

Aus dem Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T.J. Vogl

**Quantifizierung einer experimentell induzierten
pulmonal-arteriellen Hypertension
mittels zeitlich hochauflösender
magnetresonanztomographischer Flussmessung am Schwein**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Daniel Matthias Radeloff
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2007

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Vogl

Korreferent: Prof. Dr. med. Thomas Schmitz-Rixen

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2008

Für meine Eltern

Sigrid und Christian Radeloff

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt zuerst Herrn Prof. Dr. Thomas J. Vogl, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an seinem Institut im Zentrum für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main durchzuführen.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. Nasreddin Abolmaali, der dieses Projekt mit großer Geduld und Kompetenz betreute. Seine Fähigkeit, in freundschaftlicher Atmosphäre Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten zu vermitteln, hat mich sehr beeindruckt. Es war mir eine große Freude, mit ihm zu arbeiten!

Dr. Martin Kock und Dr. Alf Theisen halfen mir mit großem Einsatz bei den Präparationen am Schwein und beim Einsetzen der Katheter. Arne Koch beantwortete mir mit großem Fachwissen während meiner Arbeit viele Fragen zu Sequenzen und Datenauswertung am MRT. Bei ihnen und allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich herzlich bedanken!

Inhalt

1	Zusammenfassung / Abstract	V
2	Einleitung	1
2.1	Physikalisch-Technische Grundlagen	1
2.1.1	Grundlagen der Fluidodynamik	1
2.1.1.1	Nicht-visköse Strömung	1
2.1.1.2	Visköse Strömung	3
2.1.1.3	Laminarer und turbulenter Fluss	4
2.1.1.4	Folgerungen	5
2.1.2	Prinzipien der MR-Flussmessung	5
2.1.2.1	Physikalische und technische Grundlagen der MRTvenc	5
2.1.2.2	Darstellung von Flussdaten am MRT: Phasenbild und Venc	9
2.1.3	Darstellung relevanter Druck- und Flussmesstechniken	11
2.1.3.1	Echokardiographie	11
2.1.3.2	Swan-Ganz-Katheter	15
2.1.3.3	MRTvenc	17
2.2	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	19
2.2.1	Symptomatik	19
2.2.2	Definition	19
2.2.3	Klassifikation	20
2.2.4	Diagnostik	21
2.2.5	Therapie	22

3	Material und Methode	24
3.1	Übersicht des Versuchsablaufs	24
3.2	Validierung der MRTvenc am Flussphantom	26
3.3	Pulmonalisdrukmessung am Schwein mittels MRTvenc	29
3.3.1	Vorbereitung	29
3.3.1.1	Auswahl der Schweine	29
3.3.1.2	Operation	29
3.3.1.2.1	Sedierung	29
3.3.1.2.2	Operative Präparation	30
3.3.2	Versuchsaufbau und -durchführung	32
3.3.2.1	MRT	32
3.3.2.2	Induktion der Pulmonal-arteriellen Hypertension	32
3.3.2.3	Invasive Druckmessung	33
3.3.3	Auswertung	34
4	Ergebnisse	38
4.1	Validierung der Flussmesstechnik am Phantom	38
4.2	Ergebnisse des Tierversuchs	43
4.2.1	Rohdaten	43
4.2.2	Datenbearbeitung	44
4.2.3	Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit	47
4.2.4	Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit und PAH	52

5	Diskussion	55
5.1	Studienübersicht	56
5.2	Akzelerationszeit	61
5.3	Flussgeschwindigkeit und Volumenstrom	63
5.4	Akzelerationsvolumen und Distensibilität	65
5.5	Flussprofil	67
5.6	Pulswellengeschwindigkeit	69
5.7	Grenzen der Untersuchung	71
5.8	Bedeutung der Ergebnisse für die Diagnostik der PAH	75
6	Literatur	78

1 Zusammenfassung

Das Standardverfahren zur Quantifizierung der pulmonal-arteriellen Hypertension (PAH) ist der Rechtsherzkatheter mit invasiver Druckmessung. In der Vorfelddiagnostik und Verlaufskontrolle wird routinemäßig die Echokardiographie eingesetzt. Neben der hohen anatomischen und pathologischen Detailinformation der Messungen am Magnetresonanztomographen (MRT) führen die ständig weiterentwickelten Sequenztechniken zu immer genaueren funktionellen Aussagen. Für den zur Zeit noch seltenen Einsatz in der klinischen Routine gibt es zwei Hauptgründe: die *bisher* relativ niedrige zeitliche Auflösung (Echokardiographie: nahezu Echtzeit, MRT: 30-50 ms) und die technisch anspruchsvolle Datenakquisition und Datenauswertung.

Problemstellung

Ziel der Arbeit war es, am Hausschwein anhand von nicht-invasiv erhobenen funktionellen Daten auf den Mitteldruck der Arteria pulmonalis (mPAP, mean pulmonary arterial pressure) zu schließen. Hierzu erfolgte am MRT die Akquisition von Flussinformationen unter synchroner invasiver Druckmessung (mPAP_{inv}) bei verschiedenen Schweregraden einer künstlich herbeigeführten PAH. Anschließend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der invasiven Druckmessung und Daten der Flussmessung besteht.

Material und Methode

Unter tiefer Sedierung wurden sieben Hausschweine unter kontinuierlicher Druckmessung über einen Pulmonalarterienkatheter zur Bildgebung in ein 1,5 Tesla MR-System verbracht. Es kam eine Flussmessung in Phasenkontrasttechnik mit prospektiver EKG-Triggerung zum Einsatz. Wichtigstes Merkmal dieser Sequenz war die hohe zeitliche Auflösung (<10 ms). Drei unterschiedlichen Schweregraden einer pulmonal-arteriellen Hypertonie wurden künstlich durch Infusion von steigenden Dosierungen von Thromboxan A2 (TxA2) herbeigeführt. Die parallele Akquisition der invasiven

Druckmessung und der MR-Flussmessung wurden vor, während der drei TxA2-Stufen und nach Beendigung der TxA2-Infusion und Normalisierung der Kreislaufparameter durchgeführt, so dass insgesamt fünf Datensätze pro Tier ermittelt wurden. Bei der Auswertung der Datensätze der Flussmessung standen die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) und die Akzelerationszeit (AT, definiert als die Zeitspanne zwischen Beginn der Auswurfphase und maximaler Flussgeschwindigkeit) im Vordergrund. Diese Größen wurden mittels Linearkombination mit den über die jeweilige Messzeit gemittelten Werten der invasiven Druckmessung korreliert.

Ergebnisse

Intravenös appliziertes TxA2 induzierte eine in ihrem Schweregrad dosisabhängige PAH. Dabei wurden pulmonal-arterielle Mitteldrücke von bis zu 54mmHg erzeugt. Systemische Effekte, welche die Messung beeinträchtigt hätten, traten nicht auf. Die Akzelerationszeit, korreliert im Vergleich der untersuchten Größen mit dem invasiv gemessenen mPAP am besten:

$$(1) \quad \text{mPAP}_{\text{inv}} = 72 - 0.65 \times \text{AT} \quad (r=0.87).$$

Die Akzelerationszeit verkürzte sich mit steigender TxA2-Dosierung respektive steigendem Druck. Die Linearkombination aus Akzelerationszeit und maximaler Flussgeschwindigkeit ergab eine hohe Korrelation zum invasiv gemessenen Mitteldruck im Truncus pulmonalis:

$$(2) \quad \text{mPAP}_{\text{inv}} = 72 - 0.50 \times \text{AT} - 0.28 \times \text{MFV} \quad (r=0.90).$$

Diskussion

Die ermittelten Daten erlauben den Rückschluss, dass die nicht-invasive MRT-basierte Flussmessung unter Anwendung einer hohen zeitlichen Auflösung (< 10 ms) eine gute Abschätzung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes ermöglicht; das gilt für normale und pathologische Zustände im Tierversuch. Die hohe zeitliche Auflösung ist zur korrekten Erfassung der Akzelerationszeit unumgänglich. Die ergänzende Information, der über den gesamten Gefäßquerschnitt gemittelten maximalen Flussgeschwindigkeit erhöht die Genauigkeit der Methode. Studien am Menschen sind jetzt möglich, um dieses nicht-invasive Verfahren zur Anwendung zu führen.

Abstract

Purpose

To establish an estimate for the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) derived from non-invasive data acquired with magnetic resonance velocity encoded sequences (MR).

Material and Methods

In seven sedated pigs synchronous catheter-based invasive pressure measurements ($mPAP_{inv}$) and non-invasive MR were acquired in the main pulmonary artery (MPA) at different severities of pulmonary arterial hypertension (PAH) that were caused by infusion of thromboxane A2 (TxA2). The invasively measured mPAP was correlated with the non-invasive magnetic resonance velocity data and linear combination equations (LCE) were computed.

Results

Intravenously applied TxA2 induced a dose dependent level of severity of PAH with an mPAP of up to 54 mmHg without systemic effects. The acceleration time (AT) measured with MR demonstrated the best correlation with the $mPAP_{inv}$:

$$(1) \quad mPAP_{inv} = 72 - 0.65 \times AT, (r=0.87)$$

The LCE with the highest correlation was found between $mPAP_{inv}$ on the one hand and mean flow velocity (MFV) and AT on the other:

$$(2) \quad mPAP_{inv} = 72 - 0.50 \times AT - 0.28 \times MFV, (r=0.90).$$

Conclusion

Applying the identified LCE allowed the estimation of the mPAP in an acute and resistance-based model of PAH with high accuracy using non-invasive magnetic resonance velocity encoded sequences.

2 Einleitung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Etablierung einer nicht-invasiven pulmonal-arteriellen Druckmessung mittels MR-Flussdaten am Schwein. Mit diesem Ziel vor Augen soll zunächst das thematische Umfeld dieser Aufgabe abgesteckt werden. Im Zentrum der Einleitung stehen zum einen die angewandte Methode, also die MR-Flussmesstechnik, zum anderen das Objekt dieser Methode, also die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH).

Im ersten Teil soll -beschrieben durch die Mechanik deformierbarer Körper- auf die physikalischen Gesetze von Flüssigkeiten eingegangen werden. Es folgen Erläuterung zu physikalischen-technischen Prinzipien der Flussmessung am Magnetresonanztomographen (MRT), danach sollen gängige Messtechniken zur Druck- und Flussquantifizierung dargestellt werden.

Im zweiten Teil der Einleitung soll die pulmonal-arterielle Hypertonie des Menschen erläutert werden. In groben Zügen wird dabei der klinische Hintergrund dieser Erkrankung dargestellt, dabei wird genauer auf die derzeitige Routinediagnostik und alternative diagnostische Bemühungen eingegangen werden.

2.1 Physikalisch-Technische Grundlagen

2.1.1 Grundlagen der Fluiddynamik

2.1.1.1 Nicht-visköse Strömung

Für das Verständnis von Flussmessungen am Körper des Menschen oder des Tieres ist eine Auseinandersetzung mit der Physik deformierbarer Körper hilfreich. Einen Überblick hierzu verschaffen die deutschsprachigen „Standardwerke“ der Physik (Tipler, 2006; Gerthsen, 2003; Bergmann-Schäfer, 1998), welche für die folgenden Ausführungen herangezogen wurden.

Vereinfachend sollen Strömungen betrachtet werden, die folgende Eigenschaften haben: Es soll von stationären (d.h. Strömungen mit konstanter Geschwindigkeit), nicht-turbulenten Strömungen einer nicht-viskösen Flüssigkeit ausgegangen werden. Eine nicht-visköse Flüssigkeit, auch

Newtonsche oder ideale Flüssigkeit genannt, zeichnet sich dadurch aus, dass sie zur Aufrechterhaltung der Strömungsgeschwindigkeit keine Energie benötigt. Die Röhre, in der sich die Flüssigkeit befindet, soll dem Druck der Flüssigkeit nicht nachgeben, d.h. sie soll nicht verformbar sein.

Nach der Kontinuitätsgleichung ist der Volumenstrom \dot{V} [m³/s] entlang einer Röhre mit veränderlichem Radius konstant:

$$\dot{V} \text{ [m}^3\text{/s]} = \text{Flussgeschwindigkeit } v \text{ [m/s]} \cdot \text{Querschnittsfläche } A \text{ [m}^2\text{]} = \text{konstant}$$

Daraus folgt, dass die Flussgeschwindigkeit abnimmt, sobald der Radius der Röhre zunimmt und umgekehrt (Abb. 2-1)

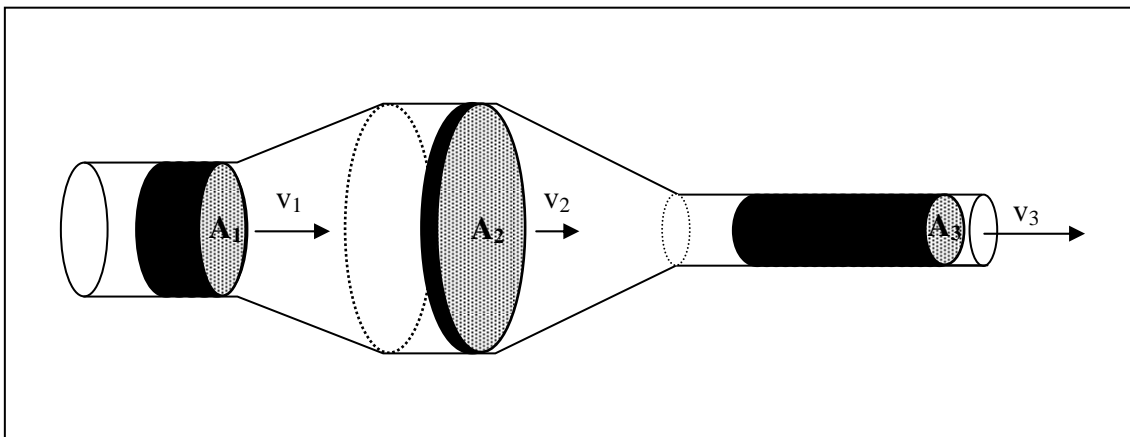


Abb. 2-1: Kontinuitätsgleichung durchflossener Röhren. Die abgebildeten schwarzen Volumina sind gleich groß, sie werden vom Volumenstrom in der gleichen Zeit ‚aufgefüllt‘. Die Querschnittsflächen A_i und die Flussgeschwindigkeiten v_i in den zugehörigen Abschnitten verhalten sich wie folgt: $A_3 < A_1 < A_2$ bei $v_3 > v_1 > v_2$.

Nach Bernoulli ist der Druck einer Flüssigkeit, die durch eine Röhre mit konstantem Querschnitt fließt, entlang der Röhre konstant:

$$p \text{ [N/m}^2\text{]} + \rho \text{ [kg/m}^3\text{]} \cdot g \text{ [m/s}^2\text{]} \cdot y \text{ [m]} + \frac{1}{2} \cdot \rho \text{ [kg/m}^3\text{]} \cdot v^2 \text{ [m}^2\text{/s}^2\text{]} = \text{konstant}$$

Die Einflussgrößen sind: Der Druck in der Röhre p , die Dichte der Flüssigkeit ρ , die Erdbeschleunigung ($g = 9.81 \text{ N/kg}$), die Höhe in Metern über dem

Meeresspiegel y , in der sich die Röhre befindet und die Geschwindigkeit v der Flüssigkeit. Da abgesehen von Druck und Geschwindigkeit alle Größen bekannt sind, könnte man anhand dieser Gleichung vorschnell von der Blutflussgeschwindigkeit auf den Druck beispielsweise im Truncus pulmonalis schließen wollen. Die Physiologie der Lungenstrombahn lässt sich jedoch nicht derart vereinfachen, dass die Bedingungen, die an Röhre und Flüssigkeit gestellt werden, erfüllt sind. Im menschlichen Körper strömt Blut als Flüssigkeit mit veränderlicher Viskosität durch eine verformbare Röhre. Dabei besteht wegen des diskontinuierlichen Druckes des Herzschlags anstatt der geforderten stationären eine pulsatile Strömung.

Obwohl die dargestellten Zusammenhänge nützlich für die qualitative Beschreibung eines Strömungssystems sind, lassen sich mit ihrer Hilfe keine quantitativen Aussagen in einem komplexen System wie der Lungenstrombahn treffen.

2.1.1.2 Visköse Strömung

Eine visköse Flüssigkeit muss einen Strömungswiderstand überwinden, um in Bewegung zu bleiben. Um eine stationäre Strömung aufrecht zu erhalten, ist also Arbeit nötig, Energie muss dem System beständig zugeführt werden.

Der Strömungswiderstand setzt sich zusammen aus der Kraft, die durch Reibung der Flüssigkeit mit der Röhrenwand zustande kommt und der Reibung der einzelnen Flüssigkeitsschichten unterschiedlicher Geschwindigkeiten. Besteht eine laminare Strömung, so geht man vereinfachend von mehreren Flüssigkeitsschichten aus, deren äußerste in Kontakt mit der Röhre steht. Die Geschwindigkeit dieser äußersten Schicht ist wegen der Reibung mit der Röhrenwand gleich null. Die Flüssigkeitsschichten werden zum Röhrenmittelpunkt schneller, bis sie dort die maximale Flussgeschwindigkeit erreichen. Zwischen den Schichten treten wegen der unterschiedlichen Geschwindigkeiten Reibungskräfte auf. Je höher die Viskosität der Flüssigkeit ist, desto größer sind die auftretenden Reibungskräfte. Der Viskositätskoeffizient η [Ns/m^2] ist das Maß dafür, wie zäh eine Flüssigkeit ist.

Denkt man sich die Dicke der einzelnen Schichten (eigentlich Hohlzylinder) als infinitesimal, so ergibt sich im Längsschnitt ein parabelförmiges Strömungsprofil.

Wegen des Strömungswiderstandes verliert jede visköse, bewegte Flüssigkeit Energie. Das Gesetz von Hagen-Poiseuille gibt den Druckunterschied Δp an, der notwendig ist, um die Strömung einer viskösen Flüssigkeit aufrecht zu erhalten:

$$\Delta p \text{ [N/m}^2\text{]} = 8 \cdot \dot{V} \text{ [m}^3\text{/s]} \cdot \eta \text{ [Ns/m}^2\text{]} \cdot l \text{ [m]} / \pi \cdot r^4 \text{ [m}^4\text{]}$$

Dabei bezeichnet l die Länge der Röhre, r deren Radius. Hervorzuheben ist die reziproke Abhängigkeit des Druckes von der vierten Potenz des Gefäßinnenradius'. Bei Halbierung der Durchmesser ist also ein 16-facher Druck notwendig, um den gleichen Volumenstrom aufrecht zu erhalten.

Obwohl dieses Gesetz die Viskosität als Einflussgröße berücksichtigt, genügt es nicht, um quantitative Aussagen zu Druckverhältnissen in den Pulmonalisgefäßen zu treffen: Auch das Hagen-Poiseuillsche Gesetz gilt für stationäre, nicht für pulsatile Strömungsverhältnisse. Es stellt aber eine gute Näherung dar, die die Grundsätze des Blutflusses qualitativ verstehen lässt.

2.1.1.3 Laminarer und turbulenter Fluss

Überschreitet eine laminare, d.h. schichtweise fließende Strömung eine kritische Geschwindigkeit, so geht sie in turbulente Strömung über. Diese Schwellengeschwindigkeit hängt neben dem Radius der Röhre von der Dichte und Viskosität der Flüssigkeit ab. Die dimensionslose Reynoldszahl setzt diese Größen in Zusammenhang:

$$Re = 2 \cdot r \text{ [m]} \cdot \rho \text{ [kg/m}^3\text{]} \cdot v \text{ [m/s]} / \eta \text{ [Ns/m}^2\text{]}.$$

Dabei ist zu beachten, dass in die Formel als kritische Flussgeschwindigkeit v die mittlere Flussgeschwindigkeit eingeht, nicht die maximale Flussgeschwindigkeit. Strömungen mit einer Reynoldszahl bis etwa 2000 sind

laminar, ab 3000 setzt turbulenter Fluss ein. Im Intervall von 2000 bis 3000 ist der Zustand der Strömung instabil.

In Gefäßen mit Krümmungen oder Verzweigungen können schon bei Werten um 400 lokale Wirbel in den Randschichten der Strömung auftreten, bereits ab etwa 2000 kommt es in solchen Röhrensystemen zu stabilen turbulenten Strömungen. Unter physiologischen Bedingungen liegt in nahezu allen Gefäßabschnitten ein laminarer Fluss vor, der ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil entwickelt.

2.1.1.4 Folgerungen

Die theoretischen Grundlagen der Fluidodynamik sind wichtig, um grundlegende Zusammenhänge bewegter Flüssigkeiten zu verstehen. Ziel der Arbeit ist es, über Größen, die sich nicht invasiv erheben lassen, auf Druckverhältnisse innerhalb des Gefäßsystems zu schließen. Dies gelingt jedoch anhand der beschriebenen physikalischen Modelle für ein komplexes System wie der Lungenstrombahn nicht. Es sind Umwege über Korrelationsgleichungen erforderlich, welche gemäß der Fragestellung erstellt und überprüft werden müssen. Die Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Flussgeschwindigkeit, der sogenannten Akzelerationszeit, und dem pulmonal-arteriellen Druck soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2.1.2 Prinzipien der MR-Flussmessung

2.1.2.1 Physikalische und technische Grundlagen der MRTvenc

An dieser Stelle sollen die Grundlagen der MR-Flussmessung dargestellt werden. Dabei wird nicht auf die physikalischen Prinzipien, welche die strukturelle Magnetresonanzbildgebung ermöglichen, eingegangen - dies würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschreiten.

Venc steht für ‚VELOCITY ENCODING‘; MRT*venc* bezeichnet also eine Geschwindigkeit codierende Messung am Magnetresonanztomographen. Die Erstbeschreibung einer am Menschen angewendete Sequenztechnik zur MR-Flussmessung erfolgte 1982 (Moran et al., 1982). Die Grundlage für eine unter Routinebedingungen sinnvolle, klinische Anwendung wurde aber erst durch die Entwicklung der Gradientenechosequenzen gelegt, welche bei vergleichsweise kurzer Messzeit ein relativ hohes Signal-zu-Rauschen Verhältnis aufweisen (Naylor et al., 1986). Der klinische Einsatz der MRT*venc* am Menschen erfolgt seit 1990 (Underwood et al., 1990; Van Rossum et al., 1991). Systematische Untersuchungen der Faktoren, die die Genauigkeit der MRT*venc* beeinflussen, erfolgten in den sich anschließenden Jahren (Buonocore et al., 1992; Wolf et al., 1993). Die Grundlagen der eingesetzten Sequenztechnik seit der Erstbeschreibung bis heute haben sich nicht entscheidend geändert. Bernstein et al. beschrieben 1998 als erste die Korrektur der so genannten Maxwell-Terme (Bernstein et al., 1998), mit deren Hilfe ein bis dahin nahezu unbekannter und vorher letztlich nicht erklärbarer Fehler (Zananiri et al., 1991) der MRT*venc* beseitigen werden konnte. Allgemein geht man heute von einem Gesamtfehler von unter 5% für alle in der MRT*venc* akquirierbaren Parameter aus.

Werden in langsamen Sequenztechniken, etwa der Spinechosequenz, gefäßhaltige Strukturen aufgenommen, so fällt auf, dass deren Lumina dunkel dargestellt werden. Dies liegt daran, dass für die Bildinformation eine Schicht angeregt wird und nach einer bestimmten Zeit deren Informationen ausgelesen werden. Die im Blutfluss befindlichen Protonen haben zum Zeitpunkt der Datenerfassung die Schicht bereits verlassen, andere Protonen, die nicht angeregt wurden, sind nachgeflossen. Sie werden dunkel dargestellt. Man bezeichnet das als ‚flow void‘.

Diese Beobachtung zeigt, dass bereits in einer strukturellen Aufnahme eine qualitative Aussage zu Flussverhältnissen getroffen werden kann.

Um Fluss quantitativ erfassen zu können, war die Entwicklung spezieller, auf die Flussmessung ausgelegter Sequenzen nötig. Diese nutzen den Umstand

aus, dass die Rotationsgeschwindigkeit der Spins der Protonen abhängig ist vom externen Magnetfeld, nach dem sie sich ausrichten: Mit steigender Feldstärke nimmt die Rotationsgeschwindigkeit zu. Dies gilt gleichermaßen für stationäre und für bewegte Materie gleichermaßen. Das Magnetfeld, das auf die Protonen einwirkt, setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Wir denken uns zuzüglich zum homogenen Hauptmagnetfeld einen magnetischen Gradienten, der entlang einer räumlichen Dimension (ähnlich dem ortskodierenden Gradienten) linear zunehmen soll und separat zugeschaltet werden kann. Rotieren die Protonen im Hauptmagnetfeld noch in der gleichen Geschwindigkeit - wir setzen auch Phasengleichheit voraus - , werden sie nach Zuschaltung des Gradienten auf unterschiedliche Geschwindigkeiten beschleunigt. Die Phasengleichheit geht dadurch verloren, es entsteht eine Phasendifferenz $\Delta\Phi$, die entlang dem Gradienten linear zunimmt und ansteigt, je länger der Gradient geschaltet ist. Wird dieser ausgeschaltet, so bleibt die Differenz des Phasenwinkels zunächst bestehen.

Bei Sequenzen, die zur Flussquantifizierung eingesetzt werden, kommt ein bipolarer Gradient zum Einsatz, der in Flussrichtung linear zunimmt. Bipolar heißt, dass der Gradient für einen definierten Zeitraum eingeschaltet und danach „umgekehrt“ wird, also für den gleichen Zeitraum mit gleicher Feldstärke, aber invertierter Polung geschaltet wird. Dies hat für Protonen in stationärem Gewebe zur Folge, dass entlang des Gradienten im ersten Teil eine zunehmende Phasendifferenz auftritt, die im zweiten Teil rückgängig gemacht wird. Es kommt also für stationäre Protonen zu einer Rephasierung sofern die Fläche unter dem erstgeschalteten Gradienten gleich der des zweiten, invertierten Gradienten ist. Dabei spielt die Position innerhalb des magnetischen Gradienten keine Rolle. Abbildung 2-3 zeigt das Sequenzdiagramm einer gewöhnlichen Gradientenechosequenz (Haase et al., 1986) in die ein bipolarer Gradient zur Flusskodierung eingefügt wurde.

Welche Auswirkung hat der bipolare Gradient auf ein mit konstanter Geschwindigkeit bewegtes Proton? Da der Gradient in Flussrichtung zunimmt, wirkt auf das bewegte Proton, eine Magnetfeldstärke ein, die proportional zu dessen Geschwindigkeit zunimmt. Der Spin des Protons wird zunehmend schneller. Die Phasendifferenz zu einem Proton in stationärem Gewebe wächst

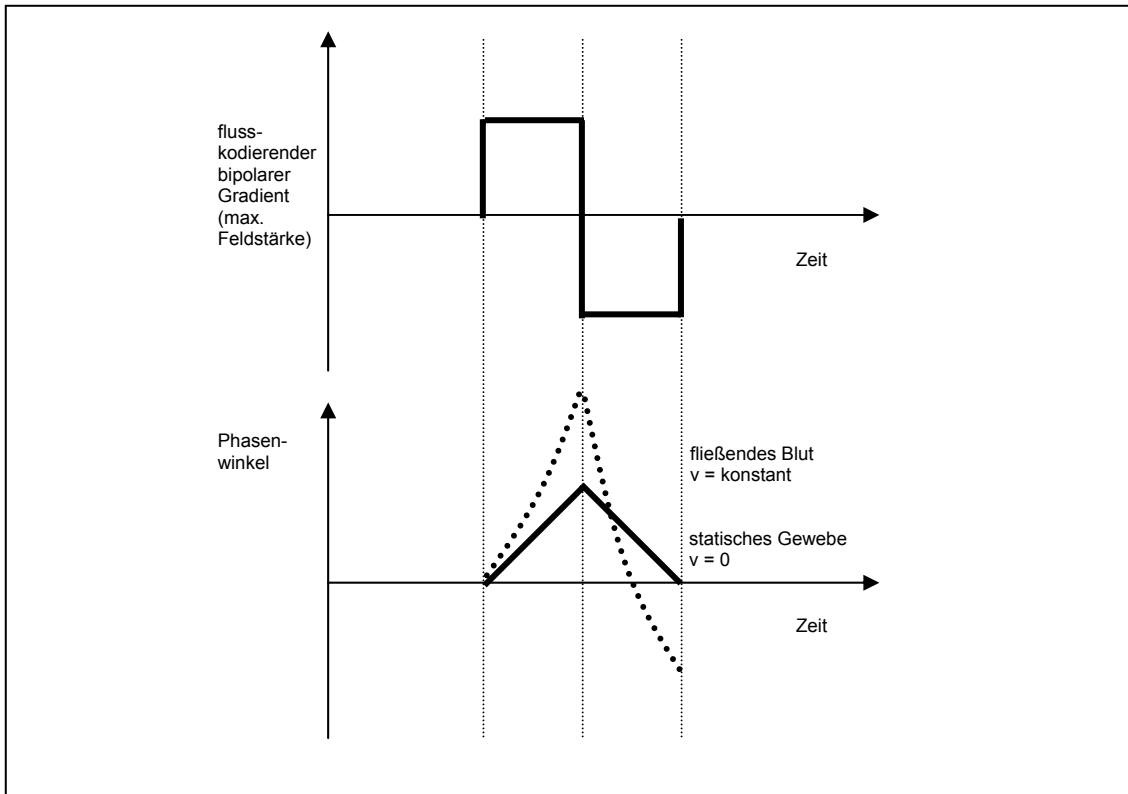


Abb. 2-2: Schaltung des Fluss kodierenden Gradienten (oben) und dessen Effekt auf den Phasenwinkel in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit (unten).

