

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Magnetresonanz-Koronarangiographie sowie parallele
Bestimmung kardialer Funktionsparameter auf Basis
einer parameteroptimierten Multi-Phase 3D Whole-Heart
Sequenz**

**Evaluation von Probanden und Patienten mit
angeborenem Herzfehler**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Zitzelsberger, Tanja

2019

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Nikolaou

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

Tag der Disputation: 10.10.2019

3.1.2	Beurteilbarkeit der Koronararterien.....	43
3.1.3	Funktionsanalyse.....	45
3.1.3.1	Linksventrikuläre Funktionsparameter	45
3.1.3.1.1	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen (LV EDV)....	45
3.1.3.1.2	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LV ESV)	49
3.1.3.1.3	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV EF).....	51
3.1.3.1.4	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (LV EDV/BSA).....	53
3.1.3.2	Rechtsventrikuläre Funktionsparameter.....	56
3.1.3.2.1	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RV EDV)..	56
3.1.3.2.2	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen	59
3.1.3.2.3	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV EF)	61
3.1.3.2.4	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (RV EDV/BSA)	63
3.1.3.3	Ergebnisse der Funktionsanalyse in der Übersicht	66
3.1.4	Bildqualität und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis.....	67
3.2	Patienten mit angeborenem Herzfehler.....	69
3.2.1	Beurteilbarkeit der Koronarien bezüglich Anomalien	70
3.2.2	Auf die Körperoberfläche normiertes Ventrikelvolumen.....	71
3.2.2.1	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (LV EDV/BSA)	71
3.2.3	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (RV EDV/BSA)	72
4	Diskussion.....	73
4.1	Technische Aspekte.....	73
4.2	Beurteilung der Koronararterien	74
4.3	Verwendung eines Atemnavigators.....	75
4.4	Kardiale Funktionsbestimmung	76
4.5	Nachteile der Multi-Phase Sequenz	77
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis.....	81
7	Abbildungsverzeichnis.....	92
8	Tabellenverzeichnis.....	93
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	94
10	Veröffentlichungen	96
11	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
BMI	Body mass index
SSFP	Steady state free precision
TR	Repetitionenzeit
TE	Echozeit
IR	Inversion recovery
PSIR	Phase-sensitive inversion recovery
RCA	Rechte Koronararterie
LM	Linker Koronarhauptstamm
LCX	Linker Ramus circumflexus
LAD	Ramus interventricularis anterior (RIVA)
TOF	Tetralogie of Fallot
TGA	Transposition der großen Arterien
SNR	Signal-to-noise Ratio
FOV	Field of view
FS	Fettsättigungsimpuls
LV	Linksventrikulär
RV	Rechtsventrikulär
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
SV	Schlagvolumen
EF	Auswurfraction
CNR	Contrast-to-noise ratio
CV	Coefficient of variant
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
MTRA	Medizinisch-technische Röntgenassistentin

1 Einleitung

1.1 Angeborene Herzfehler

Kongenitale Herzfehler sind die häufigsten ein Einzelorgan betreffende Malformation bei Menschen. Laut der PAN Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) werden in Deutschland bei circa 1% der Geburten Herzfehler diagnostiziert (1). Diese Herzfehler sind durch bereits bei der Geburt vorhandene morphologische und funktionelle Störungen des kardiovaskulären Systems gekennzeichnet. Das Spektrum angeborener Herzfehler reicht von solchen mit geringem Ausmaß, wie einem offenen Foramen ovale oder isolierten Klappenstenosen, über die Fallot Tetralogie bis hin zu hochgradig komplexen Herzfehlern, wie der Pulmonalatresie, der Trikuspidalatresie, der Transposition der großen Arterien oder auch den univentrikulären Herzen (2). Durch den Fortschritt in der medizinischen und operativen Versorgung und der daraus resultierenden, deutlich verbesserten Überlebenszeit von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (3), wird der Radiologe, Kinderkardiologe und Kardiologe heutzutage zunehmend mit komplexen anatomischen und physiologischen Veränderungen des Herzens konfrontiert. Eine genaue Bestimmung der kardialen Anatomie und der Funktion ist für das Patientenmanagement zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, aber auch bei Verlaufskontrollen „im Follow-Up“ nach einer Korrekturoperation essentiell. Auf die einzelnen bildgebenden Modalitäten und insbesondere die Verwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung des Herzens und der Koronararterien soll nun im Folgenden eingegangen werden.

1.2 Bildgebende Diagnostik bei Patienten mit angeborenem Herzfehler

1.2.1 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie gehört aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, Kosteneffizienz und Sicherheit zu den Standarduntersuchungen in der nicht-invasiven Diagnostik und Verlaufskontrolle von kongenitalen Herzerkrankungen. Sie gilt bis heute als Standardverfahren für die Darstellung der anatomischen und funktionellen Verhältnisse des Herzens, obwohl sie auch nach der Einführung standardisierter Untersuchungsprotokolle aufgrund des eingeschränkten Schallfensters einer hohen Inter- und Intraobservariabilität unterliegt (4, 5). Insbesondere bei Feten und Neonaten lassen sich jedoch durch geübte Untersucher kongenitale Vitien echokardiographisch in der Regel nachweisen oder mit ausreichender Sicherheit ausschließen (6, 7). Die echokardiographische Beurteilung kann durch das Vorhandensein von Narbengewebe, Rippen- und Thoraxdeformierungen sowie durch interponiertes Lungengewebe zusätzlich erschwert sein. In unklaren Fällen kann somit eine weiterführende Schnittbildgebung notwendig sein (8).

Die am häufigsten angewendeten echokardiographischen Verfahren sind die lineare M-Mode- und die zweidimensionale B-Mode-Technik. Neben der Bestimmung der Volumina und Massen ermöglicht die Echokardiographie auch eine Beurteilung der Funktion beider Ventrikel, der Herzklappen und der proximalen thorakalen Aorta ascendens. Während sich der linke Ventrikel aufgrund seiner Lage und Form in der Regel gut beurteilen lässt, gestaltet sich dies für den rechten Ventrikel insbesondere bei komplexen Herzfehlern häufig schwierig. Grund hierfür ist die retrosternale Lage sowie die komplexe Geometrie des rechten Ventrikels (9, 10). Die Abschätzung der kardialen Volumina erfolgt unter der Verwendung vereinfachender geometrischer Annahmen. Diese Modelle verlieren jedoch bei pathologischen Veränderungen

des Ventrikels zum Teil ihre Gültigkeit. Seit einigen Jahren kann mittels der computergestützten 3D Echokardiographie (11-13) anhand mehrerer definierter zweidimensionaler Schnittebenen eine 3D Rekonstruktion des Ventrikels erfolgen und die Volumina bestimmt werden. In einer vergleichenden Studie zwischen 3D Echokardiographie und MRT zeigten sich bei einem selektionierten Patientenkollektiv mit guten Schallbedingungen eine gute Korrelation der enddiastolischen rechtsventrikulären Volumina, während die Ejektionsfraktion schlechter korrelierte (14). In dieser Studie an 43 Patienten, zeigte sich eine geringe Überschätzung der rechtsventrikulären Volumina in der 3D Echokardiographie im Vergleich zur MRT mit einer mittleren Differenz von 5.4ml enddiastolisch und 8.0ml endsystolisch, jedoch ohne statistische Signifikanz.

1.2.2 Angiographie

Die invasive, katheter-gestützte Angiographie erlaubt eine Beurteilung der Gefäße und Flüsse, intrakardialer und intrapulmonaler Druckverhältnisse sowie die Beurteilung von regionalen und globalen Funktionsstörungen und galt lange als der „Gold-Standard“ hierfür (15, 16). Darüber hinaus ermöglicht sie durch das invasive Vorgehen auch zeitgleich eine therapeutische Intervention. Eine der ältesten invasiven Interventionen bei Herzfehlern ist die von Rashkind et al. (17) eingeführte Ballon-Atrioseptostomie als palliativer Ansatz bei Neugeborenen mit einer Transposition der großen Arterien und damit einer funktionellen Trennung zwischen dem Lungen- und dem Körperkreislauf (18). Darüber hinaus können mittels Herzkatheter neben vielen weiteren interventionellen Maßnahmen auch Shunt-Vitien verschlossen werden (19, 20), native Klappen aufgedehnt oder ersetzt werden (21-23) oder auch stenosierte Gefäße mittels Stents erweitert werden (24, 25). Als invasives Verfahren ist diese Methode naturgemäß mit einem höheren Risiko verbunden. Als häufigste Komplikation von diagnostischen und interventionellen Kathetereingriffen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern sind arterielle und venöse Thrombosen

(3,8%) und Arrhythmien (2,6%) zu nennen (26). Letale Komplikationen treten auch bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler auf Grund der zunehmenden Spezialisierung und der Verbesserung des Kathetermaterials nur in Ausnahmefällen auf (26, 27). Obwohl der invasive Ansatz für therapeutische Maßnahmen vorteilhaft sein kann, ist neben der Invasivität jedoch auch die Verwendung von ionisierender Strahlung (28), jodhaltigem Kontrastmittel und die Untersucherabhängigkeit als Nachteil zu nennen, so dass die Methode für eine rein diagnostische, anatomische und funktionelle Beurteilung des Herzens im Rahmen eines kongenitalen Herzfehlers sowie zur Verlaufsbeurteilung nicht mehr empfohlen wird (16). Zur hämodynamischen Beurteilung, insbesondere von Druckverhältnissen intrapulmonal und über Shuntverbindungen, bleibt sie jedoch die Methode der Wahl (16).

1.2.3 Computertomographie

Durch die sehr raschen technischen Fortschritte, insbesondere durch eine erhöhte Anzahl an Detektorzeilen und damit eine größere Abdeckung sowie eine Verkürzung der Rotationszeit, spielt die Computertomographie (CT) eine zunehmende Rolle in der Diagnostik kardialer Erkrankungen (29). Besonders die nichtinvasive Darstellung der Koronararterien hat ein sehr hohes klinisches Potential für die Detektion oder den Ausschluss einer Koronarstenose bei Patienten mit einer niedrigen bis intermediären Prätestwahrscheinlichkeit (30-34) sowie der Detektion von Koronarkalk, als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (35, 36). Daher stellt die CT-Koronarangiographie eine wertvolle Alternative zur konventionellen Angiographie dar. Auf dem Gebiet der Patienten mit angeborenem Herzfehler, spielt das CT vor allem bei sehr komplexen Herzfehlern, zur exakten Erkennung der Anatomie, und zur Detektion von Koronaranomalien (37-40) auf Grund der im Vergleich zum MRT deutlich höheren örtlichen Auflösung eine entscheidende Rolle. Auch bei kritischen Patienten mit Herzfehlern, die nur eine kurze Diagnostik tolerieren, ist die CT aufgrund der sehr schnellen Akquisition gegenüber der MRT im Vorteil. Für die

Darstellung der Koronargefäße mit den üblicherweise heute verwendeten CT-Scannern sollte die Herzfrequenz je nach Akquisitionsprotokoll bei <60-70 Schläge/min liegen. Diese Zielfrequenz kann durch die Gabe von β -Blockern oder Calcium-Antagonisten erreicht werden (41). Bei Patienten mit einer höheren Herzfrequenz und einer Kontraindikation für die medikamentöse Senkung, wie z.B. einem AV-Block II° oder schwere Atemwegserkrankungen, kann die Bildqualität eingeschränkt sein bzw. nur mittels einer erhöhten Strahlenexposition generiert werden. Darüber hinaus ist der Einsatz eines jodhaltigen Kontrastmittels als potentieller Nachteil zu nennen.

Mittels multiphasischen, EKG-getriggerten CT-Akquisitionen ist heutzutage eine ähnlich exakte Beurteilung der kardialen Funktionsparameter, wie mit dem MRT oder der Echokardiographie möglich (42, 43).

Die größte Limitation der CT Bildgebung (44-46) ist die Belastung mit ionisierender Strahlung, in Abhängigkeit von der Scannergeneration und dem BMI des Patienten. Daher sollte die CT Bildgebung zur dedizierten kardialen Funktionsbestimmung aktuell nur für Patienten mit einer Kontraindikation für die MR-Bildgebung und insuffizienter Echokardiographie in Betracht gezogen werden (47). Dies gilt insbesondere für Kinder und Neonaten, die auf Grund einer erhöhten Strahlensensitivität ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für Malignome nach Strahlenexposition aufweisen (48). In den letzten Jahren wurden verschiedene Möglichkeiten entwickelt, um die Strahlendosis der kardialen CT immer weiter zu reduzieren, wie etwa Anatomie- (49) und EKG-abhängige (50) Modulation des Röhrenstroms, eine Reduktion der Röhrenspannung (51) und prospektive EKG-Triggerung (52).

