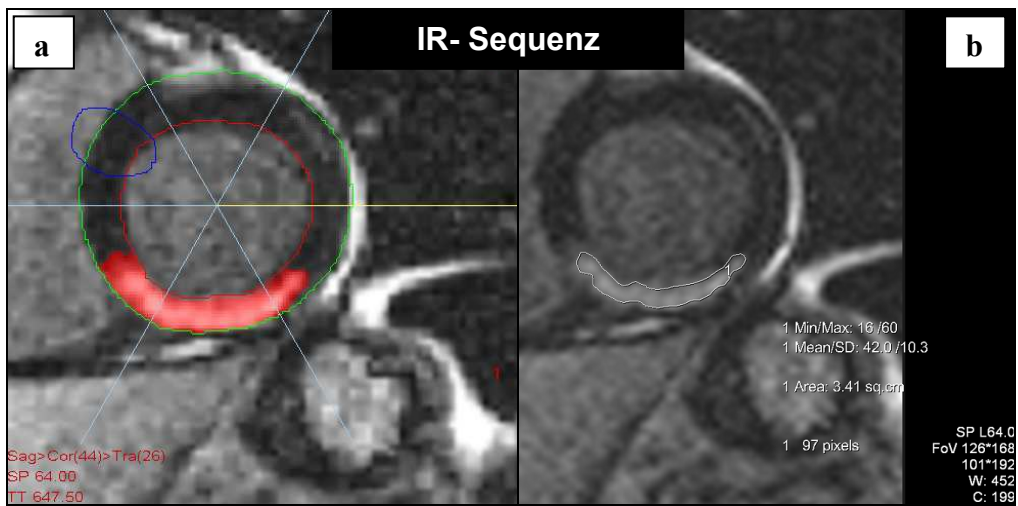
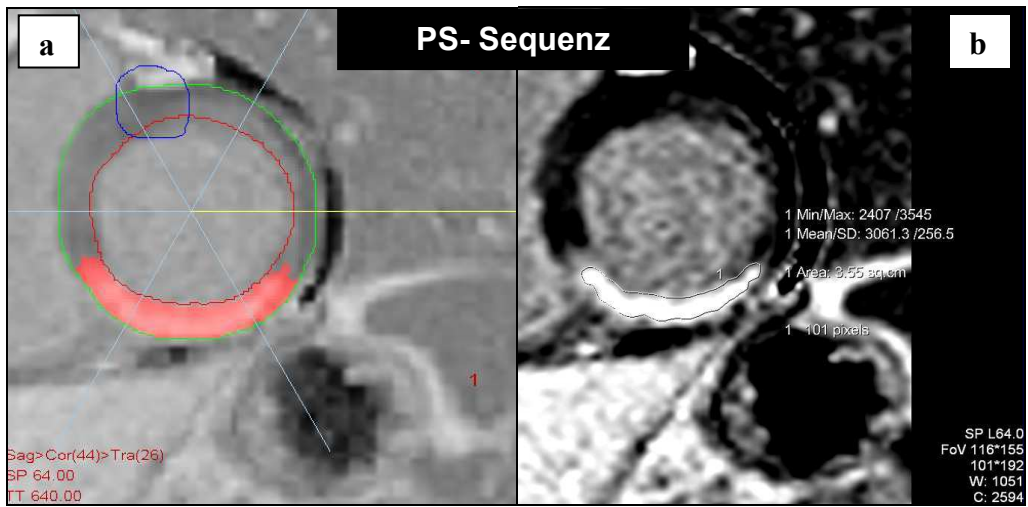


Abbildung 14: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 82- jährigen Patienten mit Z.n. Hinterwandinfarkt mit transmuraler Ausdehnung. PS- Sequenz und IR- Sequenz. a) Darstellung des LE- Signals in der VPT- Methode. b) Korrespondierendes Bild in der Viewingauswertung.

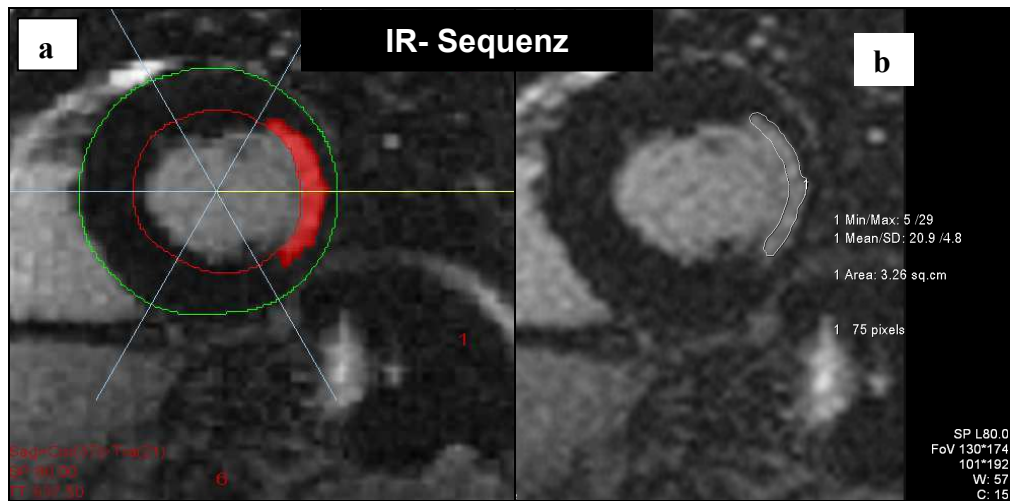
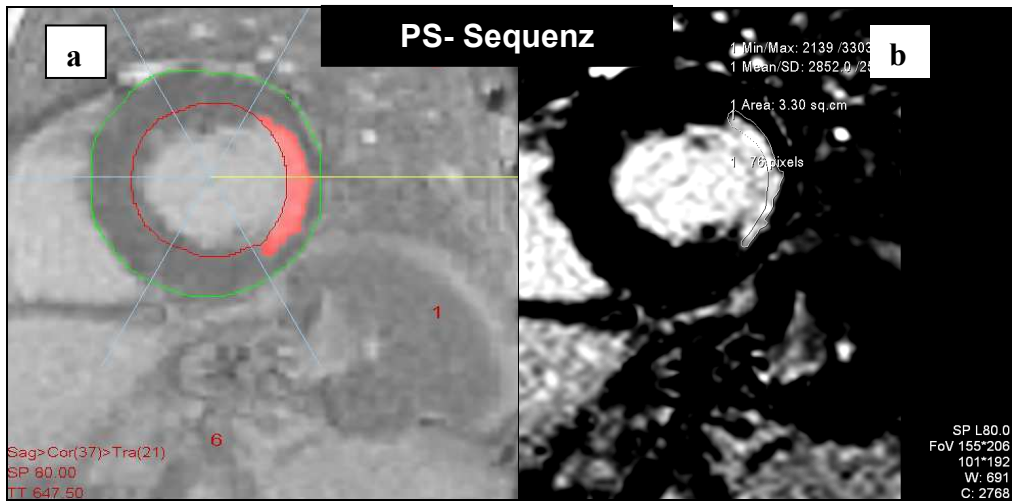


Abbildung 15: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 64- jährigen Patienten mit Z.n. Seitenwandinfarkt, der keine transmurale Ausdehnung erreicht hat. PS- Sequenz und IR- Sequenz. a) Darstellung des LE- Signals im VPT- Programm. b) Korrespondierendes Bild in der Viewingauswertung.

3.2 Analyse nach Bland und Altman: Morbus Fabry

3.2.1 Baseline- Untersuchung

3.2.1.1 Baseline- Untersuchung in g

Die Quantifizierung des LE erfolgte mittels VPT3.0 und Viewing.

Bei der Bland- Altman- Analyse der Ergebnisse errechnet sich ein Mittelwert der Differenzen, der dem mittleren Fehler entspricht, von 1 g bei einer Standardabweichung von 1,3. Die Werte aus der VPT3.0- Auswertung liegen im Mittel folglich 1 g über jenen der Viewing- Methode. Die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls liegt bei 3,5 g, die untere Grenze bei -1,6 g. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Es konnte eine signifikante Korrelation ($r= 0.98$; $p<0.001$) zwischen den beiden Methoden gezeigt werden.

Die Einzelwerte wie auch der Bland- Altman Plot können Tabelle 6 bzw. Abbildung 16 entnommen werden.

Tabelle 6: Menge des late enhancements in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Baseline-Datensätze der Morbus Fabry Patienten in g.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	6,9	7,8	0,9	7,4
2	2,5	3,3	0,8	2,9
3	1	1,2	0,2	1,1
4	0,8	1,2	0,4	1,0
5	17,2	20,8	3,6	19,0
6	6,8	7,4	0,6	7,1
7	5,2	5,4	0,2	5,3
8	4,7	5,6	0,9	5,2
9	2,8	6	3,2	4,4
10	2,3	1,8	-0,5	2,1
11	2,2	2,5	0,3	2,4
MW			1	
SD			1,3	
2SD			2,5	
MW - 2SD			-1,6	
MW + 2SD			3,5	

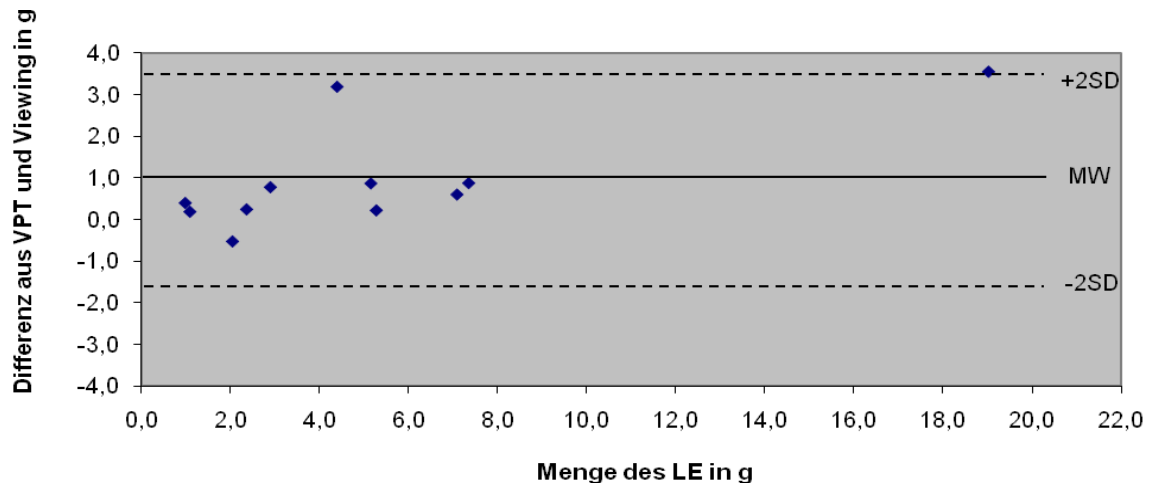


Abbildung 16: Bland- Altman- Plot der Differenzen in g aus der VPT3.0- und Viewing- Analyse der Baseline- Morbus Fabry- Datensätze. Mittlerer Fehler= 1 +/- 1,3. Grenzen der Übereinstimmung von -1,6 bis 3,5.

3.2.1.2 Baseline- Untersuchung in %

Die Menge des LE lässt sich des Weiteren als %- Anteil an der LV-Myokardmasse angeben. Tabelle 7 gibt die Einzelergebnisse aus VPT3.0 und Viewing wieder.

Führt man für die Resultate beider Methoden die Bland- Altman- Analyse durch, so liefert VPT3.0 um durchschnittlich 1,4% höhere Werte als Viewing. Aus der Standardabweichung von 1,2 errechnet sich das 95%- Konfidenzintervalls im Bereich von -0,9% bis 3,7%. Hier befinden sich 95% der Zahlenpaare.

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r= 0.89$; $p<0.001$) zwischen beiden Methoden.

Tabelle 7: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Baseline- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in %- Anteil an der LV- Masse.

Patient	Viewing	VPT3.0	Differenz	MW
	LE in % LV- Masse	LE in % LV- Masse		
1	3,4	4,1	0,7	3,7
2	2,3	4,6	2,3	3,4
3	0,7	1,5	0,8	1,1
4	0,4	1,1	0,7	0,7
5	5,0	9	4	7,0
6	2,6	3,2	0,6	2,9
7	3,4	3,7	0,3	3,6
8	2,5	4,1	1,6	3,3
9	1,0	3,3	2,3	2,2
10	0,7	0,8	0,1	0,8
11	1,2	2,8	1,6	2,0
MW			1,4	
SD			1,2	
2SD			2,3	
MW - 2SD			-0,9	
MW + 2SD			3,7	

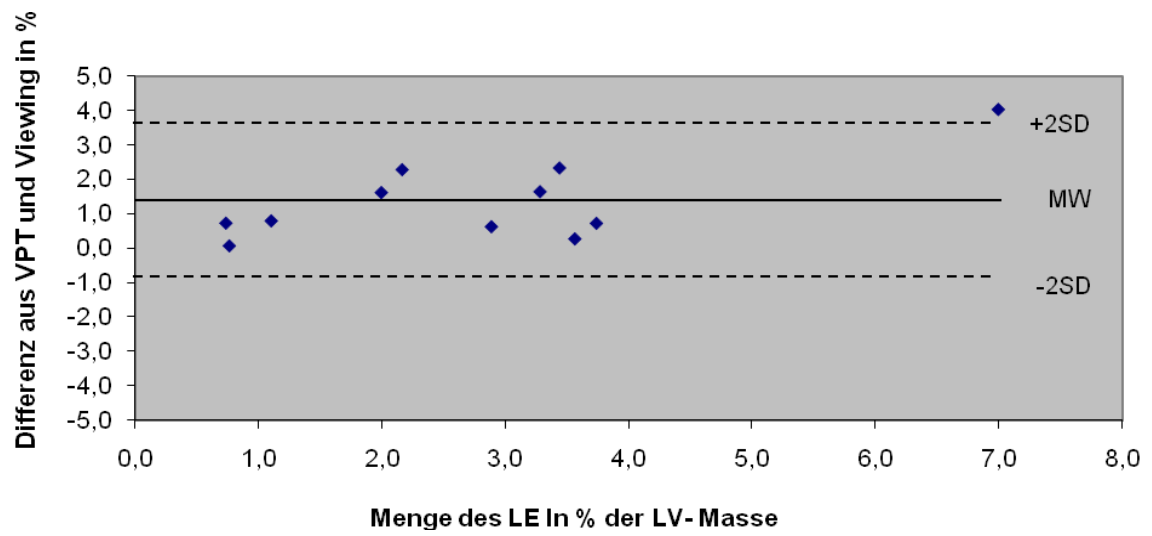


Abbildung 17: Bland- Altman- Plot der Differenzen in % aus VPT3.0- und Viewing- Analyse der Baseline- Morbus Fabry- Datensätze. Mittlerer Fehler= 1,4 +/- 1,2. Grenzen der Übereinstimmung von -0,9 bis 3,7.