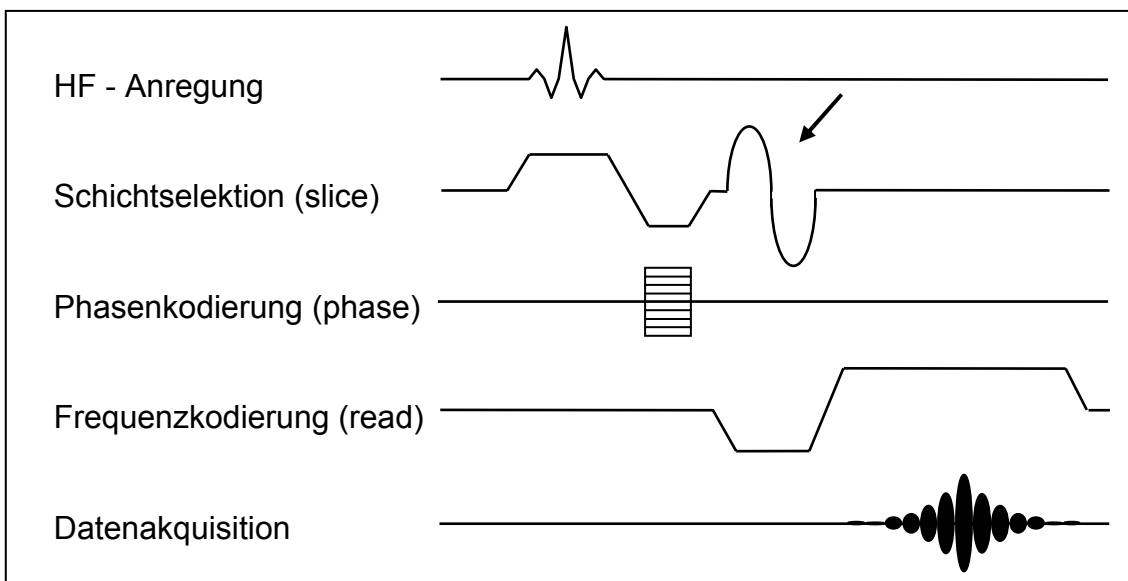


Abb. 2-3: Sequenzdiagramm einer Gradientenechosequenz mit Fluss kodierendem bipolarem Gradienten (Pfeil).

deshalb überproportional an. Wird der Gradient invertiert, wirkt dessen Magnetfeld mit umgekehrter Polung aber gleichem Betrag der Feldstärke auf das Proton ein. Das Gradientenfeld ist dem Hauptmagnetfeld entgegengerichtet und muss von diesem subtrahiert werden. Die Rotationsgeschwindigkeit nimmt also wieder ab, jedoch, da die Feldstärke des Gradienten betragsmäßig weiter ansteigt, schneller, als sie vorher zugenommen hat. Das bewegte Proton rephasiert deshalb im Vergleich zum gedachten stationären Proton früher. Da der inverse Gradient gleich lange zugeschaltet wird, wie der erste, bleibt eine Phasendifferenz bestehen, nachdem der bipolare Gradient abgeschaltet wird (Abb. 2-2). Diese ist abhängig von der Geschwindigkeit des Protons entlang des Gradienten. Über die Phasendifferenz lässt sich also eine Aussage zur Flussgeschwindigkeit treffen. Der Phasenkontrast $\Delta\Phi$ abhängig von der Flussgeschwindigkeit v , vom gyromagnetischen Verhältnis γ und von der angelegten Feldstärke des Gradienten Δm lässt sich über die folgende Formel berechnen:

$$\Delta\Phi = \gamma \cdot \Delta m \cdot v; v = \Delta\Phi / \gamma \cdot \Delta m$$

2.1.2.2 Darstellung von Flussdaten am MRT: Phasenbild und Venc

Nachdem dargestellt worden ist, wie die Geschwindigkeit als Phasenkontrast kodiert werden kann, soll nun auf die Frage eingegangen werden, wie aus dem Phasenkontrast ein Fluss kodierendes Bild entsteht.

Hierzu wird zunächst ein strukturelles Bild aufgenommen, in dem jegliche Flussinformation rephasiert, also ausgelöscht ist. In diesem Fluss kompensierten Datensatz sind auch alle Phasenfehler, die durch Magnetfeldinhomogenitäten und Wirbelströme induziert werden, enthalten. Danach wird ein flusssensitiver Datensatz erhoben, der die Flussinformation als Phasenverschiebung in Winkelgraden zwischen $+180^\circ$ und -180° abbildet. Auch dieses Bild enthält Artefakte und Informationen über Strukturen des Schnittbildes. Erst durch Subtraktion beider Bilder wird das Störsignal eliminiert. Dabei handelt es sich um eine komplexe Subtraktion: Realteil und Imaginärteil

der Bilder werden getrennt voneinander abgezogen. Die Daten des Imaginärteils ergeben das ausschließlich Flussinformation tragende Phasenbild, die Daten des Realteils stellen ein Bild dar, das die strukturelle Information trägt.

Die Flussgeschwindigkeit, die zum Aufnahmezeitpunkt an einem bestimmten Bereich herrschte, wird als Helligkeit des entsprechenden Bildpunktes kodiert. Die Graustufen werden mit 13bit, also als Zahl im Bereich von –4095 (Schwarz) bis +4095 (Weiß) kodiert. Dabei kennzeichnet ein heller Bildpunkt, dass der Vektor der Flussgeschwindigkeit an dieser Stelle auf den Betrachter weist, während ein dunkles Pixel eine Geschwindigkeit in entgegengesetzte Richtung darstellt. Der Wert 0 bezeichnet einen Ort ohne Fluss, dieser Wert ist also dem stationären Fall zugeordnet.

Vor der Messung muss der VENC (Velocity Encoding) festgelegt werden. Unter diesem versteht man die maximal zugelassene Flussgeschwindigkeit der Messung. Dieser Flussgeschwindigkeit wird der Wert 4096 zugewiesen, je nach Flussrichtung ergänzt durch ein positives oder negatives Vorzeichen. Nur in diesem Intervall ist anschließend eine korrekte Messung möglich; umso näher der VENC an der tatsächlichen Maximalgeschwindigkeit liegt, desto genauer ist die Messung.

Wird die tatsächlich auftretende Geschwindigkeit jedoch unterschätzt (liegt diese also ‚über dem Venc‘) so tritt ein Umschlag von maximalem Fluss (Weiß) auf maximalen Fluss entgegengesetzter Richtung (Schwarz) auf: Der die Flussgeschwindigkeit kodierende Phasenwinkel hat die 180°-Marke überschritten und wird als Winkel mit negativem Vorzeichen erkannt.

Folgende Gleichung setzt die Graustufe s eines Bildpunktes, die maximal kodierbare Flussgeschwindigkeit (VENC) und die durch v kodierte Flussgeschwindigkeit in Verbindung:

$$v \text{ [cm/s]} = \text{VENC [cm/s]} \cdot s \text{ [au]} / 4096 \quad \text{bzw.}$$

$$v \text{ [cm/s]} / \text{VENC [cm/s]} = s \text{ [au]} / 4096$$

Nach der Datenaufnahme stehen drei verschiedene Bildertypen zur Verfügung. Es handelt sich um das rephasierte Bild, das Phasenbild und das Magnitudenbild (Abb. 2-3). Das rephasierte Bild entspricht dem Fluss kompensierten Bild, das die anatomischen Strukturen darstellt und keine Flussinformation liefert. Das Phasenbild wurde bereits als Träger der Flussinformation erläutert. Im Magnitudenbild ist binär dargestellt, ob Fluss auftritt (weiß) oder nicht (schwarz). Anhand des Magnitudenbilds lässt sich gut erkennen, ob eine Strömung laminar oder turbulent ist. Wird ein durch Turbulenzen entstandener Wirbel angeschnitten, so können in diesen Wirbeln Bereiche ohne Fluss entstehen, die im Magnitudenbild schwarz dargestellt sind.

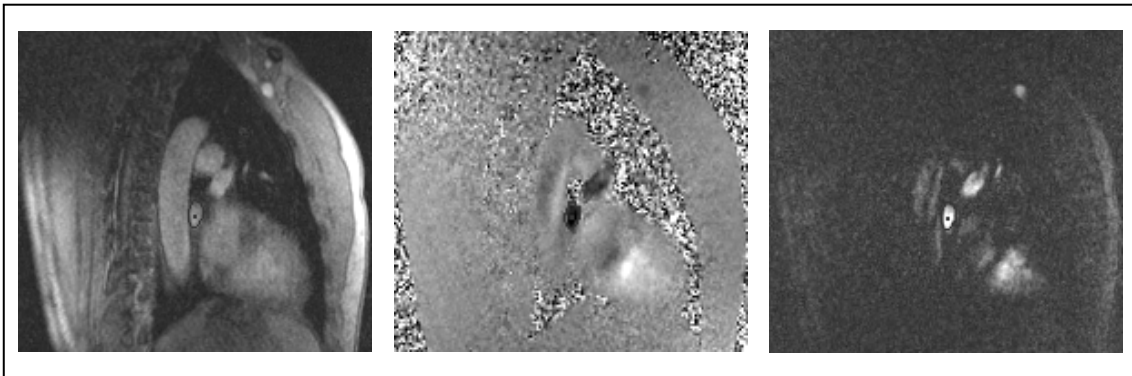


Abb. 2-4: Beispielhafte Darstellung der Bildformate: links das rephasierte, strukturelle Bild, mittig das Magnitudenbild, rechts das Phasenbild als Träger funktioneller Daten.

2.1.3 Darstellung relevanter Druck- und Flussmesstechniken

2.1.3.1 Echokardiographie

Die Ultraschallflussmesstechnik bedient sich des sogenannten Doppler-Effekts, der die Reflektion von Schallwellen an bewegten Objekten beschreibt. Die Frequenz des Schallstrahls wird je nach Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit des Reflektors verschoben. Im Blut reflektieren die Erythrozyten die Schallwellen. Bewegt sich das Objekt in Richtung des

Schallstrahls, so reduziert sich die Frequenz der Reflektion, umgekehrt erfolgt eine Verschiebung in Richtung höherer Frequenz.

Beim ‚pulse wave‘-Verfahren (pw-Doppler), welches in Verbindung mit der Duplexsonographie eingesetzt wird, kann der Bereich der Flussmessung im Gefäß genau festgelegt werden. Dies ist bei den ‚continuous wave‘-Verfahren (cw-Doppler mit Stiftsonde) nicht möglich (cw-Doppler mit Stiftsonde), weil eine Tiefenangabe der Reflexquelle fehlt. Ultraschallflussmessungen kommen perkutan mit der Duplex-Sonographie, transösophageal (TEE) und intravasal (IVUS) im klinischen Alltag zum Einsatz.

Ein wichtiger technischer Vorteil liegt in der vergleichsweise hohen zeitlichen Auflösung der Messtechnik: Diese beträgt im allgemeinen weniger als eine Millisekunde. Heute ist dieses Verfahren ein wichtiger Bestandteil der Echokardiographie und wird zur Untersuchung vieler Erkrankungen des rechten Herzens eingesetzt (Allemann et al, 2000).

Auch zur Abschätzung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks hat sich die Echokardiographie etabliert: Hierfür wird in der Echokardiographie der Regurgitationsjet an der Trikuspidalklappe gemessen. Dessen maximale Flussgeschwindigkeit steht in Beziehung zum pulmonal-arteriellen Druck.

Die systolische Druckdifferenz zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof ist treibende Kraft für den Regurgitationsjet an der infolge der pulmonalen Hypertonie insuffizienten Trikuspidalklappe. Nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung verhält sich diese Druckdifferenz Δp proportional zum Quadrat der maximalen Flussgeschwindigkeit v_{\max} über dem Vitium:

$$\Delta p \text{ [mm Hg]} \approx 4 \text{ [mm Hg]} \cdot [\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^2] \cdot v_{\max}^2 \text{ [m}^2 \cdot \text{s}^{-2}]$$

Durch eine Flussmessung nach dem Doppler-Prinzip lässt sich die maximale Flussgeschwindigkeit des Regurgitationsjets und damit die Druckdifferenz ΔP zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Atrium erfassen. Addiert man nun zu dieser Druckdifferenz den Druck des rechten Vorhofes, so erhält man den Druck des rechten Ventrikels. Der dafür zu bestimmende Druck im rechten Atrium entspricht dem zentralvenösen Druck. Dieser wird nach klinischer Erfahrung bei sonographisch schlanken Lebervenen mit 5 mm Hg veranschlagt,

sind die Venen atemabhängig erweitert, so schätzt man den zentralvenösen Druck auf 10 mm Hg, bei erweiterten Lebervenen ohne atemabhängige Querschnittsänderung auf 15 mm Hg. Da während des maximalen Insuffizienzjets an der Trikuspidalklappe die Pulmonalklappe geöffnet ist, ist für diesen Zeitpunkt der Druck innerhalb des rechten Ventrikels gleich dem des Truncus Pulmonalis. Der systolische pulmonal-arterielle Druck ist somit bestimmt (Jäger, 1995).

In älteren Arbeiten zeigt der nach dieser Methode ermittelte Druck zwar eine hohe Korrelation ($r=0.96$, Standardabweichung=7mmHg (Currie et al., 1985); $r=0.97$, Standardabweichung=4.9mmHg (Berger et al., 1985)) zu dem durch invasive Vergleichsmessungen ermittelten pulmonal-arteriellen Druck. Die beste Korrelation bei einem relativ großen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Schweregraden einer PH zwischen pulmonal-arteriellem Druck und dem Gradienten über der Trikuspidalklappe wird jedoch mit $r=0.73$ (Standardabweichung: 7.4 mm Hg) angegeben (Tramarin et al., 1991). In einer neueren Arbeit zur Echokardiographie (Mc Quillen, 2001) wurde darauf hingewiesen, dass der echokardiographisch anhand des Gradienten über der Trikuspidalklappeninsuffizienz ermittelte Druck überschätzt wird: In einem Kollektiv von 3790 im TEE unauffälligen Patienten hatten 28% einen systolischen Druck von über 30 mm Hg. Eine neuere Studie bezeichnet dieses Verfahren weiterhin als ‚Goldstandard‘ zur Bestimmung des pulmonal-arteriellen Druckes (Sorrell et al., 2001).

Nachteile und Grenzen der Ultraschall-Technik ergeben sich aus der Abhängigkeit zu anatomischen Strukturen. So ist eine beliebige, überlagerungsfreie Schnitfführung nicht möglich. Es ergeben sich bei an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen leidenden Patienten häufig eingeschränkte Anlotungsbedingungen. Zudem zeigt die oben beschriebene Methode eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität auf.

Bei Verwendung der Bernoulli-Gleichung können Messfehler durch ungenaue Schnitfführung entstehen: So birgt eine Abweichung Θ bis 20° eine Unterschätzung des Druckes bis zu 6%, eine Abweichung von 30° einen Fehler von 25% (Dabestani et al., 1987; Jäger, 1995). Weitere diagnostische

Schwierigkeiten bereiten Patienten mit Adipositas , Emphysem und nach thoraxchirurgischen Eingriffen (Neuhold et al., 1992).

Da sich die beschriebene Methode eines auf pulmonale Hypertonie zurückzuführenden Vitiums bedient, ist diese Herangehensweise erst nach eingetretenen strukturellen Veränderungen aussagekräftig - also nicht im Vorfeld anwendbar. Liegt keine Trikuspidalinsuffizienz vor, muss auf eine anschließend beschriebene, semiquantitative Methode ausgewichen werden. In einer Studie mit 117 Probanden wird in diesem Zusammenhang erwähnt, dass 20% der Patienten mit erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck und 43% der Probanden mit Normaldruck keine auswertbare Trikuspidalinsuffizienz hatten (Currie et al, 1985).

Eine klinisch wegen erhöhten Aufwands nur bei Patienten mit fehlender Trikuspidalinsuffizienz eingesetzte seminquantitativem Methode bedient sich der Akzelerationszeit. Durch die Doppler-Sonographie wird die Flusskurve der Arteria pulmonalis etwa einen Zentimeter distal der offenen Pulmonalklappen über mehrere Herzzyklen aufgenommen und die Akzelerationszeit (AT, AZ), definiert als die Zeit zwischen erstem Anstieg der Flusskurve während der Auswurfphase und maximalem Fluss, bestimmt. Der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP) und die Akzelerationszeit (AT) zeigen eine signifikante Korrelation: mit steigendem Druck nimmt die Akzelerationszeit ab. Eine vergleichenden Untersuchung (Dabestani, 1987) zwischen invasiver Druckmessung und Dopplerechokardiographie an 23 Patienten mit PH und 16 Patienten ohne PH erbrachte folgende Korrelationsgleichung:

$$\text{mPAP [mm Hg]} = 90 \text{ [mmHg]} - 0.62 \text{ [mmHg ms}^{-1}\text{]} \cdot \text{AT [ms]}$$

Der mittlere pulmonal-arterielle Druck in Millimeter Quecksilbersäule kann durch Einsetzen der mittels Dopplerechokardiographie erhobenen Akzelerationszeit errechnet werden. Wurde ein Schwellenwert der Akzelerationszeit von 100 ms oder kleiner verwendet, ergab sich für das Aufspüren einer pulmonalen Hypertension eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 100%. Durch Ermittlung der pulmonalen Flusskurve ist also eine Druckabschätzung möglich.

Eine andere Arbeit zeigt eine hohe Übereinstimmung zwischen den Geschwindigkeitsmessungen der intravasalen Dopplermessung und der Flussmessung am MRT in vitro (Hoppe et al, 1998). In der vorliegenden Arbeit wird vor diesem Hintergrund versucht, von MR-Flussdaten ausgehend über die daraus gewonnene Akzelerationszeit auf den pulmonal-arteriellen Druck zu schließen.

2.1.3.2 Swan-Ganz-Katheter

Mit dem Swan-Ganz-Katheter wurden seit der Erfindung des Einschwemm-Konzepts 1963 und der klinischen Einführung 1970 große Erwartungen verknüpft. Er gilt als präzises, zuverlässiges Messinstrument, das zur Aufnahme verschiedener, für Intensivmedizin und Diagnostik notwendiger Daten, die klinisch selbst vom erfahrenen Arzt mit großen Unsicherheiten abschätzbar sind, befähigt (Connors et al., 1983; Mangano, 1980; Steingrub et al., 1991).

Heute werden bei der Katheter basierten intravasalen Druckmessung vor allem Membranmanometer eingesetzt. Über nicht dehnbare Verbindungsschläuche wird der Druck an die starre extrakorporale Messkammer, den Druckdom, weitergeleitet. Wegen der sehr harten und leichten Membranen können Druckkurven mit einer Frequenz von bis über 1000Hz erfasst werden. Die Druckwandlung erfolgt in der Regel elektrisch. Bei der Druckmessung ist darauf zu achten, dass innerhalb des Messsystems keine Gasblasen vorhanden sind, da dies durch Kompression zur Dämpfung des Signals und damit zu Messfehlern führen würde.

Das invasive, Katheter basierte Verfahren ist der Referenzstandard für Druckmessungen in den herznahen Gefäßen. Es existieren jedoch auch Publikationen, die für dieses Verfahren hohe Intraobservervariabilitäten gefunden haben (Al Kharrat et al., 1999; Komadina et al., 1991). Invasiv gemessene Drücke werden deshalb in der klinischen Routine durch Mittelung der über einen bestimmten Zeitraum erhobenen Werte gewonnen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten, ausgehend von einer MR-Flussmessung, den pulmonalarteriellen Druck zu bestimmen. Aus diesem Grund soll anschließend der Pulmonalkatheter als diagnostisches

Instrument, speziell die Risiken seiner Anwendung, dargestellt werden. Für solche Katheterisierung mit minimalen Liegezeiten - dieser Bereich beansprucht von insgesamt etwa zwei Millionen Katheteranwendungen jährlich neben perioperativem Management (55%) und Intensivüberwachung (15%) ca. 30% (Pulmonary artery consensus conference participants, 2000) - stehen die Risiken der Positionierungsphase und das Entfernen des PAK im Vordergrund.

Im Folgenden angegebene Relativwerte zu Risiken in diesen beiden Phasen beziehen sich auf Untersuchungen, die *alle* Anwendungen des Pulmonalkatheters einschließen. Für die Phase des Positionierens werden im Rahmen der punktionsbedingten Komplikationen die arterielle Punktion mit 1,2%, Pneumothorax mit 0,3-4,5%, Nervenläsionen mit 0,3-1,3% und Luftembolie mit 0,5% veranschlagt.

Während des Einschwemmvorgangs gilt das Auftreten von katheterbedingten Arrhythmien als ein häufiges Ereignis. In der Regel sind diese Arrhythmien hämodynamisch irrelevant und kommen nach Verschieben des Katheters in die Arteria pulmonalis bzw. nach Zurückziehen in die V.cava zum Erliegen. Die Inzidenz hämodynamisch relevanter Arrhythmien, wie Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardie, beträgt 2-3%. Hierbei ist eine sofortige therapeutische Intervention erforderlich (Abernaty et al., 1974; Hüttemann et al. 1999; Iberti et al., 1985 und 1999; Strasberg et al. 1982). Weitere Risiken sind Perforation einzelner Segel des rechten Herzens (0,5% - 0,9%), Knotenbildung des Katheters (diese werden in der Literatur hinsichtlich der Häufigkeit uneinheitlich beschrieben: Daum et al., 1973; Graff et al., 1986; Schwartz et al., 1977) sowie die lebensbedrohliche Pulmonalarterienruptur (0,064% - 0,2%). Letzterer liegen im wesentlichen drei Mechanismen zugrunde: bruske Platzierungsmanöver mit assoziierter Perforation, einseitiges Entfalten sowie übermäßiges und schnelles Aufblasen des Ballons („Over-Wedging“) (Choh et al. 1994, Hüttemann et al., 1999; Iberti et al., 1999). Viele der angegebenen Komplikationen sind jedoch bei adäquatem Vorgehen vermeidbar oder therapeutisch zu beherrschen, wenn die entsprechende therapeutische Ausrüstung verfügbar ist und der Patient aufmerksam überwacht wird (Connors et al., 1996; Elliot et al., 1979; Elkayam et al., 1983; Hüttemann et al., 1999). In ungefähr 3% aller Fälle ist die Platzierung eines PAK technisch nicht durchführbar (Hüttemann et al., 1999).

2.1.3.3 MRTvenc

War die Diagnostik der pulmonale Hypertonie früher noch Domäne invasiver Untersuchungsmethoden, so haben sich heute ergänzend nicht-invasive Verfahren etablieren können.

So erfüllt, wie bereits erwähnt, die Doppler-Sonographie eine wesentliche Rolle in der apparativen Diagnostik. MR-Flussmessungen werden derzeit nicht zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie angewendet, obwohl die Magnetresonanztomographie gegenüber der Sonographie eine von anatomischen Strukturen unabhängige Schnittführung, eine bessere räumliche Auflösung und einen erhöhte interstrukturelle Kontrast bietet. Durch diese Vorteile konnte sich das MRT in der Kardiologie etablieren, sei es zur Erfassung anatomisch-topographischer Verhältnisse oder zur Bestimmung funktioneller Parameter, wie beispielweise Schlagvolumen und Ejektionsfraktion. Nachteile sind die im Vergleich zur Ultraschallflussmessung geringere klinische Verfügbarkeit und die eingeschränkte zeitliche Auflösung des MRT: Eine ‚Real-Time‘-Messung ist an diesem Gerät derzeit nicht möglich.

Die hohe strukturelle Präzision und die seit den 80er Jahren unter medizinischen Gesichtspunkten betrachteten technischen Möglichkeiten der Flussmessung am MRT werfen die Frage auf, weshalb sie sich in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie bisher nicht bewährt hat: Analog der Herangehensweise der Echo-Sonographie müsste die präzise Schnittführung und hohe räumliche Auflösung zu besseren Resultaten führen. Die Gründe sind neben der aufwendigen und sehr anspruchsvollen Datenakquisition in der eingeschränkten zeitlichen Auflösung der Flussmessung zu suchen.

Frühe Studien greifen deshalb in erster Linie auf anatomische Korrelate der zu bestimmenden chronischen pulmonalen Hypertonie zurück. So wird beispielsweise eine gute Korrelation ($r=0,79$) zwischen rechtsventrikulärer Wanddicke und Pulmonaldruck gefunden (Bouchard et al., 1985). Dieser Ansatz hat aber den Nachteil, dass eine pulmonale Hypertonie nur dann diagnostiziert werden kann, wenn schon strukturelle Schäden vorliegen, also Patienten im Frühstadium als Ausdruck schlechter Sensitivität unerkannt bleiben. Weitere Studien erwähnen ein bei gesunden, wie kranken Probanden

vorkommendes diastolisches Flusssignal, das in der Systole nur bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie persistiert. Dieses systolische Signal, zunächst qualitativ, später quantitativ ausgewertet, wird als signifikanter Ausdruck eines reduzierten Blutflusses infolge erhöhten Pulmonalisdrucks interpretiert und kann als qualitative Abgrenzung zur schweren pulmonalen Hypertonie herangezogen werden (Bouchard et al., 1985; Didier et al., 1986).

Wurden in ersten Untersuchungen nur fünf Phasen des Herzzyklus auf das Flusssignal hin untersucht, entwickelten sich die technischen Möglichkeiten in den folgenden Jahren dahingehend, dass der retrograde Fluss zeitlich aufgelöst, abgeschätzt und in signifikanten Zusammenhang zum pulmonal-arteriellen Druck gesetzt werden konnte (Bogren et al., 1989). Weiterhin konnte dem qualitativen Charakter früher Studien eine höhere örtliche Auflösung entgegengesetzt werden: der Begriff ‚velocity mapping‘ des Pulmonalisquerschnitts scheint gerechtfertigt (Bogren et al., 1989). Später wurde die Akzelerationszeit in der MR-Flussanalyse aufgegriffen, als bei etwa 30 Bildern pro Herzzyklus der Zeitpunkt des maximalen Fluss‘ abgeschätzt werden konnte. Hierdurch wurde eine gute Korrelation zwischen Akzelerationszeit und Resistance der Lungengefäße gefunden (Mousseaux et al., 1994).

Aufgrund der technischen Spezifikationen der einzelnen Messtechniken gibt es keinen Referenzstandard für Flussmessungen. Es existieren nur Untersuchungen, die die Eigenschaften der verschiedenen Techniken vergleichen (Sakuma et al., 2001). In unserer Untersuchung wurde aus diesem Grund an einem Flussphantom eine Überprüfung der Flussmesstechnik durchgeführt, bevor mit dem Tierversuch begonnen werden konnte. Generell gilt, dass bei Untersuchungen, während derer ein Vergleich zwischen invasiv gewonnenen Werten mit Daten der Flussmesstechnik angestrebt wird, folgende Voraussetzungen erfüllt sein sollten, um sinnvolle Aussagen treffen zu können: (1) hohe zeitliche Auflösung der MR-Technik, (2) simultane Akquisition von invasiven und nicht-invasiven Daten, (3) stabile physiologische Bedingungen während der Messungen. Weiterhin sollten die Untersuchungen vorzugsweise bei selbstständiger Atmung (Sakuma et al., 2001) unter Mittelung der Daten

über mehrere respiratorische Zyklen erfolgen, sofern die Datenerhebung an herznahen Gefäßen durchgeführt wird.

Rechnung tragend dem technischen Fortschritt der MR-Technologie, der einher geht mit einer erhöhten zeitlichen Auflösung der Flussmessungen, soll die vorliegende Arbeit darstellen, wo die heutigen Grenzen MR-gestützter Diagnostik der pulmonaler Hypertonie zu ziehen sind.

2.2 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

2.2.1 Symptomatik

Da die Symptome der pulmonalen Hypertonie (PH) unspezifisch sind, ist das Beschwerdebild zunächst geprägt durch die Symptomatik der Grunderkrankung (Beukelmann, 1997). Eine Diagnose im Frühstadium ist aus diesem Grund schwierig. Sobald die PH einen mittleren Schweregrad erreicht hat, steht die Symptomatik dieser Erkrankung im Vordergrund. Typische Beschwerden sind Atemnot unter Belastung, Brustschmerzen, Synkopen und allgemeine Abgeschlagenheit (McGoon, 2001; Gomez et al., 2001; Olschewski et al., 2000). Seltener wird über Heiserkeit und Husten berichtet, deren Ursache eine Druckbelastung des N.laryngeus recurrens ist (Lloyd et al., 1988). Ein typischer Befund, der Aufschluss geben kann über Ätiologie und Schwere der Erkrankung, ist ein gespaltener zweiter Herzton. In der klinischen Untersuchung können Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und des Cor Pulmonale als Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Pulmonalen Hypertonie auftreten.