Neuere Scannertechnologien – zum Beispiel neuere Dual Source CT-Geräte– erlauben durch eine Ausstattung mit jeweils zwei Röntgenstrahlern und Detektoren einen sogenannten High-pitch Spiral Mode. Hierbei kann durch einen hohen Pitch (Verhältnis von Tischvorschub zur Strahlenkollimierung) und einer hohen Tischgeschwindigkeit das gesamte Herzvolumen innerhalb eines Herzzyklus erfasst werden (53, 54). Diese Technik reduziert durch eine schnelle und nicht überlappende Spiraltechnik, in Kombination mit einer prospektiven EKG-Triggerung, zum einen die Strahlendosis signifikant, zum anderen wird

kein Atemstopp für die Akquisition benötigt. Daher ist diese Technik auch bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern anwendbar (55, 56). Durch eine optimale Kombination dieser neuen Techniken kann ein Herz-CT bei Kindern mit einer Dosis von $<0.1\text{mSV}$ durchgeführt werden (57).

1.2.4 Magnetresonanztomographie

Die Mehrheit der Patienten mit angeborenem Herzfehler werden in der frühen Kindheit operiert und benötigen ein lebenslanges Follow-Up (58). Eine serielle Bildgebung ist wichtig, um Veränderungen frühzeitig festzustellen, da viele Patienten geringe Veränderungen in der körperlichen Belastbarkeit nicht merken. Das MRT spielt hierbei auf Grund des hervorragenden Gewebekontrastes, der Möglichkeit der Gewebedifferenzierung und der Quantifizierung von Ventrikelvolumina und Klappeninsuffizienzen ohne die Verwendung von ionisierender Strahlung eine besondere Rolle. Im nächsten Abschnitt sollen zunächst die historische Entwicklung sowie die unterschiedlichen Facetten der kardialen MRT-Bildgebung etwas genauer beleuchtet werden.

Historische Entwicklung der kardialen MRT

Die Geschichte der kardialen MRT-Bildgebung begann bereits in den frühen 80er Jahren als die Arbeitsgruppe um Robert Hawkes zum ersten Mal das Spektrum zwischen normaler und abnormaler kardiovaskulärer Anatomie unter Verwendung ungetriggelter MRT-Akquisitionstechniken zeigen konnte. Die Akquisition eines Einzelbildes dauerte ca. 150 Sekunden mit einer Auflösung von $4\times 4\times 10\text{mm}$, jedoch reichte die Bildqualität unter Zuhilfenahme anatomischer Skizzen aus, um die Forscher zu begeistern. Bereits in der Einleitung ihrer Arbeit wiesen die Forscher auf die Vorteile der MRT Bildgebung und dabei insbesondere auf den fehlenden Einsatz von ionisierender Strahlung hin und erkannten die Limitationen auf Grund der kardialen Bewegung und der

Atmung (59). Sie wiesen auch darauf hin, dass eine Synchronisation der Bildakquise mit dem EKG potentiell die Bewegungsartefakte reduzieren könnte, was 1983 in einem Tierexperiment am Hund das erste Mal versucht wurde (60). Parallel dazu wurden die ersten „real time“ Cine Schleifen unter Verwendung von single-shot echoplanar Imaging entwickelt, mit Hilfe derer 6 Phasen pro Herzzyklus als Film – vergleichbar mit der Echokardiographie – im Tierversuch akquiriert werden konnten (61). Dennoch blieb die Bildqualität der kardialen MRT für die nächste Dekade deutlich hinter der Bildqualität für andere Organsysteme zurück, da es nicht möglich war, EKG-getriggerte Aufnahmen zu akquirieren ohne den Einfluss der Atembewegung. Das Problem der Atembewegung wurde 1991 mit der Einführung der segmentierten Datenakquisition für Cine Sequenzen weitgehend behoben (62). Diese Technik unterteilt die Akquisition in mehrere kurze Segmente, wobei ein Segment pro R-R Intervall akquiriert wird. Dieser Ansatz ermöglichte erstmals die Akquisition von Cine Sequenzen in einem Atemstopp und erlaubte damit eine genaue Beurteilung der kardialen Anatomie und Funktion. Jedoch wiesen die segmentierten Gradientenecho-Sequenzen einen limitierten Kontrast zwischen Blutpool und Myokard auf. Ermöglicht durch Entwicklungen in der MR Hardware, wie homogenere Feldstärken und eine Verkürzung der Echo- und Repititionszeiten, kam es 1999 mit der Einführung von Cine Sequenzen mit einem balanced steady-state free precession Puls (balanced SSFP) zu einem großen Durchbruch (63).

Seit Ende der 1990er Jahre gilt die kardiale MRT als Goldstandard für die anatomische Bildgebung, die quantitative Bestimmung der Ventrikelgröße und -funktion sowie für Flussbestimmungen (64, 65).

Durch enormen Forschungsaufwand gewann die kardiale MRT Bildgebung in den folgenden Jahren immer mehr an klinischer Bedeutung.

In dem nachfolgenden Abschnitt sollen kurz die wichtigsten Entwicklungen ab dem Jahr 2000 erläutert werden:

➤ **Optimierung der Cine Bildgebung durch die Steady-State free precession Technik (66)**

Bewegte Bilder des schlagenden Herzens sind für die Beurteilung der kardialen Funktion unabdingbar. Die Grund-Sequenz des hier beschriebenen Ansatzes ist eine bright-blood Technik, typischerweise eine balancierte steady-State free precession Gradienten-Echo Methode, wie z.B. die TrueFISP (Siemens Healthineers), FIESTA (GE Healthcare) oder Balanced FFE (Philips). Diese generiert ein hohes intravaskuläres Signal im Vergleich zu anderen Geweben durch das hohe intrinsische T_2/T_1 Verhältnis von Blut. Die Sequenzstruktur erlaubt sehr kurze TR (Time of Repetition) und TE (Echotime) Werte, wodurch multiple Linien des K-Raumes während eines Herzzyklus ausgelesen werden können. Der K-Raum ist eine Anordnung von Zahlen, welche die örtlichen Frequenzen eines MR Bildes kodieren; über eine Fourier-Transformation werden diese dann in Grauwerte und letztendlich das Bild umgeformt.

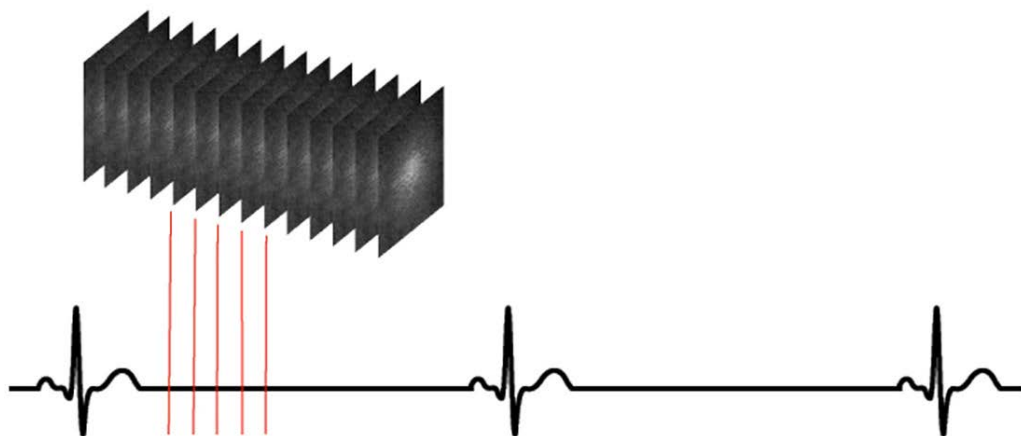


Abbildung 1: Cine-MRT des Herzens

Daten von mehreren Herzschlägen werden benötigt, um den K-Raum jeder einzelnen Herzphase zu füllen. In der Regel werden zwischen 10 und 30 Herzphasen pro Schicht akquiriert.

adaptiert nach Allen D. Elster, MRIquestions.com

Um das Herz vollständig abzubilden, werden in der Regel ein 4-Kammer- und ein 2-Kammerblick sowie ein Stapel an Kurzachsen von der Herzbasis bis zum Apex und Bilder des links- bzw. rechtsventrikulären Ausflusstrakts generiert. Gemäß der aktuellen Guidelines und insbesondere zur exakteren Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion, werden bei Patienten mit angeborenem Herzfehler die Cine SSFP Sequenzen zusätzlich in axialer Schichtrichtung aufgenommen (67).

➤ **Entwicklung robuster Techniken zur Detektion von Myokardnarben und Fibrosearealen** (68, 69)

Zur Beurteilung des Myokardes werden Gadolinium-haltige Kontrastmittel verwendet. Gadolinium verteilt sich im extrazellulären Volumen des Myokardes wenige Minuten nach intravenöser Applikation (0.1–0.2 mmol/kg Körpergewicht) und führt zu einer Verkürzung der T_1 Werte. Sowohl gesundes als auch erkranktes Myokard nimmt Gadolinium auf, wobei die Akkumulation und das wash-out von mehreren Faktoren, wie z.B. dem Vorhandensein myokardialer Erkrankungen, dem myokardialen Blutfluss, der Herzfrequenz, dem Hämatokrit und der Nierenfunktion abhängt. Viele Erkrankungen resultieren in einer myokardialen Fibrose und damit einer Erhöhung des Extrazellulärraumes. Der relative Kontrast zwischen dem gesunden und dem erkrankten Myokard ist abhängig vom Zeitpunkt der Datenakquise. Wegen der hohen Sensitivität für Veränderungen der T_1 Relaxation werden am häufigsten inversion recovery (IR) Sequenzen zur Darstellung von myokardialem Enhancement verwendet. Diese ermöglichen unter Zuhilfenahme eines sogenannten Inversionszeit-Localizers (Eigenname Siemens: TI-Scout) oder einer Cine IR (GE) eine Optimierung der Inversionszeit (TI) und damit eine Erhöhung des Kontrastes zwischen dem gesunden und dem erkrankten Myokard um das bis zu 5-fache (68). Kellman und seine Kollegen entwickelten zusätzliche Phasen-sensitive

Bildrekonstruktionstechniken (PSIR), die eine geringere Abhängigkeit vom optimalen TI aufweisen (70, 71).

➤ **Entwicklung und Standardisierung von Perfusionssequenzen (72-74)**

Die nichtinvasive Messung der Myokardperfusion mittels MRT kann bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten koronaren Herzerkrankung eine Möglichkeit zur Diagnostik und Risikoabschätzung darstellen. Da Perfusionsverzögerungen insbesondere in Belastungsphasen auftreten, kann eine pharmakologische Stresstestung durch die Gabe eines Vasodilatators (Adenosin/Regadenoson) oder eines positiv inotrop wirksamen Medikamentes (Dobutamin) erfolgen. Die myokardiale Perfusionsbildgebung basiert auf der Messung der Anflutung des Kontrastmittels im Myokard während des ersten Durchlaufes (First-Pass) nach intravenöser Verabreichung. In der Regel werden circa 50 schnelle, T_1 -gewichtete Cine-Sequenzen in 3 Kurzachsenschichten akquiriert. Regionen mit einem verzögerten Blutfluss erscheinen hierbei hypointens.

➤ **Optimierung von T_2 gewichteten Sequenzen zur Erkennung von myokardialen Ödem.**

Gerade in den letzten Jahren stand immer mehr die objektive und standardisierte Quantifizierbarkeit von pathologischen Veränderungen des Myokards im wissenschaftlichen Fokus. Dazu gehören vor allem sogenannte Mapping Sequenzen. Viele diffuse Erkrankungen des Herzmuskels verursachen keine fokale Veränderung der Signalintensität, der Bewegung oder des Enhancements nach Gadoliniumgabe, sondern globale Veränderungen der T_1 , T_2 oder T_2^* Relaxationszeiten. Spezielle Pulssequenzen können diese Relaxationszeiten abschätzen und Überlagerungskarten mit den anatomischen Bildern erstellen. (75-78):

T₁ Mapping

Die T_1 Relaxationszeit von normalem Myokard bei 1.5T liegt ungefähr bei 950-1000ms und bei 1100-1250ms bei 3T. In den meisten Pathologien kommt es zu einer Verlängerung der T_1 -Zeit, wie Ödemen (durch Infarkt oder Myokarditis) und vielen chronischen Herzerkrankungen oder systemischen Erkrankungen, z.B. hypertrophen, toxischen oder dilatativen Kardiomyopathien, Infarkten, Diabetes, Klappenerkrankungen, Amyloidosen oder Sarkoidosen. Eine Verkürzung der T_1 Werte ist selten, kann aber im Rahmen eines Morbus Fabry, einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie (ARVD) oder einer Hämochromatose, durch Ablagerung von Glykoproteinen, Lipiden oder Eisen im Myokard, auftreten. (79)

T₂ Mapping

Ein akuter Myokardinfarkt führt zu einem myokardialen Ödem, welches sich in verlängerten T_2 Zeiten zeigt. Es wurde gezeigt, dass die T_2 -gewichtete Bildgebung helfen kann, zwischen einem akuten Koronarsyndrom, einem abgelaufenen Myokardinfarkt und anderen Ursachen von Thoraxschmerzen zu unterscheiden. Jedoch ist eine verlängerte T_2 Zeit nicht spezifisch für einen Myokardinfarkt, sondern tritt auch im Rahmen von Herzmuskelentzündungen, Kardiomyopathien, Myokardkontusionen, Transplantatabstoßungen, Sarkoidosen und

verschiedenen infiltrativen Erkrankungen auf. Die rein visuelle Bestimmung von T_2 Signalsteigerungen kann durch MR Artefakte sowohl falsch positiv als auch falsch negativ beeinflusst werden.