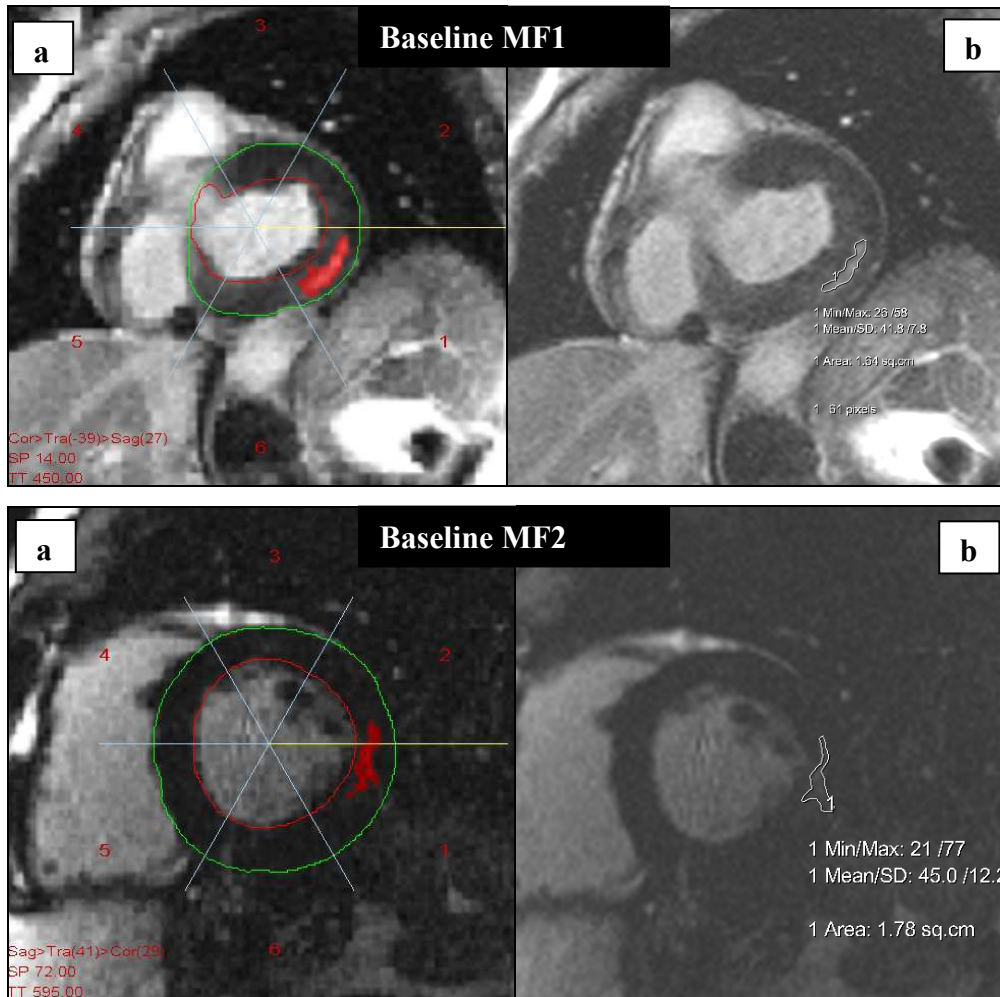


Abbildung 18: Oben: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 53- jährigen Patienten mit Morbus Fabry (MF1). Unten: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 38- jährigen Patienten mit Morbus Fabry (MF2). Basisuntersuchung. IR- Sequenz. a) Darstellung des LE- Signals im VPT- Programm. b) Abbildung des korrespondierenden Bildes in der Viewingauswertung.

3.2.2 Follow up- Untersuchung

In 5 Fällen konnten die Patienten aufgrund der unter 2.2.2 genannten Ursachen keiner Follow up- Untersuchung unterzogen werden, sodass sich die Patientenzahl von 11 bei der Baseline- Untersuchung auf 7 Patienten in der Follow up- Untersuchung reduzierte.

3.2.2.1 Follow up- Untersuchung in g

Aus der Gruppe der an Morbus Fabry Erkrankten wurden 7 der 11 Patienten einer Follow up- MR- Untersuchung zugeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 8 aufgezeigt. Die mittlere Differenz aus VPT3.0 und Viewing in der Follow up – Untersuchung beträgt 1,1 g, bei einer Standardabweichung von 0,7. Die VPT3.0- Werte liegen somit um durchschnittlich 1,1g über jene der Viewingauswertung. Die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls befindet sich bei 2,4g, die untere Grenze bei -0,3g. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Mit $r = 0.998$ und $p < 0.001$ besteht eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Auswertemethoden.

Tabelle 8: Menge LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Follow up- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in g.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	9,7	10,7	1	10,2
2	—	—	—	—
3	2,4	3	0,6	2,7
4	0,6	1	0,4	0,8
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	6,5	7,2	0,7	6,8
9	4,8	5,7	0,9	5,2
10	13,9	16,2	2,3	15,1
11	8,6	10,2	1,6	9,4
MW			1,1	
SD			0,7	
2SD			1,3	
MW - 2SD			-0,3	
MW + 2SD			2,4	

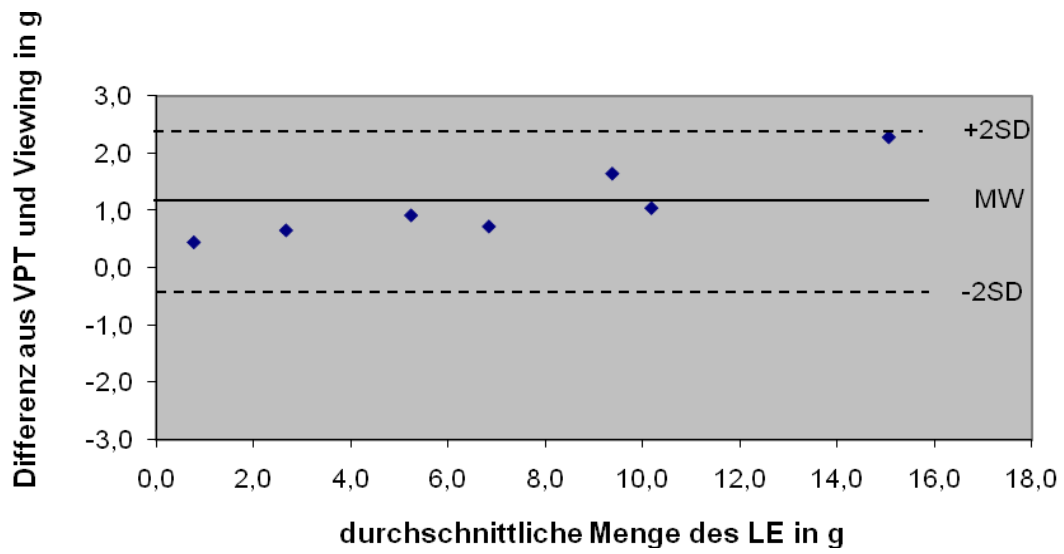


Abbildung 19: Bland- Altman- Plot der Differenzen in g aus VPT3.0- und Viewing- Analyse der follow- up Morbus Fabry- Datensätze. Mittlerer Fehler= 1,1 +/- 0,7. Grenzen der Übereinstimmung von -0,3 bis 2,4.

3.2.2.2 Follow up- Untersuchung in %

Die einzelnen Mengenergebnisse des LE aus beiden Auswertemethoden in %-Angaben werden in Tabelle 9 dargestellt.

Vergleicht man die %- Werte der Follow up- Datensätze aus VPT3.0 und Viewing, so berechnet sich ein mittlerer Fehler von 1,1%, mit einer Standardabweichung von 1. Die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls liegt bei 3,1%, die untere Grenze bei -0,8%. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Mit $r = 0.986$ und $p < 0.001$ besteht eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Auswertemethoden.

Tabelle 9: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Follow up- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in %- Anteil an der LV- Masse.

Patient	Viewing LE in % LV- Masse	VPT3.0 LE in % LV- Masse	Differenz	MW
1	4,1	5,5	1,4	4,8
2	—	—	—	—
3	1,7	3	1,3	2,3
4	0,3	0,3	0	0,3
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	3,4	4,3	0,9	3,8
9	1,7	2	0,3	1,9
10	4,5	5,7	1,2	5,1
11	6,1	9	2,9	7,5
MW			1,1	
SD			1,0	
2SD			1,9	
MW - 2SD			-0,8	
MW + 2SD			3,1	

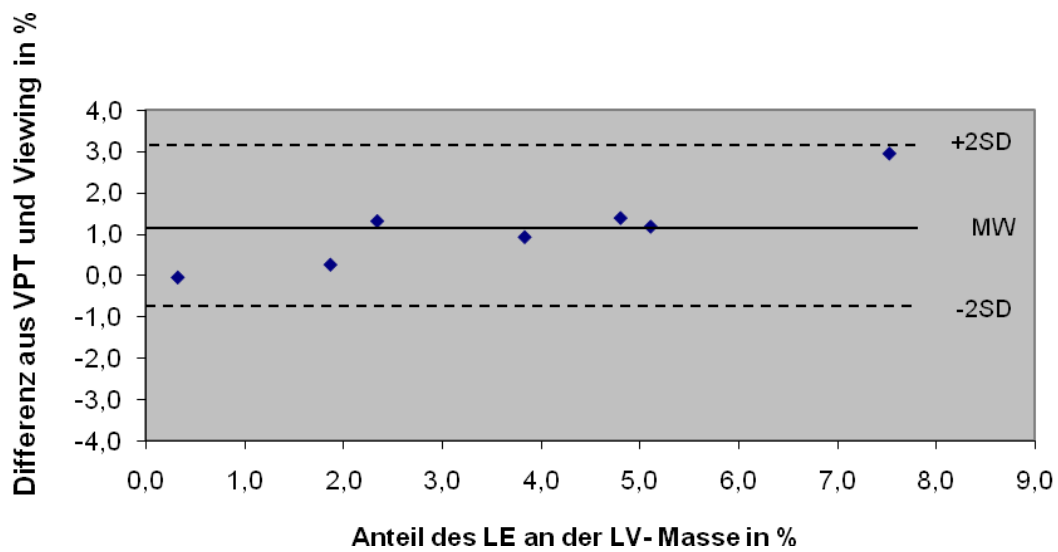


Abbildung 20: Bland- Altman- Plot der Differenzen in % aus der VPT3.0- und Viewing- Analyse der follow- up Morbus Fabry- Datensätze. Mittlerer Fehler= 1,1 +/- 1. Grenzen der Übereinstimmung von -0,8 bis 3,1.

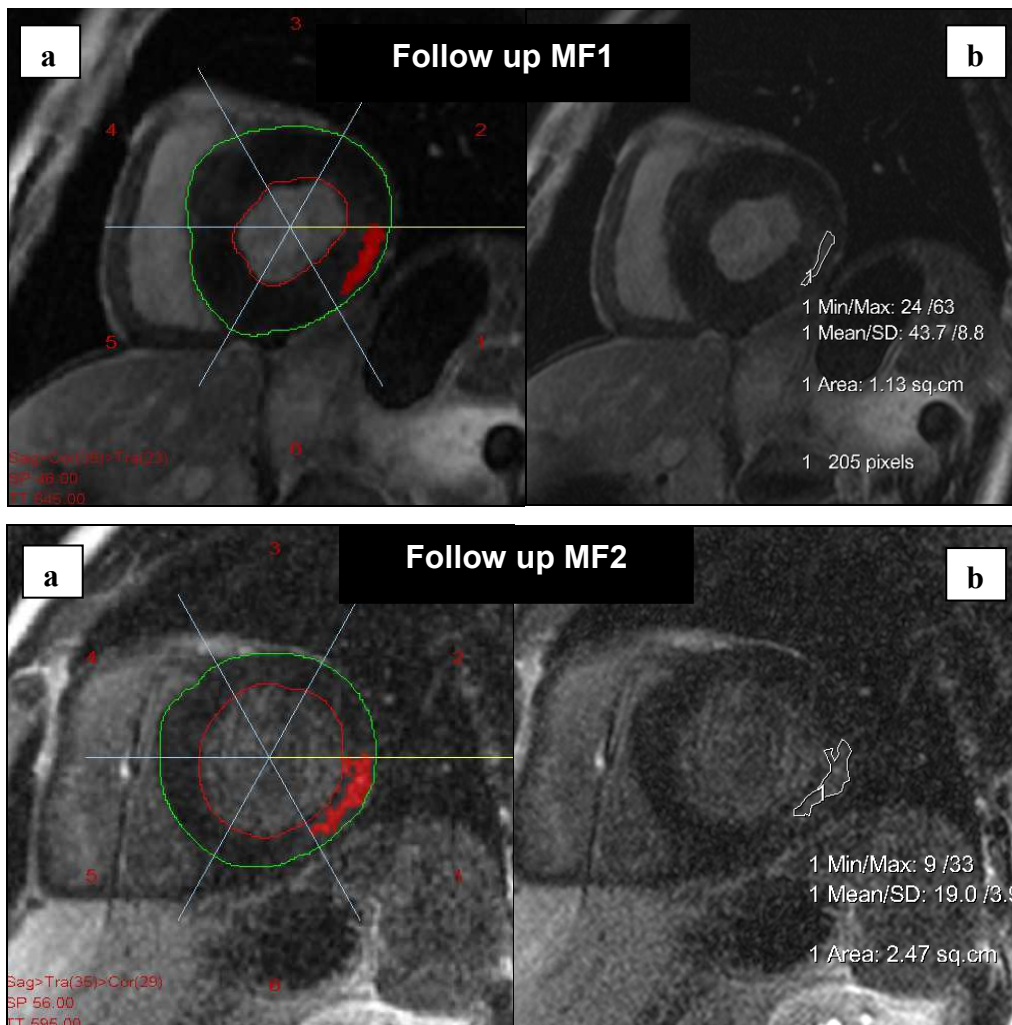


Abbildung 21: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2.
Follow up- Untersuchung. IR- Sequenz. a) Darstellung des LE- Signals im VPT- Programm.
b) Abbildung des korrespondierenden Bildes in der Viewingauswertung.

