

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

Untersuchung von Flussveränderungen in der Pulmonalarterie mittels k-  
t-beschleunigter Multi-venic 4D Fluss MRT bei Patienten mit pulmonaler  
Hypertonie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Marc Stackl  
aus Zweibrücken

promoviert am 13. Dezember 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2021

Dekan:                      Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter:              Professor Dr. med. A. Bunck

2. Gutachter:              Privatdozent Dr. med. H. ten Freyhaus

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Professor Dr. med. A. Bunck

Herr Dr. med. J.R. Kröger

Herr Dr. rer. nat. D. Giese

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder mittelbar noch unmittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden MRT Scans der Patienten sind von mir mit Unterstützung von Herrn Dr. Kröger durchgeführt worden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden MRT Scans der Probanden sind von der Arbeitsgruppe „Cardiovascular Imaging“ des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln durchgeführt worden.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch mich im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse des Rechtsherzkatheters wurden im Herzkatheterlabor des Herzzentrums der Uniklinik Köln ohne meine Mithilfe erhoben.

Die Rekonstruktion der 4D Datensätze ist durch Herrn Dr. Giese durchgeführt worden.

Die objektive Bildbewertung ist von Herrn Professor Dr. Bunck und Herrn Dr. Kröger durchgeführt worden.

Die statistische Auswertung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten ist durch mich mit Unterstützung von Herrn Dr. Kröger durchgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.12.2021

Unterschrift: 

## Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Dr. med. J.R. Kroeger für die jederzeit außerordentliche fachliche und menschliche Begleitung und Unterstützung meines Promotionsprojektes.

Ein großes Dankeschön an Professor Dr. med. A. Bunck für die allzeit freundliche und großartige wissenschaftliche Begleitung.

Großer Dank geht an Dr. rer. nat. D. Giese für die Rekonstruktion der Rohdatensätze.

Ebenso gebührt ein großer Dank Dr. med. F. Gerhardt für die Unterstützung bei der Rekrutierung von Patienten für mein Dissertationsprojekt.

Nicht zuletzt danke ich auch recht herzlich Universitätsprofessor Dr. med. David Maintz und dem gesamten Team des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln für die unbegrenzte Nutzung der Räumlichkeiten und Ressourcen im Rahmen meines Projektes.

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1. Zusammenfassung</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2. Einleitung</b>   | <b>10</b> |
| 2.1 Pulmonale Hypertonie   | 10        |
| 2.2 Grundlagen der Anatomie und Physiologie  | 12        |
| 2.3 Überblick zur Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie                       | 15        |
| 2.3.1. Morphologische Veränderungen des rechten Herzens und des Truncus pulmonalis | 17        |
| 2.3.2. Wirbelbildung   | 18        |
| 2.4 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie   | 19        |
| 2.4.1. Exkurs Rechtsherzkatheter   | 21        |
| 2.5 Therapeutische Ansätze bei pulmonaler Hypertonie                               | 23        |
| 2.6 Phasenkontrast Flussmessung mittels MRT  | 24        |
| 2.6.1. 2D Phasenkontrast Flussmessung  | 25        |
| 2.6.2. 4D Phasenkontrast Flussmessung  | 26        |
| 2.6.3. Phasenkontrast Flussmessung bei pulmonaler Hypertonie                       | 29        |
| 2.7 Zielsetzung der Arbeit   | 31        |
| <b>3. Material und Methoden</b>  | <b>31</b> |
| 3.1 Ethikvotum   | 31        |
| 3.2 Patientenkollektiv   | 31        |
| 3.2.1. Tabellarische Übersicht   | 33        |
| 3.3 Probandenkollektiv   | 33        |
| 3.4 Bild- und Datenerhebung  | 34        |
| 3.4.1. 4D Flow MRI mit Multi-venic   | 35        |
| 3.5 Bild- und Datenanalyse   | 36        |
| 3.5.1. Qualitative Datenanalyse  | 38        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.5.2.    | Quantitative Datenanalyse                               | 38        |
| 3.5.3.    | Statistische Auswertung                                 | 40        |
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse</b>                                       | <b>41</b> |
| 4.1       | Ergebnisse der qualitativen Datenanalyse                | 41        |
| 4.1.1.    | Subjektive Bildqualität                                 | 41        |
| 4.1.2.    | Wirbelbildung   | 42        |
| 4.1.3.    | Wirbelauswertung: Vergleich von Patienten und Probanden | 45        |
| 4.1.4.    | Korrelation der Wirbellänge mit dem mPAP                | 47        |
| 4.2       | Ergebnisse der quantitativen Datenanalyse               | 47        |
| 4.2.1.    | Gefäßdurchmesser  | 48        |
| 4.2.2.    | Schlagvolumen und HZV                                   | 49        |
| 4.2.3.    | Flussgeschwindigkeiten                                  | 51        |
| <b>5.</b> | <b>Diskussion</b>                                       | <b>55</b> |
| 5.1       | Qualitative Auswertung                                  | 55        |
| 5.2       | Quantitative Auswertung                                 | 56        |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>                             | <b>59</b> |
| <b>7.</b> | <b>Anhang</b>   | <b>63</b> |
| 7.1       | Tabellenverzeichnis                                     | 63        |
| 7.2       | Diagrammverzeichnis                                     | 64        |
| 7.3       | Bilder und Graphikverzeichnis                           | 64        |
| <b>8.</b> | <b>Vorabveröffentlichung von Ergebnissen</b>            | <b>64</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

**AAo** = aufsteigende Aorta/Aorta ascendens

**avDO<sup>2</sup>** = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

**CI** = Herzindex (*cardiac index*)

**cMRT** = kardiale Magnetresonanztomographie

**CO** = kardialer Auswurf (*cardiac output*)

**CT** = Computertomograph

**CTEPH** = chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

**dPAP** = diastolischer pulmonalarterieller Druck

**DPG** = diastolischer Druckgradient (*diastolic pressure gradient*)

**EKG** = Elektrokardiogramm

**FOV** = *field of view*

**HMV** = Herzminutenvolumen

**HZV** = Herzzeitvolumen

**IPAH** = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie

**LPA** = linke Pulmonalarterie (*left pulmonary artery*)

**MPA** = Truncus pulmonalis (*main pulmonary artery*)

**mPAP** = mittlerer pulmonal arterieller Druck (*mean pulmonary arterial pressure*)

**MRI** = *Magnetic Resonance Imaging*

**MRT** = Magnetresonanz - Tomograph/Tomographie

**PA** = Pulmonalarterie

**PAH** = pulmonal arterielle Hypertonie

**PAP** = pulmonalarterieller Druck (*pulmonal arterial pressure*)

**PAWP** = pulmonalarterieller Verschlussdruck (*pulmonal arterial wedge pressure*)

**PC** = Phasenkontrast (*phase contrast*)

**PCA** = *principal component analysis*



**PH** = pulmonale Hypertonie

**pO<sub>2</sub>** = Sauerstoffpartialdruck

**PVR** = pulmonaler Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*)

**RA** = rechter Vorhof (rechtes Atrium)

**RHK** = Rechtsherzkatheter

**ROI** = *region of interest*

**RPA** = rechte Pulmonalarterie (*right pulmonary artery*)

**RV** = rechte Kammer (rechter Ventrikel)

**SAX** = kurze Herzachse (*short axis*)

**sPAP** = systolischer pulmonalarterieller Druck

**SAG** = sagittal

**SvO<sub>2</sub>** = Sauerstoffsättigung

**TE** = *time to echo*

**TEA** = Thrombendarteriektomie

**TPG** = transpulmonaler Druckgradient (*transpulmonary pressure gradient*)

**TR** = *time to repeat*

**TRV** = trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (*tricuspid regurgitant velocity*)

**TTE** = transthorakale Echokardiographie

**Venc** = *velocity sensitivity encoding parameter*

**WU** = Wood Einheiten (*Wood units*)

**2, 3, 4 CH** = 2, 3, 4 Kammerblick (*chambers*)

## 1. Zusammenfassung

Die PH mit ihren mannigfaltigen Ursachen und insbesondere mit ihren das Leben der Betroffenen beeinträchtigenden Symptomen ist eine Erkrankung, bei der eine schnelle und korrekte Differentialdiagnostik entscheidend für Risikostratifizierung, Prognose und Therapieentscheidung ist <sup>77</sup>. Mit der Weiterentwicklung der Medizintechnik, vor allem der Möglichkeiten der Bildgebung, ergeben sich neue Perspektiven in der Diagnostik vieler Erkrankungen, so auch in der Diagnostik der PH. Einige Ansätze neuer diagnostischer Methoden wurden schon erprobt, jedoch konnte bisher keine den Rechtsherzkatheter als Goldstandard in Frage stellen.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun zum einen der weiterentwickelte MRT gestützte 4D Multi-venc-Ansatz qualitativ beurteilt und zum anderen evaluiert werden, ob neue diagnostische Möglichkeiten, die diese Methode birgt, im klinischen Alltag vorstellbar sind. Es konnten Patienten mit pulmonaler Hypertonie für diese Studie rekrutiert werden, die im Herzzentrum der Uniklinik Köln in stationärer Behandlung waren und einem Rechtsherzkatheter während ihres stationären Aufenthaltes unterzogen wurden. Ein 4D Fluss MRT des rechten Herzens und des Truncus pulmonalis wurde an den Studienteilnehmern durchgeführt. Die daraus erhobenen Daten wurde mit den im RHK gemessenen Parametern - soweit vorhanden - sowie mit einem Kollektiv von gesunden Probanden, die aus dem Datenpool der Arbeitsgruppe „*Cardiovascular Imaging*“ ausgewählt wurden, verglichen. Weiterhin wurden 4D Videos des Blutflusses im Truncus pulmonalis im neuen k-t beschleunigten Multi-venc und in verschiedenen Mono-vencs von allen Studienteilnehmern angefertigt und diese nach subjektiv-qualitativen Gesichtspunkten von zwei Readern mit langjähriger radiologischer Erfahrung ausgewertet.

Die qualitative Auswertung zeigte eine signifikante Verbesserung der Bildqualität durch die k-t beschleunigte Multi-venc-Rekonstruktion. Auch zeigte sich im Multi-venc eine größere Übereinstimmung hinsichtlich der Wirbeldetektion und der Angaben zur Wirbellänge beider Reader als im Mono-venc. Weiterhin waren die Wirbel im Patientenkollektiv häufiger und länger. Jedoch ließ sich kein Zusammenhang zwischen visuell erhobener Wirbeldauer und mPAP herstellen.

In der quantitativen Auswertung konnten Parameter zur Morphologie des Truncus pulmonalis und zur Hämodynamik erhoben werden. Hier konnten auch mit GTFlow bereits vorbeschriebene Phänomene gesehen werden. So fand sich im

Patientenkollektiv ein über die Norm dilatierter Truncus pulmonalis. Auch zeigte sich das Schlagvolumen bei Patienten erniedrigt. Diese Ergebnisse bestätigen somit bereits publizierte Arbeiten. Das in unserer Studie auf Basis der MR-Flussdaten errechnete HZV ließ sich gut mit dem im RHK gemessenen HZV korrelieren. Bezüglich der Flussgeschwindigkeiten zeigte sich ein systolischer Geschwindigkeitsabfall im Verlauf des Truncus pulmonalis bei Patienten. Eine Korrelation mit dem mPAP ließ sich herstellen. Auch hier deutet sich ein diagnostischer Nutzen an.

Zusammenfassend bietet die Magnetresonanztomographie spannende Chancen, die Diagnostik und unser Verständnis der Pathophysiologie der PH deutlich zu verbessern. Der technische Fortschritt bietet die Möglichkeit, komplexe Blutflussmuster visuell darzustellen und spezielle Programme erlauben eine genaue Auswertung verschiedenster Parameter; beides setzt allerdings noch einen recht hohen Aufwand an Zeit und Personal voraus. Insgesamt besteht noch erhöhter Forschungs- und Evaluationsbedarf in diesem Bereich, um die Möglichkeiten der kardialen MRT und des 4D Flusses optimal zum Nutzen des Patienten und des Arztes einzusetzen und in den klinischen Alltag zu implementieren.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Pulmonale Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie bezeichnet ein Krankheitsbild, welches mit einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes einhergeht. Das derzeit gültige Diagnosekriterium der pulmonalen Hypertonie ist ein im Rechtsherzkatheter gemessener mittlerer pulmonal-arterieller Druck im Truncus pulmonalis von  $\geq 25$  mmHg unter Ruhebedingungen<sup>35</sup>. Die geschätzte weltweite Prävalenz der PH beträgt ca. 1%, bei über 65-Jährigen sogar bis zu 10%, dies macht die PH zu einem häufig auftretenden Krankheitsbild<sup>37</sup>. Nach den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) wird die Krankheit unter klinischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten in fünf verschiedene große klinische Gruppen eingeteilt<sup>28</sup>:

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (inklusive idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie)
2. Pulmonale Hypertonie aufgrund einer Linksherzerkrankung
3. Pulmonale Hypertonie aufgrund einer Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

Diese Auflistung zeigt, dass der Begriff der PH ein Krankheitsbild beschreibt, dem eine äußerst unterschiedliche Genese zugrunde liegen kann. Pathophysiologisch weisen die einzelnen Gruppen zum Teil stark divergierende Ursachen auf, deren Pathomechanismen aber einzeln oder kombiniert, jeweils zum gleichen Ergebnis führen, nämlich der Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes im Truncus pulmonalis in Ruhe und somit zu einer chronischen Rechtsherzbelastung mit all ihren möglichen Folgen<sup>78</sup>. Um die richtige Diagnose stellen zu können, sind häufig mehrere Untersuchungen vonnöten, die zusammen mit den Ergebnissen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung, erst die richtige Einteilung der PH möglich machen. Mittels Rechtsherzkatheter ist eine Einteilung des Schweregrades der PH, anhand des mPAP sowie eine weitere hämodynamische Unterscheidung in eine präkapilläre, eine postkapilläre und/oder eine kombinierte Form möglich. Eine präkapilläre PH, wie zum Beispiel die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, wird, neben einem mPAP von  $\geq 25$  mmHg in Ruhe, definiert durch einen pulmonal arteriellen Verschlussdruck oder auch pulmonal arteriellen *wedge* Druck von  $\leq 15$  mmHg und einen pulmonalen Gefäßwiderstand  $> 3$  Wood Einheiten ( $mPAP - PAWP/Herzzeitvolumen$ ). Die IPAH verlangt zudem den Ausschluss anderer, die pathologischen Messwerte bedingenden, Grunderkrankungen. Demgegenüber ist die postkapilläre Form der PH entsprechend durch einen PAWP  $\geq 15$  mmHg gekennzeichnet<sup>28,64</sup>. Näheres zur Differenzierung der verschiedenen hämodynamischen Formen wird in Kapitel 2.3. beschrieben. Es hat sich gezeigt, dass die Höhe des mPAP direkt mit der Mortalität der Erkrankung assoziiert ist<sup>78</sup>.

Am häufigsten findet man Patienten mit einer PH Klasse zwei oder drei<sup>34</sup>. Klinisch kann sich die Erkrankung mit Symptomen wie Dyspnoe, Synkopen, Angina pectoris, peripheren Ödemen, Müdigkeit und einer starken körperlichen Leistungsminderung präsentieren und die Betroffenen physisch wie psychisch sehr belasten. Das Leitsymptom ist die zunehmende Belastungsdyspnoe, einhergehend mit rascher Ermüdung und Fatigue<sup>36</sup>. Des Weiteren können Patienten, die klinisch den Klassen

zwei bis fünf zugeordnet werden, ebenso Symptome ihrer zugrundeliegenden Erkrankung zeigen. Die rasche Diagnosestellung und Klassifikation sind von größter Bedeutung für Therapieentscheidungen, Risikostratifizierung und Prognose <sup>76</sup>.

Aktuell wird die Definition der pulmonalen Hypertonie in der Fachwelt diskutiert. Auf dem *6th World Symposium on PH* wurden neue Grenzwerte zur Diagnosestellung der Krankheit ins Spiel gebracht, diese sind aber zurzeit noch nicht in den Leitlinien der ESC und ERS implementiert <sup>78</sup>.

|                      | Alle WHO Gruppen             | WHO Gruppe 1   | WHO Gruppe 2                | WHO Gruppe 3                                    | WHO Gruppe 4    | WHO Gruppe 5                                       |
|----------------------|------------------------------|--|-----------------------------|---|-----------------|--|
|                      | Erhöhter PAP                 | Pulmonalarterielle Hypertension  | Pulmonalvenöse Hypertension | PH aufgrund Hypoxämie                           | CTEPH           | Sonstige   |
| Häufigste Ursachen   |                              | idiopathisch<br>genetisch<br>toxisch<br>HIV<br>Medikamente<br>Schistosomiasis... | Linksherzinsuffizienz       | COPD<br>andere Lungen-<br>gerüsterkrankungen... |                 | MDS<br>Sarkoidose<br>hämolytische Anämie<br>CKD... |
| Geschätzte Prävalenz | 10-20% der Gesamtbevölkerung | 15/1000000   | Geschätzt 1-2 Mio/D         | 20-50% bei COPD<br>30-40% bei anderen Entitäten | 0,5-2% nach LAE |  |
| Diagnosekriterien:   |                              |  |                             |   |                 |  |
| mPAP                 | ≥ 25                         | ≥ 25   | ≥ 25                        | ≥ 25  | ≥ 25            | ≥ 25   |
| PAWP                 |                              | ≤ 15   | >15                         | ≤ 15  | ≤ 15            | ≤ 15   |
| PVR                  |                              | > 240  |                             | > 240   | > 240           | >240   |

Tabelle 1: Diagnosekriterien und Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach Freed et al. 2016 <sup>23</sup>.

## 2.2 Grundlagen der Anatomie und Physiologie

Das Herz ist ein Muskel, der aus vier Hohlräumen besteht. Es ist in das Kreislaufsystem funktional als pumpendes Organ eingebaut. Es wird in eine rechte und eine linke Herzhälfte unterteilt. Alle Hohlräume sind durch Septen und Klappen

voneinander getrennt. Die rechte wie auch die linke Herzhälfte setzt sich aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel) zusammen. Den rechten Vorhof und die rechte Kammer trennt die Trikuspidalklappe, die aus drei Segeln aufgebaut und über Sehnenfäden in der Muskulatur des rechten Ventrikels verankert ist <sup>11</sup>. Ihre Öffnungsfläche beim Gesunden beträgt ca. 1,5 bis 2,5 cm<sup>2</sup>. Links sitzt die aus zwei Segeln bestehende und ebenfalls über Sehnenfäden verankerte Mitralklappe zwischen Vorhof und Kammer. Sie zeigt eine physiologische Öffnungsfläche von ca. 2 cm<sup>2</sup> <sup>25</sup>. Der Ausflusstrakt des rechten Herzens ist die Lungenhauptarterie (Truncus pulmonalis <sup>28</sup>), die sich in eine rechte (Arteria pulmonalis dextra [RPA]) und eine linke (Arteria pulmonalis sinistra) Lungenarterie aufteilt <sup>65</sup>. Der rechte Ventrikel wird gegenüber dem Truncus pulmonalis von einer sogenannten Taschenklappe – der Pulmonalklappe oder Valva trunci pulmonalis – die aus drei Taschen besteht, getrennt <sup>11</sup>. Sie öffnet sich mit einer Fläche von 1,5 bis 2 cm<sup>2</sup> <sup>25</sup>. Edwards et al. geben den Durchmesser des Truncus, in der Nähe der Bifurkation, also der Aufteilung der Arterie, mit dem CT gemessen, bei Gesunden im Schnitt mit ca. 27 mm an <sup>20</sup>, was unter Annahme des Gefäßes als kreisrund, einer Fläche von ca. 5,7 cm<sup>2</sup> entspräche. Aus dem linken Ventrikel entspringt die Aorta, die von diesem durch die Aortenklappe oder Valva aortae, ebenfalls eine Taschenklappe, getrennt ist <sup>11</sup>. Die Aortenklappe hat beim Gesunden eine Öffnungsfläche von 2,5 bis 3,5 cm<sup>2</sup> <sup>25</sup>. Die Aorta ascendens zeigt einen per Herzultraschall gemessenen endsystolischen Durchmesser von 18 bis 22 mm, knapp distal der Aortenklappenebene bei nur geringfügigen geschlechterspezifischen Unterschieden. Die Wand des Gefäßes ist im Schnitt 2,3 bis 2,5 mm dick <sup>59</sup>. Die Dimensionen der verschiedenen Herzhöhlen unterscheiden sich von Geschlecht zu Geschlecht und interindividuell. Gut trainierte Sportler können zum Beispiel ein schwereres und größeres Herz mit einer kräftigeren Muskulatur haben als Untrainierte <sup>99</sup>.

Die Druckverhältnisse im Herz und den zu- und abführenden Gefäßen beim Gesunden lassen eine Unterscheidung in ein Niederdrucksystem und ein Hochdrucksystem zu. Das Niederdrucksystem umfasst die Teile des rechten Herzens und den Truncus pulmonalis mit seinen Aufzweigungen. Dieser Abschnitt wird auch als Lungenkreislauf zusammengefasst. Ebenso wird das venöse System zum Niederdrucksystem gerechnet. Physiologisch herrscht im rechten Atrium ein Blutdruck von -1 bis 6 mmHg, im rechten Ventrikel systolisch ein Druck zwischen 15 und 28 mmHg ebenso wie im Truncus pulmonalis. Diastolisch ist in der rechten Kammer ein Druck zwischen 0 und

8 mmHg und im Truncus zwischen 5 und 16 mmHg messbar <sup>25</sup>. Der mPAP ist der mittlere arterielle Druck im Truncus pulmonalis. Er wird errechnet aus dem sPAP und dPAP nach der Formel:  $mPAP = (2 \times dPAP + sPAP) / 3$  <sup>40</sup>. Ausführliche Untersuchungen haben gezeigt, dass der mPAP beim Gesunden in Ruhe in der Regel bei  $14 \pm 3$  mmHg liegt und bis 20 mmHg steigen kann <sup>28</sup>.

