

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen

Vierdimensionale Fluss-MRT der Arteria pulmonalis -Validierung und Fehlerquantifizierung an einem 3T-Scanner mit gesunden Probanden und Phantom

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

1. Berichterstatter:Prof. Dr. med. Alex Frydrychowicz

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Franz Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung:17.06.2020Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 17.06.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1 Einleit	ung und Fragestellung	1
1.1 Einle	eitung	1
1.2 Puln	nonale Hypertonie	2
1.2.1	Definition	2
1.2.2	Epidemiologie	3
1.2.3	Klinische Symptomatik	4
1.2.4	Anatomie und Pathologie	5
1.2.5	Diagnostische Methoden	6
1.2.5	1 Diagnostischer Goldstandard	6
1.2.5	2 Nicht-invasive diagnostische Untersuchungen	7
1.3 4D-F	luss MRT	13
1.3.1	Entwicklung der PC-MRT	13
1.3.2	Prinzip der PC-MRT	14
1.3.3	Möglichkeiten der PC-MRT	17
1.3.4	Fehlerquellen der 4D-Fluss MRT	18
1.4 Frag	estellung	22
2 Materi	al und Methoden	23
2.1 Stud	iendesign	23
2.1.1	Studienkollektiv	23
2.1.2	Durchführung der Untersuchung	23
2.1.3	MRT-Sequenzen	25
2.2 Date	nanalyse	28
2.2.1	4D-Analyse	31
2.2.2	2D-Analyse	33
2.2.3	Phantom Analyse	33
2.2.4	Rechtsherzvolumetrie	33
2.2.5	Conservation of Mass-Analyse	34
2.2.6	Untersuchung der altersabhängigen Unterschiede	34
2.3 Stati	stische Auswertung	35
2.3.1	Bland-Altmann-Test	35
2.3.2	Interobserver-Vergleich der Rechtsherzvolumetrie	36
2.3.3	Students T-Test	36
3 Ergeb	nisse	38
3.1 Stud	ienkollektiv	38
2.3.3 3 Ergeb 3.1 Stud	Students T-Test nisse ienkollektiv	

I

	3.2	Primär	re Studienziele	40
	3	8.2.1	Validierung der 4D-Fluss MRT	40
		3.2.1.1	4D-Daten	40
		3.2.1.2	Vergleich 4D vs. 2D	41
	3.3	Sekun	däre Studienziele	46
	3	3.3.1	Vergleich mit der CMR	46
	3	3.3.2	Interobserver-Vergleich	47
	3	3.3.3	Conservation of Mass-Analyse	48
	3	3.3.4	Untersuchung der altersabhängigen Unterschiede	49
4	0	Diskuss	ion	52
	4.1	Primär	re Studienziele	53
	4.2	Sekun	däre Studienziele	59
	4.3	Potenz	zial der 4D-Fluss MRT in der klinischen Diagnostik	60
	4.4	Limita	tionen und Lösungsansätze	62
5	Z	usamm	nenfassung	65
6	6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 66			
	6.1	Abbild	lungsverzeichnis	66
	6.2	Tabell	enverzeichnis	67
7	L	iteratu	rverzeichnis	ш
8	3 Anhänge XIII			XIII
9	9 Danksagung XXI			
1	0	Leben	slauf	XXII

Abkürzungen

2D	zweidimensional	PAH	Pulmonal arterieller
4D	vierdimensional (zeitlich		Hypertonus
	aufgelöster 3D Datensatz)	PAP	Pulmonal arterieller Druck
A./Aa.	Arteria/Arteriae	PC	Phasenkontrast
AT	Akzelerationszeit	PCWP	pulmonary capillary wedge
BA-Analyse	Bland-Altmann-Analyse		pressure
BFV	Backward Flow Volume	PH	pulmonale Hypertonie /
BMI	Body-Mass-Index		pulmonaler Hypertonus
CMR	kardiale	Q _{mean}	durchschnittliches
	Magnetresonanztomographie		Flussvolumen pro Zeit
СОМ	Conservation of Mass	ROI	Region of Interest
СО	cardiac output	RPA	rechte Pulmonalarterie
СТ	Computertomographie	sPAP	systolischer pulmonal
CTEPH	chronisch thrombembolische		arterieller Druck
	Pulmonale Hypertonie	SRV	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
DECT	dual energy-CT	bTFE	balanced Turbo Field Echo
EDV	Enddiastolisches Volumen	SV	Schlagvolumen
EKG	Elektrokardiographie	TE	Echozeit
ESV	Endsystolisches Volumen	TR	Repetitionszeit
FFV	Forward Flow Volume	TRV	Trikuspidalklappen-
FOV	Field of View		Regurgitationsgeschwindigkeit
HRST	Herzrhythmusstörungen	TTE	transthorakale
HZV	Herzzeitvolumen		Echokardiographie
k	korrigiert	V./Vv.	Vena/Venae
LPA	linke Pulmonalarterie	Venc	velocity encoding
max.	maximal		(Geschwindigkeitskodierung)
min.	minimal	V _{max}	maximale Geschwindigkeit
MPA	Truncus pulmonalis		
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller		
	Druck		
MRT	Magnetresonanztomographie		

n Anzahl

PA Pulmonalarterie

1.1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat in den letzten Jahrzenten einen großen Stellenwert in der klinischen Diagnostik erlangt. Seit den 90er Jahren hat sich die Magnetresonanz-Angiographie zur Darstellung der Gefäße etabliert (Bongartz, 1995). Große Vorteile ergeben sich bei Erkrankungen, die bis dato nur mit invasiven diagnostischen Methoden diagnostiziert werden konnten. Eine dieser Erkrankungen ist die pulmonale Hypertonie (PH), bei deren Diagnostik die Vorteile der MRT deutlich werden.

Die PH mit ihren fünf Untergruppen ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit unspezifischen Symptomen. Eine Vielzahl an nicht-invasiven, diagnostischen Untersuchungen ist bereits im klinischen Alltag etabliert. Diese sind jedoch nicht universell einsatzbar, da sie im Einzelnen eine geringe Spezifität aufweisen und nur komplementär angewandt eine Charakterisierung der PH ermöglichen (Hoeper et al., 2017).

Der diagnostische Goldstandard ist die Rechtsherzkatheterisierung, eine invasive diagnostische Methode mit potentiell erheblichen Risiken (Hoeper et al., 2006). Weniger komplikationsbehaftet hingegen sind nicht-invasive Untersuchungen, wie zum Beispiel die Dopplersonographie, die den Rückstrom an der Trikuspidalklappe abbildet und eine Einschätzung über die Schwere der PH und die Notwendigkeit einer anschließenden diagnostischen Rechtsherzkatheterisierung indiziert. Bei diesen Untersuchungen ist eine intrinsische Messung des Drucks der Pulmonalarterie und -Vene nicht möglich. Zudem sind nicht-invasive Methoden sowohl stark vom Untersucher als auch vom Patienten abhängig (Galie et al., 2016).

Um den meist schwer erkrankten Patienten und Patientinnen (für die bessere Lesbarkeit wird in der folgenden Arbeit nur die männliche Form erwähnt) mit erheblichen Symptomen und physischen Einschränkungen risikobehaftete Untersuchungsmethoden oder langwierige diagnostische Abläufe ersparen zu können, braucht es ein Verfahren, dass die Vorteile beider oben genannter

Verfahren bündelt. Es ist also von Bedeutung, ein Messverfahren zu etablieren, welches nicht-invasiv ist und gleichzeitig eine spezifische Aussagekraft hat.

Eine neue Methodik müsste, um als klinisches Diagnosekriterium dienen zu können, die Qualitäten anderer Untersuchungen vereinen, valide Werte erfassen und untersucherunabhängig reproduzierbar sein. Die 4D-Fluss MRT ermöglicht eine zeitaufgelöste dreidimensionale Bildgebung des Blutflusses im Herz und in Gefäßen sowie die Analyse der quantitativen und qualitativen Flusseigenschaften (Markl et al., 2012). Im Gegensatz zu nicht-invasiven diagnostischen Methoden, die erst in Zusammenschau einzelner Befunde entscheidend für die Diagnostik der PH sind, bietet die 4D-Fluss MRT eine nicht-invasive und gleichzeitig intrinsische Darstellung der Hämodynamik im Gefäßsystem selbst. Mit dieser könnte es gelingen, die bestehenden diagnostischen Einschränkungen in der PH-Diagnostik zu verringern.

1.2 Pulmonale Hypertonie

1.2.1 Definition

Die PH ist definiert durch einen über der Norm erhöhten arteriellen Druck im Lungenkreislauf mit oder ohne Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Der PH ist definiert als ein in Ruhe ermittelter mittlerer Druck von \geq 25 mmHg. Diese Definition beschreibt an sich nur einen hämodynamischen Zustand und ist streng genommen kein Krankheitsbild (Simonneau et al., 2013).

Die Ursachen der PH sind vielzählig, neben den genannten sind weitere Parameter entscheidend für die Charakterisierung. Die Genese der PH ist maßgebend für die Klassifikation, die sich in fünf Untergruppen unterteilt (siehe Abbildung 1) und in Nizza 2013 festgelegt wurde (Simonneau et al., 2013). Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) gehört zur ersten der fünf Subgruppen und ist mit einer mittleren Überlebensrate von 2,8 Jahren ohne Therapie eine lebensbedrohliche Erkrankung (Haeck und Vliegen, 2014; Pennell et al., 2004; Rosenkranz et al., 2016). Um beispielsweise die Diagnose einer PAH zu stellen, müssen nicht nur definierte hämodynamische Parameter erfüllt sein, sondern auch der Ausschluss anderer Ursachen einer präkapillaren PH erbracht werden (Hoeper et al., 2017).



Abbildung 1: Untergruppen der pulmonalen Hypertonie (PH).

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease), CTEPH = chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal arterieller Hypertonus.

1.2.2 Epidemiologie

In Großbritannien liegt die Prävalenz der PH bei 67 pro 1 Mio. Einwohner. Die Mortalität in den USA liegt bei 4,5 bis 12,3 pro 100.000 Einwohner. Auch die Inzidenz der einzelnen Untergruppen der PH hat eine ungleiche Verteilung. Die meisten Patienten mit einer PH haben diese aufgrund einer Linksherzerkrankung, wohingegen sich bei den wenigsten Patienten eine PAH als Ursache der PH finden lässt (Galie et al., 2016).

Hoeper et al. konnten zeigen, dass die Prävalenz vom Alter der Patienten mit PH abhängig ist. Insgesamt sind ca. 1% der globalen Bevölkerung betroffen und ab einem Alter von 65 Jahren 10% (Hoeper, Humbert, et al., 2016). Betrachtet man die durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in den USA und europäischen Ländern, lag die Überlebenswahrscheinlichkeit 1981-85 nach einem Jahr noch bei 68% und nach drei Jahren bei 48% (D'Alonzo et al., 1991; Rich et al.,

1987). Nach Etablierung der ersten weltweiten Klassifikation 1998 in Frankreich (Simonneau et al., 2004) besserte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den Jahren 1998 bis 2012 nach einem Jahr um 86-93% und nach drei Jahren um 55-77% (Hoeper, Humbert, et al., 2016). Die Daten wurden in verschiedenen Registern unterschiedlicher Länder Nordamerikas und Europas erfasst. Nach der Einführung der aktualisierten Klassifikation im Jahr 2013 (Simonneau et al., 2013) betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 2014 in Deutschland nach einem Jahr 92% und nach drei Jahren 68% (Hoeper, Huscher, et al., 2016). Zwar sind Registerarbeiten nicht absolut zu vergleichen, da die einzelnen Register bezüglich ihrer Kriterien variieren, dennoch zeigt sich, dass sich das Outcome der Patienten tendenziell verbessert hat. Jedoch stellt sich die Frage, ob eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach drei Jahren von 68% auf eine Optimierung der Klassifikation, der diagnostischen Leitlinie und der neuen Therapieoptionen zurückzuführen ist. Ansatzpunkte in der Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten sind eine bessere Diagnose und Kontrolluntersuchungen der Patienten. Eine französische Studie zeigte 2006, dass sich mehr als 75% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in einem späten Stadium der Erkrankung befanden (Humbert et al., 2006). Es wird vermutet, dass sich mit früheren Diagnosen die Behandlungsergebnisse der Patienten verbessern ließen, was einen Überlebensvorteil der Patienten ermöglichen könnte (Awdish und Cajigas, 2016).

1.2.3 Klinische Symptomatik

Oft bleibt die Erkrankung bei Patienten mit PH lange unerkannt und eine Diagnose erfolgt erst im späten Krankheitsstadium. Grund dafür sind die eher unspezifischen Symptome und die in frühen Stadien asymptomatischen Verläufe. Durch Belastung hervorgerufene Luftnot, schnelle Ermüdbarkeit, Schwindel und Angina pectoris-Beschwerden sind mögliche Symptome. Bei Rechtsherzbeteiligung sind Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz charakteristisch, wie zum Beispiel beidseitige Knöchelödeme. Sehr späte Manifestationen können Leberhautzeichen oder Trommelschlägelfinger sowie Uhrglasnägel vor dem Hintergrund einer chronischen Hypoxie sein (Galie et al., 2016).

1.2.4 Anatomie und Pathologie

Die morphologischen und hämodynamischen Veränderungen im Herzkreislaufsystem, die sich aus den pathologischen Veränderungen ergeben, sind ein wichtiger Baustein in der Diagnostik der PH. Die Erhöhung des intravasalen Drucks und des Gefäßwiderstands im pulmonalarteriellen System kann bei der PH primär oder sekundär auftreten. Die dadurch resultierenden kompensatorischen Mechanismen des rechten Ventrikels können, je nach Progression der Grunderkrankung sowie Alter und Geschlecht der Patienten, lange asymptomatisch bleiben (Rosenkranz und Rich, 2012).

Verschiedene aufeinanderfolge Mechanismen führen pathophysiologisch zu dem Gesamtbild einer Rechtsherzinsuffizienz. Auf molekularer Ebene gibt es verschiedene Stimuli, die über längere Zeit zu einem reaktiven Umbau der pulmonalen Gefäße führen ("Remodeling"). Die Gefäßwand versteift sich und das Strömungsverhalten ändert sich. Die resultierende verminderte Anreichung des Blutes mit Sauerstoff führt durch den Euler-Liljestrand-Effekt zu einer Vasokonstriktion der Gefäße im Lungenkreislauf (Bals und Vogelmeier, 2006). Da der Widerstand im Gefäßsystem erhöht ist, muss das rechte Herz eine höhere Pumpleistung aufwenden, um ein normales Herzzeitvolumen aufrecht erhalten zu können. Durch den erhöhten Druck im pulmonalarteriellen Gefäßsystem folgt eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe mit einem vermehrten Rückstrom. Dieser ist beispielsweise als erhöhte Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TRV) abschätzbar. Aufgrund des erhöhten transvalvulären Rückwärtsflusses kommt es zu einem erhöhten rechtsventrikulären Druck. Der rechte Ventrikel muss eine höhere Pumpleistung aufbringen, was in einer rechtsventrikulären Hypertrophie resultiert. Es entsteht das so genannte Cor pulmonale. Die pathologischen Veränderungen der Morphologie und des Strömungsverhaltens lassen sich darstellen und auch quantitativ erfassen und bilden somit einen wichtigen Bestandteil in der Diagnostik der PH (Hoeper et al., 2017; Peacock et al., 2014; Rosenkranz, 2006; Rosenkranz und Rich, 2012).

1.2.5 Diagnostische Methoden

Die Charakterisierung der PH im Rahmen der Diagnostik ist umfangreich und bietet vielzählige, komplementäre Untersuchungen. Dieses Kapitel soll einen Überblick über die diagnostischen Stärken und Einsatzbereiche der einzelnen Methoden verschaffen. Beispielhaft werden charakteristische Eigenschaften genannt, um einen Eindruck zu verschaffen und später die Vorzüge der 4D-Fluss MRT zu verdeutlichen.

1.2.5.1 Diagnostischer Goldstandard

Bei Verdacht auf eine PH sind leitliniengerecht mehrere Untersuchungen unumgänglich, um diesen zu verifizieren und wichtige Differentialdiagnosen ausschließen zu können (Galie et al., 2016). Aktuelle Leitlinien geben Aufschluss über ein suffizientes Diagnosemanagement. Dabei ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, als krankheitsdefinierende Untersuchung, zur intravasalen Messung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (PAPm) von zentraler Bedeutung und der aktuelle Goldstandard. 1956 erhielt Werner Forßmann, ein Berliner Mediziner, zusammen mit Cournand und Richards den Nobelpreis für die Erfindung der ursprünglichen Methodik, die im Laufe der Zeit einer ständigen Weiterentwicklung und Optimierung unterlag (Bourassa, 2005). Heutzutage wird ein Ballonkatheter, der Swan-Ganz-Katheter verwendet, der über eine Venenpunktion am rechten Arm, der Leiste oder der Halsvene in das venöse System bis in die rechte Herzkammer beziehungsweise den Truncus Pulmonalis (Main pulmonary artery = MPA) eingeführt wird. Diese Technik ermöglicht die Ermittlung des pulmonalarteriellen Drucks (PAPm), des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, PCWP) und des Herz-Zeit-Volumens (HZV). Die PH kann hämodynamisch in zwei Formen unterteilt werden, eine prä- und postkapilläre PH. Die Krankheitsbilder der Gruppen 1, 3, 4 und 5 sind ursächlich für eine präkapilläre PH und die der Gruppe 2 (Linksherzerkrankung) für eine postkapilläre Hypertonie (vergleiche Abbildung 1).

Abhängig vom Untersucher können Ergebnisse variieren und die Methodik fehlerhaft ausgewertet werden. Potentiell können erhebliche Komplikationen auftreten (Rosenkranz et al., 2011).

Hoeper et al. zeigten 2006 in einer Multicenter Studie mit pro- und retrospektiv erhobenen Daten von 7218 Patienten, die sich einer elektiven Rechtsherzkatheterisierung unterzogen, dass eine Mortalität von 0,055% bestand und es bei 1,1% der durchgeführten Untersuchungen zu schwerwiegenden Komplikationen kam. Hier sind vor allem Verletzungen angrenzender Organe, Infektionen und Blutungen zu nennen (Hoeper et al., 2006).

Auch Galie et al. belegten, dass Morbidität und Mortalität dieser invasiven Untersuchungsmethode, die in Fachzentren durchgeführt wurde, gering waren (1,1% und 0,055%) (Galie et al., 2016).

1.2.5.2 Nicht-invasive diagnostische Untersuchungen

Eine Vielzahl verschiedener Diagnostika beispielsweise wie Lungenfunktionsdiagnostik, Elektrokardiographie transthorakale und Echokardiographie ergeben in Zusammenschau eine nicht-invasive Diagnostik der PH. Sie haben im Einzelnen ihre Stärken und sind ergänzend zueinander spezifisch, auch wenn sie isoliert betrachtet oft von geringer Spezifität für die Diagnostik der PH sind (Hoeper et al., 2013). Hierbei ist die Echokardiographie, als Eingangsuntersuchung für die Diagnostik, eine Schlüsselrolle zuzuweisen und wird im folgenden Unterpunkt näher erläutert.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der unterschiedlichen, weniger risikobehafteten und nicht-invasiven Untersuchungen haben einen großen Stellenwert in der Diagnosefindung und auch Charakterisierung der PH, wobei die Diagnose der PH alleinig anhand eines pathologischen mPAP gestellt wird. Eine Messung ist bisher durch direkte nur invasive Methoden, der Rechtsherzkatheterisierung, möglich (Hoeper et al., 2013). Für die Patienten ist die Vielzahl an klinischen Untersuchungen ein langer Weg bis zur Diagnosefindung, was mit einer höheren Belastung einhergeht und zu einem späteren Therapiebeginn führt.

Laborchemische Tests

Laborchemischer Parameter für eine vorliegende Rechtsherzbelastung sind Troponin T, B-type natriuretic peptide (BNP) und N-terminales Pro-BNP (NT-Pro-BNP). Der Marker wird vor allem zur Diagnostik und Abschätzung der Prognose und des Therapieerfolgs bei der PH eingesetzt (Rosenkranz, 2006).

Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie gehört zu den Basisuntersuchungen in der Diagnostik der PH. Pathologische Veränderungen im Ruhe-EKG lassen sich zu 83% bei Patienten, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind, bestimmen. Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie sind durch verschiedene elektrokardiographische Veränderungen auszumachen, die meist mit einer Verlagerung der Herzachse einhergehen (Olschewski et al., 2007).

Röntgenthorax

Im Röntgenthorax können sich pathologische Veränderungen, bedingt durch eine pulmonale oder kardiale Grunderkrankung, darstellen, diese zeigen jedoch nur eine gering Sensitivität und Spezifität und müssen nicht zwangsläufig vorhanden sein. Hinweise für eine PH sind ein vergrößertes rechtes Herz, eine Dilatation der zentralen PA sowie Kalibersprünge der Gefäßzeichnung in der Lungenperipherie (Galie et al., 2016).

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie erlaubt die Darstellung des Herzens mit der Ein- und Ausstrombahn über die V. cava inferior und die Pulmonalklappe im bewegten Bild. Bei dem Verdacht auf eine PH sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden, da eine PH-Diagnose abgeleitet werden kann und sich entscheidende Schlüsse aus dem Befund der transthorakalen Echokardiographie ziehen lassen. Die Echokardiographie alleine reicht zur abschließenden Behandlungsentscheidung nicht jedoch anhand aus, kann der Vortestwahrscheinlichkeit die Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung gestellt werden. Die Empfehlungsklassen IIa (mit Risikofaktoren für PAH oder CTEPH) und weiterführende sprechen sich für eine Diagnostik inklusive einer Rechtsherzkatheteruntersuchung aus (Galie et al., 2016).

Die kontinuierliche Rückwirkung des erhöhten Drucks in der PA auf das rechte Herz hat eine Veränderung der Flusseigenschaften und Strukturen als Konsequenz (Galie et al., 2016).

Mit der "continuous wave" (cw)-Doppler-Funktion ist die Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TRV) messbar (siehe

Tabelle 1). Dadurch kann der rechtsventrikuläre Druck abgeschätzt und die Diagnose mit hoher Sensitivität und Spezifität gestellt werden (Olschewski et al., 2007).

Spitzengeschwindigkeit des Rückflusses über der Trikuspidalklappe [m/s]	Sonstige echokardiographische Anzeichen einer PH	Wahrscheinlichkeit einer PH an Hand echokardiographischer Diagnostik	
≤2,8 oder nicht messbar	Nein	Niedrig	
≤2,8 oder nicht messbar		Mittel	
2,9-3,4	Nein		
2,9-3,4	Ja		
>3,4	Nicht erforderlich	Hoch	

Tabelle 1: Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mit TTE bei symptomatischen Patienten. Modifiziert nach Galie et al., 2016.