Diese Artefakte umfassen:

- 1) Spulenhomogenitäten, welche ein unterschiedliches T_2 Signal erzeugen;
- 2) helle subendokardiale Rim-Artefakte durch stehendes Blut
- 3) Signalverlust in der Hinterwand durch die kardiale Bewegung.

Diese Schwierigkeiten können mittels T_2 Mapping überwunden werden und erlauben damit eine höhere Konsistenz der Diagnose. Bei 1.5T liegen die T_2 Werte des gesunden Myokards bei ungefähr 45-55ms. Exakte Cut-off Werte für die Detektion von Ödemen sind bisher nicht etabliert, jedoch sollten Werte ≥ 70 ms als pathologisch angesehen werden. (80-82)

T_2^* Mapping

Der menschliche Körper verfügt über keinen effektiven Mechanismus um Eisen zu eliminieren. Bei Patienten mit einer Thalassämie oder transfusionsbedürftigen Anämien kann es daher zu einer systemischen Eisenüberladung kommen, welches sich vor allem im Herz, der Leber, der Milz, dem Pankreas und den Gonaden ablagert. Während eine myokardiale Eisenablagerungen nicht durch das Serumferritin oder das Eisen in der Leber bestimmt werden kann und auch die kardiale Funktion erst in späten Stadien der Eisenüberlagerung reduziert ist, kann mittels T_2^* Mapping eine frühe Detektion einer myokardialen Eisenüberladung und somit auch eine optimierte Therapie erfolgen. (83, 84)

Des Weiteren wurden zunächst über Tagging-Sequenzen, nun aber zunehmend über Postprocessing Techniken – sogenanntes Strain-Imaging – regionale oder auch globale Veränderungen der myokardialen Wandbewegung in tieferem Detail untersucht. Auch in der Beurteilung von intrakardialen Flüssen gab es mit der Einführung von sogenannten 4D Fluss-Sequenzen einen

deutlichen Fortschritt; nun können nicht nur die Flussgeschwindigkeiten in einer Ebene quantifiziert werden, sondern zusätzlich auch dreidimensionale Strömungsbewegungen und Fluss-Turbulenzen im Zeitverlauf ausgewertet werden, die zum Beispiel zu einer poststenotischen Dilatation von Gefäßen führen können.

Auf der Ebene der Sequenztechnik konnten einige Sequenzen durch Verwendungen von speziellen K-Raum Auslesetechniken, wie z.B. Spiral- bzw. Radial-Scanning, Parallel Imaging oder auch Compressed Sensing, deutlich beschleunigt werden.

Neben den enormen Vorteilen der kardialen MRT Bildgebung sind die relativ hohen Kosten, die lange Akquisitionsdauer und die steigende Anzahl an Patienten mit Schrittmachern oder anderen Devices als mögliche Limitation bzw. Einschränkung dieser Untersuchungstechnik zu nennen.

Im Folgenden soll – auf die vorliegende Arbeit fokussiert – zunächst auf die Koronardarstellung und die Darstellung von Koronaranomalien mittels kardialer MRT weiter eingegangen werden.

1.3 Koronaranomalien

Koronaranomalien sind mit einer Prävalenz von bis zu 2,6% in der Bevölkerung relativ häufig (85). Besonders häufig betroffen sind Patienten mit angeborenem Herzfehler. Die klinische Bedeutung ist sehr variabel und reicht von gutartig bis lebensbedrohlich. Unter jungen Sportlern ist ungefähr in 14% der Fälle eine Koronaranomalie die Ursache für einen plötzlichen Herztod (86). Insbesondere Koronaranomalien mit einem Ursprung des Herzkranzgefäßes vom gegenüberliegenden Koronarsinus, mit dem Fachbegriff als Anomalous Coronary Artery of the Opposite Sinus of Valsalva (ACAOS), oder einem interarteriellen Verlauf des Herzkranzgefäßes zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie (auch „komplexe“ oder „maligne“ Variante genannt) sind potentiell hämodynamisch relevant und scheinen mit einem plötzlichen Herztod bei jungen Athleten assoziiert (87).

Embryologisch entwickeln sich die Koronarknospen in der 7. Woche, kurz nachdem die Aorta durch Teilung aus dem Truncus arteriosus entstanden ist. Einmal angelegt, kommt es zu einer raschen Ausbildung der Koronararterien mit großen über die Herzoberfläche verlaufenden Ästen. Im Normalfall entspringt die rechte Koronararterie (RCA) dem rechts-anterior gelegenen Sinus valsalvae und verläuft in einer Grube (Sinus coronarius) zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel nach lateral und dorsal, während sich der linke Koronarhauptstamm (LM) ungefähr 1cm nach dem Ursprung aus dem links-anterioren Sinus in einen Ramus circumflexus (RCX, LCX) und einen Ramus interventrikularis anterior (RIVA, LAD) aufteilt. Die LAD verläuft im Sinus interventricularis anterior nach kaudal, zieht um die Herzspitze und anastomosiert im Sulcus interventricularis posterior mit dem Ramus interventricularis posterior der RCA. Der Ramus circumflexus folgt der linken Seite des Sulcus coronarius nach dorsal bis zu Facies diaphragmatica. Zum Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie zählt die Wand des rechten Ventrikels, die Wand des linken Ventrikels in der Nähe der Sulcus interventricularis posterior und der hintere Abschnitt des Ventrikelseptums. Der

Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie versorgt die Vorderwand des rechten Ventrikels, den mittleren und vorderen Abschnitt der Ventrikelseptums und Teile des Erregungsleitungssystems (His-Bündel). Darüber hinaus gibt er Äste zur Versorgung der anteroapikalen Anteile des linken Ventrikels ab. Die LCX versorgt mit ihren Ästen den linken Vorhof und die Wand des linken Ventrikels mit Ausnahme der Gebiete um den Sulcus interventricularis posterior. (87-89)

Bei Patienten mit einer Fallot-Tetralogie (TOF) treten Koronaranomalien mit ca. 2-9% der Fälle besonders häufig auf. Die häufigste Anomalie ist der Ursprung der LAD aus der rechten Koronararterie mit einem Verlauf der Koronararterie vor dem rechtsventrikulärem Ausflusstrakt (90), was das operative Vorgehen erschweren kann.

Auch bei der Transposition der großen Arterien (TGA) spielt die Darstellung der Koronararterien eine wichtige Rolle, denn bei bis zu 2/3 der Patienten mit einer d-TGA entspringt die linke Koronararterie aus dem anterioren Facing-Sinus und die rechte aus dem posterioren Facing-Sinus. Bei 16% der Patienten entspringt der Ramus circumflexus der rechten Koronararterie und die übrigen haben umgekehrte Anomalien, einzelne Koronararterien oder intramural verlaufende Koronararterien (18).

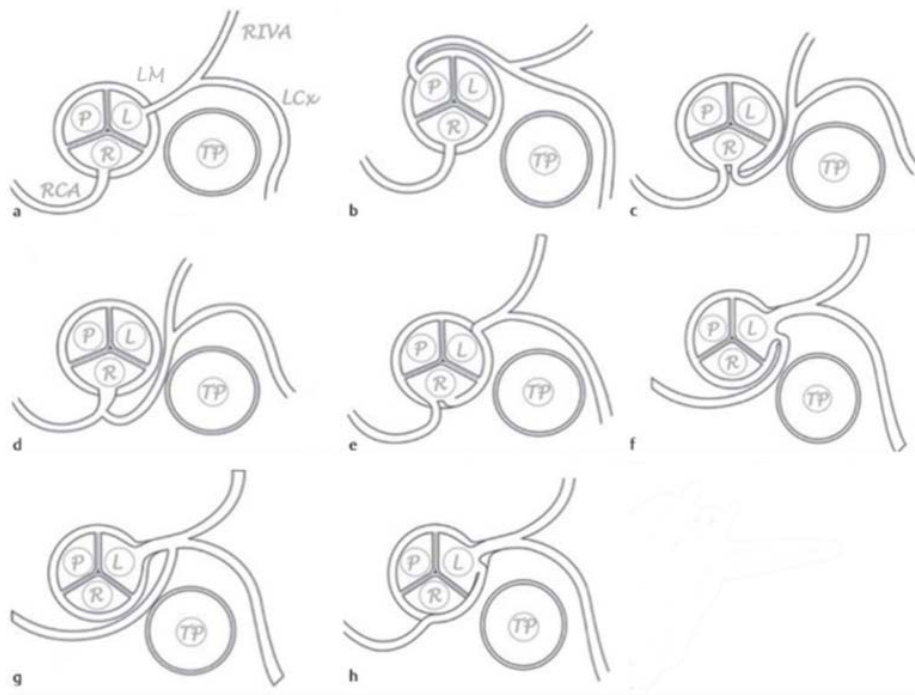


Abbildung 2: Ursprungsanomalien der Koronararterien

a Normalanatomie als Referenzstandard; **b** Abgangs anomalie der LM aus dem posterioren Sinus; **c** Zwei Ostien mit einem separatem Ursprung der LM und RCA aus dem rechtskoronaren Sinus; **d** gemeinsamer Ursprung von RCA und LM; **e** intramuraler Verlauf der LM in der Aortenwand; **f** separater Ursprung der RCA aus dem linkskoronaren Sinus; **g** gemeinsamer Ursprung der LM und der RCA aus dem linkskoronaren Sinus; **h** intramuraler Verlauf der RCA

adaptiert nach Herrmann et al. (87)

Koronaranomalien können ein thorakales Druckgefühl, einen plötzlichen Herztod, Kardiomyopathien, Synkopen, Atemnot, Herzrhythmusstörungen sowie Myokardinfarkte auslösen (91). Sie sind in der Regel mit einer normalen pränatalen Entwicklung des Herzens sowie einem regelrechten Wachstum und Funktion postnatal verbunden, auch wenn sie in einigen Fällen intensive sportliche Aktivität verbieten. Nichtsdestotrotz können sie manchmal zu plötzlichen und sehr schwerwiegenden Problemen führen. Für die meisten Formen der Koronaranomalie ist die erste und größte Schwierigkeit, sie überhaupt zu identifizieren. Des Weiteren muss ihre klinische Bedeutung abgeschätzt werden.

Die schnellste und kostengünstigste Methode zur Detektion bzw. Darstellung einer Koronaranomalie ist die transthorakale Echokardiographie. Insbesondere bei Neugeborenen und kleinen Kindern ist das Schallfenster in der Regel sehr

gut, so dass der Ursprung und der proximale Verlauf der Koronararterien gut beurteilt werden kann (92). Dies ändert sich jedoch mit zunehmendem Alter, auf Grund einer zunehmenden Verknöcherung der Rippen und dem Wachstum des Thorax bzw. der Lunge (93). In einer kontinuierlichen Serie von 2388 transthorakalen Echokardiographien bei Kindern, fanden Davis und seine Kollegen lediglich 4 Anomalien des Koronarursprungs (0,17%); jedoch kam es in einem Fall – mit negativer Echokardiographie – zu einem plötzlichen Herztod, der – wie sich in der Autopsie bestätigt – auf Grund einer Koronaranomalie auftrat (94). Somit kamen zunehmend Zweifel am diagnostischen und prädiktiven Wert dieser Methode auf. Über mehrere Jahrzehnte galt daher die invasive Angiographie als Goldstandard für die Diagnose einer Koronaranomalie. Eine exakte Beurteilung der Koronararterie erfordert in der Katheterangiographie jedoch eine selektive Sondierung jedes einzelnen Gefäßes, was bei einer Koronaranomalie häufig nicht gelingt. Dies wiederum kann trotz verschiedener Hilfsmethoden, z.B. dem Platzieren eines Rechtsherzkatheters in der Pulmonalarterie, zu einer falschen Klassifikation der Anomalie führen (95, 96). Darüber hinaus ist die Angiographie auf Grund ihres invasiven Charakters für ein Screening junger Patienten nicht geeignet. Auch die kontrastmittelverstärkte Computertomographie wird auf Grund der exzellenten örtlichen Auflösung empfohlen und kann die meisten Anomalien identifizieren, jedoch ebenfalls unter Verwendung von ionisierender Strahlung und einem potentiell nephrotoxischen und allergenem Kontrastmittel. Die MRT-Bildgebung ist daher durch die Vermeidung von Strahlung sowie Kontrastmittel eine attraktive Methode, bei ebenfalls sehr guter Bildqualität in spezialisierten Zentren. Für isolierte Koronaranomalien zeigt die MRT in kleinen Studien vergleichbare Ergebnisse zur Koronarangiographie (97-99). Die größte Limitation besteht jedoch in der Beurteilung des distalen Verlaufes der Koronararterie. Daher ist sie zur Beurteilung von Fisteln, einem Ursprung der Koronararterie außerhalb der normalen Sinus (z.B. aus dem Ventrikel oder der Pulmonalarterie) und für Kollateralgefäße weniger hilfreich (91). Im folgenden Abschnitt soll die herkömmliche MRT Akquisitionstechnik zur Koronardarstellung näher erläutert werden:

1.3.1 Beurteilung der Koronararterien mittels Whole-Heart Imaging

Eine wichtige Technik der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit angeborenem Herzfehler ist die EKG- und atem-navigierte dreidimensionale steady state free precession (3D SSFP) Sequenz. Diese erlaubt durch die Akquisition eines hochaufgelösten anatomischen 3D Datensatzes des Herzens eine Beurteilung von intrakardialen, koronaren und vaskulären Veränderungen (100). Für die klinische Routine ist die relativ lange Akquisitionsdauer von 5-15min bei einer isotropen Auflösung von 1.2mm^3 eine der Hauptlimitationen (21). Durch Veränderungen in der Herzfrequenz, des Atemmusters oder der Körperposition kann es bei dieser langen Akquisitionsdauer zu einer reduzierten Bildqualität oder einem Scanabbruch kommen (101). Die lange Scandauer ist hauptsächlich durch die Notwendigkeit von Bewegungskorrekturen und einer damit verbundenen ineffizienten Zeitausnutzung bedingt. Um die kardiale Bewegung zu reduzieren, wird mittels EKG-Triggerung und einer segmentierten K-Raum Auslesung die Datenakquisition in nur etwa 10% des Herzzyklus durchgeführt, normalerweise in der sogenannten End-Systole oder Mittdiastole – zwei Phasen des Herzzyklus mit geringer kardialer Bewegung (102, 103). Das Akquisitionsfenster und die Akquisitionsposition werden in der Regel vor dem Scan visuell bestimmt, was diese Methode untersucherabhängig und anfällig für eine reduzierte Bildqualität durch Herzfrequenzänderungen macht. Dies kann durch die Aufnahme mehrerer 3D Bilder pro Herzzyklus (4D) verbessert werden. In den letzten Jahren wurden daher mehrere 4D Imaging Techniken entwickelt (104-108). Diese Techniken wiesen jedoch verschiedene Nachteile auf, z.B. eine anisotrope Voxelgröße, eine reduzierte örtliche und zeitliche Auflösung oder die Notwendigkeit einer Kontrastmittelapplikation. Trotz immer schneller werdender Sequenzen sind die Akquisitionszeiten, insbesondere für Bilder mit einer hohen örtlichen Auflösung, lang und unterliegen Artefakten auf Grund der Atembewegung. Um diese zu eliminieren oder zu minimieren werden weitere Bewegungskorrekturen benötigt. Die einfachste Methode ist die Bildakquisition im Atemstopp. Dies hat jedoch einige Limitationen: Vor allem Patienten mit einer Erkrankung des Herzens oder des Atemsystems können häufig nicht ausreichend lange die Luft anhalten. Darüber hinaus wird eine gute

Kooperationsbereitschaft des Patienten benötigt und gerade das wiederholte Luftanhalten über je 10-15 Sekunden führt möglicherweise zu einer Erschöpfung des Patienten. Ein weiterer Ansatz der Atembewegungskorrektur besteht darin, die Atembewegung selbst aufzuzeichnen. Dies ist zum einen über sogenannte Atemgurte und zum anderen über spezielle Navigatortechniken möglich, welche die exakte Position des Zwerchfelles aufzeichnen, so dass die Akquisition nur in einem zuvor definierten Akquisitionsfenster von ca. 3-5mm stattfindet (109).



Abbildung 3: Atemnavigator

Die Grafik links zeigt die Positionierung der Atemnavigator auf der rechten Zwerchfellkuppe. Nur wenn sich die Position des Zwerchfells in dem zuvor definierten Akquisitionsfenster befindet, wird ein Bild aufgenommen.

Die Scaneffektivität ist dabei anhängig von den definierten Grenzen des Navigators, dem Atemmuster des Patienten und dem Verhältnis von Herz- zu Atemfrequenz. Durch die Verwendung eines Atemnavigator können die Bilder unter freier Atmung akquiriert werden, was zum einen den Patientenkomfort erhöht, zum anderen aber auch eine höhere örtliche Auflösung durch das Auslesen von zusätzlichen k-Raum Zeilen erlaubt und zu einer Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) führt. Wie oben bereits erwähnt, führt die Verwendung eines Atemnavigator zu einer Verlängerung der Scandauer. Daher gab es in den letzten Jahren zahlreiche Bestrebungen, diese über eine Optimierung der Atemnavigator zu verkürzen (110-115).

1.4 Definition und Berechnung kardialer Funktionsparameter

Die kardiale MRT gilt als Goldstandard für die Beurteilung des links- (LV) und rechtsventrikulären Volumens (RV), der Myokardmasse und der Ejektionsfraktion (116). Im Gegensatz zur 2D Echokardiographie unterliegen diesen Messungen keinen geometrischen Annahmen. Zur Berechnung der kardialen Volumina werden nach der modifizierten Simpson-Methode die endokardialen Flächen der Einzelschichten mit der Schichtdicke multipliziert (117).

Das enddiastolische Volumen (EDV) ist das Blutvolumen im Ventrikel zum Zeitpunkt der maximalen Füllung, während das endsystolische Volumen (ESV) das Restvolumen nach kompletter Kontraktion, beschreibt. Das Schlagvolumen (SV) errechnet sich als Differenz aus EDV und ESV und ist das Volumen, das während der Systole in den Körper- bzw. Lungenkreislauf ausgeworfen wird. Alle Volumina werden in der Einheit Milliliter angegeben. Die Ejektionsfraktion (EF) beschreibt den Anteil des EDV in Prozent, der während des Herzzyklus ausgeworfen wird und berechnet sich nach folgender Formel:

$$EF(\%) = \frac{EDV (ml) - ESV (ml)}{EDV (ml)} \times 100\%$$

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern wird häufig an Stelle von Kurzachsenschnitten eine streng axiale Schichtrichtung verwendet, da die Beurteilung des rechten Ventrikels auf Grund der komplexen Anatomie genauer möglich ist (67, 118).

1.5 Zielsetzung

Koronaranomalien treten bei Patienten mit angeborenem Herzfehler gegenüber der Normalbevölkerung gehäuft auf und eine genaue Kenntnis des Verlaufes der Koronararterien ist für eventuell notwendige operative Therapieansätze maßgebend.

Artefakte durch die Bewegung des Herzens und durch die Atmung sind die größte Schwierigkeit für die koronare Magnetresonanzangiographie. Um diese zu unterdrücken werden segmentierte Datensätze mit EKG-Triggerung aufgenommen. Diese Methode wird zur Synchronisation der Datenakquise mit dem Zeitpunkt der geringsten kardialen Bewegung verwendet. Jedoch wird diese Ruhephase visuell an Hand eines Cine Scout Bildes bestimmt, da sie nicht nur individuell unterschiedlich ist, sondern sich auch für einzelne Koronarsegmente unterscheidet (119, 120).

Ziele dieser Dissertation sind:

- Die Implementierung einer atemnavigierten Multi-Phase Whole-Heart Sequenz mit Akquisition von fünf Datensätzen des gesamten Herzens in unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus ohne Zeitverlust bei der Aufnahme, im Vergleich zu einer etablierten Technik mit Aufnahme nur eines Herzzyklus,
- Die Beurteilung dieser Sequenz bezüglich folgender Punkte:
 1. Wie ist die Beurteilbarkeit des Gefäßverlaufes der Koronararterien unter Zuhilfenahme der fünf Datensätze im Vergleich zur standardmäßig verwendeten Whole-Heart Sequenz mit nur einem Datensatz?
 2. Ist eine parallele, gleichzeitige Bestimmung der kardialen Funktionsparameter möglich und gibt es eine klinisch relevante Abweichung der Ergebnisse gegenüber dem Goldstandard, nämlich der Cine SSFP Sequenz?

Dies wird zunächst an einem Probandenkollektiv systematisch getestet und verglichen. Abschließend wird die diagnostische Genauigkeit bezüglich der Koronarbeurteilung zur Detektion von Koronaranomalien sowie der kardiale Volumina an einem Kollektiv von Patienten mit angeborenem Herzfehler untersucht.

2 Material und Methoden

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Nummer 668/2014BO1 beraten und befürwortet. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurde von allen Probanden und Patienten eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

2.1 Probandenstudie

Im ersten Teil der Probandenstudie wurde die Multi-Phase Whole-Heart Sequenz an 10 gesunden Probanden implementiert und die Beurteilbarkeit der Koronarverläufe mit der Darstellung in einer herkömmlichen Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie verglichen. In einem zweiten Schritt wurde die diagnostische Genauigkeit der aus der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie abgeleiteten kardialen Funktionsparameter gegenüber dem Goldstandard zur Funktionsbeurteilung, nämlich der Cine-SSFP Sequenz, analysiert.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Probanden unter 18 Jahren oder mit allgemeinen Ausschlusskriterien für eine MRT Untersuchung wie intrakorporale Metallteile oder Klaustrophobie. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Probanden mit bekannten anatomischen oder strukturellen Veränderungen des Herzens.

2.1.2 MRT-Untersuchung

2.1.2.1 MR-Scanner

Alle Untersuchungen wurden an einem 1.5 Tesla (T) Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Magnetom Espree, Siemens Healthineers, Erlangen) durchgeführt. Dieser Scanner besitzt eine Gradienten-Stärke von 45mT/m mit einer minimalen Anstiegsgeschwindigkeit von 200T/m/s. Bei einer Magnetlänge von 125cm und einem inneren Diameter von 70cm ist ein Field of View (FoV) von bis zu 40 cm möglich (z-Richtung). Zur Optimierung des Signalempfangens wurde die Untersuchung mit einer 6-Kanal Oberflächenspule in Kombination mit der Spine-Coil durchgeführt. Die Sequenztriggerung erfolgte über ein 3-Kanal EKG.

2.1.2.2 Sequenzprotokoll

Zur Lokalisation des Herzens wurden zunächst Lokalizier-Sequenzen akquiriert. Anschließend folgte eine retrospektiv-getriggerte Cine-Sequenz, anguliert auf den 4-Kammer-Blick, mit 60 Herzphasen pro RR-Intervall, um die Ruhephase des Herzens während der Diastole und Systole zu bestimmen.

2.1.2.2.1 Single-phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie

Diesen Planungssequenzen folgte die Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie-Sequenz mit einem das ganze Herz umfassenden 3D Volumenblock mit einer voxelisotropen Auflösung von 2mm. Zur Kompensation der Atembewegung wurde, wie bereits in der Einleitung beschrieben, ein hemidiaphragmatisch rechts gelegener Navigatorimpuls mit einem Navigatorfenster von 5mm Breite mit adaptiver Korrektur verwendet. Diesem folgten ein T₂ Präparationspuls sowie ein Fettsättigungspuls zur Verbesserung des Kontrastes der Koronarien gegenüber Fett und Myokard.

2.1.2.2.2 Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie

Durch die Modifizierung einer Navigator-gesteuerten, EKG-getriggerten, K-Raum segmentierten, Steady-State free precession (SSFP) Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie konnten mehrere Phasen pro Herzzyklus akquiriert werden, wie es in folgendem Schema dargestellt wurde:

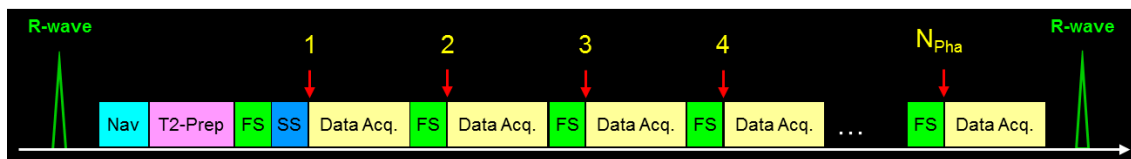


Abbildung 4: Sequenzschema Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie

Akquisition von N kardialen Phasen abhängig von der Herzfrequenz in einer free-breathing Sequenz (NAV). T₂ Preparations- (T₂-Prep) und Fettsättigungs-Pulse (FS) werden verwendet um den Blut-Myokard-Kontrast zu erhöhen und das Fettsignal zu unterdrücken. Mittels einer segmentierten 3D b-SSFP Turbo-Field-Echo (TFE) Sequenz erfolgt die K-Raum Abtastung.(121)

Die Atembewegung während der Akquisition der Herzphasen wurde über ein prospektives Atemgating vor der Akquisition der ersten Herzphase kompensiert. Sowohl ein T₂ Präparationsplus als auch ein Steady-State Puls wurden nur zu Beginn der Datenakquisition pro Herzzyklus einmal angewandt, während ein Fett-Sättigungspuls jeweils vor der Akquisition einer einzelnen Herzphase angewendet wurde, um das Fettsignal ausreichend zu unterdrücken. In der folgenden Grafik sehen sie exemplarisch die unterschiedlichen Phasen der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie.