Im linken Vorhof besteht ein Druck von 3 bis 15 mmHg. Dieser Druck entspricht auch dem Wedge Druck, also dem mittels RHK messbaren Druck im Truncus pulmonalis. In der linken Kammer und der Aorta herrschen beim gesunden Erwachsenen systolische Druckverhältnisse von 100 bis 140 mmHg und diastolisch im Ventrikel 3 bis 12 mmHg sowie 60 bis 90 mmHg in der Aorta. Dieser Teil des Kreislaufsystems – der Körperkreislauf – wird folglich dem Hochdrucksystem zugeteilt (ebd.). Aus dem Ohm'schen Gesetz ist ableitbar, wie der Blutdruck physikalisch beschrieben werden kann:  $\text{Blutdruck } \Delta P \text{ (in mmHg)} = \text{Stromstärke des Blutes } Q \text{ (in Liter/Min.)} \times \text{Strömungswiderstand } R \text{ (in mmHg} \times \text{Min.} \times \text{Liter}^{-1})$  <sup>85</sup>.

Der Herzzyklus wird in die Systole mit Anspannungsphase und Austreibungsphase und die Diastole mit Entspannungsphase und Kammerfüllungsphase unterteilt. Die Diastole nimmt dabei in Ruhe ca. 2/3 der Zeit eines Herzzyklus in Anspruch. Beide Herzhälften arbeiten synchron, also mit der gleichen Schlagfrequenz und dem gleichen Auswurfvolumen <sup>7</sup>. In der Anspannungsphase kontrahiert das Myokard und der Druck in den Ventrikeln erhöht sich. Übersteigt der intraventrikuläre Druck den Druck in den ableitenden Gefäßen, öffnen sich die Taschenklappen und das Blut wird ausgetrieben. Pro Herzaktion werden so von jeder Herzhälfte ungefähr 70 ml Blut befördert (ebd.). In Verbindung mit der Herzfrequenz kann das Herzzeitvolumen (HZV) oder Herzminutenvolumen (HMV) bestimmt werden:  $\text{Herzzeitvolumen} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Schlagvolumen}$ . In Ruhe beträgt das Herzzeitvolumen beim Gesunden ca. 4,5 – 5 Liter/Min. Durch den Auswurf des Blutes sinkt der intraventrikuläre Druck wieder. Unterschreitet er die Werte in Truncus pulmonalis und Aorta, schließen sich die Taschenklappen. Die Systole ist beendet. Es verbleibt ein Restvolumen von ca. 50 ml Blut in den Kammern [ebd.]. Während der Systole verhindern die Segelklappen ein Rückfließen des Blutes in die Vorhöfe. Nach dem Schluss der Taschenklappen relaxiert das Myokard. Dies ist der Beginn der Diastole – die Entspannungsphase. Sinkt nun der Druck in den Kammern unter den der Vorhöfe, öffnen sich die Segelklappen und die Füllung der Kammern beginnt. Diese endet mit dem Schluss der Segelklappen, wenn der

Kammerdruck den Vorhofdruck erneut übersteigt. Der Verschluss der Segelklappen markiert das Ende der Diastole <sup>7</sup>.

Die Drücke, die im rechten und linken Ventrikel erzeugt werden, und die Herzklappen ermöglichen, dass der Blutfluss gerichtet stattfinden kann <sup>13</sup>. Grundsätzlich herrscht im menschlichen Körper eine gleichförmige laminare Strömung vor. Setzt man theoretisch die Arterien mit einem Rohrsystem gleich, fließt das Blut darin in sich nicht miteinander vermischenden Schichten. Die schnellste Schicht ist die zentrale. Mit dem Gesetz von Hagen und Poiseuille lässt sich dies beschreiben <sup>33</sup>:  $I = \frac{\Delta p r^4 \pi}{8 \eta l}$ .  $\Delta p$  steht für die Druckdifferenz,  $r$  für den Innenradius und  $l$  für die Länge des Gefäßes.  $\eta$  steht für die Viskosität, die Zähigkeit der Flüssigkeit. Allerdings gilt das Gesetz im engeren Sinne eigentlich nur für Newton'sche Flüssigkeiten in einer laminaren, gleichmäßigen Strömung <sup>24</sup>. Kombiniert man dies mit dem Ohm'schen Gesetz, lässt sich näherungsweise eine Formel für den Strömungswiderstand in unserem Gefäßsystem herleiten <sup>13</sup>:  $R = \frac{8 \eta l}{r^4 \pi}$ . Der Widerstand im Kreislaufsystem wird demnach vorrangig über den Gefäßradius bestimmt. Die Viskosität des Blutes und die Länge des Gefäßes spielen eine untergeordnete Rolle. Bei Halbierung des Gefäßdurchmessers würde sich beispielsweise also der Widerstand ungefähr um das 16 – fache erhöhen <sup>25</sup>. Diese Tatsache ist ein wichtiger pathophysiologischer Effekt vieler Krankheiten.

Der physiologische Blutfluss im Truncus pulmonalis ist in der Regel während der frühen Systole über den gesamten Gefäßdurchmesser relativ gleichmäßig und laminar. Zur späten Systole hin verlangsamt sich der Blutfluss, zeigt aber ein im Verhältnis schnelles zentrales Flussprofil. Durch die Richtungsänderung des Flusses beim Eintritt in die rechte und linke Pulmonalarterie kommt es nun vor allem in der rechten Pulmonalarterie zu einem rechtsdrehenden spiralförmigen Flussprofil <sup>52</sup>.

### **2.3 Überblick zur Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie**

Wie bereits erwähnt liegt der mPAP beim Gesunden in Ruhe bei  $14 \pm 3$  mmHg und geht praktisch nie über 20 mmHg hinaus. Eine Absenkung des unteren Grenzwertes zur Diagnosestellung einer PH auf 20 mmHg wird zurzeit diskutiert (s.o.). Aktuell werden Drücke zwischen 20 und 24 mmHg noch als *borderline PH* bezeichnet <sup>28</sup>.



Steigt der mittlere Druck im Truncus pulmonalis auf Werte  $\geq 25$  mmHg, liegt eine PH vor. Weiterhin kann eine pathophysiologische Einteilung des Krankheitsbildes in eine präkapilläre PH mit  $mPAP \geq 25$  mmHg und einem  $PAWP \leq 15$  mmHg, die die klinischen Gruppen eins, drei, vier und fünf miteinschließt, und eine postkapilläre Form vorgenommen werden <sup>28</sup>. Die postkapilläre Form der PH weist neben einem erhöhten  $mPAP$  auch einen  $PAWP \geq 15$  mmHg auf. Die klinischen Gruppen zwei und fünf können der postkapillären Form zugeteilt werden. Außerdem lässt sich die postkapilläre PH in eine isolierte postkapilläre, mit einem diastolischen Druckgradienten (DPG)  $< 7$  mmHg und/oder  $PVR \leq 3$  WU und eine kombinierte prä-postkapilläre Form, mit  $DPG \geq 7$  mmHg und/oder  $PVR > 3$  WU, unterteilen [ebd.]. Diese Einteilung zeigt, dass pathophysiologisch den verschiedenen Formen und klinischen Gruppen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen müssen.

Patienten mit einer präkapillären Form leiden an einer Verengung des Gefäßdurchmessers der Arterien des Lungenkreislaufs. Beispielsweise sind bei der IPAH eher die kleinen Arteriolen aufgrund einer etwaigen Vaskulopathie verändert. Es kommt zur Hyperplasie der Intima und zur Hypertrophie der Media der Gefäße <sup>30</sup>. Wohingegen bei CTEPH Patienten arterielle Gefäße jeden Durchmessers von einer chronisch – thromboembolisch bedingten Stenose betroffen sein können <sup>64</sup>. Von diesen Blutgerinnseln können sich dann wieder Teile lösen und in dahinter liegende Gefäßabschnitte migrieren. Zudem kann das Vorhandensein dieser Gerinnsel hämatologische und autoimmunologische Prozesse fördern, die ein weiteres Voranschreiten der Erkrankung begünstigen <sup>86</sup>. Das Ergebnis ist eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf, was sich schlüssig aus dem Gesetz von Hagen und Poiseuille herleiten lässt <sup>25</sup>. Patienten mit einer isolierten postkapillären PH leiden an einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck aufgrund einer erhöhten Volumenbelastung des Lungenkreislaufes, wie sie zum Beispiel bei einer Linksherzinsuffizienz vorkommen kann. Dies stellt die häufigste Form der PH dar <sup>8</sup>. Hier kann man eine pathologische Wandverdickung der vorgeschalteten Lungenvenen sowie einen erhöhten hydrostatischen Druck in den Kapillaren und dadurch eine Schädigung der Kapillarstruktur feststellen <sup>30</sup>. Auch die Kombination beider pathomechanischen Veränderungen ist möglich. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Veränderungen kann es noch zu einem Umbau der Kapillarstruktur und einer Veränderung der extrazellulären Matrix des Gefäßbaumes in der Lunge kommen [ebd.].

| Definition            | Parameter                  | WHO Gruppe                      |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|
| PH                    | mPAP $\geq$ 25 mmHg        | Alle                            |
| Präkapilläre PH       | mPAP $\geq$ 25 mmHg        | 1. PAH                          |
|                       | PAWP $\leq$ 15 mmHg        | 3. PH bei Lungenerkrankungen    |
|                       |                            | 4. CTEPH                        |
|                       |                            | 5. PH sonstiger Ursache         |
|                       |                            |                                 |
| Postkapilläre PH      | mPAP $\geq$ 25 mmHg        | 2. PH bei Linksherzinsuffizienz |
|                       | PAWP $>$ 15 mmHg           | 5. PH sonstiger Ursache         |
| Isolierte postkap. PH | DPG $<$ 7 mmHg und/oder    |                                 |
|                       | PVR $\leq$ 3 WU            |                                 |
| Kombinierte PH        | DPG $\geq$ 7 mmHg und/oder |                                 |
|                       | PVR $>$ 3 WU               |                                 |

Tabelle 2: Hämodynamische Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach Galie et al. 2016 <sup>28</sup>.

### 2.3.1. Morphologische Veränderungen des rechten Herzens und des Truncus pulmonalis

Aufgrund der Druck- und/oder Volumenerhöhung im Lungenkreislauf muss das rechte Herz gegen eine Erhöhung der sogenannten Nachlast ankämpfen. Bis zu einem gewissen Grad kann dies mittels des Frank - Starling Mechanismus kompensiert werden <sup>83</sup>. Der Frank - Starling Mechanismus beschreibt die Fähigkeit des Herzens, auf eine erhöhte Volumenbelastung mit der erforderlichen Auswurfleistung zu reagieren und sich so kurzfristigen Druck- bzw. Volumenänderungen anzupassen und die Arbeit der beiden Herzkammern zu synchronisieren <sup>84</sup>. Daneben nimmt die Schlagkraft des rechten Ventrikels ab und die Wanddicke zu. Reichen diese Mechanismen nicht mehr zur Kompensation der Mehrbelastung aus, wird das rechte Herz insuffizient. Der Patient wird symptomatisch und es kommt zu pathologischen Veränderungen der Herz- und Gefäßstruktur <sup>95</sup>. Der rechte Ventrikel dilatiert aufgrund der zu hohen Druck- und Volumenbelastung und biegt das intraventrikuläre Septum in Richtung des linken Herzens. Es kann zur charakteristischen D-Shape Form kommen <sup>96</sup>. Pathobiologisch wird der Ventrikel durch Fibrosierung steifer und die Muskelstruktur verändert sich, was sich an einer reduzierten Elastizität erkennen lässt. Über eine

Erhöhung der Schlagfrequenz versucht das Herz die verminderte Kontraktionsfähigkeit und somit das verminderte Schlagvolumen auszugleichen [ebd.]. Häufig findet sich auch eine Trikuspidalinsuffizienz aufgrund der Dilatation der rechten Kammer <sup>95</sup>. Der rechte Vorhof, als vorgeschaltete Instanz, kann ebenfalls an Beweglichkeit einbüßen und dilatieren <sup>96</sup>.

Auch der Truncus pulmonalis ist bei Patienten mit PH einer erhöhten Druck- und Volumenbelastung ausgesetzt. Dies führt, analog zum rechten Herzen, zu einer Vergrößerung des Durchmessers der Arterie. Diese Vergrößerung scheint voranschreitend und unabhängig von Veränderungen des mPAP zu sein <sup>9</sup>. Die Dehnbarkeit der elastischen Fasern der Gefäßwand nimmt ab. Die Fasern werden auseinandergezogen und das Gefäß dilatiert <sup>21</sup>.

### **2.3.2. Wirbelbildung**

Wirbel und turbulente Strömungen im menschlichen Blutfluss treten häufig sporadisch und nur an verschiedenen Prädilektionsstellen, vor allem den Herzräumen und den großlumigen Gefäßen während der Systole, auf <sup>94</sup>. Sie sind bis zu einem gewissen Grad physiologisch und können protektive, stabilisierende und energiesparende Effekte auf das Herz- Kreislaufsystem haben <sup>49</sup>.

Aktuell gibt es noch keine einheitliche, wissenschaftliche Definition eines Wirbels oder der Wirbelbildung. Allgemeinhin werden Wirbel in sich bewegenden Flüssigkeiten, als sich um eine zentrale Achse helikal drehende Flüssigkeitspartikel bezeichnet <sup>31</sup>.

Wirbel entstehen aus turbulenter Strömung. Der Grund für eine turbulente Strömung im menschlichen Gefäßsystem ist eine Zunahme des Druckgradienten. Das Herzzeitvolumen kann den Erfordernissen nicht mehr angepasst und die laminaren Strömungsverhältnisse können nicht mehr aufrechterhalten werden <sup>24</sup>. Begünstigt wird dieser Vorgang zum Beispiel durch hohe Strömungsgeschwindigkeiten in einem großkalibrigen Gefäß [ebd.]. Die Reynoldszahl, als Gradmesser für den Übergang von laminarer in turbulente Strömung, fasst diese Bedingungen zusammen:  $Re = 2r v \frac{\rho}{\eta}$  ( $\rho$  steht für die Dichte der Flüssigkeit). Beim Überschreiten des sogenannten kritischen Wertes von 2000 – 2200 kann dieser Übergang beobachtet werden <sup>13</sup>.

Eine pathologisch veränderte Wirbelbildung, wie sie z.B. bei der PH auftreten kann, wird für negative Einflüsse auf die Hämodynamik und das Gewebe verantwortlich gemacht <sup>71</sup>. Es kann zu einer Reduktion des Blutflusses, zu einer Dilatation des Gefäßes wegen erhöhter Belastung für die Gefäßwand und zur Bildung von Blutgerinnsel kommen <sup>10</sup>.

## 2.4 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Bei klinischem Verdacht auf eine PH empfehlen die aktuellen ESC/ERS Leitlinien zunächst eine transthorakale Echokardiographie. In der TTE können das Herz und damit etwaige morphologische Veränderungen aufgrund einer PH visuell begutachtet und Rechtsherzbelastungszeichen quantifiziert werden. Zudem ist es möglich, hämodynamische Parameter zu erheben. Als aussagekräftigstes Instrument, den Verdacht einer PH zu festigen, dient die Messung der sogenannten *peak tricuspid regurgitation velocity* per Doppler-Ultraschall. Diese beschreibt die Höchstgeschwindigkeit eines Blutstromes durch eine eventuell insuffiziente Trikuspidalklappe. Ab einer Geschwindigkeit von  $> 3,4$  m/s gilt eine PH als sehr wahrscheinlich, bei  $\leq 2,8$  als sehr unwahrscheinlich. Mit Hilfe der TRV kann dann der systolische Druck im rechten Ventrikel näherungsweise durch die modifizierte Bernoulli – Gleichung bestimmt werden <sup>28</sup>. Die TTE hat aber auch Schwächen, die zu Fehldiagnosen und somit zu schweren Folgen für die Betroffenen führen können. Zum einen stellt die individuelle Anatomie eines Patienten den Untersucher zuweilen vor Probleme, zum anderen ist die Qualität der erhobenen Daten von Untersucher zu Untersucher unterschiedlich und zuletzt auch limitiert durch die technischen Möglichkeiten <sup>3,17,22,45</sup>. Rosenkranz und Preston postulieren deswegen, einhergehend mit den Leitlinien, den RHK als Goldstandard zur Diagnose einer PH und zur Abgrenzung einer PAH <sup>79</sup>. Dafür ist die Erfassung aller relevanten hämodynamischen Parameter wie mPAP, PAWP, rechtsatrialer und rechtsventrikulärer Druck und gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung (SvO<sub>2</sub> in %) notwendig. Darüber hinaus ist die Messung des Herzzeitvolumens (in Liter/Min.) bzw. des Herzindex (CI in Liter/Min./m<sup>2</sup>) essenziell. Aus den gemessenen Werten lassen sich für die Diagnostik und Prognose weitere wichtige Parameter wie der transpulmonale Druckgradient (TPG), der diastolische Druckgradient (DPG) und der PVR berechnen [ebd.]. Der PVR wird in

mmHg/ml x s angegeben, was als Wood Units (WU) bezeichnet wird. Errechnet wird er aus TPG/HZV (siehe Tabelle 2) <sup>98</sup>. Zusätzlich zur Erhebung des Schweregrades der Krankheit, ist die Abgrenzung der verschiedenen Krankheitsklassen von immanenter Bedeutung, da dies therapieentscheidend ist.

Bildgebende Verfahren spielen eine wichtige Rolle zur diagnostischen Unterstützung und Abgrenzung und sind daher auch im diagnostischen Algorithmus der Leitlinien implementiert <sup>28</sup>.

So hat sich die Perfusions-/Ventilationsszintigraphie etabliert, um bei PH Patienten eine CTEPH auszuschließen [ebd.]. Die CT bietet mannigfaltige Möglichkeiten für den diagnostischen und prognostischen Prozess. Sie kann, hochaufgelöst, Herz, Lunge, Bronchialbaum und Gefäßstrukturen darstellen, die der Radiologe auf Anomalien prüft <sup>69</sup>. Wie Chan et al. in einer CT basierten Studie zeigten sind, neben vieler weiterer Parameter, vor allem der Durchmesser des Truncus pulmonalis und die Relation von Truncus zu aufsteigender Aorta als Indikatoren einer PH zu werten und von Bedeutung in der Diagnostik und beim *Follow – up* <sup>16</sup>. Mithilfe der CT – Angiographie können CTEPH Patienten selektiert werden, die von einer Thrombendarteriektomie oder einer Ballonangioplastie profitieren könnten <sup>28</sup>. Zusätzlich bietet auch die MR – Technik die Möglichkeit, Morphologie- und Funktionsparameter des Herz- und Gefäßsystems zu erheben. Von besonderer Bedeutung, vor allem hinsichtlich der Abschätzung der Mortalität der Betroffenen, ist die MRT - basierte Evaluation der rechtsventrikulären Struktur und Funktion <sup>23</sup>. So konnten z.B. Jose et al. zeigen, dass die kardiale Magnetresonanztomographie dem Rechtsherzkatheter bei der Vorhersage einer klinischen Verschlechterung des Patienten nicht unterlegen ist <sup>42</sup>. Auch gibt es Ansätze, die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer cMRT zu kombinieren, um die Stärken beider Methoden bestmöglich nutzen zu können <sup>44</sup>. Bis dato lässt sich allerdings eine PH nicht auf der Basis von MR – Untersuchungen diagnostizieren <sup>88-90</sup>. Hier liegt jedoch großes Potential für die Zukunft. Nicht-invasive bildgebende Verfahren können also durch die Erhebung vielfältiger Parameter eine wichtige Rolle in Diagnose und Klassifikation der PH spielen und erfahren immer mehr Aufmerksamkeit, sowohl in der Klinik als auch in der Forschung <sup>70</sup>.

### 2.4.1. Exkurs Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter stellt, wie erwähnt, den Goldstandard zur Diagnosestellung einer PH dar. Weiterhin lässt sich mit Hilfe des RHK bisher am sichersten die Schwere der hämodynamischen Beeinträchtigung stratifizieren und damit eine Prognose abschätzen, zusätzlich kann das Ansprechen einer Therapie evaluiert und es können ergänzende Vasoreaktivitätstests durchgeführt werden <sup>28</sup>.