2.2.2 Definition

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist definiert als chronische Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes über 25mmHg in Ruhe und über 30mmHg unter Belastung (Khan, 1997). Es lassen sich drei Schweregrade definieren: Steigt der pulmonal-arterielle Mitteldruck unter Belastung auf Werte größer 30mmHg an, und ist in Ruhe unauffällig, so spricht man von einer latenten PH.

Liegt der Mitteldruck in Ruhe über 25mmHg, so wird diese als manifeste PH bezeichnet; bei zusätzlicher Einschränkung des Herzvolumens spricht man von einer schweren PH.

2.2.3 Klassifikation

In Anlehnung an die Klassifikation der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) hat die World Health Organisation (WHO) eine Klassifikation zur Einteilung des Schweregrades der PH erstellt (Tab. 2-1) (D'Alonzo et al, 1991).

NYHA Klasse I	Keine Einschränkung der alltagsüblichen körperlichen Aktivität, keine Erkrankungssymptome.
NYHA Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität, bereits alltagsübliche Tätigkeit führt zu Symptomen, in Ruhe bestehen keine Symptome.
NYHA Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bereits sehr leichte Tätigkeiten unterhalb des alltagsüblichen Belastungsniveaus führen zu Symptomen, in Ruhe bestehen keine Symptome; dringender Therapiebedarf.
NYHA Klasse IV	Manifeste Rechtsherzinsuffizienz mit Unfähigkeit einfache alltägliche körperliche Aktivität durchzuführen, bereits in Ruhe sind Symptome der Erkrankung vorhanden. Es besteht Lebensgefahr durch Rechtsherzversagen innerhalb von Wochen bis Monaten.

Tab. 2-1: Einteilung des klinischen Schweregrades der PAH nach WHO.

Eine Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie, die nach der Pathogenese der Erkrankung erfolgte (entsprechend der WHO-Konferenz in Evian 1998), konnte keine klinische Relevanz erlangen und wurde durch eine Einteilung, die auf dem dritten Weltkongress für PH in Venedig 2003 erarbeitet wurde, ersetzt. Seither ist die Therapie der Pulmonalen Hypertension Hauptkriterium ihrer Einteilung. Eine grobe Übersicht zeigt Tabelle 2-2.

2.2.4 Diagnostik

Angestoßen durch Symptome, Screening oder Zufallsbefunde wird der Patient aufgenommen in einen durch die Evian-Konferenz vorgeschlagenen diagnostischen Ablauf (vgl. Abb. 2-4). In der ausführlichen Anamnese sollten Symptome, die auf assoziierte Erkrankungen (wie z.B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) schließen lassen besondere Beachtung finden.

(A)	Idiopathisch-Pulmonal-Arterielle Hypertonie (IPAH)
(B)	Pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankung
(C)	Pulmonale Hypertonie mit Lungenerkrankungen und / oder Hypoxämie
(D)	Pulmonale Hypertonie infolge chronischer thrombotischer und / oder embolischer Erkrankungen
(E)	Andere

Tab. 2-2: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie entsprechend dem Weltkongress für PH in Venedig 2003.

Der nächste diagnostische Schritt sieht die Zuhilfenahme verschiedener Apparate vor, dabei ist in erster Linie die funktionelle Echokardiographie zu erwähnen; Verwendung finden aber auch EKG, Röntgen-Thorax, CT, MRT und Lungenfunktionstest. Eine eingehende Auseinandersetzung mit den wichtigsten apparativen Methoden erfolgte bereits in den vorangehenden Kapiteln. Ergänzend sollen nun strukturelle Befunde im Röntgen-Thorax umrissen werden.

Die Diagnosestellung anhand von Röntgenaufnahmen des Thorax, stehend in zwei Ebenen ist schwierig und nur wenig spezifisch und sensitiv (Rich et al., 1989). Ein typischer Befund für eine vorliegende Pulmonale Hypertonie ist die

Erweiterung der rechten Unterlappenarterie. Entsprechend des Diameters der Arterie wird das Vorliegen einer PH ausgeschlossen (<16mm) oder als möglich (16-18mm) bzw. wahrscheinlich (>18mm) eingeschätzt.

Weitere Hinweise sind die sogenannten Kalibersprünge. Diese bezeichnen die plötzliche Abnahme des Durchmessers von zentralen auf periphere Lungengefäße. Durch Erweiterung der Hilusgefäße ist auch der Hilus-Thorax-Quotient auffällig. Als Hinweis für eine PH gilt ein Quotient größer als 0.36.

Ist nach der ersten Stufe apparativer Diagnostik von einer schweren pulmonalen Hypertonie auszugehen, so wird in einer zweiten Stufe mittels Rechtsherzkatheter der Befund gesichert. Nur mit diesem Instrument kann der Druck im Truncus pulmonalis direkt und mit sehr hoher Genauigkeit gemessen werden. Es erfolgt eine Einteilung entsprechend der Definition. Anschließend erfolgt eine Diagnostik möglicher zugrundeliegender Erkrankungen.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Diagnosestellung bei Patienten mit PH in den allermeisten Fällen sehr spät erfolgt. Dies liegt an den unspezifischen Frühsymptomen der PH und daran, dass die PH in der Reihenfolge der differenzialdiagnostischen Erwägungen häufig weit am Schluss steht. Die Prognose bei Patienten, die spät mit einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz diagnostiziert werden, ist relativ schlecht, die Überlebenszeit liegt in den meisten Fällen unter einem Jahr.

2.2.5 Therapie

Ist die Diagnose der PH gestellt, muss geprüft werden, ob der PH eine Grunderkrankung zugrunde liegt. Ist dies der Fall, steht zunächst die Therapie derselben ursächlichen Erkrankung im Vordergrund. Persistiert danach die Symptomatik der PH, so muss spezifisch interveniert werden.

Die Basistherapie der PH besteht aus einer Sauerstofftherapie und gleichzeitiger Antikoagulation mit Phenprocoumon, sofern hierfür keine Kontraindikationen bestehen. Additiv können die folgenden Medikamente eingesetzt werden: Kalziumkanalblocker, Prostazyklin, Endothelin-1A/B-

Rezeptorantagonisten, Phosphodiesterase-Hemmer, Neurohumorale Transmitter (z.B. VIP) und andere Vasodilatoren.

Sind die konservativen Therapieformen ausgeschöpft, so werden operative Therapiemaßnahmen erwogen (Lang et al., 2000). Das Spektrum der chirurgischen Intervention reicht - je nach Ursache und Schweregrad der Erkrankung - vom Anlegen eines atrialen R/L-Shunts über die pulmonale Thrombendarterektomie (bei chronisch thrombembolischer PH) bis zur Transplantation der Lunge.

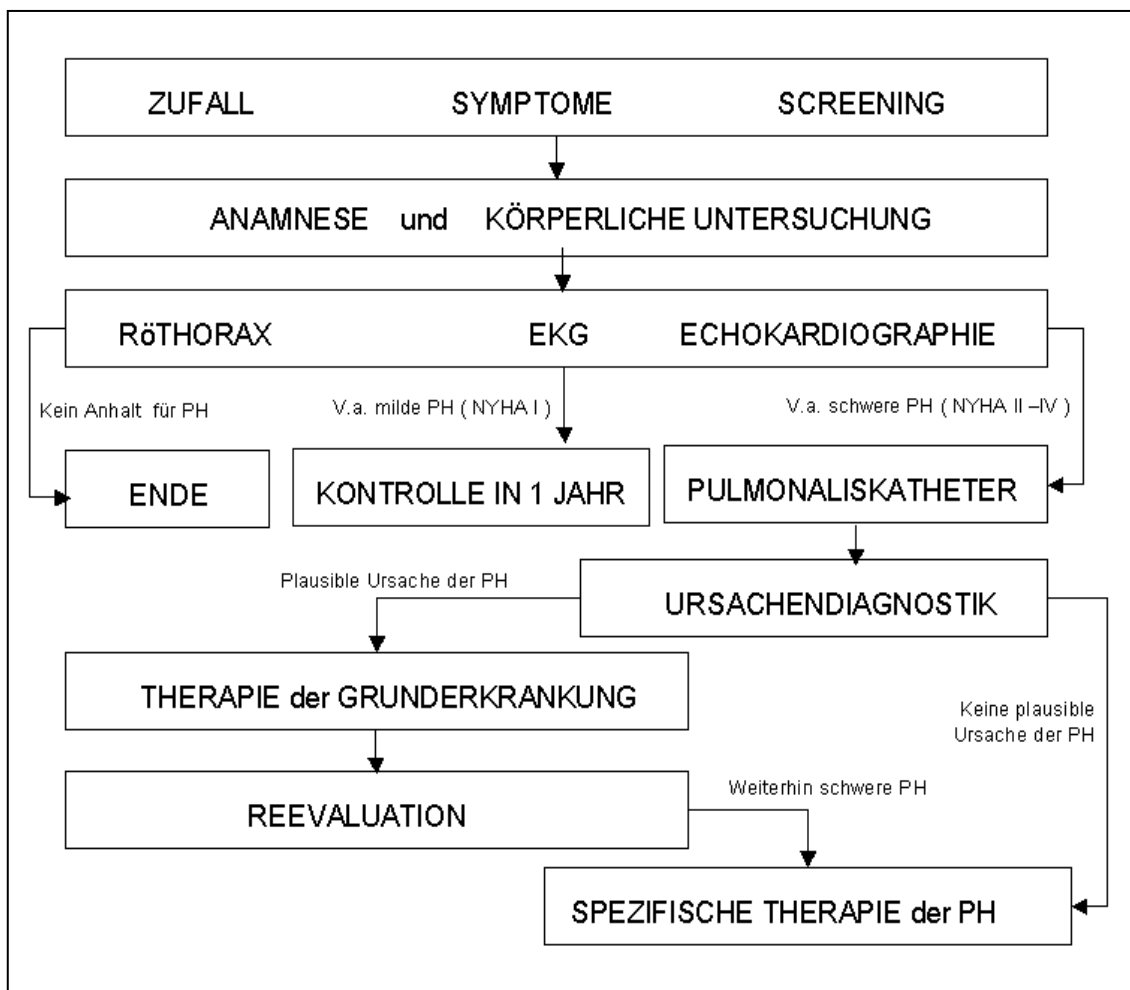


Abb. 2-5: Algorithmus zur Diagnosesicherung der Pulmonalen Hypertonie.

3 Material und Methode

3.1 Übersicht des Versuchsablaufs

Um die Übersicht zu wahren, soll an dieser Stelle der Versuchsablaufs skizziert werden, bevor in den folgenden Kapiteln ausführlich die einzelnen Versuchsaufbauten und deren Komponenten dargestellt werden.

Ziel der Versuche war es, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob durch zeitlich hochauflösende ($<10\text{ms}$) Flussmessungen am MRT der pulmonalarteriellen Druck des Schweins bestimmt werden kann. Und -bei positiver Antwort- wie genau diese Vorgehensweise die wahren Druckverhältnisse abbildet.

In einem ersten Versuch sollte gesichert werden, dass Volumenstromwerte, die mit dem eingesetzten Magnetresonanztomographen gemessen werden, mit den realen Flusswerten übereinstimmen. Es sollte also überprüft werden, ob die MRTvenc brauchbare Ergebnisse liefert. Zu diesem Zweck wurde eine in-vitro Messreihe an einem Flussphantom durchgeführt, bei dem die Flussgeschwindigkeiten ‚von außen‘ kontrollierbar waren. Die Ergebnisse der Flussmessung konnten so mit dem realen Fluss verglichen werden, um eine Aussage über die Genauigkeit der MRTvenc zu erhalten.

In einem zweiten Versuch sollte an 15 Schweinen der zeitliche Verlauf des Volumenstroms in der Arteria pulmonalis aufgezeichnet werden, um daraus später die Akzelerationszeit bestimmen zu können. Die Akzelerationszeit, definiert als zeitlicher Abstand zwischen Beginn der Austreibungsphase und maximalem Volumenstrom eines Herzzyklus, wird in der Ultraschalldiagnostik erfolgreich zur Druckquantifizierung eingesetzt (Tramarin et al., 1991) und sollte bei unseren Versuchen ebenfalls als Maß des pulmonalarteriellen Drucks dienen. Als Referenz für den wahren Druck wurde ein Pulmonalarterienkatheter im Truncus pulmonalis platziert, der später mit der Akzelerationszeit korreliert werden sollte.

Um unterschiedliche Drücke zu erhalten, wurde das vasokonstriktive Thromboxan A₂ eingesetzt, das den Schweinen jeweils in drei verschiedenen

Dosierungen verabreicht wurde. Pro Schwein wurden fünf Volumenstromkurven aufgenommen: ein Flussprofil, das den nativen Zustand darstellt, drei Flussprofile, die während künstlich induzierter pulmonalarterieller Hypertension entstanden und eins nach einer Erholungsphase.

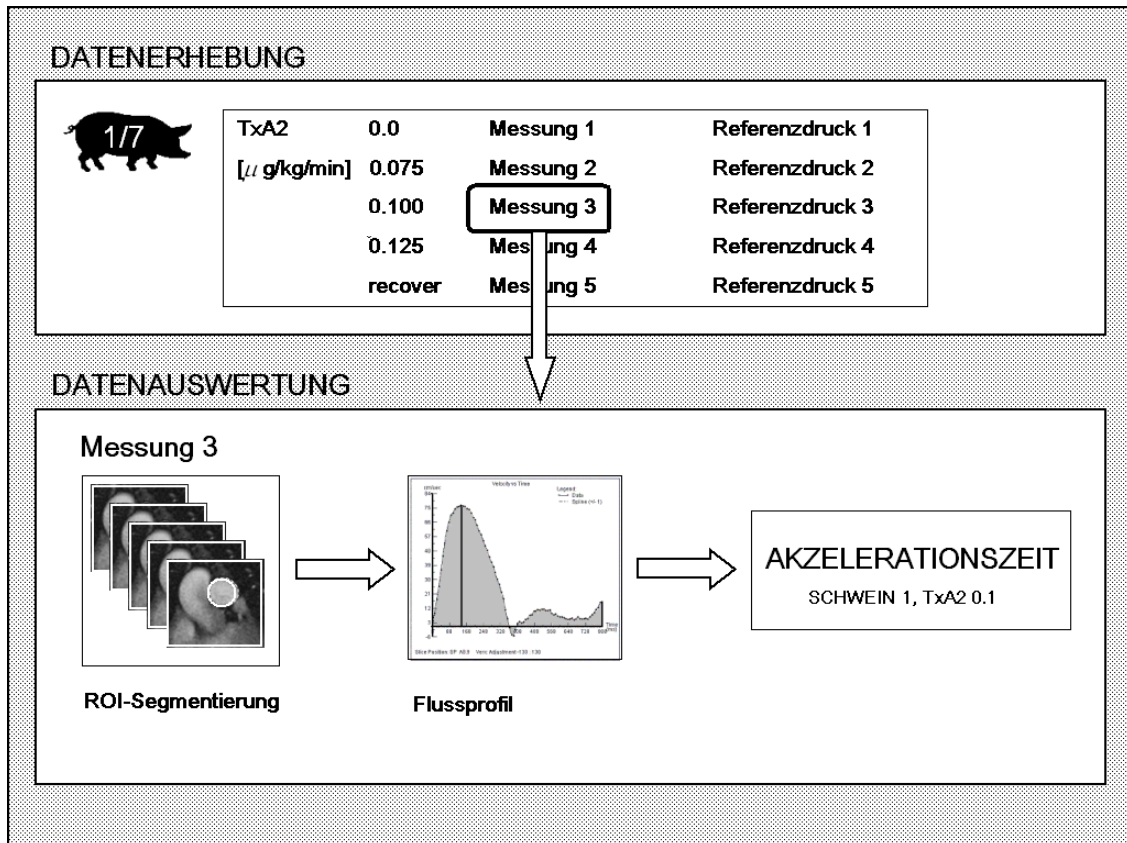


Abb. 3-1: Übersicht zur Datenerhebung und Datenauswertung. An jedem Schwein wurde unter vier Thromboxan-Dosierungen Flussmessungen am MRT durchgeführt. Eine Messung erfolgte nach Erholung. Gleichzeitig wurde der Druck im Truncus pulmonalis über einen Swan-Ganz-Katheter bestimmt. Pro Messung entstanden -abhängig von der Herzzyklusdauer- bis zu 70 Flussinformation tragende Bilder in zeitlicher Reihung. Nach Kennzeichnung der Region of Interest (ROI) konnte der zeitliche Verlauf der Flussgeschwindigkeit als Flussprofil dargestellt werden. Aus diesem wurde die Akzelerationszeit für jede Messung abgelesen und dem jeweiligen Referenzdruck zugeordnet.

In einem ersten Schritt wurden Informationen über die Flussgeschwindigkeit zu verschiedenen Zeiten des Herzzyklus gesammelt, um daraus in einem zweiten Schritt die oben beschriebenen Flussprofile zusammensetzen zu können.

Für die Datenaufnahme wurde die Schichtebene so eingestellt, dass sie senkrecht auf der Längsachse des Truncus pulmonalis stand. Über die MRTvenc wurden Momentaufnahmen angefertigt, die die Strömungsgeschwindigkeit im Querschnitt des Truncus darstellten. Bei einer Herzzykluszeit von beispielsweise 750ms würden bei der von uns erreichten Auflösung von 9.6ms 78 Bilder pro Messung entstehen.

Um im zweiten Schritt aus den Momentaufnahmen ein Strömungsprofil zu erstellen, musste zunächst für jedes Bild die zugehörige, mittlere Flussgeschwindigkeit ermittelt werden. Da sich der Querschnitt der Arteria pulmonalis während des Herzzyklus verändert, war es nötig, in jedem Bild das Gefäßlumen als ‚region of interest‘ (ROI) zu markiert. Dies musste manuell geschehen, da die automatische Bilderkennung der Auswertesoftware nur bei extrem hohem Signal zu Rauschen – Verhältnis (S/N) erfolgreich eingesetzt werden kann.

Aus den ermittelten Flussprofilen konnte in einem dritten Schritt schließlich die entsprechenden Akzelerationszeiten ermittelt werden.

Die Akzelerationszeit wurde in einem vierten Schritt, der im Ergebnisteil näher erläutert wird, auf Korrelation mit dem Referenzdruck überprüft.

3.2 Validierung der MRTvenc am Flussphantom

Um das MRT und die Auswertesoftware zu überprüfen, wurde vor dem eigentlichen Versuch eine Messreihe mit einem Flussphantom durchgeführt. Diese in-vitro Messungen sollten eine Abschätzung der Genauigkeit der eingesetzten Komponenten liefern, auf der der anschließende in-vivo Versuch am Schwein aufbaute.

Wegen dieser Logik der Versuchsabfolge werden die Kernaussagen, die aus den in-vitro Messreihe gewonnen wurden, in diesem Kapitel vorweg genommen. Die einzelnen Messwerte werden im Detail in Kapitel 4.1 aufgeführt.

Um im Tierversuch auf die Ergebnisse des in-vitro Versuchs aufbauen zu können, wurden die Strömungsgeschwindigkeiten, die Viskosität und die

Lumina des Phantoms so gewählt, dass es die Bedingungen in der Pulmonalarterie des Schweins im physiologischen wie im pathologischen Bereich widerspiegelt. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in diesem Modell eine konstante Strömung untersucht wurde. Ein Flussphantom, das pulsatilem Fluss erzeugt und damit die Verhältnisse im Versuchstier besser abbildet, ist wesentlich aufwändiger in der Konstruktion, zusätzlich würde ein Triggersignal zu Beginn der Pulsationszyklus benötigt werden.

Um valide Messungen an Flussphantomen durchführen zu können, ist es notwendig, verlässliche und stabile Flussbedingungen herzustellen. Turbulenzen müssen vermieden werden, Ziel ist also ein laminares Flussverhalten. Für Flüssigkeiten stellt sich unter stationären Bedingungen und bei Reynoldszahlen unter 2000 ein laminarer Fluss ein. Dabei zeichnet sich stationärer Fluss durch eine über die Zeit konstante Flussgeschwindigkeit aus. Phantomversuche zeigten, dass für stationären Fluss, die Fehlertoleranz für eine Messung ohne Mittelung kleiner als 3% sein muss (Kuring et al., 2002).

Es sollte also in unserer Versuchsreihe am Phantom untersucht werden, ob die verwendete Flussmesstechnik dieser Messgenauigkeit genügt. Wenn dies der Fall war, sollte sie in den Tierversuchen im zweiten Teil Anwendung finden.

Um die Flussmessungen durchzuführen, wurden Kunststoffröhren in einem Gel eingebettet. Eine Kupplung diente dem Austausch der Kunststoffschläuche, also der Variation der Lumina. Die Röhren wurden kontinuierlich mit Wasser durchströmt, so dass ein stationärer, laminarer Fluss entstand.

Über das abgemessene Volumen, das pro Zeiteinheit durch die Röhren geflossen war und aufgefangen wurde, konnte unter Berücksichtigung des Röhrendurchmessers die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit berechnet werden (*wahrer Durchfluss*). Mit der MRTvenc wurde ein Flussvolumen als *gemessener Durchfluss* errechnet. Durch einen Vergleich beider Werte konnten Aussagen über die Messgenauigkeit des Verfahrens getroffen werden.

Während des Versuchs wurden zum einen die Röhrendurchmesser (Innendurchmesser 1.5mm, 2mm, 3mm, 4mm, 6mm, 10mm, 19mm und 25mm) variiert, zum anderen wurden verschiedenen Flussgeschwindigkeiten (21 cm/s bis 147,0 cm/s) und VENC-Einstellungen (100cm/s bis 300cm/s) überprüft. Durch den Einsatz unterschiedlicher Gradientenstärken (10mT/m, 20mT/m und

30mT/m) sollte deren Einfluss auf die Messung untersucht werden. Schließlich wurde eine Röhre mit 4mm Innendurchmesser von Flüssigkeiten unterschiedlicher Viskosität durchströmt, um zu erfahren, ob die Zähigkeit einer Flüssigkeit die Messgenauigkeit beeinflusst. Dieser Versuchsteil war insofern interessant, da die Fließeigenschaften von Blut stark von Parametern wie Gefäßdurchmesser, Flussgeschwindigkeit und Hämatokrit abhängen, also innerhalb des Körpers variabel sind. Die Flüssigkeiten unterschiedlicher Viskosität wurden durch Emulsionen aus Glycerin und Wasser hergestellt.

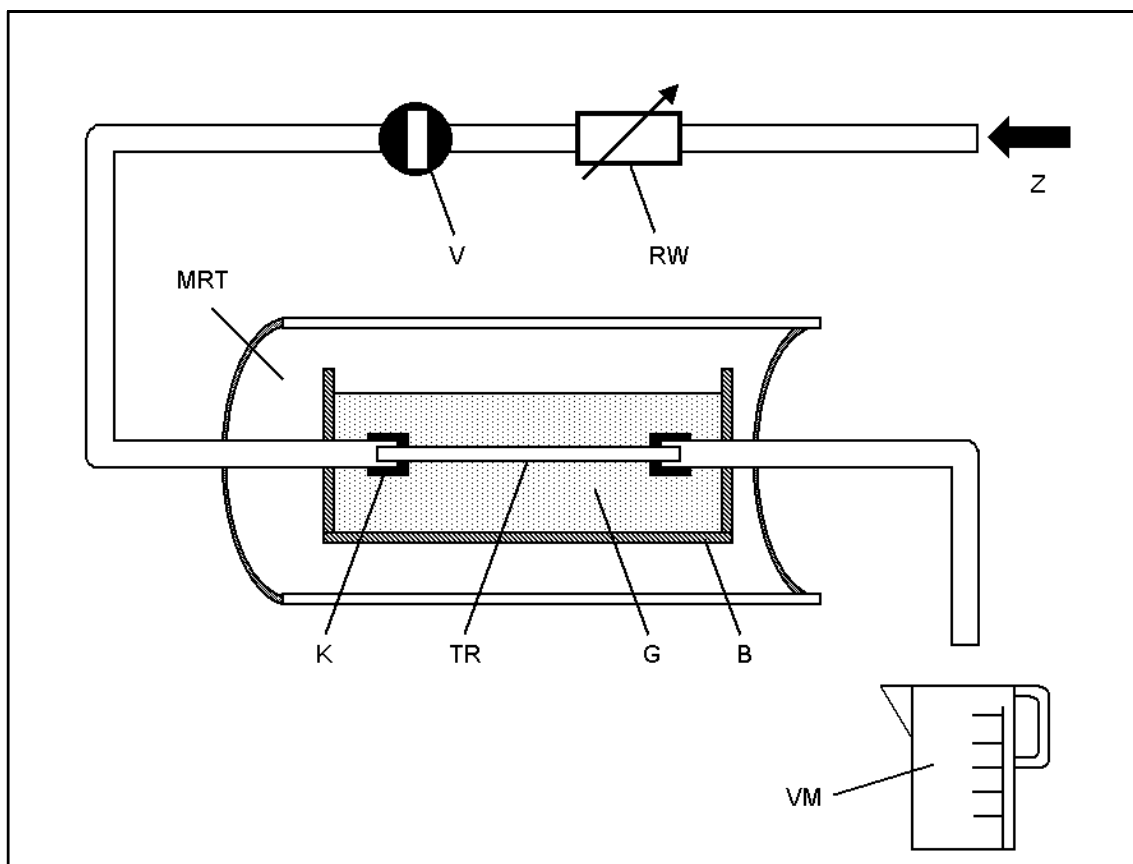


Abb. 3-2: Aufbau des vorgeschalteten Versuchs am Flussphantom bestehend aus: Zufluss (Z), regelbarem Widerstand (RW), Ventil (V), Kupplung (K), Teströhre (TR), Bassin (B), Gel (G), Volumenmessung (VM).

Die Abweichung zwischen den mittels MRTvenc gemessenen und den wahren Werten lag für alle untersuchten Kombinationen der oben aufgeführten physikalischen und technischen Parameter unter 3% (Mittelwert \pm Standardabweichung: $1.3\% \pm 0.8\%$, maximal: 2.9%, minimal: 0.4%). Die aufgetretenen Messfehler waren keine systemimmanenten Fehler, sondern

zufällige Abweichungen, deren Ursache im vergleichsweise starken Rauschen der Sequenz bestand. Die besprochenen Bedingungen für eine korrekte Messung wurden also erfüllt. Ausschließlich dann, wenn technische Parameter falsch eingestellt wurden - etwa ein zu niedriger VENC -, traten Abweichungen größer 3% auf.

3.3 Pulmonaldruckmessung am Schwein mittels MRTvenc

3.3.1 Vorbereitungen

3.3.1.1 Auswahl der Schweine

Aufgrund der Größenverhältnisse und der zu simulierenden Kreislaufveränderungen erfolgte dieser Tierversuch am Schwein. Der Tierversuchsantrag wurde vom zuständigen Regierungspräsidium für 15 Tiere genehmigt.

Verwendet wurden Schweine der Deutschen Landrasse ähnlichen Alters und Größe: Alle Schweine waren zwischen drei und vier Monaten alt und hatten eine Kopf-Rumpf-Länge zwischen 1.10m und 1.30m. Die Schweine waren männlich und kastriert. Die Tierhaltung erfolgte nach den Richtlinien der EU 86/609 bzw. der GV-Solas in Gruppen ohne Lichtregime und Klimatisierung. Als Futter wurde das Minipig-Granulat der Firma Ssniff (ssniff Mpig-H,4mm) verwendet.

3.3.1.2 Operation

3.3.1.2.1 Sedierung

Für die Prämedikation wurde den Schweinen intramuskulär mit 20mg/kg KG Ketamin, 2 mg/kg KG Xylazin und 0.5 mg/kg KG Midazolam verabreicht. Bei OP-Beginn wurden weitere 10 mg/kg KG Ketamin, 1 mg/kg KG Xylazin und 0.25 mg/kg KG Midazolam intravenös gegeben, ebenfalls zur Intubation. intraoperativ wurde der Narkose Buprenorphin in einer Dosierung von 0.005mg/kg KG intravenös hinzugefügt.

Es ist zu beachten, dass Ketamin, welches wegen der starken Reizung der Trachea während der Intubation und zur Implantation notwendig war, die pulmonale Hämodynamik beeinflusst. Ebenfalls kann es zu einem Anstieg von Herzfrequenz und systemischem Blutdruck kommen. Weiterhin kann Ketamin zu einer erhöhten Schallempfindlichkeit führen, welche bei den bis zu 115 dB(A) lauten Messesequenzen eine stressbedingten Veränderungen der Kreislaufsituation nach sich ziehen kann. Aus diesen Gründen wurde Ketamin nur perioperativ verwendet. Während der Messungen waren keine Restwirkungen des Medikaments zu erwarten, da sich Ketamin eine kurze biologische Halbwertszeit von etwa fünf Minuten hat.

Während der Messungen atmeten die Tiere spontan durch den offenen Tubus. Im Verlauf des Experiments wurden die Schweine nur sediert – eine Narkose war wegen der geringen Belastung der Tiere im Verlauf der Datenaufnahme nicht notwendig.