3.2.3 Intraobservervariabilität der VPT3.0- Analysen

Um die Intraobservervariabilität der VPT3.0- Methode zu bestimmen, wurden die Baseline- wie auch die Follow up- Datensätze von dem gleichen Untersucher nach einem Zeitraum von einem halben Jahr ein zweites Mal ausgewertet.

3.2.3.1 Baseline- Untersuchung

3.2.3.1.1 Baseline- Untersuchung in g

Die Berechnung des Mittelwertes der Differenzen aus Auswertung 2 und Auswertung 1 liefert einen Wert von -0,1 g. Bei einer Standardabweichung von 1,4 liegt die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls bei 2,8 g während sich die untere Grenze bei -3 g befindet. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Auch hier zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r= 0.99$; $p<0.001$) zwischen beiden Analysedurchgängen. Tabelle 10 gibt die Einzelergebnisse aus VPT3.0 und Viewing wieder.

Tabelle 10: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Baseline- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in g.

Patient	Analyse 1 LE in g	Analyse 2 LE in g	Differenz	MW
1	7,8	5,9	-1,9	6,9
2	3,3	4	0,7	3,7
3	1,2	1,0	-0,2	1,1
4	1,2	0,8	-0,4	1,0
5	20,8	24,1	3,3	22,5
6	7,4	6,1	-1,3	6,8
7	5,4	4,2	-1,2	4,8
8	5,6	5,6	0,0	5,6
9	6	7,1	1,1	6,6
10	1,8	1,9	0,1	1,9
11	2,5	1,4	-1,1	2,0
MW			-0,1	
SD			1,4	
2SD			2,9	
MW - 2SD			-3	
MW + 2SD			2,8	

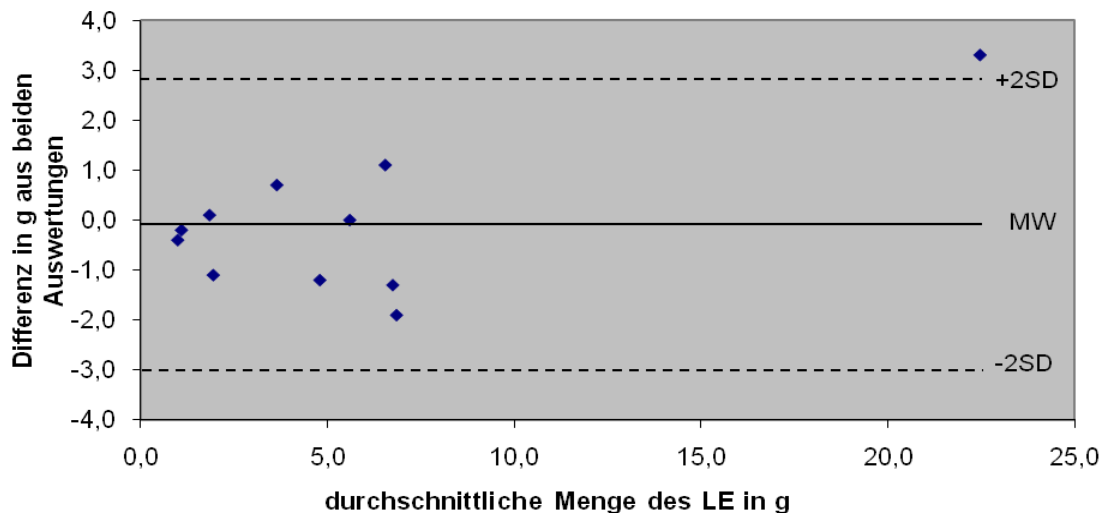


Abbildung 22: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in g. Baseline Untersuchung, Morbus Fabry. Mittlerer Fehler= -0,1 +/- 1,4. Grenzen der Übereinstimmung von -3 und 2,8.

3.2.3.1.2 Baseline- Untersuchung in %

Die Mengenangaben des LE in % der LV- Masse finden sich in Tabelle 11 wieder.

Bei der Bestimmung der Intraobservervariabilität in %- Angabe wurde ein Mittelwert der Differenzen von 0,2% errechnet. Die Standardabweichung von 0,9 definiert die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls bei 2%, die untere bei -1,7%. Auch in diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Mit $r = 0.98$ und $p < 0.001$ liegt eine signifikante Korrelation zwischen beiden Methoden vor.

Tabelle 11: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Baseline- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in % der LV- Masse.

Patient	Analyse 1 LE in % LV- Masse	Analyse 2 LE in % LV- Masse	Differenz	MW
1	4,1	3,4	-0,7	3,8
2	4,6	6,4	1,8	5,5
3	1,5	1,1	-0,4	1,3
4	1,1	0,8	-0,3	1,0
5	9,0	11,0	2,0	10,0
6	3,2	2,9	-0,3	3,1
7	3,7	3,7	0,0	3,7
8	4,1	4,2	0,1	4,2
9	3,3	3,7	0,4	3,5
10	0,8	0,9	0,1	0,9
11	2,8	2,0	-0,8	2,4
MW				0,2
SD				0,9
2SD				1,9
MW - 2SD				-1,7
MW + 2SD				2,0

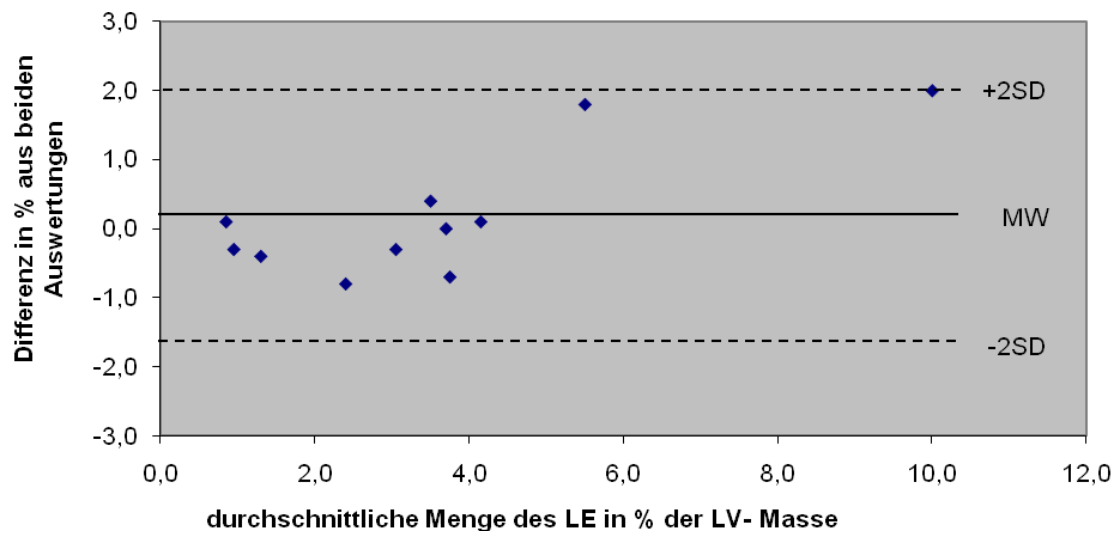


Abbildung 23: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in % der LV- Masse. Baseline- Untersuchung, Morbus Fabry. Mittlerer Fehler= 0,2 +/- 0,9. Grenzen der Übereinstimmung von -1,7 bis 2.

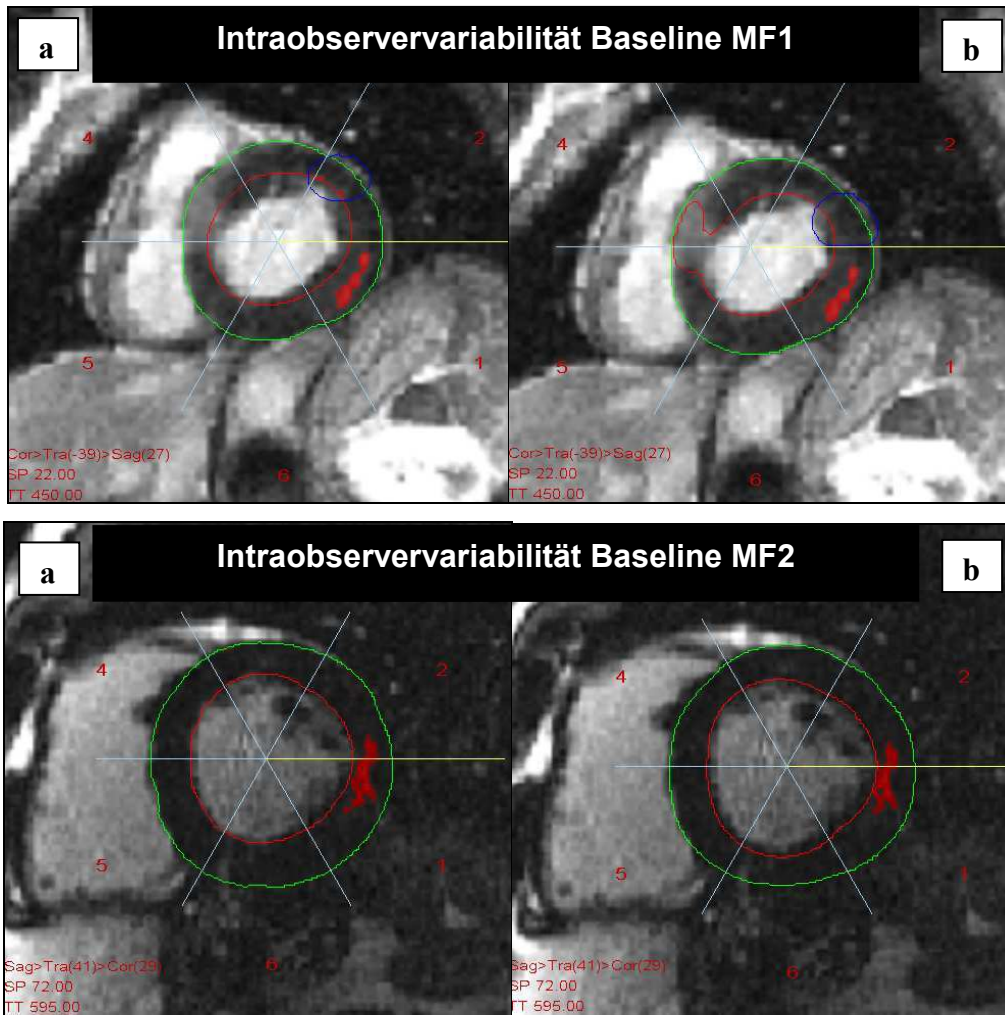


Abbildung 24: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2. Baseline-Untersuchung. Intraobservervariabilität. a) Erstauswertung. b) Zweitauswertung.

3.2.3.2 Follow up- Untersuchung

3.2.3.2.1 Follow up- Untersuchung in g

Des Weiteren wurde auch die Follow up- Untersuchung einer erneuten Analyse zur Bestimmung Intraobservervariabilität unterzogen. Die LE Mengen in g beider Analysen sind in Tabelle 12 festgehalten. Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt hier bei 2,4g, die untere Grenze bei -2,4g. Dies wird durch den Mittelwert der Differenzen von 0g und der Standardabweichung von 1,2 festgelegt. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Zwischen Analyse 1 und Analyse 2 zeigt sich hier eine signifikante Korrelation ($r= 0.97$; $p< 0.001$).

Tabelle 12: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Follow up- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in g.

Patient	Analyse 1 LE in g	Analyse 2 LE in g	Differenz	MW
1	10,7	10,1	-0,6	-0,6
2	—	—	—	—
3	3	3,3	0,3	3,2
4	1	1,3	0,3	1,2
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	7,2	4,7	-2,5	6,0
9	5,7	6,8	1,1	6,3
10	16,2	16,8	0,6	16,5
11	10,2	11	0,8	10,6
MW			0,0	
SD			1,2	
2SD			2,4	
MW - 2SD			-2,4	
MW + 2SD			2,4	

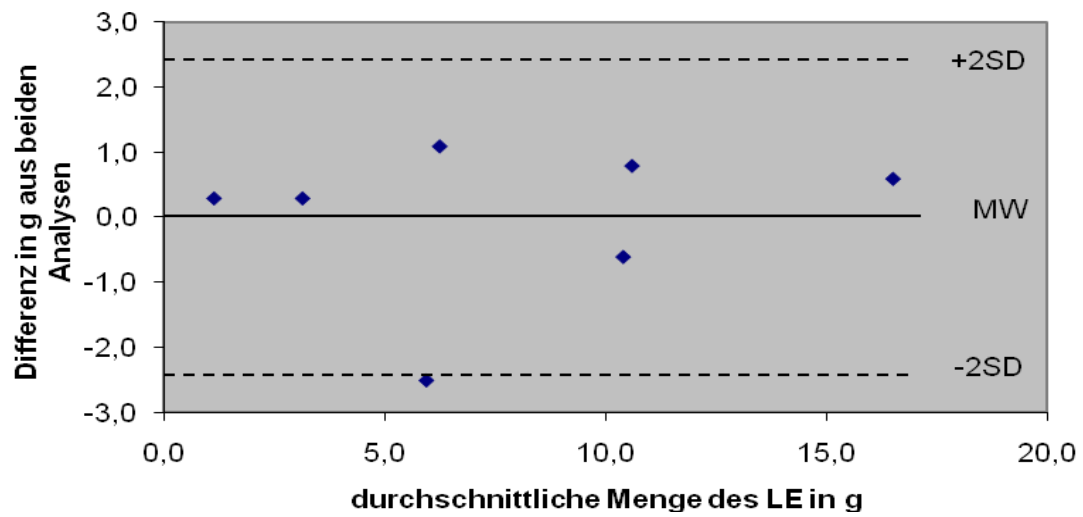


Abbildung 25: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in g. Follow- up Untersuchung, Morbus Fabry. Mittlerer Fehler= 0 +/- 1,2. Grenzen der Übereinstimmung von -2,4 bis 2,4.

3.2.3.2.2 Follow up- Untersuchung in %

Aus Tabelle 13 können die Resultate der beiden Analysen mit Angabe in % der LV- Masse gelesen werden.