Die Anlage des Katheters erfolgt über die sogenannte Seldinger-Technik. Hierbei wird, nach Aufsuchen der gewünschten Punktionsstelle, das entsprechende Gefäß, meist unter Ultraschallkontrolle, mit einer Kanüle punktiert. Anschließend wird ein Führungsdraht über die Punktionskanüle eingeführt und diese entfernt. Über den Führungsdraht kann nun eine Schleuse eingebracht werden, um den Zugangsweg zu sichern. Durch die Schleuse wird dann über den Führungsdraht der Katheter eingelegt <sup>32</sup>. Als Punktionsort kann der Untersucher einen Zugang, entweder über die Vena femoralis in der Leiste, die Vena jugularis interna am Hals oder eine Vena cubiti in der Ellenbeuge, wählen. Alle Zugangswege sind relativ sicher und werden vom Patienten gut toleriert <sup>2</sup>. Meist wird ein dreilumiger Ballonkatheter, der sogenannte Swan-Ganz Katheter, benutzt, da er verschiedene Werkzeuge besitzt, die für die gewünschten Messungen notwendig sind. Dieser wird dann über den gewählten Zugang durch die entsprechenden Venen über den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel, bis in den Truncus pulmonalis geschoben und die korrekte Lage unter radiologischer Durchleuchtung kontrolliert <sup>46</sup>. Nun können die in der untenstehenden Übersicht gezeigten Messwerte und daraus kalkulierte Parameter zur Diagnostik und differentialdiagnostischen Beurteilung der PH erhoben werden.

| Parameter                            | Ableitung            | Normwerte    |
|--------------------------------------|----------------------|--------------|
| RA Druck in mmHg                     | direkt               | 0-7          |
| RV Druck in mmHg (sys/dias)          | direkt               | 15-30 / 0-6  |
| PA Druck in mmHg (sys/dias)          | direkt               | 15-30 / 6-12 |
| PAWP in mmHg                         | direkt               | 6-12         |
| Herzzeitvolumen in L/min (nach Fick) | $VO_2/avDO_2$        | 4,0-8,0      |
| Herzindex in L/min/m <sup>2</sup>    | HZV/Körperoberfläche | 2,5-4,0      |
| Schlagvolumen in ml/Schlag           | (HZV/Puls) x 1000    | 60-100       |
| TPG in mmHg                          | mPAP - PAWP          | <12          |
| DPG in mmHg                          | PAP dias - PAWP      | <7           |
| PVR in mmHg/ml x s (Wood Units)      | TPG/HZV              | <250         |

Tabelle 3: Mit dem RHK erhobene Standardmesswerte zur Diagnostik eine PH. Tabelle nach Krishnan et al. 2019 <sup>46</sup>.

Die Drücke in den gewünschten Positionen können direkt mit dem Katheter abgeleitet werden, bevorzugt in Endexpiration, da hier der intrathorakale Druck, also der Druck im Brustkorb, am ehesten gleich null ist, entsprechend dem Außendruck. Um durch Atemvariabilität divergierende Drücke zu mitteln, sollten über die Zeit der Untersuchung mehrere Druckmessungen vorgenommen werden. Zur Errechnung des HZV, mittels der Fick'schen Gleichung, ist es notwendig gleichzeitig im Truncus pulmonalis und dem rechten Vorhof die Sauerstoffsättigung des Blutes (in Prozent) mit einem in dem Katheter integrierten Sensor zu messen. Der PAWP wird durch Aufblasen des dem Katheter zugehörigen Ballons in einem Ast der Pulmonalarterie bestimmt. Um belastbare Werte zu erhalten, sollten auch hier mindestens drei Messungen vorgenommen und diese gemittelt werden. Zusätzlich muss die jeweilige Sauerstoffsättigung erfasst werden <sup>46</sup>. Die übrigen Parameter können, wie in der obenstehenden Tabelle erläutert, errechnet werden.

Die Rechtsherzkatheterisierung ist eine technisch anspruchsvolle Prozedur und sollte deshalb, wenn möglich, nur in Zentren mit der nötigen Expertise durchgeführt werden. So lässt sich gewährleisten, dass die gewonnenen Ergebnisse belastbar sind und die Komplikationsrate niedrig gehalten wird (ca. 1,1%) <sup>28</sup>.

## 2.5 Therapeutische Ansätze bei pulmonaler Hypertonie

Die Therapie der PH ist eher eine symptomatische und orientiert sich am Schweregrad der Symptome und den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Eine physiotherapeutische und psychosoziale Betreuung bilden hierbei das Fundament <sup>34</sup>.

Zur allgemeinen medikamentösen Therapiestrategie gehört zum einen die Therapie einer Hypoxämie, bei arteriellem  $pO_2 < 60$  mmHg, mit Sauerstoff [ebd.]. Zum anderen profitieren hypervolämische Patienten von einer Diuretika Gabe <sup>28</sup>. Außerdem können Patienten mit einer Tachyarrhythmie von einer Frequenzkontrolle mit Digoxin zumindest kurzfristig profitieren <sup>74</sup>. Da vermutet wird, dass ein Eisenmangel mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert ist, wird auch die Eisensubstitution empfohlen <sup>80</sup>. Aktuell sind außerdem eine Reihe von Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen zur spezifischen Therapie der PAH zugelassen: 1. Endothelin-Rezeptor Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), die die vasokonstriktive und proliferative Wirkung des Endothelins blockieren. 2. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) oder lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren (Riociguat), die die Wirkung des gefäßdilatierenden Stickstoffmonoxids (NO) bzw. den NO-sGC-cGMP Signalweg verstärken. 3. Prostazyklinanaloga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil) bzw. Prostazyklin-Rezeptor Agonisten (Selexipag), die eine vasodilatierende Wirkung durch Beeinflussung des Prostazyklin Signalweges aufweisen <sup>50</sup>. Calciumkanalblocker (Nifedipin, Diltiazem) kommen bei einer kleinen Gruppe IPAH Patienten infrage, die positiv auf den Vasoreagibilitätstest während des RHK reagieren <sup>28</sup>. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine frühzeitige duale Kombinationstherapie aus den erwähnten Wirkstoffklassen zur spezifischen Therapie der PAH eine reduzierte Morbidität und Mortalität erreichen kann <sup>38,55</sup>. Die PH Klassen zwei bis fünf erfordern in erster Linie eine der jeweiligen Ätiologie entsprechende Behandlung der Grunderkrankung, sei es medikamentös oder interventionell. Bei CTEPH Patienten beispielsweise kommt dazu die pulmonale TEA als chirurgische Intervention infrage, die gute Ergebnisse aufweisen kann <sup>54</sup>. Bei manchen CTEPH Patienten steht ergänzend oder als Alternative, z.B. bei Inoperabilität, die Angioplastie mittels Ballondilatation zur Verfügung <sup>75</sup>.

Die Therapie der verschiedenen PH – Entitäten muss konsequent erfolgen und regelmäßig überwacht werden. Dazu dient die Erfassung von hämodynamischen



Parametern, laborchemischen Markern (NTproBNP, Hb, etc.), Parametern der körperlichen Belastbarkeit (Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest) und die Einordnung in die entsprechende funktionelle Klasse (WHO-FC) <sup>43</sup>. Insbesondere die Notwendigkeit von wiederholten RHK Untersuchungen bedeutet eine Belastung für den Patienten. Deswegen stellen verlässliche nichtinvasive Methoden zur Verlaufskontrolle eine wichtige Alternative, vor allem zur Evaluation des mPAP dar. Aufgrund flächendeckender Verfügbarkeit, niedrigen Kosten und absoluter Ungefährlichkeit für den Patienten, bietet sich zuerst die Echokardiographie an. Sie eignet sich für eine erste grobe Abschätzung des mPAP, weist aber häufig, aufgrund von methodischen Nachteilen, einen niedrigeren als den tatsächlichen Wert nach <sup>17</sup>. CT gestützt hat sich zur Bewertung des mPAP das Ermitteln des PA/AAo (pathologisch > 1) Quotienten bewährt <sup>18,61</sup>. Auch mit dem MRT ist eine Bestimmung des Druckes im Truncus pulmonalis, ähnlich der Druckberechnung mittels Doppler – Ultraschall aus der Bernoulli Gleichung, möglich. In Studien zeigte sich die Methode sogar zuverlässiger für diese Aufgabe als die TTE. Allerdings muss der Druck geschätzt werden und unterliegt somit a priori einer gewissen Ungenauigkeit. Aufgrund der Praktikabilität und MR – spezifischer Kontraindikationen, hat sie sich allerdings bisher nicht durchgesetzt <sup>5,62</sup>.

## **2.6 Phasenkontrast Flussmessung mittels MRT**

Schon im Jahr 1954 wurden die Grundlagen der Phasenkontrast Messung von Carr und Purcell beobachtet und beschrieben <sup>14</sup>. Es wurde gezeigt, dass Veränderungen in den Signalphasen des magnetischen Feldes direkt mit veränderlichen Flussgeschwindigkeiten in Verbindung gebracht werden können. In sich bewegendem Material, beim Menschen z.B. Blut, machen Spins zwischen einem bipolaren Gradientenimpuls aus entgegengesetzten Richtungen durch die Veränderung ihrer Lokalisation auch eine Veränderung ihrer Signalphasen mit, während dies in stationärem Gewebe nicht der Fall ist. Durch die Subtraktion eines bipolaren Gradientenimpulses mit einer identischen Messung ohne bipolaren Gradientenimpuls hat man nun die Möglichkeit Messwerte zu kreieren, die direkt in Verbindung zur Flussgeschwindigkeit gesetzt werden können <sup>26</sup>. In den 1980er Jahren gab es dann erste erfolgreiche Messungen von Flussgeschwindigkeiten beim Menschen, u.a. von

Moran <sup>57</sup>. Seitdem durchläuft diese sogenannte 2D Phasenkontrast Messung eine stetige Weiterentwicklung.

### 2.6.1. 2D Phasenkontrast Flussmessung

Mit der 2D PC Technik ist es also möglich, Flussdaten im zweidimensionalen Raum einer zuvor festgelegten Bildschicht, z.B. eines Gefäßabschnittes, zu gewinnen. Dies geschieht vektoriell entlang der vorherrschenden Flussrichtung und senkrecht zu der gewünschten 2D Fläche <sup>19</sup>. In der erhaltenen Aufnahme bewegt sich der Fluss dann auf den Untersucher zu oder von ihm weg (*through plane*). Man erhält also eindimensionale Flussparameter, etwa die Flussgeschwindigkeit und das Blutflussvolumen in eine Richtung. Damit man anhand der 2D PC Messung brauchbare Aufnahmen des Herzens oder der Gefäße erhält, müssen diese EKG (häufig an der R-Zacke orientiert) gesteuert und während eines *breathholds* über mehrere Herzzyklen akquiriert werden, um so der Dynamik des Herzzyklus, der Atemverschieblichkeit des Herzens und des Blutflusses gerecht zu werden. Bei einem *breathhold* muss der Patient einige Sekunden den Atem anhalten, um Bewegungsartefakte zu reduzieren. Diese zeitlich aufgelöste Methode nennt man 2D CINE PC MRI <sup>51</sup>. Die 2D CINE PC MRI ist bis dato die am weitesten verbreitete Methode, um die Flussgeschwindigkeit und das Flussvolumen zu messen <sup>19</sup>.

Um Hintergrundstörungen zu eliminieren werden zwei geschwindigkeitsabhängige Aufnahmen mit einem bipolaren Phasensignal erstellt und diese dann voneinander subtrahiert. Die resultierende Phasendifferenz lässt sich direkt auf die Flussgeschwindigkeit beziehen und diese somit visualisieren <sup>87</sup>.

Für ein optimales Flusssignal muss vorher die zu erwartende Höchstgeschwindigkeit des Blutflusses abgeschätzt und im Scanprotokoll als Parameter hinterlegt werden. Dieser Parameter wird als *Venc* (*velocity sensitivity encoding parameter*) bezeichnet und bestimmt die Steilheit des Flusskodiergradienten <sup>51</sup>. Optimaler Weise sollte der *Venc* knapp oberhalb der tatsächlichen maximalen Flussgeschwindigkeit eingestellt sein. Ein zu niedriger *Venc* führt zu einer Fehlinterpretation von Flussgeschwindigkeiten und -richtungen, dem sogenannten *Aliasing*. Ein zu hoher *Venc* reduziert aber die Sensitivität für niedrige Blutflussgeschwindigkeiten, wie sie beispielsweise in komplexen Blutflussmustern wie einem Wirbel auftreten können. Je

niedriger der Venc, desto länger werden die Echo- (TE: *time to echo*) und die Wiederholungszeiten (TR: *time to repeat*) und damit die gesamte Scanzeit [ebd.]. Kommt es trotz Festlegung des Venc zu fehlerhaften Aufnahmen, muss die Messung evtl. wiederholt werden. Hier ist wichtig festzuhalten, dass Bildfehler bzw. Störungen aufgrund von Flussgeschwindigkeiten direkt mit dem voreingestellten Venc zusammenhängen<sup>67</sup>. Zum einen kann man also mit dem Venc bestmöglich aufgelöste Bilder akquirieren, zum anderen kann er aber dazu führen, dass sich die gesamte Scanzeit verlängert oder gar die Messung wiederholt werden muss. Eine Möglichkeit diesem Problem zu begegnen, ist die Multi-venc Methode. Hierbei werden im Rahmen einer Bildakquisition mehrere Messungen mit verschiedenen Vencs durchgeführt und in der sich anschließenden Bilddatenrekonstruktion in einem Datensatz kombiniert<sup>56</sup>. In der Klinik ist die 2D Phasenkontrast Flussmessung bereits im diagnostischen Prozess oder zum *Follow – up* bei verschiedenen Herzerkrankungen implementiert<sup>1,15,73</sup>.

## **2.6.2. 4D Phasenkontrast Flussmessung**

Die Magnetresonanz gestützte 4D Phasenkontrast Flussmessung (engl. *4D Flow MRI*) hat im Laufe der Jahre immer mehr Aufmerksamkeit bekommen. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, komplexe Blutflussmuster in einem bestimmten Gefäßabschnitt über eine gewisse Zeit zu erfassen, zu visualisieren und zu quantifizieren<sup>51</sup>. Auch zur Untersuchung des Herzens und der herznahen Gefäßabschnitte wurde die 4D PC Methode schon mehrfach angewendet und verspricht zukünftig einen großen diagnostischen und prognostischen Nutzen zu haben<sup>26,52,94</sup>.

Die 4D PC Magnetresonanztomographie stellt eine Weiterentwicklung der 2D PC Methode dar. Sie ermöglicht es dem Untersucher, den gewünschten Herz- oder Gefäßabschnitt räumlich (3 Dimensionen) und zeitlich (4. Dimension) komplett zu erfassen<sup>27</sup> und entsprechende hämodynamische Flussinformationen, durch die Akquise aller sechs Flussrichtungen im dreidimensionalen Raum, zu jedem Zeitpunkt im Herzzyklus, zu sammeln<sup>26</sup>. Weiterhin hat man mit dieser Technik die Möglichkeit im Nachhinein jede Schicht des akquirierten Volumens zu analysieren<sup>19</sup>. Dies könnte zum Beispiel bei der Messung des Jets über einer Stenose im Vergleich zum 2D PC

CINE MRI von Vorteil sein <sup>63</sup>. Es zeigte sich, dass mit der 2D PC Methode, im Vergleich zum 4D *Flow MRI*, die Flussgeschwindigkeit häufig falsch niedrig gemessen wird <sup>53</sup>.

Zusätzlich zu den geläufigen Parametern wie Geschwindigkeit und Volumen lassen sich mittels 4D *Flow MRI* unter anderem auch Aussagen über die kinetische Energie des Blutstromes und dessen Krafterwirkung, beispielsweise auf die Gefäßwände (*wall shear stress*: WSS), machen <sup>19</sup>.

4D *Flow MRI* benutzt kurze Gradientenechoabfolgen mit kurzer TR für möglichst kurze Aufnahmezeiten [ebd.]. Die 4D Aufnahmen erhält man – vereinfacht ausgedrückt – dadurch, dass man drei 2D PC Aufnahmen in Ausrichtung jeder Raumachse (X, Y, Z) und gleichzeitig ein anatomisches Bild akquiriert <sup>41</sup>. Da die Messzeit dadurch zu lang für einen *breathhold* werden würde und um Bewegungsartefakte zu vermeiden, nutzt man einen atmungsabhängigen Navigator, z.B. einen dem zu Untersuchenden angelegten Atemgurt, mit dessen Hilfe die Atemverschieblichkeit des Herzens berücksichtigt wird <sup>73</sup>. Bilddaten werden so nur akzeptiert, wenn sich das Herz in einem vorher festgelegten Fenster (*gating window*) während des Atemzyklus befindet. Hierfür bietet sich der Zeitpunkt der maximalen In- oder Expiration an <sup>51</sup>. Zum Beispiel kann das Navigatorfenster, bildgesteuert, am Stand des höchsten und niedrigsten Punktes der Leber während des Atemzyklus orientiert werden. Da das anatomische Fenster des Navigators recht klein ist, werden 20 bis 60% der Daten während einer Messung abgelehnt <sup>53</sup>. Der jeweilige Aufnahmezeitpunkt im Herzzyklus ist auch hier wieder EKG getriggert und es werden Daten aus vielen verschiedenen Herzzyklen gezogen <sup>87</sup>. Da die Atemvariabilität des Herzens und die Herzfrequenz von Patient zu Patient variieren können, kann dies eventuell zu sehr langen Scanzeiten führen. Die Scanzeiten zu verringern, aber trotzdem eine gute Bildqualität zu bekommen ist der Antrieb und das Ziel vieler technischer Verbesserungen und Neuerungen, um letztendlich den 4D Fluss einfacher in den klinischen Alltag implementierbar zu machen. Ein weiteres Problem ist die korrekte, artefaktfreie Darstellung des Blutflusses und des breiten Spektrums unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten im Raum. Hier hat sich die sogenannte Multi-*vec* Methode bewährt, mit deren Hilfe gleichzeitig sehr hohe und sehr niedrige Geschwindigkeiten in allen Raumrichtungen berücksichtigt werden können [ebd.].

Zusätzlich wird aber auch die Scanner- und Rekonstruktionstechnik stetig verbessert und effizienter gemacht. So wurde in den frühen 2000er Jahren die *k* (*k-space*: Impulsraum)-*t* (*time*) beschleunigte Segmentierung entwickelt <sup>91</sup>. Dabei wird pro

Messzeitpunkt nur ein kleiner Ausschnitt des Gesamtvolumens aufgenommen und in der Nachbearbeitung werden diese Ausschnitte dann zusammengefügt <sup>6,87</sup>. Das Erstellen von nur kleinen, aber ausreichenden Bildausschnitten kann die Rekonstruktion beschleunigen, indem die Datenmenge pro Aufnahme reduziert wird. Damit Bildfehler vermieden werden, muss vorher eine anatomische Referenzaufnahme des zu untersuchenden Abschnittes erstellt werden <sup>6</sup>. Über die Jahre wurden unterschiedliche Möglichkeiten der k-t beschleunigten Segmentierung angewandt (z.B. k-t SENSE, k-t BLAST, k-t PCA). Die k-t PCA (*principal component analysis*) scheint hier die bisher besten Ergebnisse zu liefern <sup>29</sup>. Verschiedene Autoren beschreiben die Untersuchungsdauer der 4D Flusstechnik mit Zeiten zwischen fünf und 20 Minuten. Abhängig vom Teil des kardiovaskulären Systems, der von Interesse ist, und der Untersuchungsmethode <sup>51,73,87</sup>. Um die 4D Flussmessung im klinischen Alltag zu implementieren, sollte allerdings eine möglichst kurze Scanzeit erreicht werden. Da eine Verringerung der Scanzeit immer noch mit einem Verlust der Aufnahmequalität einhergeht, bleibt es schwierig hier eine Balance zu finden. Die Erhebung vieler Parameter, wie z.B. Druckgradienten, Blutflussvolumina, kinetischer Energie usw., erfordert aber eine bestmögliche Aufnahmequalität <sup>29</sup>.

A posteriori ist die Visualisierung und genaue Analyse des Datensatzes mit einer entsprechenden Software möglich <sup>52</sup>. Beispielsweise können in einem rekonstruierten Gefäßabschnitt Blutflussmuster, zeitlich über einen Herzzyklus aufgelöst, als farbkodierte Partikel entlang eines Vektors (*pathlines*) dargestellt und anschließend unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet werden <sup>87</sup>. Dabei sind insbesondere die pathologischen Strömungsmuster, wie etwa eine turbulente Strömung oder ein Wirbel interessant, da man nicht nur das Strömungsmuster an sich beobachten und auswerten kann, sondern auch Rückschlüsse auf beispielsweise die Veränderungen der kinetischen Energie der Strömung oder auch die Änderung der Wandschubspannung, der sich die Gefäße ausgesetzt sehen, ziehen kann [ebd.]. Die Komplexität des 4D *Flow* Datensatzes macht die Bildrekonstruktion aber weiterhin schwierig und zeitaufwendig, obwohl auch hier stetig Fortschritte erzielt werden <sup>51</sup>. Zusätzlich nimmt auch die Auswertung der rekonstruierten Daten Zeit in Anspruch.

### 2.6.3. Phasenkontrast Flussmessung bei pulmonaler Hypertonie

Die Erhebung von Flussdaten im Truncus pulmonalis mittels 2D PC MRT bei Patienten mit PH und deren Vergleich mit Messwerten aus dem RHK wurde schon in einigen Studien betrieben <sup>73</sup>. Verschiedene morphologische und hämodynamische Veränderungen konnten darin erfasst und beschrieben werden. Verminderte Blutflussgeschwindigkeiten wurden z.B. von Sanz et al. festgestellt <sup>82</sup>. Auch eine Dilatation des Truncus pulmonalis konnte u.a. mit dieser Methode beobachtet werden <sup>73</sup>. Ley et al. fanden heraus, dass die Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses sich nicht zufriedenstellend mit dem im RHK gemessenen mPAP und der PVR korrelieren lässt <sup>48</sup>. In einer weiteren Studie konnten aber wieder Sanz et al. zeigen, dass die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis, im MRT gemessen, gut mit dem im RHK gemessenen pulmonalarteriellen Druck korrelierbar ist. So wurden Werte für die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis mittels 2D PC MRT ermittelt und diese mit den Ergebnissen einer Standard-RHK-Prozedur verglichen. Es zeigte sich, dass ein erhöhter mPAP eine Verlangsamung der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit bedingte <sup>82</sup>. Eine Zunahme der Gefäßfläche des Truncus pulmonalis im Querschnitt auf  $\geq 6 \text{ cm}^2$  während der Diastole konnte mit einem mPAP von  $\geq 25 \text{ mmHg}$  <sup>88</sup> und einem PVR  $> 3 \text{ WU}$  in Verbindung gebracht werden, während eine Fläche von  $\geq 6,6 \text{ cm}^2$  mit einer hohen Sensitivität (93%) und Spezifität (88%) die Diagnose einer PAH erlaubt <sup>81</sup>. Weiterhin konnte in MRT Studien gezeigt werden, dass PH Patienten Veränderungen der Blutvolumina aufweisen, die während der Systole, vor allem – relativ gesehen - der frühen Systole, vom rechten Ventrikel ausgeworfen werden. Dies geht auch mit einer verminderten rechtsventrikulären Ejektionsfraktion einher <sup>58,68</sup>. Aus dem mit der 2D PC Methode erfassten Schlagvolumen lässt sich entsprechend das HZV errechnen und mit den Ergebnissen der RHK Parameter vergleichen. Eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Messmethoden zeigten z.B. Muthurangu et al. in einer Studie <sup>60</sup>.