Die Sedierung wurde mit Midazolam über eine Perfusor gesteuerte intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von 1mg/kg KG/h aufrecht erhalten. Durch die permanente Applikation sollten mögliche unerwünschte Effekte der Medikation auf die zu untersuchende Hämodynamik gering gehalten werden. Ebenfalls sollte eine intermittierende Abflachung der Sedierung vermieden werden, welche zu erhöhter Lärmwahrnehmung führen würde und somit die Herzfrequenz stressbedingt steigern könnte.

Die durchschnittliche Gesamtzeit, gemessen von Narkoseeinleitung bis zum Ende der Messungen, betrug etwa 2.5 Stunden.

3.3.1.2.2 Operative Präparation

Ziel der Operation war es, allen Tieren Schleusen in die Arteria und Vena femoralis zu implantieren, um später den systemischen Druck überwachen und über einen Swan-Ganz- Katheter den pulmonalarteriellen Druck messen zu können. Hierzu wurden nach Narkoseeinleitung und Hautschnitt (Leistenschnitt) die Adduktoren und das neurovaskuläre Bündel stumpf präpariert, die bindegewebigen Trennschichten dargestellt.

Es folgte die Präparation beider Gefäße mit Implantation der Schleusen in Seldingertechnik. Die Schleusen wurden jeweils an der Muskulatur fixiert, die Schleusenansatzstücke verblieben nach der Hautnaht von außen zugänglich. Über den venösen Zugang wurde ein Swan-Ganz-Katheter mit dem Ziel der kontinuierlichen, präzisen Druckmessung in den Truncus pulmonalis vorgeschoben. Über die Schleuse in der Arteria femoralis wurde der systemische Blutdruck überwacht. Nach der Operation wurden die Tiere zum MRT-Gerät transportiert und dort gelagert.

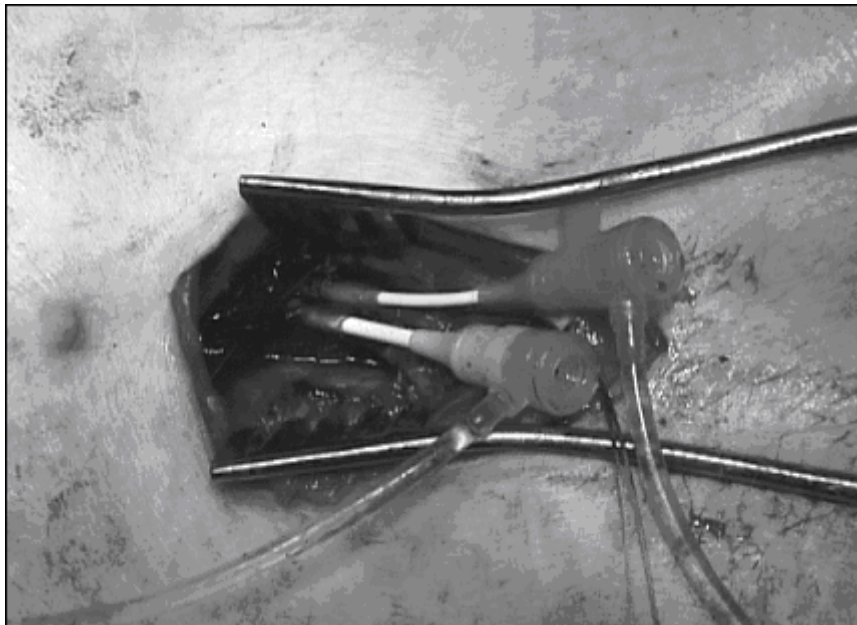


Abb. 3-3: Operative Präparation der Leistengefäße. Nach Hautschnitt und stumpfer Präparation wurde das neurovaskuläre Bündel dargestellt. In Seldingertechnik wurden Schleusen zur Erfassung der systemischen Kreislaufparameter (Arteria femoralis) und Kreislaufparameter im Truncus pulmonalis (Vena femoralis) mittels Pulmonalarterienkatheter implantiert.

3.3.2 Versuchsaufbau und -durchführung

3.3.2.1 MRT

Bei dem verwendeten MRT handelt es sich um ein Magnetom Sonata, Maestro Class (Siemens Medical Solutions, Erlangen), dessen Stärke des Hauptmagnetfelds 1.5 Tesla beträgt.

Das Gradientensystem dieses Gerätes hat bei einem Blickfeld („field of view“, FOV) von 400mm eine maximale Gradientenstärken von 40mT/m bei 200 T/m/s Anstiegssteilheit des Magnetfeldes („slew rate“) und Schaltzeiten von bis zu 200 μ s.

Es wurde eine zirkular polarisierte *phased array* Torso-Spule verwendet. Dabei handelt es sich um eine Spule, die aus aneinander gekoppelten kleineren Spulen besteht und mit dem Ziel eingesetzt wird, die Thoraxorgane mit einer höheren Ortsauflösung abbilden zu können.

Die Flussmessung wurde unter Zuhilfenahme einer True-FISP-Sequenz (True Fast Imaging in Steady state Precession) geplant und mit einer FLASH-Sequenz (Fast Low Angle SHot) mit zusätzlichem Phasenkontrast durchgeführt. Um die Auflösung zu erhöhen, wurde die Sequenz mit Hilfe eines EKG über die R-Zacke prospektiv getriggert. Aus jeweils fünf Aufnahmen mit gleichem Abstand zum Triggersignal wurde durch Mittelung eine Momentaufnahme erstellt.

Mit dieser Komponentenanzahl konnte - bei einer räumlichen Auflösung von 1.5mm mal 2mm und einer Schichtdicke von 5mm - eine zeitliche Auflösung von 9.6ms erreicht werden. Ein Herzzyklus eines Schweins wird somit bei einer Herzfrequenz von 80min⁻¹ in 78 Bildern aufgelöst.

3.3.2.2 Induktion der Pulmonal-arteriellen Hypertension

Da die untersuchte Druckbestimmung mittels MRTvenc auch jenseits der physiologischen Werte Anspruch auf Gültigkeit erlangen sollte, war es nötig, eine künstliche pulmonale Hypertension (PH) herbeizuführen.

Hierzu diene das Prostaglandin Thromboxan A₂ (TxA₂). Dieses zeichnet sich aus durch effektive vasokonstriktorische Effekte im kleinen Kreislauf bei vernachlässigbarer Wirkung auf den großen Kreislauf. Bei niedriger Dosierung wirkt TxA₂ nur auf die Arterien der Lungenstrombahn, bei höherer Dosis zeigt sich ebenfalls eine Wirkung auf venösen Gefäße. Von geringerer Bedeutung ist bei TxA₂ die Plättchenaggregation, die beispielsweise bei Thromboxan B stärker ausgeprägt ist. Die Wirkung von TxA₂ war wegen seiner kurzen, im Sekundenbereich liegenden Halbwertszeit während unserer Messungen gut steuerbar.

Um eine konstante Wirkung auf die arterielle Lungenstrombahn zu gewährleisten, wurde TxA₂ über eine Perfusor gesteuerte Dauerinfusion über die venöse Schleuse, jedoch am PAK vorbei, appliziert.

Um eine aussagekräftige Korrelationskurve zu erstellen, ist es sinnvoll, pro Schwein möglichst viele Druckstufen zu untersuchen. Im vorliegenden Versuch wurden pro Tier fünf Messungen angestrebt.

Die erste Datenaufnahme wurde unter nativen Bedingungen durchgeführt. Für die drei folgenden Messungen wurde durch TxA₂ (Dosierungen: 1. 0.075 µg/kg KG/min; 2. 0.100 µg/kg KG/min; 3. 0.125 µg/kg KG/min.) eine PH unterschiedlicher Stärke induziert. Dabei erfolgte die Datenakquisition erst, sobald sich nach Dosisanpassung ein konstanter pulmonalarterieller Mitteldruck einstellte. Abschließend wurde bei jedem Schwein eine fünfte Messung nach Beendigung der Infusion und Ablauf einer konstanten Erholungszeit durchgeführt.

3.3.2.3 Invasive Druckmessung

Die invasive Druckmessung diene zum einen der Überwachung der Kreislauffunktionen des Tieres (arterielle Schleuse), zum anderen der Bestimmung des Referenzdruckes im Truncus pulmonalis (venöse Schleuse). Die Druckbestimmung wurden unter Verwendung eines MRT-geeigneten Überwachungsgerätes (OmniTrak 7000, In Vivo Research, Inc.) durchgeführt. Dieses Gerät diene auch als EKG-Trigger für das MRT. Während der Flussmessungen wurden die systemischen und die pulmonal-arteriellen Werte -

jeweils systolische, diastolische Druckwerte und Mitteldrücke- aufgezeichnet. Später wurde zu jedem Parameter ein Durchschnittswert ermittelt und dokumentiert.

3.3.3 Datenauswertung

Bei der Datenerhebung entstehen, wie in 2.1.2.2 erwähnt, drei Datensätze: die Datei der rephasierten Bilder, der Magnituden-Bilder und der Phasen-Bilder. Zur Auswertung der Flussdaten werden diese Dateien einer Auswertesoftware (ARGUS, Siemens Medical Solutions, Erlangen) zugeführt. Die Datensätze sind daraufhin dem Nutzer im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) zur Weiterverarbeitung zugänglich.

Zu jeder Momentaufnahme einer Messung musste die zugehörige Flussinformation berechnet werden. Aus der zeitlichen Reihung der Flussinformationen ergab sich das Flussprofil aus dem für jede Messung die Akzelerationszeit bestimmt werden konnte. So sollten am Ende der Versuche zu jedem Versuchstier fünf verschiedene Akzelerationszeiten (zu jeder Druckstufe eine) vorliegen.

Um in einem ersten Schritt von der Momentaufnahme zur zugehörigen Flussgeschwindigkeit zu gelangen, mussten die Flussinformationen des Phasenbildes näher untersucht werden. Dabei war die von der Wand des Truncus pulmonalis eingeschriebene Fläche von besonderem Interesse. Jedes Pixels dieser Fläche repräsentiert eine Flussgeschwindigkeit, codiert als Grauwert. Es handelt sich hierbei eigentlich um eine relative Geschwindigkeitsangabe, da jede Helligkeitsstufe einem Bruchteil des VENC, der maximal messbaren Geschwindigkeit, entspricht. Nun musste aus den punktuellen Geschwindigkeitsinformationen, repräsentiert durch die einzelnen Pixel, die mittlere Flussgeschwindigkeit berechnet werden. Es wurde also über die Werte der Querschnittsfläche das arithmetische Mittel gebildet.

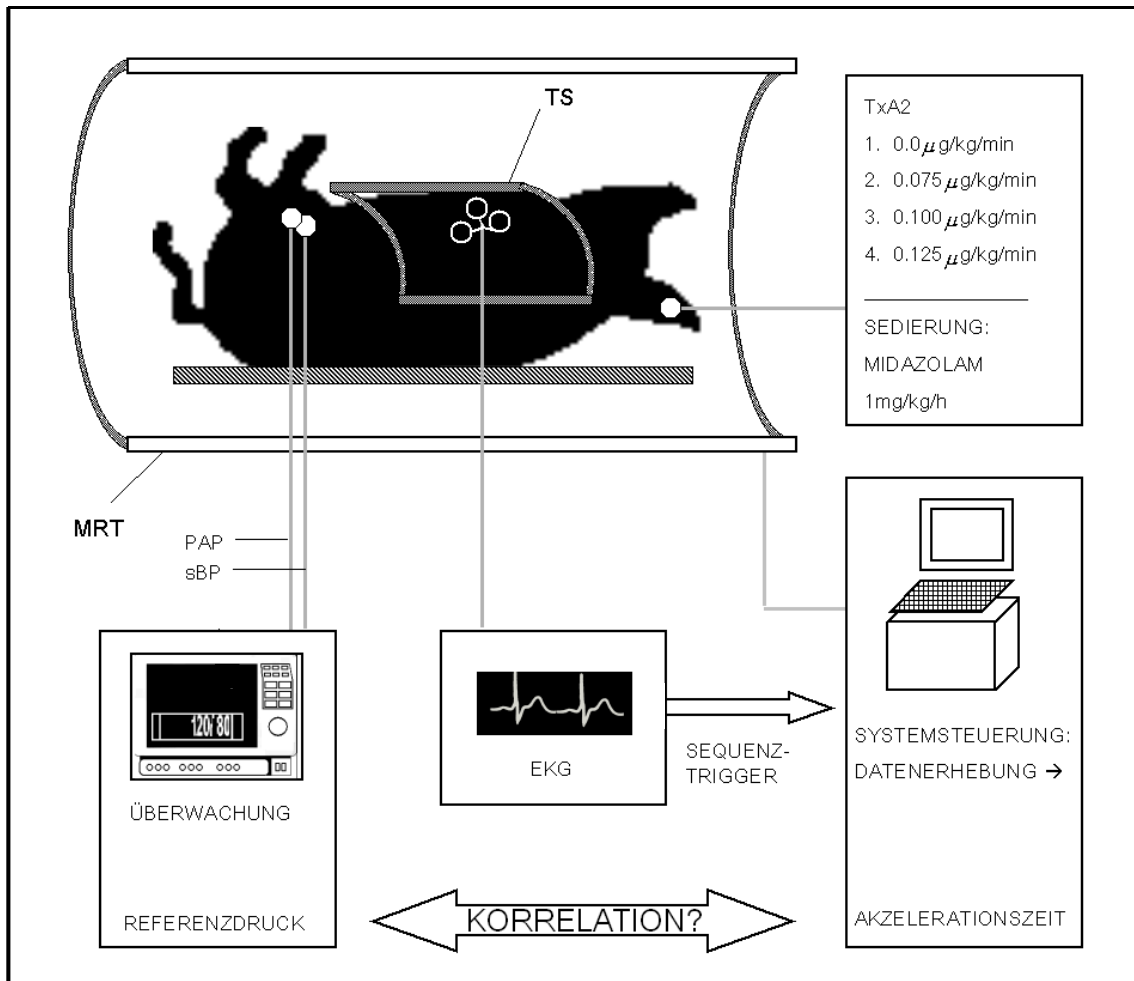


Abb. 3-4: Versuchsaufbau. Am sedierten Schwein wird mittels Thromboxan A2 (TxA2) eine pulmonale Hypertension unterschiedlicher Schweregrade induziert. Der mittlere pulmonal-arterielle Druck (PAP) wird über die venöse Schleuse mittels Pulmonalkatheter als Referenzdruck aufgenommen. Der Überwachung des systemischen Blutdrucks (sBP) und der Sauerstoffsättigung dient eine arterielle, inguinal implantierte Schleuse. Die Messequenz wird über einen EKG gesteuerten Sequenztrigger gestartet, die Aufnahme der Daten am MRT erfolgt über eine Thoraxspule (TS). Nach Auswertung der Flussdaten wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Akzelerationszeiten und Referenzdrücken besteht.

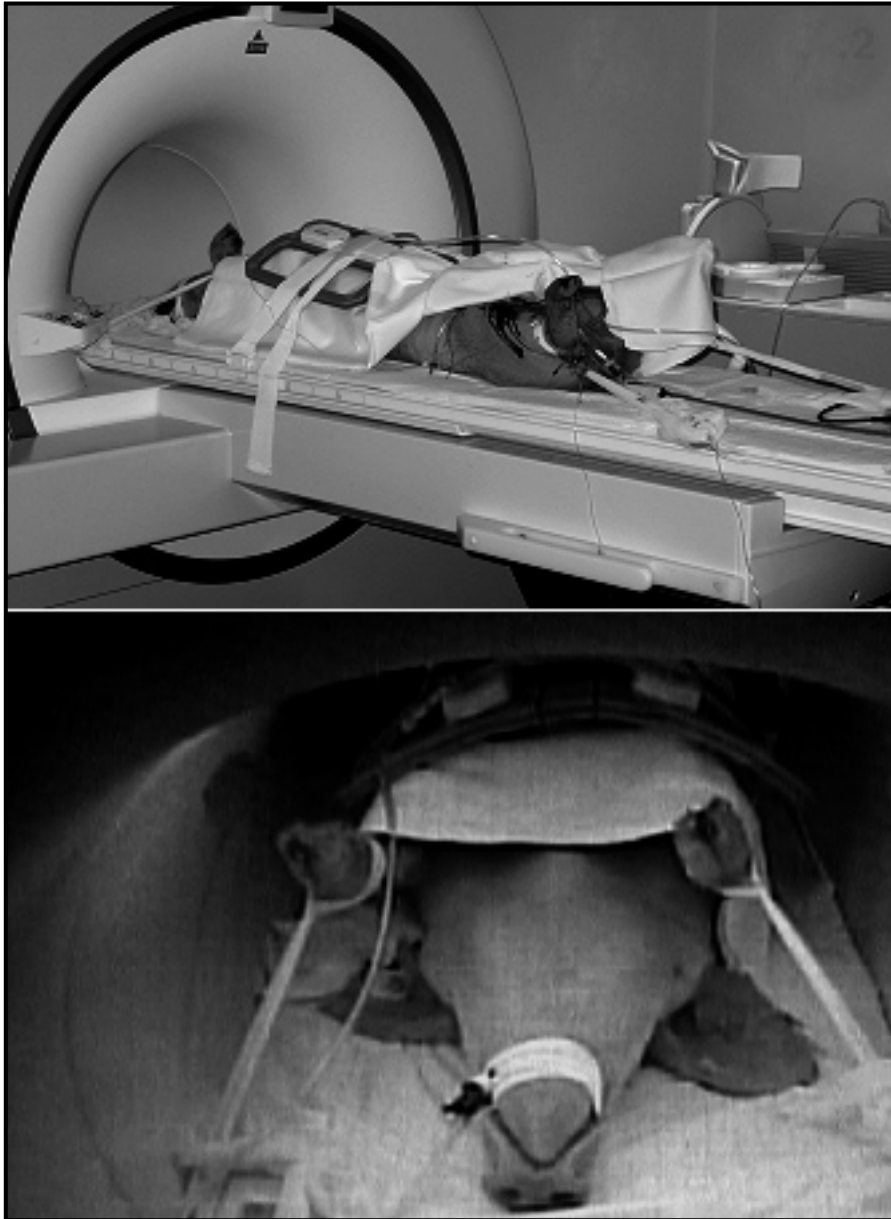


Abb. 3-5: Versuchsaufbau. Während der Messung befindet sich das Schwein in fixierter Rückenlage, wobei der Kopf in Richtung Gerät zeigt (head first, supine). Ein Tubus sichert die Atemwege.

Aufgabe des Nutzers war die Markierung der Querschnittsfläche als ‚Region Of Interest‘ (ROI), die nur manuell, nicht aber durch ARGUS definiert werden konnte. Während bei den Messungen am Phantom ein einfaches Kopieren der ROI von einem Bild in alle weiteren Bilder der Messung möglich war, kam dieses Vorgehen für die Versuche am Schwein nicht in Frage. Zum einen bewegt sich der Truncus pulmonalis im Verlauf der Herzaktion durch Kontraktion der Herzkammern, zum anderen kommt es durch die Druckschwankungen innerhalb des Herzzyklus‘ zu erheblichen Schwankungen der Querschnittsfläche des Gefäßes. Auch die automatische Segmentation der Bilder, der von ARGUS mitgeführten Bilderkennung war nicht ausreichend, da diese nur bei hohem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (signal/noise, S/N) zuverlässig arbeitet: Bei der in unserem Experiment verwendeten zeitlich hochauflösenden Messung stimmte die automatisch festgestellte Querschnittsfläche nicht mit den realen Strukturen überein.

So mussten beispielsweise bei einer Herzzykluszeit von 750ms bei der zeitlichen Auflösung der Sequenz von 9.6ms 78 Bilder pro Messung einzeln von Hand segmentiert werden. Sinnvoll war es, die Segmentation an den rephasierten Bildern vorzunehmen, da hier die anatomischen Strukturen gut zu erkennen waren. Anschließend wurden die ROIs in die anderen Datensätze zu kopieren. Dabei war darauf zu achten, dass die Markierung der ROI stets genau auf der Wand des Truncus pulmonalis lag, so dass weder Über- noch Unterschätzungen auftraten: In unmittelbarer anatomischen Nähe zum Truncus Pulmonalis befinden sich die Perikardumschlagfalten, deren Flüssigkeitsfüllung während der Herzaktion in Bewegung gerät. Ebenfalls produzieren die Aorta und das Lungenparenchym Flussinformationen, die zu Fehlern führen können. Der nächste Schritt bestand in der Zusammenstellung der mittleren Flusswerte zu einem Flussprofil, das den Verlauf des Flusses im Truncus pulmonalis während einer Herzaktion abbildet. Dieser Schritt wurde von der Software übernommen. In einem letzten Schritt wurde die Akzelerationszeit, definiert als die Zeit, welche den Beginn der Austreibungsphase vom Erreichen des maximalen Flusses trennt, im Flussprofil der einzelnen Messungen abgelesen und den Referenzwerten gegenübergestellt, die durch die invasive Druckmessung gewonnen wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Validierung der Messtechnik am Flussphantom

Bevor die modifizierte Flussmessungstechnik im Tierversuch angewendet wurde, erfolgte ihre Validierung an einem nicht pulsatilen Strömungsphantom. Wie in Kapitel 3.2 bereits vorweggenommen worden ist, lag der Messfehler der Flussmessung bei allen Einzelmessungen am Phantom unter 3%. Folglich lagen auch alle Mittelwerte der Einzelmessungen unter 3%. Da somit am Phantom die technischen Voraussetzungen, die für eine korrekte Flussmessung erforderlich sind, erfüllt wurden, konnte hierauf der zweite Versuchsteil am Tier aufbauen.

An dieser Stelle sollen die Ergebnisse der Flussmessungen am Strömungsmodell dargestellt werden. Aus Gründen der Übersicht werden jedoch nur die Mittelungen der Einzelmessungen, die Standardabweichung und Extrema der Abweichungen angegeben.

Die folgenden Tabellen sollen einen Überblick darüber geben, wie sich die abhängige Variable Messgenauigkeit von den zu untersuchenden veränderlichen Größen - Röhreninnendurchmesser, Flussgeschwindigkeit, Viskosität, VENC und Gradientenstärke - verhält. Die Messgenauigkeit einer Einzelmessung soll als der Quotient aus der am MRT gemessenen und der Referenz-Flussgeschwindigkeit (Fluss MRT, Fluss R) angegeben werden. Da bei jeder Einstellung bis zu acht Messungen durchgeführt wurden, wird die Menge der Quotienten, die sich aus den Einzelmessungen ergeben, in Form des arithmetischen Mittels und der Standardabweichungen (StaAbw) verkürzt angegeben. Zusätzlich wird für jede Einstellung die betragsmäßig maximale Abweichung (maxAbw) des gemessenen Flusses vom wahren Fluss angegeben. Anhand dieser maximal abweichenden Einzelmessung soll veranschaulicht werden, dass auch die Einzelwerte die Dreiprozentmarke nicht überschritten haben.

Durchmesser Röhre [mm]	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
1,5	99,60	1,43	2,78
2,0	100,70	2,07	2,92
3,0	101,11	1,47	2,15
4,0	99,40	0,41	1,19
6,0	100,53	1,71	2,51
10,0	101,88	0,61	2,43
16,0	99,77	1,29	2,05
19,0	100,69	1,50	2,60
25,0	99,49	0,66	1,37

Tab. 4-1: Messgenauigkeit in Abhängigkeit des Röhreninnendurchmessers. Für Diameter, die im Bereich physiologischer Arterien Durchmesser des Schweins liegen, betrug der Messfehler der Mittelungen und Einzelmessungen weniger als 3%.

VENC [cm/s]	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
100	99,17	0,36	1,96
150	99,75	1,50	2,78
250	101,58	1,05	2,60
300	99,94	1,83	2,92

Tab. 4-2: Messgenauigkeit in Abhängigkeit des VENC. Für alle Einstellungen lieferte die Flussmesstechnik ein Ergebnis im geforderten Bereich (Messfehler<=3%). Dies gilt sowohl für die Mittelungen als auch für die Einzelmessungen.

Fluss 2 / VENC Intervall, [%]	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
[14,67; 20,00 [99,60	1,43	2,78
[20,00; 30,00 [99,90	1,61	2,92
[30,00; 40,00 [100,23	1,33	2,15
[40,00; 50,00 [100,36	1,70	2,60
[50,00; 58,81]	100,09	1,29	2,03

Tab. 4-3: Wird der VENC – die erwartete maximale Flussgeschwindigkeit - zu hoch eingeschätzt, so können Messfehler entstehen. Die relative Flussgeschwindigkeit gibt an, wie groß die ‚wahre‘ Flussgeschwindigkeit im Verhältnis zum VENC ist. Aus der ersten Zeile ergibt sich eine maximal siebenfache Überschätzung des VENC. Messfehler größer als 3% treten dennoch bei keiner Einzelmessung auf.

Viskosität [Pa*s]	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
1,00	99,40	0,41	1,19
2,50	99,93	0,88	1,25
4,00	100,00	0,80	1,93

Tab. 4-4: Messgenauigkeit in Abhängigkeit der Viskosität der durchströmenden Flüssigkeit. Die Messung am Flussphantom zeigt, dass der Messfehler bei Viskositäten im Bereich von 1,00 Pa*s und 4,00 Pa*s stets kleiner 3% bleibt. Da die Viskosität des Blutes in arteriellen Gefäßen innerhalb des untersuchten Bereiches liegt, ist im Tierversuch nicht mit einer Verzerrung der Messwerte durch veränderte Viskosität zu rechnen.

Gradientenstärke	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
Whisper	101,09	1,16	2,25
Normal	100,70	1,70	2,05
Fast	99,64	1,27	1,29

Tab. 4-5: Messgenauigkeit in Abhängigkeit der Gradientenstärke. Der Messfehler der Mittelungen und Einzelmessungen beträgt weniger als 3%.

Fluss 1 Intervall, [cm/s]	arith. Mittel aus (Fluss MRT/Fluss R) [%]	StaAbw	maxAbw [Betrag, %]
[20,97; 30,00 [99,14	1,42	2,78
[30,00; 45,00 [100,42	1,09	1,64
[45,00; 85,00 [99,87	1,11	2,92
[85,00; 125,00 [101,54	1,29	2,43
[125,00; 140,00 [101,70	0,60	2,05
[140,00; 147,00]	98,74	2,08	2,05

Tab. 4-6 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung zur Messgenauigkeit in Abhängigkeit der Flussgeschwindigkeit. Der untersuchte Bereich der Flussgeschwindigkeit deckt die zu erwartenden physiologische Strömungsgeschwindigkeiten in der Arteria pulmonalis ab. Der Messfehler der Mittelungen und Einzelmessungen beträgt weniger als 3%.

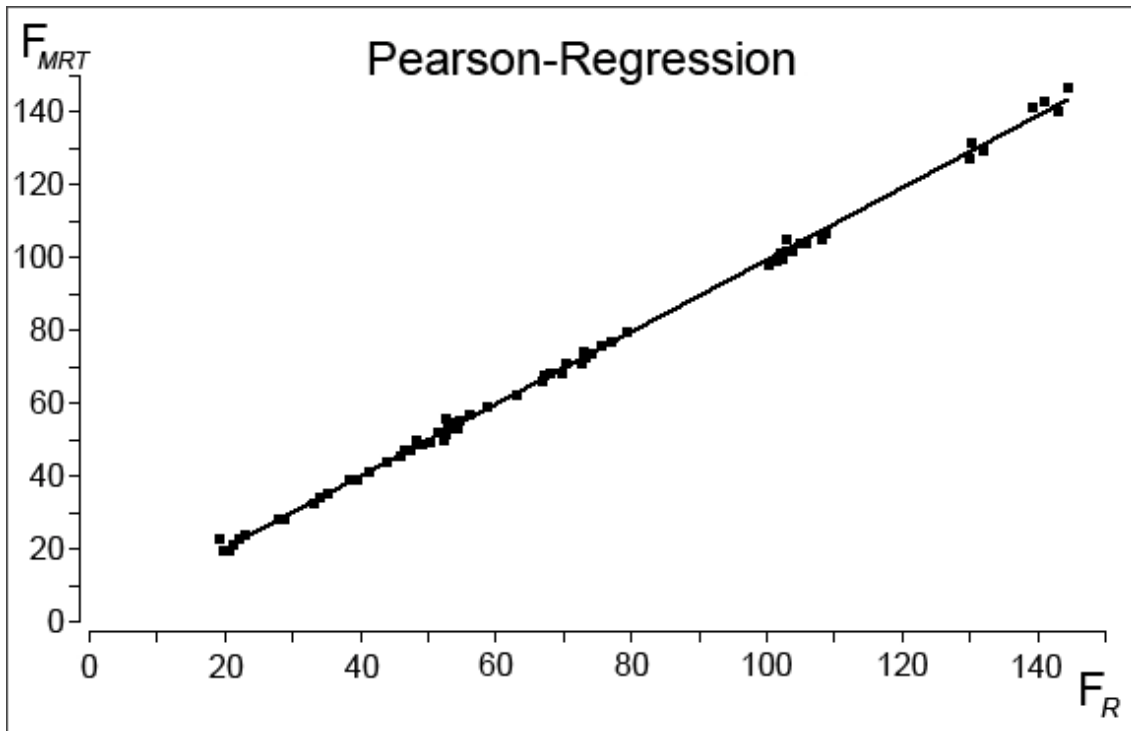


Abbildung 4-1 zeigt die Regressionsgerade der durch die MRTvenc-Daten geschätzten Werte für den ‚gemessenen Flussgeschwindigkeit‘ (F_{MRT}) auf die Referenzwerte (F_R).