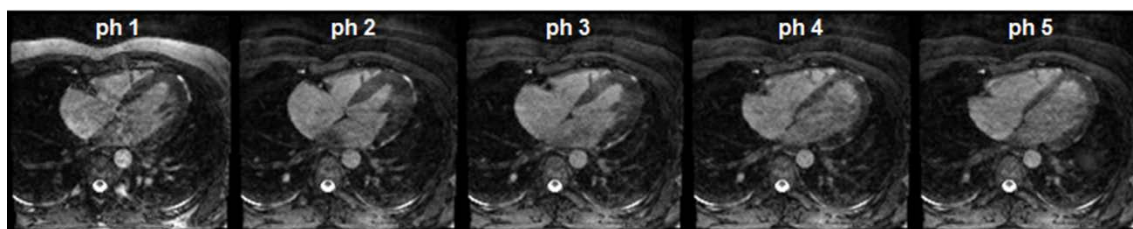


Abbildung 5: Phasen der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie. Bildbeispiel eines Probanden mit einer Herzfrequenz von 90-100 Schlägen pro Minute während der Messung.(121)

2.1.2.2.3 Cine SSFP

Als Goldstandard für die Bestimmung der kardialen Funktion wurden im Rahmen der Probandenstudie bei jedem der Probanden auch 2D Cine SSFP Sequenzen in Atemstopp in axialer Schnitfführung mit folgenden Parametern akquiriert: TR 39ms, TE 1.18ms, Schichtdicke 5mm, Flipwinkel 43°, field-of-view 340x255, acquisition bandwidth 1184 Hz/Pixel, Grappa Accelaration-Factor 2.

In folgender Tabelle wurden nochmals die exakten Sequenzparameter aller durchgeführten Sequenzen im Überblick zusammengeführt:

Parameter	2D Cine b-SSFP	3D Single-Phase MRA	3D Multi-Phase MRA
Field of view (mm ²)	340x255	256x256	256x256
Bandbreite (Hz/Pixel)	1184	930	930
Matrix		128x128	128x128
k-Raum Segmente		25	25
Parallel Imaging	Grappa 2	Grappa 2	Grappa 2
akquirierte räumliche Auflösung (mm)	2x1.8x5	2x2x2	2x2x2
Schichtdicke (mm)	5	2	2
Anzahl der Schichten	10-12	64	64
Repetitionzeit msec	39	241	713
Echozeit msec	1.18	1.78	1.78
Orientation	Transversal	transversal	Transversal
Phase encoding direction	AP	AP	AP
Flipwinkel	43	70	70°
T ₂ preparation	-	40	40
Anzahl der kardialen Phasen	20	1	5
Methode der kardialen Synchronization	EKG	EKG	EKG

Tabelle 1: Sequenzparameter

2.1.3 Beurteilung der Koronararterien

Die Abbildungsqualität der rechten Koronararterie (RCA), des linken Koronarhauptstammes (LM), des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) sowie des Ramus circumflexus (CX) wurde in beiden Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographien anhand folgender 5-Punkte Likert Scala durch zwei unabhängige Reader mit 4 bzw. 6 Jahren Erfahrung in der kardialen Bildgebung beurteilt:

- 1 keine Visualisierung der Koronararterie (kein Signal im Gefäßlumen)
- 2 schlechte Visualisierung (geringes und inhomogenes Signal im Gefäßlumen, insuffiziente Abgrenzbarkeit der Gefäß, keine diagnostische Beurteilung möglich)
- 3 mäßige Beurteilbarkeit (mäßiges Signal im Gefäßlumen, jedoch weiterhin inhomogen, inkomplette Abgrenzbarkeit des Gefäßes, geringe diagnostische Beurteilbarkeit)
- 4 gute Beurteilbarkeit (gutes Signal im Gefäßlumen, fast vollständig homogen, inkomplette Abgrenzbarkeit des Gefäßes, Beurteilung mit zufriedenstellender diagnostischer Sicherheit)
- 5 exzellente Beurteilbarkeit (homogenes Signal im Gefäßlumen, exakte Abgrenzbarkeit der Gefäßgrenzen, hohe diagnostische Sicherheit)

2.1.4 Bestimmung kardialer Funktionsparameter

Die kardialen Volumina und Funktionsparameter wurden sowohl in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie als auch de 2D Cine SSFP Sequenzen verblindet, mit einem zeitlichen Abstand von einer Woche von einem Reader mittels einer speziellen Segmentationssoftware (CVI 42, Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Canada) analysiert. Dazu wurden die endokardialen Konturen in der end-diastolischen und end-systolischen Phase semi-automatisch detektiert und bei Bedarf durch den Reader korrigiert. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt bis zur Pulmonalklappe wurde in der

Analyse als Teil des rechten Ventrikels gewertet. Ebenso wurden die Papillarmuskeln zum Ventrikelvolumen gezählt (122).

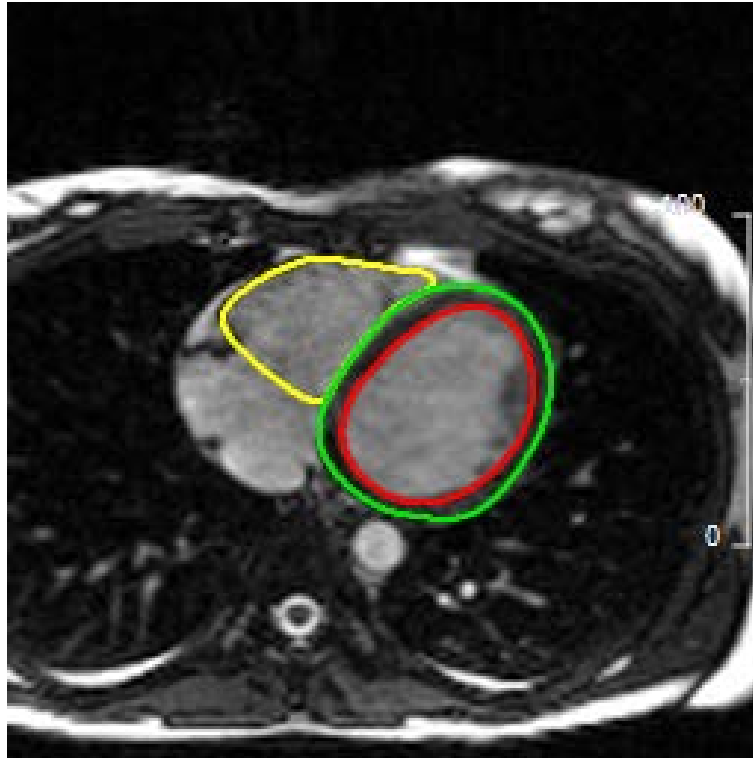


Abbildung 6: Volumetrie des rechten und linken Ventrikels
Gemäß der modifizierten Scheibensummationsmethode nach Simpson wurden semi-automatisch die endokardialen Konturen des linken (rot) und rechten (gelb) Ventrikels eingezeichnet. Die Trabekel zählen hierbei zum Ventrikelkavum.

Auf Basis der generierten Konturen errechnete die Software mithilfe der Scheibensummationsmethode die kardialen Funktionsparameter, welche auch als auf die Körperoberfläche normierte Werte angegeben wurden.

Die Bestimmung der Körperoberfläche erfolgte mittels der Körpergröße und des Körpergewichtes nach der Formel von Dubois (123):

$$O = (\sqrt{P \times L}) \times 167,2$$

dabei ist O = Körperoberfläche, P = Körpergewicht (kg) und L = Körpergröße (cm).

2.1.5 Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

Die Beurteilung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (CNR) wurde mittels des Coefficient of Variation (CV) durchgeführt (124). Dazu wurde das Signal in einer standardisierten Region of Interest von 10mm² im Bereich des Septums und im linksventrikulären Blutpool bestimmt. Der CV wurde aus den absoluten Werten (S) und ihrer Standardabweichung (σ) an Hand folgender Formel berechnet:

$$CV = \frac{\sigma}{S}$$

mit 0 als dem minimalen möglichen CV-Wert und 1 als das theoretische Maximum. Der Unterschied zwischen dem Signal im Septum und dem Blutpool wurde wie folgt berechnet:

$$Kontrast = \frac{Signal_{Blutpool} - Signal_{Septum}}{Signal_{Blutpool} + Signal_{Septum}}$$

Ebenfalls mit 1 als maximalen Kontrast und 0 als kein Kontrast.(124)

2.1.6 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Für den Vergleich der ordinalen Likert Variablen in zwei abhängigen Stichproben wurde jeweils der exakt Wilcoxon Test angewendet. Das Signifikanzniveau α wurde durch eine Bonferroni Korrektur für vier Tests auf 0.0125 reduziert (125). Zur Beurteilung der Inter-Observer-Übereinstimmung bezüglich der Abgrenzbarkeit der Koronararterien wurde eine Cohen's Kappa Analyse durchgeführt (126). Die Übereinstimmung der Kappa-Statistik wurde gemäß Landis und Koch (127) folgendermaßen bewertet: ‚moderat‘ (0.41-0.6), ‚gut‘ (0.61-0.8) und ‚exzellent‘ (0.81-1).

Die 2D Cine SSFP Bildgebung im Atemstopp wurde als Referenzstandard für die Funktionsauswertung festgelegt. Nachdem auch der Referenzstandard einen gewissen Fehler für die Funktionsauswertung aufweist, können wir keine Daten für die Genauigkeit angeben. Durch die Tatsache, dass es eine gute Korrelation der 2D Cine SSFP Messung mit dem Goldstandard der invasiven Volumenmessung mittels Herzkatheter (128) gibt, wurde die Cine SSFP Messung als Goldstandard Äquivalent angesehen und jede Abweichung von dieser als echt gewertet. Für die statistische Testung auf Äquivalenz der kardialen Parameter zwischen der 2D Cine SSFP und der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie wurde die erstmals durch Westlake (129) beschriebene Methode der Konfidenzintervall-Inklusion verwendet. Vorab wurde ein Äquivalenzbereich von $\pm 5\%$ festgelegt; dies entspricht der in der klinischen Routine akzeptablen Abweichung.

Unter Annahme der Alternativhypothese (H_1) sollte der Unterschied der Ergebnisse beider Sequenzen innerhalb des vorgegebenen Äquivalenzbereiches [-5%; +5%] liegen. Bei Ablehnung der Nullhypothese (H_0) konnte Gleichwertigkeit der beiden Sequenzen im Rahmen der klinischen Relevanz angenommen werden. Null- und Alternativhypothese konnten dargestellt werden als:

$$H_0: X_{WH} - X_{Ref} < -5\% \text{ oder } X_{WH} - X_{Ref} > +5\%$$

$$H_1: -5\% \leq X_{WH} - X_{Ref} \leq +5\%$$

(wobei WH= Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie; Ref = Referenzsequenz 2D Cine SSFP)

Es wurde das zweiseitige $100(1-2\alpha)\%$ -Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Ergebnissen beider Sequenzen berechnet, wobei $\alpha=5\%$ als Signifikanzniveau gewählt wurde. Die Nullhypothese ($X_{\text{Whole-Heart}} - X_{\text{Cine SSFP}} < -5\%$ oder $>+5\%$) sollte verworfen werden, wenn das 95%-Konfidenzintervall der mittleren Differenz beider Methoden vollständig in dem vorgegebenen Äquivalenzbereich von -5% bis +5% lag. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Testes wurde geprüft, ob die Funktionswerte beider Sequenzen sowie deren Differenzen als normalverteilt angenommen werden konnten.

Für alle Funktionsparameter wurden der Mittelwert und die Standardabweichung sowie der Mittelwert der Differenzen zwischen den beiden Sequenzen angegeben. Zur graphischen Darstellung wurden Bland-Altman Plots (130) der links- und rechtsventrikulären Funktionsparameter in absoluten Werten erstellt. Diese veranschaulichen die Übereinstimmung beider Methoden und erlauben darüber hinaus auch die Beurteilung der Streuung der Differenzen (131). Dabei wurden die Differenzen der unterschiedlichen Messungen auf der Ordinate gegen deren Mittelwert auf der Abszisse aufgetragen. Zusätzlich wurde eine Linie für den Mittelwert der Differenz („Bias“) eingezeichnet sowie zwei weitere für den Mittelwert der Differenz +/- seiner 1,96fachen

Standardabweichung. Diese wurden als Übereinstimmungsgrenzen („Limits of agreement“) bezeichnet und umschließen üblicherweise 95% der Abweichungen zwischen den Messmethoden.

Des Weiteren wurde die mittlere Differenz der ventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktion berechnet (in Prozent %) und ebenfalls in Bland-Altman Plots dargestellt, um die Intraobserver Ergebnisse zu evaluieren. Zur Beurteilung einer systematischen, proportionalen oder zufälligen Differenz wurde eine Regressionanalyse nach Passing-Bablok durchgeführt (132). In früheren Arbeiten wurde gezeigt, dass eine Inter-Class Korrelation Analyse und ein Vergleich der Mittelwerte (t-test) unzureichende und häufig falsche Informationen über die Übereinstimmung der Methoden liefert und daher wurden diese statistischen Methoden nicht angewandt (133).