Die Bestimmung der Intraobservervariabilität liefert einen Mittelwert der Differenzen von 0,6% bei einer Standardabweichung von 0,9. Die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls liegt bei 2,4%, die untere Grenze bei -1,2%. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation mit $r = 0.96$ und $p < 0.001$.

Tabelle 13: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Follow up- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in % der LV- Masse.

Patient	Analyse 1 LE in % LV- Masse	Analyse 2 LE in % LV- Masse	Differenz	MW
1	5,5	6,7	1,2	6,1
2	—	—	—	—
3	3	3,7	0,7	3,4
4	0,3	1,1	0,8	0,7
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	4,3	3,1	-1,2	3,7
9	2	2,7	0,7	2,4
10	5,7	6,3	0,6	6,0
11	9	10,7	1,7	9,9
MW			0,6	
SD			0,9	
2SD			1,8	
MW - 2SD			-1,2	
MW + 2SD			2,4	

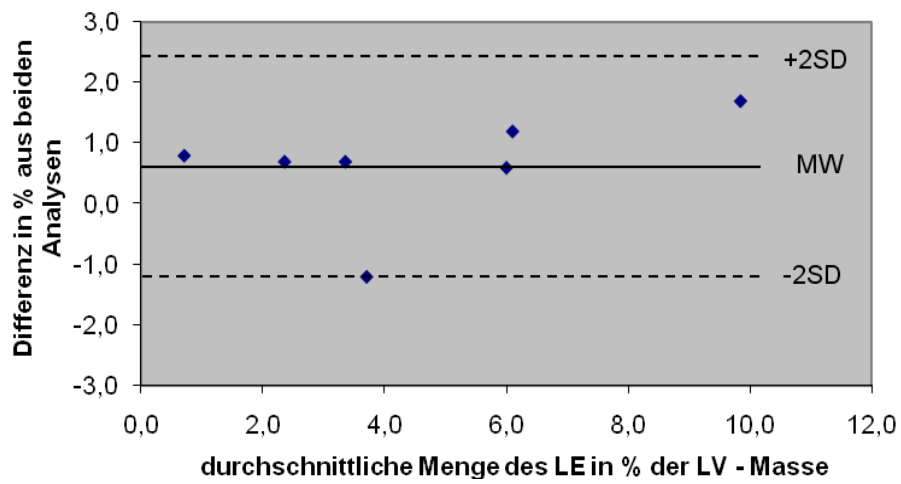


Abbildung 26: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in % der LV- Masse. Follow- up Untersuchung, Morbus Fabry. Mittlerer Fehler= 0,6 +/- 0,9. Grenzen der Übereinstimmung von -1,2 bis 2,4.

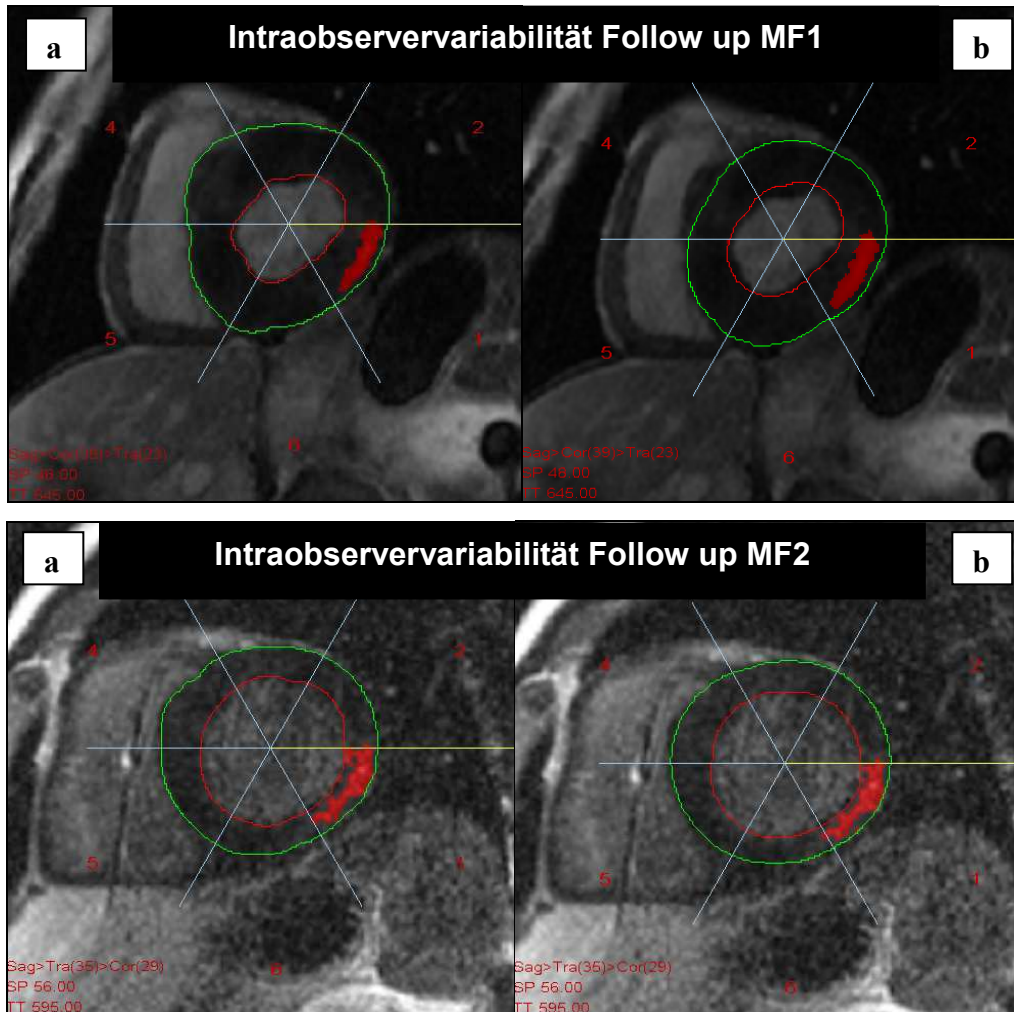


Abbildung 27: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2. Follow up- Untersuchung. Intraobservervariabilität. a) Erstausswertung. b) Zweitausswertung.

3.3 Analyse nach Bland und Altman: Morbus Hodgkin

3.3.1 IR- Sequenz

Auch die Ergebnisse aus der Viewing- und VPT3.0- Auswertung der Datensätze der Morbus Hodgkin- Patienten wurden verglichen. Berechnet man für die Differenzen aus beiden Methoden einen Mittelwert, so beträgt dieser 0,6g. In Zusammenschau mit der Standardabweichung von 0,7 ergeben sich für das 95%- Konfidenzintervall Grenzen, die bei -0,8g und 2g liegen. Tabelle 14 gibt die Einzelwerte aus VPT3.0 und Viewing wieder. Die Korrelation mit $r = 0.996$ und $p < 0.001$ ist signifikant.

Tabelle 14: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Morbus Hodgkin.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	3,5	3,6	0,1	3,6
2	9,5	9	-0,5	9,3
3	1,1	1,5	0,4	1,3
4	2,8	3,5	0,7	3,2
5	19,6	21,2	1,6	20,4
6	0,4	1,4	1	0,9
7	0,5	1,6	1,1	1,1
MW			0,6	
SD			0,7	
2SD			1,4	
MW - 2SD			-0,8	
MW + 2SD			2	

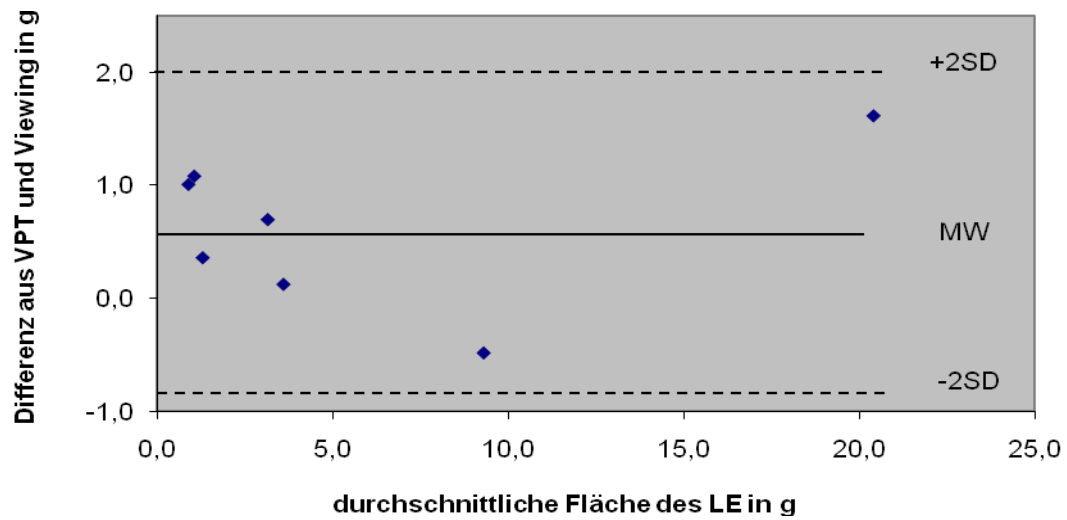


Abbildung 28: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung der Morbus Hodgkin- Daten. Mittlerer Fehler= 0,6 +/- 0,7. Grenze der Übereinstimmungen von - 0,8 bis 2.

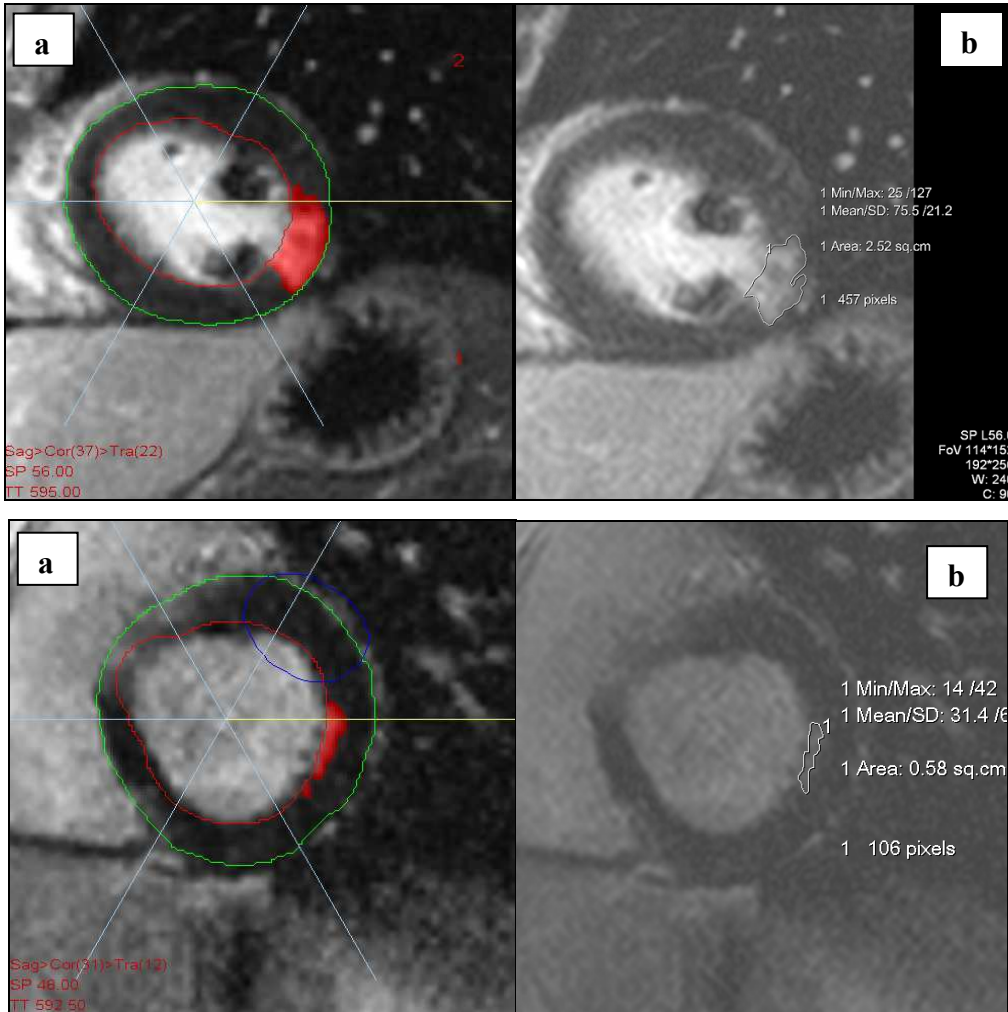


Abbildung 29: Oben: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 40- jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin. Unten: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 53- jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin. a) Darstellung des LE- Signals im VPT3.0- Programm. b) Abbildung des korrespondierenden Bild in der Viewingauswertung.

3.4 Analyse nach Bland und Altman: Aortenklappenstenose

3.4.1 Vergleich: Viewling und VPT3.0 (PS- Sequenz)

Die VPT3.0- Analyse der AKS- Daten war in 12 Fällen nicht möglich. Die gewonnenen Ergebnisse aus der Viewling- und VPT3.0- Auswertung der Datensätze der Aortenstenose- Patienten wurden verglichen. Die Werte können Tabelle 15 entnommen werden. Der errechnete Mittelwert der Differenzen aus beiden Methoden beträgt 1g. Bei einer Standardabweichung von 1,7 ergeben sich für das 95%- Konfidenzintervall Grenzen, die bei -2,5g und 4,5g liegen.

Tabelle 15: Menge des LE in der Viewling- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Aortenstenose.