Morphologiscie verangerungelDurchmesser > 25 mm Echokardiographie erfassen, diese sind zum Beispiel ein im Verhältnis zum linken Ventrikel dilatierter und hypertropher rechter Ventrikel mit paradoxer Septumbewegung, ein frühdiastolischer pulmonaler Rückfluss, eine Dilatation der V. cava inferior und ein erweiterter rechter Vorhof (Mewis et al., 2006). Weitere morphologische Veränderungen können wichtige Hinweise auf die Ursache einer PH geben. Größe und Funktion des linken Ventrikels können gegebenenfalls auf eine linksventrikuläre Erkrankung oder ein Klappenvitium hindeuten. Allerdings ist die Echokardiographie wenig standardisiert sowie stark anwenderabhängig und birgt somit einige Fehlerquellen (Hoeper et al., 2010).

Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie und Computertomographie

Die Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie ist die leitliniengerechte Standarddiagnostik zum Ausschluss einer chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), eine weitere Unterform der PH. Die

Lungenperfusions- und Ventilationsszintigraphie hat eine diagnostische Aussagekraft zur Charakterisierung der CTEPH mit einer Sensitivität von 96%-97,4% und einer Spezifität von 90%-95% (Tunariu et al., 2007). Sie wird jedoch häufig durch die CT ersetzt, da diese eine bessere Evaluation der kardiopulmonalen Strukturen zulässt (Masy et al., 2018).

Mit der dual energy-CT (DECT), die in Zentren verfügbar ist, lassen sich anhand von Jodkarten regionale Perfusionsausfälle ohne zusätzliche Strahlen- und Kontrastmittelbelastung abbilden. Die diagnostische Aussagekraft der DECT bei der CTEPH ist vergleichbar mit der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (Sensitivität: 100%; 97% (Dournes et al., 2014; Masy et al., 2018) und Spezifität: 92%; 86% (Dournes et al., 2014; Masy et al., 2018)). Die diagnostische Genauigkeit ist bei der DECT mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% gegeben (Masy et al., 2018).

Daneben bietet die CT-Angiographie eine Beurteilung des pulmonalen Gefäßsystems mit dem Lungenparenchym und gleichzeitig der Ventrikel (Galie et al., 2016). Diese hat zwar ihren Stellenwert in der Diagnostik der akuten Lungenarterienembolie, ist jedoch mit einer geringeren Sensitivität in Bezug auf die Diagnostik der CTEPH limitiert (Sensitivität von 51,3% und einer Spezifität von 99,3%) (Tunariu et al., 2007). Vor allem strukturelle Parenchymveränderungen des Lungengewebes, die bei der Gruppe 3 der PH zu finden sind, lassen sich durch die CT eruieren (Simonneau et al., 2013).

Kardiale Magnetresonanztomographie

Eine Methode, die nicht-invasiv ist, sowohl eine hohe Reproduzierbarkeit als auch Auflösung hat und ohne Strahlenbelastung auskommt, ist die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR). Die Cine-bTFE-Sequenzen (balanced Turbo Field Echo) ermöglichen eine dreidimensionale Bildgebung der Morphologie, Pumpleistung und Bewegung des Herzens während der Systole und Diastole. Aufgrund der standardisierten Sequenzen ist, im Vergleich zur TEE, eine hohe untersucherunabhängige Bildgebung gegeben. Die CMR kann die Funktion des rechten Ventrikels sowie kardiale Veränderungen darstellen und ist somit als Verlaufsdiagnostik und zur Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie von PH-Manifestationen am Herzen geeignet. Bisher ist die CMR kein fester Bestandteil in der Routinediagnostik, hat jedoch die Voraussetzungen dafür (Beygui et al., 2004; Peacock und Vonk Noordegraaf, 2013).

Die mit Bestimmung Herzfunktion kann der des rechtsventrikulären Schlagvolumens (SV), des HZV, der rechtsventrikulären Myokardmasse und der "Steifigkeit" der PA quantifiziert werden. Ebenso wie bei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) kann mit Kontrastmittel die Signalstärke angehoben werden. Im Gegensatz zu der TTE lassen sich Strukturen der komplexen anatomischen Gegebenheiten des rechten Ventrikels genauer darstellen, was eine bessere Beurteilung der morphologischen Veränderungen bei der PH im rechten Ventrikel erlaubt (Galie et al., 2016). Diese Veränderungen sind kausale Folgen des erhöhten intrapulmonalen Drucks und können sich als Zunahme der Myokardmasse und des rechtsventrikulären Volumens (Rechtsherzhypertrophie) sowie veränderte Strömungsverhältnisse (eine erhöhte TRV) oder veränderte Druckdifferenzen bemerkbar machen.

Prinzipiell kann man verschiedene Parameter der CMR für die Diagnose, Schweregradabschätzung oder Prognose unterscheiden. Dabei werden die kardiale Funktionsanalyse, die morphologischen Kriterien und negative prognostische Faktoren im Folgenden näher beschrieben.

Der ,Ventricular Mass Index' (VMI), als Ausdruck der rechtsventrikulären Hypertrophie, als diagnostisches Kriterium korreliert stark mit dem mPAP. Ein VMI $\geq 0,4$ g/m² gilt als pathologisch. Ebenso sind ein retrograder Fluss über der Trikuspidalklappe von $\geq 0,3$ l/min/m² sowie eine Veränderung der relativen Querschnittsfläche der A. pulmonalis von $\leq 15\%$ pathologische Parameter um einen PH mit hoher Genauigkeit zu diagnostizieren (Swift et al., 2012).

Die Elastizität und die Pulsatilität der A. pulmonalis korrelieren invers mit dem systolischen PAP. Janz et al. konnten eine Assoziation der Pulsatilität der A. pulmonalis von 40% mit einem mPAP von 25 mmHg mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 63% herstellen. Eine Reduktion der Pulsatilität von 24% war hoch spezifisch für das Vorhandensein eines PH (Sensitivität 77%, Spezifität 95%). Die zunehmende Gefäßsteifigkeit bei der PH ist Ausdruck der histopathologischen Veränderung aus Gefäßwandverdickung, Kollagenablagerung, Proliferation der glatten Muskelzellen und einem erhöhten Gefäßtonus (Sanz et al., 2009).

Morphologische Veränderungen auf dem Boden der pathophysiologisch resultierenden Rechtsherzbelastung bei der PH sind ein kräftiges Moderatorband und, im vorangeschrittenen Krankheitsverlauf, eine paradoxe Septumbewegung (Dellegrottaglie et al., 2007; Peacock und Vonk Noordegraaf, 2013; Roeleveld et al., 2005).

Zusätzlich kann, durch die Akkumulation von Gadolinium im Myokard, eine pathologische Veränderung des Myokards, also eine Fibrose im Rahmen der PH, beurteilt werden (late Gadolinium Enhancement = späte Gadoliniumkontrastverstärkung). Ein spät persistierendes myokardiales Enhancement gilt als negativer Prognosefaktor, als Ausdruck einer stark erhöhten rechtsventrikuläre Nachlast, wie es bei der idiopathischen PAH (IPAH) und der CTEPH der Fall ist (95% bei IPAH und 97% bei CTEPH (Swift et al., 2012)) (Swift et al., 2014). Van Wolferen et al. konnten in CMR Messungen bei Patienten mit PAH zeigen, dass ein erhöhtes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (EDV), ein erniedrigtes linksventrikuläres EDV und ein erniedrigtes Schlagvolumen (SV) Werte zur Abschätzung der Prognose der PH darstellen (van Wolferen et al., 2007).

Die genannten Erkenntnisse und Fortschritte in der CMR-Diagnostik bei der PH wurden für die Entwicklung der in der vorliegenden Arbeit behandelnden Fragestellung herangezogen. Auf der Grundlage eines geschlossenen Systems des Blutflusses vom rechten Ventrikel in die A. pulmonalis ist davon auszugehen, dass die in der A. pulmonalis direkt gemessenen hämodynamischen Veränderungen des Blutflusses vergleichbar mit denen der CMR sind. Die Rechtsherzvolumetrie, ein bereits in zahlreichen Studien validiertes und in der klinischen Routine etabliertes Verfahren, stellt somit in dieser Arbeit einen wesentlichen Faktor in Bezug auf die intrinsische Qualitätskontrolle der erhobenen 4D-Flussdaten dar (Alfakih et al., 2003; Bloomer et al., 2001; D'Errico et al., 2016).

1.3 4D-Fluss MRT

Eine noch junge und in der klinischen Routine bis jetzt nicht etablierte diagnostische Methode ist die 4D-Phasenkontrast (PC) MRT. Sie ermöglicht zugleich morphologische als auch hämodynamische bildgebende Informationen, dies wird sich zur Beurteilung bei kardiovaskulären Erkrankungen, neurovaskulärer Bildgebung und Hämodynamik von Organen zu Nutzen gemacht (Frydrychowicz et al., 2011).

1.3.1 Entwicklung der PC-MRT

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches detailliert Gewebsstrukturen in drei Dimensionen des Raums abbildet. Erstmalig beschrieben wurde die Methode, ein bildgebendes Signal basierend auf Phasenverschiebungen zu generieren, im Jahr 1981 von Paul Moran (Moran, 1982). Die Darstellung von Gefäßen ermöglichte eine Angiographie-Technik, die ohne Kontrastmittel auskam und aufgrund von Kontrastierungseffekten Signalveränderungen durch Bewegungen in Gefäßen detektierte (Dumoulin et al., 1989). Die erste Beschreibung über flusssensitive dreidimensionale Bildgebung wurde durch Wigstrom et a. veröffentlicht (Wigström et al., 1996). Eine angiographische Bildgebung ohne Kontrastmittel wurde durch Impulssequenzen ("pulse sequences") ermöglicht, die selektiv bewegte Spins im MRT detektieren (Dumoulin und Hart, 1986). Die Intensität jedes Bildpixels wurde durch die makroskopische Geschwindigkeit der detektierten Spins bestimmt. So beschrieben auch Walker et al. in den 1980er Jahren in Phantom- und Patientenstudien quantitative Strömungsmessungen durch zweidimensionale PC-Bildgebung, die routinemäßig mit guter Genauigkeit durchgeführt werden kann (Walker et al., 1988).

Die von Van Dijk 1984 beschriebene Methode beruht ebenfalls auf dem Prinzip der der PC-Bildgebung. Anhand EKG-synchronisierter Phasenbilder konnten die Herzfunktion sowie die angrenzenden großen Blutgefäße beurteilt werden (van Dijk, 1984). Erstmalig wurde ein Verfahren beschrieben mit einer nicht-invasiven, dennoch hochauflösenden Methodik zur Beurteilung von Blutfluss, Herzfunktion, Herzklappenerkrankungen und großen Gefäßen (Bryant et al., 1984; Moran, 1982; van Dijk, 1984). Das 2D-Verfahren etablierte sich in der klinischen Anwendung und

Routine nach wissenschaftlich publizierter Validierung mit in vivo und in vitro Messungen (Firmin et al., 1987; Pelc et al., 1994; Walker et al., 1988). Wobei durch Pelc et al. Kodierschemata für die Multidirektionalität (Moran, 1982) als mögliche sechsdimensionale (6D)-Bildgebung der Phasenbilder vorstellt (Pelc et al., 1991)

1.3.2 Prinzip der PC-MRT

In der Diagnostik kardiovaskulärer Pathologien, wie der PH, ist eine Beurteilung pathologischer Strömungsverhältnisse essentiell. Die PC-MRT beruht zum einen auf der Anregung von Protonen in einem Magnetfeld, wodurch ein Signal erzeugt wird, welches die morphologischen Eigenschaften des Gewebes darstellt, und zum anderen sensitiv für die Detektion gegenüber bewegten Spins ist, was durch fließendes Gewebe erzeugt wird.

Durch die tridirektionale Erfassung der Geschwindigkeitsvektoren können Eigenschaften des Blutflusses nicht nur visualisiert, sondern auch quantitativ gemessen werden. Von Bewegung oder Fluss geht in bipolaren Gradientenfeldern im MRT ein Signal aus, das zur Darstellung genutzt werden kann. Die Sensitivität für Geschwindigkeit kann durch Einstellungen von Stärke und Dauer des Gradienten moduliert werden (Moran et al., 1985). Um Hintergrundphaseneffekte zu vermeiden, die durch Feldinhomogenität erzeugt werden, werden die (flusskompensiert) von den durch Bewegung generierten Referenzbilder Signalphasen (flusskodiert) subtrahiert. Die Referenzbilder haben keine durch Geschwindigkeit induzierte Phase. Die flusskodierte Signalphase ist direkt proportional zu der Geschwindigkeit des bewegten Objektes. Die Phasendiffernzbilder sind gemäß ihrer Geschwindigkeit in Graustufen kodiert und werden als sehr helle bis sehr dunkle Pixel dargestellt. Die Geschwindigkeit wird in der Flussrichtung sowie der Flussgegenrichtung angeben ("velocity mapping"). Die Messeinheit für die maximal detektierte Geschwindigkeit ist die Flusssensitivität, die als "venc" ("velocity encoding") bezeichnet wird. Bei der Signalphase statischen Gewebes, mit einer Umkehr der Gradienten in ihre Ausgangsposition, entsteht ein graues Phasendifferenzbild. So gelingt eine Erhebung von Daten über dreidirektionale Blutflussgeschwindigkeiten, zeitliche Veränderungen der Gefäßund Herzmorphologie und Eigenschaften des Blutflusses (Frydrychowicz et al., 2007; Unterhinninghofen et al., 2007).

Das in den 1980er Jahren beschriebene Verfahren der 2D-PC-MRT ermöglichte zwar die Darstellung der Hämodynamik innerhalb einer Ebene (in zwei Raumrichtungen), zum Beispiel im Gefäßguerschnitt, jedoch nicht über den gesamten Gefäßabschnitt in drei Dimensionen. Zunächst konnten mithilfe der computergestützten Simulation (CFD = computational fluid dynamics) die generierten 2D-PC-Daten mit koregistrierten dreidimensionalen morphologischen Datensätzen von Gefäßsystemen durch CT- oder MR-Angiographie kombiniert werden (Moore et al., 1999). Die CINE 3D PC-MRT wurde maßgeblich von Markl et al. beschrieben (Markl, Chan, et al., 2003; Markl et al., 2004). Mit dem CINE-Prinzip war es möglich, eine zeitaufgelöste dreidimensionale Flussdarstellung zu generieren, wobei die zeitliche Auflösung der vierten Dimension entspricht. Dabei wird ein gesamter Herzzyklus (über ein EKG-Signal getriggert) abgebildet und für die Flusseigenschaften je Voxel durch mindestens vier Messungen durchgeführt (ein Referenz- und je eine Phasenkodierung pro Raumrichtung) (siehe Abbildung 2) (Frydrychowicz et al., 2007). Das "Magnitudenbild" beinhaltet morphologische Bildinformationen. Jedes Phasenbild pro Raumrichtung stellt die durchschnittliche Geschwindigkeit des Spins in diesem Pixel dar und wird proportional zu dieser in Graustufen von schwarz bis weiß abgebildet (Chai und Mohiaddin, 2005).



Abbildung 2: Darstellung eines 4D-Datensatzes zu einem bestimmten Zeitpunkt während eines Herzzyklus in axialer Schnittebene.

Von links beginnend: magnitude, Fluss auf der x-Achse, auf der y-Achse und auf der z-Achse.

Die 4D-Fluss MRT ermöglicht damit die gleichzeitige, perfekt koregistrierte anatomische und 3D-flusskodierte Informationsdarstellung in jedem Voxel des Blutvolumens zu jedem Messzeitpunkt des Herzzyklus (Markl, Chan, et al., 2003).

Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode ist, dass auch komplexe Strömungsmuster erfasst werden können, da keine Akquisitionsebene (wie bei 2D) gewählt werden muss, in der mögliche Flussinformationen verloren gehen können. Mit der Erfassung über die Zeit durch EKG-Trigger und respiratorisch gesteuerte Akquisition entstand die zeitaufgelöste 4D-PC-Bildgebung, also die Darstellung des Blutflusses im gesamten Gefäßvolumen (4D) über die Zeit (Markl et al., 2007). Die gewöhnliche MR-Akquisition ist zu langsam, um die Dynamik in einem Herzzyklus mit einer ausreichenden räumlichen Auflösung abzubilden. Daher wird die Datenakquisition über mehrere Herzzyklen aufgeteilt, durch das EKG-Signal (R-Zacke) getriggert und gemittelt als repräsentativen, pulsatilen Blutfluss über einen Herzzyklus (Markl et al., 2012).

Anfänglich wurde die Bildakquisition prospektiv mittels EKG-Trigger erhoben (Markl et al., 2011; Stalder et al., 2008), jedoch wurde später zur retrospektiven EKGgesteuerten Datenerfassung übergegangen (Markl et al., 2016; Swift et al., 2014). Ein Nachteil der prospektiven Datenerfassung ist zum einen das Unterabtasten der Diastole, wenn das R-Zacken Intervall länger ist als erwartet. Zum anderen werden Intervalle ausgelassen, wenn der nächste R-Zacken Trigger überschrieben wird (Frydrychowicz et al., 2013). Die retrospektive Triggerung der PC-Bildgebung bietet den Vorteil, den gesamten Herzzyklus zu erfassen. Im Gegensatz zur prospektiven Triggerung, bei der physiologische Schwankungen im Herzzyklus zum Teil nicht abgedeckt werden, sind retrospektiv getriggerte Sequenzen mit einer geringeren Messzeitverlängerung verbunden (Dyverfeldt et al., 2015).

Bewegungen, die durch die physiologische Atmung des Patienten entstehen, werden durch adaptive Atmungsnavigation (Atemgating) reduziert. Anders als bei den 2D-PC-Sequenzen, die ein kurzes Anhalten der Atmung erlauben, wird die 4D-phasenkodierte Bildgebung mit einer Atemgating generiert und ein zeitaufgelöstes Profil der Atmung erstellt. Darüber kann ein bestimmter Messbereich definiert werden (Gating Window), in dem die Daten erhoben werden. Eine Anpassung kann adaptiv erfolgen. Es gibt verschiedene Verfahren zur Navigation, zum einen kann das Signal durch den Kontrastunterschied der Lungen-Leber-Grenze, zum anderen durch die Verwendung eines Atemgurts (Santelli et al., 2011) generiert werden. Das Akzeptanzfenster kann beliebig variiert werden, wobei die Akzeptanzrate in der Regel bei 65% liegt (Markl et al., 2007). Eine konstante Atmung mit hoher

durchschnittlicher Effizienz der Messung (Scan Efficiency) führt zu einer kürzeren und besseren Vorhersagbarkeit der Messzeit (van Ooij et al., 2015).

Die retrospektive Quantifizierung ermöglicht eine umfassende Analyse der regionalen kardialen und vaskulären Hämodynamik, so kann die Strömungsquantifizierung in Analyse-Ebenen an jedem Voxel entlang des Gefäßes durchgeführt werden, ohne eine vordefinierte zweidimensionale Ebene festzulegen (Markl et al., 2012).

1.3.3 Möglichkeiten der PC-MRT

Die vierdimensionale flusssensitive PC-MRT ermöglicht die zeitaufgelöste Darstellung von Morphologie sowie der Hämodynamik in allen drei Dimensionen. Bereits bei der 2D-PC-MRT konnte gezeigt werden, dass volumetrische Parameter, zum Beispiel das Schlagvolumen, gemessen am Blutfluss der MPA, zuverlässiger sind, als durch volumetrische Messungen, wie bei der CMR (Hoeper et al., 2001). Die quantitative Blutflussbewertung der PC-MRT umfasst Parameter wie Spitzengeschwindigkeit, retrograde Strömung (oder Regurgitationsfraktion) und Schlagvolumen. Aus den Geschwindigkeitsmessungen können weitere Indizes abgeleitet werden, wie beispielsweise der Druckgradient durch die modifizierte Bernoulli-Gleichung (Markl et al., 2016).

Eine herabgesetzte durchschnittliche Geschwindigkeit in der MPA und eine zunehmende Gefäßsteifigkeit sind sensitive und spezifische Parameter, die bei PH-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zu finden sind (Bellofiore und Chesler, 2013; Sanz et al., 2009; Sanz et al., 2007). Die maximale Flussgeschwindigkeit (v_{max}) stellt einen klinisch relevanten Parameter dar, der sich als signifikant im Vergleich von Probanden und Patienten mit PH zeigte (Wolf et al., 2009). Das Ergebnis konnten Barker et al. in einer Doppelcenterstudie mit gesunden Probanden und PH-Patienten bestätigen (Barker et al., 2014). Die v_{max} , das Schlagvolumen (SV) und das Flussvolumen pro Zeit (Q_{mean}) in 4D-Messungen in der A. pulmonalis waren bei PAH-Patienten signifikant geringer als bei gesunden Probanden (Barker et al., 2014; Sanz et al., 2007). Dies konnten Odagiri et al. ebenfalls in Bezug auf die v_{max} zeigen (Odagiri et al., 2016).

Die Parameter (SV, v_{max}, Q_{mean}) zeigten eine gute Vergleichbarkeit zu anderen diagnostischen Untersuchungen (Ley et al., 2007; Reiter et al., 2016). Die Parameter gewähren demnach eine gute Vergleichbarkeit zu den standardisierten Messverfahren (2D-Phasenkontrsat-Bildgebung und CMR).

Verglichen mit standardmäßigen 2D-flusssensitiven PC-MRT wurden die Werte der aortalen und pulmonalen Strömungs- und Geschwindigkeitsindizes bei der 4D-PC-MRT signifikant unterschätzt (Brix et al., 2009; Frydrychowicz et al., 2013; Nordmeyer et al., 2010; Stalder et al., 2008). Andererseits konnte eine gute Übereinstimmung zwischen dreidimensional geschwindigkeitskodierten Sequenzen gefunden werden, entweder durch einen 2D-Schnitt oder in einem 3D-Volumen auf Basis der 4D-Fluss MRT (Barker et al., 2014).

Die Komplexität der Hämodynamik, die durch die 4D-Fluss MRT erfasst werden kann, bietet neue Möglichkeiten, quantitative Informationen über die Auswirkungen von Gefäßerkrankungen, wie der PH, zu bekommen. Weitere abgeleitete Messwerte wurden hämodynamische identifiziert, als Parameter wie Wandschubspannungsvektoren ("wall shear stress", WSS) (Stalder et al., 2008), Pulswellengeschwindigkeit ("pulse wave velocity", PWV) (Wentland et al., 2013), 3D-Druckdifferenzkarten (Bock et al., 2011; Ebbers et al., 2002) oder Energieverlust (Dyverfeldt et al., 2009). Diese sind bisher noch nicht ausreichend analysiert worden bezüglich ihrer Relevanz zum systematischen Einsatz bei Krankheiten wie der PH für Diagnose, Verlaufsbeurteilung unter Therapie oder als Indikator der Prognose.

Zunehmend, wenn auch noch nicht flächendeckend vertreten, findet die 4D-Fluss MRT ihren Einsatz. Die vorliegende Arbeit soll den Weg für den systematischen Einsatz in der Diagnostik der PH aufgrund ihrer vielfältigen Qualitäten ebnen. Studien konnten bereits eine geringe Interobserver-Variabilität bei der 4D-Fluss MRT sowie eine gute Korrelation zu der 2D-cine-PC-CMR belegen (Hur und Sugeng, 2019; Nordmeyer et al., 2010).

