

Valores de referencia de T1 *mapping* en individuos sanos en Resonancia Magnética Cardíaca 3.0 Tesla. Relación con edad y sexo. Comparación con diferentes poblaciones

Reference values for T1 mapping in healthy adults at 3.0T. Relation to age and sex. Comparison with different populations

EZEQUIEL ESPINOSA¹, PATRICIA SFORZIN¹, ANDRÉS D'AMICO¹, LUCIANO DE STEFANO^{MTSAC, 1}, OSCAR MONTAÑA¹

RESUMEN

Introducción: El T1 *mapping* es una técnica que permite mejorar la caracterización tisular por resonancia magnética cardíaca (RMC), y posee creciente evidencia a su favor como herramienta de diagnóstico precoz y estratificación. Presentamos los resultados de la cuantificación del T1 nativo miocárdico en individuos sanos, estudiados en un campo de 3.0 T, a fin de proveer valores de referencia para el medio local.

Material y métodos: Se incluyeron 124 individuos consecutivos derivados a nuestro centro para realización de RMC, cuyos estudios resultaron normales. Se midió el T1 *mapping* en un eje corto medioventricular. Se analizaron los resultados según edad y sexo. Se incluyeron también 27 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, 11 con diagnóstico de miocardiopatía dilatada y 8 con amiloidosis cardíaca.

Resultados: Se analizaron 124 estudios. La media global de T1 *mapping* fue de $1220,7 \pm 21,2$ mseg. Redondeando a valores enteros, se consideró 1178-1263 mseg como "rango de normalidad" (p5-p95). Se observó un tiempo T1 ligeramente superior en mujeres. No hubo diferencias con respecto a la edad. Se observó una excelente reproducibilidad, evaluada por el coeficiente de correlación intraclase (0,97) y el método de Bland-Altman. Los valores de T1 *mapping* fueron significativamente superiores en los grupos de individuos portadores de miocardiopatía.

Conclusiones: Reportamos valores normales de T1 *mapping* nativo en una población adulta local. Los mismos son levemente mayores en mujeres, diferencia que no impresiona relevante desde el punto de vista clínico. Al comparar con individuos portadores de miocardiopatía hipertrófica, dilatada o con amiloidosis cardíaca, se obtuvo una muy buena discriminación. La variabilidad interobservador fue muy baja.

Palabras clave: Imágenes de Resonancia Magnética - Cardiomiocardiopatía Hipertrófica - Cardiomiopatía Dilatada - Amiloidosis - Técnicas de Imagen cardíaca

ABSTRACT

Background: T1mapping is a technique that improves tissue characterization by cardiovascular magnetic resonance (CMR), and there is growing evidence favoring its use as a tool for early diagnosis and stratification. We present the results of native myocardial T1 quantification in a 3.0 T field in healthy individuals, in order to provide local reference values.

Methods: A total of 124 consecutive adults with normal studies, referred to our center for CMR, were included in the study. T1 relaxation time was measured in a midventricular short axis slice, analyzing age and sex dependance. For comparison, 27 patients with hypertrophic cardiomyopathy, 11 with dilated cardiomyopathy and 8 with cardiac amyloidosis were also included.

Results: Mean global T1mapping of the 124 studies analyzed was 1220.7 ± 21.2 msec, and rounding to unity, 1178-1263 msec (p5-p95) was considered as "normal range". A slightly longer T1 time was observed in women and no differences were found with respect to age. Excellent reproducibility was obtained, evaluated by intraclass correlation coefficient (0.97) and Bland-Altman plot. T1 mapping values were significantly higher in both groups of individuals with cardiomyopathy.

Conclusions: We report normal values of native T1 mapping in a local healthy adult population. Times were slightly higher in women, a difference that was not considered clinically relevant. When comparing with individuals with hypertrophic or dilated cardiomyopathy, a very good discrimination was obtained between the 3 populations. The interobserver variability was very low.

Key words: Magnetic Resonance Imaging - Cardiomyopathy, Hypertrophic - Cardiomyopathy, Dilated- Amyloidosis - Cardiac Imaging Techniques

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:273-279. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20538>

Recibido: 16/05/2022 - Aceptado: 27/07/2022

Dirección para separatas: Ezequiel Espinosa - Belgrano 135 - B1704 Ramos Mejía Provincia de Buenos Aires, Argentina - E-mail: ezequiel.espinosa2@gmail.com

¹ DIM Centros de Salud.