Patient	Viewling LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	18,2	26,1	7,88	22,16
2	5,0	—	—	—
3	12,5	—	—	—
4	6,8	—	—	—
5	18,4	20,5	2,1	19,5
6	11,3	3,9	-7,4	7,6
7	23,1	8,1	-15,0	15,6
8	35,1	37,7	2,6	36,4
9	0,6	—	—	—
10	4,0	4,6	0,6	4,3
11	1,4	—	—	—
12	0,7	—	—	—
13	6,0	—	—	—
14	1,2	—	—	—
15	3,5	—	—	—
16	1,9	2,2	0,3	2,0
17	8,3	7,8	-0,5	8,0
18	4,5	—	—	—
19	8,3	—	—	—
20	2,1	5,2	3,1	3,7
21	1,4	—	—	—
22	3,8	5,1	1,3	4,45
MW			-0,5	
SD			6,3	
2SD			12,7	
MW - 2SD			-13,2	
MW + 2SD			12,2	

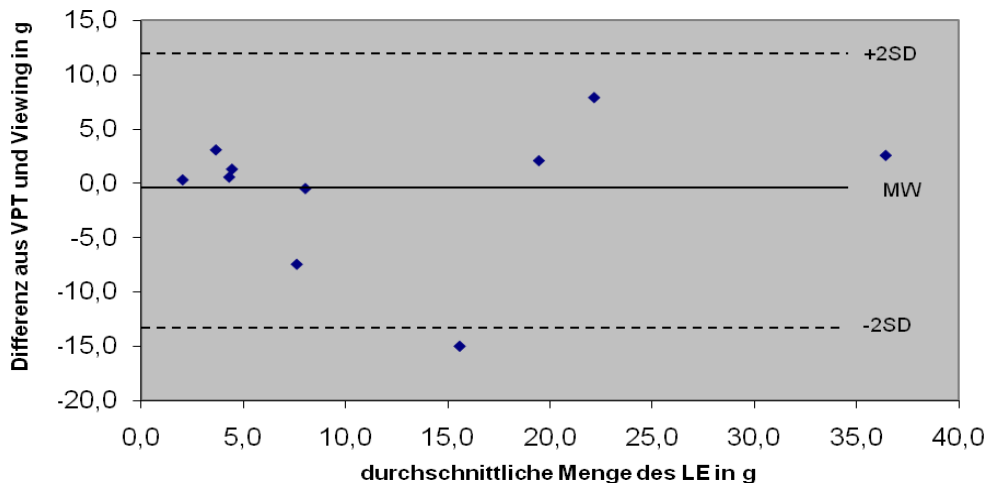


Abbildung 30: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung der Daten der Patienten mit Aortenklappenstenose. Mittlerer Fehler= -0,5 +/- 6,3. Grenze der Übereinstimmungen von -13,2 bis 12,2.

3.4.2 Vergleich: Viewing und VPT3.0 (IR- Sequenz)

Bei der Analyse der IR- Sequenzen konnten nur 5 von 22 Datensätzen ausgewertet werden. In diesen Fällen lag fokales LE- Signal vor. Es wurde ein Mittelwert der Differenzen von -0,3 g ermittelt. Dies bedeutet, dass die Messung im VPT3.0- Programm im Mittel um 0,3 g niedrigere Werte lieferte als die Viewing- Methode. Bei einer Standardabweichung von 0,8 liegt die obere Grenze des 95%- Konfidenzintervalls bei 1,2 g, die untere Grenze bei -1,9 g. In diesem Intervall liegen 95% aller Wertepaare. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Aortenstenose.

Patient	Viewing LE in g	VPT3.0 LE in g	Differenz	MW
1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	—	—	—	—
4	8,8	8	-0,8	8,4
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	—	—	—	—
9	4,1	3,8	-0,3	4,0
10	—	—	—	—
11	—	—	—	—
12	0,7	1,7	1	1,2
13	—	—	—	—
14	—	—	—	—
15	—	—	—	—
16	2,4	1,7	-0,7	2,1
17	—	—	—	—
18	—	—	—	—
19	—	—	—	—
20	—	—	—	—
21	—	—	—	—
22	5,1	4,2	-0,9	4,7
MW			-0,3	
SD			0,8	
2SD			1,6	
MW - 2SD			-1,9	
MW + 2SD			1,2	

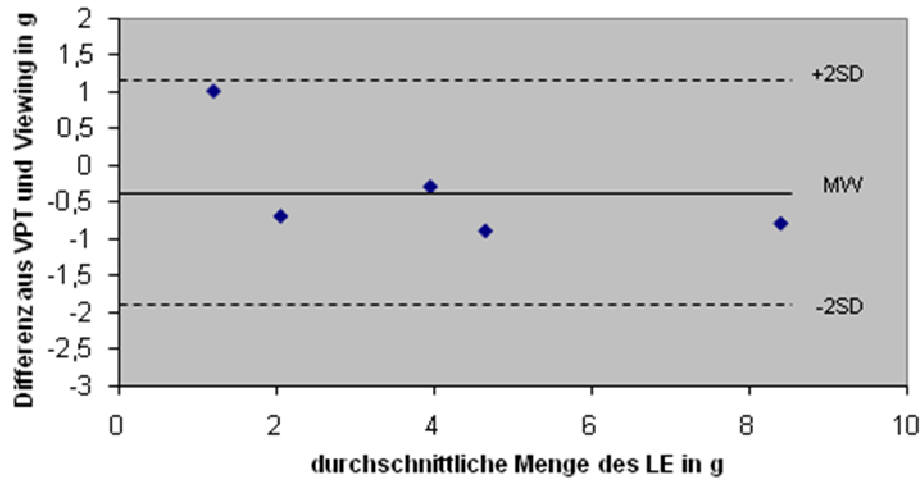


Abbildung 31: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung. Der Daten der Patienten mit Aortenklappenstenose. Mittlerer Fehler= -0,3 +/- 0,8. Grenze der Übereinstimmungen von -1,9 bis 1,2.

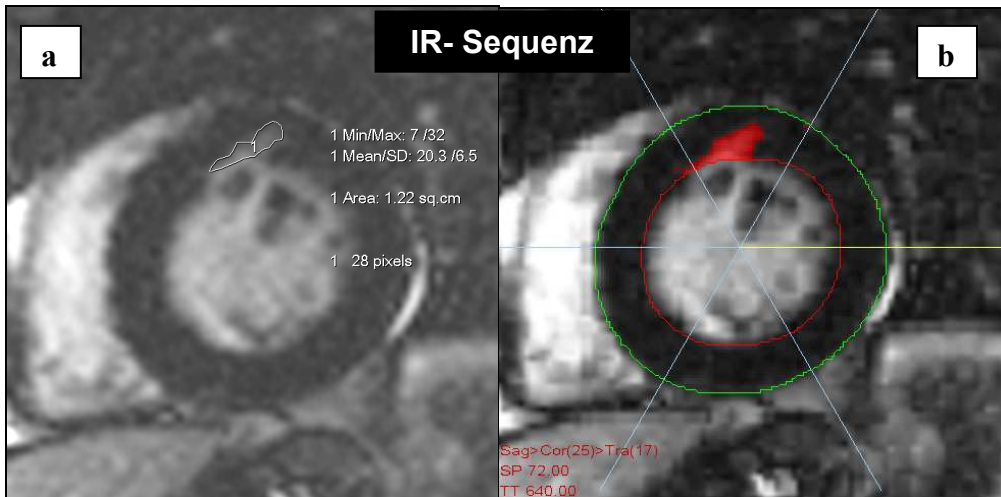
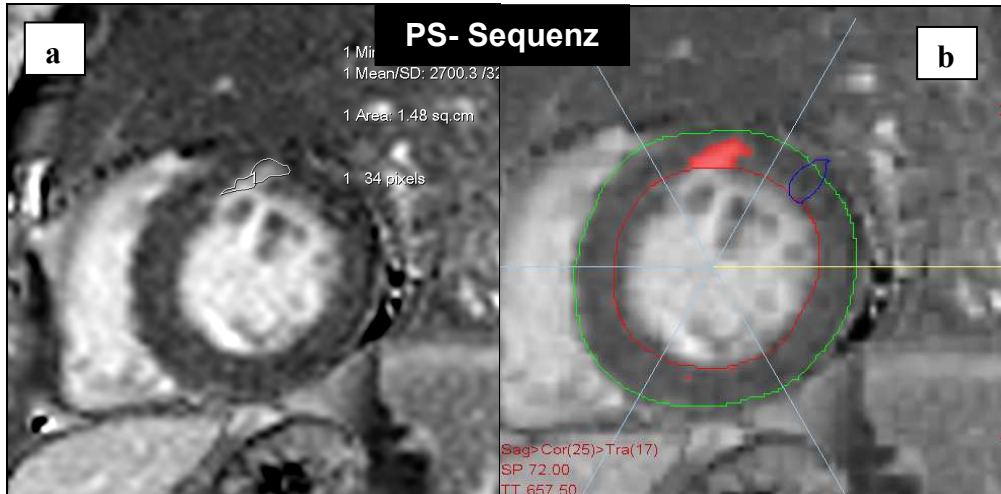


Abbildung 32: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 63- jährigen Patienten mit Aortenstenose. Lokales LE- Signal. PS- Sequenz und IR- Sequenz. a) Darstellung des LE- Signals in der Viewing- Methode. b) Korrespondierendes Bild in der VPT- Auswertung.

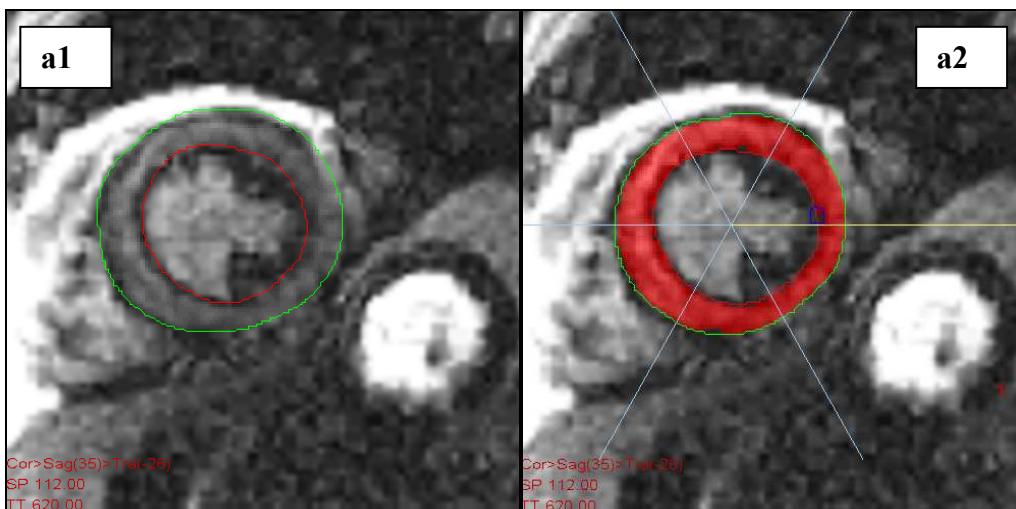
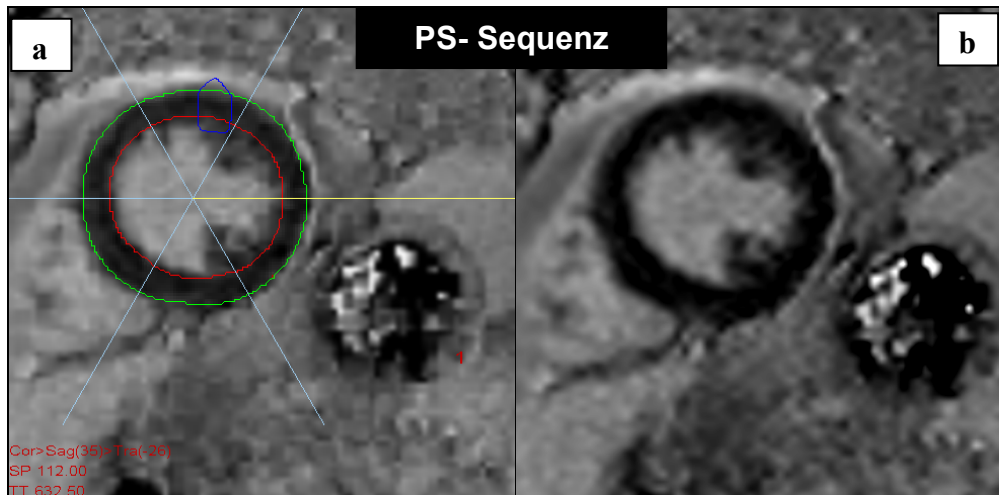


Abbildung 33: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 75- jährigen Patienten mit Aortenstenose in VPT3.0. PS- Sequenz und IR- Sequenz. PS- Sequenz: a) in VPT3.0 b) in Viewing. Kein LE detektierbar. IR- Sequenz: a) in VPT3.0 b) in Viewing. a1 und a2) Artefakt durch falsche TI-Zeit.

4. Diskussion

4.1 Vergleich von manueller Planimetrie und semiautomatischer Methode (VPT3.0) im Zuge der LE- Quantifizierung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es myokardiales LE unter Anwendung des visuellen, semiautomatischen Programms VPT3.0 zu quantifizieren und die hieraus gewonnenen Ergebnisse mit denen der manuellen Auswertung im Viewing- Programm zu vergleichen. Dies wurde an vier Patientengruppen durchgeführt, wobei eine Patientengruppe der ischämischen und drei der nicht-ischämischen Kardiomyopathien zuzuordnen waren.

Die manuelle Methode zur Quantifizierung eines LE- Areals gilt als allgemein akzeptierte und im klinischen Alltag häufig angewendete Methode. Sie ist jedoch untersucherabhängig und zeitaufwändig.[75] Um die Quantifizierung zum einen zu objektivieren und zum anderen zu beschleunigen, wurden semiautomatische Verfahren entwickelt, welche im Rahmen von Studien mit der manuellen Technik verglichen wurden.[22, 24, 75]

Die Arbeitsgruppe um Amado führte 2004 diesbezüglich eine tierexperimentelle Studie durch, innerhalb derer sie eine lokale 90minütige myokardiale Ischämie induzierten. Nach LE- MRT folgte die Auswertung der gewonnenen Daten mit Hilfe manueller und semiautomatischer Verfahren. Letztlich führten sie histopathologische Analysen durch. Ihre Ergebnisse zeigten, dass mit der FWHM- Methode eine akkurate Quantifizierung des LE- Areals erreicht werden konnte. Sie entsprach am besten den Resultaten der histopathologischen Untersuchung und war somit der visuellen Methode überlegen.[24] 2009 führten Neizel et al. LE- MRT- Studien an Patienten mit chronischer Myokardischämie durch. Im Vergleich der manuellen mit der visuellen und der FWHM- Methode zeigte sich, dass mit der visuellen Methode eine schnellere und präzisere Quantifizierung erzielt werden konnte. Anders als in der Arbeit von Amado et al. wurde eine Überlegenheit der visuellen gegenüber der FWHM- Methode aufgezeigt.[75] Ein Grund dafür könnte sein, dass die Studie von Amado et al.

eine tierexperimentelle Arbeit war, die unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden konnte und die die Infarktbestimmung bei akuter Ischämie zum Ziel hatte. Neizel et al. hingegen führten ihre Studie an Patienten durch, d.h. die Arbeit wurde im klinischen Umfeld durchgeführt. Weiterhin litten die Patienten nicht an akuter, sondern an chronischer myokardialer Ischämie. Ein entscheidender Faktor, der diese gegensätzlichen Ergebnisse bedingen könnte, ist der Umstand der Datengewinnung im klinischen Alltag. Hier können patientengebundene Einflussfaktoren nicht ausgeschaltet werden, so dass das „Nulling“ des Myokardsignals während der Datengewinnung weniger präzise ist als unter experimentellen Gegebenheiten. Dies beeinflusst den Kontrast zwischen normalem und hyperintensem Myokard und wirkt sich im Folgenden auf die semiautomatische Auswertung aus.