1.3.4 Fehlerquellen der 4D-Fluss MRT

Ein adäquates Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SRV) ist fundamental für die Messgenauigkeit der Flussdaten und kann durch verschiedene Variablen

beeinflusst werden (Dyverfeldt et al., 2015; Lotz et al., 2005). Der Fluss sowie die Anatomie im Bild werden als Signal wiedergegeben, wohingegen das Rauschen als Fehler im Bild zu betrachten ist. Um vergleichbare Werte auch an 1,5T-Scannern zu erhalten, würde sich die Scanzeit verlängern oder die Voxelgröße erhöhen. Eine Verstärkung könnte auch durch gadoliniumhaltige Kontrastmittel erreicht werden (Frydrychowicz et al., 2007).

In dieser Studie wurde ein 3T-MR-Scanner mit digitaler Breitband-Technik verwendet, bei dem die direkte Digitalisierung der Daten an der Spule erzeugt wird. Weniger störanfällig sind dabei die fiberoptischen Leitungen für beeinflussende Signale des Magneten. Die Umwandlung der Daten in der Spule in ein Signal wird digital durchgeführt, ohne das zuvor notwendige analoge Ausführen von Zwischenstufen, wie es an herkömmlichen MR-Scannern der Fall ist.

Herstellereigene Bearbeitungs- und Rekonstruktionsprogramme versprechen eine automatische Fehlerkorrektur. Jedoch werden nicht alle Fehlerquellen durch die automatische Korrektur der Scanner erfasst. Im Folgenden ist eine Übersicht über die intrinsischen Fehlerquellen aufgelistet:

Eddy currents (deutsch: Wirbelströme)

Wirbelstromartige Artefakte, in Englisch "eddy currents", sind Gradientenfelder, die eine konstante und lineare Abhängigkeit zum Scanner aufweisen (Bernstein et al., 1998). Im Rahmen einer 2011 publizierten Studie von Rolf et al. konnte eine große Varianz bei Messungen von eddy currents an neun verschiedenen 1,5T-Scannern gezeigt werden (Rolf et al., 2011).

Concomitant Gradients (deutsch: begleitende Gradienten)

Durch die Amplitude der Gradienten werden begleitende Gradienten ("concomitant gradients") unabhängig vom Scanner verursacht (Bernstein et al., 1998). Sie haben eine quadratische, räumliche Abhängigkeit, wie beispielsweise "cross-terms" oder "Maxwell terms". Sie sind unabhängig vom Scanner (Bernstein et al., 1998).

Residual errors (*deutsch:* residuelle Fehler)

Die Differenz zwischen der Verzerrung der Gradientenfelder durch wirbelstromartige Artefakte ("eddy currents") und der vorkalibrierten Kompensation

der eddy currents wird als residuelle Fehler ("residual errors") bezeichnet. Nicht kompensierte eddy current-induzierte Fehler ziehen fehlerhafte Messwerte in der quantitativen Flussanalyse von erheblichem Ausmaß nach sich (Gatehouse et al., 2010).

Chernobelsky et al. untersuchten in einer 2007 veröffentlichen Studie eine Methode, die als Grundlage für eine Fehlerkorrektur an jedem Scanner herangezogen werden kann. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine substantielle Geschwindigkeitsabweichung ("velocity offset") zu einem erheblich größeren Fehler in der Flussvolumenmessung führte.

Dass es einen Scanner-abhängigen Fehler gibt, wiesen Gatehouse et al. in einer multi-center Studie von 2010 nach. Ein Fehler der variierend vom Typ des Scanners, den unterschiedlichen Softwareeinstellungen und den Postprocessing-Programmen ist, stellt im Gegensatz zu Messungen am Phantom eine noch größere Herausforderung für die klinischen Routine an Patienten dar. Zum Beispiel konnte ein anteriorer Versatz in den Flussmessungen der A. pulmonalis (MPA) festgestellt werden, der bei der Wahl der Scanebene zu berücksichtigen war. Die Studie schlussfolgerte, dass für die Anwendung in der klinischen Routine verwendete Scanprotokolle und Korrektionsmethoden individuell auf mögliche Standardfehler zu untersuchen sind (Gatehouse et al., 2010). Für den flächendeckenden Einsatz in der klinischen Routineanwendung stellt insbesondere eine Standardisierung der Programme für die Analyse der PC-Daten mit dreidirektionaler Geschwindigkeitskodierung und dreidimensionaler Volumenerfassung derzeit eine große Hürde dar (Markl et al., 2016).

Da die Gradientenfelder im MRT nicht linear angeordnet sondern eine inhomogene Anordnung besteht, kann es zu Abweichungen von der nominalen Gradientenstärke und -orientierung kommen (Markl, Bammer, et al., 2003). Die Programmeinstellungen sind vom Hersteller vorgegeben und können nicht vom Anwender beeinflusst werden.

Vom Anwender dahingegen ist der Phasenumschlag (Aliasing) zu beeinflussen, der durch eine zu niedrig gewählte Geschwindigkeitskodierung (Geschwindigkeitskodierung = velocity encoding, v_{enc}) erzeugt wird (Lotz et al., 2002). Die Geschwindigkeit wird dann also falsch berechnet. Dieser Fehler beruht auf den phasenkodierten Signalen der Spins und kann durch das Einstellen des v_{enc} behoben werden ($v_{max} > v_{enc}$ = Aliasing). Jedoch ist zu beachten, dass ein zu großer Betrag des v_{enc} ($v_{max} << v_{enc}$) in einer Unterschätzung des diastolischen Blutflusses resultiert (Lotz et al., 2002).

Da die Qualität der PC-Bildgebung durch das Geschwindigkeit-zu-Rausch-Verhältnis (velocity-to-noise ratio, VNR) bestimmt und folglich durch das Rauschen degradiert wird, ist die Anpassung der Geschwindigkeit wichtig. Ein zu hoch gewählter v_{enc} verursacht eine Verschiebung des VNR zu Ungunsten des Rauschanteils. Wird die Geschwindigkeit zu niedrig gewählt, entsteht ein Phasenumschlag (Aliasing-Effekt), was wiederum für eine adäquate Auswertung der Daten eine Korrektur erforderlich macht (Markl et al., 2012).

Die Positionierung der Region of Interest (ROI) ist entscheidend für die Messgenauigkeit. Abweichungen der genauen Lokalisation führen zu Verschiebungen in den inhomogenen Gradientenfeldern des MRT (Gatehouse et al., 2010). Diese können zum Beispiel durch ein neun-Punkt-v_{enc}-encoding-Programm detektiert und behoben werden (Espe et al., 2013).

In der Literatur wurden bereits verschiedene Verfahren zur Erfassung von "velocity offset"-Fehlern beschrieben. Eine Untersuchung des nahegelegenen, statischen Gewebes wird mit räumlichen Interpolationsmethoden abgeschätzt. Allerdings herrschen räumliche Unterschiede der Gradientenfelder in einem Bild, die zu einer erheblichen Varianz der "velocity offset"-Fehler führen können (Lankhaar et al., 2005; Walker et al., 1993). Eine weitere Methode ist die Messung der Geschwindigkeitsabweichung in der ROI in einer Wiederholung der bildgebenden Sequenz mit den gleichen Einstellungen an einem statischen Phantom. Dadurch wird die Scanzeit zwar um einige Minuten verlängert, jedoch sind räumlich bedingte Veränderungen der Gradientenfelder minimiert (Chernobelsky et al., 2007).

1.4 Fragestellung

Daraus ergab sich die Aufgabenstellung die 4D-Fluss MRT als ein diagnostisches Messverfahren in der klinischen Routine zu etablieren und einen Fehler der Scanner und Rechner zu quantifizieren.

Diese wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich mit der Validierung der 4D-Fluss MR-Bildgebung der A. pulmonalis von gesunden Probanden in einem 3T Scanner mit digitaler Breitband-Technologie und der Fragestellung, wie groß ein messbarer Fehler verglichen mit klinisch etablierten und validierten Messverfahren ist. Hierzu wurden 4D- und 2D-Fluss MRT-Untersuchungen sowie eine CMR-Untersuchung an einer Gruppe von gesunden Probanden und jeweils einem statischen Phantom durchgeführt. Mittelpunkt der Arbeit war die Charakterisierung eines Messfehlers bei der 4D-Fluss MRT und ein Vergleich zur 2D-PC-Bildgebung.

Primärer Studienziele

- Technische Validierung der 4D-Fluss MRT anhand des Vergleichs der h
 ämodynamischen Parameter der 4D-Fluss-Daten zu den 2D-Daten am Probanden.
- Feststellung eines Fehlers der Methode und fehlerkorrigierter Vergleich der erhobenen Parameter.

Sekundäre Studienziele

Die Daten der 4D-Fluss MR-Bildgebung sollten

- mit der CMR-Untersuchung verglichen werden, wobei die Reproduzierbarkeit der CMR belegt werden sollte.
- auf Basis der "conservation of mass" (COM-)-Analyse überprüft werden.
- bezüglich der zu erwartenden altersabhängigen Unterschiede der Werte verglichen werden.

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienkollektiv

In die Studie konnten nach positivem Ethikvotum durch die Universität zu Lübeck (Ethikvotum AZ13-117) 23 Probanden eingeschlossen werden. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über einen Aushang in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin (UKSH, Campus Lübeck). Die Teilnahme war freiwillig und es gab keine finanzielle Aufwandsentschädigung. Einschlusskriterien für die Probanden zur Teilnahme an der Studie waren ein Lebensalter von 18 bis 90 Jahren sowie eine freiwillige Einwilligung zur Untersuchung. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen des Herzkreislaufsystem oder der Lunge, fest am oder im Körper befindliche Metallteile, Tattoos sowie eine Klaustrophobie. Alle Probanden gaben an, dass sie sich körperlich gesund fühlten. Jeder Proband wurde ärztlich über die Untersuchung und ihre Risiken aufgeklärt und willigte schriftlich ein. Folgende Parameter wurden jeweils in einem festgelegten Dokumentationsbogen eingetragen: Vor- und Nachname des Probanden, die anonymisierte Probandennummer, die Körpergröße, das Gewicht und die Herzfrequenz in Ruhe.

Das Kollektiv wurde in zwei Subgruppierung unterteilt: "junge" Probanden im Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung von unter 40 Jahren und "alte" Probanden im Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung von mehr als 40 Jahren.

2.1.2 Durchführung der Untersuchung

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Probanden wurde die Untersuchung zunächst am Probanden und anschließend mit den gleichen Einstellungen der Sequenzen am Phantom durchgeführt. Zur Minimierung der Lärmbelästigung bekam jeder Proband einen Gehörschutz. Ein Untersuchungsgang belief sich auf maximal 60 Minuten. Die Studienteilnehmer waren über Kopfhörer jederzeit kontaktierbar und konnten sich über ein

Gegensprechanlagensystem verständlich machen. Ein Notfallknopf konnte ebenfalls betätigt werden. Ein Abbruch der Untersuchung war zu jeder Zeit möglich.

Die zeitaufgelöste 4D-PC-MRT wurde in dieser Arbeit retrospektiv durch EKG-Triggerung erfasst und Artefakte durch freie Atmung mittels Atemgating reduziert. Zur Vorbereitung der Untersuchung wurde an jedem Probanden ein EKG befestigt (Lage der Elektroden entsprechend Abbildung 3) und ein Sensor für das Atemgating platziert.



Abbildung 3: Schemazeichnung zum Aufkleben der EKG-Elektroden am Probanden.

Zur Validierung und Charakterisierung von Messfehlern in der 4D-Fluss MRT wurde die Methode von Chernobelsky et al. herangezogen, eine Analyse von stationärem Gewebe (Phantom), wobei eine gemessene Geschwindigkeit dem Fehler der Messung entspricht. Dieser wird vom Messwert subtrahiert (Chernobelsky et al., 2007). Das Phantom hatte in Analogie zum Untersuchungsgebiet in etwa die Größe eines menschlichen Thorax. In Abbildung 4 ist der Aufbau der Untersuchung schematisch dargestellt. Die Spule wurde so platziert, dass die zu untersuchenden Strukturen zentriert lagen.



Abbildung 4: Schemazeichnung zur Lagerung des Probanden und Phantom der gleichen Lokalisation.

a: Proband, b: Position der Pulmonalklappe im menschlichen Herz, c: Scanner (MRT), d: Lokalisation der Thorax Spule, rot: schematische Darstellung Herz mit angrenzendem Gefäßsystem. Der Proband wird nach Anschluss des EKG und des Atemsensors kopfwärts in das MRT gefahren.

2.1.3 MRT-Sequenzen

Gemessen wurde an einem PHILIPS Ingenia 3.0T Magnetresonanz-System (Philips Ingenia Omega dStream, R5.18, Philips, Best, Niederlande) mit einer 20-Kanal Körperspule. Die Untersuchung erfolgte ohne Kontrastmittelgabe. Für eine anatomische Übersicht und Orientierung der weiteren Sequenzen wurde eine Übersichtssequenz ("Survey") erstellt. Die Einstellung der Position des Bildfeldes (Field of View, FOV) erfolgte anhand der individuellen anatomischen Gegebenheiten des jeweiligen Probanden. Die Pulmonalarterie (PA) wurde dabei im FOV zentriert. Es wurde in allen drei Raumrichtungen (coronar/ axial/ transversal) eine B1-Calibrierung für die Planung der folgenden Scanebenen angefertigt.

Die Planung der 2D-PC-Sequenzen erfolgte orthogonal zum Gefäß und der zu erwartenden Flussrichtung des Blutes. Die Repetitionszeit (TR) war auf 3,12 ms und die Echozeit (TE) auf 1,14 ms sowie der Flip-Winkel auf 14° festgelegt. Die

Schnittebenen von 2,0 x 2,0 mm und einer Schichtdicke von 7 mm für die 2D PC-Messung wurden jeweils in der MPA, LPA und RPA positioniert (siehe Abbildung 5). Die anatomische Lage der Schnittebene der MPA befand sich 1 cm kranial der Trikuspidalklappe, die der LPA und RPA lag jeweils 1 cm distal der Aufzweigung der beiden Lungenarterien aus dem Hauptstamm. Detektiert wurden 40 time frames in einem gesamten Herzzyklus. Jede Messung wurde mit Atemanhaltekommandos in Exspiration durchgeführt. Für die Messung wurde der v_{enc} für die MPA auf 100 cm/s sowie für die LPA und RPA jeweils auf 120 cm/s festgelegt. Nach erfolgter 2D-PC-Messung wurde diese auf einen Phasenumschlag (Aliasing) überprüft, gegebenenfalls wurde eine Anpassung des v_{enc} durchgeführt und die Messung wiederholt.



Abbildung 5: 3D Rekonstruktion der A. pulmonalis eines Probanden.

Farbige Umrandungen markieren bespielhaft die Lokalisation der 2D-Schnittebenen. *Rot*: MPA = main pulmonary artery = Truncus pulmonalis; grün: RPA = rechte Pulmonalarterie; *türkis*: LPA = linke Pulmonalarterie.

Anschließend folgten die 4D-Fluss Sequenzen retrospektiv EKG-getriggert mit adaptivem Atemgating. Das Atmungsfenster betrug 8-12 mm mit einer durchschnittlichen Efficiency von ca. 60% (siehe Abbildung 6). Die venc-

Einstellungen wurden von den 2D-Messungen übernommen, wobei hier der größte Betrag gewählt wurde, um Aliasing a priori auszuschließen. Anhand der individuellen Anatomie wurde das Scanvolumen (field of view, FOV) mit 180-300 mm x 172-300 mm x 167-243 mm (FH x AP x RP) und 25-36 Schichten in obliguesagittaler Orientierung festgelegt. 20 timeframes wurden erfasst. Weitere Messeinstellungen der Sequenz wurden anhand der Literaturempfehlungen vorgenommen (Dyverfeldt et al., 2015). Die Auflösung war mit einer isotropen Voxelgröße von 2,0-2,4 mm festgelegt, interpoliert auf 2 mm, die Repetitionszeit (TR) betrug 3,1 ms und die Echozeit (TE) 1,14 ms sowie der Flip Winkel 7°. Abhängig von der jeweiligen Herzfrequenz ergab sich eine effektive zeitliche Auflösung von 36-76 Millisekunden. Um die Dauer der Messung zu reduzieren wurde die parallele Bildbeschleunigungstechnik SENSE verwendet. Hierbei werden Spulenempfindlichkeitsinformationen in die Rekonstruktion intergriert, um den Effekt der Unterabtastung des k-Raums zu eliminieren, wobei die räumliche und zeitliche Auflösung integriert wird (Baltes et al., 2005; Blaimer et al., 2004). Die Messzeit betrug in Abhängigkeit der individuellen Herz- und Atemfrequenz sowie Gating-Effizienz 7:55-14:30 min.



Abbildung 6: Aufzeichnung des Gating Window (Atemfenster) während der 4D-Fluss Messung im MRT entlang der Zwerchfellkontur, also der Grenzen zwischen Lungen- und Leberparenchym. Anpassung des Gating windows (blaue Linie) über die Zeit (t).

Im Anschluss an die 4D-Fluss Messung folgte die retrospektiv EKG-getriggerte Cine-bTFE-Sequenz (Rechtsherzvolumetrie) in körperlich transversaler Ausrichtung unter Atemanhaltekommandos. Je nach anatomischer Größe und

Umfang des Herzens wurden dazu sieben bis acht Schichten durchgeführt. Die Schichtdicken betrugen 8 mm. Die bildgebenden Parameter wurden im Protokoll festgelegt: Repetitionszeit (TR) = 3,12 ms, Echozeit (TE) = 1,14 ms, Flip Winkel = 45° und FOV = 390 mm x 390 mm. Die Interpolation der räumlichen Auflösung betrug $1,5 \times 1,5 \times 8$ mm. Die Einstellungen der Parameter entsprachen den Indexdaten der Literatur (Herzog et al., 2013).

Durch die bTFE wird eine kontrastreiche Darstellung der kardialen Wandschichten Blutfluss generiert (Alfakih unabhängig vom et al., 2003). Für die Rechtsherzvolumetrie wurde eine transversale Schnittbildgebung gewählt, da sie sich durch eine höhere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gegenüber der üblichen Kurzachsenschnittbildgebung bei der Linksherzvolumetrie auszeichnet (Alfakih et al., 2003; Pennell et al., 2012). Aufgrund der besseren Abgrenzbarkeit der trikuspidalen Einstrombahn und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes in Bezug zur Pulmonalklappe gilt die Volumetrie in der transversalen Achse Ausrichtung als verlässlicher als die auf Kurzachsenschichten ermittelte Rechtsherzvolumetrie (Kramer et al., 2013).

Das SV wurde vom Rechner aus den segmentierten Flächen berechnet (SV = EDV – ESV) und gemäß der modifizierten Simpson's Regel aufsummiert. Wobei sich die Ejektionsfraktion (EF) aus dem Quotient des SV und des EDV in Prozent ergab: EF = SV/EDV x 100 % (Alfakih et al., 2003). Ein direkter Vergleich des ermittelten SV in der 4D- und 2D-Flussmessung in der MPA und dem ermittelten SV in der CMR konnte durchgeführt werden, da der Blutstrom vom rechten Ventrikels in die A. pulmonalis per continuitatem verläuft.

Im Anschluss an die Probandenmessung wurde die Position des Probandenthorax durch das Phantom ersetzt und mit dem individuellen Probandenprotokoll, ausgenommen der Rechtsherzvolumetrie, wiederholt. Somit war eine exakte Lage des statischen Gewebes an Stelle der Lokalisation der PA mit strömendem Blutfluss bei jeder Sequenz gegeben.

2.2 Datenanalyse

Zur Überprüfung der in Kapitel 1.4 aufgestellten Fragestellung mussten die Daten der zuvor erläuterten Messungen rekonstruiert und in Bezug auf die quantitativen

Parameter ausgewertet werden. Die qualitativen Daten, also die Visualisierung der Blutflusseigenschaften, werden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter ausgewertet, da sie nicht relevant für die Beantwortung der Hypothese sind.

Vor der Rekonstruktion der Datensätze der Probanden und der jeweiligen Phantombildgebung erfolgte eine automatische, systemgesteuerte Korrektur von Magnetfeld-bedingten Artefakten, wie zum Beispiel Aliasing, eddy currents und Maxwell terms (Bernstein et al., 1998; Wigström et al., 1996). Die Rohdaten wurden als DICOM Dateien anonymisiert im klinikinternen Archivierungssystem PACS (picture archiving and communication system) sowie auf der Festplatte des Visualisierungsrechners der Arbeitsgruppe gespeichert.

Die weitere Bearbeitung der Datensätze für quantitative Analysen der generierten 2D-4D-Flussdbildgebungen der und Probanden und der jeweiligen Phantommessung erfolgte in dem Programm GTFlow (v2.2.15, GyroTools, Schweiz). Zur Analyse der 4D-Datensätze konnten die Schnittebenen der 2D-Datensätze über deren räumliche Information auf den 4D-Datensatz übertragen werden. Dadurch wurde eine exakte Vergleichbarkeit der 2D- und 4D-Datensätze gewährleistet. Ebenfalls konnte mithilfe des Programms eine dreidimensionale Visualisierung der Α. pulmonalis vorgenommen und die qualitativen Blutflusseigenschaften beurteilt werden (siehe Abbildung 7) (Sieren et al., 2019).



Abbildung 7: Visualisierung der PA eines Probanden mit "streamlines".

Zusätzlich wurden die 2D-Datensätze der PC-Bildgebung in einem klinisch etablierten Programm, "Viewforum" (Extended MR WorkSpace (v2.6.3.5, Philips Medical Systems, Niederlande) analysiert. Die durch die CINE-PC-MRT akquirierten Daten des rechten Ventrikels (CMR) wurden ebenfalls in dem Programm Viewforum bearbeitet. Der gesamte Arbeitsablauf ist schematisch in Abbildung 8 zu sehen.



Abbildung 8: Arbeitsfluss von der Datenakquisition im Scanner bis zur Analyse der quantitativen Flusseigenschaften.
2.2.1 4D-Analyse

Mit dem Programm GTFlow (v2.2.15, GyroTools, Schweiz) erfolgte zuerst eine erneute nicht-automatische Kontrolle auf Aliasing. Wenngleich eine Überprüfung auf Aliasing bereits während der MRT-Untersuchung stattfand, konnten Fehler durch Phasenumschläge mittels PhaseUnwrapping (v1, Frauenhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) behoben werden.