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética cardiovascular (RMC), además de ser considerada actualmente el estándar de oro para la estimación de volúmenes cavitarios, provee diferentes técnicas de caracterización tisular, que le confieren una gran aplicabilidad para el diagnóstico y seguimiento de múltiples patologías cardiovasculares. (1) En particular, la cuantificación del tiempo de relajación T1 a “nivel pixel” (*T1 mapping*) posee un creciente cuerpo de evidencia a su favor en cuanto a utilidad clínica y reproducibilidad. El *T1 mapping* nativo se ha propuesto para la identificación de fibrosis miocárdica difusa (como complemento de la detección de fibrosis focal a través de las imágenes de realce tardío de gadolinio), edema, depósito de amiloide, sobrecarga de hierro y acumulación de lípidos (p.ej. en la enfermedad de Anderson-Fabry). (2) A fin de maximizar la precisión diagnóstica, es de vital relevancia establecer un estándar técnico, así como estudiar la relación de estas variables con la edad y el sexo, entre otras. Dado que el método de adquisición de las imágenes varía para cada compañía y modelo de escáner, no existen puntos de corte universales. Además, la mayoría de los trabajos publicados han utilizado escáneres con magnetos de 1.5T. La utilización de equipos de alto campo (3T) permitiría ganar resolución temporal y espacial, dada la ganancia de señal. (3)

En el presente trabajo presentamos los resultados de la cuantificación del T1 nativo miocárdico en individuos aparentemente sanos, estudiados en un campo de 3T, a fin de proveer valores de referencia para el medio local. Asimismo, se estudiaron pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía dilatada no isquémica (MCD) y amiloidosis cardíaca (AC) con el objetivo de valorar cómo se comporta el tiempo de relajación (T1) nativo en estas entidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico de corte transversal.

Población de estudio

Se incluyeron 124 individuos derivados a nuestro centro para realización de RMC, cuyo resultado fue considerado normal por dos investigadores independientes. Para ser considerado “normal” los individuos debían cumplir todos los siguientes criterios: a) no tener historia personal o familiar de enfermedad cardiovascular (CV); b) no tomar medicación crónica; c) encontrarse asintomáticos; d) presentar volúmenes cavitarios y motilidad regional biventricular conservada en la RMC; e) no presentar realce tardío de gadolinio patológico (se incluyeron 4 pacientes con realce focal, de escasa extensión, en zona de unión).

Paralelamente, se incluyeron 27 pacientes con diagnóstico de MCH, 11 con diagnóstico de MCPD y 8 pacientes con AC.

Estudio RMC

Se realizó en todos los casos una RMC en un resonador magnético de alto campo Philips Ingenia® V5 de 3.0T (Philips Healthcare, Best, Holanda), equipado con paquete cardíaco

avanzado incluyendo tecnología de *shimming* del campo magnético con radiofrecuencia (MultiTransmit). Se colocaron electrodos de carbono, no ferromagnéticos, para obtener imágenes gatilladas con el electrocardiograma (ECG). Se colocó sobre el tórax una antena de superficie de múltiples detectores. Las imágenes anatómicas axiales se obtuvieron con secuencia de sangre negra (T1-Single Shot TSE). Para las imágenes T1 y T2 Stir se utilizaron secuencias de turbo spin-echo. Las imágenes de cines se realizaron con secuencias Balanced-FFE. Las imágenes post contraste se obtuvieron luego de la infusión de 0,3 mmol/Kg de gadolinio y de ajustar el TI, con secuencias PSIR TFE. Para la obtención de las imágenes de T1 mapping se utilizó una secuencia Look-Locker modificada (MOLL), *balanced steady state precession*, requiriendo una apnea breve (aproximadamente 12 segundos). Se realizó en un solo corte de eje corto medioventricular, antes de la administración de contraste. Se programó con los siguientes parámetros: TE/TR/*flip-angle* (FA): 1.02 ns/2.2 ns, tamaño de vóxel $2 \times 2 \times 10$ mm, pasos de codificación de fase $n = 166$, 11 imágenes de tres inversiones (3 + 3 + 5) con pausas luego de tres latidos antes de la segunda y la tercera inversión y un *adiabatic pre-pulse*.