Eine weitere Arbeit zum Vergleich der manuellen mit einer semiautomatischen Methode veröffentlichten Rosendahl et al. bereits 2007. Sie konnten u. a. belegen, dass bezüglich der Genauigkeit bei der Bestimmung des Herz- und Infarkt volumens keine Unterschiede auftraten. [22]

Dies entspricht den Ergebnissen die wir in unserer Arbeit fanden. Die unter Anwendung des semiautomatischen Programms VPT3.0 gewonnenen Werte weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Daten aus der Viewing- Analyse auf.

Neben der hohen Korrelation zeigen unsere Daten des Weiteren, dass VPT3.0 im Schnitt leicht höhere Werte für das LE- Ausmaß liefert als die manuelle Analyse. Dies wurde auch schon durch Neizel et al. (relative Infarktgröße: manuell $17 \pm 9\%$ vs. semiautomatisch $18 \pm 9\%$) und Rosendahl et al. (Infarktvolumen in ml: manuell 22 ± 17 vs. semiautomatisch 26 ± 20 ; Infarktvolumen in %: manuell 13 ± 10 vs. semiautomatisch 15 ± 11) beschrieben. [22, 75]

Die beschriebene hohe Korrelation, sowie das leichte Überschätzen des Programms VPT3.0, bezieht sich nicht nur auf Ergebnisse bei der Auswertung ischämischer Kardiomyopathien. Auch die Analyse der Morbus Fabry- und

Morbus Hodgkin- Daten, die der Gruppe der NICM zuzurechnen sind, erbrachten diese Ergebnisse.

Es gibt keinen Konsens darüber wie viele Standardabweichungen zum SI addiert werden müssen um eine akkurate Quantifizierung des Infarktareals zu erreichen.[23] In Studien von Kim und Oshinski 1999 bzw. 2001 wurde der Trennwert bei SI $+2^*$ SD festgelegt.[12, 76] So definierten wir unseren Signalintensitäten- Trennwert im VPT3.0- Programm bei SI $+2$ bzw. 3^* SD. Insgesamt ergaben unsere Analysen, dass die Ergebnisse aus VPT3.0 und Viewing zwar vergleichbar sind, die Werte des VPT3.0- Programms lagen jedoch stets höher als die der manuellen Analyse.

Die Durchsicht der aktuellen Literatur zeigt, dass die Überschätzung des LE vermutlich mit dem für an Menschen zu niedrig festgelegten Trennwert von SI $+2$ bzw. 3^* SD erklärt werden kann. Es liegen Studien vor, die den Trennwert bei eben genanntem Wert definieren und eine gute Übereinstimmung in histopathologischen Vergleichen darlegen. Dies sind jedoch experimentelle Studien am Tiermodell. Bondarenko et al. vermuteten bereits 2005, dass ein Cut- off von $+2$ bzw. 3^* SD bei menschlichen Patienten zu einer Überschätzung des LE- Areals führt. Deshalb suchten sie in einer Studie an Patienten mit chronischer ICM den Cut- off- Wert, der zur größtmöglichen Übereinstimmung mit den manuell- gewonnenen Daten führte. Während sich bei Trennwerten von $+2$ bis 4^* SD eine Überschätzung des LE zeigte, bedingte ein Trennwert von $+6^*$ SD eine Unterschätzung des LE, wenn auch nicht signifikant. Bei einem Trennwert von $+5^*$ SD konnte die stärkste Übereinstimmung mit der manuellen Methode ermittelt werden. Die Autoren plädierten folglich für eine Standardisierung des visuellen Analyseverfahrens mit einem Trennwert von $+5^*$ SD. Durch Standardisierung kann die Quantifizierung erleichtert, die Reproduzierbarkeit erhöht und die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Studien ermöglicht werden. [23] Dass dies auch für hypertrophe Kardiomyopathien, die zur Klasse der NICM gehören, gilt, wurde in einer aktuellen Studie durch Harrigan et al. 2011 bestätigt. Auch sie verglichen die manuelle Methode mit der semiautomatischen SD- Methode, wobei sie die

Trennwerte +2-, +4- und +6* SD testeten. Die größte Korrelation mit den Ergebnissen des manuellen Verfahrens gab es bei +6* SD ($r=0.931$, $p<0,0001$). [77]

4.2 Infarktquantifizierung bei ICM

Die Late Enhancement- MRT ermöglicht als Methode der Vitalitätsdiagnostik die Detektion nekrotischer Areale, sowie deren genaue Größenbestimmung. Dies wurde in zahlreichen Studien belegt. [8, 12, 16, 39, 78]

Das bei ICM auftretende LE beschränkt sich auf das vom betroffenen Gefäß versorgte Myokardareal. Da die myokardversorgenden Arterien funktionelle Endgefäße sind, die das Myokard von epikardial nach subendokardial durchziehen, beginnt, entsprechend dem „Prinzip der letzten Wiese“ und dem subendokardial höheren Umgebungsdruck, die ischämischbedingte Nekrose typischerweise subendokardial. Bei Fortbestehen der Ischämie kann sich die Nekrose bis subepikardial ausdehnen.[78] Dieses charakteristische LE-Verteilungsmuster wurde auch in unserem Patientenkollektiv gefunden.

Auch nach Einführung der segmentierten IR- turbo FLASH- Technik ging die Weiterentwicklung der Sequenzen zur Akquirierung der LE- MRT- Datensätze weiter. Kellman et al. beschäftigten sich 2002 in einer experimentellen Arbeit mit der Einführung von Sequenzen, die den zeitaufwändigen und potentiell fehlerhaften Schritt der optimalen TI- Bestimmung unnötig werden lassen. Zur Bestimmung der TI verwendeten sie eine schnelle Gradienten- Echo- Pulssequenz mit phasensensitiver Rekonstruktion und Normalisierung der Oberflächenspulenintensität.[15] Dass mittels phasensensitiver Rekonstruktion die Bestimmung der optimalen TI weniger bedeutend ist und die Ergebnisse der Infarktgröße stabil sind, haben Huber et al. 2005 sowie Setser et al 2005 an einer Patientenstudie gezeigt.[17, 79]

Unsere bei der Auswertung der phasensensitiv rekonstruierten Datensätze gewonnenen Ergebnisse aus VPT3.0 und Viewing zeigten eine hohe Korrelation. Die Auswertung der IR- Sequenzen jedoch konnte keine Korrelation

der Werte nachweisen. Auf Grundlage der VPT3.0- Analyse korrelierten die Ergebnisse der PS- und die der IR- Auswertungen nur gering, während sie bei der Viewing- Methode nicht korrelierten. Im Zuge der Datenaquirierung wurde im Rahmen der PSIR- Sequenz die TI- Zeit nicht individuell angepasst, sondern mit 300ms festgelegt. Dies stellt, wie bereits erläutert, einen vereinfachenden und den Zeitaufwand reduzierenden Vorteil der PSIR- im Vergleich zur IR- Methode dar. Huber et al. stellten in ihrer Arbeit 2005 dar, dass TI- Zeiten im Bereich von 200 bis 300ms zu gleichwertigen Ergebnissen führen, d.h. weder mit einer Reduktion des Kontrastes, noch mit einem Verlust diagnostischer Informationen einhergehen.[17] Die Datengewinnung mit der definierten TI Zeit, die häufig nicht der individuell optimalen TI Zeit entspricht, hat zur Folge, dass die Qualität der IR- Bilder eingeschränkt ist. So kann es zur Reduktion des Kontrastes, bis hin zum vollständigen Verlust des LE- Signals kommen. Auch ein Artefakt im Sinne eines intramural lokalisierten, pseudohyperintensiven Areals kann auftreten. Hier ist das tatsächliche LE- Areal nicht bzw. nur schwer abgrenzbar. Ein Beispiel stellt Abbildung 33 dar.

4.3 LE- Quantifizierung bei NICM

4.3.1 Morbus Fabry

Die von Moon et al. 2003 beschriebene und bis dato ungewöhnliche Lokalisation der LE- Signale in den basal inferolateralen Segmenten des linken Ventrikels ist ein Charakteristikum des LE bei kardialer Manifestation des Morbus Fabry. [57] Auch in unserem Patientengut findet sich ausschließlich eine Lokalisation der signalreichen Areale in diesem charakteristischen Areal. In keinem Fall wurde ein subendokardiales LE- Signal, welches kennzeichnend für ischämisch bedingte Ursachen wäre, gefunden.

Die in unserer Arbeit bearbeiteten LE- Datensätze konnten alle mittels Viewing und VPT3.0 analysiert werden. Die ermittelten Volumina der LE- Areale in der Baseline- Untersuchung betrugen in der Viewing- Auswertung 4,8 +/- 4,6g. In

Prozent der LV- Massen entspricht dies $2,1 \pm 1,5\%$. Die VPT3.0- Auswertung lieferte Werte von $5,7 \pm 5,5g$ bzw. $3,5 \pm 2,2\%$. Die Anteile der LE- Volumina an der LV- Masse reichten von minimal $0,4\%$ in Viewing und $0,8\%$ in VPT3.0 bis maximal 5% bzw. 9% . Der in histologischen Studien ermittelte maximale Wert für linksventrikuläre Gb3- Ablagerungen von 3% wird somit überschritten. [58] Neben dem Nachweis von signalreichen Arealen in der LE- MRT spricht auch dies dafür, dass extrazelluläre Veränderungen im Rahmen von Fibrosierungsprozessen eine Rolle in der Entstehung der myokardialen Hypertrophie spielen. Die von Moon et al. ermittelten durchschnittlichen LE- Volumina von $6,7 \pm 5,1\%$ LV- Masse liegen deutlich über den in unserem Patientenkollektiv gefundenen Werten.[57] Dies könnte durch ein in unserem Patientenkollektiv weniger weit vorangeschrittenem Krankheitsstadium bedingt sein.

Die Ergebnisse der Follow up- Untersuchung zeigten eine Zunahme des LE von $4,8 \pm 4,6g$ auf $6,6 \pm 4,5g$ in Viewing und von $5,7 \pm 5,5g$ auf $7,7 \pm 5,1g$ in VPT3.0. Ausgedrückt in prozentualem Anteil an der LV- Masse entspricht dies einem Anstieg von $2,1 \pm 1,55\%$ auf $3,3 \pm 2\%$ bzw. $3,5 \pm 2,2\%$ auf $4,3 \pm 2,8\%$. Trotz EET kam es somit in fünf Fällen zu einer Zunahme des kardialen LE, in zwei Fällen war das LE stabil. In keinem Fall führte die EET zu einer Reduktion des LE.

Dies lässt darauf schließen, dass Veränderungen, die durch Ablagerung von Gb3 oder im Rahmen von Fibrosierungsvorgängen im EZR auftreten, von irreversiblen Charakter sind. Vergleichbare Resultate erbrachten Studien, die sich mit der Auswirkung von EET im Rahmen renaler Manifestation des Morbus Fabry beschäftigten. Auch hier konnte mittels EET keine zuverlässige Minimierung der Ablagerungen erreicht werden.[80] S. Köppe zeigte in ihrer Dissertationsarbeit, dass bei Morbus Fabry Patienten ohne kardiales LE in der Baseline- Untersuchung, auch ein Jahr nach Beginn einer EET, kein Neuauftreten von LE nachzuweisen war. Bei Patienten, die bereits in der Baseline- Untersuchung positiv auf LE waren, kam es sogar zu einer signifikanten Zunahme des LE unter Therapie. Zusammenfassend legen diese Fakten den Schluss nahe, dass das Vorhandensein von LE ein

fortgeschrittenes Krankheitsstadium kennzeichnet und für ein geringes Therapieansprechen auf EET spricht.

Auch Weidemann et al. zeigten in ihrer Langzeitstudie von 2009, dass durch Einleitung einer EET in Fällen, in denen noch keine myokardiale Fibrose, also kein myokardiales LE dargestellt werden konnte, die LVH unter Therapie deutlich reduziert werden kann. Darüber hinaus konnten sie auch eine Verbesserung der Herzfunktion, wie auch der Belastbarkeit, aufzeigen. Diese Effekte der EET sind bei Patienten mit initial milder bzw. stark ausgeprägter Fibrose geringer bzw. gar nicht nachweisbar.[21]

Ausschlaggebend für die Effizienz einer EET im Sinne einer Reduktion der morphologischen Korrelate, wie auch der Symptomatik, ist somit der Zeitpunkt des Therapiebeginns.

4.3.2 Morbus Hodgkin

Die LE- Quantifizierung der kardialen LE- MRT- Bilder von Morbus Hodgkin- Patienten nach mediastinaler Radiatio war unter Anwendung der Viewing-, wie auch der VPT3.0- Methode, in allen Fällen durchführbar.

Machann et al. waren 2010 die ersten, die im Rahmen ihrer Arbeit zur kardialen Langzeittoxizität mediastinaler Radiatio bei Morbus Hodgkin- Patienten, die Kernspintomographie als Mittel zur kardialen Bildgebung nutzten. Neben Parametern wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Perfusionsdefizit legten sie ein Augenmerk auf das Auftreten von LE- Signalen. Dieses konnte bei 9 von 31 Patienten (29%) nachgewiesen werden. Das Verteilungsmuster des LE- Signals entsprach in 8 der 9 Fälle dem des ischämischen Typs. In einem von 9 Fällen war es vom nicht- ischämischen Typ. Ersteres lässt sich auf die KHK, eine wohlbekannt und in zahlreichen Studien belegte Spättoxizität mediastinaler Strahlentherapie, zurückführen. Die Prävalenz der mittels MRT detektierten myokardialen Ischämien in der Studie der Arbeitsgruppe um Machann liegt mit 26% höher als in früheren Veröffentlichungen. Dies könnte durch das längere Zeitintervall zwischen Radiatio und MRT- Untersuchung

begründet sein. Des Weiteren kommt hinzu, dass v.a. mittels MRT auch stille Infarkte einfach und sicher nachzuweisen sind.[81] McCrohon et al. haben bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gezeigt, dass im Rahmen nicht-ischämischer Kardiomyopathien verschiedene LE- Verteilungsmuster auftreten können.[61] Neben ischämischem Verteilungsmuster bei unauffälligem koronarangiographischem Befund, kann fleckiges bzw. streifenförmiges intramyokardial befindliches LE nachgewiesen werden. Als ursächlich für Ersteres wird eine Rekanalisation nach Verschluss eines Gefäßes angesehen. Fleckig bzw. streifenförmig intramyokardial- lokalisiertes LE basiert auf fokalen fibrotischen Veränderungen, welche histopathologisch nachgewiesen wurden.