Die Analyse der 4D-Datensätze basierte auf den zuvor in der zweidimensionalen Messung festgelegten Schnittebenen in MPA, LPA und RPA. Die Gefäßkonturen wurden manuell segmentiert und konnten über die timeframes des Herzzyklus propagiert werden. Das Programm lässt ebenfalls eine semiautomatische Erfassung durch den B-Spline-Algorithmus zu (Lehmann et al., 1999). Die Konturen entsprachen der kontrastreichen Endothel/Blut-Grenze (Fluss = hyperintens (hell), kein Fluss = hypointens (dunkel)). Dabei wurde in jedem bildlich erfassten Zeitpunkt (timeframe) eines Herzzyklus die Gefäßwand konturiert. Über die Zeit (pro timeframe) konnten die Daten über den gesamten Herzzyklus in diesem Gefäßabschnitt berechnet und der Blutfluss zu unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert werden. Exemplarisch zeigt Abbildung 9 eine Konturenzeichnung in der MPA eines Probanden. Das Einzeichnen der 2D-Konturen und die Übertragung in den 4D-Datensatz ist in Abbildung 9 abgebildet.



hinten

* Aorta

Abbildung 9: Vergleich der der Gefäßkontur (hier der MPA) 2D-Fluss-Daten und 4D-Fluss-Daten. Darstellung der Magnitude und flusskodierten Bildgebung.

Im Hinblick auf die Fragestellung sollten die Parameter eine klinische Relevanz für die Diagnostik der PH wiederspiegeln. Folgende Parameter wurden ausgewertet, um eine Vergleichbarkeit, nicht nur mit den Daten der Literatur, sondern auch unter den einzelnen Messmethoden (CMR, 2D-PC-MRT, 4D-PC-MRT) zu gewährleisten: SV, v_{max} und Q_{mean}. Das SV setzte sich aus den Komponenten des Vorwärtsflussvolumens (VFV) [ml] und des Rückflussvolumens (RFV) [ml] zusammen:

Das durch das Programm errechnete SV entspricht einschränkend einem Nettobetrags. Bei der Fehleranalyse eines gerichteten Blutflusses muss folglich auch die Richtung des Fehlers berücksichtigt werden. Zu beachten ist hier, dass bei dem Probanden das RFV in der Regel negativ orientiert ist, jedoch beim Phantom (ohne gerichteten Blutfluss) VFV und RFV unterschiedlich orientiert (negativ und positiv) sein können. Bei jeder Erwähnung in der weiteren Beschreibung der

Ergebnisse des SV der Flussdaten war eine vorangegangene Berechnung des tatsächlichen SV (SV = VFV + RFV) in Excel erfolgt.

2.2.2 2D-Analyse

Die zweidimensionalen Daten wurden gleichermaßen in dem Programm GTFlow analysiert und zur intrinsischen Validierung des Programmes herangezogen. Für eine valide Konsistenzprüfung wurde die Analyse ebenfalls in einem klinisch etablierten Programm, "Viewforum" (Extended MR WorkSpace (v2.6.3.5, Philips Medical Systems, Niederlande), durchgeführt.

2.2.3 Phantom Analyse

Die Datenanalyse der Phantommessung erfolgte ausschließlich in dem Programm GTFlow. Die Schnittebenen der 4D-Gefäßkonturen der jeweiligen Probandenmessung wurden in dem jeweiligen 4D-Phantomdatensatz rekonstruiert. Wenngleich eine präzise Überprüfung die Lage der Schnittbildebenen im Phantom bereits am MRT-Scanner durchgeführt wurde, erfolgte eine Verifizierung der initialen Lageüberprüfung.

2.2.4 Rechtsherzvolumetrie

Zur Validierung der mittels 4D-Fluss MRT gemessenen Blutflussvolumina der MPA wurden diese mit der bTFE-basierten rechtsventrikulären Herzvolumetrie verglichen. In jeder Ebene wurde das Myokard endokardial (Myokard-Blut-Grenze) in den Herzphasen der maximalen Füllung (enddiastolisch) und des maximalen Auswurfs (endsystolisch) konturiert. Da die Pulmonalklappe projektionsbedingt üblicherweise schräg angeschnitten wird, befand sie sich nicht exakt in einer Ebene. Daher erfolgte die Einzeichnung der Konturen bis auf die Ebene der zuletzt dargestellten Anteile der Pulmonalklappe, jedoch nicht darüber hinaus. Rechtsventrikuläre Trabekel und der Papillarmuskel wurden in die Konturen und Blutvolumenberechnung eingeschlossen (Schulz-Menger et al., 2013). Anhand klinischer Standards wurden SV, enddiastolisches (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Cardiac Output (CO) und Ejektionsfraktion (EF) ausgewertet. Für die Vergleichbarkeit mit den Daten der 2D- und 4D-Flussanalyse wurde das SV herangezogen.

2.2.5 Conservation of Mass-Analyse

Bei der Analyse werden zwei Wertepaare auf ihre Gleichheit überprüft. Das Gesetz der Conservation of Mass (COM, deutsch: Massenerhaltung) besagt, dass in einem geschlossenen System die Masse und Energie über die Zeit konstant sein muss. Unter Annahme des physikalischen Energie- und Massenerhaltungssatzes eines geschlossenen Systems sind zwei werte Paare, an verschiedenen Stellen gemessen, gleich. Das SV, welches in der MPA gemessen wurde, muss also der Summe der Schlagvolumina der LPA und RPA entsprechen:

2.2.6 Untersuchung der altersabhängigen Unterschiede

Zu erwarten war ein Unterschied der Werte bezüglich des Alters der Probanden. Es sollte gezeigt werden, ob die 4D-Flussmessung diese Unterschiede darstellen kann und ob diese Unterschiede auch in der Referenzmethode zu finden waren. Die Analyse der altersabhängigen Unterschiede erfolgte lediglich in der MPA aus Gründen der Übersichtlichkeit und unter der Annahme, dass es sich bei den nachgeschalteten Gefäßen um abhängige Werte handelt. Als Referenzmethode wurden hier die Daten der 2D-Flussmessung (GTFlow) herangezogen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel. Alle erhobenen Daten der 4D-, 2D- und Phantommessung in GTFlow und Viewforum sowie die CMR-Daten in Viewforum wurden manuell in eine Excel Tabelle übertragen. Eine statistische Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik (UKSH, Campus Lübeck) erfolgte in Bezug auf das Studiendesign, die Größe des Probandenkollektivs und die Fragestellung der Studie. Die Ergebnisse aller Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Der durchschnittliche Fehler (Phantommessung) einer Messung wurde jeweils in Prozent angegeben. Für das Alter der Probanden wurde der Median berechnet. Die Normalverteilung der Daten wurde getestet und bestätigt.

2.3.1 Bland-Altmann-Test

Für den Vergleich zweier diagnostischer Messverfahren, von denen die jeweils wahren Messergebnisse nicht bekannt sind, wurde der Bland-Altmann-Test verwendet. Im Gegensatz zur Bland-Altmann-Analyse (BA-Analyse) könnten die Ergebnisse beim Korrelationstest oder der Regressionsanalyse auch bei falschen Messungen gut ausfallen, ohne die Richtigkeit der Messung widerzuspiegeln (Bland und Altman, 2007). Die Abschätzung über die Differenzen der Mittelwerte von zwei Messungen erlaubt eine gute und aussagekräftige Abschätzung, wenn der wahre Wert der Messungen nicht bekannt ist.

Bei einer Normalverteilung der Messwerte liegen 95% der Differenzen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen ("limits of agreement"). Unter der Annahme, dass klinische Abweichungen von 10% akzeptabel sind, wurde gemäß BA eine Differenz der Messungen von \pm 1,96 Standardabweichung vom Mittelwert als akzeptabel angesehen (Bland und Altmann, 1986).

Die Datenpaare wurden anhand der hämodynamischen Parameter der 4D-Flussmessung mit der 2D-Flussmessung und der Referenzmethode, der CMR, verglichen. Um einen Fehler in der Flussmessung charakterisieren zu können wurde der Vergleich der korrigierten (k) Daten ergänzt. Die verschiedenen

35

Vergleiche wurden in jedem Gefäßabschnitt (MPA, LPA und RPA) durchgeführt und sind schematisch in Abbildung 10 dargestellt.



Abbildung 10: Schematische Darstellung der durchgeführten Vergleiche der jeweiligen Methoden erhobenen mittels Bland-Altmann-Analyse. k = korrigiert. VF = Viewforum.

2.3.2 Interobserver-Vergleich der Rechtsherzvolumetrie

Um den Vergleich von 4D-Fluss-Daten mit dem standardisierten Verfahren durchzuführen wurde die Reproduzierbarkeit der CMR-Messung durch die Studienmitarbeiter untersucht. Der Interobserver Vergleich wurde verblindet durch zwei geschulte Beobachter durchgeführt. Die Auswertung der Rechtsherzvolumetrie erfolgte zeitlich versetzt zur Vermeidung von Wiedererkennungseffekten. Der Test sollte die Reliabilität (Zuverlässigkeit) der Rechtsherzvolumetrie darlegen. Die Wahrscheinlichkeit eines untersucherabhängigen Fehlers ist bei guter Reproduzierbarkeit sehr gering

2.3.3 Students T-Test

Sowohl für die Auswertung der statistischen Unterschiede vor und nach der Korrektur der 4D-Daten, als auch für den Interobserver-Vergleich und die COM-Analyse wurde der Students T-Test verwendet. Da jeweils zwei voneinander abhängige Stichproben verglichen wurden, die Werte jedoch vorher nicht bekannt

Material und Methoden

waren, wurde der zweiseitig, gepaarte T-Test eingesetzt. Als Null-Hypothese wurde festgelegt, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Methoden gleichen (Kim, 2015). Die verschiedenen Sequenzen wurden mit einem gepaarten, zweiseitigen T-Test analysiert, wobei ein p-Wert <0,05 eine statistische Signifikanz belegt. Beim Vergleich der altersabhängigen Gruppen der Probanden mit unterschiedlichen Anzahlen wurde ein ungepaarter T-Test verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Nach Erhebung und Überprüfung der Daten wurde das Gesamtkollektiv reduziert. Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von Probanden:

- Ein Abbruch der Messung während der 4D-Flussmessung im MRT aufgrund von Herzrhythmusstörungen (HRST) oder technischen Fehlern (n=3).
- Messungen, bei der ein Fehler in der Übertragung der Voreinstellung des Phantoms keine Auswertung zuließ (n=1). In diesem Fall konnte kein Wert für die Herzfrequenz registriert werden.

Ausschlusskriterien für die CMR-Datenanalyse:

 Unvollständige Darstellung des rechten Ventrikels mitsamt Pulmonalklappe zur Bestimmung des gesamten rechtsventrikulären Volumens einschließlich der PA (n=8)

Das Protokoll des Studiendesigns ist schematisch in Abbildung 11 dargestellt. Nach Ausschluss der oben genannten Probanden konnten insgesamt 23 Probanden mit den jeweiligen Wertepaaren der erfolgreich durchgeführten 4D- und 2D-Flussmessungen sowie der Phantommessung in die Auswertung eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 26 Jahre und der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) 20,4 kg/m². Davon waren neun Probanden männlich und 14 Probanden weiblich (siehe Tabelle 2).



Abbildung 11: Protokoll des Studiendesigns.

Gestrichelte Linie: eingeschlossene Wertepaare (4D, 2D, Phantom).

HRST = Herzrhythmusstörungen, J = Jahre. Zahlen grau hinterlegt: Anzahl der Probanden (n).

Studienkollektiv	Gesamt	Probanden < 40 J	Probanden > 40 J
Anzahl	23	14	9
männlich	9	7	2
weiblich	14	7	7
Alter [Jahre]	26	24 (20/29)	53 (48/79)
BMI [kg/m²]	20,4	20,2 (17,6/25,5)	21,2 (18,8/30,3)
Herzfrequenz [/min]	63	61,5 (52/83)	66 (54/83)

Tabelle 2: Studienkollektiv. Erläuterung der Zahlenwerte in runden Klammern: (Mindestwert/Maximalwert), J = Jahre

3.2 Primäre Studienziele

3.2.1 Validierung der 4D-Fluss MRT

3.2.1.1 4D-Daten

Auf Basis der 23 Datenpaare konnten die Sequenzen der Flussmessung erfolgreich ausgewertet werden.

Der Auswertung der 4D-Fluss Sequenzen mit GTFlow (siehe Tabelle 3) ergab einen Mittelwert des SV in der MPA von 93,0 \pm 26,1 ml (LPA: 45,5 \pm 11,8 ml; RPA: 45,4 \pm 9,5 ml), beim v_{max} in der MPA 93,3 \pm 16,3 cm/s (LPA: 111,4 \pm 19,8 cm/s; RPA 98,9 \pm 13,0 cm/s) und beim Q_{mean} in der MPA 98,7 \pm 27,6 ml/s (LPA: 47,1 \pm 11,4 ml/s; RPA 48,0 \pm 10,7 ml/s).

Die Auswertung der zur Korrektur verwendeten, entsprechenden Mittelwerte der Phantomdaten ergab für das SV: MPA 2,5 \pm 9,3 ml (2,7%) (LPA: 7,1 \pm 5,4 ml (15,6%); RPA: 0,9 \pm 2,5 ml (2,0%)), für die v_{max}: MPA 5,6 \pm 3,4 cm/s (6,0%) (LPA: 6,6 \pm 3,9 cm/s (5,9%); RPA: 3,9 \pm 1,3 cm/s (3,9%)) und für Q_{mean}: MPA 0,9 \pm 11,2 ml/s (0,9%) (LPA: 6,8 \pm 5,7 ml/s (14,4%); RPA: 0,8 \pm 2,7 ml/s (1,7%)).

Die 4D-flusssensitiven Sequenzen in den jeweiligen Phantommessungen der Probanden zeigten insgesamt einen Mittelwert der hämodynamischen Parameter mit einem positiven Vorzeichen. Nach Abzug des entsprechenden Wertes der Phantommessung (entsprechend dem Fehler der Messung) ergab sich der korrigierte Wert (k), der tendenziell kleiner war als der gemessene Wert in 4D. Folgende Gleichung wurde als Grundlage herangezogen:

hämodynamischer Parameter (4D) - hämodynamischer Parameter (Phantom) = hämodynamischer Parameter (4Dk)

Die hämodynamischen Parameter, die in den 4D-flusssensitiven Sequenzen erhoben wurden, sind in Tabelle 3 den korrigierten Werten gegenübergestellt.

Ergebnisse

Insgesamt entsprachen 95% der Werte dem vorgegebenen Konfidenzintervall (siehe Tabelle 3). Eine größere Abweichung des Intervalls von mehr als 5% (Standardfehler = 5%) ergab sich lediglich beim SV in der MPA in 4D (5,33%) und in 4Dk (5,16%) sowie beim durchschnittlichen Q_{mean} in der MPA in 4D (5,67%) und in 4Dk (5,96%). Der Unterschied der Werte von 4D und 4Dk beim SV in der LPA (p<0,01), bei der v_{max} in allen Gefäßabschnitten (p<0,01) und beim Q_{mean} ebenfalls in der LPA (p<0,01) war von statistischer Signifikanz, wobei der jeweilig berechnete mittlere Fehler bei 3,9-15,6% lag.

	Probanden 4D	KI	Probanden 4D k	KI	p-Wert	Fehler [%]
SV [ml]						
MPA	93,0 ± 26,1	[82,5; 103,4]	90,5 ± 24,7	[80,4; 100,6]	0,2	2,7
LPA	45,5 ± 11,8	[40,7; 50,2]	38,3 ± 10,4	[34,1; 42,6]	<0,01	15,6
RPA	45,4 ± 9,5	[41,6; 49,2]	44,4 ± 8,6	[47,9; 40,9]	0,1	2,0
v _{max} [cm/s]						
MPA	93,3 ± 16,3	[86,7; 99,8]	87,7 ± 16,5	[81,0; 94,4]	<0,01	6,0
LPA	111,4 ± 19,8	[103,5; 119,3]	104,8 ± 19,6	[100,5; 116,6]	<0,01	5,9
RPA	98,9 ± 13,0	[93,7; 104,1]	95,0 ± 12,9	[9,3; 100,9]	<0,01	3,9
Q _{mean} [ml/s]						
MPA	98,7 ± 27,6	[87,6; 109,9]	97,9 ± 28,6	[86,2; 109,6]	0,7	0,9
LPA	47,1 ± 11,4	[42,5; 51,6]	40,3 ± 10,9	[35,8; 44,7]	<0,01	14,4
RPA	48,0 ± 10,7	[43,7; 52,2]	47,3 ± 9,9	[43,1; 51,3]	0,2	1,7

Tabelle 3: Vergleich der flusssensitiven 4D-Sequenzen (GTFlow) mit den jeweils korrigierten (4Dk) Werten anhand quantitativer Parameter im gesamten Studienkollektiv.

Messwerte als Mittelwert ± Standardabweichung und mit 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede **fettgedruckt** hervorgehoben. Fehler als mittlerer Fehler (Phantommessung) der 4D-Daten.

3.2.1.2 Vergleich 4D vs. 2D

Die Ergebnisse der Auswertungen der hämodynamischen Parameter der 4Dflusssensitiven Sequenzen sowie der korrigierten Werte (4Dk) wurden mit den Ergebnissen der Referenzmethoden (2D und 2D VF) verglichen. In der BA-Analyse der Daten von 4D und 2D (GTFlow) zeigte sich, dass alle Daten eine ähnliche Tendenz zeigten, dass die Werte der 4D-Flussmessung gegenüber der 2D-Flussmessung überschätzt wurden (siehe Tabelle 4). Eine Ausnahme stellte die Differenz der Mittelwerte (4D-2D) des SV in der RPA -0,3 und der v_{max} in der RPA -3,3 dar.

Der Trend der Überschätzung durch die nicht korrigierten (4D) Werte gegenüber 2D konnte nach der Korrektur nicht bestätigt werden. Bei dem BA-Vergleich der korrigierten Werte (4Dk) mit der 2D-Flussmessung zeigte sich ein Unterschätzen von 4Dk, lediglich beim SV (MPA) überschätzte 4Dk gegenüber 2D mit 3,2 und beim Q_{mean} (MPA) mit 8,7 (siehe Tabelle 4).

	Probanden 2D	KI	BA-Vergleich (4D-2D)	BA-Vergleich (4Dk-2D)
SV [ml]				
MPA	87,3 ± 19,1	[79,6; 94,9]	5,7 ± 10,6	3,2 ± 11,7
LPA	42,0 ± 10,35	[37,9; 46,1]	3,4 ± 6,3	$-3,7 \pm 6,7$
RPA	45,6 ± 9,9	[41,7; 49,6]	$-0,3 \pm 6,2$	$-1,2 \pm 6,6$
v _{max} [cm/s]				
MPA	89,4 ± 14,9	[83,4; 95,4]	3,9 ± 12,5	-1,7 ± 14,5
LPA	111,3 ± 17,9	[104,1; 118,4]	0,2 ± 16,6	-6,5 ± 17,4
RPA	102,2 ± 15,46	[96,0; 108,3]	-3,3 ± 13,5	-7,1 ± 14
Q _{mean} [ml/s]				
MPA	89,2 ± 21,1	[80,8; 97,7]	9,5 ± 12,7	8,7 ± 15,7
LPA	43,6 ± 11,5	[39,1; 48,2]	$3,4 \pm 6,4$	$-3,4 \pm 6,3$
RPA	47,5 ± 10,9	[43,1; 51,8]	$0,5 \pm 6,6$	$-0,3 \pm 7,3$

Tabelle 4: Vergleich der 2D-Daten (GTFlow; 2D) mit 4D- und korrigierten 4Dk-Daten. Messwerte 2D als Mittelwert ± Standardabweichung und mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Ergebnisse der Bland-Altman-(BA)-Analyse als Mittelwert der Differenz (4D-2D) ± Standardabweichung.

Bei dem BA-Vergleich der 4D-Daten und 2D-Daten mit der Auswertung im Programm Viewforum (2D VF) fand sich keine eindeutige Tendenz vor der Korrektur (siehe Tabelle 5). Ein Überschätzen der Werte in 4D wurde für das SV (MPA: 4,2, LPA: 2,8), die v_{max} (MPA: 4,2, LPA: 2,7) und das Q_{mean} (MPA: 7,7) bestätigt. Alle

Ergebnisse

weiteren Parameter wurden in 4D gegenüber 2D VF unterschätzt. Auffällig war, dass in der MPA alle Parameter im Vergleich zu 2D VF überschätzt und in der RPA alle Parameter unterschätzt wurden.

Bei dem Vergleich der korrigierten 4D-Daten mit den 2D-Viewforum-Daten zeigte sich ebenfalls ein Unterschätzen der Werte von 4Dk gegenüber 2D VF. Lediglich beim SV (MPA: 1,7) und beim Q_{mean} (MPA: 6,9) wurden die Werte von 4Dk im Vergleich zu 2D VF überschätzt. Dies entsprach der Tendenz des Vergleichs von 4Dk und 2D (siehe oben).

Bei allen durchgeführten BA-Vergleichen von 4D und 2D sowie 4D und 2Dk waren die Mittelwerte der Differenzen (4D-2D; 4D-2D VF) nach der Korrektur kleiner als vor der Korrektur. Die zuvor unterschätzten Werte der 4D-Flussmessung wurden nach der Korrektur (4Dk) verstärkt (Vergrößerung des Betrags).

	Probanden 2D VF	KI	BA-Vergleich (4D-2D VF)	BA-Vergleich (4Dk-2D VF)
SV [ml]				
MPA	88,8 ± 19,5	[80,8 ; 96,7]	4,2 ± 10,4	1,7 ± 11,4
LPA	42,0 ± 10,6	[38,5; 47,2]	2,8 ± 6,9	-4,5 ± 8,2
RPA	45,6 ± 10,2	[42,9; 51,3]	-1,7 ± 6,1	-2,7 ± 6,8
v _{max} [cm/s]				
MPA	89,1 ± 14,5	[83,2; 95,0]	4,2 ± 12,9	-1,4 ± 15
LPA	108,7 ± 13,9	[103,0; 114,4]	2,7 ± 20,9	$-3,9 \pm 20,7$
RPA	103,4 ± 14,0	[97,6; 109,1]	-4,5 ± 13,1	-8,3 ± 13,3
Q _{mean} [ml/s]				
MPA	91,3 ± 21,4	[82,3; 99,8]	7,7 ± 12,3	6,9 ± 14,8
LPA	48,1 ± 13,9	[42,4; 53,8]	-1,1 ± 7,4	-7,8 ± 11,4
RPA	49,3 ± 11,6	[44,6; 54,1]	-1,4 ± 6,7	-2,1 ± 7,6

Tabelle 5: Vergleich der 2D-Daten (Viewforum; 2D VF) mit den 4D- und korrigierten 4Dk-Daten. Messwerte 2D als Mittelwert ± Standardabweichung und mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Ergebnisse der Bland-Altman-(BA)-Analyse als Mittelwert der Differenz (4D-2D) ± Standardabweichung.

Graphisch dargestellt sind die BA-Plots für die MPA in Abbildung 12 für das SV, in Abbildung 13 für die v_{max} und in Abbildung 14 für das Q_{mean} . Die graphischen

Auswertungen für die LPA sind in Abbildung 21-23 und für die RPA in Abbildung 24-26 im Anhang der vorliegenden Arbeit dargestellt. Die graphische Darstellung des BA-Plots zeigte die Vergleichbarkeit der Messverfahren 4D vs. 2D (GTFlow) sowie 4D vs. 2D VF (Viewforum). Die Datenverteilung der BA-Analyse stellte das, dass keine systemische Abweichung der Werte vorlag.