Análisis de las imágenes

Los análisis de rutina de la RMC se llevaron a cabo utilizando un *software* comercialmente disponible (ViewForum®, Extended Workspace, Philips Healthcare, Holanda), por dos investigadores independientes (LD y PS), un médico y una técnica radióloga, ambos con más de 5 años de experiencia en la adquisición de estudios de RMC. Los valores de T1 nativo del miocardio se cuantificaron colocando una “región de interés” (*ROI*, por su sigla en inglés) en forma conservadora a nivel septal, cuidando de no contaminar la medición con señal proveniente de la cavidad ventricular. En el caso de los individuos portadores de miocardiopatía, se colocó el *ROI* intencionalmente en segmentos que no tuvieran realce tardío de gadolinio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata 14.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos). La normalidad de las distribuciones se analizó a través de la inspección de histogramas y el gráfico de probabilidad normal, y también utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Se expresaron las variables categóricas como porcentajes, y las variables continuas como promedio \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil), según fuera apropiado. Para la comparación de dos o más variables con distribución normal se utilizaron las pruebas de t de Student y análisis unidireccional de la varianza (ANOVA con la prueba post-hoc Bonferroni), según correspondiera. Se exploraron las asociaciones por regresión lineal simple y multivariada. La variabilidad interobservador se analizó utilizando el método de Bland-Altman y el coeficiente de correlación intraclase.

Consideraciones éticas

El presente trabajo fue realizado acorde a las guías éticas internacionales vigentes para la realización de estudios con seres humanos, redactadas en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2013).

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de manera anónima y codificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

Al tratarse de un estudio no intervencional, con datos retrospectivos que surgen de la práctica habitual, no se consideró necesaria la firma de un consentimiento informado.

RESULTADOS

Población en estudio

Entre enero de 2018 y junio de 2020 se incluyeron 124 pacientes consecutivos cuyo estudio de RMC fue considerado normal. Además, en el mismo período, se identificaron 30 pacientes con diagnóstico de MCH y 14 pacientes con diagnóstico de MCPD; 3 estudios por grupo fueron descartados por mala calidad de las imágenes por lo que se incluyeron 27 y 11, respectivamente. Además, se incluyeron 8 pacientes con diagnóstico de AC.

Las características basales de los individuos se detallan en la Tabla 1a. Entre los individuos aparentemente sanos, hubo buena representación de los diferentes

grupos etarios (52 entre 18-39 años, 74 entre 40-59 años, 36 \geq 60 años) y sexo (49% mujeres).

El motivo más frecuente de solicitud de la RMC fue la presencia de extrasistolia ventricular frecuente (36%), seguido de sospecha de MCH/MCPD/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (35%). En la Tabla 1b se reportan los motivos con mayor detalle.

Los resultados de las RMC del grupo de pacientes sanos se detallan en la Tabla 1c.

Valores normales de T1 mapping. Relación con edad y sexo. Variabilidad interobservador

Los valores de T1 mapping mostraron una media global de $1220,7 \pm 21,17$ mseg. Tomando este valor como referencia y redondeando a la unidad, podríamos establecer

Tabla 1. Características basales de la población

1a.	n = 124
Edad, años	43 (RIC 36-56)
Sexo femenino	61 (49%)
Peso, kg	75 (\pm 15)
Talla, cm	168,5 (\pm 9,8)
SC (m ²)	1,86 (\pm 0,22)
1b. Motivo	n (%)
Arritmia ventricular frecuente	45 (36,3%)
Sospecha de MCH	29 (23,4%)
Sospecha de MCNC/DAVD	14 (11,3%)
Evaluación de volúmenes/FE	4 (3,23%)
Otro (valvulopatías/sospecha shunt intracardíaco/sospecha miocarditis/evaluación de la aorta/cambios en ergometría/otros)	32 (25,8%)
1c. Resonancia Magnética Cardíaca	
Ventrículo izquierdo	
VFD (ml)	145 \pm 28
VFS (ml)	52 \pm 14
VS (ml/lat)	94 \pm 17
FE (%)	64,7 \pm 4,89
Masa ventricular (g)	91 \pm 29,5
VFD indexado (ml/m ²)	78 \pm 12,6
VFS indexado (ml/m ²)	28 \pm 6,8
Masa ventricular indexada (g/m ²)	48 \pm 13,5
Ventrículo derecho	
VFD (ml)	159 \pm 35
VFS (ml)	66 \pm 19
VS (ml/lat)	93 \pm 18
FE (%)	59 \pm 4,9
VFD indexado (ml/m ²)	85 \pm 15,3
VFS indexado (ml/m ²)	35,1 \pm 8,7

SC= Superficie corporal; MCH= Miocardiopatía hipertrófica; MCNC= Miocardiopatía no compactada; DAVD= Displasia arritmogénica del ventrículo derecho; FE= Fracción de eyección; VFD= Volumen de fin de diástole; VFS= Volumen de fin de sístole; VS= Volumen sistólico.