Außerdem ist es möglich weitere, mit dem RHK nicht erhebbare, Parameter mit der 2D und 4D PC-Flussmessung zu erfassen. Reiter et al. konnten als erste eine Wirbelbildung im Truncus pulmonalis während der Systole beobachten, die an der dorsalen Gefäßwand einen unphysiologischen, retrograden Blutfluss zur Folge hat <sup>71</sup>. Die zeitliche Dauer, die dieser Wirbel während des Herzzyklus besteht, konnte gut mit der Höhe des mPAP korreliert werden <sup>72</sup>. Zusätzlich machte die Untersuchung der

pathologischen Vortizität bei PH Patienten eine Abgrenzung zur sporadisch auftretenden turbulenten Strömung in der rechten Pulmonalarterie bei Gesunden möglich<sup>4</sup>. Auch andere für die Pathophysiologie der PH relevante Veränderungen, wie eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit und eine herabgesetzte Wandschubspannung im betroffenen Gefäßabschnitt, konnten in Studien detektiert werden<sup>73</sup>.

Genau wie in der Echokardiografie können mittels MRT Techniken auch Funktionsparameter zum rechten Ventrikel erhoben werden. Zum Beispiel kann eine etwaige Trikuspidalinsuffizienz erfasst und quantifiziert werden. Die 4D PC Methode eignet sich hierfür besser als die 2D PC Methode und ermöglicht zufriedenstellende Ergebnisse bei der Erfassung von Flussparametern bei Trikuspidalinsuffizienz<sup>97</sup>. Nogami et al. konnten zudem eine hohe Übereinstimmung der *Jet*-Höchstgeschwindigkeit über einer insuffizienten Trikuspidalklappe, akquiriert via 2D PC Flussmessung, in Bezug zu den im RHK erhobenen Werten zeigen<sup>62</sup>. Zudem können natürlich auch die rechtsventrikulären Dimensionen wie Volumen, Wanddicke und Kontraktilität mittels 4D MRT erfasst werden<sup>39</sup>. Browning et al. konnten zudem eine rechtsventrikuläre Wirbelbildung bei PAH Patienten zeigen<sup>12</sup>, die mit einer Erhöhung der rechtsventrikulären kinetischen Energie in Verbindung gebracht werden kann.

Alles in allem lassen sich also mannigfaltige Funktionsparameter und anatomische Daten mit der MR gestützten, zeitlich aufgelösten Phasenkontrastmessung bei Patienten mit PH erheben. Diese wurden schon in einigen Studien, auch im Vergleich zu gesunden Probanden evaluiert und auf ihren – vor allem – prognostischen Nutzen und ihre Validität zur Verlaufskontrolle geprüft. Allerdings zeigen die mit der MRT erhobenen Daten noch Defizite gegenüber dem RHK. Dies hat zur Folge, dass zur Zeit der diagnostische Einsatz des MRT bei PH noch limitiert ist<sup>93</sup>. Des Weiteren muss sich die praktische Anwendbarkeit noch verbessern, damit die 4D Fluss Technik sinnvoll in den klinischen Alltag integriert werden kann.

Doch ergibt sich durch die 4D Flussmessung die Möglichkeit, genauer als je zuvor Aufnahmen des kardiovaskulären Systems und der Blutflussmuster bei Gesunden und verschiedenen Erkrankungen zu erhalten, diese zu vergleichen und zu diagnostischen und prognostischen Zwecken oder beim *follow – up* zu nutzen und unser Verständnis von Physiologie und Pathophysiologie zu erweitern<sup>19</sup>.

## **2.7 Zielsetzung der Arbeit**

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob mit Hilfe der MRT Multi-venec 4D Flussmessung eine bessere Bildqualität des Blutflusses im Truncus pulmonalis erreicht werden kann als mit der Mono-venec Methode. Insbesondere soll im Rahmen einer visuellen Auswertung des Blutflusses evaluiert werden, ob die Multi-venec 4D Flussmessung die Detektion und Quantifizierung etwaiger pathologischer Blutflussmuster, vor allem eine Wirbelbildung, erleichtert und eine sichere Diskrimination von Kranken und Gesunden erlaubt. Weiterhin soll eine mögliche Interobservervariabilität in der visuellen Auswertung der Multi- und Mono-venec Datensätze verglichen werden.

Zuletzt sollen verschiedene hämodynamische Parameter aus unseren Messungen mit den im RHK gewonnen Daten der einzelnen Patienten korreliert werden, um einen quantitativen, diagnostischen Nutzen der Multi-venec 4D Flussmessung zu evaluieren.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Ethikvotum**

Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Es konnten insgesamt 16 Patienten mit einer PH für die Studie rekrutiert werden. Zwei Teilnehmerinnen wurden zweimal gescannt, so dass insgesamt 18 Datensätze akquiriert werden konnten. Der Abstand zwischen den beiden Messungen betrug einmal 18 und einmal sechs Monate. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des im Rahmen der Studie durchgeführten MR-Scans in stationärer Behandlung im Herzzentrum der Uniklinik Köln. Unter den Patienten waren sieben Frauen und neun Männer. Die jüngste Patientin war 19, der älteste Patient 81 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug  $61 \pm 16$  Jahre. Drei Patienten litten an einer IPAH (Nizza Klassifikation 1),



eine Patientin hatte eine PAH aufgrund eines vererbten Gendefektes (Nizza Klassifikation 1.2.2). Eine Patientin war an einer Interferon Beta induzierten PAH (Nizza Klassifikation 1.3) erkrankt, bei zwei weiteren lag eine Sklerodermie der PAH zugrunde (Nizza Klassifikation 1.4.1). Einmal war eine Lungenfibrose Ursache der PH (Nizza Klassifikation 3.2), einmal eine Sarkoidose (Nizza Klassifikation 5) und siebenmal eine CTEPH (Nizza Klassifikation 4). Einschlusskriterium war eine manifeste PH mit einem im RHK gemessenen mPAP > 25 mmHg in Ruhe. Dabei spielte es keine Rolle, ob der Patient zum Zeitpunkt der MR Untersuchung eine medikamentöse Therapie der PH erhielt oder ob eine Neudiagnose vorlag bzw. die Krankheit schon vorbekannt war. Alle Studienteilnehmer wurden vor der MR Untersuchung im Rahmen der kardiologischen Diagnostik einem RHK zugeführt. Die dort erhobenen Parameter dienten uns als Datengrundlage. Alle Rechtsherzkatheteruntersuchungen fanden im Herzkatheterlabor der Uniklinik Köln statt und wurden von Fachärzten für Kardiologie der Uniklinik Köln durchgeführt. Im Mittel lagen bei unserer Kohorte zwei Tage zwischen RHK und MRT. Der längste Abstand war sechs Tage bei einer Patientin, viermal wurde einen Tag vor dem RHK das Studienprotokoll gescannt. Bei keinem Studienteilnehmer wurde, falls vorhanden, die PH spezifische Medikation zwischen RHK und MRT geändert noch neu gestartet. Als Ausschlusskriterien galten zum einen die MRT üblichen Kriterien, wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, ferromagnetische Implantate und ähnliches. Zum anderen durften die Teilnehmer keine relevanten Herzrhythmusstörungen, wie z.B. persistierendes Vorhofflimmern o.ä. aufweisen, die einen unregelmäßigen Herzrhythmus zur Folge haben könnten, da dies die EKG – gesteuerte 4D Flussmessung nicht erlaubt hätte. Alle Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben, nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Ablauf und das Ziel der Studie und die Risiken der MRT, vorher ihr schriftliches Einverständnis. Der Rücktritt von der Studie oder der Abbruch der Messung war jederzeit möglich und hatte keinen Einfluss auf die weitere medizinische Betreuung.

### 3.2.1. Tabellarische Übersicht

|            | WHO Klasse | mPAP   | PVR      | Ø HF   | Alter | Geschlecht |
|------------|------------|--------|----------|--------|-------|------------|
| Patient 1  | CTEPH 4    | unbek. | unbek.   | unbek. | 77    | w          |
| Patient 2  | PAH 1.3    | 72     | 26,2 WE  | 79     | 48    | w          |
| Patient 3  | IPAH 1     | 51     | 9,84 WE  | unbek. | 56    | m          |
| Patient 4  | PAH 1.3    | 32     | 7,9 WE   | 80     | 48    | w          |
| Patient 5  | PAH 1.4.1  | 63     | 8,2 WE   | unbek. | 63    | w          |
| Patient 6  | PH 5       | 44     | 4,4 WE   | unbek. | 54    | w          |
| Patient 7  | PH 3.2     | 57     | 20,2 WE  | 72     | 59    | w          |
| Patient 8  | CTEPH 4    | 35     | 3,9 WE   | 72     | 72    | m          |
| Patient 9  | IPAH 1     | 51     | 8,6 WE   | 105    | 81    | m          |
| Patient 10 | IPAH 1     | 71     | 22,1 WE  | 67     | 74    | m          |
| Patient 11 | CTEPH 4    | 29     | 2,7 WE   | 88     | 69    | m          |
| Patient 12 | CTEPH 4    | 49     | 11,94 WE | 109    | 57    | m          |
| Patient 13 | CTEPH 4    | 37     | 9,9 WE   | 70     | 78    | w          |
| Patient 14 | PAH 1.4.1  | 28     | 5,4 WE   | 74     | 59    | m          |
| Patient 15 | CTEPH 4    | 34     | 3,47 WE  | 93     | 76    | w          |
| Patient 16 | CTEPH 4    | 49     | 8,3 WE   | 109    | 67    | m          |
| Patient 17 | CTEPH 4    | 33     | 5,9 WE   | 68     | 43    | m          |
| Patient 18 | PAH 1.2.2  | 39     | 10 WE    | 132    | 19    | w          |

Tabelle 4: Übersicht über die Patientendaten (Ein PVR Wert wurde im RHK nicht gemessen, Ø HF bezieht sich auf die Herzfrequenz während der 4D Flussmessung)

### 3.3 Probandenkollektiv

Als Vergleichsdaten wurden die Datensätze von 13 gesunden Probanden aus dem Probandenpool der Forschungsgruppe „*Cardiovascular Imaging*“ des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln ausgewertet. Es handelte sich durchweg um Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Es wurden elf männliche Probanden und zwei weibliche eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug  $33 \pm 12$  Jahre. Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie war, dass der Truncus pulmonalis sowie die rechte und linke Pulmonalarterie weitgehend vollständig im Scan erfasst wurden und damit äquivalent zum Patientenkollektiv die entsprechenden Parameter aus den Datensätzen erhoben werden konnten. Ebenso wie die Patienten wurden auch alle Probanden vor der Untersuchung ausführlich

schriftlich und mündlich über den Ablauf und das Ziel der Studie und die Risiken der MRT aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis ab.

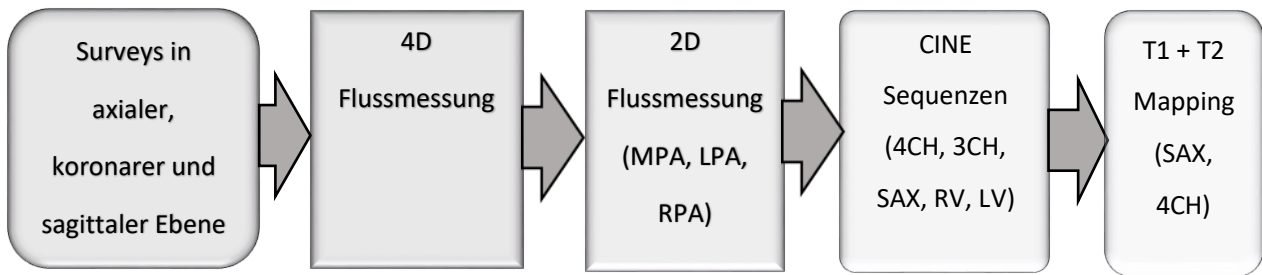
|            | Ø Herzfrequenz | Alter | Geschlecht |
|------------|----------------|-------|------------|
| Proband 1  | 65             | 48    | m          |
| Proband 2  | 87             | 22    | m          |
| Proband 3  | 77             | 23    | m          |
| Proband 4  | 67             | 21    | m          |
| Proband 5  | 77             | 50    | m          |
| Proband 6  | 77             | 23    | m          |
| Proband 7  | 75             | 62    | m          |
| Proband 8  | 72             | 32    | m          |
| Proband 9  | 75             | 24    | w          |
| Proband 10 | 65             | 30    | w          |
| Proband 11 | 72             | 26    | m          |
| Proband 12 | 72             | 34    | m          |
| Proband 13 | 72             | 30    | m          |

Tabelle 5: Probandenkollektiv

### 3.4 Bild- und Datenerhebung

Alle Messungen wurden an einem 3 Tesla MR – Tomographen (Ingenia 3 T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einer integrierten Körperspule und einer zusätzlichen 28 Kanal Körperspule, zum verbesserten Signalempfang, im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln durchgeführt.

Das Scanprotokoll wurde rein zu Studienzwecken erstellt und enthielt neben den Surveys zur Planung und des für diese Arbeit maßgeblichen 4D Flusscans, 2D PC Scans von MPA, LPA und RPA, T1 und T2 Mapping Sequenzen in der SAX und verschiedene CINE Aufnahmen des Herzens (2CH vom rechten und linken Herzen, 3CH, 4CH und SAX). Einige dieser Sequenzen kommen auch im klinischen Alltag zum Einsatz und sind damit bestens erprobt. Zur Synchronisierung der Messungen mit dem Herzzyklus wurde ein auf die R – Zacke getriggertes 4 Kanal EKG – Signal abgeleitet.



Graphik 1: Schematische Darstellung des Scanprotokolls

### 3.4.1. 4D Flow MRI mit Multi-venec

Die Multi-venec 4D Flussmessung erfolgte mittels einer gespoilten Gradientenechosequenz (akquirierte räumliche Auflösung: 2,5 x 2,5 x 2,5 mm; rekonstruierte räumliche Auflösung bei 1,79 x 1,79 x 1,8 mm: Time to Repeat 4,4 ms und Time to Echo 3,1 ms; Flip angle: 10°). Die Flusskodierung erfolgte mittels einer asymmetrischen einfachen 4-Punkt-Methode<sup>66</sup> für drei Vencs. Daraus folgt eine 10-Punkte-Akquisition (3 x 3 flusskodierte und eine flusskompensierte Akquisition). Zur Beschleunigung der Akquisition wurde ein „*sheared-grid k-t sampling pattern*“ mit verschachtelten, zeitlich voll aufgelösten Trainingsdaten verwendet<sup>92</sup>.

Die 4D Flussmessung wurde anhand der koronaren und axialen Surveys geplant. Diese erlaubten eine präzise Einstellung des Messfensters (*field of view* oder FOV). Das FOV wurde so gewählt, dass mindestens die komplette rechte Herzhälfte und der Truncus pulmonalis, über die Bifurkation, bis hin zu rechter und linker Pulmonalarterie erfasst und dabei eine akzeptable Scanzeit eingehalten werden konnte. Die Messung war EKG getriggert und mit einem Navigatorfenster am Lunge- Zwerchfellübergang bei Endexpiration gesteuert. Das Navigatorfenster wurde auf 5 – 10 mm festgelegt, um eine Gating – Effizienz von mindestens 50% zu erreichen. Jeder Scan war via Multi-venec geschwindigkeitskodiert, um ein Aliasing zu verhindern. Die einzelnen Vencs wurden auf 40 cm/s, 80 cm/s und 150 cm/s festgelegt, um den erwarteten Geschwindigkeitsvarianzen in allen Raumrichtungen gerecht zu werden. Die vom Computer errechnete Scandauer lag dabei, je nach FOV und Herzfrequenz, zwischen 5 Minuten 23 Sekunden und 10 Minuten 16 Sekunden. Die durchschnittliche Scandauer lag bei 7 Minuten 28 Sekunden.

Die Rekonstruktion der Datensätze erfolgte offline mittels eines in der Arbeitsgruppe für MR Physik der radiologischen Abteilung der Uniklinik Köln entwickelten Programms basierend auf ReconFram (GyroTools, Winterthur, Schweiz). Die Rekonstruktion erfolgte mittels *k-t* PCA in Kombination mit Spulenkompression und einer Hadamard-Transformation. Mittels eines Bayes'schen Entfaltungsalgorithmus wurde für jede Flussrichtung der Venc mit dem höchsten Signal identifiziert. Eine genaue Beschreibung der Akquisition und Rekonstruktion ist publiziert <sup>47</sup>.

Zusätzlich wurden Mono-venc Datensätze mit verschiedenen Vencs aus den gleichen Aufnahmen rekonstruiert. Hiervon wurde für die weitere Auswertung der Datensatz mit dem niedrigsten Venc ohne Artefakte im Truncus pulmonalis benutzt.

|            | Scanzeit        |
|------------|-----------------|
| Patient 1  | 6 Min. 58 Sek.  |
| Patient 2  | 10 Min. 16 Sek. |
| Patient 3  | 8 Min. 10 Sek.  |
| Patient 4  | 8 Min. 19 Sek.  |
| Patient 5  | 8 Min. 8 Sek.   |
| Patient 6  | 7 Min. 16 Sek.  |
| Patient 7  | 8 Min. 23 Sek.  |
| Patient 8  | 7 Min. 12 Sek.  |
| Patient 9  | 5 Min. 53 Sek.  |
| Patient 10 | 7 Min. 5 Sek.   |
| Patient 11 | 6 Min. 58 Sek.  |
| Patient 12 | 7 Min. 50 Sek.  |
| Patient 13 | 6 Min. 48 Sek.  |
| Patient 14 | 5 Min. 23 Sek.  |

Tabelle 6: Scanzeit der Patienten

### 3.5 Bild- und Datenanalyse

Die weitere Datenanalyse erfolgte mit der Software GTFlow, Version 3.1.12, von GyroTools Ltd. (Zürich, Schweiz). GTFlow ermöglicht retrospektiv die qualitative und quantitative Auswertung von geschwindigkeitskodierten, mehrdimensionalen MR PC Flussdaten. Mit GTFlow wurde der Herzzyklus jedes Teilnehmers in 24 zeitlich gleich lange Abschnitte, so genannte Phasen, unterteilt. Die zeitliche Auflösung betrug 18 - 37 ms, abhängig von der Herzfrequenz.

Die im Folgenden beschriebenen Arbeitsschritte wurden an jedem akquirierten 4D Datensatz der Studienteilnehmer durchgeführt. Nachdem die 4D Rohdaten in GTFlow eingelesen wurden, legten wir zuerst für jeden Patienten ein FOV fest. Es sollte das gesamte Herz und die Pulmonalarterie mit ihren zwei Hauptästen, so weit als möglich, beinhalten. Um Umgebungsrauschen zu eliminieren, wurde nun mit dem in GTFlow integrierten Rauschfilter eine Rauschgrenze festgelegt. Orientiert am anatomischen Magnitudenbild im sagittalen Schnitt wurden nun zwei Messebenen (ROI) identifiziert. Die ROIs dienen zum einen dazu, sogenannte *Pathlines* zu visualisieren, die das Blutflussmuster darstellen und zum anderen dienen sie als räumlicher Lokator für die Erhebung von Messdaten. Eine ROI wurde an der Stelle der höchsten Flussgeschwindigkeit des Blutes im Truncus pulmonalis während eines Herzzyklus angelegt. Diese wurde anhand einer geschwindigkeitskodierte *in-plane* Maske im Magnitudenbild bestimmt und sollte in etwa die Ebene auf Höhe der Spitze der geöffneten Pulmonalklappe während der Systole erfassen (ROI 1: RVOT). Eine weitere wurde knapp 1 cm proximal der Bifurkation des Gefäßes gesetzt (ROI 2: MPA). Die ROIs konnten dann in der transversalen Schnittebene entlang der Gefäßwand des Truncus pulmonalis mit einem entsprechenden *Tool* in GTFlow eingezeichnet werden, so dass möglichst der gesamte Gefäßumfang erfasst wurde und die Fläche der ROIs möglichst orthogonal zur Gefäßwand stand. Da sich der Gefäßumfang während des Herzzyklus dynamisch ändert, musste auch gegebenenfalls eine Anpassung der ROIs stattfinden, um dieser Änderung gerecht zu werden. Eine dritte und vierte ROI wurde jeweils – wenn möglich – ca. 1 cm distal der Bifurkation, in der RPA und der LPA eingezeichnet (ROI 3: RPA, ROI 4: LPA). Zur Orientierung diente ebenfalls das im 4D Datensatz enthaltene anatomische Magnitudenbild in sagittaler und axialer Ausrichtung. Die Fläche der ROIs wurde auch hier an den jeweiligen Gefäßumfang angepasst. Auch sie sollten möglichst orthogonal zur Gefäßwand stehen. Aus diesen ROIs konnten nun mit GTFlow Daten zum Gefäßumfang, dem Flussvolumen, der Flussgeschwindigkeit und der Vortizität gewonnen werden. Des Weiteren kreierten wir eine fünfte ROI möglichst entlang der Längsachse der MPA (SAG ROI). Diese sollte das Gefäß möglichst median treffen. Als Orientierung diente der sagittale Survey. Die untere Grenze der ROI stellte die Klappenebene der geschlossenen Pulmonalklappe dar. Die ROI wurde, soweit als in dieser Schnittebene möglich, entlang der Gefäßwand, den abgehenden Gefäßen folgend, gezeichnet. Anhand dieser ROI wurde der 4D Datensatz mit Hilfe sogenannter *Pathlines* visualisiert. Ausgehend von den für

die 2D ROIs eingezeichneten Gefäßkonturen, berechnete GTFLOW *Pathlines* – geschwindigkeitskodierte Vektoren - für den Blutfluss. So konnten zeitlich aufgelöste, geschwindigkeitskodierte 3D Videos von jedem Datensatz erstellt werden. Für die qualitative Auswertung wurden aus der sagittalen ROI die entsprechenden Videos anhand der *Pathlines* rekonstruiert.