BA-Vergleich SV_MPA: 4D vs. 2D

MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 12: Bland-Altmann-Plot für das Schlagvolumen (SV) in der MPA



BA-Vergleich v_{max} MPA: 4D vs. 2D



Abbildung 13: Bland-Altmann-Plot für die maximale Flussgeschwindigkeit (vmax) in der MPA



BA-Vergleich Q_{mean}MPA: 4D vs. 2D

MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 14: Bland-Altmann-Plot für das durchschnittliche Flussvolumen/Zeit (Qmean) in der MPA

3.3 Sekundäre Studienziele

3.3.1 Vergleich mit der CMR

Die Analyse der Rechtsherzvolumetrie (CMR) von 15 Probanden der insgesamt 23 Probanden wurde als extrinsische Validierung herangezogen. Diese Vergleichsanalyse des SV erfolgte ausschließlich unter der Berücksichtigung der ausschließlich 15 Probanden mit vorhandenen CMR-Daten.

Der Mittelwert des SV bei der 4D-Flussmessung bei insgesamt 15 Probanden in der MPA betrug 96,4 ±25,6 ml und nach der Korrektur (4Dk) 90,4 ±27,1 ml. Der Mittelwert der CMR-Messung betrug 90,2 ±15,3 ml. Die BA-Analyse zeigte, dass die Werte der 4D-Messung gegenüber der CMR-Messung mit einer Differenz der Mittelwerte (4D-CMR) von 6,2 überschätzt waren. Nach der Korrektur der 4D-Daten (4Dk) zeigte sich nur noch eine Differenz der Mittelwerte (4Dk-CMR) von 0,6, was einem geringen Überschätzen von 4Dk gegenüber CMR entsprach (siehe Tabelle 6). Graphisch veranschaulicht ist der Vergleich von 4D und CMR in Abbildung 15.

		SV [ml]	
	4D (MPA)	4Dk (MPA)	CMR
n = 15	96,4 ± 25,6	90,4 ± 27,1	90,2 ± 15,3
		BA-Vergleich	
	4D - CMR	6,2 ± 1	8,0
	4Dk - CMR	0,2 ± 2	1,1

Tabelle 6: Vergleich des Schlagvolumens (SV) der 4D- und korrigierten 4Dk-Daten mit den Daten der CMR-Messung von den insgesamt 15 Datenpaaren.

Messwerte als Mittelwert ± Standardabweichung. Ergebnisse der Bland-Altman-(BA)-Analyse als Mittelwert der Differenz (4D-CMR) ± Standardabweichung.



MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert

3.3.2 Interobserver-Vergleich

Der Interobserver-Vergleich der CMR (n=15) zeigte eine gute Vergleichbarkeit bei der Auswertung der SV beider Observer, was für eine gute Reliabilität des Verfahrens sprach.

Insgesamt waren die Differenzen der Mittelwerte, die von beiden Observern untersucht wurde, gering. SV (2,0%) und Ejektionsfraktion (EF) (5,2%) wurden von dem Observer B gering überschätzt gegenüber Observer A, enddiastolisches Volumens (EDV) (3,6%) und endsystolisches Volumen (ESV) (9,7%) wurden unterschätzt. Das Cardiac Output (CO) wurde von beiden Observern fast identisch ermittelt (Differenz -0,1 (Observer A-B)) (siehe Tabelle 7).

Abbildung 15: Bland-Altmann-Plot für das Schlagvolumen (SV): Vergleich 4D der MPA mit CMR

	Observer A	Observer B	BA-Vergleich (A-B)
Schlagvolumen [ml]	90,2 ± 15,3	92 ± 16,5	-1,9 ± 5,4
Ejektionsfraktion [%]	50,1 ± 4,7	52,7 ± 4,7	-2,6 ± 3
Enddiastolisches Volumen [ml]	182,3 ± 39,9	175,9 ± 33,2	6,4 ± 12,7
Endsystolisches Volumen [ml]	91,9 ± 26,5	83,8 ± 19,9	8,1 ± 10,6
Cardiac Output [l/min]	5,5 ± 1,2	5,5 ± 1,2	$-0,1 \pm 0,4$

Tabelle 7: Auswertung der Rechtsherzvolumetrie von Observer A und B.

Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung. Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Schlagvolumen, dem enddiastolischen und dem kardialen Herzzeitvolumen (Cardiac Output). BA-Vergleich als Mittelwert der Differenzen (Observer A – Observer B) ± Standardabweichung.

3.3.3 Conservation of Mass-Analyse

Zur Kontrolle eines intrinsischen Fehlers wurde das Prinzip der Conservation of Mass (COM) angewendet. Die statistische Auswertung (siehe Tabelle 8) zeigte, dass sich das SV der MPA mit der Summe der Schlagvolumina der LPA und RPA nicht signifikant voneinander unterschied. Eine Ausnahme fand sich nach der Korrektur der 4D-Messung der SV. Das SV (4Dk) der MPA unterschied sich um 9,3% mit statistischer Signifikanz mit der Summe der SV (4Dk) von LPA und RPA (p=0,03). Alle übrigen Messungen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (p>0,05), wobei sich deskriptiv die Werte des SV von MPA und LPA+RPA in 4D um 2,4%, in 2D um 0,4% und in 2DVF um 1,3% unterschieden.

Conservation of Mass_SV [ml]			
	MPA	RPA + LPA	Unterschied MPA vs. LPA+RPA [%]
4D	93,0 ± 25,6	90,8 ± 19,1	2,4
4D k	90,5 ± 24,7	82,8 ± 17,1	9,3
2D	87,3 ± 18,7	87,6 ± 18,7	0,4
2D VF	88,8 ± 19,5	90,0 ± 19,8	1,3

Tabelle 8: Conservation of Mass-Analyse der Schlagvolumina.

Vergleich SV der MPA mit SV RPA+LPA; Unterschiede MPA vs. LPA+RPA sind in % angegeben.

3.3.4 Untersuchung der altersabhängigen Unterschiede

Im Vergleich der hämodynamischen Parameter in der MPA bezüglich des Alters der Probanden zeigte sich bei der Gruppe der < 40-jährigen Probanden ein größer Mittelwert beim SV (4D: 105,6 ±25,8 ml; 4Dk: 100,6 ±27,7 ml; 2D: 95,8 ±19,5 ml) gegenüber der Gruppe der Probanden mit einem Alter von > 40 Jahre (4D: 73,4 ±9,2 ml; 4Dk: 74,7 ±7,1 ml; 2D: 73,9 ±7,1 ml). Die Differenzen (<40J - >40J) betrugen in 4D: 32,12, 4Dk: 25,98 und 2D: 21,9. Die Daten der altersabhängigen Gruppen (<40J vs. >40J) unterschieden sich in allen Messungen (4D, 4Dk, 2D) statistisch signifikant (p<0,01) voneinander. Graphisch ist der Unterschied in Abbildung 16 dargestellt.



Unterschiede beim SV abhängig vom Alter

Abbildung 16: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede des Schlagvolumens (SV) abhängig vom Alter.

Grau = Gesamtkollektiv, Dunkelgrau = Alter <40 Jahre, Hellgrau = Alter >40J. **T** über jeder Säule (Whisker): Fehlerindikator. Unterschied der Altersgruppen (<40J vs. >40J) als p-Wert (p<0,05 = signifikant

Beim Vergleich der altersabhängigen Gruppen bei der v_{max} waren die Mittelwerte in 4D und 4Dk bei den <40J Probanden größer (4D: 95,5 ±16,3 cm/s; 4Dk: 90,4 ±17,3 cm/s; 2D: 87,3 ±14,9 cm/s), jedoch bei 2D kleiner als bei den >40J Probanden (4D:

89,7 ±15,7 cm/s; 4Dk: 83,4 ±15,1 cm/s; 2D: 92,7 ±14,4 cm/s). Die Differenzen (<40J - >40J) betrugen in 4D: 5,8, 4Dk: 7,0 und 2D: -5,3. Die Parameter der altersabhängigen Gruppen (<40J vs. >40J) unterschieden sich statistisch nicht signifikant in allen Messungen (4D, 4Dk, 2D) (p>0,05) (siehe Abbildung 17).



Unterschiede bei v_{max} abhängig vom Alter

Abbildung 17: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede der maximalen Geschwindigkeit (v_{max}) abhängig vom Alter.

Grau = Gesamtkollektiv, Dunkelgrau = Alter <40 Jahre, Hellgrau = Alter >40J. **T** über jeder Säule (Whisker): Fehlerindikator. Unterschied der Altersgruppen (<40J vs. >40J) als p-Wert (p<0,05 = signifikant)

Ergebnisse

Wie bei dem Vergleich der altersabhängigen Gruppen beim SV waren die Mittelwerte auch beim Q_{mean} in allen Messungen bei den <40J Probanden größer (4D: 109,9 ±29,3 ml/s; 4Dk: 106,1 ±32,9 ml/s; 2D: 96,6 ±22,3 ml/s) als bei den >40J Probanden (4D: 81,3 ±12,3 ml/s; 4Dk: 85,1 ±15,9 ml/s; 2D: 77,7 ±12,5 ml/s). Die Differenzen (<40J - >40J) betrugen in 4D: 28,6, 4Dk: 21,1 und 2D: 19,0. Die Parameter der altersabhängigen Gruppen (<40J vs. >40J) unterschieden sich mit statistischer Signifikanz in den Messungen 4D und 2D (p>0,05), jedoch ohne statistische Signifikanz in der korrigierten 4D-Flussmessung (4Dk) (siehe Abbildung 18).



Abbildung 18: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede des durchschnittlichen Flussvolumens/Zeit (Q_{mean}) abhängig vom Alter.

Grau = Gesamtkollektiv, Dunkelgrau = Alter <40 Jahre, Hellgrau = Alter >40J. **T** über jeder Säule (Whisker): Fehlerindikator. Unterschied der Altersgruppen (<40J vs. >40J) als p-Wert (p<0,05 = signifikant)

Die vierdimensionale Magnetresonanz-PC-Bildgebung kann den Blutfluss in Gefäßen qualitativ und quantitativ über die Zeit erfassen und verzichtet dabei auf jegliche Invasivität. Damit erfüllt dieses bildgebende Verfahren die Voraussetzungen zur Diagnostik der PH (Reiter et al., 2016).

Für eine routinemäßige klinische Anwendbarkeit untersuchte die vorliegende Studie den Charakter eines messbaren Fehlers und ob dieser einen Einfluss auf die Messergebnisse hatte. Zwar liegen bisher einige in-vivo Studien zum Vergleich der vierdimensionalen MR-Bildgebung mit klinischen Alternativverfahren vor, jedoch führt keine der Studien eine Validierung des Verfahrens durch (Frydrychowicz et al., 2013; Nordmeyer et al., 2010; Swift et al., 2014). Dyverfeldt et al. beschreiben die Entwicklung und Qualitäten der 4D-Fluss MRT sowie die potentiellen diagnostischen Fähigkeiten dieses Verfahrens. Gleichzeitig weisen sie auf fehlende Validierungsstudien mit Gültigkeitsprüfungen im Vergleich zu den bereits bestehenden klinischen Goldstandards hin. Für eine Etablierung im klinischen Alltag kommt erschwerend hinzu, dass eine limitierte Verfügbarkeit der 4D-Fluss MRT in regionalen Krankenhäusern besteht (Dyverfeldt et al., 2015).

Die Fragestellung wurde dahingehend erschwert, da bisher Programme für das Preund Postprocessing scanner- und institutsabhängig, teils eigenprogrammiert und damit nicht einheitlich sind (Dyverfeldt et al., 2015). Daher muss für die Planung und Durchführung der flusssensitiven PC-MRT zur Einschätzung des Fehlerausmaßes, jedes Mal eine Phantom-Messung durchgeführt werden, was den Umfang der Untersuchung in Bezug auf die klinische Routine enorm steigern würde (Gatehouse et al., 2010).

Unter den genannten Voraussetzungen wurde also in dieser Studie eine scannerspezifische Analyse des Fehlers zur Validierung des Verfahrens vorgenommen. Alle Probanden- sowie die Phantommessungen wurden im Rahmen dieser Arbeit an einem 3T-Scanner durchgeführt.

52

4.1 Primäre Studienziele

Zur Charakterisierung des klinischen Messfehlers der 4D-Fluss MRT wurden bisher von verschiedenen Arbeitsgruppen einige Methoden angewandt und in der Literatur beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde bewusst die Methode der Phantommessung mit statischem Gewebe verwendet. Reiter et al. beschrieben die nachträgliche Korrektur der velocity offsets (*deutsch:* Geschwindigkeitsversatz) mit einer Fehlerbestimmung durch den Vergleich der Geschwindigkeitsberechnung in statischem Gewebe im menschlichen Thorax nahe der zu untersuchenden A. pulmonalis. Diese Berechnung ist, bezogen auf die klinische Routine, "praktischer" als die Fehlerbestimmung in statischem Gewebe eines Phantoms (Reiter et al., 2016). Jedoch belegte bereits 1993 Walker et al., dass bei räumlich bedingter Enge im Thorax mit einer Vielzahl an kleinen und großen Gefäßen kein statisches Gewebe in der Nähe der ROI sicher ausgewählt werden kann. Grund hierfür ist die Annahme, dass in statischem Gewebe Bewegung, also messbarer Blutfluss, der durch den Herzschlag induziert ist, detektiert wird (Walker et al., 1993).

Vor dem Hintergrund der genannten Gründe wurde in dieser Arbeit bewusst auf die Methode der Fehlerbestimmung durch statisches Gewebe im Probanden verzichtet. Automatische Berechnungen durch die Preprocessing Softwares sind für die 4D-PC-MRT noch unzureichend, da bereits große Unterschiede zu Standardverfahren auch nach Autokorrektur gezeigt werden konnten (Frydrychowicz et al., 2013).

Vergleiche von vier- und zweidimensional gemessenen Daten in der Literatur finden sich überwiegend in Studien mit kleinen Kollektiven (n = 7-22) von Patienten und Probanden.

In dem Kollektiv dieser Arbeit (n = 23) zeigte sich zusammenfassend ein Überschätzen der 4D-Daten gegenüber 2D und CMR. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten anderer Studien, in denen eine gute Übereinstimmung der Messergebnisse mit 4D und 2D gefunden werden konnten (Bollache et al., 2016; Meckel et al., 2013). Eine Überschätzung von 4D zu 2D in der "time to peak" bei sonst nicht signifikanten Unterschieden der anderen Parameter in der Aorta (SV, area, mean velocity, mean WSS) konnten Stalder et al. belegen (Stalder et al., 2008). Ein Überschätzen des SV in der 4D-Messung der Aorta verzeichneten Brix et al. (Brix et al., 2009). Auch Nordmeyer et al. fanden einen Unterschied, der von

statistischer Signifikanz war, bei der 4D- und 2D-Messung bei der Geschwindigkeit. Ebenso zeigten Jarvis et al. ein Überschätzen der Werte der Parameter der 4D-Flussmessung gegenüber der 2D-Messung (Jarvis et al., 2016). Im Gegensatz dazu konnten Frydrychowicz et al. zeigen, dass das gemessene SV in 4D-PC-VIPR gegenüber 2D unterschätzt (p<0,03), sich dieser Unterschied jedoch nach Korrektur durch die Phantomdaten angleicht und damit den Datenvergleich insgesamt verbessert (Frydrychowicz et al., 2013).

Insgesamt war eine Angleichung der durchschnittlichen 4D-Werte nach der Korrektur an die 2D-Werte zu bemerken. Da durch die Korrektur (4Dk) immer eine Verkleinerung der Differenz zu den 2D-Daten (2D; 2D VF) und auch zu den CMR-Daten erreicht wurde, wird hier deutlich, dass der Fehler der Messung (Phantomwerte) immer positiv war. Die beste Angleichung der beiden Methoden, also eine Verkleinerung des Betrags des Mittelwertes der Differenzen in der BA-Analyse, konnte für die MPA von 4D auf 4Dk gegenüber 2D, 2D VF und CMR gezeigt werden. Für die LPA und RPA fiel die Angleichung nach der Korrektur schlechter aus (Ausnahme: Qmean (RPA) 4D-2D 0,5 und 4Dk-2D -0,3). Dies gibt Grund zur Frage, ob bei geringerem Gefäßdurchmesser, wie bei der LPA und der RPA im Vergleich zur MPA, ein größerer Messfehler auftritt. Auch die anatomische Lage der LPA und RPA könnte eine Orthogonalität der Scanebene erschweren und damit eine Messungenauigkeit begünstigen.

Die Fehlerberechnungen der 4D-Messung ergaben in fast allen Parametern einen mittleren Fehler von <10%. Alleinig die in der LPA gemessenen Parameter v_{max} (15,6%) und Q_{mean} (14,4%) in 4D wiesen einen Fehler von >10% auf.

Die Unterschiede der Werte in 4D und 4Dk in allen Gefäßabschnitten bei der v_{max} und in der LPA (SV und Q_{mean}) waren von statistischer Signifikanz (p<0,01). Hier war auffällig, dass die mittleren Messfehler jeweils >3,9% waren. Es kann geschlussfolgert werden, dass das Messergebnis bei der v_{max} (MPA, LPA, RPA) und beim SV und Q_{mean} in der LPA durch den Fehler beeinflusst wird. Jedoch ist die klinische Relevanz bei einem Fehler von <10% zu hinterfragen.

Eine gute Angleichung der Messwerte nach der Phantomkorrektur gelang in der MPA für alle Methoden. Jedoch galt dies nur eingeschränkt für den Vergleich der Werte in der LPA und RPA. Für eine klinische Anwendung für diese

Gefäßabschnitte müsste die Durchführung der Methode im Scanner (Wahl der Scanebenen) oder am Bearbeitungsprogramm (Einfluss auf die Messwerte durch die Methode der Sequenzierung) überprüft werden.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie eine gute Vergleichbarkeit der Messverfahren 4D vs. 2D (GTFlow) sowie 4D vs. 2D VF (Viewforum) durch die BA-Analyse gezeigt werden. Auch konnte in verschiedenen Studien in Bezug auf die klinische Vergleichbarkeit bei Patienten mit PH belegt werden, dass die Messungen der 4D-Fluss MRT von Patienten vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Doppler-Echokardiographie sind und keine signifikanten Unterschiede bestehen (Jarvis et al., 2016; Nordmeyer et al., 2010; Swift et al., 2014).

Eine Korrektur der velocity offset und eddy-currents bei der Messung des Blutfluss wird dann besonders wichtig, wenn das Ausmaß der Fehler genauer betrachtet wird: Chernobelsky et al. zeigten in einem Beispiel, dass ein velocity-offset-Fehler von 1% bei einer v_{max} von 200 cm/s (Fehler = 2cm/s) bei einem Blutvolumen von 16 ml pro Herzschlag in einen Fehler der Flussberechnung von 25% resultiert (Chernobelsky et al., 2007). Gatehouse et al. konnten in einem multi-Scanner Vergleich mit standardisiertem Phantom ebenfalls einen Fehler im Herzzeitvolumen von >20% bei einem Messfehler der Geschwindigkeit von 1% zeigen (Gatehouse et al., 2009).

Markl et al. belegten, dass die x- und y-Gradienten höhere Abweichungen vom Nominalfeld aufweisen als der z-Gradient. Diese sind vom Betrag identisch, jedoch rotiert. Außerdem nimmt der Betrag des Fehlers der v_{max} mit Abstand vom Isocenter zu (Mitte von ROI) (Markl, Bammer, et al., 2003). Ein zeitlicher Versatz der Phantommessung zu der zuvor durchgeführten Probandenmessung und auch die Tatsache, dass das Phantom nicht der exakten räumlichen Lokalisation (Höhe und Umfang des jeweiligen Probanden) entsprach, kann eine Varianz vor allem in der 4D-Flussmessung des Phantoms erklären (siehe Tabelle 9). In der 4D-Messung werden Geschwindigkeiten dreidimensional (Voxel) erfasst, was einem größeren Datensatz entspricht als der zweidimensionalen Geschwindigkeitskodierung (Fläche). Bei folglich größerer Beeinflussung der 4D-Messung durch das Gradientenfeld können hier größere Messfehler auftreten.

55

In einer multizentrischen Validierungsstudie zeigten Gatehouse et al., dass eine wellenartige Form der Gradientenfelder wechselnde Vorzeichen in der Flussmessung bei statischem Gewebe (Phantom) verursachen (Gatehouse et al., 2010). Da diese Felder keiner Homogenität und keinem vorhersagbarem Muster entsprechen, sind ungleich verteilte Flussabweichungen im statischen Gewebe zu messen, was sich auch in diesem Studienkollektiv zeigte. Auch die Temperatur hat einen Einfluss auf die Ausrichtung der Spins, gemäß der Boltzmann-Verteilung. Hier müssten standardisierte Bedingungen für die Charakterisierung eines Messfehlers herangezogen werden. Somit müsste jede individuelle MRT-Messung eine Phantomkorrektur nach sich ziehen. Dies würde zu einer deutlich erhöhten Scanzeit und damit zu einer zeitlichen und materiellen Mehrbelastung im klinischen Alltag führen. Einige wenige experimentelle Studien zeigten bereits Fehlerkorrekturen mit physikalisch und mathematisch aufwendigen Verfahren mit exakter Berechnung der Fehler und eine bessere Beurteilung der bewegten Materie (Espe et al., 2013; Giese et al., 2012; Johnson und Markl, 2010). Gatehouse sogar, dass mit Schaffen eines homogenen Magnetfelds ein Postprocessing überflüssig wäre (Gatehouse et al., 2010).

Eine Überschätzung oder generelle Abweichung der 4D-Flussmessung war in der vorliegenden Studie durch die unterschiedliche zeitliche Auflösung im Vergleich zu den 2D-Daten zu erklären. In Abbildung 19 ist das Blutflussvolumen über die Zeit mit den unterschiedlich einsetzenden Messungen von 4D (20 Timeframes) und 2D (40 Timeframes) schematisch dargestellt. Diese Schemazeichnung demonstriert, dass durch die geringere Anzahl an timeframes in der 4D-Messung ein Versatz und damit ein nicht-erfassen von Daten (in 4D mehr als in 2D) möglich ist. Zudem wurde die zeitliche Auflösung durch die retrospektive EKG-Triggerung in Bezug auf die absolute Herzfrequenz beeinflusst. Die durch die CINE-Bildgebung erhobenen Daten wurden retrospektiv dem EKG zugeordnet, was einen zusätzlichen Verlust der Messdaten ermöglicht. Dieses Phänomen führt zu einem Unterschätzens zeigten die Ergebnisse der korrigierten 4D-Daten gegenüber der 2D-Daten.