Die Genauigkeit der Messtechnik lässt sich anhand der Pearson-Regression verdeutlichen. Die Regressionsgerade entspricht der Funktion

$$F_{MRT} \text{ [cm/s]} = c \text{ [cm/s]} + b \cdot F_R \text{ [cm/s]}.$$

Dabei bezeichnet F_{MRT} den wahren Fluss, F_R den mit dem MRT gemessenen Fluss. Der konstante Achsenabschnitt c beträgt 0.5046cm/s, der Regressionskoeffizient b 0.9888. Es zeigte sich eine hochsignifikante Übereinstimmung ($p < 10^{-6}$), das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0.9801 und 0.9976.

Die aus den Versuchen am Flussphantom gewonnenen Werte unterstreichen die Genauigkeit der Flussmessung am MRT. Der Messfehler jeder Einzelmessung lag stets unter 3%. Dies galt auch bei Variation der Faktoren Viskosität, Flussgeschwindigkeit, Röhrendurchmesser, Gradientenstärke und

VENC. Eine Änderung dieser Faktoren innerhalb des untersuchten Bereichs führte zu keiner nennenswerten Abnahme der Messgenauigkeit. Die untersuchten Bereiche waren so gewählt worden, dass sie die physiologischen Rahmenbedingungen an der Arteria pulmonalis des Schweins hinsichtlich Gefäßdurchmesser, Viskosität des Blutes und Flussgeschwindigkeit abbildeten. Da die Flussmesstechnik am Phantom unter diesen Rahmenbedingungen zuverlässige Messungen ermöglichte, konnte hierauf aufbauend die Messung an den Tieren erfolgen.

4.2 Ergebnisse des Tierversuchs

4.2.1 Rohdaten

Bei der Datenerhebung am MRT entstehen wie bereits in Kapitel 2.1.2.2 besprochen, drei Rohdatensätze: die rephasierten Bilder, die Magnituden-Bilder und die Phasen-Bilder. Diese drei Aufnahmen werden in konstanten zeitlichen Abständen angefertigt, entsprechend kann man jedem Messzeitpunkt ein solches Tripel zuordnen. Da die Aufnahmen in einem konstanten zeitlichen Abstand erstellt werden, ist die Größe des Datensatzes von der Herzzyklusdauer abhängig. Ohne Induktion einer pulmonalen Hypertonie wurden pro Datensatz durchschnittlich 56 Bilder aufgenommen, während nach Applikation von Tromboxan A2 im Mittel 10 Bilder weniger erhoben wurden: Der erhöhte Gefäßwiderstand unter Thromboxan hatte eine verkürzte Herzzyklusdauer zur Folge.

Parallel zu den MR-Flussdaten wurden über den Pulmonalkatheter ‚invasive‘ Druckdaten erhoben: Bei jedem Telexperiment wurde mehrfach der mittlere pulmonal-arterielle Druck gemessen, welcher später als Mittelwert den Flussdaten gegenüber gestellt werden sollte.

4.2.2 Datenbearbeitung

Die Datensätze werden dem Nutzer im DICOM-Format zur Weiterverarbeitung zugänglich gemacht. In unserem Fall wurde unter Zuhilfenahme der ARGUS-Software die Region of Interest (ROI) so eingezeichnet, dass der Querschnitt der Arteria pulmonalis im rephasierten, also strukturellen Bild gekennzeichnet wurde. Dies ist beispielhaft in Abb. 4-2 dargestellt. Diese Kennzeichnung musste zu jedem Aufnahmezeitpunkt durchgeführt werden. Anschließend wurden die ROIs der rephasierten Bilder in die beiden ‚funktionellen‘ Bildersätze, welche die Flussinformationen tragen, kopiert.

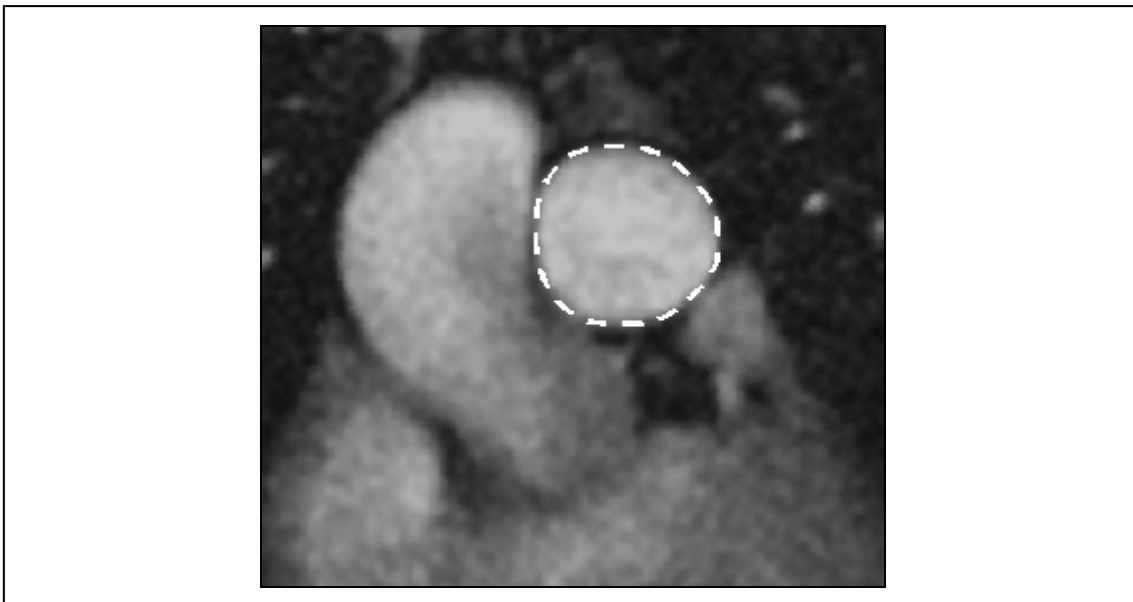


Abb. 4-2: Korrekt eingezeichnete ROI (Region of Interest) in einem rephasierten Bild.

Nachdem in jedem Bild eines Rohdatensatzes eine ROI markiert wurde, konnten die Flussdaten errechnet werden. Für unseren Versuch war die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit eines jeden Bildes interessant, weil hieraus in einem späteren Schritt die Akzelerationszeit berechnet werden konnte. Weiterhin war das Flussvolumen, die maximale Flussgeschwindigkeit, die von der ROI umschriebene Fläche sowie der Nettofluss zur qualitativen Bestimmung der Hypertonie interessant. Der Nettofluss entspricht der Summe aller ab dem Triggersignal aufgenommenen Flüsse. Exemplarisch wird ein Datensatz in Graphik 4.3 in tabellarischer Form abgebildet. Eine Darstellung der

über den Gefäßquerschnitt des Truncus pulmonalis gemittelten Flussgeschwindigkeit, aufgetragen gegen die Herzzykluszeit, findet sich beispielhaft in Abbildung 4-4. Zur Veranschaulichung der physiologischen Abläufe während des Herzzyklus wurde der zweiten Graphik ein EKG-Signal hinzugefügt. Dieses ist im Routinebetrieb jedoch in dieser Form nicht verfügbar.

Bild (Phase)	TZ [ms]	MFG [cm/s]	V _{max} [cm/s]	Fläche [cm ²]	Fluss [ml/s]	Nettofluss [ml]
1	10	4,06	16,88	3,14	12,74	0,025
			.			
			.			
			.			
45	427,50	2,85	18,15	3,17	9,04	73,174
46	437,50	3,37	25,07	3,60	12,12	73,279
47	445,00	4,96	21,14	3,55	17,61	73,391
48	455,00	5,57	20,06	3,38	18,84	73,573
49	465,00	7,57	20,00	3,28	24,81	73,791
50	475,00	7,84	21,26	3,62	28,37	74,057
51	485,00	10,18	25,26	3,48	35,40	74,376
52	492,50	10,45	27,04	3,16	33,04	74,633
53	502,50	11,19	30,28	3,61	40,44	75,020
54	512,50	10,86	25,52	3,61	39,16	75,398
55	522,50	11,46	27,17	3,43	39,28	75,790
			.			
			.			
			.			
84	797,50	15,70	31,42	2,81	44,14	82,221

Abb. 4-3 : Auszug aus einem Flussdatensatz wie er von der ARGUS Software zur Verfügung gestellt wird. Die Spalten führen von links nach rechts Informationen zu Bildnummer, Zeitpunkt der Messung, mittlerer (MFG) und maximaler Flussgeschwindigkeit (Vmax) umschriebener Fläche, Volumenstrom und Nettofluss.

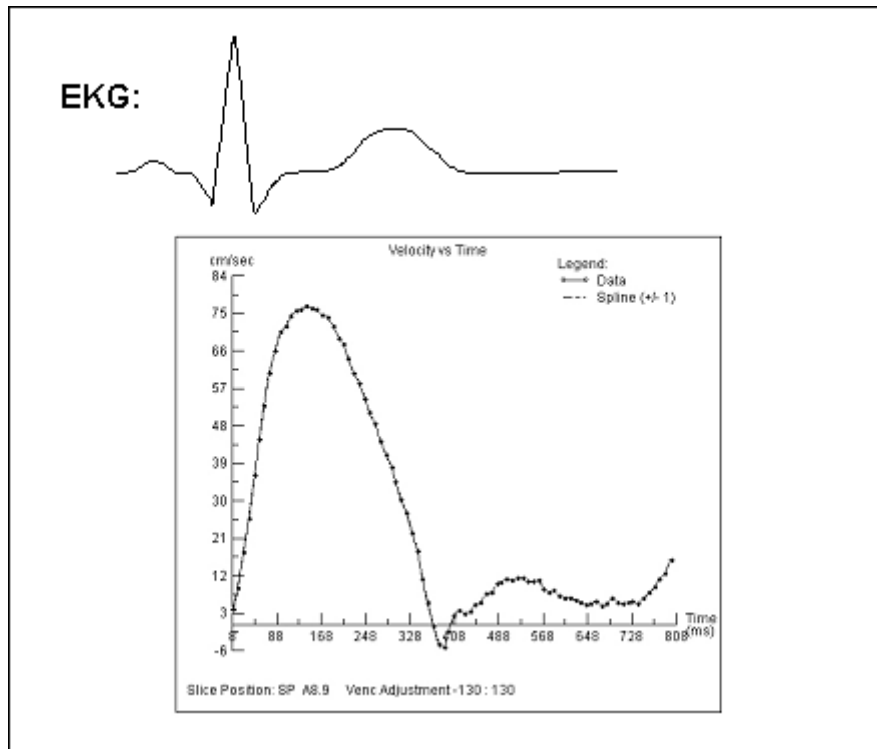


Abb. 4-4: Beispielhafte Darstellung der über den Gefäßquerschnitt des TP gemittelten Flussgeschwindigkeit, aufgetragen gegen die Herzzykluszeit.

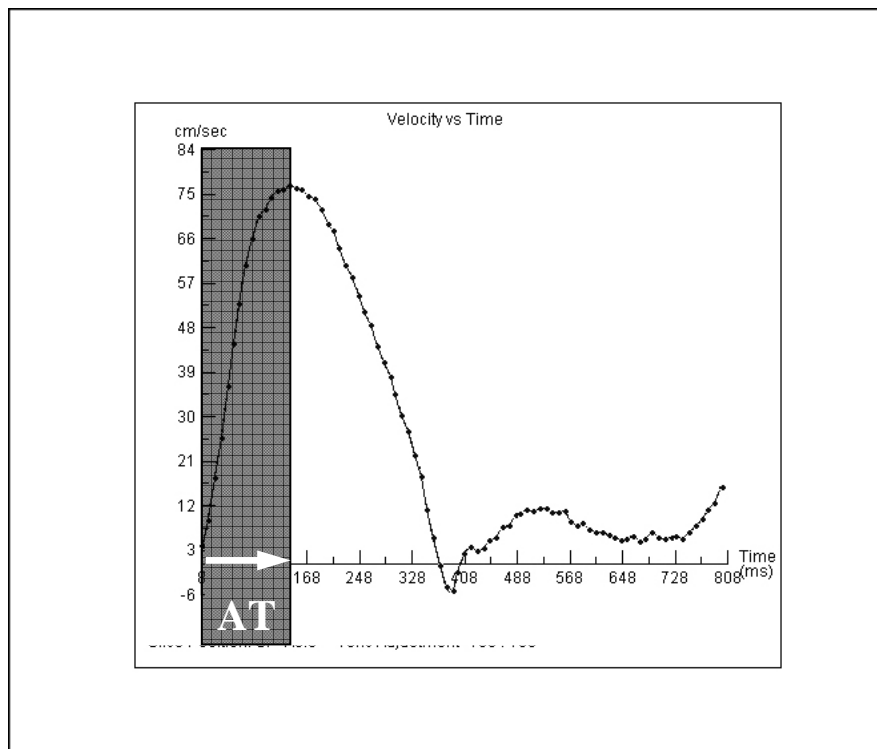


Abb. 4-5: Die Akzelerationszeit ist definiert als der Zeitpunkt, an dem die Flussgeschwindigkeit ihr Maximum erreicht.

Als letzter Schritt wurde die Akzelerationszeit bestimmt. Diese ist der Zeitpunkt in der vorangehend besprochenen Kurve, an dem die Flussgeschwindigkeit ihr Maximum erreicht (Abb 4-5). Musste eine zweigipflige Kurve ausgewertet werden, so wurde der Mittelwert beider Zeitpunkte berechnet und als Akzelerationszeit angegeben.

Probleme ergaben sich, wenn die ROI nicht exakt den Querschnitt der Pulmonalarterie markierten. Dadurch entstand eine ‚vielzackige‘ Kurve, wie sie in Abb. 4-8 zu sehen ist. Die Abb. 4-8 bis 4-14 zeigen nach den untersuchten Tieren geordnet die gemittelte Flussgeschwindigkeit aufgetragen gegen die Herzzykluszeit. Dabei ist für jede Thromboxandosierung eine Kurve angegeben.

4.2.3 Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit

Mit zunehmender Thromboxandosis nimmt die maximale Flussgeschwindigkeit ab, der pulmonalarterielle Druck zu (Abb. 4-6). Dies lässt sich gut mit dem erhöhten Gefäßwiderstand erklären. Zusätzlich wird diese maximale Flussgeschwindigkeit schneller erreicht - die Akzelerationszeit verkürzt sich also (Abb. 4-7). Nachdem die Höchstdosis verabreicht wurde ist dieser Prozess rückläufig, dargestellt ist dies in der mit ‚recovery‘, also Erholung, gekennzeichneten Kurve. Bei hoher Dosierung ergibt sich zusätzlich ein zweiter ‚Wellenberg‘ oder ein Plateau, bevor die Flussgeschwindigkeit ihren Nullpunkt erreicht.

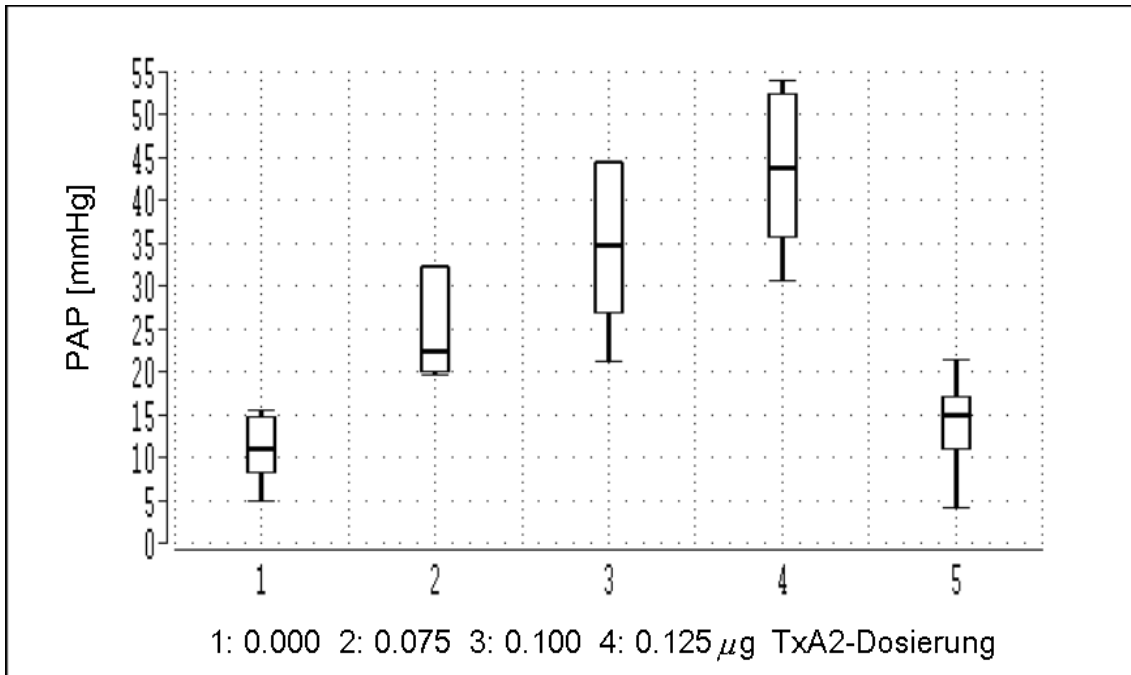


Abb. 4-6: Box-Plot Graphik mit Darstellung der Mediane und Quartilen. Abhängigkeit des mittleren invasiv gemessenen Druckes (MAD) im TP von der TxA2-Dosierung. Die Messung 5 fand mindestens 10 min nach Ende der TxA2-Infusion statt.

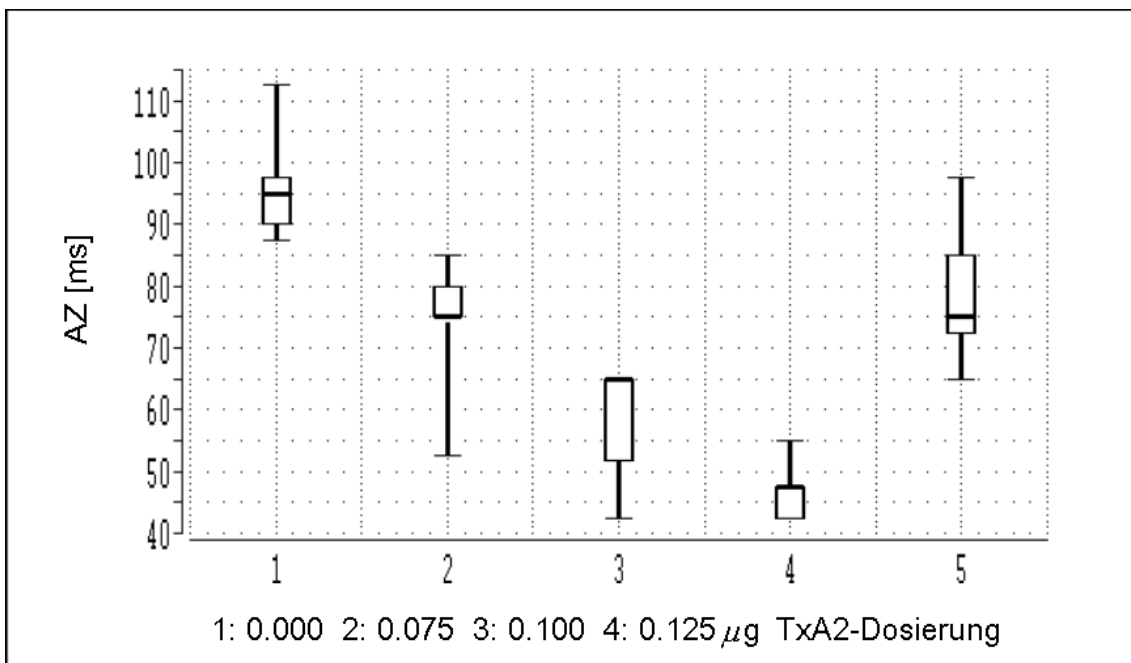


Abb. 4-7: Box-Plot Graphik mit Darstellung von Medianen und Quartilen. Zusammenhang zwischen der Akzelerationszeit (AZ) ermittelt im MRVenc und der TxA2-Dosierung. Die Messung 5 fand mindestens 10 min nach Ende der TxA2-Infusion statt und stellt somit einen Wert in der Erholungsphase dar.

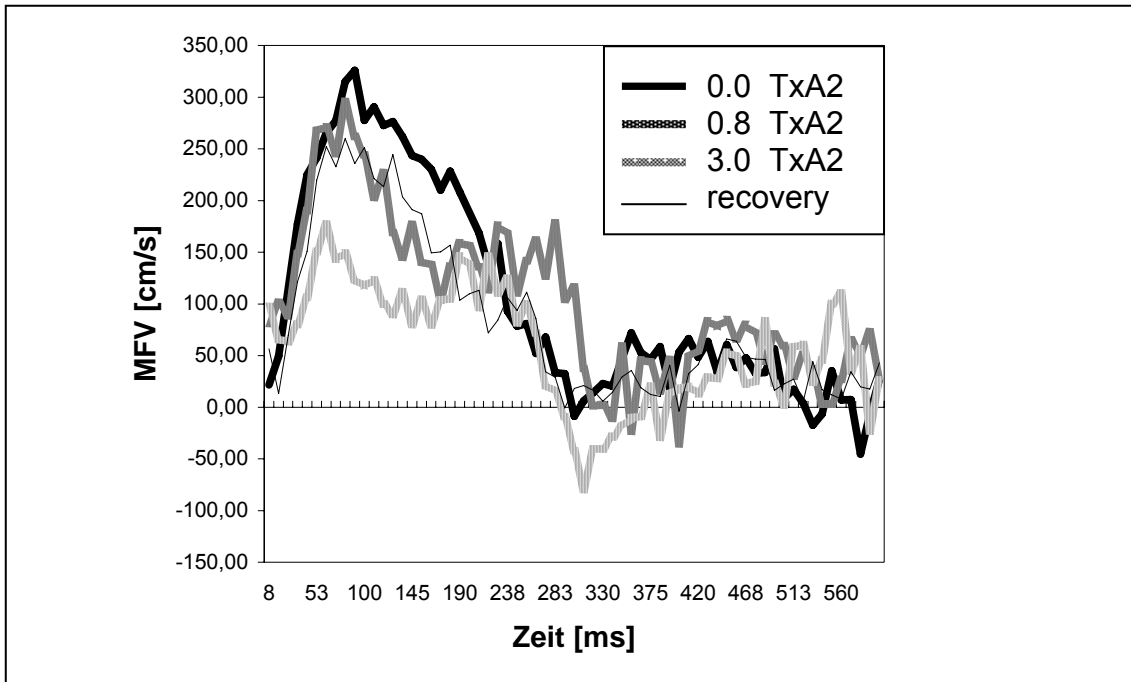


Abb. 4-8: Tier 1. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg . Ungenaue ROI-Segmentierung führte zum ‚zackigen‘ Kurvenverlauf.

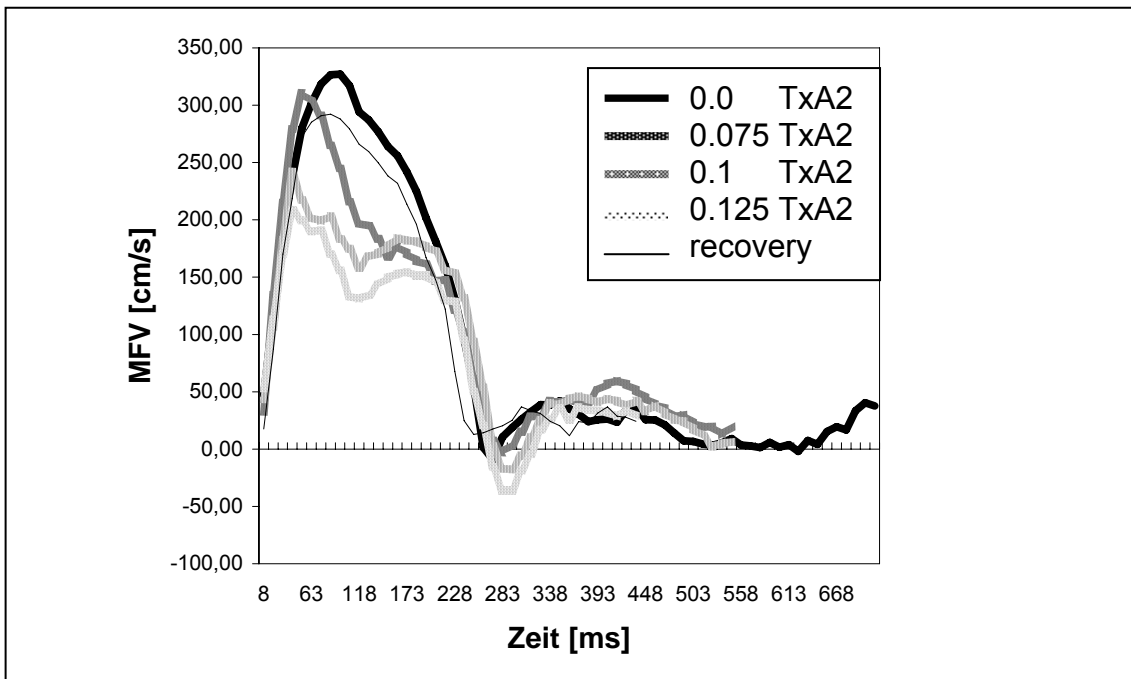


Abb. 4-9: Tier 2. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg . Gut zu erkennen ist neben der Abnahme der Akzelerationszeit die Plateaubildung bei steigender Thromboxandosierung.

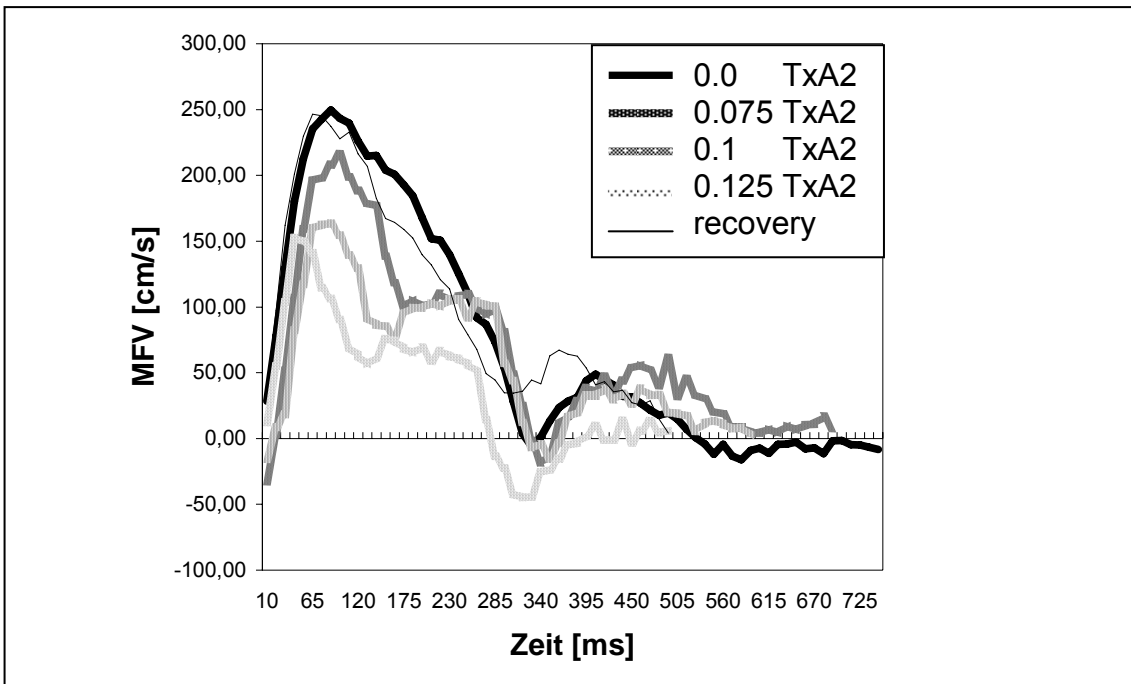


Abb. 4-10: Tier 3. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg .