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS (Version 23, IBM, Germany) durchgeführt. Die Bland-Altman Plots wurden mit MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgien) generiert.

2.2 Patienten mit angeborenem Herzfehler

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 13 konsekutive Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, die nach klinischer Indikationsstellung durch die Abteilung für Kinderkardiologie ein MRT zur Verlaufsbeurteilung bekommen haben.

Die Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie Sequenz wurde, auf Grund der guten Ergebnisse aus der Probandenstudie, an Stelle der bisher üblichen Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie Sequenz akquiriert.

Daher gab es für den Einschluss in die Studie keine Ausschlusskriterien, die über die regulären Ausschlusskriterien für ein MRT hinausgehen.

2.2.2 Auswertung bezüglich einer möglichen Koronaranomalie

Eine normale Koronaranatomie wurde folgendermaßen definiert:

- Der linke Hauptstamm entspringt dem linken Koronarsinus und teilt sich in LAD und LCX
- Die LAD verläuft hinter dem Pulmonalhauptstamm im Sulcus interventricularis anterior
- Die LCX verläuft ebenfalls hinter dem Pulmonalhauptstamm im posterioren Sulcus coronarius
- Die RCA entspringt dem rechten Sinus coronarius und verläuft im anterioren Sulcus coronarius

Jegliche Abweichung davon wurde als Anomalie der Koronaranatomie gewertet.

2.2.3 Bestimmung der kardialen Funktionsparameter

Wie bereits in der Probandenstudie wurde auch bei den Patienten mit angeborenem Herzfehler eine Bestimmung der kardialen Funktionsparameter durchgeführt. Bezüglich der exakten Durchführung wird auf den zugehörigen Abschnitt 2.1.4 verwiesen.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Insgesamt wurden 10 gesunde Probanden zwischen 29 und 36 Jahren (mittleres Alter 31.4 ± 1.8 Jahre, 5 Männer) eingeschlossen. Bei allen Probanden konnte das gesamte Sequenzprotokoll durchgeführt werden. Die Herzfrequenz lag im Mittel bei 76.9 Schlägen/min (Spannweite 48-103 Schlägen/min) und verblieb während der gesamten Untersuchungsdauer weitgehend konstant. Die exakten demographischen Daten entnehmen sie der nachstehenden Tabelle:

Parameter	Mittelwert \pm SD	Wertebereich
Alter (Jahren)	31.4 ± 1.84	29-36
Größe (cm)	172.4 ± 8.41	160-185
Gewicht (kg)	65.7 ± 17.15	40-85
Körperoberfläche (m ²)	1.77 ± 0.25	1.37-2.08
Body-Mass-Index (kg/m ²)	21.73 ± 3.63	15.6-26.2
Herzfrequenz (Schläge/min)	76.5 ± 17.15	48-103

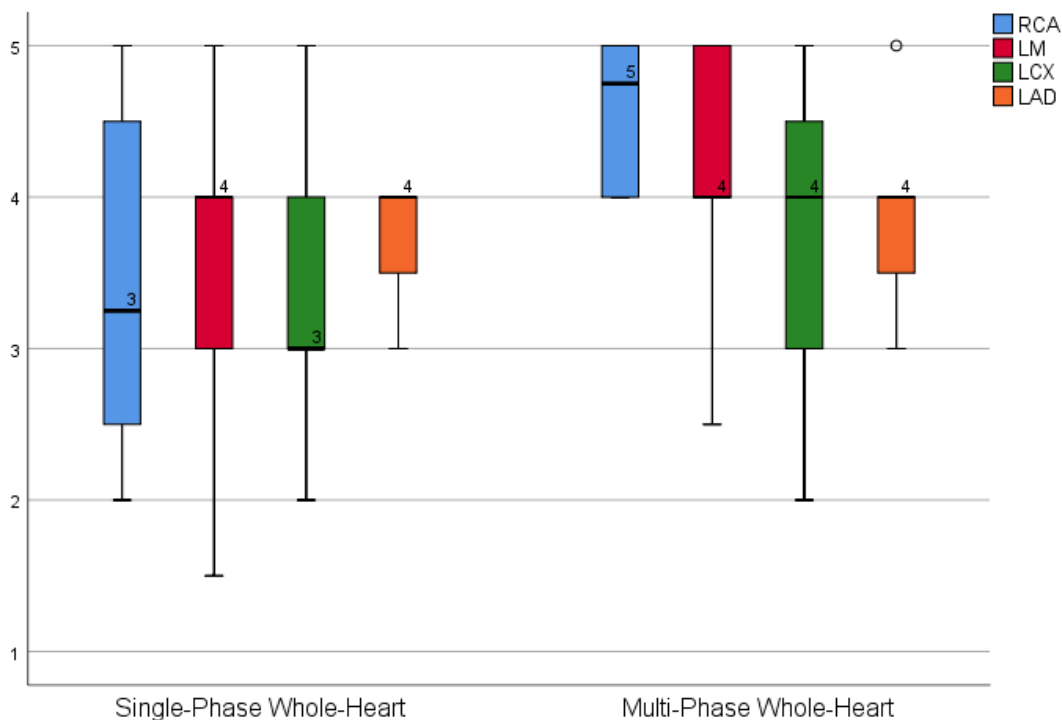
Tabelle 2: Demographische Parameter der Probandenpopulation

3.1.1 Akquisitionsdauer

Die Akzeptanz des Atemnavigators variierte zwischen 28 und 57%, wodurch es zu einer mittleren Akquisitionsdauer von 8:24min (Spannweite 6:20-10:09min) für den Multi-Phase Magnetresonanz-Koronarangiographie 3D Datensatz und einer Akquisitionsdauer von 7:58min (Spannweite 6:09-9:26min) für den Single-Phase Magnetresonanz-Koronarangiographie Datensatz kam.

3.1.2 Beurteilbarkeit der Koronararterien

Die Gefäßschärfe wurde insgesamt in der 3D Multi-Phase Magnetresonanzenz-Koronarangiographie im Vergleich zur 3D Single-Phase Magnetresonanzenz-Koronarangiographie höher bewertet: Die rechte Koronararterie wurde in der Multi-Phase Magnetresonanzenz-Koronarangiographie im Median mit 5 (statistische Reichweite 4-5) und in der Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie mit 3,5 (statistische Reichweite 2-5, $P=0.031$) bewertet. Der linke Koronararterienhauptstamm (LM) wurde im Mittel mit 4 (statistische Reichweite 3-5) vs. 4 (statistische Reichweite 2-5, $P=0.063$), die LCX mit 4 (statistische Reichweite 2-5) vs. 3 (statistische Reichweite 2-5, $P=0.359$) und die LAD mit 4 (statistische Reichweite 3-5) vs. 4 (statistische Reichweite 3-4, $P=1.00$) bewertet. Die Unterschiede waren nach der Bonferroni Korrektur statistisch nicht signifikant.



Abbildungsqualität der Koronarien in Abhängigkeit von der Sequenz

Abbildung 7: Boxplot der Abbildungsqualität der Koronarien- bewertet an einer 5-Punkt Likert Skala- in der Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie und der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie.

Cohen's Kappa war für die LAD moderat ($k=0.497$) und gut für die RCA ($k=0.711$), LM ($k=0.767$) und LCX ($k=0.798$).

Als Beispiel sehen sie eine MPR Rekonstruktion der rechten Koronararterie aus der Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanzt-Koronarangiographie und der Multi-Phase Magnetresonanzt-Koronarangiographie in **Abbildung 8**.

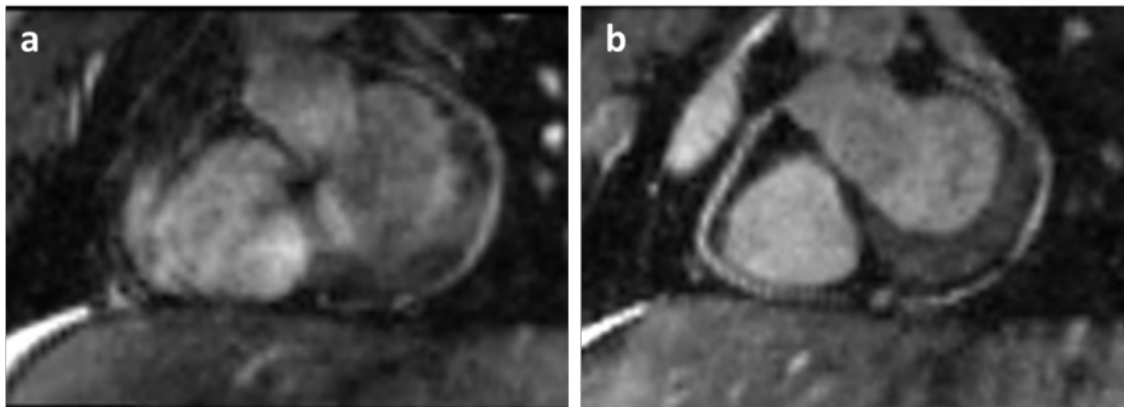


Abbildung 8: Multiplanare Rekonstruktion der rechten Koronararterie
Rekonstruktion der rechten Koronararterie aus einer Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanzt-Koronarangiographie (a) und aus der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanzt-Koronarangiographie (b) bei einem Probanden mit einer Herzfrequenz von 105 Schlägen/Minute.(121)

3.1.3 Funktionsanalyse

3.1.3.1 *Linksventrikuläre Funktionsparameter*

3.1.3.1.1 *Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen (LV EDV)*

Mit der Referenzsequenz 2D Cine SSFP betrug das linksventrikuläre EDV im Mittel 135.9ml (SD=28.715; Spannweite: 100-181ml). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie betrug das LV EDV im Mittel 135.5ml (SD 29.26; Spannweite 99-182ml). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei 0.40ml (SD= 3.627, Spannweite -2.19-2.99). Der Shapiro-Wilk-Test ergab eine Normalverteilung der Werte sowie der Differenzen für LV-EDV in beiden Sequenzen ($p < 0.5$). Als Äquivalenztest wurde die Methode der Konfidenzintervall-Inklusion angewendet.

In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von 0,4 für die absoluten Differenzen der Mittelwerte. Der Bias wurde als durchgezogene Linie im Diagramm dargestellt. Die absoluten Limits of Agreement betragen -6.71 und 7.51 (gestrichelte Linie) (SD=3.627, p=0.74).

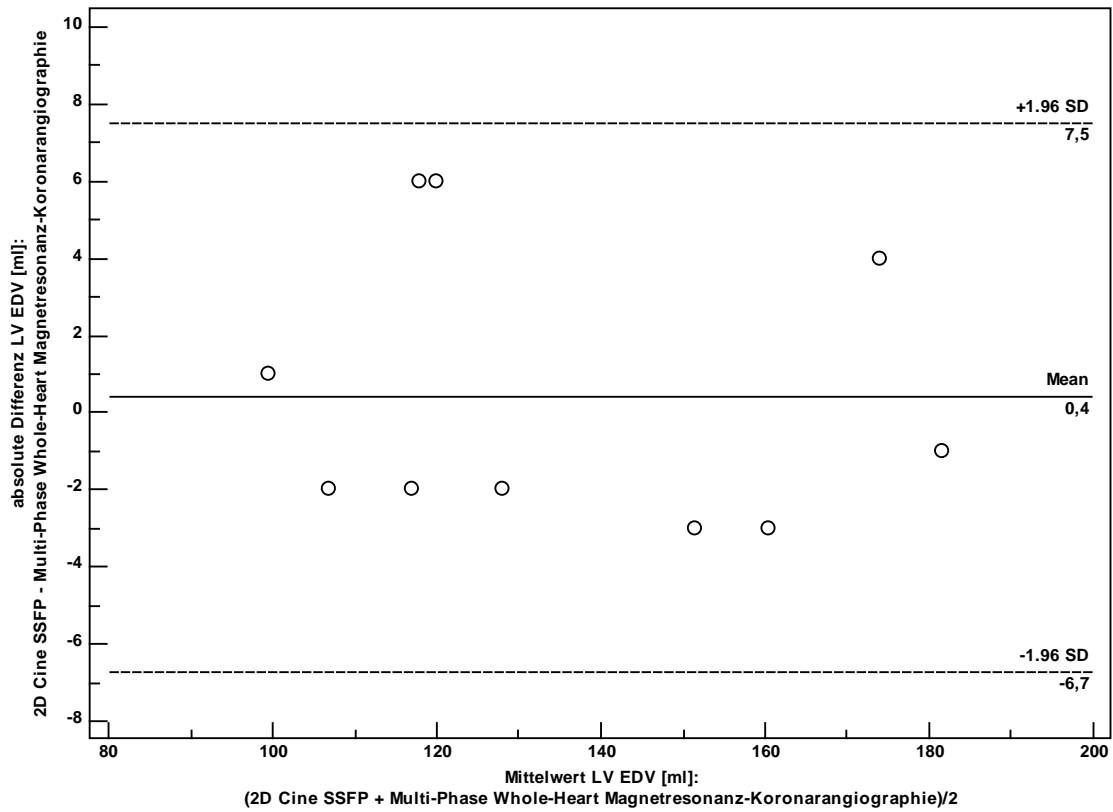


Abbildung 9: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 0.38. Das 95% Konfidenzintervall der relativen Mittelwerte reichte von -5.17 bis 5.94 (SD= 2.83, $p=0.68$).