Abbildung 19: Blutvolumen in 4D (oben, orange Kurve) und 2D (unten, blau) im Vergleich zum Ist-Zustand (graue Kurve) eines gesamten Herzzyklus auf der Zeitachse dargestellt. Timeframes = Zeitpunkte der Datenerfassung; AUC = area under the curve = gesamtes Blutvolumen eines Herzzyklus.

Nicht nur die zeitliche sondern auch die örtliche Auflösung führte zu einer höheren Kontrastschärfe bei der 2D Messung. Die örtliche Auflösung war durch die Voxel größer. Die in der 4D ermittelten Daten waren in Voxel aufgelöst. Damit wurde das Einzeichnen der Konturen bei dem 2D-flusskodierten Datensatz der PC-MRT im Vergleich zur 4D erleichtert. In der 2D-Datenbearbeitung ließ sich eine Visualisierung des Blutflusses nur in einer zweidimensionalen Ebene, also im Gefäßquerschnitt darstellen. Diese Visualisierung war ebenfalls farbkodiert und über den gesamten Herzzyklus darstellbar (siehe Abbildung 20).



Abbildung 20: Darstellung eines Gefäßquerschnittes in vierdimensional und zweidimensional bildgebender PC-MRT eines Probanden und der jeweiligen Phantommessung (2D) über die Zeit mit farbkodierter Geschwindigkeitsanzeige [cm/s] (links).

Hinzu kommt, dass durch die Vorgabe des MRT-Protokolls ein zeitlicher Versatz von der 2D-Messung zur 4D-Messung existiert. In dieser Zeit können sich bereits Lageveränderungen oder auch Veränderung der Herzfrequenz ergeben. Ein noch erheblicherer zeitlicher Versatz ergibt sich bei der Phantommessung im Anschluss an die durchgeführte Probandenmessung. Auch physiologische Schwankungen der Atmung (freie Atmung) haben einen Einfluss auf die Ergebnisse bei der 4D-Messung, beispielsweise durch im Untersuchungsverlauf beruhigte Atmung oder vermehrte Atmung durch stärkere Aufregung bei der langen Untersuchungsdauer.

Die Auswertung der 4D-Fluss-Daten war ebenfalls erschwert, da es durch die schiefe Planung der Schichten zu einer gewissen Interpolation der Vektoren kommen konnte, die vollständig oder nur zu Teilen an der definierten Schicht einbezogen wurden. Im Gegensatz dazu lagen bei den 2D-Fluss-Daten gemessene Vektoren vor.

Abschließend ist zu sagen, dass die die Charakterisierung des Fehlers mit Hilfe der Phantommessung in dieser Studie nicht eindeutig gezeigt werden konnte. Die Korrektur durch die Phantommessung ist bei der individuellen Messung vorteilhaft. Bei größerem Kollektiv ist mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Standardfehler messbar. Dennoch ist die vierdimensionale PC-Magnetresonanztomographie eine zu Standardverfahren vergleichbare diagnostische Untersuchungsmethode mit genannten Vorzügen, welche sich noch in den Anfängen befindet und nach technischer Weiterentwicklung und experimenteller Überprüfung einen Platz in der klinischen Routine finden kann.

4.2 Sekundäre Studienziele

Wie bereits beschrieben, können mögliche Fehler in der CMR sowohl aus der Planung der MR-Sequenzen resultieren, als auch der Auswertungsmethode geschuldet sein. Dafür wurde in der Planung und Methodik der CMR eine transversale Schichtanordnung gewählt, die zwar in den kaudalen Schnitten weniger kontrastreich ist, jedoch eine bessere Abgrenzung der Klappenebene ermöglicht. Eine Abgrenzung der unteren myokardialen Wandschichten im rechten Ventrikel erschwert somit insgesamt die Volumetrie des gesamten Ventrikels (Alfakih et al., 2003). Die Datenauswertung zeigte einen Fehler bei der Auswahl der Scanebenen, die im Bereich der Klappenebene schwer zu erfassen war, so dass hier das Kollektiv reduziert werden und Daten verworfen mussten.

Im Vergleich zu den Messwerten des SV in der 4D-Flussmessung gegenüber der CMR-Messung zeigten die Werte nach der nach der Korrektur ein Angleichen der zuvor erhöhten 4D-Werte (siehe Tabelle 6).

Für die intrinsische Validierung der Rechtsherzvolumetrie wurde der Interobserver-Vergleich (siehe Tabelle 7, Tabelle 14 und Tabelle 15) herangezogen. Dabei zeigte sich, dass dies ein valides Messverfahren auch bei kleiner Kollektivgröße ist.

Eine weitere intrinsische Validierungsmethode ist die "Conservation of Mass" (COM), die bereits zuvor beschrieben wurde. Es konnte eine gute intrinsische Vergleichbarkeit der Gefäßabschnitte mit Unterschieden von 0,4-9,3% gezeigt werden. Die intrinsische Reliabilität ist somit als gut zu bewerten, wenn im klinischen Kontext von einem Fehler ab 10% auszugehen ist.

Zu erwarten waren Unterschiede der Werte in Abhängigkeit des Alters der Probanden, was für das SV in allen Untersuchungsmethoden (4D, 4Dk und 2D) mit einer statistischen Signifikanz gezeigt werden konnte. Der Unterschied im durchschnittlichen SV und dem Q_{mean}, der in der 4D-Fluss MRT gemessen wurden, war im Vergleich zur 2D-Flussmessung größer, jedoch wurden die 4D-Werte nach

der Korrektur (4Dk) angeglichen. Dieses Phänomen war durch die oben beschriebene Angleichung zu erwarten. Interessanterweise wurden in 4D und 2D nach der Korrektur durchschnittlich kleinere Geschwindigkeitsbeträge bei den "jüngeren" im Vergleich zu den "älteren" Probanden angegeben, vor der Korrektur verhielt es sich genau umgekehrt. Dennoch waren diese Unterschiede in allen untersuchten Methoden nicht von statistischer Signifikanz.

Insgesamt konnte eine Angleichung an die Mittelwerte gezeigt werden. Ley et al. konnten 2007 einen Unterschied der v_{max} bei PAH-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen, dass kein altersabhängiger Unterschied zu finden war (Ley et al., 2007). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede in der altersabhängigen Auswertung der v_{max} in 4D als auch in 2D gab. Somit ist anzunehmen, dass ein signifikanter Unterschied der v_{max} nicht abhängig vom Alter des Individuums ist, sondern von den pathologischen Gefäß- und Druckveränderungen beim Patienten.

4.3 Potenzial der 4D-Fluss MRT in der klinischen Diagnostik

Die 4D-Fluss MRT erfüllt die Voraussetzungen als ein zuverlässiges und reproduzierbares sowie klinisch erprobtes diagnostisches Verfahren etabliert zu werden, welches ubiguitär und in der alltäglichen klinischen Routine einsetzbar wird. Dieses Verfahren sollte eine schnellere und gleichzeitig spezifische Diagnostik der PH ermöglichen. Eine Stratifizierung parametrischer Risikofaktoren mit prognostischer Relevanz und eine daraus resultierende Therapieplanung für eine Optimierung des Patientenoutcomes könnte zu einer Verbesserung der Lebensqualität der PH-Patienten und einer verlängerten Lebensdauer beitragen. Dabei liegt vor allem bei der Diagnostik der PH und den kardiopulmonal schwer vorerkrankten Patienten die Priorität auf möglichst kurzen Messzeiten ohne Verlust der qualitativen und quantitativen Bildgebung.

Bekannt ist, dass bei der 2D-Messung die Planung der Scanebenen aufwendiger (Brix et al., 2009; Valverde et al., 2012) und mit einer erhöhten Fehlerquote (Gatehouse et al., 2010; Rolf et al., 2011) verbunden ist. Dies wird durch eine komplexere oder veränderte Anatomie, wie es beispielsweise bei Patienten mit PH der Fall ist, nicht begünstigt. Hier bietet die 4D-Fluss MRT trotz längerer Messzeit, aber erleichterter Planung, einen Vorteil gegenüber 2D. Zudem wird die

60

Hämodynamik im Gefäßsystem nicht nur an einem Ort (2D-Scanebene), sondern in einem gesamten Untersuchungsgebiet gemessen. Die Darstellung kann durch Visualisierungsprogramme, wie beispielsweise GTFlow (v2.2.15, GyroTools, Schweiz), segmentiert und reproduziert werden. Zudem können in einem dreidimensionalen Untersuchungsgebiet Patholgien, die in einer 2D-Darstellung mehrere Scanebenen voraussetzen würden, erheblich besser erfasst werden.

Für einen Einsatz der 4D-Fluss MRT in der klinischen Diagnostik wären intuitiv anwendbare Auswertungs- und Visualisierungsprogramme von Vorteil. Bisher wird eine genaue Kenntnis der Schwächen und Stärken der Untersuchung vorausgesetzt. Die Möglichkeiten und Limitationen der Aussagen über die einzelnen Parameter sowie deren Störanfälligkeit müssen bei der Auswertung berücksichtigt werden. Um die Anwendung der 4D-Fluss MRT zu vereinfachen, werden zurzeit unterstützende Softwares, die ein automatisiertes Vorgehen ermöglichen, entwickelt (Schnell et al., 2016).

Die Vielzahl der interagierenden Fehler zu bestimmen und nachträglich korrigieren zu können wäre wünschenswert, jedoch gibt es bisher keine Methode. Um eine praktikableren Einsatz der Phantomkorrektur zu generieren, könnten beispielsweise spulenintegrierte Phantommodelle eine zeitgleiche Messung ermöglichen.

Die Vorteile, die eine Diagnostik mit reproduzierbaren Messebenen bietet, lassen sich auch auf den Krankheitsverlauf mit Verlaufsuntersuchungen übertragen. Die Daten der Messungen können mit der Lokalisation der Messdaten übernommen werden und bieten durch eine Reproduzierbarkeit der Messung eine optimale Vergleichbarkeit der Untersuchungen. Derzeitig ist die Doppler-Echokardiographie der Standard als Verlaufsdiagnostikum, jedoch ist diese Untersuchung anspruchsvoll und anfällig für Messfehler (Chemla et al., 2002; Fisher et al., 2009), was eine Reproduzierbarkeit der Untersuchung stark beeinträchtigt. Die Daten der 2D-, als auch der 4D-Fluss MRT zeigten gegenüber der Doppler-Echokardiographie beständige Ergebnisse bei der Untersuchung des pulmonalen Blutflusses (Driessen et al., 2018).

Auch wenn dies nicht Teil dieser Arbeit war, stellen nicht nur metrische Blutflussdaten sondern auch Flussmuster mögliche diagnostische Parameter der

PH in Aussicht (Barker et al., 2014; Helderman et al., 2011; Reiter et al., 2008; Reiter et al., 2015). Zwar sind diese wahrscheinlich nicht im Einzelnen diagnostisch wegweisend, jedoch können sie die Diagnostik der PH ergänzen und verbessern. Die in der Routinediagnostik bereits etablierte CMR könnte an dieser Stelle mit einer 4D-flusssensitiven Sequenz ergänzt werden. Die bei der CMR benötigte Wartezeit nach der Gabe des Kontrastmittels bietet den Einschub einer 4D-Fluss Sequenz in das Messprotokoll und würde somit auf eine zusätzliche Messzeit verzichten.

Hier sind nur einige wenige Möglichkeiten kurz beschrieben, die für den Einsatz der 4D-Fluss MRT als risikoärmere diagnostische Methode sprechen, die eventuell zu einer verfügbaren und umfangreich anwendbaren Diagnostik auch in frühen Krankheitsstadien beitragen könnte.

4.4 Limitationen und Lösungsansätze

Limitiert ist diese Arbeit vor allem durch das kleine Studienkollektiv an Probanden. Zwar weisen Vergleichsstudien ähnliche bis kleinere Probandenanzahlen auf, die berechneten Standardwerte bei einem gesunden Kollektiv zeigen jedoch teils große Abweichungen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die Methode Einsatz als Diagnostikum zur Trennung von Patienten und gesunden Probanden findet. Eine Anschlussstudie untersuchte die die 4D-Fluss MRT als diagnostische Methode bei elf PH-Patienten und 35 gesunden Probanden und konnte zeigen, dass die Unterschiede von Patienten mit PH und gesunden Probanden präzise erfasst werden konnten (Sieren et al., 2019).

Für die allgemein bekannten Limitationen der 4D-Fluss MRT wird auf die Übersichtsarbeit von Dyverfeldt et al. (2015) verwiesen (Dyverfeldt et al., 2015). Weiterhin wird für eine quantitative Auswertung eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung und kürzere Scanzeiten (TE) benötigt (Frydrychowicz et al., 2011), jedoch geht dies zu Lasten des SRV. Beeinträchtigt wurde die Segmentierung in dieser Arbeit insbesondere durch die schlechtere Auflösung in der Diastole.

Aktuelle Ziele der Wissenschaft sind eine bessere räumliche als auch zeitliche Auflösung zur quantitativen Erfassung von Blutgefäßen mit niedrigen

Flussgeschwindigkeiten. Jedoch geht die verbesserte Auflösung zu Lasten des SRV und einer verlängerten Scanzeit. Eine Verwendung von Ferumoxytol könnte eine Verbesserung der Auflösung bei der kardiovaskulären Bildgebung mit der MRT darstellen. Studien konnten eine gute Verträglichkeit bei langer intravaskulärer Halbwertszeit und hoher r1-Relaxivität, in "off-label" Gebrauch bei MRT-Untersuchungen zeigen (Finn et al., 2016; Nguyen et al., 2019).

Einen Ansatz zur Verkürzung der Scanzeit mit verbesserter Genauigkeit der Durchflussmessung, bieten parallele Bildgebungsverfahren bei PC-Sequenzen, die den bisher größten Fortschritt bei der weiteren Steigerung der Bildgeschwindigkeit ermöglichten. Die Vorteile sollen kurz an zwei kommerziellen Verfahren vorgestellt werden, die in der klinischen kardiovaskulären Bildgebung angewendet werden. In der vorliegenden Studie wurden die PC-Sequenzen durch das Parallelbildgebungsverfahren SENSitivity Encoding (SENSE) beschleunigt. Basierend auf der Beobachtung, dass dynamische Datensätze eine erhebliche Korrelation in Raum und Zeit aufweisen, muss nur eine Teilmenge der Daten erfasst werden. Die fehlenden Datenpunkte können im Rekonstruktionsprozess mit optimiertem SRV wiederhergestellt werden mit Beschleunigungsfaktoren in der Größenordnung der Anzahl der Spulen. (Baltes et al., 2005; Blaimer et al., 2004). Auch mit einer stark unterabgetasteten 3D-Radialerfassung, wie bei der PC-VIPR (isotropic-voxel radial projection imaging), können angiographische Bilder über ein großes Bildvolumen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in kurzer Scanzeit aufgenommen werden. Zudem ist die PC-VIPR unempfindlich gegenüber pulsatilen Strömungsartikulierungen. Zwar ist die Erhöhung der Beschleunigungsfaktoren beliebig, jedoch ist diese durch das SRV begrenzt. Bei der Applikation von Kontrastmittel können Beschleunigungsfaktoren von etwa 30 im Vergleich zu 3D-PC-MRT erreicht werden bei adäguatem SRV (Gu et al., 2005; Wentland et al., 2013). Weitere, teilweise nicht kommerzielle Verfahren verfolgen andere Ansätze (Blaimer et al., 2004).

Um die Methode der 4D-Fluss MRT umfangreich zu validieren sind weitere Untersuchungen bezüglich der Abhängigkeit der Scanner und der Untersucher notwendig (Interscanner-, Rescan-, Interobserver- und Intraobservervariabilität). Auch die unterschiedlichen Beschleunigungs- und Auswertungsprogramme müssten für eine klinische Applikation untersucht und verglichen werden.

63

In 4.3 Potenzial der 4D-Fluss MRT in der klinischen Diagnostik wurden bereits die physiologischen Schwankungen der Atmung thematisiert, doch auch die diuralen und periprandialen physiologischen Schwankungen könnten einen Einfluss auf den pulmonalen Kreislauf und somit auf die Messgenauigkeit haben. Dies gilt es in weiteren Studien zu untersuchen. Auch Verlaufsuntersuchungen in Longitudinalstudien wären wünschenswert, um nicht nur eine Reproduzierbarkeit, sondern auch die Reliabilität der Methode zu belegen.

Insbesondere die Limitationen dieser Studie zeigen, dass zukünftige Studien größere Teilnehmerzahlen sowie verschiedene Scanner- und Rechensysteme verschiedener Institute einschließen sollten. Die Unterschiede der verschiedenen Systeme werden in der Arbeitsgruppe "4D-Fluss MRT" der Klink für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, zurzeit erforscht.

Weitere Forschungsaspekte sollten Referenzwerte fokussieren, die nicht nur die pathologischen Grenzwerte, sondern auch Standardwerte oder systemische Messfehler der verschiedenen Scanner und Rechensysteme berücksichtigen. Dies beinhaltet ebenfalls die Entwicklung von Strategien zur Vermeidung intrinsischer Messfehler.

Bisher fehlt es an standardisierten, intuitiven Auswertungssoftwares sowie eine Möglichkeit, die Vielzahl an interagierenden Fehlern nachträglich korrigieren zu können. Ein Einsatz der Methode im klinischen Alltag bei der Diagnostik der PH wäre bei genannten Vorteilen wünschenswert. Das Ziel zukünftiger Studien sollte ein Festlegen der Grenzwerte von Messparametern mit prognostischer Relevanz sein, die in eine Therapieplanung einfließen und zu einem besseren Outcome der PH-Patienten beitragen.

5 Zusammenfassung

Die PH, ein seltenes Krankheitsbild mit hoher Letalität, wird aufgrund fehlender oder unspezifischer Symptomatik meist erst spät diagnostiziert. Die nichtinvasiven diagnostischen Möglichkeiten sind vielfältig, jedoch unspezifisch. Der diagnostische Goldstandard, die Rechtsherzkatheterisierung, ist spezifisch, gleichzeitig aber invasiv und komplikationsbehaftet. Die vierdimensionale, flusssensitive PC-Magnetresonanztomographie hat aufgrund ihres nichtinvasiven Charakters und der Möglichkeit zur guantitativen und gualitativen Analyse der Hämodynamik das Potential, ein umfangreiches diagnostisches Element im Rahmen der pulmonalen Hypertonie darzustellen. Die vorliegende Arbeit konnte die Anwendbarkeit der 4D-Fluss MRT an einem modernen 3T Scanner mit digitaler Breitbandtechnik an gesunden Probanden und einem Phantom zeigen und einen Messfehler charakterisieren. Es konnten quantitative hämodynamische Parameter für die Diagnostik der PH an gesunden Probanden validiert werden. Zusammenfassend zeigte sich eine gute Übereinstimmung der 4D-PC-MRT mit klinisch etablierten MRT Verfahren, insb. nach Phantomkorrektur. Dies entspricht dem Vergleich von Daten aus der Literatur. Bei einem insgesamt kleinen Patientenkollektiv waren Abweichungen von normwertigen Parametern bei Messungen des einzelnen Individuums nicht sicher von Messfehlern abgrenzbar, da sich der Messfehler innerhalb des methodischen Fehlers bewegte. Neben den dargelegten technischen Schwachpunkten in der Verwendung der Methodik, die es in weiteren Studien näher zu untersuchen und beheben gilt, konnte das Potential der 4D-Fluss MRT gezeigt werden. In der Diagnostik und Verlaufskontrolle der PH bietet insbesondere die post-hoc-Analyse einen Vorteil gegenüber der 2D-Fluss MRT und der Doppler-Echokardiographie. Für einen Einsatz in der klinischen Anwendung ist die Methode bisher noch aufgrund der komplexen Sequenzen, einem umfangreichen Datenauswertungsaufwand und einer Vielzahl an interagierenden Fehlern limitiert. Die 4D-Fluss MRT als eine standardisierte Methode mit pathologischen Grenzwerten der Messparameter könnte durch weitere Studien mit größerer Anzahl der Probanden- und Patientenkollektive und multizentrischen Studien mit unterschiedlichen Scannern etabliert werden.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Untergruppen der pulmonalen Hypertonie (PH)
Abbildung 2: Darstellung eines 4D-Datensatzes zu einem bestimmten Zeitpunkt während
eines Herzzyklus in axialer Schnittebene
Abbildung 3: Schemazeichnung zum Aufkleben der EKG-Elektroden am Probanden24
Abbildung 4: Schemazeichnung zur Lagerung des Probanden und Phantom der gleichen
Lokalisation25
Abbildung 5: 3D Rekonstruktion der A. pulmonalis eines Probanden
Abbildung 6: Aufzeichnung des Gating Window (Atemfenster) während der 4D-Fluss
Messung im MRT entlang der Zwerchfellkontur, also der Grenzen zwischen Lungen- und
Leberparenchym27
Abbildung 7: Visualisierung der PA eines Probanden mit "streamlines"
Abbildung 8: Arbeitsfluss von der Datenakquisition im Scanner bis zur Analyse der
quantitativen Flusseigenschaften
Abbildung 9: Vergleich der der Gefäßkontur (hier der MPA) 2D-Fluss-Daten und 4D-Fluss-
Daten. Darstellung der Magnitude und flusskodierten Bildgebung
Abbildung 10: Schematische Darstellung der durchgeführten Vergleiche der jeweiligen
Methoden erhobenen mittels Bland-Altmann-Analyse. k = korrigiert. VF = Viewforum36
Abbildung 11: Protokoll des Studiendesigns
Abbildung 12: Bland-Altmann-Plot für das Schlagvolumen (SV) in der MPA44
Abbildung 13: Bland-Altmann-Plot für die maximale Flussgeschwindigkeit (v_{max}) in der MPA
Abbildung 14: Bland-Altmann-Plot für das durchschnittliche Flussvolumen/Zeit (Q_{mean}) in
der MPA45
Abbildung 15: Bland-Altmann-Plot für das Schlagvolumen (SV): Vergleich 4D der MPA mit
CMR
Abbildung 16: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede des Schlagvolumens (SV)
abhängig vom Alter49
Abbildung 17: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede der maximalen
Geschwindigkeit (v _{max}) abhängig vom Alter50
Abbildung 18: Balkendiagramm - Vergleich der Unterschiede des durchschnittlichen
Flussvolumens/Zeit (Q _{mean}) abhängig vom Alter51
Abbildung 19: Blutvolumen in 4D (oben, orange Kurve) und 2D (unten, blau) im Vergleich
zum Ist-Zustand (graue Kurve) eines gesamten Herzzyklus auf der Zeitachse dargestellt.
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer PH mit TTE bei symptomatischen
Patienten. Modifiziert nach Galie et al., 20169
Tabelle 2: Studienkollektiv. Erläuterung der Zahlenwerte in runden Klammern:
Tabelle 3: Vergleich der flusssensitiven 4D-Sequenzen (GTFlow) mit den jeweils
korrigierten (4Dk) Werten anhand quantitativer Parameter im gesamten Studienkollektiv.
Tabelle 4: Vergleich der 2D-Daten (GTFlow; 2D) mit 4D- und korrigierten 4Dk-Daten42
Tabelle 5: Vergleich der 2D-Daten (Viewforum; 2D VF) mit den 4D- und korrigierten 4Dk-
Daten43
Tabelle 6: Vergleich des Schlagvolumens (SV) der 4D- und korrigierten 4Dk-Daten mit den
Daten der CMR-Messung von den insgesamt 15 Datenpaaren46
Tabelle 7: Auswertung der Rechtsherzvolumetrie von Observer A und B
Tabelle 8: Conservation of Mass-Analyse der Schlagvolumina
Tabelle 9: Phantommessung 4D XIII
Tabelle 10: Gesamtes Kollektiv mit Fallnummern der ProbandenXIV