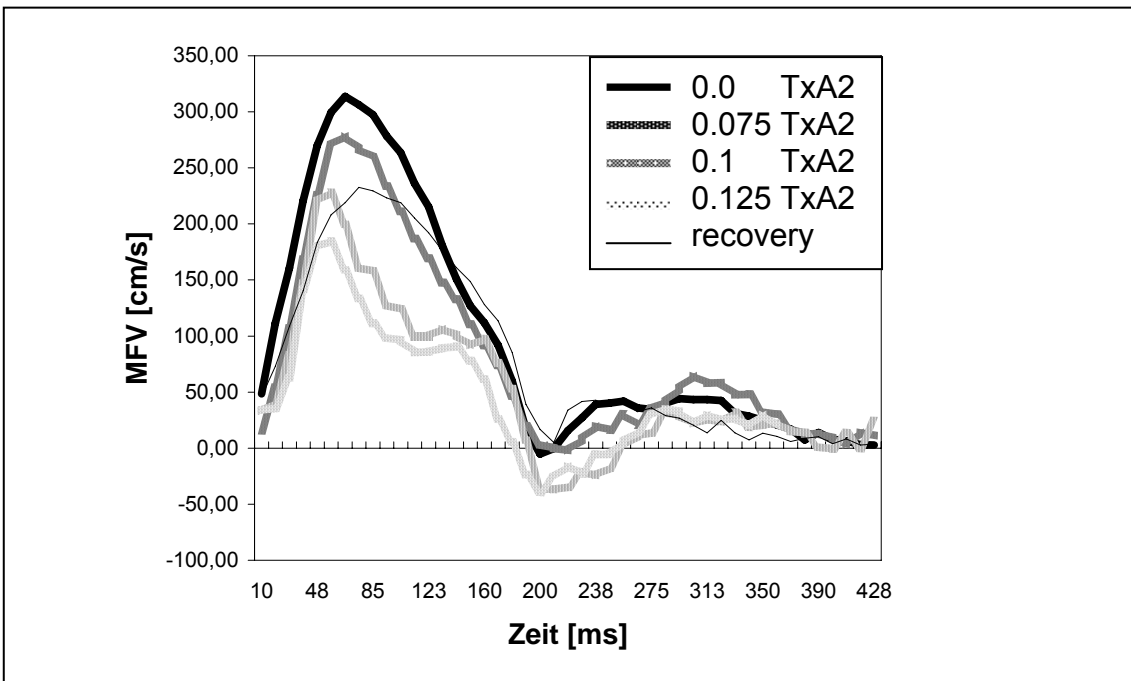


Abb. 4-11: Tier 4. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg .

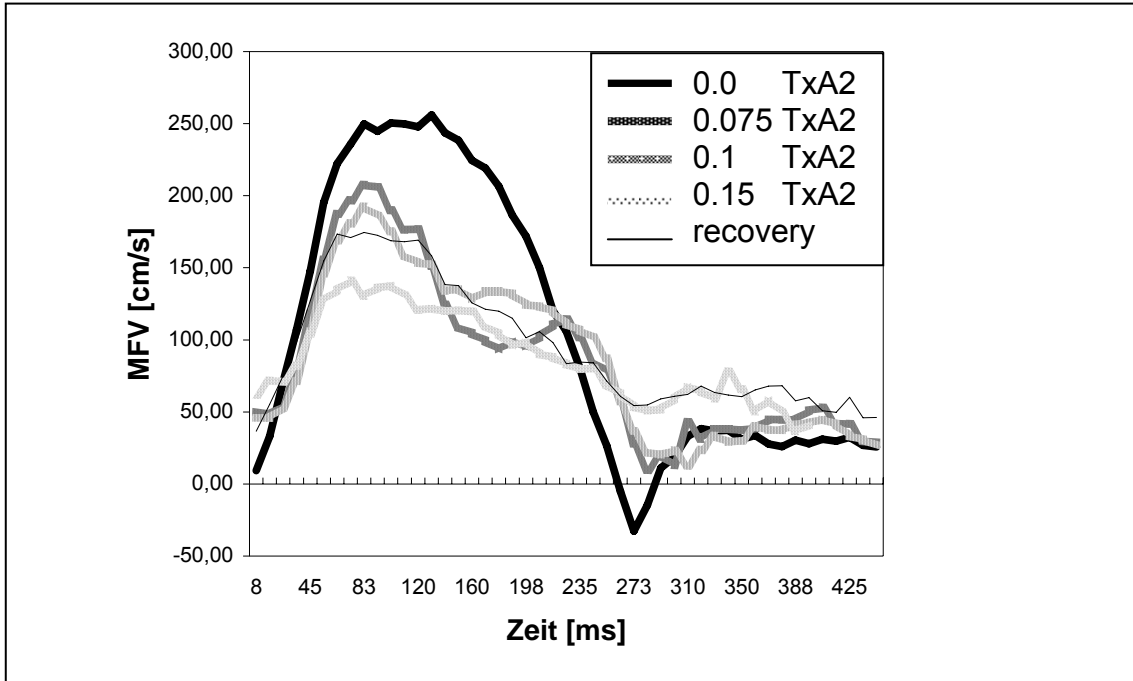


Abb. 4-12: Tier 5. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg .

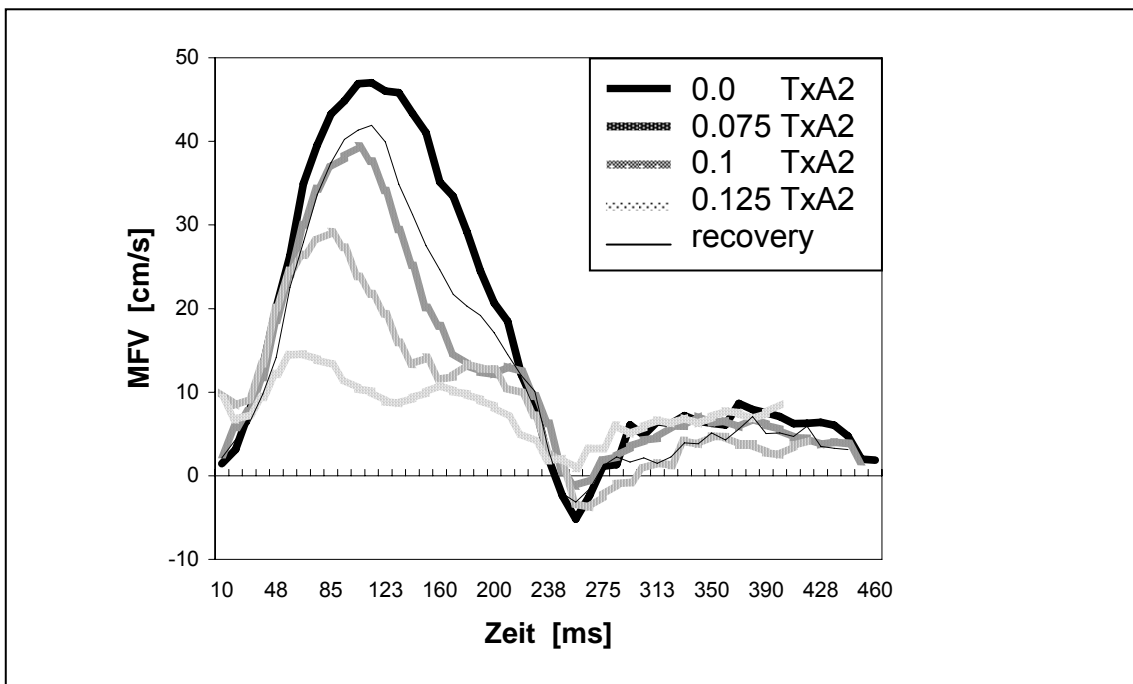


Abb. 4-13: Tier 6. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFV) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg . Gut zu erkennen ist die Abnahme von Akzelerationszeit und maximaler Flussgeschwindigkeit bei steigender Thromboxandosierung.

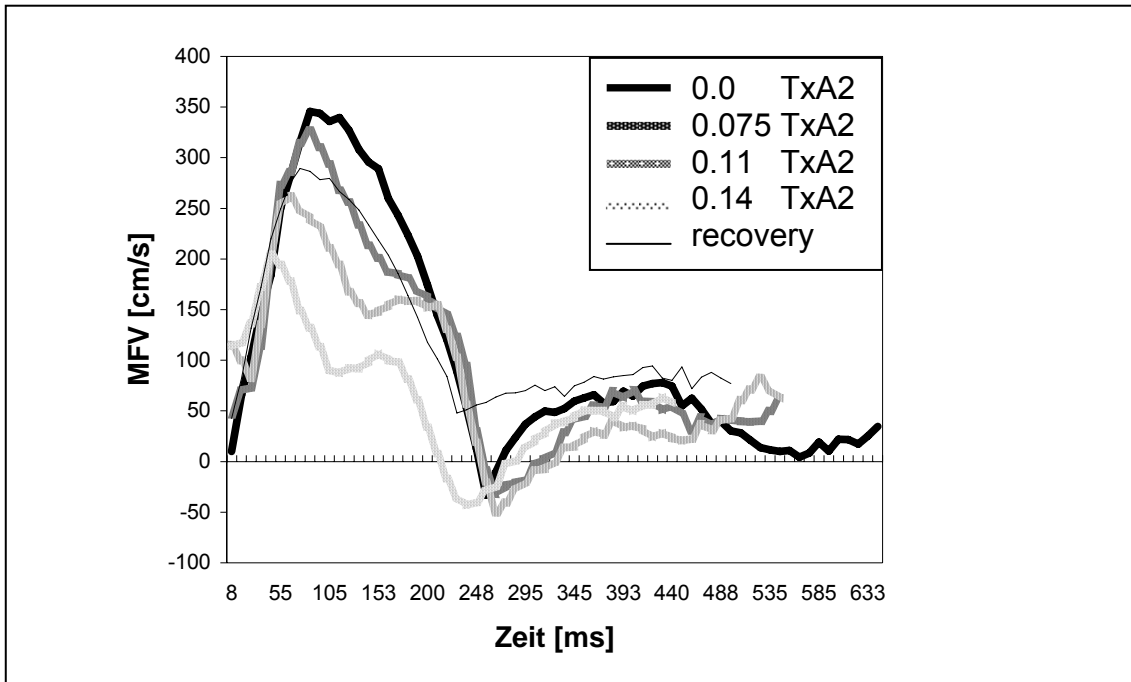


Abb. 4-14: Tier 7. Zeitlicher Verlauf der mittleren Flussgeschwindigkeit (MFG) in Abhängigkeit der Thromboxandosierung in μg . Gut zu erkennen ist die Abnahme von Akzelerationszeit, maximaler Flussgeschwindigkeit und Herzzyklusdauer bei steigender Thromboxandosierung.

4.2.4 Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit und pulmonal-arteriellem Druck

Als sieben Tiere untersucht worden waren, lagen insgesamt 34 Datenpaare, bestehend aus dem auf invasivem Wege erhobenen mittleren pulmonal-arteriellen Druck und der mittels MRvenc gemessenen Akzelerationszeit, vor: Bei einem Tier waren nicht fünf, sondern nur vier Messungen erfolgt.

Anhand dieser Daten erfolgte eine Zwischenauswertung. Die Prüfung auf Signifikanz und die Berechnung der Streuung der Ergebnisse wurde anhand einer Regressionsanalyse durchgeführt, in welcher die Größen mPAP und die mittels MRTvenc gemessenen Akzelerationszeit (AT) untersucht wurden (Tabelle 4-7). Dabei wurde für jedes Tier eine separate Regressionsanalyse durchgeführt.

Der Mittelwert der Regressionskoeffizienten lag bei -1.4069 ± 0.4675 . Um die Streuung der Werte zu überprüfen, wurden die einzelnen Regressionskoeffizienten einem Einstichproben t-Test unterzogen. Es zeigte sich mit $p=0.000209$ eine hochsignifikante Übereinstimmung, die Student's Prüfgröße t war gleich 7.9. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen -1.8393 und -0.9746 . Nach einer Überprüfung dieser Ergebnisse durch zwei unabhängige Statistiker (Dr. Hanns Ackermann, Zentrum für Informatik, Abteilung Biomathematik, Universität Frankfurt und Dr. Frank Bretz, Abteilung für Bioinformatik, Universität Hannover) wurde auf eine Fortsetzung der Versuche verzichtet, da eine Erhöhung der Anzahl der untersuchten Tiere mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu einer Änderung der Ergebnisse geführt hätte.

Tier	1	2	3	4	5	6	7
r	-11.896	-13.468	-0.9301	-0.8515	-18.089	-21.356	-15.860

Tabelle 4-7: Regressionsanalyse. Angegeben sind für die einzelnen Tiere die Regressionskoeffizienten r zwischen mPAP und AT.

Entsprechend der für die Echokardiographie am Menschen publizierten Korrelationsgleichung zwischen dem Druck und der Akzelerationszeit ($mPAP = 90 - 0.62 \times AT$, Dabestani et al, 1987) wurde über der Menge der 34 ermittelten Wertepaare $P_i=(AT_i, PAP_i)$ folgende Korrelation anhand der MRvenc ermittelt:

$$mPAP \text{ [mmHg]} = 72 \text{ [mmHg]} - 0.65 \text{ [mmHg} \cdot \text{ms}^{-1}] \cdot AT \text{ [ms]}; (r=0.87)$$

Eine genauere Vorhersage erhält man, wenn neben der Akzelerationszeit auch die mittlere Flussgeschwindigkeit in die Berechnung des PAP einbezogen wird. Die Linearkombination von Akzelerationszeit (AT) und mittlerer Flussgeschwindigkeit (MFV) ergab eine hohe Korrelation zum invasiv gemessenen Mitteldruck im Truncus pulmonalis:

$$\begin{aligned} \text{mPAP [mmHg]} = & 72 \text{ [mmHg]} \\ & - 0.50 \text{ [mmHg} \cdot \text{ms}^{-1}] \cdot \text{AT [ms]} \\ & - 0.28 \text{ [mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}] \cdot \text{MFV [cm} \cdot \text{s}^{-1}]; \\ & (r=0.90) \end{aligned}$$

Abb. 4-15 zeigt die Regressionsgerade, der Wertepaare aus einerseits den invasiv mittels Pulmonalkatheter ermittelten Druckwerten und andererseits der Druckwerte, die sich über die MR-Flussmessung und zweitgenannter Korrelationsgleichung ergeben.

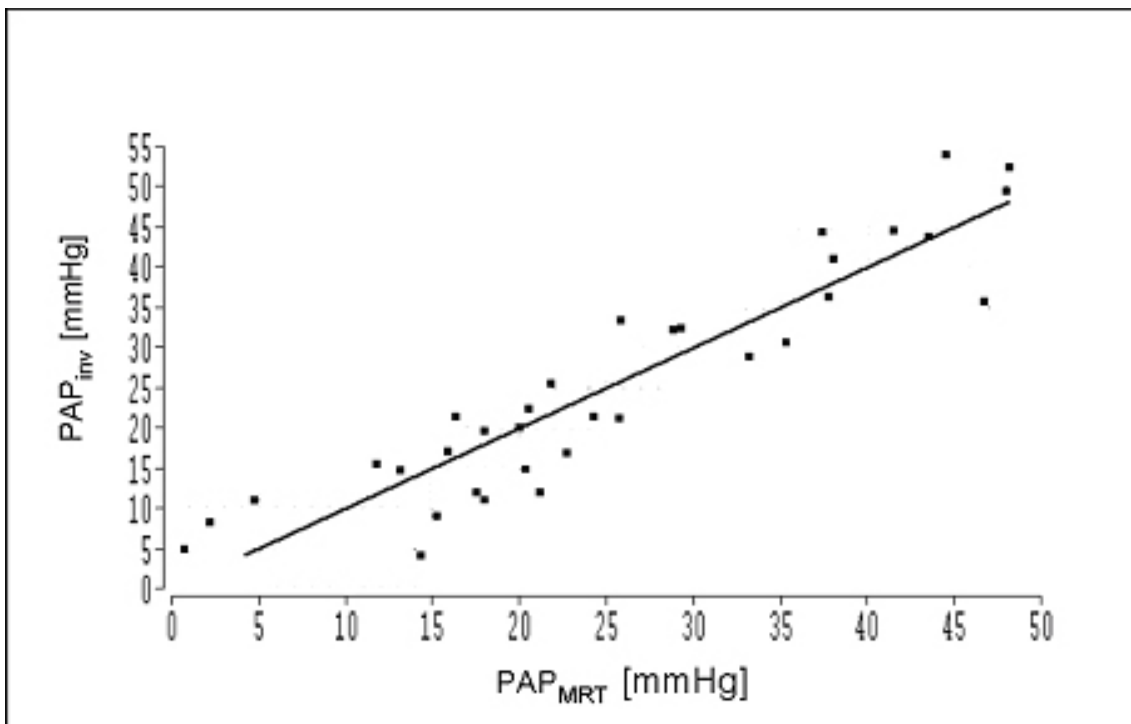


Abb. 4-15: Pearson Regression. Auf der Abszisse ist der Mitteldruck im TP (PAP_{MRT}) aufgetragen, welcher über die MR-Flussmessung und der im Text genannten Korrelationsgleichung ermittelt wurde. Die Ordinate führt die Ergebnisse der invasiven Druckmessung (PAP_{inv}). Der Regressionkoeffizient beträgt $r=0.9$.

5 Diskussion

Die sukzessive Einbindung der Fluss kodierenden Magnetresonanzmesstechnik in die klinische Anwendung, beginnend in den 80er Jahren, erschloss der Radiologie ein weites Spektrum diagnostischer Möglichkeiten (Nayler et al., 1986). Innerhalb der letzten 20 Jahre wurden die Fluss kodierenden Sequenzen kontinuierlich verbessert (Gatehouse et al., 2005), als wesentliche Schritte sind hierbei die Korrektur der Maxwell-Terme und die Reduktion von Wirbelströmen („eddy currents“) zu nennen (Bernstein et al., 1998). Neueste Entwicklungen bestehen in paralleler zeitlicher und räumlicher Datenaufnahme unter Ausnutzung von Korrelationen im vierdimensionalen Raum (k-t space) (Tsao et al., 2003, 2005). Unter anderem (Glockner et al., 2003; Varaprasathan et al., 2002), findet die Flussmesstechnik heutzutage Anwendung zur postoperativen Ermittlung des Herzzeitvolumens (HZV) und der Ejektionsfraktion (EF) (van Straten et al., 2004) zur Quantifizieren von Shunt-Volumina bei kongenitalen Herzfehlern (Rees et al., 1989; Esmaeili et al., 2006) sowie bei der Evaluation funktioneller Defizite der Herzklappen im Anschluss an echokardiografische Befunderhebung mit unklarem Ergebnis (Kroft et al., 2000).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit von MR-Flussmessungen zur Ermittlung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mean pulmonary artery pressure, mPAP) am Schwein zu untersuchen. Hierzu wurde die Kernspintomographie mit der etablierten Methode des Swan-Ganz-Katheters verglichen, welcher zur Referenzwertaufnahme diente. Anhand der durch die MRT gewonnenen Flussdaten konnte unter prospektiver EKG-Triggerung ein zeitlicher Flussverlauf dargestellt werden, der Grundlage der Druckbestimmung sein sollte. Die Akzelerationszeit, definiert als die Zeit zwischen Beginn der Auswurfphase und Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit, lag im Zentrum unserer Aufmerksamkeit, weil diese Größe in Echokardiographiestudien am Menschen bereits erfolgreich in Zusammenhang mit dem pulmonal-arteriellen Mitteldruck gebracht werden konnte (Dabestani et al., 1987). Da die MR-Technologie im Vergleich zur Echokardiographie eine genauere Flussmessung erlaubt, erwarteten wir eine

bessere Vorhersage des pulmonal-arteriellen Drucks anhand der MR-Flussdaten.

Die wesentlichen Aussagen dieser Studie sind die folgenden:

- (1) Der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP) des Schweins zeigt eine hohe Korrelation zu Akzelerationszeit ($r=0.87$) sowie zu einer Linearkombination aus Akzelerationszeit und maximaler Flussgeschwindigkeit ($r=0.90$). Unter Zuhilfenahme dieser Größen kann der Druck innerhalb der Truncus pulmonalis des Schweins abgeschätzt werden.
- (2) Hinsichtlich der Flusskurven zeigen sich in den MR-Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen Schweinen mit und ohne induzierter PAH. So findet man bei Tieren mit induzierter PAH einen geringeren maximalen Fluss, der innerhalb der Herzperiode früher als bei nativ gemessenen Tieren auftritt.

5.1 Studienübersicht

Betrachtet man das Spektrum der Veröffentlichungen, die im thematischen Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehen, so kann man drei Gruppen unterscheiden.

Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der anhand von funktionellen MR-Daten erhobenen Akzelerationszeit und dem pulmonalarteriellem Druck untersuchen, bilden die übersichtliche erste Gruppe. Die zweite Gruppe umfasst jene Arbeiten, die das Gebiet der pulmonalen Hypertonie ins Blickfeld der funktionellen MR-Messung rücken, ohne sich dabei der Akzelerationszeit zur Druckbestimmung zu bedienen. Veröffentlichungen der dritten Gruppe wiederum, die die Akzelerationszeit als Einflussgröße betrachten, haben nicht die Bestimmung des pulmonal-arteriellen Druckes zum Ziel.

Allen Arbeiten gemeinsam ist, dass Patienten untersucht wurden. Hierin besteht ein wichtiger Unterschied zur vorliegenden Arbeit, die am Tiermodell durchgeführt wurde.

Zur ersten Gruppe zählen Veröffentlichungen von Tardivon, Wacker und Roeleveld. Die Gruppe um Tardivon wies erstmals anhand der MRTvenc auf die negative Korrelation zwischen invasiv gemessenem pulmonal-arteriellen Mitteldruck und der Akzelerationszeit hin. Die mittlere Akzelerationszeit bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie war mit $93.5 \text{ ms} \pm 22.5$ signifikant kürzer ($p < 0.005$) als bei Probanden (Tardivon et al., 1994).

In der Arbeit von Wacker et al. korrelierten die Autoren erstmals die Akzelerationszeit im Truncus pulmonalis mit den Daten der invasiven Druckmessung bei Patienten, die nur teilweise an einer PH litten. Die Autoren stellten mit steigendem mPAP eine Reduktion der AT und der Spitzengeschwindigkeit (MFV) fest. Von mehreren geprüften rechtsventrikulären Herzindizes korrelierte nur die AT mit dem mPAP ($r = -0.82$, $p = 0.011$) (Wacker et al., 1994).

Roeleveld et al. untersuchen 2005 verschiedene, bereits publizierte Methoden, die anhand von funktionellen und strukturellen MR-Daten auf den pulmonalarteriellen Druck schließen lassen. Im Kontrast zu den Ergebnissen von Tardivon und Wacker wird von Roeleveld et al. nur ein geringer Zusammenhang zwischen der am MRT erhobenen Akzelerationszeit und dem mPAP benannt ($r = -0.21$) (Roeleveld et al., 2005). Bei dieser Arbeit wurde mit 40 Patienten zwar ein deutlich größeres Kollektiv untersucht als bei den vorgenannten Arbeiten, es sind jedoch einige Kritikpunkte zu erwähnen, die Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben dürften. So war die zeitliche Auflösung bei Roeleveld mit 24ms deutlich geringer als bei Wacker, weiterhin bestand ein zeitlicher Abstand von bis zu sieben Tagen zwischen invasiver und nicht-invasiver Druckmessung.

Zur zweiten Gruppe gehört eine ältere funktionelle MR-Studie, in der die Autoren ohne quantitative Daten zu veröffentlichen zeigen, dass der Blutfluss

im Truncus pulmonalis von Probanden höher war und früher erreicht wurde, als bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (Bogren et al, 1985).

Einige Jahre später wird von Laffon, der Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und der Zielgröße pulmonal-arterieller Mitteldruck ($r=0.82$) quantitativ nachgewiesen (Laffon et al., 2001). Eine nachfolgende Studie gleicher Arbeitsgruppe beschreibt einen Zusammenhang zwischen einerseits dem mPAP und andererseits einer polynomiellen Kombination aus maximaler Flussgeschwindigkeit und maximaler Querschnittsfläche der Arteria pulmonalis ($r=0.92$) (Laffon et al., 2003).

In weiteren Arbeiten werden zumeist strukturelle Folgen der Hypertonie zu deren Quantifizierung herangezogen. So zeigt Neuhold beispielsweise einen Zusammenhang auf zwischen rechtsventrikulärer Wanddicke ($r=0.91$) bzw. Durchmesser der V.cava inf. ($r=0.85$) und mittlerem arteriellem Druck (Neuhold et al, 1992). Fragwürdig bleibt bei Messungen, die auf organischen Veränderungen basieren, der Nutzen für die Diagnostik im frühen Krankheitsverlaufs und die damit verbundenen verpassten Interventionschancen. Im Vergleich mit oben genannten Studien liegt ein Vorteil unseres Versuchsansatzes in der Unabhängigkeit von anatomischen Strukturen. So finden mit der Akzelerationszeit und der maximalen Flussgeschwindigkeit nur Größen in die Berechnung des mPAP Eingang, die sich mit dem pulmonal-arteriellen Druck zeitgleich verändern. Insofern steht eine Frühdiagnostik der PAH nicht im Widerspruch zu unserem Versuchsansatz.

Weiterhin zeigt unsere Arbeit einen transparenten Zusammenhang zwischen zwei bzw. drei Größen -Akzelerationszeit, maximale Flussgeschwindigkeit und mPAP-, der schnell auf neue Systeme übertragbar ist. Im Gegensatz hierzu benutzt Laffon beispielsweise, um auf den pulmonal-arteriellen Mitteldruck zu schließen, ein iteratives Verfahren, das sich weiterer zwei unabhängig ermittelter Korrelationen bedient. Diese Hilfskonstruktionen verursachen Probleme, sobald die Methode für ein neues oder umfangreiches Patientenkollektiv überprüft werden soll. Auf Laffons Arbeit soll in Kapitel 5.6 ausführlich eingegangen werden.

Zur drittgenannten Gruppe von Publikationen zählt eine Studie von Mousseaux, die einen Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit ($r=0.65$) bzw. –volumen ($r=0.78$) und Resistance der Pulmonalgefäße herstellt (Mousseaux et al., 1999) sowie eine Arbeit von Kondo, die auf den Zusammenhang zwischen pulmonaler Resistance und rückwärtigem Fluss hinweist (Kondo et al., 1992). Abolmaali ermittelte unter Zuhilfenahme von zeitlich hochauflösender MRT-basierter Flussmessung im Truncus pulmonalis an einem Kollektiv von 98 herzgesunden Kindern im Alter zwischen drei und 17 Jahren Referenzwerte. Die hierbei untersuchte Akzelerationszeit wies eine starke Altersabhängigkeit auf und schwankte zwischen 90 und 155ms (Abolmaali et al., 2004).

Vergleicht man die einzelnen Arbeiten, so fällt ein stetiger Fortschritt hinsichtlich der zeitlichen Auflösung auf. Dies könnte zukünftig zu einer genaueren Bewertung der Morphologie der Flusskurve führen, in der potenziell Größen ablesbar sind, die auf ihre Gestalt Einfluss nehmen: Beispielsweise könnten Phänomene wie Reflexionswellen und deren Ausbreitungsgeschwindigkeit, die Resistance der Gefäßwand und pulmonal-arterieller Druck anhand der Flusskurve beurteilt werden.

Insbesondere bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist die Flusskurve sehr differenziert; für die Beurteilung ist folglich eine adäquate zeitliche Auflösung nötig. Mit durchschnittlich 15 Bildern pro Herzzyklus lag die zeitliche Auflösung bei Bogren 1989 bei 40ms. Zehn Jahre später konnte Mousseaux den pulmonal-arteriellen Fluss mit einer Messung in 23ms auflösen, auf einen ähnlichen Wert kam mit 28 ms Laffon im Jahr 2001. Wir erreichten eine Auflösung von einem Bild pro 10ms.

Dabei war die räumliche Auflösung mit einer Voxelgröße von $1,2*1,2*5\text{mm}^3$ den anderen Studien überlegen oder gleichwertig: Laffon löst mit $1,7*1,7*10\text{mm}^3$, Bogren mit $1,17*1,17*10\text{mm}^3$ auf.

Die Auswirkungen dieses technischen Fortschritts auf die Ablesbarkeit der Pulmonalisflusskurve wird in Abbildung 5-1 deutlich. Ein direkter Vergleich der dargestellten Kurven ist nicht möglich, da es sich einerseits um Flusskurven des Menschen andererseits um Flusskurven des Schweins handelt. Beim Schwein wird die maximale Flussgeschwindigkeit früher als beim Menschen erreicht.