1178-1263 mseg como “rango de normalidad” global (p5-p95). Los valores mínimo y máximo observados fueron 1169 y 1270 mseg, respectivamente.

En cuanto al sexo, se observó un T1 nativo ligera pero significativamente superior estadísticamente entre las mujeres: $1228,1 \pm 18,9$ vs. $1213,6 \pm 20,9$ mseg, $p = 0,0001$.

Si consideramos el rango p5-p95 como “rango de normalidad”, podríamos establecer rangos diferenciales: 1172-1255 mseg para los hombres y 1190-1266 mseg para las mujeres.

La variabilidad interobservador, evaluada a través del gráfico de Bland-Altman (Figura 1) mostró muy buena reproducibilidad. El test de correlación intraclassa mostró asimismo excelente correlación (0,97).

Comparación de valores de T1 mapping con individuos portadores de miocardiopatía

En la Tabla 2 se pueden observar los resultados de la estimación de T1 mapping en los diferentes grupos. Los valores nativos fueron significativamente superiores en los tres grupos de individuos portadores de miocardiopatía. Asimismo, la diferencia entre los individuos con MCH con respecto a los pacientes con MCPD o AC también fue estadísticamente significativa (diferencia de medias: -31,6; IC95 -60,4 a -2,8; $p = 0,03$, y -99,5; IC95 -138,3 a -60,7; $p < 0,00001$ respectivamente). La Figura 2 muestra los resultados en un gráfico de cajas.

En la Tabla 3 se detallan los resultados del análisis ROC, así como el rendimiento diagnóstico del punto de corte de T1 nativo propuesto inicialmente (1263 mseg). Considerando todos los diagnósticos alternativos en su conjunto, el punto de corte elegido mostró una sensibilidad de 71,74% y una especificidad de 97,6% (90,6% clasificados correctamente), y un área bajo la curva

(AUC) de 0,91 (Figura 3). Lógicamente, puntos de corte más elevados proveen mayor especificidad (>99% para 1270 mseg), mientras que puntos más bajos mejoran la sensibilidad (>80% para 1255 mseg).

DISCUSIÓN

En este estudio reportamos valores de normalidad de T1 nativo (T1 mapping pre-contraste) en población adulta local, utilizando un equipo de 3T. Asimismo se exploraron la posible asociación con edad y sexo, y se comparó con tres pequeñas muestras de pacientes portadores de miocardiopatía hipertrófica, dilatada o amiloidosis cardíaca.

El T1 nativo depende esencialmente de 3 factores (2): la composición del tejido (*ratio* volumen extracelular/volumen intracelular), el magneto utilizado (1.5 vs. 3.0 Tesla, son prácticamente los únicos utilizados en RMC) y su aislamiento, la secuencia utilizada (dependiente de la marca/modelo del equipo y del seteo de la secuencia). La determinación de este tiempo es reconocida como una herramienta muy útil en la identificación de miocardio normal, (4) y también se utiliza para diagnosticar, estratificar y monitorear el tratamiento de diferentes miocardiopatías (amiloidosis, miocarditis, Anderson-Fabry, entre otras). (5) La mayoría de los valores de referencia de T1 mapping derivan de estudios realizados con equipos de 1.5 T, por lo que consideramos importante aportar datos de nuestra experiencia con un magneto de 3T. Los valores de normalidad pueden variar ampliamente dependiendo del equipo y del ajuste de la secuencia, lo que resalta aún más la importancia de obtener valores locales de normalidad y revisarlos periódicamente.