### **3.5.1. Qualitative Datenanalyse**

Zur qualitativen Datenanalyse wurden die mit GTFLOW auf den *Pathlines* der SAG ROI rekonstruierten Videos im Multi- und Monovenc genutzt. Die Videos wurden anonymisiert und von zwei verschiedenen Radiologen des Institutes für diagnostische und interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln verblindet analysiert. Beide haben langjährige Erfahrung in der radiologischen Praxis und Forschung (10 und 15 Jahre), insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Bildgebung mittels MRT sowie 4D PC Flussmessungen. Diese sollten die anonymisierten Videos mit Punktwerten von 1 – 5 nach subjektiver Bildqualität beurteilen, wobei 5 der höchste und 1 der niedrigste Wert war. Es wurden dann die Bewertungen für jeden Studienteilnehmer gegenübergestellt. Die Ergebnisse wurden untereinander verglichen. Weiterhin sollten beide Radiologen beurteilen, ob eine Wirbelbildung zu sehen war und wie lange – in ms angegeben - ein eventuell vorkommender Wirbel bestand. Ein Wirbel bestand nach unserer Definition dann, wenn von GTFLOW dargestellte *Pathlines* orthogonal, also im 90° Winkel zur Gefäßwand standen. Das Ende eines Wirbels ist definiert durch das Verschwinden der entsprechenden *Pathlines*. Anschließend wurde die subjektiv ermittelte Wirbellänge zur besseren Vergleichbarkeit in % des Herzzyklus angegeben und untersucht, ob eine Korrelation mit den im Rechtsherzkatheter gemessenen Werten zum mPAP gegeben war. Weiterhin wurden auch hier die Ergebnisse beider Reader untereinander verglichen.

### **3.5.2. Quantitative Datenanalyse**

Zur quantitativen Auswertung wurden mittels GTFLOW verschiedene Parameter während eines Herzzyklus erhoben. Für die ROIs 1, 2 und 5 wurden die Parameter

zum Gefäßdurchmesser ( $\text{cm}^2$ ), zur Flussgeschwindigkeit ( $\text{cm/s}$ ), zum Schlagvolumen ( $\text{ml}$ ) und zum HZV ( $\text{Liter/Min}$ ) eines jeden Teilnehmers ermittelt.

Auf Höhe der ROI 2 bestimmten wir die Fläche des Gefäßes im transversalen Durchmesser, da hier mit der höchsten Druck-Volumenbelastung im Verlauf des Truncus pulmonalis zu rechnen ist. Durch die Einteilung des Herzzyklus in 24 Phasen konnte in der Zusammenschau mit den anderen Flussparametern die Systole und Diastole identifiziert werden und so die Dynamik der Wandbewegung des Gefäßes betrachtet werden.

Ebenfalls erfasst wurde das Schlagvolumen über einen Herzzyklus. Aus der Länge des einzelnen Herzzyklus konnte die Herzfrequenz hochgerechnet werden.

Die höchste und niedrigste Flussgeschwindigkeit wurde anhand der *Pathlines* für jede der 24 Phasen während des Herzzyklus bestimmt. Hieraus konnte dann ein Mittelwert für beide Zahlenreihen gebildet werden. Weiterhin ließ sich der höchste Wert, entsprechend der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit, aus der Tabelle ablesen. Anhand dieser Parameter wurden die Patienten- und Probandendaten miteinander verglichen. Des Weiteren konnten die Patientendaten mit den im RHK gemessenen Werten zum mPAP und zur PVR korreliert werden.

Zusammenfassend konnten zwei der insgesamt 18 Patientendatensätze nicht rekonstruiert werden. Ein Datensatz wurde aus der Wertung gestrichen, da beide Reader aufgrund eines fehlenden Triggersignales keine auswertbare Bildqualität sahen. Dieser Datensatz gehörte zu einer Patientin, die zweimal gescannt wurde, so dass von dieser nun nur noch ein Scan in die Auswertung kam. Zuletzt wurde von der anderen zweimal gescannten Patientin der spätere Scan gestrichen, um einen überproportionalen Einfluss eines Studienteilnehmers auf die statistische Signifikanz zu vermeiden. Patient 1, 4, 5 und 6 mussten somit ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden also 14 Patientendatensätze und 13 Probandendatensätze ausgewertet.



|            | WHO Klasse | mPAP | PVR      | errechnete.<br>HF | Alter | Geschlecht |
|------------|------------|------|----------|-------------------|-------|------------|
| Patient 1  | PAH 1.3    | 72   | 26,2 WE  | 79                | 48    | w          |
| Patient 2  | IPAH 1     | 51   | 9,84 WE  | 82                | 56    | m          |
| Patient 3  | PH 3.2     | 57   | 20,2 WE  | 72                | 59    | w          |
| Patient 4  | CTEPH 4    | 35   | 3,9 WE   | 72                | 72    | m          |
| Patient 5  | IPAH 1     | 51   | 8,6 WE   | 105               | 81    | m          |
| Patient 6  | IPAH 1     | 71   | 22,1 WE  | 67                | 74    | m          |
| Patient 7  | CTEPH 4    | 29   | 2,7 WE   | 88                | 69    | m          |
| Patient 8  | CTEPH 4    | 49   | 11,94 WE | 109               | 57    | m          |
| Patient 9  | CTEPH 4    | 37   | 9,9 WE   | 70                | 78    | w          |
| Patient 10 | PAH 1.4.1  | 28   | 5,4 WE   | 74                | 59    | m          |
| Patient 11 | CTEPH 4    | 34   | 3,47 WE  | 93                | 76    | w          |
| Patient 12 | CTEPH 4    | 49   | 8,3 WE   | 109               | 67    | m          |
| Patient 13 | CTEPH 4    | 33   | 5,9 WE   | 68                | 43    | m          |
| Patient 14 | PAH 1.2.2  | 39   | 10 WE    | 132               | 19    | w          |

Tabelle 7: Endgültiges Patientenkollektiv

### 3.5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics Version 27 (IBM, Armonk, NY). Die Ergebnisse der qualitativen Datenauswertung sind im Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wiedergegeben. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um eine statistische Signifikanz aus den erhaltenen Werten zu ermitteln. Als statistisch signifikant wurden alle P-Werte  $< 0,05$  akzeptiert. Der Grad der Übereinstimmung der beiden Reader wurde anhand des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten und des Kendall'schen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Ebenso wurde der Zusammenhang der subjektiv gewerteten Wirbellänge mit dem im RHK gemessenen mPAP mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten beurteilt.

Grundlage für die quantitative Auswertung bildeten die anhand der verschiedenen ROIs erhaltenen Parameter zur Fläche des Truncus pulmonalis, zum Schlagvolumen pro Herzaktion und daraus errechnet das HZV sowie zur Blutflussgeschwindigkeit. Auch die Ergebnisse der quantitativen Auswertung sind im Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Unterschiede werden teilweise in % veranschaulicht. Die Korrelation der verschiedenen Parameter mit dem mPAP bzw.

PVR wurde anhand des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten errechnet. Die statistische Signifikanz wurde auch hier mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestimmt, wobei ein P-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant akzeptiert wurde. Um ein belastbares Unterscheidungskriterium zwischen gesunden Probanden und Patienten, im Sinne einer möglichst sensitiven und spezifischen Analysemethode zu identifizieren, wurde die Fläche unter der ROC Kurve analysiert.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der qualitativen Datenanalyse**

Bei beiden Readern konnten alle 14 Patienten- und 13 Probandenvideos im Multi- und Mono-*vinc* in die Beurteilung mit einfließen, so dass jeder insgesamt 54 Videos bewerten musste.

#### **4.1.1. Subjektive Bildqualität**

Die subjektive Bildqualität wurde von beiden Readern als signifikant besser im Multi-*vinc* Ansatz gesehen. Deutliche Unterschiede wurden vor allem im Patientenkollektiv gesehen (Reader 1:  $4,00 \pm 0,78$  vs.  $2,07 \pm 0,83$   $p=0,002$ ; Reader 2:  $4,50 \pm 0,76$  vs.  $3,36 \pm 0,63$   $p=0,003$ ). In den Probandendatensätzen sah nur Reader 1 einen signifikanten Unterschied in der subjektiven Bildqualität zwischen Multi- und Mono-*vinc* (Reader 1:  $3,90 \pm 0,64$  vs.  $3,08 \pm 0,76$   $p=0,031$ ; Reader 2:  $4,92 \pm 0,38$  vs.  $4,85 \pm 0,39$   $p=0,56$ ).

Im Vergleich der Multi-*vinc*-Datensätze von Patienten und Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Bildqualität bei beiden Readern (Reader 1:  $4,00 \pm 0,78$  vs.  $3,90 \pm 0,64$   $p=0,83$ ; Reader 2:  $4,50 \pm 0,76$  vs.  $4,92 \pm 0,38$   $p=0,20$ ), jedoch sahen beide im Mono-*vinc* die Bildqualität bei den Probanden deutlich besser als bei den Patienten (Reader 1:  $3,08 \pm 0,76$  vs.  $2,07 \pm 0,83$   $p=0,006$ ; Reader 2:  $4,85 \pm 0,39$  vs.  $3,36 \pm 0,63$   $p<0,001$ ).

|                                 | Multi-venc | Mono-venc | p-Wert  |
|---------------------------------|------------|-----------|---------|
| Alle Studienteilnehmer Reader 1 | 3,96±0,71  | 2,56±0,93 | p<0,001 |
| Alle Studienteilnehmer Reader 2 | 4,70±0,61  | 4,07±0,92 | p=0,003 |
| Patienten Reader 1              | 4,00±0,78  | 2,07±0,83 | p=0,002 |
| Patienten Reader 2              | 4,50±0,76  | 3,36±0,63 | p=0,003 |
| Probanden Reader 1              | 3,90±0,64  | 3,08±0,76 | p=0,031 |
| Probanden Reader 2              | 4,92±0,38  | 4,85±0,39 | p=0,56  |

Tabelle 8: Subjektive Bildbewertung

#### 4.1.2. Wirbelbildung

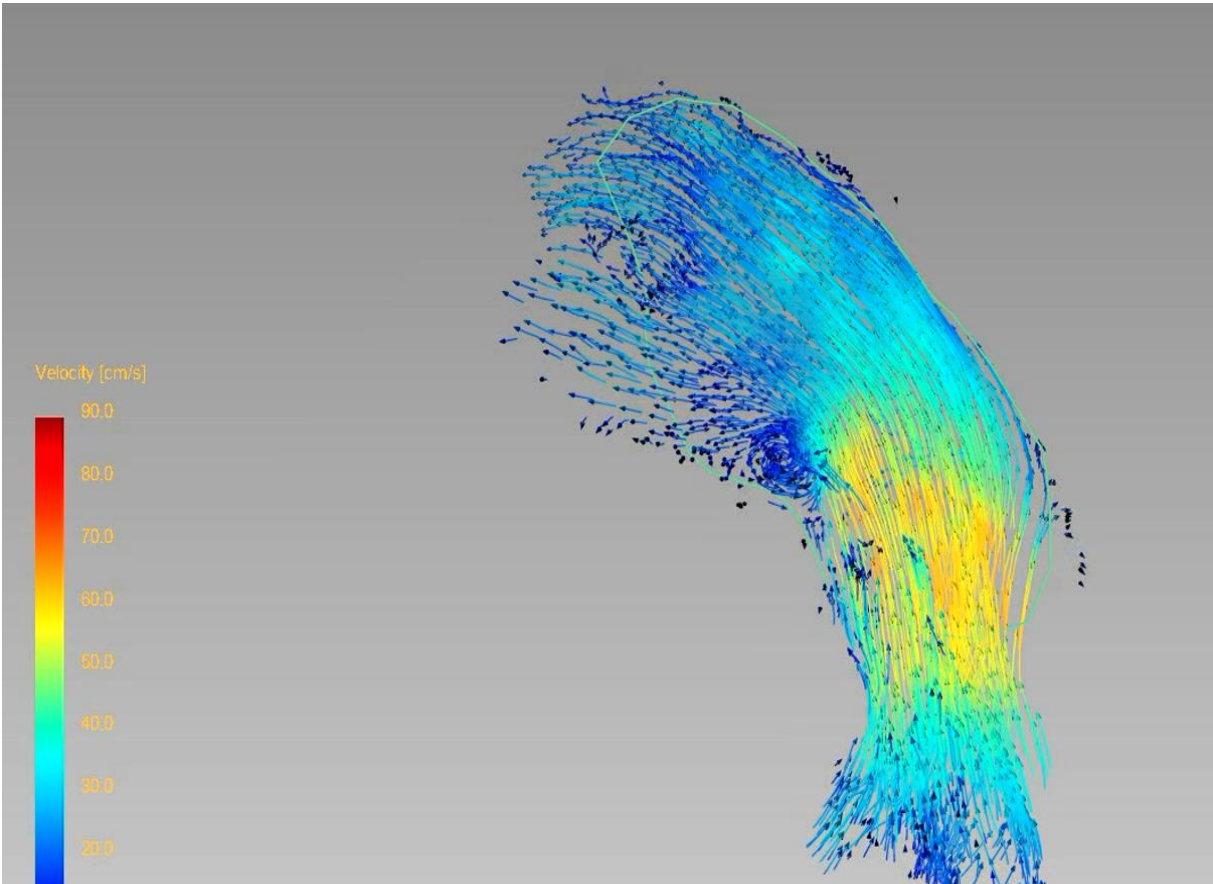
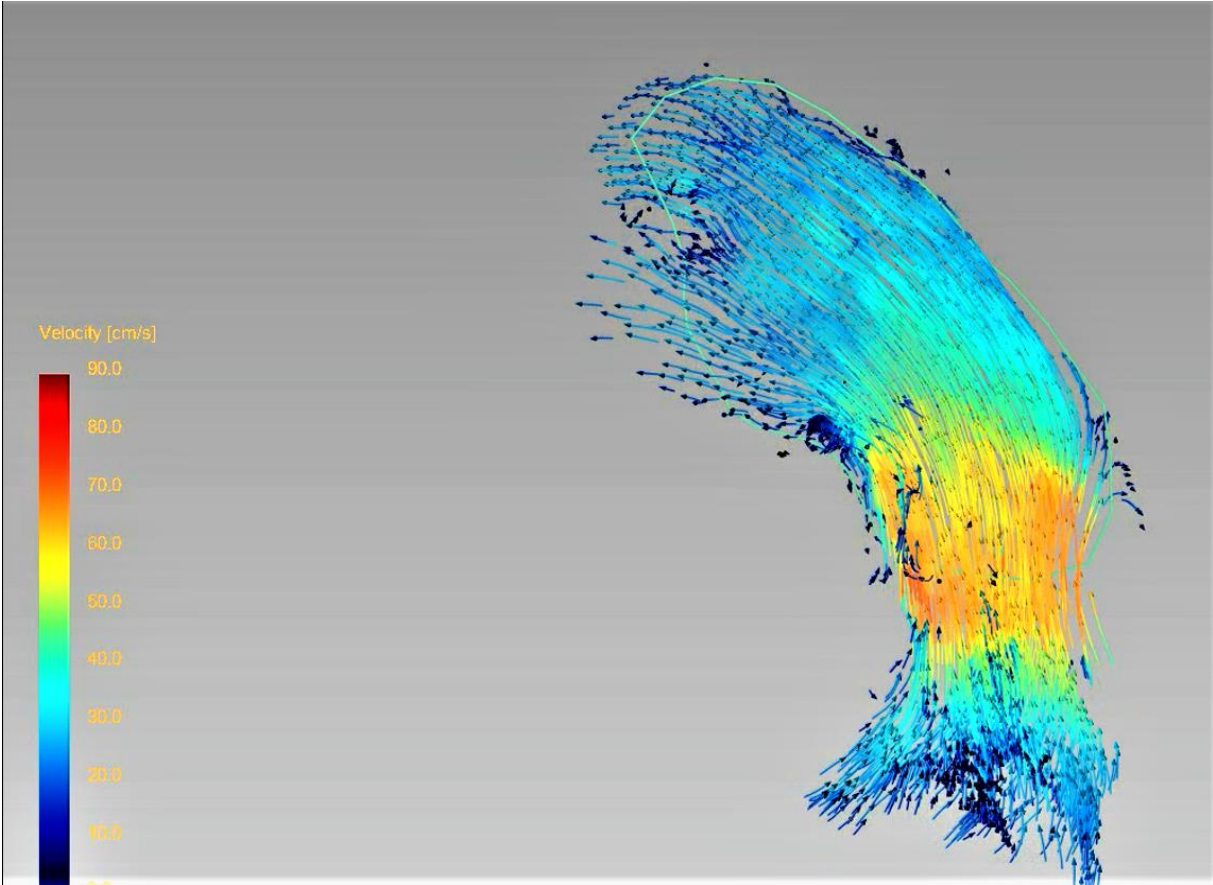
Des Weiteren sollten beide Radiologen angeben, ob sie einen - wie oben definierten - Wirbel in den jeweiligen Videos ausmachen konnten. Insgesamt wurden auch hier 14 Patientendatensätze im Multi- und Mono-venc ausgewertet.

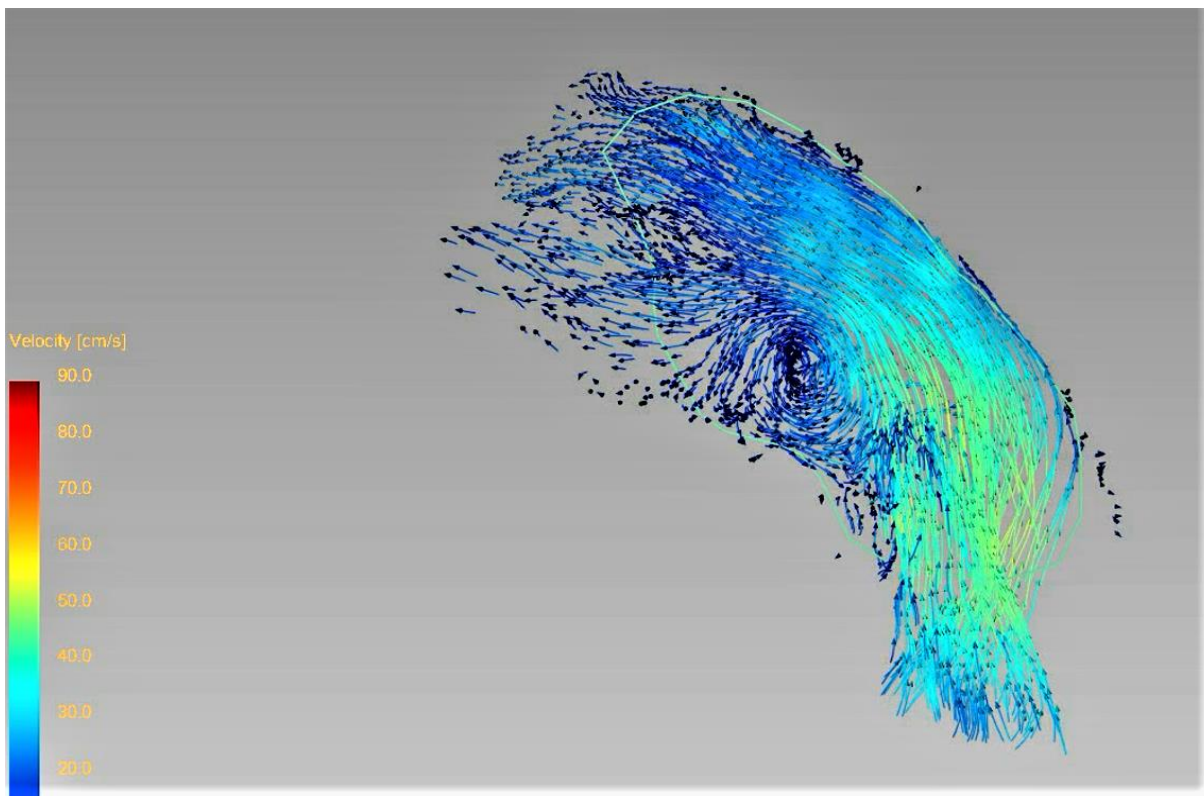
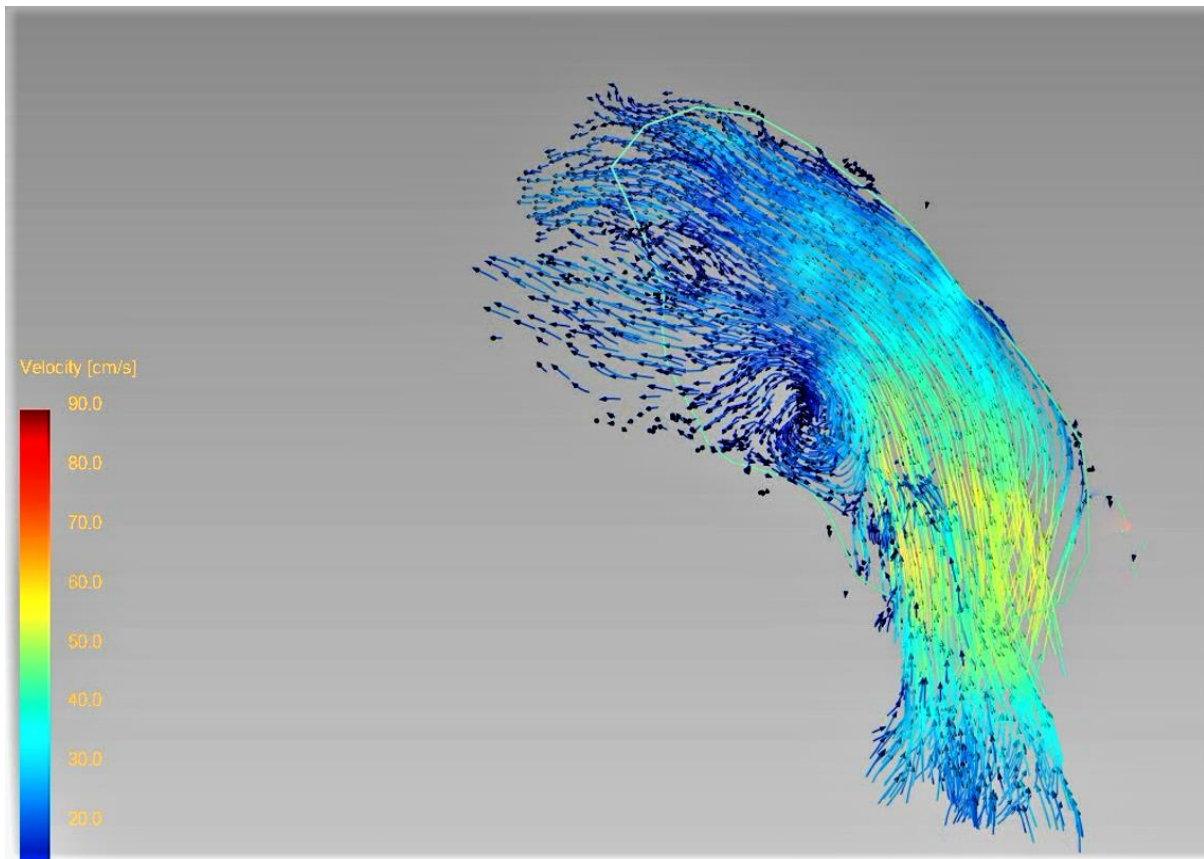
Reader 1 sah im Patientenkollektiv in 13 von 14 (93%) Multi-venc Videos einen Wirbel aber nur in 7 (50%) Mono-venc Videos. Reader 2 sah in allen Multi-venc Videos einen Wirbel und in 12 von 14 (86%) Mono-venc Videos.