4.3.3 Aortenklappenstenose

Im Zuge der Auswertung der Daten der Patienten mit Aortenklappenstenose zeigte sich, dass eine valide Analyse in den meisten Fällen nicht möglich war. In einigen Fällen galt dies sowohl für die Viewing-, wie auch für die entsprechende VPT3.0- Auswertung. Hier waren bereits die LE- MRT- Datensätze artefaktreich, so dass sich in diesen Daten kein LE abgrenzen ließ. In anderen Fällen war eine Auswertung im Viewing möglich, die entsprechende Analyse mittels VPT3.0 aber nicht zuverlässig. Dies lässt sich unter anderem auf die Lokalisation und Verteilung des LE- Signals bei AKS zurückführen. Bei dieser Erkrankung kommt es zum einen zu einer konzentrischen Hypertrophie, in deren Folge fibrotische Veränderungen auftreten. Diese sind kleinfleckig im Myokard verteilt und verursachen somit ein fleckiges Verteilungsmuster des LE. Dieses ist generell schwieriger von normalem Myokardgewebe abzugrenzen als beispielsweise flächiges LE, wie es bei ICM auftritt. Zum anderen ist den basisnahen Schichten des Herzens der „anulus fibrosus cordis“ benachbart. Dieser besteht aus Bindegewebe und stellt einen Bestandteil des Herzskeletts dar. Er dient als Ansatz der Segelklappen und kann durch basisnahe Ausläufer ebenfalls zu fleckigen LE- Signalen führen. Diese beiden Einflussfaktoren erschweren insbesondere die Auswertung der VPT3.0- Analyse. Durch das

homogen verteilte, fleckige Verteilungsmuster des LE konnte der ROI nicht zuverlässig definiert werden. Je nach Platzierung des sogenannten ROI (region of interest) variierte die durch das Programm bestimmte LE- Menge. Die eingeschränkte Auswertbarkeit der IR- Daten beruht des Weiteren auf der angewandten PSIR- Sequenz. Hierbei wird auf die Bestimmung der optimalen TI- Zeit verzichtet, wodurch qualitativ schlechte, nicht beurteilbare Datensätze resultieren.

4.4 Intraobservervariabilität

Für die Quantifizierung des LE bei ischämischen Kardiomyopathien wurde in mehreren Studien u.a. durch Marholdt et al., eine gute Reproduzierbarkeit, sowie geringe Intra- und Interobservervariabilität aufgezeigt.[78, 79] Im Gegensatz zum Verteilungsmuster des LE bei ICM, das größere umschriebene Areale (Marholdt: $14 \pm 6\%$ LV- Masse, Bülow: $27 \pm 27 \text{ cm}^3$) [78, 82] umfasst, kommt es bei Morbus Fabry zu einer diffusen Anreicherung mit fleckig bis streifigem Verteilungsmuster. Befürchtungen, dass auf Grund des kleinfleckigen Musters nur eine verminderte Auswertbarkeit der LE- MRT möglich ist, wurden von Bogaert et al. 2003 entkräftet.[18]

Im Rahmen ihrer Dissertation befasste sich S. Köppe unter anderem mit der Reproduzierbarkeit der manuellen LE- Quantifizierung mittels ARGUS in LE- MRT- Datensätzen von Morbus Fabry- Patienten. Mit einem Reproduzierbarkeitskoeffizienten von $\pm 0,3\%$ (der LV- Masse) konnte sie eine sehr geringe Variabilität und somit eine hohe Genauigkeit für Mehrfachanalysen aufzeigen. [73]

Bei der Ermittlung der Intraobservervariabilität für die visuelle, semi-automatische Auswertung mit VPT3.0 zeigte sich in unserer Arbeit eine signifikante Korrelation mit $r = 0.96$ und $p < 0.001$. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Intraobservervariabilität der semiautomatischen Methode VPT3.0 gering ist und dieses Quantifizierungsverfahren mit hoher Reliabilität

angewendet werden kann. Dies entspricht einer wichtigen Voraussetzung für den Einsatz eines Verfahrens in der klinischen Routine.

Geringe Intra- und Interobservervariabilität bei Analysen von Patienten mit ICM konnten sowohl für die manuelle Methode [16] , wie auch für die visuelle und FWHM- Methode dargelegt werden. [75]

4.5 Limitationen

Zu Beginn unserer Arbeit im Jahr 2005 gab es keinen Konsens über den anzuwendenden Signalintensitätentrennwert bei semiautomatischen Quantifizierungsmethoden. In der Literatur konnte ein u.a. von Kim et al. 1999 und Oshinski et al. 2011 genutzter Trennwert von $>2^*$ SD gefunden werden.[12, 76] Wir definierten, wie unter Punkt 4.1 erläutert, unseren Trennwert bei $+2^*$ bzw. 3^* SD. In ihrer Arbeit von 2005 definierten Bondarenko et al. den optimalen Trennwert bei $+5^*$ SD, nachdem sie nachweisen konnten, dass ein niedrigerer Trennwert zu einer Überschätzung, ein höherer Trennwert zu einer Unterschätzung des LE- Areal führte.[23] Die Gruppe um Harrigan erörterte die Problematik der Trennwertfestlegung an Daten von NICM. Hier fand sich der ideale Trennwert bei 6^* SD.[77]

Berücksichtigt man bei unseren Ergebnissen diese Erkenntnisse zur Definition des Signalintensitätentrennwertes, ist davon auszugehen, dass der nach neuem Verständnis zu niedrig gewählte Trennwert von $+2$ bzw. 3^* SD die Überschätzung des LE im VPT3.0 im Vergleich zu Viewing verursacht. Folglich ist es denkbar, dass ein im VPT3.0 verwendeter Trennwert von $+5$ bzw. 6^* SD zu Quantifizierungsergebnissen führt, die denen der Viewingauswertung entsprechen, diese möglicherweise aber auch unterschätzen.

Findet eine neue Methode Einzug in den klinischen Alltag, so ist nicht nur eine geringe Intraobservervariabilität, sondern auch eine geringe Interobservervariabilität entscheidend. Diese wurde im Rahmen unserer Arbeit

nicht untersucht. Neizel et al. konnten mit ihrem visuellen Programm MASS eine geringe Interobservervariabilität belegen.

Eine Überschätzung durch VPT3.0 im Vergleich zur manuellen Methode könnte dadurch bedingt sein, dass VPT3.0 das linksventrikuläre Myokard, das durch das manuelle Segmentieren des Endo- und Epikards definiert wurde, Pixel für Pixel auf LE „untersucht“. Hierdurch ist eine präzise Quantifizierung möglich, die auch kleinste Signale mit einschließt. Bei der manuellen Methode muss der Untersucher die Grenze zwischen hyper- und normointensen Arealen visuell definieren und im Rahmen der Planimetrie markieren. In Arealen mittlerer Graustufen ist die Bestimmung der Grenze oftmals schwierig, so dass es hier leicht zu Fehlinterpretationen kommen kann. [12, 25] Im Zuge der manuellen Planimetrie des LE- Areal ist eine Pixel für Pixel- Bestimmung nicht möglich. Speziell bei kleinflächigem oder diffus fleckigem LE kommt es zu Ungenauigkeiten.

4.6 „Handling“ von VPT3.0

Während unserer Auswertungen und Analysen führten wir bei keiner Methode Messungen mit Dokumentation des Zeitaufwandes durch. Nach Beendigung der Analysen können wir die von Neizel et al. und Rosendahl et al. beschriebene Zeiteinsparung durch semiautomatische Verfahren im Vergleich zur manuellen Technik mit ca. 50% nachvollziehen. So dokumentierte die Gruppe um Neizel einen Zeitaufwand von 3,1 \pm 0,2 min bei der manuellen vs. 1,6 \pm 0,1 min bei der semiautomatischen Methode.[75] Rosendahl et al. ermittelten eine zeitliche Anstrengung von 21,6 \pm 4,5 min (manuell) vs. 9,2 \pm 1,8 min (visuell)[22]. Beide beschäftigten sich mit Daten von Patienten mit ICM. Im Vergleich des zeitlichen Aufwands zur Analyse von ICM bzw. NICM ist die Zeiteinsparung bei der Quantifizierung von LE bei NICM größer. Das hierbei auftretende fleckige Verteilungsmuster ist optisch oftmals schwer von danebenliegendem normalem Myokard abzugrenzen. Während die

semiautomatische Methode dieses fleckige LE schnell erkennt, war die manuelle Planimetrie in der das LE- Areal umfahren werden muss schwieriger und zeitaufwändiger. Das flächige, auf das betroffene Gefäßareal bezogene und subendokardial beginnende LE bei ICM ist demgegenüber leicht zu detektieren und gut abzugrenzen, so dass die manuelle Planimetrie in der Regel schnell und einfach durchzuführen ist.

Die semiautomatische Auswertung mit VPT3.0 wird durch diverse „Hilfstools“ vereinfacht. Insbesondere bei der Quantifizierung von Infarktarealen ist eine Nachbearbeitung zur Löschung von „falschem LE“, wie es z.B. durch ungenaue, epikardiale Segmentierung durch Fettgewebe entsteht, schnell und einfach möglich. Da ischämisches LE definitionsgemäß subendokardial beginnt, kann durch ein Klick auf das tool „clear segmentation“ LE gelöscht werden, welches nicht subendokardial lokalisiert ist. Ein weiteres, einfach zu nutzendes Hilfstool ist der „Radiergummi“, der das Entfernen von „falschem LE“ ebenso schnell wie einfach ermöglicht.

4.7 Fazit

Das semiautomatische Programm VPT3.0 dient einer genauen, schnellen und in der Anwendung einfach zu handhabenden Methode zur Quantifizierung von LE. Wir sehen ihren Stellenwert und den Anwendungsbereich insbesondere bei der LE- Quantifizierung bei NICM.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es myokardiales Late Enhancement unter Anwendung des semiautomatischen Programms VPT3.0 zu quantifizieren und die hierbei gewonnenen Ergebnisse mit denen der manuellen Auswertung im Viewing-Programm zu vergleichen. Es wurden die Datensätze von insgesamt 52 Patienten ausgewertet. Diese waren einer ischämischen (Myokardinfarkt) und drei nicht- ischämischen Kardiomyopathiegruppen (Morbus Fabry, Morbus Hodgkin, Aortenklappenstenose) zugeordnet.

Der Vergleich zeigte, dass die semiautomatische LE- Quantifizierung mittels VPT3.0 gut mit der manuellen Methode korreliert. Es wurde jedoch ersichtlich, dass VPT3.0 im Schnitt leicht höhere Werte liefert. Im Zuge der PSIR-Auswertungen zeigte sich, dass die IR- Daten auf Grund der fehlenden Optimierung der TI- Zeit qualitativ nicht oder nur eingeschränkt auszuwerten waren. Die LE- Quantifizierung von AKS war im VPT3.0- Programm nur in wenigen Fällen möglich. Zurückzuführen ist dies auf die speziellen Morphologie und Verteilung des LE bei AKS.

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass das Programm VPT3.0 eine geeignete semiautomatische Methode zur Quantifizierung von LE bei ICM und NICM darstellt. Davon ausgenommen sind die Daten von Patienten mit Aortenklappenstenose.

6. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S. *Todesursachen*. [cited 2009; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Akutell,templateId=renderPrint.psml>].
2. Hahn D., B.M., Sandstede J., *MR- Tomographie des Herzens*. Radiologe, 2000. 40: p. 888-896.
3. Bloch, F., *Nuclear induction*. Phys. Rev., 1946. 70(460- 474).
4. Purcell EM, T.H., Pound RV, *Resonance absorption by nuclear moments in a solid*. Phys. Rev., 1946. 69(37-38).
5. http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/#.
6. http://nobelprize.org/nobel_preizes/medicine/laureates/2003/#.
7. *"Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz- Tomographie"*. 21.November 2009].
8. Goldman, M.R., et al., *Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts*. Circulation, 1982. 66(5): p. 1012-6.
9. Rehr, R.B., et al., *Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration*. Am J Cardiol, 1986. 57(10): p. 864-8.
10. de Roos, A., et al., *MR imaging of acute myocardial infarction: value of Gd-DTPA*. AJR Am J Roentgenol, 1988. 150(3): p. 531-4.
11. Simonetti, O.P., et al., *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. Radiology, 2001. 218(1): p. 215-23.
12. Kim, R.J., et al., *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. Circulation, 1999. 100(19): p. 1992-2002.
13. Ibrahim, T., et al., *Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi*. J Am Coll Cardiol, 2005. 45(4): p. 544-52.
14. Foo, T.K., et al., *Enhanced viability imaging: improved contrast in myocardial delayed enhancement using dual inversion time subtraction*. Magn Reson Med, 2005. 53(6): p. 1484-9.
15. Kellman, P., et al., *Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement*. Magn Reson Med, 2002. 47(2): p. 372-83.
16. Klein, C., et al., *Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography*. Circulation, 2002. 105(2): p. 162-7.
17. Huber, A.M., et al., *Phase-sensitive inversion-recovery MR imaging in the detection of myocardial infarction*. Radiology, 2005. 237(3): p. 854-60.
18. Bogaert, J., et al., *Original report. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180(4): p. 981-5.