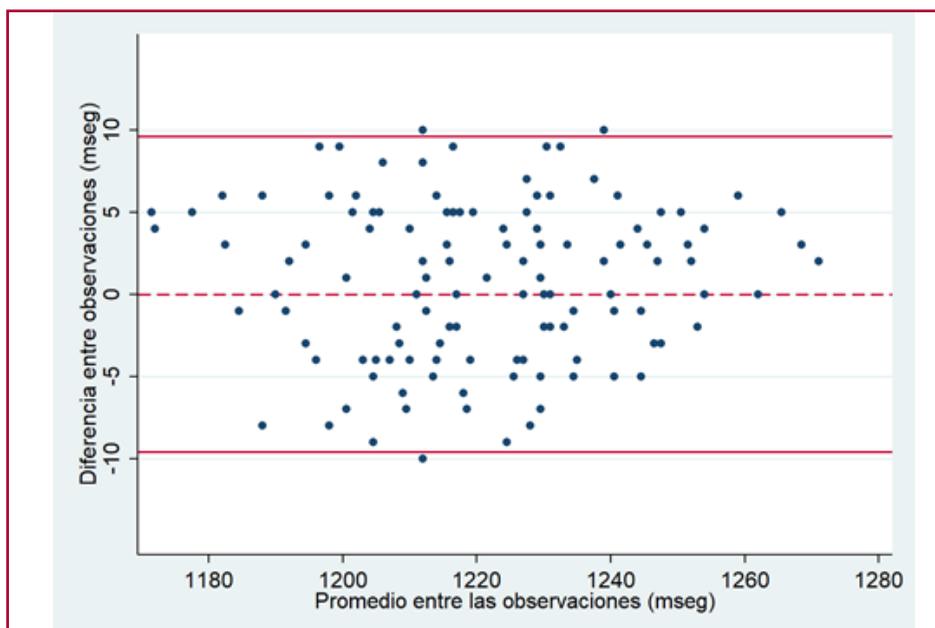
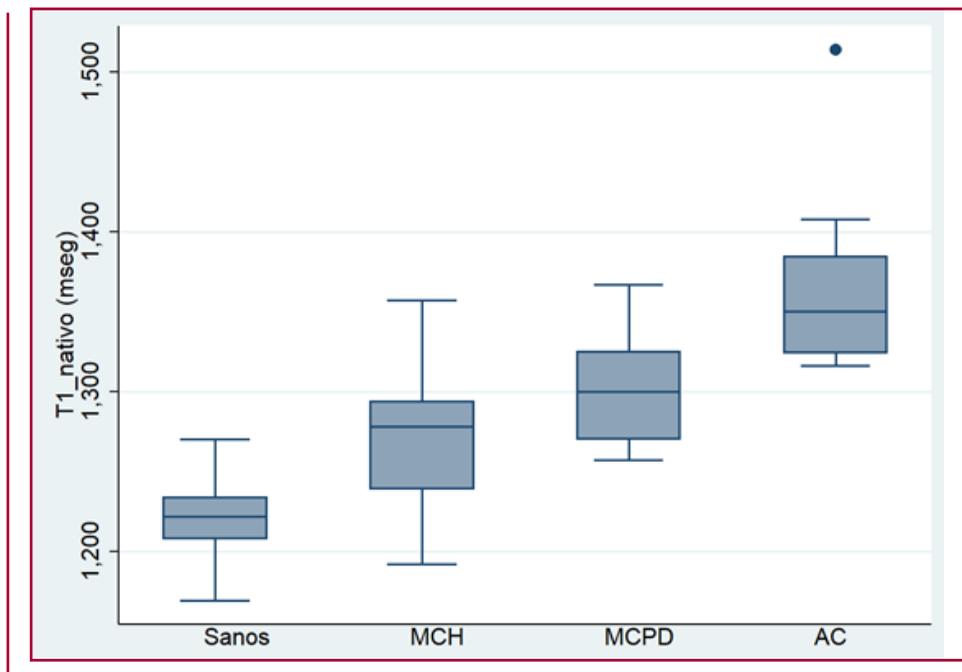


Fig. 1. Gráfico de Bland-Altman

Tabla 2. Comparación entre resultados obtenidos de la población aparentemente sana y los diferentes grupos de pacientes portadores de miocardiopatía.