Im Probandenkollektiv konnten alle 26 erstellten Videos ausgewertet werden. Die Bestimmung von etwaigen Wirbeln erbrachte bei Reader 1 folgende Ergebnisse: Ein Wirbel wurde lediglich in drei Multi-venc (23,1%) und einem Mono-venc Video (7,7%) gesehen.

Reader 2 sah in acht Probandenvideos im Multi-venc (61,5%) und 7 Probandenvideos im Mono-venc (53,9%) einen Wirbel.

Insgesamt bestand eine signifikante Korrelation bezüglich der Wirbellänge bei beiden Readern untereinander. Diese war im Multi-venc ( $r=0.63$   $p=0.016$ ) höher als im Mono-venc ( $r=0,44$   $p=0,12$ ). Mit dem Kendall Rangkorrelationskoeffizient lässt sich auch insgesamt eine größere Übereinstimmung der beiden Reader untereinander bei den Multi-venc-Datensätzen nachweisen (0,582 zu 0,303 im Mono-venc).





Bilder 1-4: Beispielbilder eines Patienten mit PH. Es werden verschiedene Zeitpunkte des Herzzyklus gezeigt. Sichtbar wird anhand der *pathlines* ein Wirbel, der sich während der Systole entwickelt und bis in die Diastole besteht.

#### **4.1.3. Wirbelauswertung: Vergleich von Patienten und Probanden**

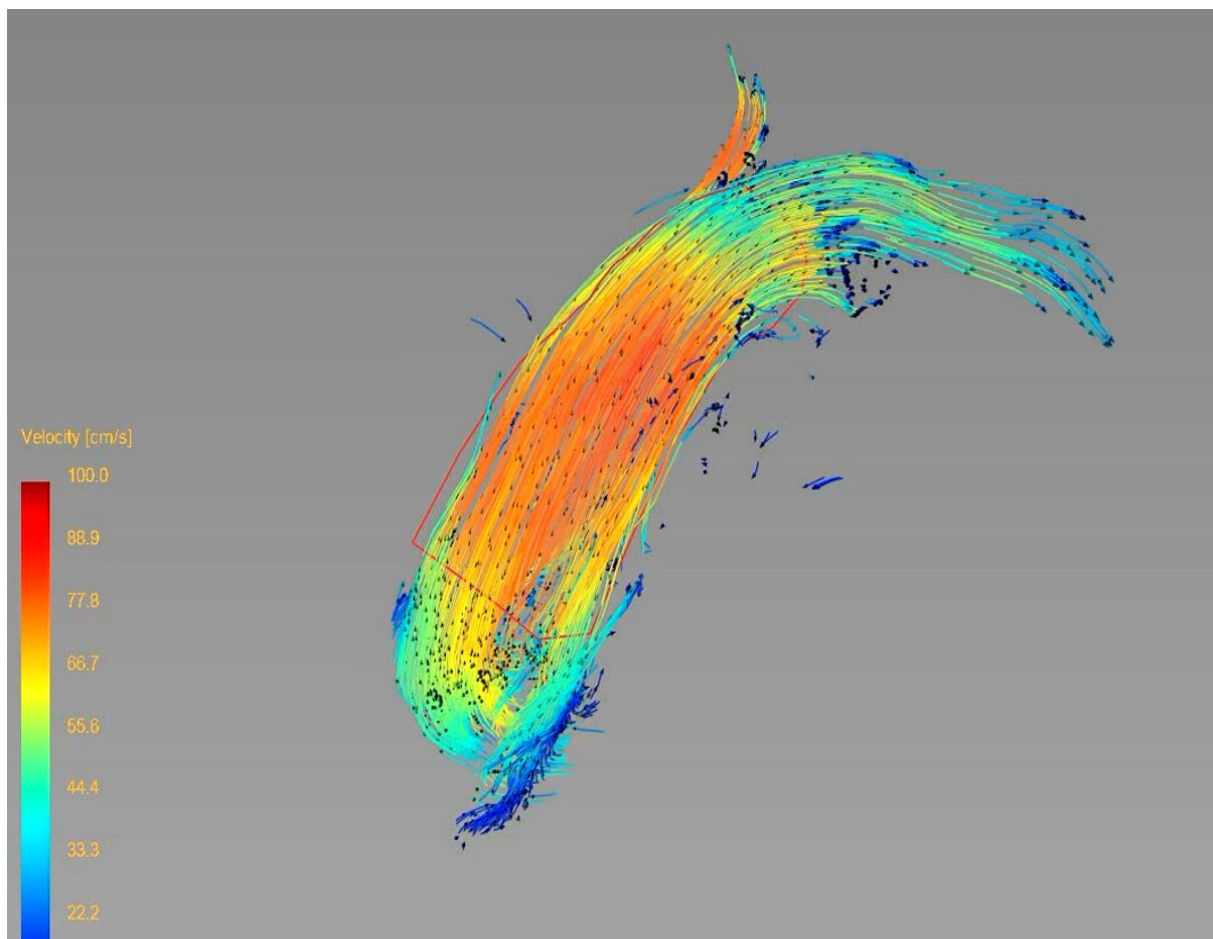
Reader 1: Auf alle Videos gemittelt nahmen hier im Multi-ventricle die Wirbel 23,5% und im Mono-ventricle 12,9% des Herzzyklus ein. Dies macht im Schnitt eine Differenz von 10,5%. Bezieht man nur die Videos mit detektiertem Wirbel mit ein, ergibt sich im Multi-ventricle die gemittelte Wirbelzeit mit 25,3% und im Mono-ventricle mit 22,6% des Herzzyklus, was einen Unterschied von 2,7% zugunsten des Multi-ventricles bedeutet. Auf die Probandenvideos mit detektiertem Wirbel gemittelt ergibt sich eine Wirbeldauer im Vergleich zum Herzzyklus im Multi-ventricle von 18,9% und im Mono-ventricle von 9,8%. Da bei einem Probanden im Multi- sowie im Mono-ventricle exakt die identische Wirbeldauer gesehen wurde ergibt sich eine Differenz der anteiligen Wirbellänge von 15,6%.

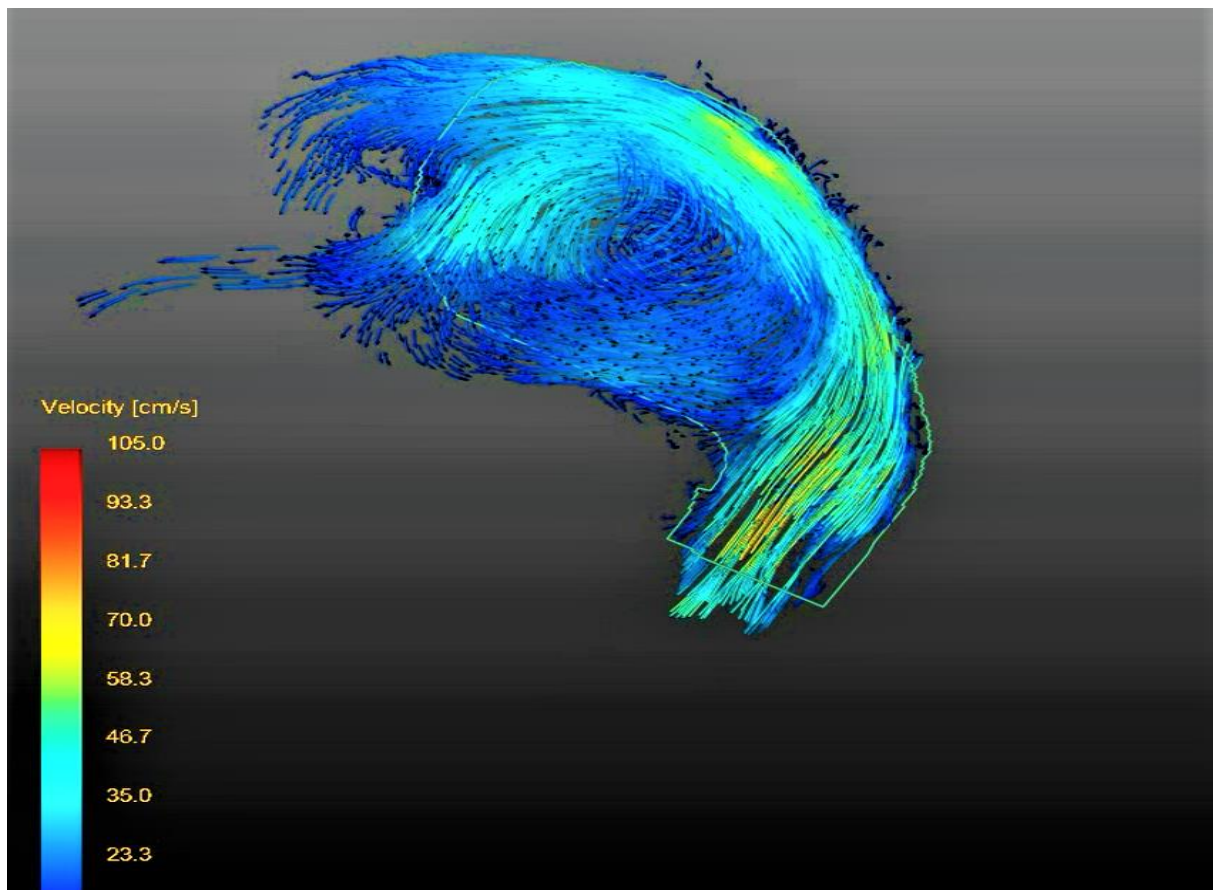
Reader 2: Auf alle Videos gemittelt nahmen hier im Multi-ventricle die Wirbel 59,4% und im Mono-ventricle 31,6% des Herzzyklus ein. Dies macht im Schnitt eine Differenz von 27,8%. Bezieht man nur die Videos mit detektiertem Wirbel mit ein, ergibt sich im Mono-ventricle eine gemittelte Wirbelzeit 36,8% des Herzzyklus, was einen Unterschied von 22,6% ausmacht. Gemittelt auf alle Probandenvideos mit Wirbel wurde im Multi-ventricle die Wirbellänge im Schnitt bei 42,6% des Herzzyklus gesehen und im Mono-ventricle bei 22,3% des Herzzyklus. Dies ergibt eine Differenz von 20,3%.

Insgesamt wurden bei den Patienten signifikant häufiger Wirbel gesehen und diese waren auch im Vergleich signifikant länger als die in den Probandenvideos gesehenen. Beide Reader detektierten im Gesamtkollektiv im Multi-ventricle häufiger Wirbel und sahen diese auch länger. Der Unterschied zeigte aber nur bei Reader 2 eine statistische Signifikanz. In der Regel begann eine Wirbelbildung zeitlich am Höhepunkt der Systole. Es zeigte sich eine von ventral nach dorsal und dann kaudal verlaufende Änderung des Blutflussmusters meist in der Mitte des Truncus pulmonalis beginnend.

|               | Patienten     | Probanden     | p-Wert            |
|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| Multi-venc R1 | 23,50±13,57 % | 4,35±9,0 %    | <b>p&lt;0,001</b> |
| Mono-venc R1  | 12,90±16,00 % | 0,75±2,71 %   | <b>p=0,048</b>    |
| Multi-venc R2 | 59,41±15,77 % | 26,22±26,80 % | <b>p=0,004</b>    |
| Mono-venc R2  | 31,55±19,72 % | 11,0±13,64 %  | <b>P=0,014</b>    |
|               |               |               |                   |
|               | Multi-venc    | Mono-venc     |                   |
| Patienten R1  | 23,50±13,57 % | 12,9±16,00 %  | p=0,064           |
| Probanden R1  | 4,35±9,0 %    | 0,75±2,71 %   | p=0,18            |
| Patienten R2  | 59,41±15,77 % | 26,22±26,80 % | <b>p=0,001</b>    |
| Probanden R2  | 26,22±26,8 %  | 11,0±13,64 %  | <b>p=0,028</b>    |

Tabelle 9: Oben: Gegenüberstellung der subjektiven Wirbellänge in % des Herzzyklus im Vergleich von Patienten zu Probanden. Gegenüberstellung der Wirbellänge in % des Herzzyklus im Vergleich Multi- vs. Mono-venc (R1: Reader 1; R2: Reader 2)





Bilder 5 und 6: Beispielhafte Gegenüberstellung der MPA eines Probanden (oben) und eines Patienten (unten)

#### 4.1.4. Korrelation der Wirbellänge mit dem mPAP

Es konnte nur eine geringe, nicht signifikante Korrelation zwischen dem mPAP und der subjektiven Wirbellänge für beide Reader im Multi-venoc und im Mono-venoc gezeigt werden (Multi-venoc: R1  $r=0,393$ , R2  $r=0,20$ ; Mono-venoc: R1  $r=0,179$ , R2  $r=0,401$ ).

#### 4.2 Ergebnisse der quantitativen Datenanalyse

Für die quantitative Datenanalyse wurden ebenfalls die 14 verbliebenen Patienten- und 13 Probandendatensätze ausgewertet. Hier beschränkten wir uns auf die Auswertung der Multi-venoc Datensätze.



#### 4.2.1. Gefäßdurchmesser

Auf alle Patientendatensätze gemittelt beträgt die durchschnittliche Fläche des Truncus pulmonalis auf Höhe der ROI  $7,25 \text{ cm}^2 \pm 1,5 \text{ cm}^2$ . Während der Diastole ergibt sich hier im Mittel ein Wert von  $6,7 \text{ cm}^2 \pm 1,3 \text{ cm}^2$  für den Maximalpunkt der Diastole. Umgekehrt zeigte sich ein Wert im Mittel von  $7,8 \text{ cm}^2 \pm 1,6 \text{ cm}^2$  für den Höhepunkt der Systole.

Im Probandenkollektiv lag der Mittelwert aller Probanden bei  $5,21 \text{ cm}^2 \pm 1,6 \text{ cm}^2$ . Diastolisch sahen wir bei den Probanden im Schnitt eine Fläche von  $4,0 \pm 1,5 \text{ cm}^2$  und systolisch von  $6,1 \text{ cm}^2 \pm 1,7 \text{ cm}^2$ .

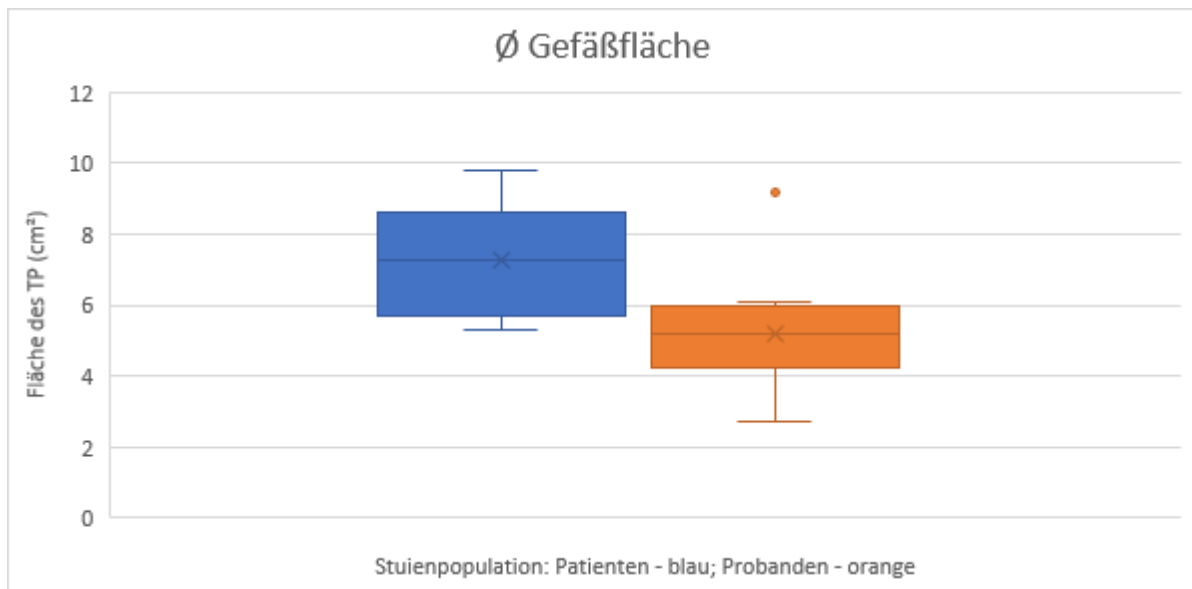


Diagramm 1: Durchschnittliche Fläche des Truncus pulmonalis (in cm²) bei Patienten (blau) und Probanden (orange). Y Achse: Fläche in cm²

Des Weiteren konnten wir eine deutlich flexiblere Reaktion des Truncus pulmonalis im Probandenkollektiv auf die sich ändernden Druck-Volumenverhältnisse sehen als im Patientenkollektiv. So änderte sich der Gefäßdurchmesser während eines Herzzyklus bei den Patienten im Mittel um  $1,1 \text{ cm}^2 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ , während sich bei den Probanden eine Änderung von im Schnitt  $2,1 \text{ cm}^2 \pm 0,6 \text{ cm}^2$  zeigte.

| Patient | mPAP (mmHg) | PVR (WE) | ∅ Fläche (cm <sup>2</sup> ) | Kleinste Fläche | Größte Fläche |
|---------|-------------|----------|-----------------------------|-----------------|---------------|
| 1       | 72          | 26,2     | 8,7                         | 7,6             | 8,9           |
| 2       | 51          | 9,84     | 7,7                         | 7,1             | 8,2           |
| 3       | 57          | 20,2     | 5,4                         | 5               | 5,8           |
| 4       | 35          | 3,9      | 9,2                         | 8,4             | 9,9           |
| 5       | 51          | 8,6      | 8,6                         | 8,4             | 9,6           |
| 6       | 71          | 22,1     | 8,2                         | 7,9             | 8,4           |
| 7       | 29          | 2,7      | 8,2                         | 7,6             | 9,1           |
| 8       | 49          | 11,94    | 6,9                         | 6,4             | 7,6           |
| 9       | 37          | 9,9      | 5,3                         | 5,2             | 5,3           |
| 10      | 28          | 5,4      | 9,8                         | 8,7             | 10,2          |
| 11      | 34          | 3,47     | 6,5                         | 5,7             | 7,2           |
| 12      | 49          | 8,3      | 5,7                         | 5,3             | 6,1           |
| 13      | 33          | 5,9      | 5,6                         | 5,2             | 6,6           |
| 14      | 39          | 10       | 5,7                         | 4,9             | 6,2           |

Tabelle 10: Übersicht mPAP und PVR in Bezug auf den transversalen Durchmesser auf Höhe der ROI 2

Eine statistisch relevante Korrelation der durchschnittlichen transversalen Gefäßfläche in ROI 2 zum mPAP (∅ Fläche: r: -0,110; p=0,708; diastolisch: r: 0,103; p= 0,726; systolisch: r: -0,101; p= 0,730) oder zur PVR (∅ Fläche: r: -0,183; p=0,531; diastolisch: r: -0,447; p=0,109; systolisch: r: -0,127; p=0,664) ließ sich in keiner Phase des Herzzyklus beobachten.