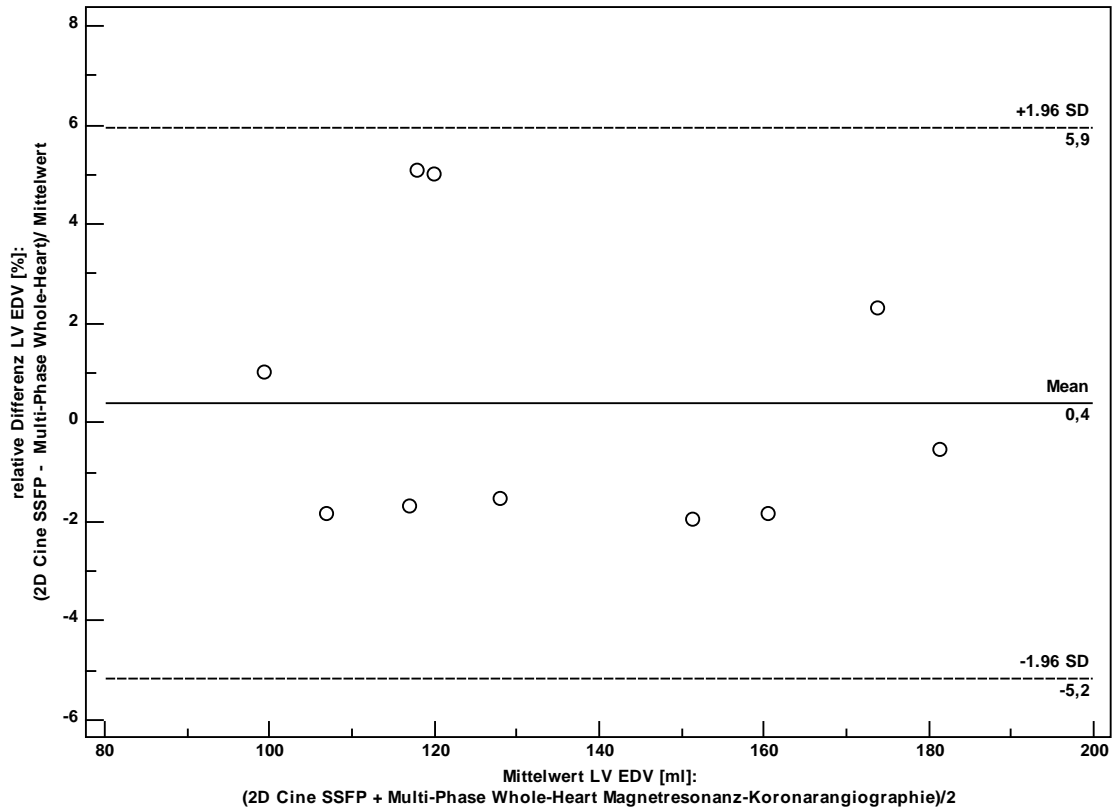


Abbildung 10: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von LV EDV

In der Passing Bablock Regression zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden mit einem Intercept A von -1.41 (95% CI -14.167-11.51), keinen proportionalen Unterschied mit einem Slope B von 1.02 (95% CI 0.91 – 1.11).

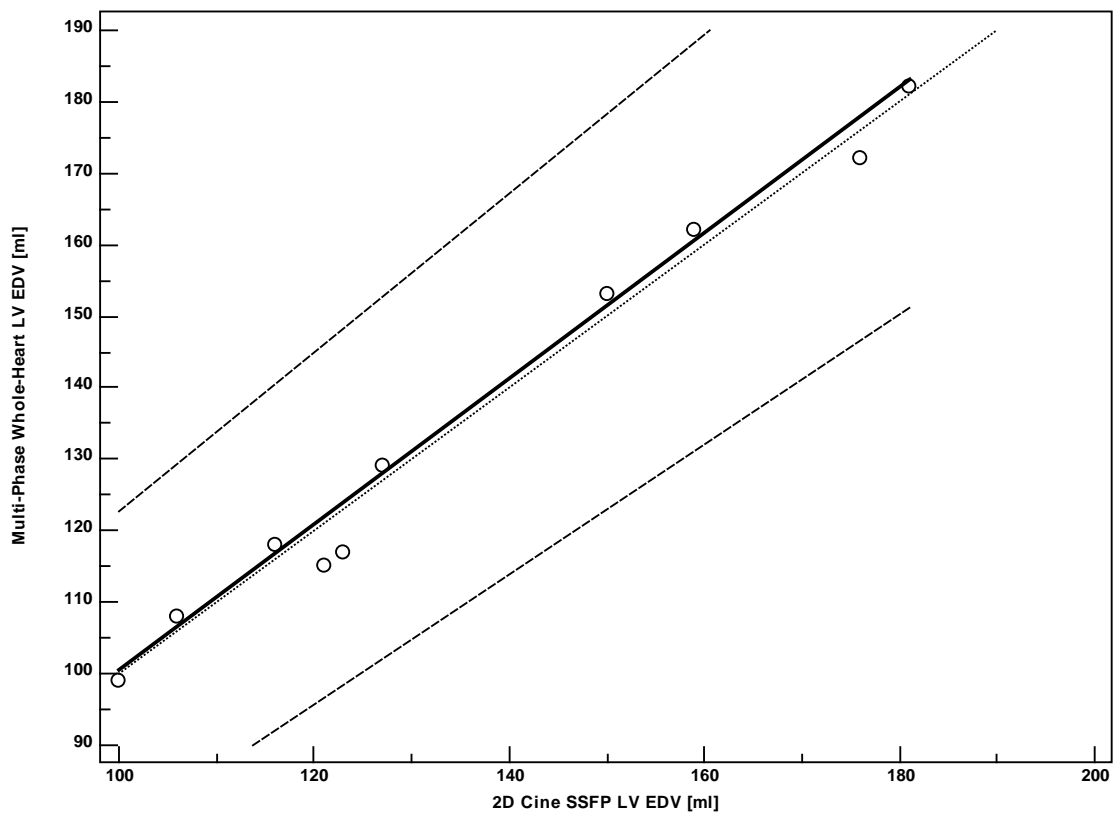


Abbildung 11: Passing Bablock Regression LV EDV

3.1.3.1.2 Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LV ESV)

Mit der Referenzsequenz betrug das LV ESV im Mittel bei 51.4ml (SD= 13.15; Spannweite: 31.00-74.00ml). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das LV ESV im Mittel 56.4ml (SD 12.93; Spannweite 34.00-75.00ml). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei -5.00ml. Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Werte lag bei -12.95 bis 2.95 (SD= 4.06, $p=0.00$)

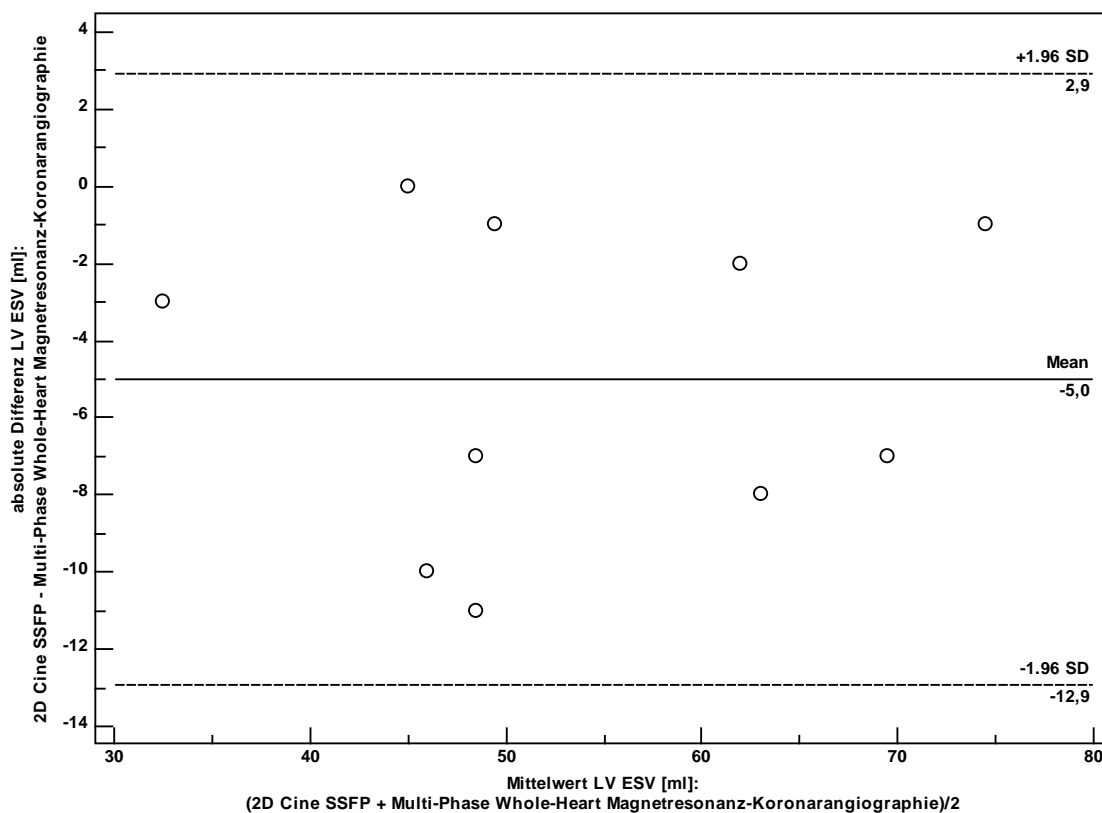


Abbildung 12: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV ESV

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei -9.74ml. Das 95% Konfidenzintervall der relativen Mittelwerte reichte von -25.88 bis 6.39 (SD= 8.23, $p=0.00$).

In der Passing Bablock Regression zeigte sich eine systematische Überschätzung des LV ESV in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresanz-Koronarangiographie mit einem Intercept A von 5.63 (95% CI -14.35 bis 20.23).

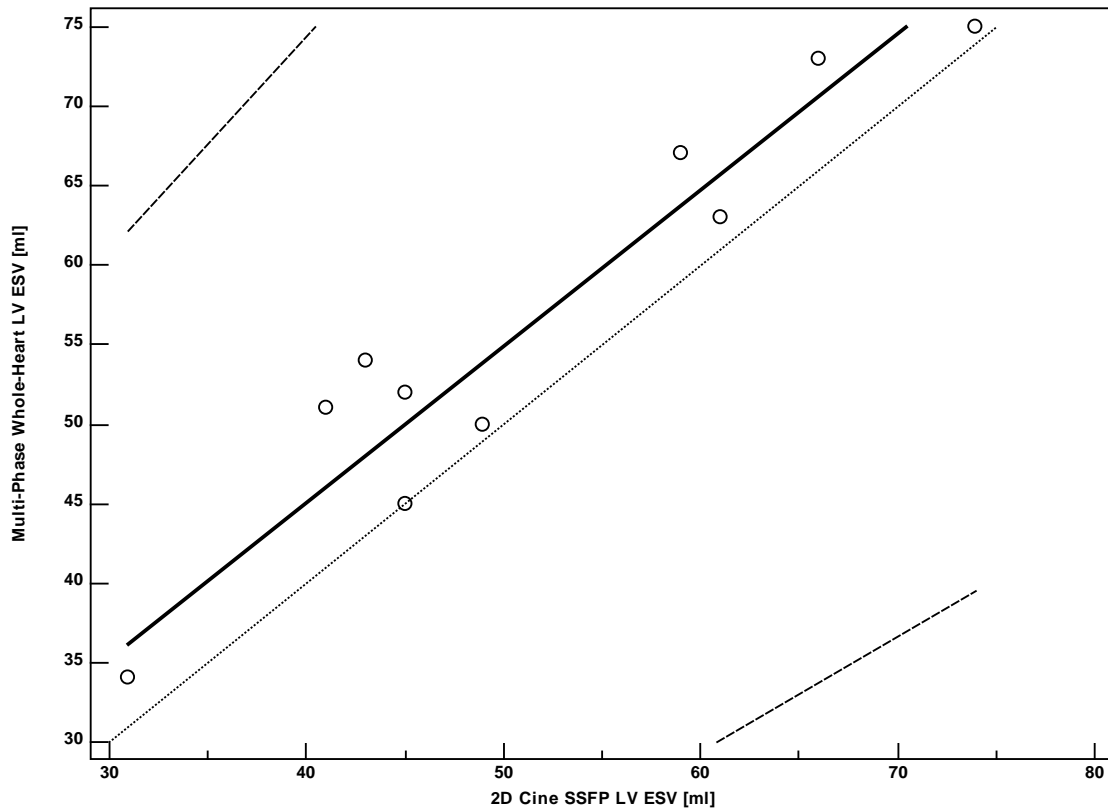


Abbildung 13: Passing Bablock Regression LV ESV

3.1.3.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV EF)

Mit der Referenzsequenz betrug das LV EF im Mittel 62.6% (SD 3.81, Spannweite: 58-69%). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie betrug das LV EF im Mittel 58.3% (SD 3.50; Spannweite 53-65%). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei 4.30%. Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Werte lag bei -1.69 bis 10.29 (SD= 3.06, $p=0.00$).