	Sanos (n = 124)	MCH (n = 27)	MCPD (n = 11)	AC (n = 8)	p
T1 nativo	1220,7 ± 21,17	1268,9 ± 41	1300,5 ± 36,1	1367,8 ± 65,8	<0,00001

Fig. 2. Gráfico de cajas con las mediciones de T1 mapping nativo de las diferentes poblaciones. MCH = miocardiopatía hipertrófica; MCPD = miocardiopatía dilatada; AC=amiloidosis cardiaca**Tabla 3.** Rendimiento del punto de corte superior propuesto (1263 mseg) en la discriminación de las poblaciones portadoras de miocardiopatía versus la población aparentemente sana. Para estimar "Total" se consideraron todos los pacientes portadores de miocardiopatía como un único grupo.

	Media (DE)	Sensibilidad	Especificidad	ABC ROC (IC95%)
MCH	1268,9 (41)	55,56%	97,58%	0,85 (0,75-0,956)
MCPD	1300,5 (36,1)	90,91%	98,39%	0,995 (0,959-0,9998)
AC	1367,8 (65,8)	100%	97,58%	1
Total	–	71,74%	97,6%	0,911 (0,85-0,98)

ABC: área bajo la curva. DE: desviación estándar

En consonancia con algunos trabajos publicados previamente, (4) el T1 nativo a 3T es leve pero significativamente superior en mujeres que en hombres. No se encontró relación entre las categorías de edad y el valor de T1.

En comparación con otros estudios publicados utilizando equipos de 3T, solo Roy y col. (6) usaron el mismo equipo que el nuestro (Philips Ingenia® V5). En su trabajo la media fue de 1162 ± 81 ms. En un modelo diferente (Philips Achieva® TX), y con una muestra de 30 individuos, Puntmann y col. reportaron valores de

T1 más cercanos a los obtenidos en un equipo de 1.5T (1070 ms ± 50 ms). (7)

Similares diferencias se observaron entre los estudios publicados con equipos Siemens: Liu y col., con un S.Avanto® y una muestra de 80 individuos reportaron una media de 1230 ± 50 ms: (8) mientras que von Knobelsdorff-Brenkenhoff y col., (9) en un S. Magnetom Verio® encontraron valores medios de 1159 ± 41 ms.

Esta variabilidad podría explicarse por la técnica utilizada: *seteo* de la secuencia, corte obtenido (eje corto medioventricular vs. ejes largos o combinaciones) y

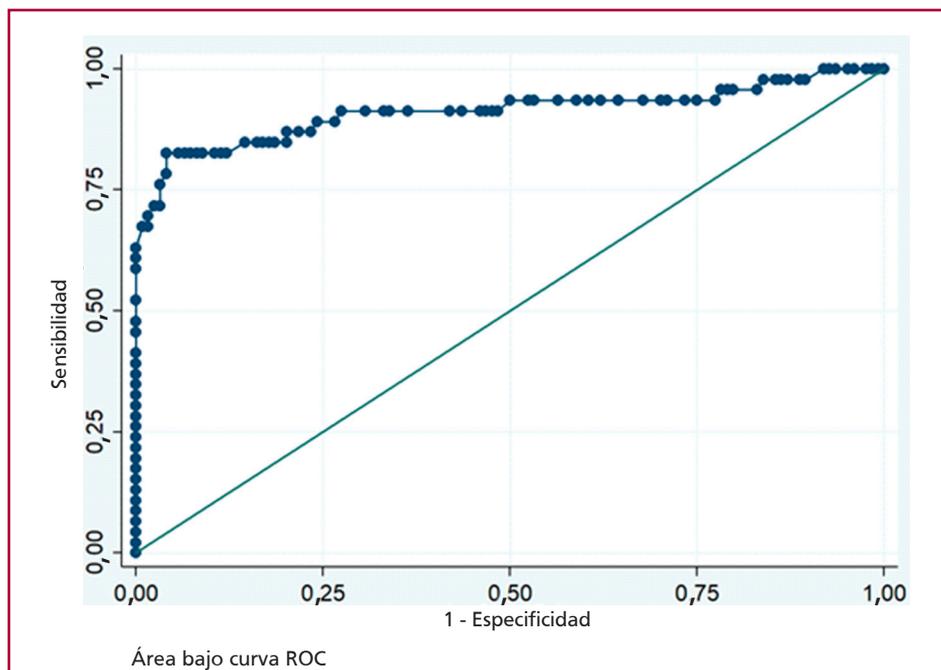


Fig. 3. Curva ROC con análisis de todos los diagnósticos de miocardiopatía en su conjunto. La discriminación con respecto a la población sana fue excelente (ABC ROC = 0,911)

ubicación de la región de interés (septal vs. promedio de todos los segmentos).