Die Fläche unter der ROC Kurve als Diskriminations-Analysetool zwischen Patienten und Probanden zeigt hier einen hohen Wert für alle 3 Maße.

| Parameter                     | ROC Kurve |
|-------------------------------|-----------|
| Durchschnittliche Gefäßfläche | 0,81      |
| Größte Fläche                 | 0,761     |
| Kleinste Fläche               | 0,926     |

Tabelle 11: ROC Kurve zur Gefäßfläche

#### 4.2.2. Schlagvolumen und HZV

Zur Bestimmung des Schlagvolumens nutzten wir ebenfalls die ROI 2. Aus den Patientendatensätzen konnte ein mittleres Schlagvolumen von 52,5 ml ± 24 ml

errechnet werden. Bei den Probanden zeigte sich ein mittleres Schlagvolumen von 66,15 ml  $\pm$  19 ml. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,043$ ). Es zeigte sich für unseren Patientenpool keine signifikante Korrelation des Schlagvolumens zum mPAP ( $r: -0,414$ ;  $p=0,141$ ) und PVR ( $r: -0,427$ ;  $p=0,088$ ).

Aus dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz wurde für jeden Studienteilnehmer das HZV berechnen. Bei den Patienten lag das errechnete HZV im Mittel bei 4,5 Liter/Min  $\pm$  1,7 Liter/Min bei den Probanden bei 4,8 Liter/Min  $\pm$  1,4 Liter/Min. Allerdings sahen wir bei 64% (9 von 14) der Patienten ein gegenüber der Norm erniedrigtes HZV im Vergleich zu 38% (5 von 13) bei den herzgesunden Probanden.

Es zeigte sich eine Korrelation des im 4 D Fluss errechneten HZV und des HZV im RHK ( $r=0,714$ ,  $p=0,031$ ). Weiterhin sahen wir eine signifikante Korrelation des errechneten HZV mit dem mPAP ( $r=-0,575$ ,  $p=0,031$ ) und dem errechneten HZV mit dem PVR ( $r=-0,618$ ;  $p=0,018$ ). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem im GTFLOW gemessenen Schlagvolumen und dem mPAP ließ sich nicht nachvollziehen ( $r=-0,443$ ;  $p=0,112$ ).

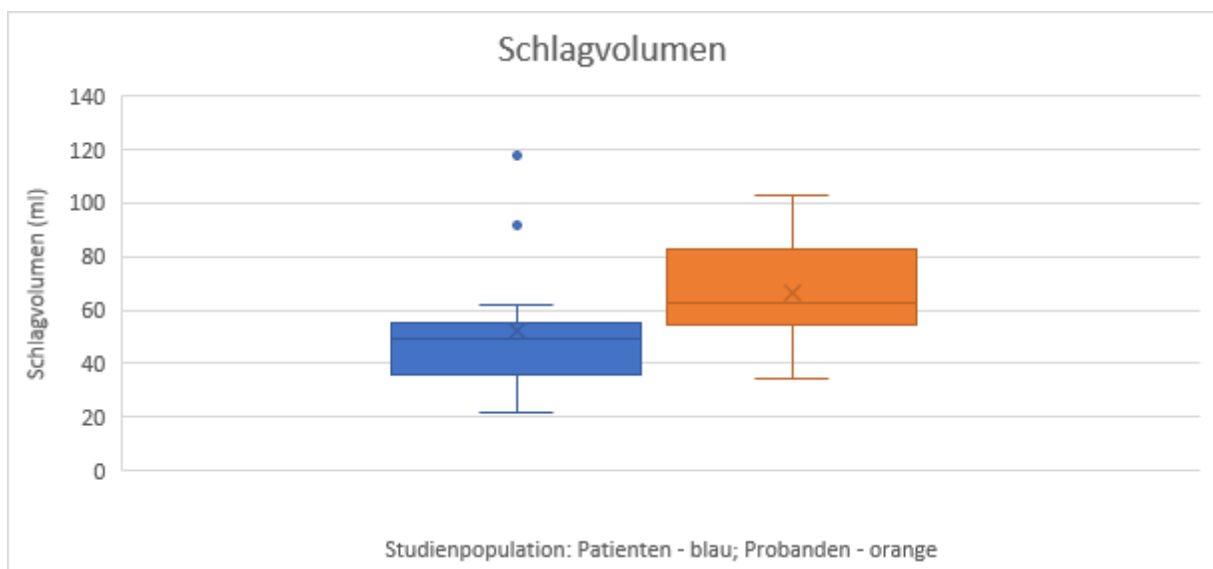


Diagramm 2 Schlagvolumina (ml) von Patienten und Probanden. X Achse: blau Patienten, orange Probanden. Y Achse: Schlagvolumina

| Patient | Schlagvolumen | HF  | HZV | Proband | Schlagvolumen | HF | HZV |
|---------|---------------|-----|-----|---------|---------------|----|-----|
| 1       | 35,98         | 79  | 2,8 | 1       | 102,86        | 65 | 6,7 |
| 2       | 51,8          | 82  | 4,2 | 2       | 86,52         | 87 | 7,5 |
| 3       | 21,71         | 72  | 1,6 | 3       | 58,08         | 77 | 4,5 |
| 4       | 117,4         | 72  | 8,4 | 4       | 82,34         | 67 | 5,5 |
| 5       | 55,62         | 105 | 5,8 | 5       | 66,55         | 77 | 5,1 |
| 6       | 55            | 67  | 3,7 | 6       | 62,65         | 77 | 4,8 |
| 7       | 42,1          | 88  | 3,7 | 7       | 44,27         | 75 | 3,3 |
| 8       | 35,38         | 109 | 3,9 | 8       | 34,48         | 72 | 2,5 |
| 9       | 44,36         | 70  | 3,1 | 9       | 52,63         | 75 | 3,9 |
| 10      | 91,67         | 74  | 6,8 | 10      | 54,59         | 65 | 3,5 |
| 11      | 61,89         | 93  | 5,7 | 11      | 96,16         | 72 | 6,9 |
| 12      | 36,83         | 109 | 4   | 12      | 63,18         | 72 | 4,5 |
| 13      | 50,55         | 68  | 4,3 | 13      | 55,68         | 72 | 4   |
| 14      | 34,51         | 132 | 4,5 |         |               |    |     |

Tabelle 12: Übersicht der einzelnen Schlagvolumina (ml) und des HZV (Liter/Min.) von Patienten und Probanden

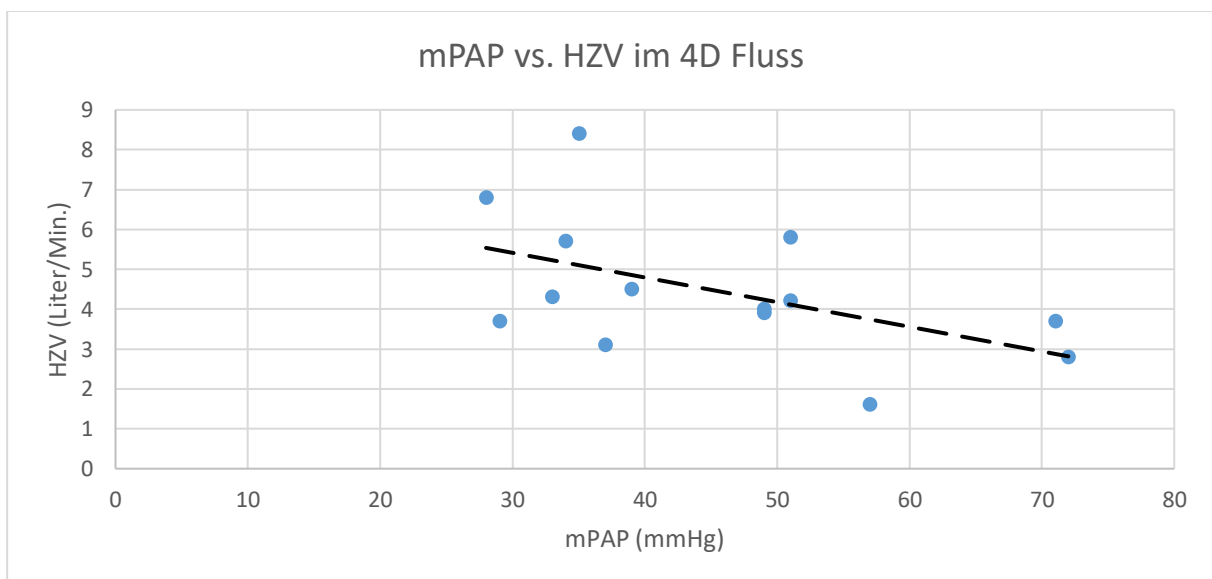


Diagramm 3: Korrelation von mPAP zu HZV. X Achse: mPAP (mmHg); Y Achse: Errechnetes HZV (Liter/Min.)

#### 4.2.3. Flussgeschwindigkeiten

Daten zur Flussgeschwindigkeit wurden mit GTFLOW in allen ROIs ermittelt. Von besonderem Interesse waren für uns die Daten aus den ROIs über dem RVOT (ROI1),

der MPA (ROI 2) und der SAG ROI (ROI 5). Es wurden in allen 24 Phasen des Herzzyklus Daten erhoben.

In den Patientendaten sahen wir eine maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit im RVOT von durchschnittlich  $82 \text{ cm/s} \pm 14 \text{ cm/s}$  und bei den Probanden von  $88 \text{ cm/s} \pm 11 \text{ cm/s}$ .

| Patient | Maximale systolische Flussgeschwindigkeit | Proband | Maximale systolische Flussgeschwindigkeit |
|---------|---|---------|---|
| 1       | 101,93                                    | 1       | 101,67                                    |
| 2       | 88,8                                      | 2       | 91,58                                     |
| 3       | 55,96                                     | 3       | 82,09                                     |
| 4       | 102,05                                    | 4       | 79,52                                     |
| 5       | 81,8                                      | 5       | 107,94                                    |
| 6       | 93  | 6       | 93,9                                      |
| 7       | 88,35                                     | 7       | 71,5                                      |
| 8       | 62,41                                     | 8       | 104,72                                    |
| 9       | 62,73                                     | 9       | 76,55                                     |
| 10      | 86,39                                     | 10      | 76,3                                      |
| 11      | 81,66                                     | 11      | 90,2                                      |
| 12      | 71,8                                      | 12      | 86,22                                     |
| 13      | 75,34                                     | 13      | 82,62                                     |
| 14      | 97,96                                     |         |   |

Tabelle 13: Maximale systolische Flussgeschwindigkeit und durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit über alle Phasen bei Patienten und Probanden im RVOT in cm/s

Auf Höhe der MPA (ROI 2) wurde bei den Patienten im Schnitt eine Maximalgeschwindigkeit von  $63 \text{ cm/s} \pm 18 \text{ cm/s}$  und bei den Probanden von  $85 \text{ cm/s} \pm 13 \text{ cm/s}$  gemessen.

| Patient | Maximale systolische Flussgeschwindigkeit | Proband | Maximale systolische Flussgeschwindigkeit |
|---------|---|---------|---|
| 1       | 64,18                                     | 1       | 96,1                                      |
| 2       | 61,79                                     | 2       | 80,43                                     |
| 3       | 23,42                                     | 3       | 88,03                                     |
| 4       | 75,67                                     | 4       | 76,86                                     |
| 5       | 45,22                                     | 5       | 116,91                                    |
| 6       | 56,26                                     | 6       | 87,4                                      |
| 7       | 91,05                                     | 7       | 74,88                                     |
| 8       | 64,86                                     | 8       | 98,83                                     |
| 9       | 44,24                                     | 9       | 62,63                                     |
| 10      | 91,72                                     | 10      | 69,36                                     |
| 11      | 50  | 11      | 91,92                                     |
| 12      | 58,72                                     | 12      | 84,75                                     |
| 13      | 82,38                                     | 13      | 74,48                                     |
| 14      | 70,47                                     |         |   |

Tabelle 14: Maximale systolische Flussgeschwindigkeit und durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit über alle Phasen bei Patienten und Probanden in der MPA in cm/s

So zeigt sich also in der Zusammenschau im Blutstrom im Truncus pulmonalis ein Geschwindigkeitsabfall von  $22 \text{ cm/s} \pm 12 \text{ cm/s}$  im Durchschnitt bei Patienten von ROI1 auf ROI2 in der Phase der Maximalgeschwindigkeit, was insgesamt einer Geschwindigkeitsabnahme von  $27\% \pm 12\%$  entspricht. Bei vier Patienten wurde in der MPA eine höhere Flussgeschwindigkeit als in der RVOT gemessen, der Unterschied betrug hier aber nur 5%. Im Probandenkollektiv lag der Unterschied bei  $3 \text{ cm/s} \pm 14 \text{ cm/s}$  oder  $7\% \pm 4\%$ .

Die maximale Flussgeschwindigkeit zeigte in ROI2 eine statistisch signifikante Korrelation auf dem 0,05 Niveau mit dem mPAP ( $r: -0,626; p=0,017$ ). In ROI 1 bestand keine signifikante Korrelation.

In Bezug auf die Durchschnittsgeschwindigkeit des Flusses über alle 24 Phasen zeigte sich auch hier wieder bei den Patienten eine insgesamt langsamere

Flussgeschwindigkeit in beiden ROIs im Vergleich zu den Probandendaten. So wurde in ROI1 eine durchschnittliche Durchschnittsgeschwindigkeit von  $18 \text{ cm/s} \pm 5 \text{ cm/s}$  bei den Patienten und von  $23 \text{ cm/s} \pm 3 \text{ cm/s}$  bei den Probanden gemessen. In ROI2 waren dies  $16 \text{ cm/s} \pm 4 \text{ cm/s}$  bzw.  $20 \text{ cm/s} \pm 3 \text{ cm/s}$ . So zeigt sich bei den Patienten ein relativer Geschwindigkeitsabfall von  $2 \text{ cm/s}$  bzw.  $11\%$  und bei den Probanden von  $3 \text{ cm/s}$  bzw.  $13\%$ . Die durchschnittliche Durchschnittsgeschwindigkeit ist also bei den Probanden insgesamt höher, zeigt aber eine ähnliche Abnahme im Verlauf wie in der Patientenkohorte. Auch hier lässt sich für die Durchschnittsgeschwindigkeit aus der ROI2 eine signifikante Korrelation mit dem mPAP errechnen ( $r=-0,538$ ;  $p=0,047$ ). Die Fläche unter der ROC Kurve weist auf eine gute Diskrimination von Patienten und Probanden anhand der Durchschnittsgeschwindigkeit in der ROI1 hin.

| Parameter                         | ROC Kurve |
|-----------------------------------|-----------|
| Maximalgeschwindigkeit ROI1       | 0,396     |
| Durchschnittsgeschwindigkeit ROI1 | 0,813     |
| Maximalgeschwindigkeit ROI2       | 0,176     |
| Durchschnittsgeschwindigkeit ROI2 | 0,489     |

Tabelle 15: Werte der ROC Kurve zur Maximal- und Durchschnittsgeschwindigkeit in ROI1 und 2

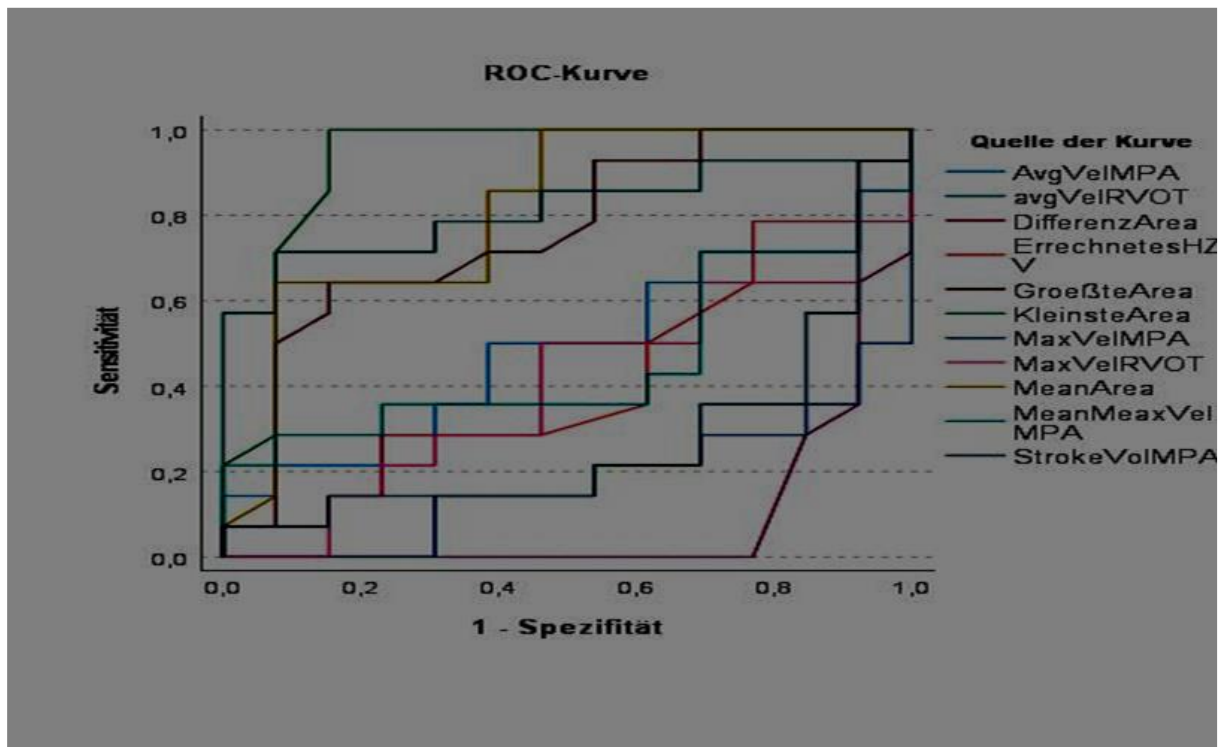


Diagramm 4: ROC Kurve aller hier analysierten Parameter.

## 5. Diskussion

### 5.1 Qualitative Auswertung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu evaluieren, ob die Multi-venec 4D Flussmessung mittels MRT in der visuellen Auswertung der Wirbelbildung im Truncus pulmonalis bei Patienten mit PH Vorteile gegenüber der Mono-venec-Akquisition liefert. Dabei sollten insbesondere die Auswirkungen der beiden Ansätze auf Wirbeldetektion- und quantifizierung hinsichtlich der Interobservervariabilität überprüft werden. Außerdem sollten die in der visuellen Auswertung und qualitativen Flussmessung erhaltenen Ergebnisse mit den im RHK gemessenen hämodynamischen Größen zur Quantifizierung des PH-Schweregrades (mPAP und PVR) bei den jeweiligen Patienten korreliert werden.

Im Einklang mit den Ergebnissen von Reiter et al.<sup>72</sup> konnten auch wir eine deutliche Wirbelbildung im Truncus pulmonalis bei Patienten mit PH zeigen. Bei Probanden mit Wirbelbildung im Truncus pulmonalis zeigen diese sich von signifikant kürzerer Dauer als bei Patienten.

Bisher wird eine Wirbelquantifizierung für gewöhnlich noch subjektiv vorgenommen. Um eine bestmögliche subjektive Bewertung zu gewährleisten, ist es folglich entscheidend, die bestmögliche Bildqualität zu erzeugen. Erwartungsgemäß fand sich für den Multi-venec-Ansatz eine deutlich höher bewertete Bildqualität. In der Konsequenz zeigte der Multi-venec-Ansatz auch eine signifikant bessere Übereinstimmung der subjektiven Wirbelquantifizierung zwischen beiden Readern im Vergleich zum Mono-venec-Ansatz. Auch wurden Wirbel bei Patienten von beiden Readern im Multi-venec deutlich häufiger erkannt. Insgesamt zeigt sich, dass die Bildqualität, vor allem der Pathlines im Rahmen reduzierter Aliasing-Fehler, eine entscheidende Rolle spielt, um 4D Blutflussmuster optisch auswerten zu können. Doch trotz guter Bildqualität bleibt die visuelle Detektion eines Wirbels nach den von Reiter et al.<sup>72</sup> vorgeschlagenen Kriterien, die auch in dieser Arbeit Anwendung fanden, selbst für erfahrene Radiologen eine Herausforderung. So ist trotz hoher zeitlicher Auflösung im Millisekundenbereich die Festlegung auf Beginn und Ende eines Wirbels schwierig objektivierbar. Reader 1 hatte nichtsdestotrotz eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Wirbeldetektion bei PH-Patienten. Bei Reader 2 war neben einer hohen Sensitivität, die Spezifität niedriger, er sah auch bei vielen Probanden Wirbel.



Weiterhin ergab sich keine Korrelation der subjektiv gemessenen Wirbellänge mit den im RHK gemessenen Werten zum mPAP, im Gegensatz zu den Resultaten von Reiter et al. <sup>72</sup>. Die Gründe hierfür können vielfältig sein. Das Kollektiv an Patienten und Probanden war in unserer Studie deutlich kleiner. Auch ist die Auswertungsmethodik keine im klinisch-radiologischen Alltag angewandte oder implementierte, sprich validierte Methode. Möglicherweise könnte man durch entsprechendes Training oder Schulungen der Auswerter belastbarere Ergebnisse bezüglich der subjektiven Wirbelanalyse erhalten. Gleichwohl ermöglicht die 4D Flussmessung, Multi-venocodiert, deutliche Verbesserungen in der Bildqualität und somit der Visualisierung und Analyse von Blutflussmustern im Truncus pulmonalis.