Tabelle 11: Bland-Altmann (BA) Vergleich des Schlagvolumen (SV) in der MPA,	LPA und
RPA	XV
Tabelle 12: Bland-Altmann (BA) Vergleich der maximalen Geschwindigkeit in d	der MPA,
LPA, RPA	XV
Tabelle 13: Bland-Altmann (BA) Vergleich der durchschnittlichen Flussrate in d	der MPA,
LPA, RPA	XV
Tabelle 14: Interobserver-Vergleich der CMR	XVI
Tabelle 15: Interobserververgleich der CMR	XVI

7 Literaturverzeichnis

- Alfakih, K., Plein, S., Bloomer, T., Jones, T., Ridgway, J. und Sivananthan, M. (2003). Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, *18*(1), 25-32.
- Awdish, R. und Cajigas, H. (2016). Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev, 21*(3), 223-228.
- Bals, R. und Vogelmeier, C. F. (2006). Homöostase, Euler-Liljestrand-Reflex. In W. Siegenthaler und H. E. Blum (Eds.), *Klinische Pathophysiologie* (Vol. 9, pp. 765): Georg Thieme Verlag.
- Baltes, C., Kozerke, S., Hansen, M. S., Pruessmann, K. P., Tsao, J. und Boesiger, P. (2005). Accelerating cine phase-contrast flow measurements using k-t BLAST and k-t SENSE. *Magn Reson Med*, 54(6), 1430-1438.
- Barker, A. J., Roldan-Alzate, A., Entezari, P., Shah, S. J., Chesler, N. C., Wieben, O., Markl, M. und Francois, C. J. (2014). Four-dimensional flow assessment of pulmonary artery flow and wall shear stress in adult pulmonary arterial hypertension: results from two institutions. *Magn Reson Med*, *73*(5), 1904-1913.
- Bellofiore, A. und Chesler, N. C. (2013). Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature. *Ann Biomed Eng*, *41*(7), 1384-1398.
- Bernstein, M. A., Zhou, X. J., Polzin, J. A., King, K. F., Ganin, A., Pelc, N. J. und Glover, G. H. (1998). Concomitant gradient terms in phase contrast MRanalysis and correction. *Magn Reson Med.*, 39(2), 300-308.
- Beygui, F., Furber, A., Delépine, S., Helft, G., Metzger, J.-P., Geslin, P. und Le Jeune, J. J. (2004). Routine breath-hold gradient echo MRI-derived right ventricular mass, volumes and function- accuracy, reproducibility and coherence study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 20(6), 509-516.
- Blaimer, M., Breuer, F., Mueller, M., Heidemann, R. M., Griswold, M. A. und Jakob, P. M. (2004). SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA - how to choose the optimal method. *Top Magn Reson Imaging*, 15, 223-236.
- Bland, J. M. und Altman, D. G. (2007). Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *Journal of Pharmaceutical Statistics*, *17*(4), 571-582.
- Bland, J. M. und Altmann, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet, 1*, 307-310.
- Bloomer, T. N., Plein, S., Radjenovic, A., Higgins, D. M., Jones, T. R., Ridgway, J. P. und Sivananthan, M. U. (2001). Cine MRI using steady state free precession in the radial long axis orientation is a fast accurate method for obtaining volumetric data of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging*, 14(6), 685-692.
- Bock, J., Frydrychowicz, A., Lorenz, R., Hirtler, D., Barker, A. J., Johnson, K. M., Arnold, R., Burkhardt, H., Hennig, J. und Markl, M. (2011). In vivo noninvasive 4D pressure difference mapping in the human aorta: phantom comparison and application in healthy volunteers and patients. *Magn Reson Med*, 66(4), 1079-1088.
- Bollache, E., van Ooij, P., Powell, A., Carr, J., Markl, M. und Barker, A. J. (2016). Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI

sequences for the evaluation of aortic hemodynamics. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32(10), 1529-1541.

- Bongartz, G. (1995). Magnetresonanz-Angiographie.pdf>. *Dtsch Arztebl,* 92(10), A-680.
- Bourassa, M. G. (2005). The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol,* 21(12), 1011-1014.
- Brix, L., Ringgaard, S., Rasmusson, A., Sorensen, T. S. und Kim, W. Y. (2009). Three dimensional three component whole heart cardiovascular magnetic resonance velocity mapping: comparison of flow measurements from 3D and 2D acquisitions. *J Cardiovasc Magn Reson*, *11*(3), 1-7.
- Bryant, D. J., Payne, J. A., Firmin, D. N. und Longmore, D. B. (1984). Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *J Comput Assist Tomogr, 8*(4), 588-593.
- Chai, P. und Mohiaddin, R. (2005). How We Perform Cardiovascular Magnetic Resonance Flow Assessment Using Phase-Contrast Velocity Mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 7(4), 705-716.
- Chemla, D., Castelain, V., Herve, P., Lecarpentier, Y. und Brimioulle, S. (2002). Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J, 20*(5), 1314-1331.
- Chernobelsky, A., Shubayev, O., Comeau, C. R. und Wolff, S. D. (2007). Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels. *J Cardiovasc Magn Reson, 9*(4), 681-685.
- D'Errico, L., Lamacie, M. M., Jimenez Juan, L., Deva, D., Wald, R. M., Ley, S., Hanneman, K., Thavendiranathan, P. und Wintersperger, B. J. (2016). Effects of slice orientation on reproducibility of sequential assessment of right ventricular volumes and ejection fraction: short-axis vs transverse SSFP cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 60(8), 1-10.
- D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Kernis, J. T., Levy, P. S., Pietra, G. G., Reid, L. M., Reeves, J. T., Rich, S., Vreim, C. E., Williams, G. W. und Wu, M. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*, *115*(5), 343-349.
- Dellegrottaglie, S., Sanz, J., Poon, M., Viles-Gonzalez, J. F., Sulica, R., Goyenechea, M., Macaluso, F., Fuster, V. und Rajagopalan, S. (2007). Pulmonary hypertension- accuracy of detection with left ventricular septal-tofree wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology*, 243(1), 63–69.
- Dournes, G., Verdier, D., Montaudon, M., Bullier, E., Riviere, A., Dromer, C., Picard, F., Billes, M. A., Corneloup, O., Laurent, F. und Lederlin, M. (2014). Dualenergy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol*, 24(1), 42-51.
- Driessen, M. M. P., Schings, M. A., Sieswerda, G. T., Doevendans, P. A., Hulzebos, E. H., Post, M. C., Snijder, R. J., Westenberg, J. J. M., van Dijk, A. P. J., Meijboom, F. J. und Leiner, T. (2018). Tricuspid flow and regurgitation in congenital heart disease and pulmonary hypertension: comparison of 4D flow cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson, 20*(1), 5.
- Dumoulin, C. L. und Hart, H. R. (1986). Magnetic resonance angiography. *Radiology*, *161*(3), 717-720.

- Dumoulin, C. L., Souza, S. P., Walker, M. F. und Wagle, W. (1989). Threedimensional phase contrast angiography. *Magn Reson Imaging*, *9*(1), 139-149.
- Dyverfeldt, P., Bissell, M., Barker, A. J., Bolger, A. F., Carlhall, C. J., Ebbers, T., Francios, C. J., Frydrychowicz, A., Geiger, J., Giese, D., Hope, M. D., Kilner, P. J., Kozerke, S., Myerson, S., Neubauer, S., Wieben, O. und Markl, M. (2015). 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson, 72(17), 1-19.
- Dyverfeldt, P., Gårdhagen, R., Sigfridsson, A., Karlsson, M. und Ebbers, T. (2009). On MRI turbulence quantification. *Magn Reson Imaging*, 27(7), 913-922.
- Ebbers, T., Wigström, L., Bolger, A. F., Wranne, B. und Karlsson, M. (2002). Noninvasive Measurement of Time-Varying Three-Dimensional Relative Pressure Fields Within the Human Heart. *Journal of Biomechanical Engineering*, 124(3).
- Espe, E. K., Aronsen, J. M., Skrbic, B., Skulberg, V. M., Schneider, J. E., Sejersted, O. M., Zhang, L. und Sjaastad, I. (2013). Improved MR phase-contrast velocimetry using a novel nine-point balanced motion-encoding scheme with increased robustness to eddy current effects. *Magn Reson Imaging*, 69(1), 48-61.
- Finn, J. P., Nguyen, K. L., Han, F., Zhou, Z., Salusky, I., Ayad, I. und Hu, P. (2016). Cardiovascular MRI with ferumoxytol. *Clin Radiol, 71*(8), 796-806.
- Firmin, D. N., Nayler, G. L., Klipstein, R. H., Underwood, S. R., Rees, R. S. und Longmore, D. B. (1987). In vivo validation of MR velocity imaging. *J Comput Assist Tomogr, 11*(5), 751-756.
- Fisher, M. R., Forfia, P. R., Chamera, E., Housten-Harris, T., Champion, H. C., Girgis, R. E., Corretti, M. C. und Hassoun, P. M. (2009). Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(7), 615-621.
- Frydrychowicz, A., Francois, C. J. und Turski, P. A. (2011). Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: potential clinical applications. *Eur J Radiol, 80*(1), 24-35.
- Frydrychowicz, A., Markl, M., Harloff, A., Stalder, A. F., Bock, J., Bley, T. A., Berger, A., Russe, M. F., Schlensak, C., Hennig, J. und Langer, M. (2007). Flow-sensitive in-vivo 4D MR imaging at 3T for the analysis of aortic hemodynamics and derived vessel wall parameters. *Rofo, 179*(5), 463-472.
- Frydrychowicz, A., Wieben, O., Niespodzany, E., Reeder, S. B., Johnson, K. M. und Francois, C. J. (2013). Quantification of thoracic blood flow using volumetric magnetic resonance imaging with radial velocity encoding: in vivo validation. *Invest Radiol, 48*(12), 819-825.
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., Hoeper, M., Aboyans, V., Vaz Carneiro, A., Achenbach, S., Agewall, S., Allanore, Y., Asteggiano, R., Paolo Badano, L., Albert Barbera, J., Bouvaist, H., Bueno, H., Byrne, R. A., Carerj, S., Castro, G., Erol, C., Falk, V., Funck-Brentano, C., Gorenflo, M., Granton, J., Iung, B., Kiely, D. G., Kirchhof, P., Kjellstrom, B., Landmesser, U., Lekakis, J., Lionis, C., Lip, G. Y., Orfanos, S. E., Park, M. H., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Revel, M. P., Rigau, D., Rosenkranz, S., Voller, H. und Luis Zamorano, J. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. *37*(1), 67-119.

- Gatehouse, P. D., Rolf, M. P., Graves, M. J., Hofman, M. B., Totman, J., Werner, B., Quest, R., Liu, Y., von Spiczak, J., Dieringer, M., Schwitter, J., Schulz-Menger, J., Firmin, D. N. und Kilner, P. J. (2009). Evidence across SMR sites and systems of phase-contrast background velocity offests requiring correction for accurate regurgitant or shunt flow. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, *17*, 324.
- Gatehouse, P. D., Rolf, M. P., Graves, M. J., Hofman, M. B., Totman, J., Werner, B., Quest, R. A., Liu, Y., von Spiczak, J., Dieringer, M., Firmin, D. N., van Rossum, A., Lombardi, M., Schwitter, J., Schulz-Menger, J. und Kilner, P. J. (2010). Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*, *12*(5), 1-8.
- Giese, D., Haeberlin, M., Barmet, C., Pruessmann, K. P., Schaeffter, T. und Kozerke, S. (2012). Analysis and correction of background velocity offsets in phase-contrast flow measurements using magnetic field monitoring. *Magn Reson Med*, 67(5), 1294-1302.
- Gu, T., Korosec, F. R., Block, W. F., Fain, S. B., Turk, Q., Lum, D.-., Zhou, Y., Grist, T. M., Haughton, V. und Mistretta, C. A. (2005). PC VIPR- a high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(4), 743–749.
- Haeck, M. L. und Vliegen, H. W. (2014). Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart, 101*(4), 311-319.
- Helderman, F., Mauritz, G. J., Andringa, K. E., Vonk-Noordegraaf, A. und Marcus, J. T. (2011). Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging*, 33(6), 1362-1368.
- Herzog, B., Greenwood, J. und Plein, S. (2013). Cardiovascular Magnetic Resonance. *CMR Section of the*
- European Association of Cardiovascular Imaging, 1, 1-82.
- Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. und Badesch, D. B. (2013). Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25), 42-50.
- Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Gorenflo, M., Grünig, E., Rosenkranz, S. und Schranz, D. (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Kardiologe, 4*(3), 189-207.
- Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Grunig, E., Klose, H., Olschewski, H. und Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int, 114*(5), 73-84.
- Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z. C. und Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(4), 306-322.
- Hoeper, M. M., Huscher, D. und Pittrow, D. (2016). Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol, 203*, 612-613.
- Hoeper, M. M., Lee, S. H., Voswinckel, R., Palazzini, M., Jais, X., Marinelli, A., Barst,
 R. J., Ghofrani, H. A., Jing, Z. C., Opitz, C., Seyfarth, H. J., Halank, M.,
 McLaughlin, V., Oudiz, R. J., Ewert, R., Wilkens, H., Kluge, S., Bremer, H.

C., Baroke, E. und Rubin, L. J. (2006). Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol, 48*(12), 2546-2552.

- Hoeper, M. M., Tongers, J., Leppert, A., Baus, S., Maier, R. und Lotz, J. (2001). Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilutio. *Chest.*, *120*(2), 502-507.
- Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J. F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E. und Simonneau, G. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, *173*(9), 1023-1030.
- Hur, D. J. und Sugeng, L. (2019). Non-invasive Multimodality Cardiovascular Imaging of the Right Heart and Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med*, *6*, 24.
- Janda, S., Shahidi, N., Gin, K. und Swiston, J. (2011). Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 97(8), 612-622.
- Jarvis, K., Schnell, S., Barker, A. J., Garcia, J., Lorenz, R., Rose, M., Chowdhary, V., Carr, J., Robinson, J. D., Rigsby, C. K. und Markl, M. (2016). Evaluation of blood flow distribution asymmetry and vascular geometry in patients with Fontan circulation using 4-D flow MRI. *Pediatr Radiol, 46*(11), 1507-1519.
- Johnson, K. M. und Markl, M. (2010). Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med*, *63*(2), 349-355.
- Kim, T. K. (2015). T test as a parametric statistic. *Korean J Anesthesiol, 68*(6), 540-546.
- Kramer, C. M., Barkhausen, J., Flamm, S. D., Kim, R. J. und Nagel, E. (2013). Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *91*(15), 1-10.
- Lankhaar, J. W., Hofman, M. B., Marcus, J. T., Zwanenburg, J. J., Faes, T. J. und Vonk-Noordegraaf, A. (2005). Correction of phase offset errors in main pulmonary artery flow quantification. *J Magn Reson Imaging*, *22*(1), 73-79.
- Lehmann, T. M., Gönner, C. und Spritzer, K. (1999). Survey- interpolation methods in medical image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging, 18*(11), 1049-1075.
- Ley, S., Mereles, D., Puderbach, M., Gruenig, E., Schock, H., Eichinger, M., Ley-Zaporozhan, J., Fink, C. und Kauczor, H. U. (2007). Value of MR phasecontrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radiol, 17*(7), 1892-1897.
- Lotz, J., Doker, R., Noeske, R., Schuttert, M., Felix, R., Galanski, M., Gutberlet, M. und Meyer, G. P. (2005). In vitro validation of phase-contrast flow measurements at 3 T in comparison to 1.5 T: precision, accuracy, and signalto-noise ratios. *J Magn Reson Imaging*, 21(5), 604-610.
- Lotz, J., Meier, C., Leppert, A. und Galanski, M. (2002). Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging basic facts and implementation. *Radiographics*, *22*(3), 651-671.
- Markl, M., Bammer, R., Alley, M. T., Elkins, C. J., Draney, M. T., Barnett, A., Moseley, M. E., Glover, G. H. und Pelc, N. J. (2003). Generalized reconstruction of phase contrast MRI: analysis and correction of the effect of gradient field distortions. *Magn Reson Med*, 50(4), 791-801.
- Markl, M., Chan, F. P., Alley, M. T., Wedding, K. L., Draney, M. T., Elkins, C. J., Parker, D. W., Wicker, R., Taylor, C. A., Herfkens, R. J. und Pelc, N. J.

(2003). Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*, *17*(4), 499-506.

- Markl, M., Draney, M. T., Hope, M. D., Levin, J. M., Chan, F. P., Alley, M. T., Pelc, N. J. und Herfkens, R. J. (2004). Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta: visualization of 3-directional blood flow patterns in healthy volunteers and patients. *J Comput Assist Tomogr, 28*(4), 459-468.
- Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M. und Wieben, O. (2012). 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*, *36*(5), 1015-1036.
- Markl, M., Harloff, A., Bley, T. A., Zaitsev, M., Jung, B., Weigang, E., Langer, M., Hennig, J. und Frydrychowicz, A. (2007). Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging*, *25*(4), 824-831.
- Markl, M., Schnell, S., Wu, C., Bollache, E., Jarvis, K., Barker, A. J., Robinson, J. D. und Rigsby, C. K. (2016). Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clin Radiol*, *71*(8), 779-795.
- Markl, M., Wallis, W. und Harloff, A. (2011). Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. *J Magn Reson Imaging*, *33*(4), 988-994.
- Masy, M., Giordano, J., Petyt, G., Hossein-Foucher, C., Duhamel, A., Kyheng, M., De Groote, P., Fertin, M., Lamblin, N., Bervar, J.-F., Remy, J. und Remy-Jardin, M. (2018). Dual-energy CT lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Society of Radiology*, 28(12), 5100-5110.
- Meckel, S., Leitner, L., Bonati, L. H., Santini, F., Schubert, T., Stalder, A. F., Lyrer, P., Markl, M. und Wetzel, S. G. (2013). Intracranial artery velocity measurement using 4D PC MRI at 3 T: comparison with transcranial ultrasound techniques and 2D PC MRI. *Neuroradiology*, 55(4), 389-398.
- Mewis, C., Riessen, R. und Spyridopoulos, I. (2006). Pulmonale Hypertonie. In C. Mewis, R. Riessen und I. Spyridopoulos (Eds.), *Kardiologie Compact* (Vol. 2, pp. 68). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Moore, J. A., Rutt, B. K., Karlik, S. J., Yin, K. und Ethier, C. R. (1999). Computational blood flow modeling based on in vivo measurements. *Ann Biomed Eng*, 27(5), 627-640.
- Moran, P. R. (1982). A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging, 4*(1), 197-203.
- Moran, P. R., Moran, R. A. und Karstaedt, N. (1985). Verification and Evaluation of Internal Flow and Motion - True Magnetic Resonance Imaging by the Phase Gradient Modulation Method. *Radiology*(154), 433-441.
- Nguyen, K. L., Yoshida, T., Kathuria-Prakash, N., Zaki, I. H., Varallyay, C. G., Semple, S. I., Saouaf, R., Rigsby, C. K., Stoumpos, S., Whitehead, K. K., Griffin, L. M., Saloner, D., Hope, M. D., Prince, M. R., Fogel, M. A., Schiebler, M. L., Roditi, G. H., Radjenovic, A., Newby, D. E., Neuwelt, E. A., Bashir, M. R., Hu, P. und Finn, J. P. (2019). Multicenter Safety and Practice for Off-Label Diagnostic Use of Ferumoxytol in MRI. *Radiology*, 190477.
- Nordmeyer, S., Riesenkampff, E., Crelier, G., Khasheei, A., Schnackenburg, B., Berger, F. und Kuehne, T. (2010). Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. *J Magn Reson Imaging*, 32(3), 677-683.
- Odagiri, K., Inui, N., Hakamata, A., Inoue, Y., Suda, T., Takehara, Y., Sakahara, H., Sugiyama, M., Alley, M. T., Wakayama, T. und Watanabe, H. (2016). Non-

invasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springerplus*, *1071*(5), 1-11.

- Olschewski, H., Hoeper, M. M., Borst, M. M., Ewert, R., Grünig, E., Kleber, F. X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J. und Worth, H. (2007). Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical Research in Cardiology*, 96(5), 301-330.
- Peacock, A. J., Crawley, S., McLure, L., Blyth, K., Vizza, C. D., Poscia, R., Francone, M., Iacucci, I., Olschewski, H., Kovacs, G., Vonk Noordegraaf, A., Marcus, J. T., van de Veerdonk, M. C. und Oosterveer, F. P. (2014). Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7(1), 107-114.
- Peacock, A. J. und Vonk Noordegraaf, A. (2013). Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev, 22*(130), 526-534.
- Pelc, N. J., Herfkens, R. J., Shimakawa, A. und Enzmann, D. R. (1991). Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 7(4), 229-254.
- Pelc, N. J., Sommer, F. G., Li, K. C., Brosnan, T. J., Herfkens, R. J. und Enzmann, D. R. (1994). Quantitative magnetic resonance flow imaging. *Magn Reson Q*, 10(3), 125-147.
- Pennell, D. J., Carpenter, J. P., Firmin, D. N., Kilner, P. J., Mohiaddin, R. H. und Prasad, S. K. (2012). Review of Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011. J Cardiovasc Magn Reson, 78(14), 1-21.
- Pennell, D. J., Sechtem, U. P., Higgins, C. B., Manning, W. J., Pohost, G. M., Rademakers, F. E., van Rossum, A. C., Shaw, L. J. und Kent Yucel, E. (2004). Clinical indications for cardiovascular magneticresonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*, 25(21), 1940-1965.
- Reiter, G., Reiter, U., Kovacs, G., Kainz, B., Schmidt, K., Maier, R., Olschewski, H. und Rienmueller, R. (2008). Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. *Circ Cardiovasc Imaging, 1*, 23-30.
- Reiter, G., Reiter, U., Kovacs, G., Olschewski, H. und Fuchsjäger, M. (2015). Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology*, 275(1), 71-79.
- Reiter, U., Reiter, G. und Fuchsjager, M. (2016). MR phase-contrast imaging in pulmonary hypertension. *Br J Radiol, 89*(1063), 20150995.
- Rich, S., Danzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M. und Koerner, S. K. (1987).
 Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.*, 107(2), 216-223.
- Roeleveld, R. J., Marcus, J. T., Boonstra, A., Postmus, P. E., Marques, K. M., Bronzwaer, J. G. und Vonk-Noordegraaf, A. (2005). A comparison of noninvasive MRI-based methods of estimating pulmonary artery pressure in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging*, 22(1), 67-72.
- Rolf, M. P., Hofman, M. B., Gatehouse, P. D., Markenroth-Bloch, K., Heymans, M. W., Ebbers, T., Graves, M. J., Totman, J. J., Werner, B., Van Rossum, A. C., Kilner, P. J. und Heethaar, R. M. (2011). Sequence optimization to reduce velocity offsets in cardiovascular magnetic resonance volume flow

quantification-a multi-vendor study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *18*(13), 1-10.