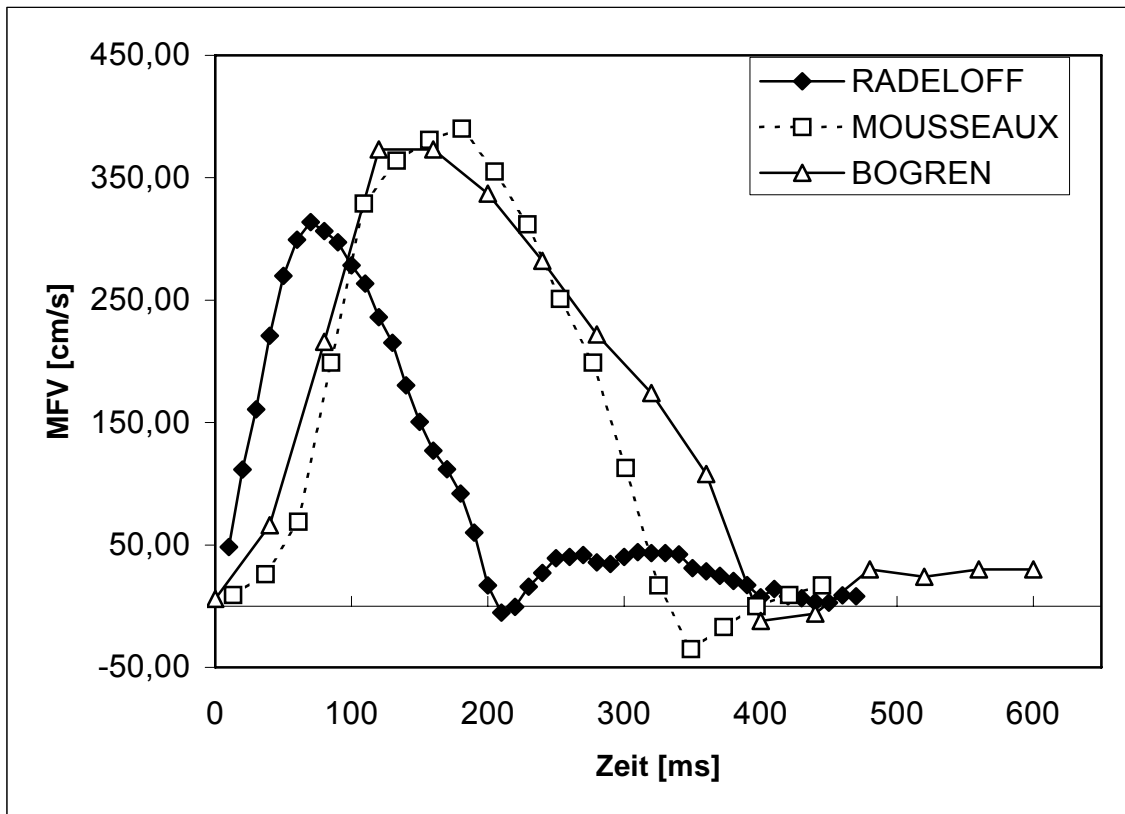


Abb. 5-1: Zeitliche Auflösung der Flussmessungen bei Bogren (1985), Mousseaux (1999) und unserer Studie.

Neben maximaler zeitlicher Auflösung sollte bei Flussmessungen in vivo wegen der hohen Variabilität der Flusssdynamik auf eine möglichst gleichzeitige Aufnahme invasiver und nicht-invasiver Daten geachtet werden. In unserem Studiendesign wird die invasive Druckmessung simultan zur Datenaufnahme am MRT durchgeführt. In den beschriebenen Studien erfolgte, da die Untersuchungen nicht am Tier stattfanden, ein zeitlicher Versatz von zwei bis sieben Tagen zwischen den Messungen (Roeleveld et al., 2005.; Tardivon et al., 1994; Mousseaux et al., 1999; Laffon et al. 2001, 2004; Wacker et al., 1994). Unterschiede hinsichtlich Medikation, Sauerstoffpartialdruck, Sedierung, Lagerung des Patienten oder Stress (beispielsweise induziert durch die MR-Untersuchung) haben hier möglicherweise Differenzen zwischen invasiver und nicht-invasiver Druckmessung hervorgerufen. Bei unserem Experiment herrschen hingegen erstmals gleiche Bedingungen durch zeitgleiche Datenaufnahme.

Weiterhin unterscheidet sich unser Versuchsaufbau von bisherigen Studien dadurch, dass eine Variation des pulmonalarteriellen Drucks möglich ist, so dass eine künstliche pulmonale Hypertonie induziert werden kann. Diese ist rein funktioneller Natur, strukturelle Veränderungen treten nicht auf. Die benannten Studien von Roeleveld und Laffon zeichnen sich durch ein sehr heterogenes Patientenkollektiv aus. So untersuchte Laffon Patienten im Alter zwischen 24 und 83 Jahren u.a. nach Lungentransplantation, chronischen thrombembolischen Insulten oder mit primärer PAH (Laffon et al., 2003).

5.2 Akzelerationszeit

Die vorliegende Studie beschreibt einen signifikante Zusammenhang zwischen pulmonal-arteriellem Druck einerseits und Akzelerationszeit andererseits.

Aus unseren Daten lassen sich folgende Korrelationsgleichungen zwischen den Größen mPAP (Katheter-Referenzwert), Akzelerationszeit (AT) und maximaler Flussgeschwindigkeit (mean flow velocity, MFV) errechnen:

$$\text{mPAP [mmHg]} = 72 \text{ [mmHg]} - 0.65 \text{ [mmHg} \cdot \text{ms}^{-1}] \cdot \text{AZ [ms]} \quad (r=0.87)$$

$$\begin{aligned} \text{mPAP [mmHg]} = & 72 \text{ [mmHg]} \\ & - 0.50 \text{ [mmHg} \cdot \text{ms}^{-1}] \cdot \text{AZ [ms]} \\ & - 0.28 \text{ [mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}] \times \text{MFV [cm} \cdot \text{s}^{-1}] \quad (r=0.90) \end{aligned}$$

Ein Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit und pulmonalarteriellem Druck ist bekannt und insbesondere im Rahmen der Dopplersonographie ausführlich beschrieben worden (Dabestani et al., 1987; siehe hierzu auch Kapitel 2.1.3.1).

In Studien, MR-Flussmessungen bei pulmonaler Hypertonie betreffend, wurde dieses Phänomen beschrieben und quantifiziert, die Ergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich (Tardivon et al. 1994, Wacker et al. 1994, Roeleveld et al. 2005, Bogren et al. 1985, Mousseaux et al. 1999). Dies mag daran liegen,

dass die Akzelerationszeit bei den bisherigen Studien zeitlich nicht hinreichend aufgelöst werden konnte. Je höher die zeitliche Auflösung, desto sicherer lässt sich auch die Akzelerationszeit abschätzen. Der maximale Fluss wird hierzu idealtypisch in einem Zeitintervall um den höchsten Druckmesswert angenommen. Letzterer stellt aber nicht notwendigerweise den Punkt maximalen realen Flusses dar, weil die untersuchte Flusskurve mathematisch nicht stetig ist. Da der nachfolgende wie der vorausgegangene Messwert gesichert kleinere Druckwerte zeigen, wird angenommen, dass sich der Punkt maximalen Volumenstroms zwischen drei aufeinander folgenden Messpunkten befindet, deren mittlerer den größten Volumenstrom darstellt. Das Intervall, in dem sich die Akzelerationszeit findet, ist also abhängig vom Abstand der Messpunkte - dieser entspricht dem Kehrwert der zeitlichen Auflösung.

Die zeitliche Länge dieses Intervalls beträgt also bei Roeleveld 48ms, bei Mousseaux 46ms, bei unserer Messung 20ms und, hätte Bogren die Akzelerationszeit aufzulösen versucht, 80ms. Da die Differenzen der Akzelerationszeiten bei maximal induziertem Druck und Normaldruck bei unserer Untersuchung am Schwein zwischen 40ms und 50ms lagen, liegt die Vermutung nahe, dass eine quantitative Druckmessung unter Zuhilfenahme der Akzelerationszeit erst mit einer hohen zeitliche Auflösung realisiert werden kann.

Mousseaux untersucht die pulmonal-arterielle Resistance (pulmonary vascular resistance, PVR) auf einen Zusammenhang zu Akzelerationsvolumen und Akzelerationszeit. Für die PVR, eine dem pulmonal-arteriellem Druck nahestehende Größe, wird ein engerer Zusammenhang zum Akzelerationsvolumen ($r=0,78$) angegeben als zur Akzelerationszeit ($r=0,65$). Dies verleitet zu dem Trugschluss, die Akzelerationszeit stehe in geringerem funktionellen Zusammenhang zur Resistance und, weitergedacht, möglicherweise zum pulmonal-arteriellen Druck.

Dies muss aber nicht der Fall sein. Denn die zeitliche Auflösung beeinflusst das Akzelerationsvolumen, als Teilfläche unter der Flusskurve, weniger als die Akzelerationszeit. Naheliegend ist also, dass sich die Akzelerationszeit als Maß der PVR zwar eignet, bei Mousseaux aber zu ungenau gemessen wurde.

5.3 Flussgeschwindigkeit und Volumenstrom

In unserer Studie konnten wir hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes von Fluss und Flussgeschwindigkeit deutliche Unterschiede belegen zwischen Schweinen mit und ohne induzierte PAH. Dabei wichen die von uns gewonnenen Absolutwerte deutlich von Untersuchungsergebnissen ab, die auf Studien beruhen, die Flussdaten der menschlichen Arteria pulmonalis gewonnen haben. Die relativen Daten und insbesondere die qualitativen Aspekte der Flusskurve sind aber mit denen des Menschen vergleichbar.

Von besonderem Interesse sind die maximale Flussgeschwindigkeit und der Volumenstrom, weil diese Größen in verschiedenen Studien am Menschen in Verbindung mit dem pulmonal-arteriellen Druck gebracht werden konnten. Die maximale Flussgeschwindigkeit ist hier zu verstehen als der Messwert, der innerhalb der Herzaktion die größte über den Gefäßquerschnitt gemittelte Flussgeschwindigkeit darstellt.

In unserer Studie waren zwischen Schweinen mit bzw. ohne induzierte PAH klare Unterschiede hinsichtlich dieser Größen festzustellen.

Schweine ohne Hypertonie oder mit leichter Hypertonie –gemäß Definition der pulmonalen Hypertonie beim Menschen– zeigten eine Akzelerationszeit im Bereich von 87ms bis 134,5 ms, durchschnittlich 93,3 ms. Schweine mit mäßiger Hypertonie zeigten eine um mehr als ein Viertel verkürzte durchschnittliche Akzelerationszeit von 68,3ms (Intervall: 42,5 bis 87ms).

Diese Werte bestätigen Ergebnisse aus früheren Studien. Bereits in zahlreichen Untersuchungen der pulmonalen Hypertension mittels Doppler-Echokardiographie (Turkevich et al., 1988; Kitabatake et al., 1983) wurde darauf hingewiesen, dass die maximale Flussgeschwindigkeit bei pulmonaler Hypertonie früher als beim Gesunden erreicht wird. Hieraus entwickelte sich die in Kapitel 2.1.3.1 beschriebene Methode zur Abschätzung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes mittels Akzelerationszeit. In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass die Doppler-Sonographie zur Bestimmung des maximalen Fluss' kritisch betrachtet wird, da diesem punktuell messenden

Verfahren unterstellt wird, den extremen Flussschwankungen innerhalb des Gefäßquerschnitts nicht gerecht zu werden (Bogren et al., 1989).

Auch in MR-basierten Flussstudien wurde eine frühere maximale Flussgeschwindigkeit beschrieben. Bogren stellt fest, dass beim Menschen die maximale Flussgeschwindigkeit physiologisch nach etwa 200ms erreicht wird, beim Kranken bereits nach 100ms. Mousseaux bestätigt eine kürzere Akzelerationszeit bei Patienten mit erhöhter pulmonal-arterieller Resistance: Für diese Patientengruppe wird als Median eine Akzelerationszeit von 87ms (\pm 4ms) angegeben, die fast 50ms kürzer ist als der Median der Referenzgruppe (128ms \pm 23ms).

Im Rahmen unserer Untersuchung zeigten Schweine ohne oder mit leichter Hypertonie (<40mmHg) eine erhöhte maximale Flussgeschwindigkeit und einen erhöhten Volumenstrom im Vergleich zu Versuchstieren mit mittelgradiger Hypertonie. Bei erstgenannten Tieren war eine durchschnittliche maximale Flussgeschwindigkeit von 45,2 cm/s \pm 23cm/s zu messen, während bei Schweinen mit einem Pulmonaldruck grösser 40mmHg die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit mit 22,7cm/s (Intervall: 14,6cm/s bis 34,2cm/s) etwa halb so groß war.

Auch der maximale Volumenstrom nahm mit steigendem pulmonal-arteriellen Druck ab: Schweine mit mittelgradiger Hypertonie zeigten einen Volumenstrom von durchschnittlich 247,1ml/s \pm 105ml/s. Damit unterschieden sie sich deutlich von der Gruppe mit allenfalls leichter Hypertonie: Bei diesem Kollektiv wurde ein durchschnittlicher maximaler Volumenstrom von 179,7ml/s gemessen (Intervall: 105,5 cm/s bis 204,4 cm/s).

Bogren stellt für den Menschen fest, dass der durchschnittliche Volumenstrom über die gesamte Dauer der Messung (hier ist nicht der durchschnittliche maximale Volumenstrom gemeint!) bei Patienten mit PAH geringer ist als bei Probanden. Kondo ermittelt für 10 Patienten eine durchschnittliche maximale Flussgeschwindigkeit von 30cm/s \pm 11cm/s gegenüber 59cm/s \pm 12cm/s bei Gesunden. Ebenfalls wird ein erniedrigter maximaler Volumenstrom für Patienten mit pulmonaler Hypertonie angegeben.

5.4 Akzelerationszeit und Distensibilität

Neben den häufig diskutierten Größen Akzelerationszeit, Volumenstrom und Flussgeschwindigkeit werden in der Literatur weitere Parameter auf einen Zusammenhang mit dem pulmonal-arteriellen Druck untersucht. Hierzu gehören das Akzelerationsvolumen und die Distensibilität.

Mousseaux untersuchte den Zusammenhang zwischen pulmonal-arterieller Resistance und Akzelerationsvolumen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Korrelation von $r=0,78$ gefunden, welche dem Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit und der PVR ($r=0,65$) deutlich überlegen war. Wie in Kapitel 5.2 bereits erwähnt, ist fraglich, ob sich aus dem Unterschied der Korrelationskoeffizienten eine Aussage über eine größere funktionelle Nähe der untersuchten Parameter ableiten lässt. Sicher ist, dass die zeitliche Auflösung der Messung einen entscheidenden Einfluss auf die Abschätzung der Akzelerationszeit hat. Einen engen Zusammenhang zwischen Akzelerationszeit und PVR hätte durch die damaligen technischen Möglichkeiten nicht nachgewiesen werden können.

In unseren Untersuchungen konnten wir eine hohe Korrelation zwischen Akzelerationszeit und pulmonal-arteriellem Druck feststellen und einen weniger aussagekräftigen, aber dennoch signifikanten Zusammenhang zwischen Akzelerationsvolumen und mPAP. Natürlich handelt es sich bei der von Mousseaux untersuchten pulmonal-arterieller Resistance und dem mittleren Pulmonaldruck um unterschiedliche Größen, ein direkter Vergleich der Ergebnisse schließt sich also aus.

Sinnvoll erscheint aber der Hinweis, dass die technischen Mittel, die in unserer Studie Anwendung fanden, einen Vergleich der Korrelationen von Akzelerationszeit und -volumen mit dem PAP erst ermöglichen. Der Effekt schwacher zeitlicher Auflösung, der sich auf den Zusammenhang zwischen PAP und Akzelerationszeit stark, schwach aber auf den Zusammenhang zwischen PAP und Akzelerationsvolumen auswirkte, konnte minimiert werden. Von mathematischen Ungleichheiten bereinigt, lassen sich über den Korrelationskoeffizienten Aussagen über die funktionelle Nähe von Akzelerationszeit und -volumen zur Zielgröße PAP treffen.

Vergleichend schneidet die Akzelerationszeit ($r=0,87$) als Abbildung des PAP zwar besser ab als das Akzelerationsvolumen ($r=0,82$), eine deutliche Überlegenheit der einen Größe gegenüber der anderen ist aber nicht zu erkennen.

Die beste Korrelation besteht nach Mousseaux zwischen PVR und einem Verhältnis, gebildet aus maximaler Änderung des Volumenstroms und Akzelerationsvolumen ($r=0,89$). Wegen der funktionellen Nähe zwischen PAP und PVR, erschien es sinnvoll, dieses Verhältnis mit dem pulmonal-arteriellen Druck in Verbindung zu bringen. Die Korrelation war auf der Basis unserer Ergebnisse mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,79$ aber vergleichsweise gering.

Zur Distensibilität als relative Änderung des Gefäßquerschnitts im Verlauf einer Herzperiode findet man gegensätzliche Aussagen. Bogren konnte deutliche Unterschiede zwischen Gesunden und an PAH erkrankten Patienten feststellen: Während bei den Probanden eine durchschnittliche Distensibilität von 23% (Intervall 17% bis 30%) gemessen wurde, konnte für die Patientengruppe eine Dehnbarkeit von 8% (Intervall 5% bis 15%) nachgewiesen werden. Bogrens Aussage stützt sich jedoch auf nur vier Patienten, so dass eine quantitative Betrachtung ausgeschlossen ist, für eine qualitative Stellungnahme die Vielfalt des Patientenkollektivs nicht repräsentiert wird.

Bei Laffon wird eine Korrelation zwischen Distensibilität und pulmonal-arteriellem Druck nicht erwähnt.

Laffon findet in seinen Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen den Größen Gefäßquerschnitt und mPAP. Berechnet man aus den Daten, die Laffon publiziert, die Distensibilität, so ergibt sich eine Korrelation von $r=-0,58$ zwischen den Größen Dehnbarkeit und mPAP. Diese Werte stützen sich auf 15 Patienten, bei denen während der Messung ein pulmonal-arteriellen Druck von 18 bis 84 mmHg messbar war; die Daten der Probanden wurden nicht publiziert. Entsprechend scheint es möglich, dass eine qualitative Unterscheidung zwischen Patienten mit starker PAH und Gesunden anhand der Dehnbarkeit möglich ist, die Distensibilität aber zur quantitativen Differenzierung

innerhalb des Spektrums von milder über mittelgradige bis schwere pulmonale Hypertonie nicht herangezogen werden kann. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Vermutung: Zwar besteht nur ein geringer quantitativer Zusammenhang - wir berechnen einen Korrelationskoeffizienten $r=-0,36$ für diese Größen - eine Differenzierung zwischen Schweinen mit induzierter Hypertonie größer 40mmHg und Schweinen mit physiologischem pulmonal-arteriellem Druck scheint aber möglich. Bei kranken Schweinen wurde eine Distensibilität von durchschnittlich 17,7% gemessen (Intervall: 8,6% bis 24%), während die relative Dehnbarkeit der Referenzgruppe einen Durchschnitt von 41,3% (Intervall: 18,8% bis 102%) erreichte.

5.5 Flussprofil

Interessant ist neben dem zeitlichem Verlauf hämodynamischer Größen die räumliche Verteilung und Art des Flusses innerhalb repräsentativer Schnittbilder.

In keiner der Messungen wurde innerhalb der A.pulmonalis des Schweines turbulenter Fluss beobachtet. Dies gilt auch für alle der erwähnten MR-Studien zum pulmonal-arteriellen Fluss des Menschen: an keiner Stelle wurde das Auftreten von turbulentem Fluss erwähnt, Bogren stellt explizit fest, dass Turbulenzen nie beobachtet wurden. Für Schweine mit induzierter PAH zeigte sich zwar ein verstärkt inhomogenes Flussbild sowohl im Querschnitt, als auch im zeitlichen Verlauf; turbulenter Fluss war aber wegen der verminderten maximalen Flussgeschwindigkeit nicht zu erwarten.

Im Verlauf der Herzperiode ist bei jeder Messung innerhalb des Gefäßquerschnitts retrograder Fluss aufgetreten. Dieser nimmt im Schnittbild des Gefäßes eine typische Stelle ein: retrograder Fluss tritt verstärkt an der rechtsseitigen Hinterwand des Gefäßes auf. Dieser Ort wird auch von Kondo für die menschliche Pulmonalarterie beschrieben (Kondo et al., 1992). Auch der Bereich des größten Flusses ist grob einem bestimmten Gebiet zuzuordnen: Er befindet sich, wie schon 1978 (Caro et al, 1978) allgemein für die großen Gefäße beschrieben, an der Innenkurve der Arteria pulmonalis.

Kondo kommt zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit PAH das Verhältnis aus zum einen maximaler Flussgeschwindigkeit innerhalb des Gefäßquerschnitts und zum anderen der über die Schnittfläche gemittelten Flussgeschwindigkeit deutlich größer ist als beim Gesunden. Für dieses Verhältnis, das ein grobes Maß für die Streuung der Flussdaten über den Gefäßquerschnitt darstellt, wird für Patienten mit erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck ein Wert von 2,3 ($\pm 0,6$) angegeben, für Probanden liegt der Wert des Quotienten bei 1,4 ($\pm 0,3$).

Im Rahmen unserer Messungen an Hausschweinen kamen wir, betrachtet man die relative Aussage dieser Werte, zu einem ähnlichen Ergebnis. Für jede Messreihe untersuchten wir die Flussdaten zum Zeitpunkt der maximalen über den Gefäßquerschnitt gemittelten Flussgeschwindigkeit. Das Verhältnis aus maximalem Fluss und durchschnittlichem Fluss lag für Schweine mit einem pulmonal-arteriellem Mitteldruck bis 25mmHg bei durchschnittlich 1,73 (Intervall: 1,61 bis 2,08), für Schweine mit einem Pulmonalisdruck im Bereich von 25mmHg bis 40mmHg bei 2,30 (Intervall: 1,82 bis 3,57) und für solche mit einem Druck größer 40mmHg bei 2,31 (Intervall: 1,96 bis 2,94).

Obwohl unsere Ergebnisse die Vermutung Kondos bestätigen, dass das oben behandelte Verhältnis im Zusammenhang steht mit dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck, so scheint die Aussagekraft des Quotienten allenfalls als qualitatives Testverfahren geeignet zu sein, nicht aber für eine quantitative Abschätzung des Druckes geeignet zu sein. Der Zusammenhang ist mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,65$ zwar signifikant, für eine quantitative Analyse aber nicht ausreichend. Ein Test auf PAH, gleichgültig, welcher Schweregrad vorliegt, scheint einerseits zwar möglich. So erreicht nach unseren Daten ein Test auf PAH, definiert als positiv, sofern der Quotient aus maximaler und durchschnittlicher Flussgeschwindigkeit größer ist als 1,8, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 85,7% (anmerkend muss erwähnt werden, dass vier Werte sehr nahe an der Testschwelle liegen - ihr Abstand zu dieser ist kleiner 0,05). Andererseits scheint ein Test, basierend auf dem untersuchten Quotienten nicht möglich, sofern zwischen leichter und mittelgradiger Hypertonie differenziert werden soll: Die Quotienten, die eine mittelgradige Hypertonie repräsentieren, liegen beinahe vollständig innerhalb des Intervalls der Werte, die für eine leichte PAH stehen.

5.6 Pulswellengeschwindigkeit

Ausbreitungsgeschwindigkeit und Amplitude der Pulswelle sind abhängig von der Resistance der Gefäßwand und dem im Gefäßsystem herrschenden Druck. Caro und Harrison fanden 1962 heraus, dass die Pulswellengeschwindigkeit bei an pulmonaler Hypertonie leidenden Patienten etwa doppelt so hoch ist wie bei Gesunden, was auf die geringere Dehnbarkeit der Gefäße zurückgeführt wurde (Caro et al., 1962). Van den Bos weist 1982 an Hunden nach, dass die Amplitude der Reflexionswellen in der A.pulmonalis mit erhöhter Resistance steigt (van den Bos et al., 1982). Mit fallender Compliance nimmt die Pulswellengeschwindigkeit zu (Reuben et al. 1970; Reuben et al. 1971; Caro et al., 1962). Dass bei erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck die Akzelerationszeit sinkt, wird durch die pathologisch veränderte Reflexionswelle erklärt: Durch die erhöhte Ausbreitungsgeschwindigkeit und Amplitude wird ein vorzeitiger Verschluss der Pulmonalklappe vermutet (Mousseaux et al., 1999). Im kleinen Kreislauf des gesunden Menschen verhalten sich Pulswellengeschwindigkeit (c), Compliance (C), Druckamplitude (P) und mittlerer pulmonal-arterieller Gefäßquerschnitt (S) gemäß zweier Gleichungen (Laffon et al., 2001):

$$c = (S / \rho C)^{1/2} \quad (1)$$

$$C = \Delta S / \Delta P \quad (2)$$

Dabei entspricht ρ der Dichte der Flüssigkeit, also $1,060\text{kg/m}^3$ für Blut in großkalibrigen Gefäßen.

Laffon untersucht in einer 2001 veröffentlichten Studie den Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und pulmonal-arteriellem Druck. Wie schon in Kapitel 5.1 erwähnt, findet er einen Zusammenhang zwischen beiden Größen, der auf hohem Niveau korreliert ($r=0,82$). Die Methode, die in dieser Arbeit angewendet wird, soll im Folgenden kurz skizziert werden.

Kern der Untersuchung ist eine Kombination aus den oben angegebenen Gleichungen (1) und (2), derart, dass die Compliance C in Gleichung (1) durch

den rechtsseitigen Ausdruck aus Gleichung (2) substituiert wird. Damit ist eine physiologische Aussage mathematischer Form geschaffen, die ohne die anhand von MR-Bildgebung schlecht messbare Größe Compliance auskommt:

$$c = (S * \Delta P / \rho \Delta S)^{1/2} \quad (3)$$

An diesem Punkt kann die Pulswellengeschwindigkeit auf alleiniger Basis des MR-Bildes nicht bestimmt werden. Nur der Querschnitt S sowie die Querschnittsänderung lassen sich anhand des Schnittbildes leicht ermitteln, Probleme bereitet an dieser Stelle neben der Pulswellengeschwindigkeit die Druckamplitude. Weiterhin soll nicht die Druckamplitude ΔP Zielgröße der Messung sein, sondern der pulmonal-arterielle Mitteldruck.

Laffon führt, um diesen Problemen zu begegnen, zwei Korrelationen ein, die auf einer Katheter unterstützten Versuchsreihe basieren. Einerseits wird ein Zusammenhang zwischen c und mPAP hergestellt, andererseits werden die Größen mPAP und ΔP erfolgreich korreliert. In einer zweiten Reihe wird an 15 Patienten versucht, durch ein iteratives Verfahren den mittleren pulmonal-arteriellen Druck alleinig durch Zuhilfenahme des MRT zu bestimmen. Dabei kommen die beiden Hilfskonstruktionen zum Einsatz. In einem ersten Schritt wird in Gleichung (3) neben den am Patienten bestimmten Werten für S und ΔS ein physiologischer Wert für ΔP von 15mmHg eingegeben. Dies führt zu einer ersten Abschätzung der Pulswellengeschwindigkeit c , die benutzt wird um, unter Zuhilfenahme der einen Hilfskorrelationen, auf den mPAP zu schließen. Folgend kann unter Zuhilfenahme der anderen Korrelationsgleichung auf einen neuen, angenäherten Wert für ΔP geschlossen werden.

Durch erneutes Einsetzen dieses Wertes in Gleichung (3) beginnt der zweite Durchlauf des iterativen Prozesses. Dieser endet, sobald sich zwei aufeinander folgende Einstiegswerte für ΔP nahezu gleichen. Für diese nichtinvasive Methode zur Ermittlung des PAP gibt Laffon eine Reliabilität von 87% an.

Laffon zeigt also, dass die Pulswellengeschwindigkeit eine hohe Aussagekraft bezüglich des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes hat. Gleichzeitig wird durch seine Arbeit verdeutlicht, dass die nichtinvasive Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit bisher schwer zu erreichen und nur über die

Anwendung von Hilfskonstruktionen möglich ist. Durch diese Hilfskorrelationen und durch den vorgestellten iterativen Prozess wird die Druckbestimmung aber fehleranfällig und vermindert transparent: Sollte diese Methode für eine Subgruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonie fehlerhafte Werte ergeben - beispielsweise für Patienten mit PAH nach chronischer Hypoxie -, so stellt sich die Frage, wo der Fehler zu finden ist. Die Hilfskonstruktionen als auch der eigentlich untersuchte Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Hypertonie kommen in Frage.

Gibt es alternative Wege mit Hilfe der MR-Bildgebung auf die Pulswellengeschwindigkeit zu schließen? Kondo sieht beispielsweise im rückwärtigen Fluss ein Maß für Amplitude und Geschwindigkeit der Druckwelle (Kondo et al., 1992).

Mit der größeren zeitlichen Auflösung aktueller Messungen scheint eine eingehende quantitative Auseinandersetzung mit dem Flussprofil greifbar. So könnte, falls es möglich ist, die Reflexionswellen zeitlich abzugrenzen, eine Bestimmung des zeitlichen Abstands der Wellenberge zur Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit dienen. In unserer Untersuchung zeigt in vielen Messungen die Kurve des zeitlichen Volumenstromverlaufs als auch die der Gefäßschnittfläche eine undifferenzierte Gestalt. Möglicherweise kann diesem Problem durch Einführung einer breathhold-Technik begegnet werden.

5.7 Grenzen der Untersuchung

Ethische Betrachtungen schränken die medizinische Forschung am Menschen ein. Als Ersatz des menschlichen Körpers dient als Model das Tier mit offensichtlichen Unterschieden in Anatomie und Physiologie. Trotz dieser Ungleichheiten sind funktionelle Zusammenhänge unter Säugern ähnlich, so dass zwar die absoluten Ergebnisse des Tiermodells im Allgemeinen nicht auf den Menschen übertragen werden können, tendenzielle Betrachtungen und Zusammenhänge zwischen zwei Größen finden sich jedoch oft im Menschen

wieder. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse unserer Untersuchung zu verstehen.