## 5.2 Quantitative Auswertung

Im Rahmen der quantitativen Auswertung der 4D Flussmessungen wurden Daten zur Morphologie des Truncus pulmonalis, der Blutflussgeschwindigkeit und des Schlagvolumens erhoben und ausgewertet sowie zwischen Patienten- und Probandendatensätzen verglichen. Des Weiteren wurden die erhobenen Parameter aus den Patientendatensätzen mit den im RHK ermittelten Werten verglichen und korreliert.

Vorbeschriebene morphologisch-anatomische Kenngrößen zum Gefäßdurchmesser des Truncus pulmonalis bei Gesunden und an PH Erkrankten konnten annähernd auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Der Truncus pulmonalis zeigte sich bei Kranken deutlich häufiger dilatiert. Aufgrund der höheren Druckbelastung über die Zeit bei an PH Erkrankten ist hier eine größere transversale Fläche zu erwarten. Diese Ergebnisse decken sich knapp mit den Beobachtungen von Swift et al. <sup>88</sup>, wonach eine Gefäßfläche in der Diastole  $\geq 6 \text{ cm}^2$ , mit einem mPAP  $\geq 25 \text{ mmHg}$  korreliert werden kann. In unserer Studie fand sich dies bei acht von 14 Patienten, entsprechend 57%. Das von Sanz et al. <sup>81</sup> postulierte Kriterium, wonach eine Fläche  $\geq 6,6 \text{ cm}^2$  mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für eine PH spricht, ließ sich ebenfalls nachvollziehen. Allerdings sahen wir in unserem Kollektiv nur eine Sensitivität von 57% (8 von 14), wenn man die mittlere Fläche, respektive 50% (7 von 14) bzw. 71% (10 von 14), wenn man die kleinste diastolische oder größte systolische Fläche heranzieht. Im Vergleich

zum Probandenkollektiv zeigt sich aber eine Spezifität von 92% (12 von 13) in Bezug auf die durchschnittliche und kleinste diastolische Fläche aber von nur 62% (8 von 13) wenn man die größte Fläche des Gefäßes während der Systole betrachtet. Nur drei von 13 (23%) Probanden zeigten eine durchschnittliche transversale Gefäßfläche  $\geq 6$  cm<sup>2</sup> und nur einer  $\geq 6,6$  cm<sup>2</sup> (8%).

Bezogen auf das Schlagvolumen und das HZV war zu erwarten, dass bei gesunden Probanden im Mittel ein höheres Schlagvolumen und HZV messbar wäre. Das Schlagvolumen zeigt sich im Patientenkollektiv deutlich erniedrigt im Vergleich zu Gesunden, allerdings auch mit einer höheren Variabilität. Weiterhin ließ sich eine negative Korrelation zwischen dem mPAP und dem errechneten HZV herstellen, was die negative Auswirkung eines erhöhten mPAP auf das HZV aufzeigt. Auch zeigte das errechnete HZV eine statistisch signifikante Korrelation mit dem im RHK gemessenen HZV der entsprechenden Patienten.

Insgesamt zeigte sich bei den gesunden Probanden im Mittel ein signifikant höheres Schlagvolumen, entsprechend den Erwartungen, dass ein gesunder rechter Ventrikel mehr Auswurfleistung aufbringen kann als ein durch chronische Rechtsherzbelastung pathologisch veränderter. Gemäß den Ergebnissen unserer ROC-Analyse kann das HZV als guter Diskriminator zwischen Patienten und Probanden herangezogen werden. Zusammenfassend sind also die im 4D Fluss enthaltenen Daten ähnlich valide wie die im RHK gemessenen Parameter.

Anhand der Daten bezüglich der Blutflussgeschwindigkeiten konnten wir frühere Studienergebnisse z.B. von Sanz et al.<sup>82</sup> und von Ley et al.<sup>48</sup> nachvollziehen. So konnten auch wir zeigen, dass sich bei an PH Erkrankten, aufgrund des pathologischen Blutflussmusters, die Blutflussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis verlangsamt.

Beachtenswert ist eine signifikante Korrelation der Blutflussgeschwindigkeiten der ROI2, nicht aber in der ROI1 mit dem mPAP. Dies legt nahe, dass eine insgesamt erniedrigte Blutflussgeschwindigkeit auf Höhe der Wirbelbildung im Truncus pulmonalis auch mittels MRT Hinweise auf eine PH bzw. deren Schweregrad liefern könnte. Ein größeres Studienkollektiv zur besseren Evaluation der Datenlage könnte hier eventuell Klarheit bringen.

Limitierend auf die gesamte Studie wirkt sich sicherlich vor allem das recht kleine Patientenkollektiv aus. Auch der Altersschnitt der Patienten ( $61 \pm 16$  Jahre) im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $33 \pm 12$  Jahre) ist ein limitierender Faktor beim Vergleich beider Kollektive. Des Weiteren waren 89% der Probanden Männer. Weiterhin fehlen uns RHK Daten von Patienten ohne PH, so dass hier auch eine Vergleichsmöglichkeit fehlt. Ein weiterer limitierender Faktor ist die bisher noch relativ lange Scandauer, die im Einzelfall für Patienten sehr belastend sein kann und im klinischen Alltag in der aktuellen Form noch nicht umsetzbar erscheint. Zuletzt fehlt uns auch zur Prüfung der Plausibilität unserer 4D Flussdaten, der Vergleich zu 2D PC Flussdaten. Diese hatten sich in der Vergangenheit schon als belastbar gezeigt <sup>82</sup>.

Insgesamt zeigt sich aber, trotz des relativ kleinen Studienkollektivs, eine gute Vergleichbarkeit unserer mit der 4D Flusstechnik erhobenen morphologischen und hämodynamischen Parameter, zum einen mit bereits durch andere bildgebende Methoden evaluierte Werte und zum anderen mit im RHK gemessenen Werten. Der zusätzliche oder gezielte diagnostische Nutzen bleibt allerdings noch offen und bedarf weiterer Forschung.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**(16): 1977-87.
2. Avriel A, Kassirer M, Shimony A, et al. Feasibility and safety of the antecubital venous access for right heart catheterization in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2020; **10**(1): 2045894019875380.
3. Bach DS. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. *JACC Cardiovascular imaging* 2010; **3**(3): 296-304.
4. Bächler P, Pinochet N, Sotelo J, et al. Assessment of normal flow patterns in the pulmonary circulation by using 4D magnetic resonance velocity mapping. *Magnetic Resonance Imaging*; **31**(2): 178-88.
5. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016; **26**(11): 3771-80.
6. Baltés C, Kozerke S, Hansen MS, Pruessmann KP, Tsao J, Boesiger P. Accelerating cine phase-contrast flow measurements using k-t BLAST and k-t SENSE. *Magn Reson Med* 2005; **54**(6): 1430-8.
7. Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R, et al. Herz. In: *Duale Reihe Physiologie*, Stuttgart: Thieme; 2010: 73 - 106.
8. Berthelot E, Bailly MT, Hatimi SE, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2017; **110**(6): 420-31.
9. Boerrigter B, Mauritz GJ, Marcus JT, et al. Progressive dilatation of the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension and is not related to changes in pressure. *Chest* 2010; **138**(6): 1395-401.
10. Bogren HG, Mohiaddin RH, Yang GZ, Kilner PJ, Firmin DN. Magnetic resonance velocity vector mapping of blood flow in thoracic aortic aneurysms and grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; **110**(3): 704-14.
11. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie*: Georg Thieme Verlag; 2011.
12. Browning JR, Hertzberg JR, Schroeder JD, Fenster BE. 4D Flow Assessment of Vorticity in Right Ventricular Diastolic Dysfunction. *Bioengineering (Basel)* 2017; **4**(2).
13. Busse R. *Kreislauf*. In: Schmidt R, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 30, neu bearbeitete und aktualisierte Auflage  
Heidelberg: Springer; 2007: 618 - 80.
14. Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical review* 1954; **94**(3): 630.
15. Chai P, Mohiaddin R. How we perform cardiovascular magnetic resonance flow assessment using phase-contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; **7**(4): 705-16.
16. Chan AL, Juarez MM, Shelton DK, et al. Novel computed tomographic chest metrics to detect pulmonary hypertension. *BMC Med Imaging* 2011; **11**: 7.
17. Constantinescu T. New Echocardiographic Techniques in Pulmonary Arterial Hypertension vs. Right Heart Catheterization – A Pilot Study. 2013; **8**(2): 116-23.
18. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. *Radiology* 2010; **254**(2): 609-16.
19. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; **17**: 72.
20. Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *The British journal of radiology* 1998; **71**(850): 1018-20.
21. Ema R, Sugiura T, Kawata N, et al. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Journal of Radiology* 2017; **94**: 70-7.
22. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; **179**(7): 615-21.
23. Freed BH, Collins JD, François CJ, et al. Magnetic Resonance and Computed Tomography Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovascular imaging* 2016; **9**(6): 715-32.
24. Friedrich O. *Blutkreislauf. Physiologie - GK1*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007: 72 - 89.

25. Friedrich O, Herz J. In: Prieue J, Tümmers D, eds. *Das erste: Kompendium Vorklinik-gk1*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2007: 44 - 69.
26. Frydrychowicz A, Francois CJ, Turski PA. Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: potential clinical applications. *Eur J Radiol* 2011; **80**(1): 24-35.
27. Frydrychowicz A, Markl M, Harloff A, et al. [Flow-sensitive in-vivo 4D MR imaging at 3T for the analysis of aortic hemodynamics and derived vessel wall parameters]. *Rofo* 2007; **179**(5): 463-72.
28. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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* 2016; **37**(1): 67-119.
29. Giese D, Wong J, Greil GF, Buehrer M, Schaeffter T, Kozerke S. Towards highly accelerated Cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; **16**: 42.
30. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(13): 1718-34.
31. Günther T, Theisel H. The State of the Art in Vortex Extraction. *Computer Graphics Forum* 2018: n/a-n/a.
32. Hartmann K. Seldinger-Technik. *Phlebologie* 2020; **49**(01): 51-4.
33. Hess H. Pathophysiologie arterieller Verschlusskrankheiten. In: Schlegel B, ed. *Achtundsiebzigster Kongress: Gehalten zu Wiesbaden vom 9 April–13 April 1972*. Munich: J.F. Bergmann-Verlag; 1972: 493-9.
34. Hoeper M, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; **114**(5): 73-84.
35. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(25 Suppl): D42-50.
36. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; **114**(5): 73-84.
37. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; **4**(4): 306-22.
38. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(11): 894-901.
39. Hsiao A, Tariq U, Alley MT, Lustig M, Vasanaawala SS. Inlet and outlet valve flow and regurgitant volume may be directly and reliably quantified with accelerated, volumetric phase-contrast MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015; **41**(2): 376-85.
40. Huber GG, F. Guidelines Rechtsherz. *Austrian Journal of Cardiology* 2014; **21** (1-2): 38 - 48.
41. Johnson KM, Markl M. Improved SNR in phase contrast velocimetry with five-point balanced flow encoding. *Magn Reson Med* 2010; **63**(2): 349-55.
42. Jose A, Kher A, O'Donnell RE, Elwing JM. Cardiac magnetic resonance imaging as a prognostic biomarker in treatment-naive pulmonary hypertension. *European Journal of Radiology* 2020; **123**.
43. Klose H, Opitz C, Bremer H, et al. [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH)]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; **139** Suppl 4: S142-50.
44. Knight DS, Kotecha T, Martinez-Naharro A, et al. Cardiovascular magnetic resonance-guided right heart catheterization in a conventional CMR environment - predictors of procedure success and duration in pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019; **21**(1): 57.
45. Kossaify A, Grollier G. Echocardiography Practice: Insights into Appropriate Clinical Use, Technical Competence and Quality Improvement Program. *Clinical Medicine Insights Cardiology* 2014; **8**: 1-7.
46. Krishnan A, Markham R, Savage M, Wong YW, Walters D. Right Heart Catheterisation: How To Do It. *Heart, lung & circulation* 2019; **28**(4): e71-e8.
47. Kroeger JR, Pavesio FC, Mörsdorf R, et al. Velocity quantification in 44 healthy volunteers using accelerated multi-VENC 4D flow CMR. *European Journal of Radiology* 2021: 109570.
48. Ley S, Mereles D, Puderbach M, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Radiol* 2007; **17**(7): 1892-7.
49. Liu X, Pu F, Fan Y, Deng X, Li D, Li S. A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta: the physiological significance of the helical flow in the aortic arch. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; **297**(1): H163-H70.
50. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J* 2010; **159**(2): 245-57.

51. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; **36**(5): 1015-36.
52. Markl M, Kilner PJ, Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; **13**: 7.
53. Markl M, Schnell S, Wu C, et al. Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clinical radiology* 2016; **71**(8): 779-95.
54. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**(3): 702-10.
55. Mehta S, Sastry BK, Souza R, et al. Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial. *Chest* 2017; **151**(1): 106-18.
56. Moersdorf R, Treutlein M, Kroeger JR, et al. Precision, reproducibility and applicability of an undersampled multi-ventricle 4D flow MRI sequence for the assessment of cardiac hemodynamics. *Magn Reson Imaging* 2019; **61**: 73-82.
57. Moran PR. A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging* 1982; **1**(4): 197-203.
58. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 1999; **212**(3): 896-902.
59. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2014; **15**(4): 415-22.
60. Muthurangu V, Taylor A, Andriantsimiavona R, et al. Novel method of quantifying pulmonary vascular resistance by use of simultaneous invasive pressure monitoring and phase-contrast magnetic resonance flow. *Circulation* 2004; **110**(7): 826-34.
61. Ng CS, Wells AU, Padley SPG. A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: The Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter. *Journal of Thoracic Imaging* 1999; **14**(4): 270-8.
62. Nogami M, Ohno Y, Koyama H, et al. Utility of phase contrast MR imaging for assessment of pulmonary flow and pressure estimation in patients with pulmonary hypertension: comparison with right heart catheterization and echocardiography. *J Magn Reson Imaging* 2009; **30**(5): 973-80.
63. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, et al. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *J Magn Reson Imaging* 2013; **37**(1): 208-16.
64. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**(4): 368-78.
65. Ozpelit E, Akdeniz B, Ozpelit EM, et al. Impact of Severe Tricuspid Regurgitation on Accuracy of Echocardiographic Pulmonary Artery Systolic Pressure Estimation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)* 2015; **32**(10): 1483-90.
66. Pelc NJ, Bernstein MA, Shimakawa A, Glover GH. Encoding strategies for three-direction phase-contrast MR imaging of flow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1991; **1**(4): 405-13.
67. Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A, Enzmann DR. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991; **7**(4): 229-54.
68. Quail MA, Knight DS, Steeden JA, et al. Noninvasive pulmonary artery wave intensity analysis in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; **308**(12): H1603-11.
69. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015; **70**(4): 382-7.
70. Rajiah P. The Evolving Role of MRI in Pulmonary Hypertension Evaluation: A Noninvasive Approach from Diagnosis to Follow-up. *Radiology* 2018; **289**(1): 69-70.
71. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, et al. 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. *Circulation Cardiovascular imaging* 2008; **1**(1): 23-30.
72. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, Olschewski H, Fuchsjäger M. Blood Flow Vortices along the Main Pulmonary Artery Measured with MR Imaging for Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Radiology* 2015; **275**(1): 71-9.
73. Reiter U, Reiter G, Fuchsjäger M. MR phase-contrast imaging in pulmonary hypertension. *The British journal of radiology* 2016; **89**(1063): 20150995.
74. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; **114**(3): 787-92.

75. Rivers-Bowerman MD, Zener R, Jaber A, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: New Horizons in the Interventional Management of Pulmonary Embolism. *Techniques in vascular and interventional radiology* 2017; **20**(3): 206-15.
76. Rosenkranz S. [Is pulmonary hypertension diagnosed correctly and early enough? Highly relevant dilemma: incomplete diagnostic, inaccurate treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; **138**(37): 1820.
77. Rosenkranz S. Wird die pulmonale Hypertonie korrekt und rechtzeitig erkannt? – Hochrelevantes Dilemma: unvollständige Diagnostik, fehlerhafte Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; **138**(37): 1820-.
78. Rosenkranz S, Diller G-P, Dumitrescu D, et al. Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Dtsch med Wochenschr* 2019; **144**(19): 1367-72.
79. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; **24**(138): 642-52.
80. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; **37**(6): 1386-91.
81. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovascular imaging* 2009; **2**(3): 286-95.
82. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology* 2007; **243**(1): 70-9.
83. Schwinger RH, Bohm M, Koch A, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circulation research* 1994; **74**(5): 959-69.
84. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophysical reviews* 2015; **7**(4): 421-47.
85. Silbernagl S, Despopoulos A. Herz und Kreislauf. In: Silbernagl S, ed. Taschenatlas der Physiologie, 4 Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007: 188 - 223.
86. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; **26**(143).
87. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2014; **4**(2): 173-92.
88. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. 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* 2012; **14**: 40.
89. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovascular imaging* 2013; **6**(10): 1036-47.
90. Swift AJ, Wild JM, Nagle SK, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of pulmonary hypertension: a practical approach to the current state of the art. *J Thorac Imaging* 2014; **29**(2): 68-79.
91. Tsao J, Boesiger P, Pruessmann KP. k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations. *Magn Reson Med* 2003; **50**(5): 1031-42.
92. Tsao J, Kozerke S, Boesiger P, Pruessmann KP. Optimizing spatiotemporal sampling for k-t BLAST and k-t SENSE: application to high-resolution real-time cardiac steady-state free precession. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2005; **53**(6): 1372-82.
93. Venner C, Odille F, Voilliot D, et al. Can MRI detect pulmonary hypertension in a population pre-selected by echocardiography? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2018; **59**(2): 180-7.
94. von Spiczak J, Crelier G, Giese D, Kozerke S, Maintz D, Bunck AC. Quantitative Analysis of Vortical Blood Flow in the Thoracic Aorta Using 4D Phase Contrast MRI. *PLoS One* 2015; **10**(9): e0139025.
95. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: Physiology and Pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(25, Supplement): D22-D33.
96. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(2): 236-43.
97. Westenberg JJM, Roes SD, Marsan NA, et al. Mitral Valve and Tricuspid Valve Blood Flow: Accurate Quantification with 3D Velocity-encoded MR Imaging with Retrospective Valve Tracking. *Radiology* 2008; **249**(3): 792-800.
98. Wright SP, Granton JT, Esfandiari S, Goodman JM, Mak S. The relationship of pulmonary vascular resistance and compliance to pulmonary artery wedge pressure during submaximal exercise in healthy older adults. *The Journal of Physiology* 2016; **594**(12): 3307-15.

99. Zimmer H. Herzmechanik. In: Schmidt R, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 30, neu bearbeitete und aktualisierte Auflage, Heidelberg: Springer; 2007: 590 - 612.

## **7. Anhang**

### **7.1 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Diagnosekriterien und Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach Freed et al. 2016

Tabelle 2: Hämodynamische Einteilung der Pulmonalen Hypertonie nach Galie et al. 2016

Tabelle 3: Mit dem RHK erhobene Standardmesswerte zur Diagnostik eine PH. Tabelle nach Krishnan et al.

Tabelle 4: Übersicht über die Patientendaten

Tabelle 5: Probandenkollektiv

Tabelle 6: Scanzeit der Patienten

Tabelle 7: Endgültiges Patientenkollektiv

Tabelle 8: Subjektive Bildbewertung

Tabelle 9: Oben: Korrelation der subjektiven Wirbellänge in % des Herzzyklus im Vergleich von Patienten zu Probanden. Korrelation der Wirbel in % des Herzzyklus im Vergleich Multi- vs. Mono-venc (R1: Reader 1; R2: Reader 2)

Tabelle 10: Übersicht mPAP und PVR in Bezug auf den transversalen Durchmesser auf Höhe der ROI 2

Tabelle 11: ROC Kurve zur Gefäßfläche

Tabelle 12: Übersicht der einzelnen Schlagvolumina (ml) und des HZV (Liter/Min.) von Patienten und Probanden

Tabelle 13: Maximale systolische Flussgeschwindigkeit und durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit über alle Phasen bei Patienten und Probanden im RVOT in cm/s



Tabelle 14: Maximale systolische Flussgeschwindigkeit und durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit über alle Phasen bei Patienten und Probanden in der MPA in cm/s

Tabelle 15: Werte der ROC Kurve zur Maximal- und Durchschnittsgeschwindigkeit in ROI 1 und ROI 2

## 7.2 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Durchschnittliche Fläche des Truncus pulmonalis (in cm<sup>2</sup>) bei Patienten (blau) und Probanden (orange). Y Achse: Fläche in cm<sup>2</sup>

Diagramm 2: Schlagvolumina (ml) von Patienten und Probanden. X Achse: blau Patienten, orange Probanden. Y Achse: Schlagvolumina

Diagramm 3: Korrelation von mPAP zu HZV. Blau: mPAP, Orange: HZV; mPAP in mmHg und HZV in Liter/Min.

Diagramm 4: ROC Kurve aller analysierten Parameter

## 7.3 Bilder und Graphikverzeichnis

Bilder 1-4: Beispielbilder eines Patienten mit PH im Verlauf eines Herzzyklus

Bilder 5 und 6: Beispielhafte Gegenüberstellung der MPA eines Probanden und eines Patienten

Graphik 1: Schematische Darstellung des Scanprotokolls

## 8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die im Rahmen dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse wurden in Teilen bereits in der folgenden Publikation vorab veröffentlicht:

Kroeger, Jan Robert; Stackl, Marc; Weiss, Kilian; Baeßler, Bettina; Gerhardt, Felix; Rosenkranz, Stephan; Maintz, David; Giese, Daniel; Bunck, Alexander Christian. k-t accelerated multi-VENC 4D flow MRI improves vortex assessment in pulmonary hypertension. *European Journal of Radiology* 2021; **145**: 110035