19. Mahrholdt, H., et al., *Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies*. Eur Heart J, 2005. 26(15): p. 1461-74.
20. Wu, K.C., et al., *Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(25): p. 2414-21.
21. Weidemann, F., et al., *Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment*. Circulation, 2009. 119(4): p. 524-9.
22. Rosendahl, L., et al., *Computer-assisted calculation of myocardial infarct size shortens the evaluation time of contrast-enhanced cardiac MRI*. Clin Physiol Funct Imaging, 2008. 28(1): p. 1-7.
23. Bondarenko, O., et al., *Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR*. J Cardiovasc Magn Reson, 2005. 7(2): p. 481-5.
24. Amado, L.C., et al., *Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model*. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(12): p. 2383-9.
25. Hsu, L.Y., et al., *Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part I: Animal validation of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm*. J Magn Reson Imaging, 2006. 23(3): p. 298-308.
26. Hsu, L.Y., et al., *Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part II: Clinical application of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm*. J Magn Reson Imaging, 2006. 23(3): p. 309-14.
27. Hill, M.N., *New targeted AHA research program: Cardiovascular Care and Outcomes*. Circulation, 1998. 97(13): p. 1221-2.
28. Herold, G., *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2003: Herold Verlag
29. Alexander, K., *TIM- Thiemes Innere Medizin*. 1999.
30. Reimer, K., et al., *The wavefront phenomenon of ischemic cell death*. Circulation, 1977. 56(5): p. 786-94.
31. Rahimtoola, S., *The hibernating myocardium*. Am Heart J, 1989. 117(1): p. 211-21.
32. Heusch, G. and R. Schulz, *Characterization of hibernating and stunned myocardium*. Eur Heart J, 1997. 18 Suppl D: p. D102-10.
33. Braunwald, E. and R.A. Kloner, *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction*. Circulation, 1982. 66(6): p. 1146-9.
34. Kloner, R.A. and K. Przyklenk, *Hibernation and stunning of the myocardium*. N Engl J Med, 1991. 325(26): p. 1877-9.
35. Allman, K.C., et al., *Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(7): p. 1151-8.

36. Marwick, T.H., et al., *Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability*. J Am Coll Cardiol, 1999. 33(3): p. 750-8.
37. Di Carli, M.F., et al., *Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy*. Circulation, 1995. 92(12): p. 3436-44.
38. Bax, J.J., et al., *Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30(6): p. 1451-60.
39. Judd, R.M., et al., *Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts*. Circulation, 1995. 92(7): p. 1902-10.
40. Kim, R.J., et al., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. N Engl J Med, 2000. 343(20): p. 1445-53.
41. Schvartzman, P.R., et al., *Nonstress delayed-enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction*. Am Heart J, 2003. 146(3): p. 535-41.
42. Kuhl, H.P., et al., *Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol*. Eur Heart J, 2006. 27(7): p. 846-53.
43. Linhart, A., et al., *Cardiac manifestations in Fabry disease*. J Inherit Metab Dis, 2001. 24 Suppl 2: p. 75-83; discussion 65.
44. MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*. J Med Genet, 2001. 38(11): p. 769-75.
45. Spada, M., et al., *High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening*. Am J Hum Genet, 2006. 79(1): p. 31-40.
46. Whybra, C., et al., *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes*. J Inherit Metab Dis, 2001. 24(7): p. 715-24.
47. Desnick, R., Y. Ioannou, and C. Eng, *α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease*, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*: 8th ed. Vol 3. New York: McGraw Hill, 2001. p. 3733-774.
48. Meikle, P., et al., *Prevalence of Lysosomal Storage Disorders*. JAMA, 1999. 281: p. 249-54.
49. Eng, C.M., et al., *Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease*. N Engl J Med, 2001. 345(1): p. 9-16.
50. Schiffmann, R., et al., *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. 285(21): p. 2743-9.
51. Brady, R.O., et al., *Enzyme replacement therapy in Fabry disease*. J Inherit Metab Dis, 2001. 24 Suppl 2: p. 18-24; discussion 11-2.

52. Weidemann, F., et al., *Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study*. *Circulation*, 2003. 108(11): p. 1299-301.
53. De Schoenmakere, G., D. Chauveau, and J.P. Grunfeld, *Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(1): p. 33-5.
54. Hughes, D.A., et al., *Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa*. *Heart*, 2008. 94(2): p. 153-8.
55. Funabashi, N., et al., *Images in cardiovascular medicine. Myocardial fibrosis in fabry disease demonstrated by multislice computed tomography: comparison with biopsy findings*. *Circulation*, 2003. 107(19): p. 2519-20.
56. Weidemann, F., et al., *The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease*. *Eur Heart J*, 2005. 26(12): p. 1221-7.
57. Moon, J.C., et al., *Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium*. *Eur Heart J*, 2003. 24(23): p. 2151-5.
58. Elleder, M., et al., *Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990. 417(5): p. 449-55.
59. Swerdlow, A.J., et al., *Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(3): p. 206-14.
60. Aleman, B.M., et al., *Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2007. 109(5): p. 1878-86.
61. McCrohon, J.A., et al., *Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance*. *Circulation*, 2003. 108(1): p. 54-9.
62. Machann, W., *Cardiac MRI findings in 20- year survivors of anterior-weighted mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease*. 2009.
63. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2007. 28(2): p. 230-68.
64. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease*. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(3): p. 630-4.
65. Kaden, J.J., K.K. Haase, and M. Borggrefe, *[Calcific aortic valve stenosis: degeneration or atherosclerosis?]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2001. 126(14): p. 405-7.
66. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. *Lancet*, 2009. 373(9667): p. 956-66.
67. Debl, K., et al., *Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis*. *Heart*, 2006. 92(10): p. 1447-51.

68. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. *Circulation*, 1968. 38(1 Suppl): p. 61-7.
69. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation*, 2006. 114(5): p. e84-231.
70. Schwarz, F., et al., *The effect of aortic valve replacement on survival*. *Circulation*, 1982. 66(5): p. 1105-10.
71. Kim, R.J., et al., *Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction*. *Circulation*, 1996. 94(12): p. 3318-26.
72. Rehwald, W.G., et al., *Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury*. *Circulation*, 2002. 105(2): p. 224-9.
73. Köppe, S., *Diagnosefindung und Therapieevaluation bei Kardiomyopathien mittels Magnetresonanztomographie am Beispiel M. Fabry* 2008.
74. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-10.
75. Neizel, M., et al., *Rapid and accurate determination of relative infarct size in humans using contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *Clin Res Cardiol*, 2009. 98(5): p. 319-24.
76. Oshinski, J.N., et al., *Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging*. *Circulation*, 2001. 104(23): p. 2838-42.
77. Harrigan, C.J., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging*. *Radiology*, 2011. 258(1): p. 128-33.
78. Mahrholdt, H., et al., *Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *Circulation*, 2002. 106(18): p. 2322-7.
79. Setser, R.M., et al., *Quantitative assessment of myocardial scar in delayed enhancement magnetic resonance imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 2003. 18(4): p. 434-41.
80. Breunig, F., et al., *Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease*. *Kidney Int*, 2006. 69(7): p. 1216-21.
81. Machann, W., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 79(4): p. 1117-23.
82. Bulow, H., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging: long term reproducibility of the late enhancement signal in patients with chronic coronary artery disease*. *Heart*, 2005. 91(9): p. 1158-63.

7. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose. Einteilung nach Klappenöffnungsfläche. [69].....	21
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kontrastmittelverteilung in gesundem, akut infarziertem und narbig verändertem Gewebe. aus [19].....	27
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf nach Kontrastmittelbolus.	28
Abbildung 4: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 82- jährigen Patienten mit Z.n. Hinterwandinfarkt.....	31
Abbildung 5: Arbeitsmaske des VPT3.0- Programms nach Öffnen des IR- Datensatzes eines Patienten mit Morbus Fabry.....	32
Abbildung 6: Kurzachsenschnitt einer IR- LE- MRT eines Patienten mit Morbus Fabry nach Segmentierung im VPT- Programm.....	33
Abbildung 7: Kurzachsenschnitt einer LE- MRT eines Patienten mit Morbus Fabry nach Festlegen eines ROI im VPT- Programm. IR- Sequenz.....	34
Abbildung 8: Kurzachsenschnitt einer LE- MRT eines Patienten mit Z. n. lateralem Myokardinfarkt. PS- Sequenz..	35
Abbildung 9: Schematische Darstellung eines Bland- Altman- Plots.	36
Abbildung 10: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus VPT3.0 und Viewing (PS- Sequenz). Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.	38
Abbildung 11: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus VPT3.0 und Viewing (IR- Sequenz). Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.....	40
Abbildung 12: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing- Auswertung der PS- und IR- Sequenzen. Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.	42
Abbildung 13: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der VPT3.0- Auswertung der PS- und IR- Sequenzen. Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.	44
Abbildung 14: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 82- jährigen Patienten mit Z.n. Hinterwandinfarkt mit transmuraler Ausdehnung.....	45
Abbildung 15: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 64- jährigen Patienten mit Z.n. Seitenwandinfarkt, der keine transmurale Ausdehnung erreicht hat. PS- Sequenz und IR- Sequenz.....	46
Abbildung 16: Bland- Altman- Plot der Differenzen in g aus der VPT3.0- und Viewing- Analyse der Baseline- Morbus Fabry- Datensätze	48

Abbildung 17: Bland- Altman- Plot der Differenzen in % aus VPT3.0- und Viewing-Analyse der Baseline- Morbus Fabry- Datensätze	50
Abbildung 18: Oben: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 53- jährigen Patienten mit Morbus Fabry (MF1). Unten: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 38- jährigen Patienten mit Morbus Fabry (MF2). Basisuntersuchung. IR- Sequenz.	51
Abbildung 19: Bland- Altman- Plot der Differenzen in g aus VPT3.0- und Viewing-Analyse der follow- up Morbus Fabry- Datensätze	53
Abbildung 20: Bland- Altman- Plot der Differenzen in % aus der VPT3.0- und Viewing-Analyse der follow- up Morbus Fabry- Datensätze	55
Abbildung 21: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2.....	56
Abbildung 22: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in g. Baseline Untersuchung, Morbus Fabry.	58
Abbildung 23: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in % der LV- Masse. Baseline- Untersuchung, Morbus Fabry.	60
Abbildung 24: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2. Baseline- Untersuchung. Intraobservervariabilität.....	61
Abbildung 25: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in g. Follow- up Untersuchung, Morbus Fabry	63
Abbildung 26: Bland- Altman- Plot der Intraobservervariabilität für die Menge des LE in % der LV- Masse. Follow- up Untersuchung, Morbus Fabry.	65
Abbildung 27: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder der Patienten MF1 und MF2. Follow up- Untersuchung. Intraobservervariabilität.....	66
Abbildung 28: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung der Morbus Hodgkin- Daten.	68
Abbildung 29: Oben: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 40- jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin. Unten: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 53- jährigen Patienten mit Morbus Hodgkin.....	69
Abbildung 30: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung der Daten der Patienten mit Aortenklappenstenose.....	71
Abbildung 31: Bland- Altman- Plot der Differenzen aus der Viewing und VPT3.0- Auswertung. Der Daten der Patienten mit Aortenklappenstenose	73
Abbildung 32: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 63- jährigen Patienten mit Aortenstenose. Lokales LE- Signal. PS- Sequenz und IR- Sequenz.....	74
Abbildung 33: Kurzachsen- LE- MRT- Bilder eines 75- jährigen Patienten mit Aortenstenose in VPT3.0. PS- Sequenz und IR- Sequenz.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequenztechniken und Einstellung zur Datengewinnung.	29
Tabelle 2: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der PS- Datensätze der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.....	37
Tabelle 3: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der IR- Datensätze der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt.....	39
Tabelle 4: Menge des LE der IR- und PS- Sequenzen in der Viewing- Analyse der Myokardinfarkt- Patienten.	41
Tabelle 5: Menge des LE der IR- und PS- Sequenzen in der VPT3.0- Analyse der Myokardinfarkt- Patienten.	43
Tabelle 6: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Baseline- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in g.	47
Tabelle 7: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Baseline- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in %- Anteil an der LV- Masse.	49
Tabelle 8: Menge LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Follow up- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in g.	52
Tabelle 9: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Follow up- Datensätze der Morbus Fabry Patienten in %- Anteil an der LV- Masse.	54
Tabelle 10: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Baseline- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in g.	57
Tabelle 11: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Baseline- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in % der LV- Masse.....	59
Tabelle 12: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Follow up- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in g.	62
Tabelle 13: Menge des LE in der VPT3.0- Analyse 1 und 2 der Follow up- Untersuchung der Morbus Fabry Patienten in % der LV- Masse.	64
Tabelle 14: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Morbus Hodgkin.....	67
Tabelle 15: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Aortenstenose.....	70
Tabelle 16: Menge des LE in der Viewing- und VPT3.0- Analyse der Patienten mit Aortenstenose.....	72

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dietbert Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, für die Überlassung des Themas.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Meinrad Beer, für die stete Unterstützung bis zum Abschluss dieser Arbeit. Herzlichen Dank für die zeitnahen Korrekturen, die konstruktive Kritik und das immer währende Interesse am Fortgang meiner Doktorarbeit.

Weiterer Dank gebührt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Wolfram Machann, der mich stets mit größter Hilfsbereitschaft unterstützt hat.

Ebenso danke ich dem gesamten MR- Team für die Hilfsbereitschaft und nette Atmosphäre. Ganz besonders danke ich Herrn Dipl.- Informatiker Andreas Weng, der mir bei technischen und physikalischen Problemen immer zur Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich von Herzen meinen Eltern, meiner Schwester Kristin, meinem Freund Patrick und all denen danken, die mich mit liebevoller Unterstützung bis zum Abschluss der Dissertation begleitet haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Katrin Ayara Blättner
Geburtsdatum: 27.08.1983
Geburtsort: Buchen (Odenwald)
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Eltern: Michael Blättner (Chirurg) und
Helen Madura- Blättner (Krankenschwester)
Geschwister: Kristin Blättner (Zahnärztin)

Schulbildung:

Sept. 1990 bis Juli 1994 Dr. Ernst- Hellmut- Vits Grundschule,
Erlenbach am Main
Sept. 1994 bis Juni 2003 Hermann- Staudinger Gymnasium,
Erlenbach am Main
Sept. 2000 bis Dez. 2000 Schulbesuch Chichester College,
England
Abschluss:
Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Studiengang Humanmedizin
Studienort Julius- Maximilians- Universität
Würzburg
WS 2003/2004 bis WS 2009/2010
Abschluss:
Staatsexamen Herbst 2009

Beruf:

seit April 2010 Assistenzärztin an der Hals- Nasen- Ohren-
Klinik der Universitätsmedizin Mannheim

Katrin Blättner