Im Vergleich unserer Daten mit anderen Studien Abb. 5-1 wird deutlich, wie stark sich hämodynamische Parameter des Schweins von denen des Menschen unterscheiden: So markiert beim Schwein eine deutlich kleinere Flussgeschwindigkeit das Erreichen der deutlich kürzeren Akzelerationszeit. Absolutwerte haben also, soll die Physiologie des Menschen durch das Tiermodell beleuchtet werden, einen sehr eingeschränkten Aussagewert. Anders verhält es sich mit Aussagen zu Relationen und mathematischen Zusammenhängen zweier Größen. Einerseits sind die größenmäßigen Unterschiede hinsichtlich der Anatomie verschiedener Spezies evident. Andererseits bestehen Parallelen zwischen Mensch und Tier, die dadurch zu verstehen sind, dass die Körperfunktionen bei Säugern durch Interaktion ähnlicher Organsysteme realisiert werden. Diese Organe sind in ihren Abmessungen zwar unterschiedlich, in ihrer Eigenschaft als Funktionsträger aber gleich: Die Pulmonalklappe schließt beispielsweise beim Schwein zwar früher, jedoch auch – als Merkmal der Ventilfunktion - sobald der Pulmonaldruck den der rechten Kammer übersteigt. Entsprechend ist wahrscheinlich, dass eine Korrelation zwischen zwei funktionellen Größen, nachgewiesen im Schwein, auch für den Menschen Bestand hat.

Das Schwein ist also als Körpermodell des Menschen mit den erwähnten Grenzen verwendbar. Simuliert unsere Methode auch hinreichend das Krankheitsbild pulmonale Hypertonie? In unserem Versuch kommt Thromboxan A₂ zum Einsatz, das über seine konstringierende Wirkung an den Arteriolen zu einem erhöhten Widerstand der Lungenstrombahn führt. Daraus resultiert als gewünschte Wirkung ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck. Während sich die Druckänderung im Rahmen unseres Versuchs innerhalb von wenigen Minuten einstellt, kommt die Symptomatik der pulmonalen Hypertonie, von der akuten Form abgesehen, über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren zur Ausprägung. Herz und Gefäße werden entsprechend dem neuen, schleichenden Belastungszuwachs umgebaut. Während in unserer

Versuchsreihe also selektiv nur der Widerstand der Lungenstrombahn und der Druck geändert wurden, ist im Rahmen der pulmonal-arteriellen Hypertonie davon auszugehen, dass Änderungen an allen beteiligten Organen stattgefunden haben. Es stellt sich die Frage, ob dieser strukturelle Umbau Einfluss nimmt auf die von uns zur Quantifizierung des Drucks herangezogenen Größen. Insbesondere: Verlieren diese Größen durch den erwähnten Anpassungsprozess möglicherweise ihre Eigenschaft, den pulmonal-arteriellen Druck abzubilden?

Für die Akzelerationszeit ist hiervon nicht auszugehen, da diese Größe im Rahmen verschiedener Echokardiographiestudien am Menschen trotz der Umbauprozesse an den untersuchten Patienten in signifikanten Zusammenhang zum pulmonal-arteriellen Druck gebracht werden konnte (Dabestani et al, 1987). Entsprechend scheint es unwahrscheinlich, dass Größen, die mit der Akzelerationszeit in engem Zusammenhang stehen, wie beispielsweise das Akzelerationsvolumen, durch diesen Umbau an Aussagekraft einbüßen. Auch die Pulswellengeschwindigkeit wird durch die strukturelle Anpassung eher dahingehend beeinflusst, dass sie, hervorgerufen durch eine dem Gefäßdruck entgegen wirkende erhöhte Resistance bei PAH, stärker zunimmt, so dass eine Unterscheidung zwischen Probanden und Patienten möglicherweise sogar erleichtert wird.

Interessant wäre es, die beschriebenen funktionellen MR-Untersuchungen um solche zu erweitern, die die Chronifizierung der Erkrankung abbilden könnten. Zu denken ist hierbei an die Bestimmung der rechtsventrikulären Wanddicke (Moulton et al., 1996) und des rechtsventrikulären Volumens (Turnbull et al., 1990) sowie der Einsatz von pulmonalarterieller MR-Angiographie (Ley et al. 2005).

In unserer Studie wurde ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck über eine Konstriktion der Widerstandsgefäße erzeugt. Eine Widerstandserhöhung in nachgeschalteten Gefäßen, wie sie beispielsweise bei chronischer Hypoxie auftritt, ist aber nur eine der möglichen Ursachen pulmonal-arterieller Hypertonie. Wie ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse für andere Formen der

PAH einzuschätzen, die nicht durch eine Widerstandsänderung der Lungenstrombahn hervorgerufen wurden?

Das mit der Akzelerationszeit eng verbundene Akzelerationsvolumen repräsentiert die durch rechtsventrikuläre kontraktile Kräfte ausgeworfene Blutmasse, die auf den elastischen Apparat pulmonaler Gefäße trifft. Bei diesem Auswurfvorgang müssen Kräfte, hervorgerufen durch elastische Strukturen, Massenträgheit und Reflexionswellen, überwunden werden. Unsere Regressionsgerade errechnet sich aus Daten, die stellvertretend sind für einen speziellen Typ der pulmonalen Hypertonie, der durch eine spezifische Konstellation dieser interagierenden Organsysteme geprägt ist.

Eine pulmonale Hypertonie, die durch ein Shuntvitium auf Ventrikel Ebene verursacht wurde, ist gekennzeichnet durch ein rechtseitiges höheres Auswurfvolumen -zumindest vor Auftreten einer Eisenmengerreaktion- und durch Integration linksventrikulärer kontraktiler Kräfte in das betrachtete System. Es liegt also ein deutlicher Unterschied zu der von uns simulierten Situation vor. Messungen an wenigen Patienten mit Links-rechts-Shunts im Anschluss an die vorliegende Studie lassen vermuten, dass der mittels Akzelerationszeit bestimmte Druck den real bestehenden Druck unterschätzt: Die Akzelerationszeit scheint bei gleichem Druck länger zu sein, als bei Patienten, deren pulmonale Hypertonie auf erhöhtem Widerstand der Pulmonalgefäße beruht. Um den richtigen Druck zu ermitteln wäre also eine Bewertung der Akzelerationszeit abhängig von der Ursache notwendig. Der Pulmonaldruck von Patienten mit gesichertem ursächlichem Vitium müsste beispielsweise mit Hilfe einer Regressionsanalyse bestimmt werden, der ausschließlich Daten von Patienten gleichen Krankheitsbildes zugrunde liegen. Ursache der erwähnten Unterschätzung könnte eine zeitlich in die Länge gezogene Volumenstromwelle sein, die als Ausdruck einer zeitlich verlängerten positiven Druckdifferenz zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalis gewertet werden kann. Nicht nur der Schluss der Pulmonalklappe erfolgt als Zeitpunkt des Druckausgleichs später, sondern auch das Erreichen maximaler Flussgeschwindigkeit. Die zeitlich länger bestehenden Druckdifferenz könnte durch linksventrikuläre Einflüsse erklärt werden, aber auch durch eine

Vordehnung der rechten Kammer infolge des durch das Vitium einströmende Blutvolumen, so dass der rechte Ventrikel länger im maximalen Leistungsbereich arbeiten kann.

Ein weiteres Problem stellen Krankheiten dar, die in erster Linie zwar nicht zu einer pulmonalen Hypertonie führen, jedoch auf die beteiligten Organe Einfluss nehmen. Es ist beispielsweise denkbar, dass sich Veränderung von Compliance und Ventrikelvolumen im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie auf die Akzelerationszeit auswirken. Eine Interpretation des Druckes wäre dann nicht möglich.

5.8 Bedeutung der Ergebnisse für die PAH-Diagnostik

Die Bestimmung der Akzelerationszeit am Schwein mit dem Ziel der pulmonal-arteriellen Druckbestimmung scheint unter Zuhilfenahme der MR-Technologie zu soliden Ergebnissen zu führen. Nimmt man an, dass für zukünftige Untersuchungen am Menschen ähnliche Resultate erzielt werden, stellt sich die Frage, welchen Platz diese neue Methode in der Diagnostik der PAH einnehmen kann.

Wie Eingangs erwähnt, spielen in der apparativen Diagnostik die Echokardiographie als Mittel der Erstdiagnostik und der Rechtsherzkatheter zur Bestätigung eines möglicherweise im Rahmen der Erstdiagnostik gewonnenen pathologischen Druckes die entscheidenden Rollen.

Die Vorteile der Echokardiographie liegen auf der Hand: Es handelt sich um ein schnelles, risikofreies, stets verfügbares und kostengünstiges Verfahren. Zusätzlich kann der pulmonal-arterielle Druck bei einer vorliegenden Trikuspidalinsuffizienz sicher abgeschätzt werden. Für den Zusammenhang zwischen Regurgitationsjet und pulmonal-arteriellem Druck wird ein Korrelationskoeffizient von $r=0,96$ (Currie et al., 1985), andernorts $r=0,97$ (Berger et al., 1985) bestimmt.

Obwohl eine leichte, aber für eine Auswertung hinreichende Trikuspidalinsuffizienz häufig physiologisch vorkommt, ist sie unter

pathologischen Bedingungen als sekundäres Phänomen der pulmonal-arteriellen Hypertonie zu werten. Damit tritt der zur Bestimmung des Pulmonalis-Druckes nötige regurgitations-jet häufig erst auf, sobald strukturelle Veränderungen durch die pulmonal-arterielle Hypertonie vorliegen. Dies behindert ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung.

Besteht keine Trikuspidalinsuffizienz, so kann in der Echokardiographie der pulmonal-arterielle Druck durch Ermittlung der Akzelerationszeit abgeschätzt werden.

Die Vorteile des von uns vorgestellten MR-gestützten Verfahrens liegen darin, dass eine Frühdiagnostik im Einklang mit dem Ansatz der Methode steht und dass eine präzise Bestimmung der Akzelerationszeit möglich ist. Unsere Herangehensweise ist also der zweitgenannten sonographischen Methode hinsichtlich der Genauigkeit in der Druckbestimmung überlegen, der erstgenannten durch die Möglichkeit eines früheren diagnostischen Einsatzes. Der Einsatz des MRT innerhalb der Diagnostik der pulmonal-arteriellen Hypertonie könnte also immer dann sinnvoll sein, wenn keine Trikuspidalinsuffizienz vorliegt. Die Diagnostik wäre um ein aussagekräftiges Verfahren, das eine frühzeitige Erstdiagnostik ermöglicht, erweitert. Natürlich sind mit einer MR-basierten Methode logistische und finanzielle Nachteile verbunden, die den klinischen Vorteilen entgegenstehen: Die Echokardiographie zeichnet sich im klinischen Alltag durch hohe Verfügbarkeit, geringen Zeitaufwand und vergleichsweise geringen Kosteneinsatz aus.

Vergleicht man den Rechtsherzkatheter mit der vorgestellten funktionelle MR-basierten Druckmessung, so wird schnell klar, in welchen Bereichen das eine Verfahren dem anderen überlegen ist. Die Druckmessung mittels Kathetertechnik bleibt unangetastet die im Vergleich aktueller apparativer Möglichkeiten genaueste und – bei korrekter Anwendung – zuverlässigste. Dieser Umstand erklärt sich auch daraus, dass eine Methode, die sich wie unsere auf die Akzelerationszeit stützt, nicht in vitro verifiziert werden und entsprechend auf einen Referenzwert, der in vivo gemessen wird, angewiesen ist. Schon unser Ansatz, den Referenzwert anhand des Pulmonalkatheters zu ermitteln, der damit als ist-Wert angesehen wird, schließt aus, dass die

vorgestellte Methode im Rahmen unserer Untersuchung die Kathetermessung hinsichtlich der Genauigkeit übertrifft.

Auf der anderen Seite ist die Anwendung der Kathetertechnik, wie bereits einleitend erwähnt, durch Risiken und unsachgemäße Anwendung in die Kritik geraten. Hier liegen die Vorteile der MR-Technologie, die als nahezu risikofrei gilt. Eine schonende Untersuchungsmethode, die ähnliche Ergebnisse wie die Katheteruntersuchung liefert wäre also wünschenswert. Die in unserer Arbeit vorgestellte Methode erfüllt diese Vorgabe hinsichtlich der Genauigkeit der Druckbestimmung jedoch nicht. Entsprechend kann die Kathetertechnik, auch wenn sich unsere Ergebnisse für den Menschen bestätigen sollten, nicht alleinig durch das in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Verfahren ersetzt werden.

Denkbar wäre es, bei Patienten mit bestehender Trikuspidalinsuffizienz den Druck getrennt sowohl durch Einsatz der Echokardiographie über den Regurgitationsjet als auch über die Akzelerationszeit mittels MRT zu messen. Würde man einen Test auf schwere Hypertonie als positiv definieren, sofern beide Druckwerte auf eine schwere Hypertonie schließen lassen, ist davon auszugehen, dass die Spezifität höher ist als bei den Einzelmessungen. Könnte man aber eine sehr hohe Spezifität nachweisen, so wäre bei positivem Testergebnis ein sicherer Nachweis der pulmonal-arteriellen Hypertonie gelungen. Bei dieser Patientengruppe könnte möglicherweise von einer weiteren Katheteruntersuchung abgesehen werden, was insbesondere für Risikopatienten interessant wäre.

6 Literatur

- Abernathy WS (1974) Complete heart block caused by the Swan-Ganz catheter. *Chest* 65: 349.
- Abolmaali ND, Esmaeili A, Feist P, et al. (2004) [Reference values of MRI flow measurements of the pulmonary outflow tract in healthy children]. *Rofo* 176:837-845.
- Al Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA (1999). Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 415-420.
- Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E (1985) Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 6: 359-365.
- Bernstein MA, Zhou XJ, Polzin JA, King KF, Ganin A, Pelc NJ, Glover GH (1998) Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Magn Reson. Med* 39: 300-308.
- Beuckelmann, DJ (1997) Pulmonale Hypertonie. *Internist* 38: 1020-1033.
- Bewegte Fluide. In: Tipler P (2006) *Physik*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, S. 405-422.
- Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB (1989) Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 118: 990-999.
- Bouchard A, Higgins CB, Byrd BF, Amparo EG, Osaki L, Axelrod R (1985) Magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 56: 938-942.
- Buonocore MH, Bogren H (1992) Factors influencing the accuracy and precision of velocity-encoded phase imaging. *Magn Reson Med* 26: 141-154.
- Caro CG, Harrison GK (1962) Observations on pulse wave velocity and pulsatile blood pressure in human pulmonary circulation. *Clin Sci* 23: 317-329.
- Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA (1978) *The mechanics of the circulation*. Oxford University Press: 328-335.

- Choh JH, Khazei AH, Ihm HJ, Thatcher WC, Batty PR (1994) Catheter induced pulmonary arterial perforation during open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 35: 61-64.
- Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA (1983) Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patient without myocardial infarction. *N Engl J Med* 308: 263-267.
- Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al. (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276: 889-897.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ (1985) Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* Oct; 6(4):750-6.
- Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, Henry WL (1987) Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 59: 662-668.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al (1991) Survival in patients with primary pulmonary artery hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115: 343-349.
- Daum S, Schapira M (1973) Intracardiac knot formation in a Swan-Ganz catheter. *Anesth Analg* 52: 862-863.
- Didier D, Higgins CB (1986) Estimation of pulmonary vascular resistance by MRI in patients with congenital cardiovascular shunt lesions. *AJR Am J Roentgenol* 146: 919-924.
- Elkayam U, Berkeley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL (1983) Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest* 84: 418-422.
- Elliot CG, Zimmerman GA, Clemmer TP (1979) Complication of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. A prospective study. *Chest* 76: 647-652.
- Esmaeili A, Hohn R, Koch A, Vogl TJ, Hofstetter R, Abolmaali N (2006) Assessment of shunt volumes in children with ventricular septal defects: comparative quantification of MR flow measurements and invasive oximetry. *Clin Res Cardiol* 95:523-530.
- Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, et al. (2005) Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol* 15:2172-2184.

- Glockner JF, Johnston DL, McGee KP (2003) Evaluation of cardiac valvular disease with MR imaging: qualitative and quantitative techniques. 23:e9.
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al (2001) Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Coll Cardiol* 38: 1137-1142.
- Graff J, Gong R, Byrton R, Hassett JM (1986) Knotting and entanglement of multiple central venous catheters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 10: 319-321.
- Haase A, Frahm J, Matthaei D, Haenicke W, Merboldt KD (1986). FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson* 67: 258-266.
- Hoppe M, Heverhagen JT, Froelich JJ, Kunisch-Hoppe M, Klose KJ, Wagner HJ (1998) Correlation of flow velocity measurements by magnetic resonance phase contrast imaging and intravascular Doppler ultrasound. *Invest Radiol* 33: 427-432.
- Hüttemann E (1999) Transösophageale Echocardiographie versus Pulmonalarterienkatheter. In: Sprung CL (Hrsg) *Pulmonalarterienkatheter*. Springer, Heidelberg Berlin New York, 177-188.
- Iberti TJ, Benjamin Gruppi L, Raskin JM (1985) Ventrikular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in the intensive care unit. Prospective study. *Am J Med* 78: 451-454.
- Iberti TJ, Silverstein JH (1999) Komplikationen der Pulmonalarterienkatheterisierung. In: Sprung CL (Hrsg) *Pulmonalarterienkatheter*. Springer, Heidelberg Berlin New York.
- Ilemann Y, Sartori C, Lepori M, Pierre S, Melot C, Naeije R, Scherrer U, Maggiorini M (2000) Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: 2013-2016.
- Jäger KA, Eichlisberger R (1995) *Sono-Kurs*, Karger, Basel, S. 158-171.
- Khan MG (1997) Pulmonary hypertension and cor pulmonale. In: Khan MG, Lynch JP III, eds. *Pulmonary Disease Diagnosis and Therapy: A Practical Approach*. Williams & Wilkins, Baltimore: 603-616.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, Mishima M, Uematsu M, Shimatsu T, Hori M, Abe, H (1983) Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulse Doppler technique. *Circulation* 68: 302-309.

- Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, Duncan CA, Chambers SL (1991). Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest* 100: 1647-1654.
- Kondo C, Caputo GR, Masui T, Foster E, O'Sullivan M, Stulbarg MS, Golden J, Catterjee K, Higgins C (1992) Pulmonary Hypertension: Pulmonary Flow Quantification and Flow Profile Analysis with Velocity-encoded Cine MR Imaging. *Radiology* 183: 751-758.
- Kroft LJ, Simons P, van Laar JM, de Roos A (2000) Patients with pulmonary fibrosis: cardiac function assessed with MR imaging. *Radiology* 216:464-471.
- Laffon E, Bernard V, Montaudon M, Marthan R, Barat JL, Laurent F (2001) Tuning of pulmonary arterial circulation evidenced by MR phase mapping in healthy volunteers. *J Appl Physiol* 90: 469-474.
- Laffon E, Laurent F, Bernard V, De Bouchaud L, Ducassou D, Marthan R (2001) Noninvasive assessment of pulmonary arterial hypertension by MR phase-mapping method. *J Appl Physiol* 90: 2197-2202.
- Laffon E, Vallet C, Bernard V, et al. (2004) A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol* 96:463-468.
- Lang IM, Bonderman D, Schenk P, Petkov V, Klepetko W, Kneussl MP (2000). Update in pulmonaler Hypertension 2000. *J Kardiol* 7: 302-307.
- Laskey WK, Ferrari VA, Palevsky HI, Kussmaul WG (1993) Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 21: 406-412.
- Ley S, Fink C, Zaporozhan J, et al. (2005) Value of high spatial and high temporal resolution magnetic angiography for differentiation between idiopathic and thromboembolic pulmonary hypertension: initial results. *Eur Radiol* 15:2256-2263.
- Mangano DT (1980) Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary-artery disease. *Anesthesiology* 53: 364-370.
- McGoan M (2001) The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22:493-508.
- McQuillan B, Picard M, Leavitt M, Weyman A (2001) Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 104: 2797-2802.
- Mechanik deformierbarer Körper - Strömungen. In: Gerthsen C (2003) *Physik*, Springer, Heidelberg, S. 104-128.

- Mechanik der Fluide. In: Bergmann-Schäfer L (1998): *Mechanik, Akustik, Wärme - Lehrbuch der Experimentalphysik*, Bd. 1, De Gruyter, Berlin, S.407-586.
- Moran PR (1982). A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging* 1: 197-203.
- Moulton MJ, Creswell LL, Ungacta FF, Downing SW, Szabo BA, Pasque MK (1996) Magnetic resonance imaging provides evidence for remodelling of the right ventricle after single-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Circulation* 94:II312-II319.
- Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC (1999) Pulmonary Arterial Resistance: Noninvasive Measurement with Indexes of Pulmonary Flow Estimated at Velocity-encoded MR Imaging- Preliminary Experience. *Radiology* 212: 896-902.
- Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB (1986). Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 10: 715-722.
- Neuhold A, Frank H, Stiskal M, Globits S, Czerny C, Glogar D, Mlczoch J.(1992) Magnetic resonance tomography in pulmonary hypertension. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 157: 252-256.
- Olschewski H, Seeger W (2002) Pulmonary hypertension - Pathophysiology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary-selective therapy. UNI-MED, Bremen.
- Pulmonary artery consensus conference participants (2000) Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes. *JAMA* 283: 2568-2572.
- Rees S, Firmin D, Mohiaddin R, Underwood R, Longmore D (1989) Application of flow measurements by magnetic resonance velocity mapping to congenital heart disease. *AmJCardiol* 64:953-956.
- Reuben SR (1970) Wave transmission in the pulmonary arterial system in disease in man. *Circ Res*; 27: 523-529.
- Rich S, Chomka E, Hasara L, Hart K, Drizd T, Joo E, Levy PS (1989) The prevalence of pulmonary hypertension in the United States. Adult population estimates obtained from measurements of chest roentgenograms from the NHANES II Survey. *Chest* 96: 236-241.
- Roeleveld RJ, Marcus JT, Boonstra A, et al. (2005) A comparison of non-invasive MRI-based methods of estimating pulmonary artery pressure in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 22:67-72.

- Sakuma H, Kawada N, Kubo H, Nishide Y, Takano K, Kato N, Takeda K (2001) Effect of Breath Holding on Blood Flow Measurement Using Fast Velocity Encoded Cine MRI. *MRM* 45: 346-348.
- Schwartz KV, Garcia FG (1977) entanglement of Swan-Ganz catheter around an intrathoracic structure. *JAMA* 237: 1198-1199.
- Sorrell VL, Reeves WC (2001) Noninvasive right and left heart catheterization: taking the echo lab beyond an image-only laboratory. *Echocardiography* Jan; 18(1): 31-41.
- Steingrub JS, Celoria G, Vickers-Lahti M, Teres D, Bria W (1991) Therapeutic impact of pulmonary artery catheterization in a medical/surgical ICU. *Chest* 99: 1451-1455.
- Strasberg B, Berkovitz CE, Rosen KM (1982) Right bundle branch block reflecting balloon inflation of Swan-Ganz catheter. *Chest* 81: 368-369.
- Tardivon AA, Mousseaux E, Brenot F, Bittoun J, Jolivet O, Bourroul E, Duroux P (1994) Quantification of hemodynamics in primary pulmonary hypertension with magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1075-1080.
- Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M (1991) Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 12: 103-111.
- Tsao J, Boesinger P, Pruessmann KP (2003) k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations. *Magn Reson Med* 50: 1031-1042.
- Tsao J, Kozerke S, Boesinger P, Pruessmann KP (2005) Optimizing spatiotemporal sampling for k-t BLAST and k-t SENSE: application to high-resolution realtime cardiac steady-state free precession. *Magn Reson Med* 53: 1372-1382.
- Turkevich D, Groves BM, Micco A, Trapp JA, Reeves JT (1988) Early partial systolic closure of the pulmonic valve relates to severity of pulmonary hypertension. *AmHeartJ* 115: 409-18.
- Turnbull LW, Ridgway JP, Biernacki W, et al. (1990) Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 45:597-601.
- Underwood SR, Firmin DN, Rees RS, Longmore DB (1990) Magnetic resonance velocity mapping. *Clin Phys Physiol Meas* 11 Suppl A: 37-43.

- Van den Bos GC, Westerhof N, Randall OS (1982) Pulse wave reflections: can it explain the differences between systemic and pulmonary pressure and flow waves - a study in dogs. *Cir Res*; 51: 479 - 485.
- Van Rossum AC, Sprenger M, Visser FC, Peels KH, Valk J, Roos JP (1991) An in vivo validation of quantitative blood flow imaging in arteries and veins using magnetic resonance phase-shift techniques. *Eur Heart J* (1991) 12: 117-126.
- Van Straten A, Vliegen HW, Hazekamp MG, et al. (2004) Right ventricular function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Radiology* 233:824-829.
- Vasaprasathan GA, Araoz PA, Higgins CB, Reddy GP (2002) Quantifications of flow dynamics in congenital heart disease: applications of velocity-encoded cine MR imaging. *Radiographics* 22:895-905.
3. Weltkongress zur Pulmonal-Arteriellen Hypertension, 23.-25. Juni 2003, Venedig.
- Wolf RL, Ehman RL, Riederer SJ, Rossman PJ (1993) Analysis of systematic and random error in MRä volumetric flow measurements. *Magn Reson Med* 30: 82-91.
- Zananiri FV, Jackson PC, Goddard PR, Davies ER, Wells PN (1991) An evaluation of the accuracy of flow measurements using magnetic resonance imaging (MRI). *J Med Eng Technol* 15:170-176.

Publikationsbestätigung

[...]

Von: jmri@vanderbilt.edu

Antwort an: jmri@vanderbilt.edu

Betreff: Journal of Magnetic Resonance Imaging - Decision on Manuscript # JMRI-06-0413.R1

An: N.Abolmaali@t-online.de, Nasreddin.Abolmaali@OncoRay.de

01-Jun-2007

Dear Dr. Abolmaali:

It is a pleasure to notify you that your revised manuscript entitled

"Evaluation of a resistance-based model for the quantification of pulmonary arterial hypertension using MR flow measurements" (manuscript number JMRI-06-0413.R1)

has been accepted for publication in the JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING (JMRI).

It has been sent for copy editing to John Wiley and Sons Publishers, in conjunction with whom the International Society for Magnetic Resonance in Medicine publishes JMRI. The signed copyright transfer agreement that is needed for publication is on file in our office. It will be forwarded to the Wiley office within the next few days.

Thank you for your interest in and contribution to JMRI.

Sincerely yours,

C. Leon Partain, MD, PhD

Editor-in-Chief, Journal of Magnetic Resonance Imaging

Department of Radiology, RR-1223 MCN

Vanderbilt University Medical Center

1161 21st Avenue South

Nashville, Tennessee 37232-2675 USA

[...]

LEBENS LAUF

Daniel Matthias Radeloff

geb. 20. Februar 1976 in Offenbach

Persönliche Angaben

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Sigrid Radeloff, geb. Binder, Sozialpädagogin
Dr.-Ing. Christian Radeloff, Physiker

Schulbildung

1982 - 1986 Grundschule Bruchköbel-Roßdorf, Bruchköbel

1986 – 1988 Förderstufe der Heinrich-Böll-Schule, Bruchköbel

1988 - 1995 Hohe Landesschule, Hanau

1995 Abiturprüfung in den Fächern Mathematik, Physik, Deutsch und Gemeinschaftskunde; Durchschnittsnote: 1,6

Zivildienst

1995 – 1996 Zivildienst in der Hilfezentrale, Diakonisches Werk, Hanau

Studium

1996 -1997	Architektur an der Technischen Hochschule Darmstadt (heutige TU Darmstadt)
1997-2005	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main
1997-2004	Humanmedizin
08 / 1999	Ärztliche Vorprüfung
03 / 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03 / 2003	Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
11 / 2004	Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung
	Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit der Gesamtnote gut (2,49)
02 / 2005	Approbation
seitdem	Arbeit an der Dissertation im Fach Radiologie zum Thema „Quantifizierung einer experimentell induzierten pulmonal arteriellen Hypertension mittels zeitlich hochauflösender magnetresonanztomographischer Flussmessung am Schwein“
2001-2005	Informatik
	Vordiplom 2005

Berufliche Tätigkeit

seit 2005	Assistenzarzt im Fachbereich Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt. Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Poustka.
-----------	--

Frankfurt am Main, den 10.08.07

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Quantifizierung einer experimentell induzierten pulmonal-arteriellen Hypertension mittels zeitlich hochauflösender magnetresonanztomographischer Flussmessung am Schwein“ im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Vogl mit Unterstützung von PD Dr. med. Nasreddin Abolmaali ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden im laufenden Jahr im Journal of Magnetic Resonance Imaging (JMRI) veröffentlicht werden, im Juni 2007 wurde das eingereichte Manuskript zur Veröffentlichung angenommen.

Frankfurt am Main, den 10.08.07