- Rosenkranz, S. (2006). [Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr, 131*(49 Suppl 9), S295-299.
- Rosenkranz, S., Baldus, S., Grünig, E., Hoeper, M., Klose, H. und Opitz, C. (2016). *ESC Pocket Guidelines - Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie*: Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- Rosenkranz, S., Behr, J., Ewert, R., Ghofrani, H., Grünig, E., Halank, M., Hoeper, M., Leuchte, H., Olschewski, H., Schmeisser, A., Speich, R., Wilkens, H. und Opitz, C. (2011). Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift, 136*(50), 2601-2625.
- Rosenkranz, S. und Rich, S. (2012). Pulmonale Hypertonie. In M. Dietel, N. Suttorp und M. Zeitz (Eds.), *Harrisons Innere Medizin* (Vol. 18, pp. 2235-2243): ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft.
- Santelli, C., Nezafat, R., Goddu, B., Manning, W. J., Smink, J., Kozerke, S. und Peters, D. C. (2011). Respiratory bellows revisited for motion compensation: preliminary experience for cardiovascular MR. *Magn Reson Med*, 65(4), 1097-1102.
- Sanz, J., Kariisa, M., Dellegrottaglie, S., Prat-González, S., Garcia, M. J., Fuster, V. und Rajagopalan, S. (2009). Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. JACC: Cardiovascular Imaging, 2(3), 286-295.
- Sanz, J., Kuschnir, P., Rius, T., Salguero, R., Sulica, R., Einstein, A. J., Dellegrottaglie, S., Fuster, V., Rajagopalan, S. und Poon, M. (2007). Pulmonary Arterial Hypertension: Noninvasive Detection with Phase-Contrast MR Imaging. *Radiology*, 243(1), 70-79.
- Schnell, S., Entezari, P., Mahadewia, R. J., Malaisrie, S. C., McCarthy, P. M., Collins, J. D., Carr, J. und Markl, M. (2016). Improved Semiautomated 4D Flow MRI Analysis in the Aorta in Patients With Congenital Aortic Valve Anomalies Versus Tricuspid Aortic Valves. *J Comput Assist Tomogr, 40*(1), 102-108.
- Schulz-Menger, J., Bluemke, D. A., Bremerich, J., Flamm, S. D., Fogel, M. A., Friedrich, M. G., Kim, R. J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Kramer, C. M., Pennell, D. J., Plein, S. und Nagel, E. (2013). Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson, 15*, 35.
- Sieren, M. M., Berlin, C., Oechtering, T. H., Hunold, P., Dromann, D., Barkhausen, J. und Frydrychowicz, A. (2019). Comparison of 4D Flow MRI to 2D Flow MRI in the pulmonary arteries in healthy volunteers and patients with pulmonary hypertension. *PLoS One, 14*(10), e0224121.
- Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S. und Fishman, A. P. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *43*(12), S5-S12.
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani,
 A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R.
 F., Olschewski, H., Robbins, I. M. und Souza, R. (2013). Updated clinical

classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol, 62*(25 Suppl), D34-41.

- Stalder, A. F., Russe, M. F., Frydrychowicz, A., Bock, J., Hennig, J. und Markl, M. (2008). Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med*, 60(5), 1218-1231.
- Swift, A. J., Rajaram, S., Condliffe, R., Capener, D., Hurdman, J., Elliot, C. A., Wild, J. M. und Kiely, D. G. (2012). Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson*, 40(14), 1-10.
- Swift, A. J., Wild, J. M., Nagle, S. K., Roldan-Alzate, A., Francois, C. J., Fain, S., Johnson, K., Capener, D., van Beek, E. J., Kiely, D. G., Wang, K. und Schiebler, M. L. (2014). Quantitative magnetic resonance imaging of pulmonary hypertension: a practical approach to the current state of the art. *J Thorac Imaging*, 29(2), 68-79.
- Tunariu, N., Gibbs, J. S. R., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P. und Al-Nahhas, A. (2007). Ventilation–Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(5), 680-684.
- Unterhinninghofen, R., Ley, S., Frydrychowicz, A. und Markl, M. (2007). [MR-based tridirectional flow imaging. Acquisition and 3D analysis of flows in the thoracic aorta]. *Radiologe*, *47*(11), 1012-1020.
- Valverde, I., Nordmeyer, S., Uribe, S., Greil, G., Berger, F., Kuehne, T. und Beerbaum, P. (2012). Systemic-to-pulmonary collateral flow in patients with palliated univentricular heart physiology: measurement using cardiovascular magnetic resonance 4D velocity acquisition. J Cardiovasc Magn Reson, 14(25).
- van Dijk, P. (1984). Direct cardiac NMR imaging of heart wall and blood flow velocity. *J Comput Assist Tomogr, 8*(3), 429-436.
- van Ooij, P., Semaan, E., Schnell, S., Giri, S., Stankovic, Z., Carr, J., Barker, A. J. und Markl, M. (2015). Improved respiratory navigator gating for thoracic 4D flow MRI. *Magn Reson Imaging*, *33*(8), 992-999.
- van Wolferen, S. A., Marcus, J. T., Boonstra, A., Marques, K. M., Bronzwaer, J. G., Spreeuwenberg, M. D., Postmus, P. E. und Vonk-Noordegraaf, A. (2007).
 Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J, 28*(10), 1250-1257.
- Walker, M. F., Souza, S. P. und Dumoulin, C. L. (1988). Quantitative flow measurement in phase contrast MR angiography. *J Comput Assist Tomogr, 12*(2), 304-313.
- Walker, P. G., Cranney, G. B., Scheidegger, M. B., Waseleski, G., Pohost, G. M. und Yoganathan, A. P. (1993). Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in MR phase velocity data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 3(3), 521-530.
- Wentland, A. L., Wieben, O., Francois, C. J., Boncyk, C., Munoz Del Rio, A., Johnson, K. M., Grist, T. M. und Frydrychowicz, A. (2013). Aortic pulse wave velocity measurements with undersampled 4D flow-sensitive MRI: comparison with 2D and algorithm determination. *J Magn Reson Imaging*, 37(4), 853-859.
- Wigström, L., Sjöqvist, L. und Wranne, B. (1996). Temporally resolved 3D phasecontrast imaging. *Magn Reson Med*, *36*(5), 800-803.

Wolf, T., Anjorin, A., Posselt, H., Smaczny, C., Vogl, T. J. und Abolmaali, N. (2009). [MRI-based flow measurements in the main pulmonary artery to detect pulmonary arterial hypertension in patients with cystic fibrosis]. *Rofo, 181*(2), 139-146.

8 Anhänge

	Phantom 4D
SV [ml]	
MPA	2,5 ± 9,1
LPA	7,1 ± 5,3
RPA	$0,9 \pm 2,5$
v _{max} [cm/s]	
MPA	5,6 ± 3,3
LPA	6,6 ± 3,8
RPA	3,9 ± 1,2
Q _{mean} [ml/s]	
MPA	0,9 ± 11
LPA	$6,8 \pm 5,6$
RPA	0,8 ± 2,7

Tabelle 9: Phantommessung 4D

Schlagvolumens (SV), maximalen Geschwindigkeit (v_{max}), durchschnittliches Flussvolumen/Zeit (Q_{mean}). MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Anhände	

	Studienkollektiv								
Fallnummer	m=0 ; w=1	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [m]	BMI [kg/m²]	HR			
1	1	23	65	1,70	22,49	54			
2	1	25	55	1,77	17,56	52			
3	0	25	95	2,00	23,75	69			
4	1	23	54	1,68	19,13	54			
5	0	24	78	1,88	22,07	60			
6	1	23	70	1,80	21,60	54			
7	0	29	73	1,89	20,44	67			
8	1	24	53	1,65	19,47	73			
9	0	24	75	1,80	23,15	63			
10	0	25	92	1,90	25,48	58			
11	0	29	58	1,75	18,94	60			
12	1	26	58	1,74	19,16	63			
13	0	21	70	1,87	20,02	66			
14	1	20	52	1,68	18,42	83			
Mittelwert		24,36	67,71	1,79	20,83	62,57			
Median		24	67,50	1,79	20,23	61,5			
SD		2,53	13,98	0,1	2,3	8,62			
15	1	56	74	1,78	23,36	64			
16	1	49	70	1,65	25,71	59			
17	1	53	53	1,68	18,78	69			
18	0	49	96	1,78	30,30	72			
19	1	66	60	1,72	20,28	66			
20	0	79	60	1,72	20,28	54			
21	1	73	59	1,61	22,76	83			
22	1	52	55	1,61	21,22	66			
23	1	48	50	1,62	19,05	54			
Mittelwert		58,33	64,11	1,69	22,42	65,2			
Median		53	60	1,68	21,22	66			
SD		11,49	14,21	0,07	6,31	9,15			
GESAMT MW		37,65	66,3	1,75	21,45	63,6			
GESAMT Median		26	60	1,74	20,44	63			
SD		18,42	13,86	0,1	2,95	8,72			

Tabelle 10: Gesamtes Kollektiv mit Fallnummern der Probanden.

HR = Herz Rate [/min], m = männlich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, w = weiblich

SV [ml]	Anzahl		MW 4D	MW 2D	MW Diff 4D-2D	SD	MW + 2 SD	MW - 2SD	p-Wert
		MPA	92,99	87,27	5,7	10,6	26,9	-15,5	0,017
BA-Vergleich 4D vs 2D	23	LPA	45,45	42,00	3,4	6,3	16,0	-9,1	0,015
		RPA	45,35	45,64	-0,3	6,2	12,1	-12,7	0,828
		MPA	90,46	87,37	3,1	12,3	27,8	-21,6	0,241
korrigierter BA-Vergleich 4D vs 2D	23	LPA	38,33	41,77	-3,4	6,6	9,7	-16,6	0,020
10 10 20		RPA	44,42	45,38	-1,0	6,6	12,3	-14,2	0,495
	23	MPA	92,99	88,78	4,2	10,4	25,1	-16,6	0,066
BA-Vergleich 4D vs 2D VF		LPA	45,45	42,85	2,8	6,9	16,6	-11,0	0,085
		RPA	45,35	47,10	-1,7	6,1	0,4	13,9	0,181
		MPA	90,46	88,78	1,7	11,4	24,5	-21,1	0,486
korrigierter BA-Vergleich 4D vs 2D VF	23	LPA	38,33	42,85	-4,5	8,2	11,8	-20,9	0,009
40 10 20 11		RPA	44,42	47,10	-2,7	6,8	11,0	-16,3	0,073
SV [ml]	Anzahl		MW 4D	MW CMR	MW Diff 4D-2D	SD	MW + 2 SD	MW - 2SD	p-Wert
BA-Vergleich 4D vs CMR	15	MPA	96,40	90,19	6,22	17,99	42,2	-29,77	0,202
korrigierter BA-Vergleich 4D vs CMR	15	MPA	90,39	90,19	0,2	21,1	42,4	-42	0,971

Tabelle 11: Bland-Altmann (BA) Vergleich des Schlagvolumen (SV) in der MPA, LPA und RPA. Diff = Differenzen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; p-Wert (4D vs. 2D bzw. 4D vs. CMR)

max. Geschwindigkeit [cm/s]	Anzahl		MW 4D	MW 2D	MW Diff 4D-2D	SD	MW + 2 SD	MW - 2SD	p-Wert
		MPA	93,27	89,41	3,9	12,5	28,8	-21,1	0,152
BA-Vergleich 4D vs 2D	23	LPA	111,40	111,25	0,2	16,6	33,4	-33,1	0,966
		RPA	98,87	102,15	-3,3	13,5	23,7	-30,3	0,257
korrigierter BA-Vergleich		MPA	87,69	86,44	1,3	14,5	30,2	-27,7	0,682
	23	LPA	104,77	106,77	-2,0	17,4	32,7	-36,7	0,585
		RPA	95,01	98,73	-3,7	13,8	23,8	-31,3	0,209
	23	MPA	93,27	89,11	4,2	12,9	29,9	-21,6	0,136
BA-Vergleich 4D vs 2D VF		LPA	111,40	108,67	2,7	20,9	44,5	-39,1	0,517
		RPA	98,87	103,36	-4,5	13,1	21,7	-30,6	0,114
korrigierter BA-Vergleich 4D vs 2D VF		MPA	87,69	89,11	-1,4	15,0	28,5	-31,4	0,653
	23	LPA	104,77	108,67	-3,9	20,7	37,4	-45,2	0,375
		RPA	95,01	103,36	-8,3	13,3	18,4	-35,0	0,007

Tabelle 12: Bland-Altmann (BA) Vergleich der maximalen Geschwindigkeit in der MPA, LPA, RPA. Diff = Differenzen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; p-Wert (4D vs. 2D)

d. Flussrate [ml/s]	Anzahl		MW 4D	MW 2D	MW Diff 4D-2D	SD	MW + 2 SD	MW - 2SD	p-Wert
BA-Vergleich 4D vs 2D		MPA	98,73	89,22	9,5	12,7	35,0	-15,9	0,002
	23	LPA	47,05	43,64	3,4	6,4	16,3	-9,5	0,019
		RPA	47,96	47,46	0,5	6,6	13,7	-12,7	0,718
korrigierter BA-Vergleich 4D vs 2D		MPA	97,89	88,80	9,1	16,8	42,6	-24,4	0,016
	23	LPA	40,28	43,74	-3,5	6,5	9,6	-16,5	0,018
		RPA	47,20	47,11	0,1	7,4	15,0	-14,8	0,954
		MPA	98,73	91,03	7,7	12,3	32,2	-16,8	0,006
BA-Vergleich 4D vs 2D VF	23	LPA	47,05	48,12	-1,1	7,4	13,7	-15,8	0,637
		RPA	47,96	49,33	-1,4	6,7	12,0	-14,7	0,337
korrigierter BA-Vergleich 4D vs 2D VF	23	MPA	97,89	91,03	6,9	14,8	36,4	-22,7	0,037
		LPA	40,28	48,12	-7,4	11,4	15,0	-30,7	0,003
		RPA	47,20	49,33	-2,1	7,6	13,1	-17,3	0,193

Tabelle 13: Bland-Altmann (BA) Vergleich der durchschnittlichen Flussrate in der MPA, LPA, RPA. Diff = Differenzen, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; p-Wert (4D vs. 2D) Anhänge

	Anzahl		MW Obs A	MW Obs B	MW Diff Intra- Inter	SD	MW + 2 SD	MW - 2SD	p-Wert
Intra/Inter-Observer- Vergleich	15	SV [ml]	90,19	92,04	-1,85	5,4	8,87	-12,57	0,217
		EF [%]	50,11	52,73	-2,62	3	3,31	-8,55	0,005
		EDV [ml]	182,31	175,88	6,43	12,7	31,93	-19,06	0,080
		ESV [ml]	91,92	83,82	8,1	10,57	29,23	-13,03	0,012

Tabelle 14: Interobserver-Vergleich der CMR.

Diff = Differenzen, MW = Mittelwert, Obs A = Observer A, Obs B = Observer B, SD = Standardabweichung; p-Wert (Obs A vs. Obs B)

	Observer 1				Observer 2		Differenz 1-2			
	MW	max	min	MW	max	min	MW	max	min	
SV [ml]	90,19 ± 15,3	116,7	70,2	92 ± 16,5	119,6	69,1	-1,85 ± 5,4	7,8	-8,4	
EF [%]	50,11 ± 4,7	59,1	43,4	52,73 ± 4,7	62,0	44,0	-2,62 ± 3	3,6	-8,0	
EDV [ml]	182,3 ± 39,9	261,0	125,4	175,88 ± 33,2	240,2	128,8	6,43 ± 12,7	21,3	-22,7	
ESV [ml]	91,9 ± 26,5	145,0	54,6	83,82 ± 19,9	125,5	50,5	8,10 ± 10,57	23,9	-16,3	
CO [l/min]	5,53 ± 1,2	7,6	4,0	5,53 ± 1,2	7,8	3,7	$-0,06 \pm 0,4$	0,70	-0,54	

Tabelle 15: Interobserververgleich der CMR.

CO = Cardiac Output, EDV = Enddiastolisches Volumen, EF = Ejektionsfraktion, ESV = Endsystolisches Volumen, MW = Mittelwert, SV = Schlagvolumen; Observer 1 (A), Observer 2 (B)



MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 21: Bland-Altmann-Plot für das Schlagvolumen (SV)in der LPA



MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 22: Bland-Altmann-Plot für die maximale Geschwindigkeit (vmax) in der LPA



BA-Vergleich Q_{mean}_LPA: 4D vs. 2D

MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 23: Bland-Altmann-Plot für das durchschnittliche Flussvolumen/Zeit (Qmean) in der LPA



BA-Vergleich SV_RPA: 4D vs. 2D

MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum





MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 25: Bland-Altmann-Plot für die maximale Geschwindigkeit (vmax) in der RPA



BA-Vergleich Q_{mean_}RPA: 4D vs. 2D

MW = Mittelwert, Diff. = Differenzen; _ Rote Linie = MW der Diff.; --- oben = +1,96 Standardabweichung der Diff.; --- unten = -1,96 Standardabweichung der Diff.; k = korrigiert; VF = ViewForum

Abbildung 26: Bland-Altmann-Plot für das durchschnittliche Flussvolumen/Zeit (Qmean) in der RPA



Abbildung 27: Screenshot: Einzeichnen der 2D Kontur (rot) in der MPA eines Probanden mit GTFlow.

Anhänge



Abbildung 28: Screenshot: Übertragung der 2D Kontur (rot) aus Abbildung 27 in den 4D Datensatz desselben Probanden in GTFlow.

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Alex Frydrychowicz für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die gute Betreuung und Hilfestellung.

Herrn Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen danke ich für die Möglichkeit zur Dissertationsarbeit, für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und die Nutzung des Magnetresonanztomographen.

Professor Dr. rer. biol. hum. Inke König danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Analyse und Datenauswertung dieser Arbeit.

Der Arbeitsgruppe "4D-Fluss MRT" der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin (UKSH, Campus Lübeck), insbesondere Dr. med. Thekla Oechtering und Dr. med. Malte Maria Sieren, danke ich für die Unterstützung während der Datenakquisition und Auswertung.

Svenja Orlowski danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter für ihre Unterstützung, nicht nur in meinem Studium und meiner Ausbildung, sondern auch während meines gesamten Lebenslaufs.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	
Geburtsdatum	
Geburtsort	

Clara Berlin 26.07.1989 Münster



Hochschulstudium

WS 2016/17	Promotionssemester, Universität zu Lübeck		
3. Abschnitt ärztliche Prüfung	Dezember 2016, Gesamtnote: 2,16		
2. Abschnitt ärztliche Prüfung	Herbst 2015		
1. Abschnitt ärztliche Prüfung	Herbst 2012		
WS 2010/11 bis SS 2016	1 12. Fachsemester Humanmedizin,		
	Universität zu Lübeck		
SS 2010	1. Fachsemester Zahnmedizin,		
	Universität zu Köln		
Beruflicher Werdegang			
Seit dem 01.05.2017	Ärztin in Weiterbildung		
	Orthopädie und Unfallchirurgie		
	Schön Klinik Neustadt		
01.0201.04.2017	Assistenzärztin Wirbelsäulenchirurgie		
	Dr. A. van der Horst, Wirbelsäulenchirurg in		
	Windhoek, Namibia		

Zeitraum der Dissertation

seit Mai 2015	"Vierdimensionale	Fluss-MRT	der Arteria
	pulmonalis -	Validier	ung und
	Fehlerquantifizierun	g an einem 3	T Scanner mit
	gesunden Probande	en und Phantor	n",
	Klinik für Radiologie	e und Nuklearn	nedizin, UKSH,
	Campus Lübeck		
	Betreuung durch I	Herrn Prof. D	Dr. med. Alex
	Frydrychowicz		

Publikationen

Wissenschaftliche Originalarbeiten

Sieren M, **Berlin C**, Oechtering TH, Hunold P, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A (2019) Comparison of 4D Flow MRI to 2D Flow MRI in the pulmonary arteries in healthy volunteers and patients with pulmonary hypertension. PLOS ONE (2019): 14(10): e0224121.

Wissenschaftliche Kongressbeiträge

Sieren MM, **Berlin C**, Oechtering TH, Hunold P, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. 4D and 2D phase-contrast MRI for the evaluation of pulmonary artery hemodynamics in patients with pulmonary hypertension and healthy volunteers. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. (2017): 4905, E-Poster, Hawai'li, USA

Oechtering TH, **Berlin C**, Sieren MM, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Validation and Error Quantification of Pulmonary Artery 4D Flow-MRI in a digital broadband 3T MR setup. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. (2017): 2804, Traditional Poster, Hawai'li, USA.

Sieren MM, **Berlin C**, Oechtering TH, Hunold P, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Analyzing pulmonary artery hemodynamics with 4D Flow-MRI: comparison to 2D phase contrast MRI in patients with pulmonary hypertension and healthy volunteers. ECR 2017, Wien, AU, Vortrag.

Berlin C, Oechtering TH, Sieren MM, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Validation and error quantification of pulmonary artery 4D flow-MRI in a digital broadband 3T MR setup. ECR 2017, Wien, AU, Vortrag

Sieren MM, **Berlin C**, Oechtering TH, Hunold P, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Vergleich hämodynamischer Parameter von Probanden und Patienten mit pulmonaler Hypertonie mittels 4D und 2D Fluss MRT. Deutscher Röntgenkongress 2017, Leipzig. Vortrag; Fortschr Röntgenstr 2017; 189(S 01): S1-S124

Lebenslauf

Berlin C, Oechtering TH, Sieren MM, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. 4D Fluss-MRT der Pulmonalarterien: Validierung und Fehlerquantifizierung an einem 3T MRT mit digitaler Breitband-Technik. Deutscher Röntgenkongress 2017, Leipzig. Vortrag; Fortschr Röntgenstr 2017; 189(S 01): S1-S124

Sieren MM, **Berlin C**, Oechtering TH, Hunold P, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Vergleich hämodynamischer Parameter von Probanden und Patienten mit pulmonalem Hypertonus mit 4D und 2D Fluss MRT. Deutsche Kardiodiagnostiktage 2017, Leipzig, Poster.

Berlin C, Oechtering TH, Sieren MM, Drömann D, Barkhausen J, Frydrychowicz A. Validierung und Fehlerquantifizierung der 4D Fluss-MRT der Pulmonalarterien an einem 3T MRT mit digitaler Breitband-Technik. Deutsche Kardiodiagnostiktage 2017, Leipzig, Poster.