Por otro lado, en relación con la diferencia en el valor medio según sexo biológico, este hallazgo no ha sido consistente en los diferentes trabajos. Algunos grupos lo reportaron, (6) mientras que otros no encontraron diferencias significativas. (8) Algo similar ocurre en los estudios con equipos de 1.5T, estudios como el MESA (10) o el de Pienchik y col. (11) observaron un valor de T1 ligeramente superior en mujeres; mientras que Dabir y col., (12) no observaron diferencias.

Con respecto a la edad, si bien tanto nosotros como otros grupos no observamos diferencias, algunos otros estudios demostraron un incremento del valor del T1 nativo con la edad, especialmente en hombres tanto a 3T (6) como a 1.5T. (13-15) Si bien se podrían considerar dos puntos de corte diferentes según sexo biológico (1266 msec para mujeres y 1255 msec para hombres), consideramos que los datos son preliminares y necesitarían de validación prospectiva. En este trabajo se usó un punto de corte global (1263 msec) y la discriminación de individuos sanos vs. portadores de miocardiopatía fue muy buena.

Considerando que el *T1 mapping* por sí solo no es criterio diagnóstico específico para prácticamente ninguna condición, y que la diferencia observada entre hombres y mujeres no impresiona clínicamente relevante, los autores consideran que es preferible

priorizar la simplicidad de utilizar un mismo punto de corte para ambos sexos.

En cuanto a la reproducibilidad, hemos reportado la variabilidad interobservador, la cual demostró ser marginal, similar a lo publicado. (16)

Este estudio presenta algunas limitaciones a considerar: se trata de un estudio unicéntrico, que utilizó una única secuencia en un grupo de individuos de etnia caucásica, de moderado tamaño. En segundo lugar, si bien los participantes cumplen criterios de “aparentemente sanos”, al no tratarse de voluntarios podríamos haber incurrido en un sesgo de selección y/o haber inadvertidamente incluido algún individuo portador de miocardiopatía no evidente (al ser un estudio de corte transversal, no se disponen de datos del seguimiento). Por último, no se dispuso de la posibilidad de realizar una medición de hematocrito en el momento del estudio, lo que no nos permitió estimar la fracción de volumen extracelular.

CONCLUSIONES

En este estudio reportamos valores normales de *T1 mapping* nativo en una población adulta local. Los mismos parecen tener relación con el sexo (levemente mayor en mujeres) pero no con la edad. Esta diferencia entre sexos no impresiona relevante desde el punto de vista clínico. Se realizó una comparación con individuos

portadores de miocardiopatía hipertrófica, dilatada y amiloidosis cardíaca, obteniéndose una muy buena discriminación entre las poblaciones. En cuanto a su reproducibilidad, la variabilidad interobservador fue muy baja, siendo estimada por un médico y una técnica radióloga experimentados.

Declaración de Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención económica como financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, et al. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:76. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00682-4>
- Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
- Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:27. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-27>
- Yang MX, Luo HB, Liu JK, Li XM, Wang CH, Shi K, Ren J, Zhou P. Prognostic value of non-contrast myocardial T1 mapping in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2022 <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10191-w>
- Golukhova E, Bulaeva N, Alexandrova S, Gromova O, Berdibekov B. Prognostic Value of Characterizing Myocardial Tissue by Cardiac MRI with T1 Mapping in HFpEF Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11:2531. <https://doi.org/10.3390/jcm11092531>
- Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:72. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0371-5>
- Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:475-84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.08.019>
- Liu CY, Bluemke DA, Gerstenblith G, Zimmerman SL, Li J, Zhu H, et al. Reference values of myocardial structure, function, and tissue composition by cardiac magnetic resonance in healthy African-Americans at 3T and their relations to serologic and cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2014;114:789-95. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.007>
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Was-smuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:53. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-53>
- Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1280-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.078>
- Piechnik SK, Ferreira V, Lewandowski AJ, Ntusi N, Sado D, Maestrini V, et al. Age and gender dependence of pre-contrast T1-relaxation times in normal human myocardium at 1.5T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:221. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-s1-p221>
- Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0069-x>
- Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0111-7>
- Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J* 2012;33:1268-78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ her481>
- Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:16. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-16>
- Roujol S, Weingartner S, Foppa M, et al. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. *Radiology* 2014;272:683-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140296>