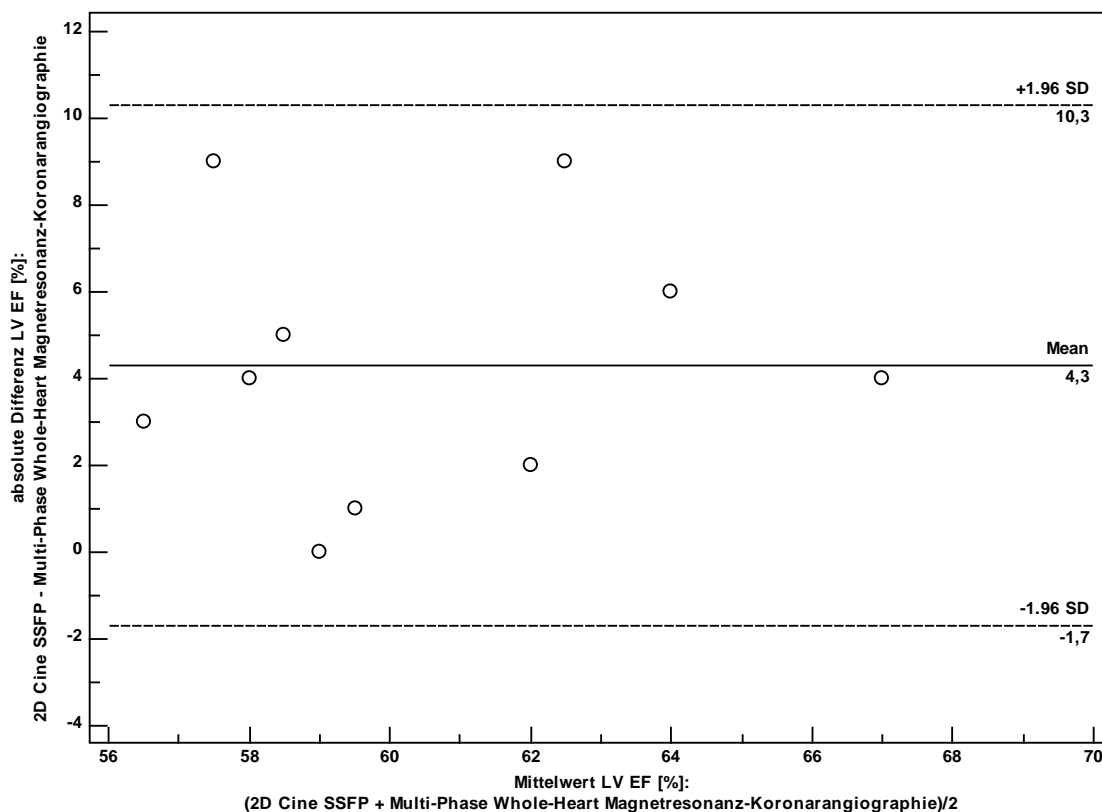


Abbildung 14: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EF

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 7.11% mit einem 95% Konfidenzintervall von -2.87 bis 17.08 (SD= 5.09, $p=0.00$).

Die Passing Bablock Regression zeigte eine systematische Unterschätzung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonananz-Koronarangiographie mit einem Intercept A von 1.86 (95% CI -158.50 bis 37.33).

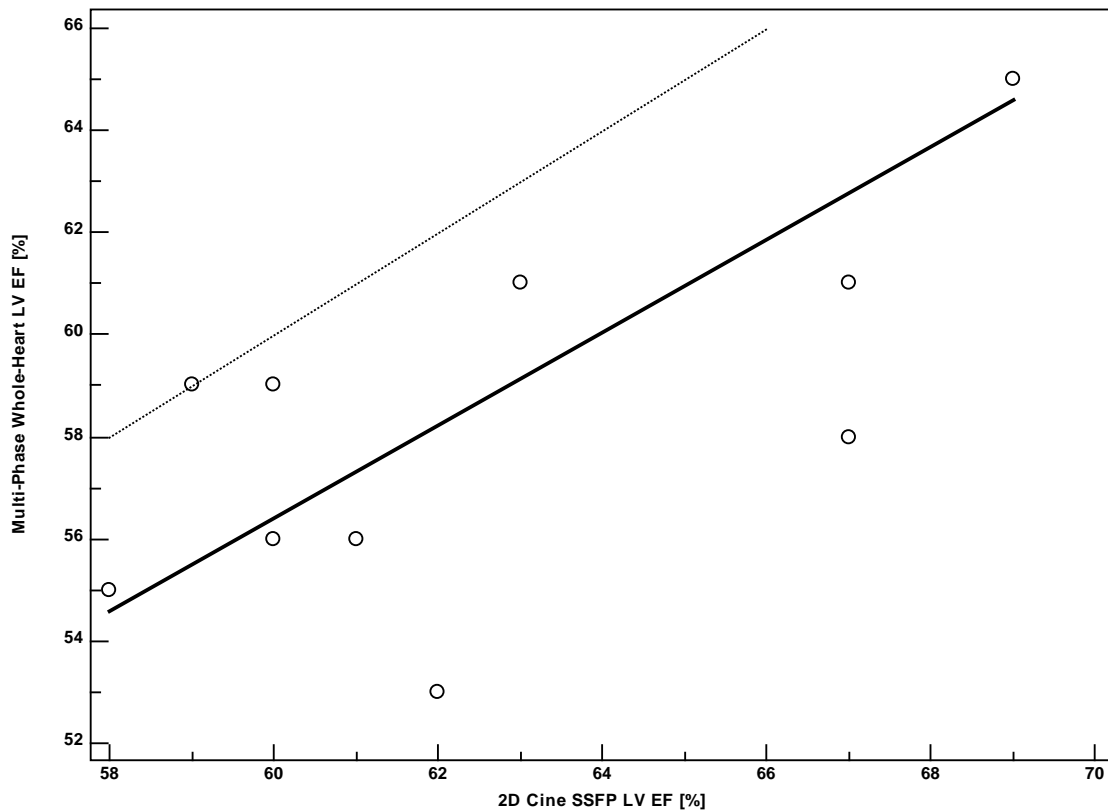


Abbildung 15: Passing Bablock Regression LV EF

3.1.3.1.4 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (LV EDV/BSA)

Mit der Referenzsequenz betrug das LV EDV/BSA im Mittel bei 73.4ml/m² (SD: 10.42, Spannweite: 59-92ml/m²). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das LV EDV/BSA im Mittel 72.8ml/m² (SD 8.94; Spannweite 61-88ml/m²). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei 0.60ml/m² (SD= 2.37). Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Differenzen reichte von -4.04 bis 5.24 (p=0.44).

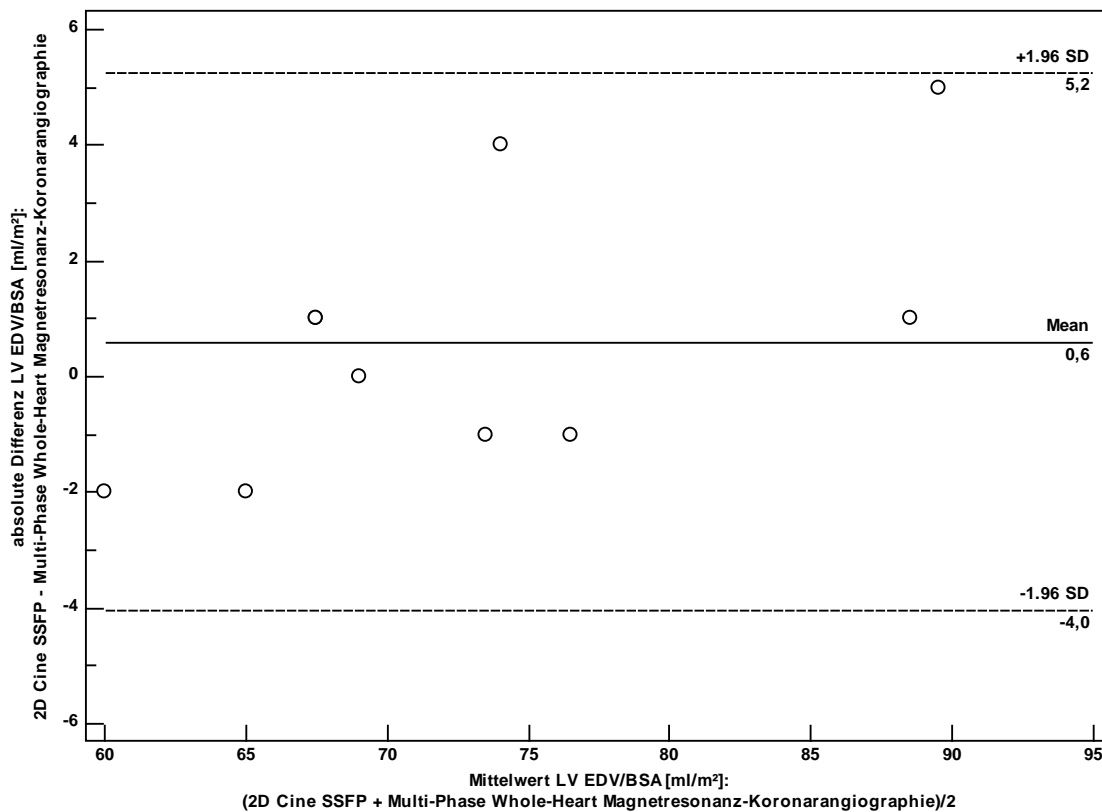


Abbildung 16: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV normiert auf die Körperoberfläche

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 0.60ml/m² mit einem 95%Konfidenzintervall von -5.48 bis 6.68 (SD= 3.11, p=0.56).

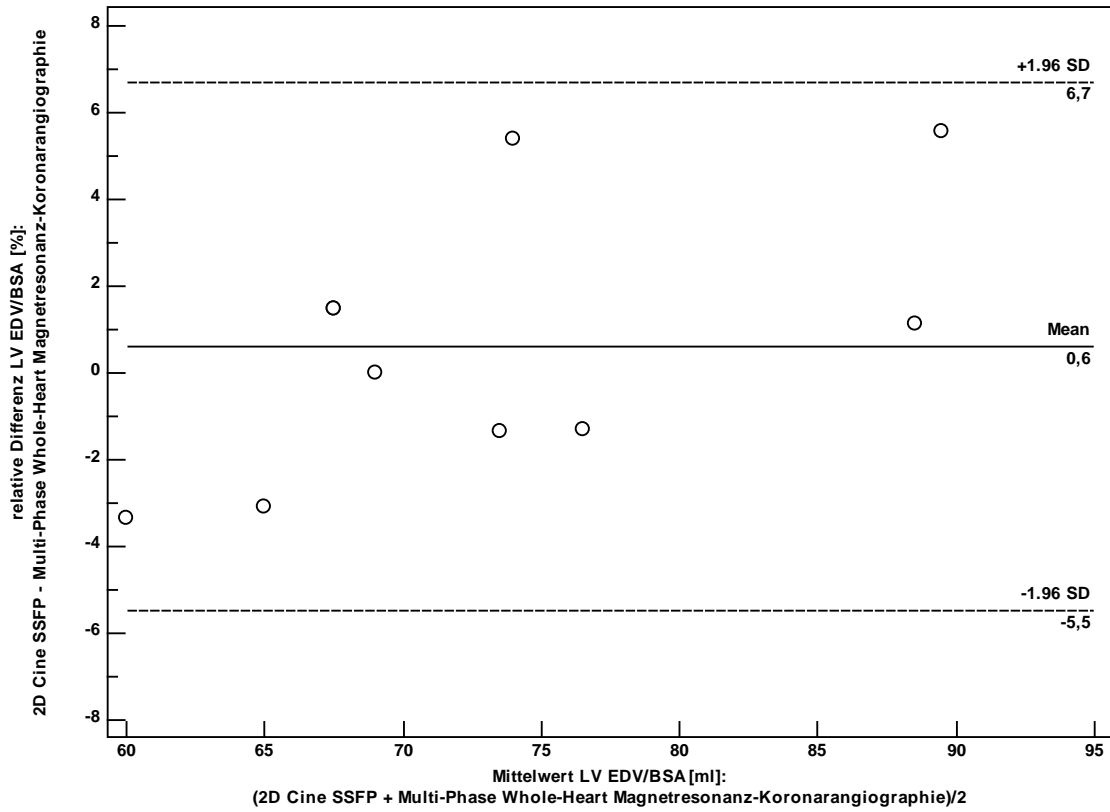


Abbildung 17: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von LV EDV /BSA

In der Passing Bablock Regression zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden.

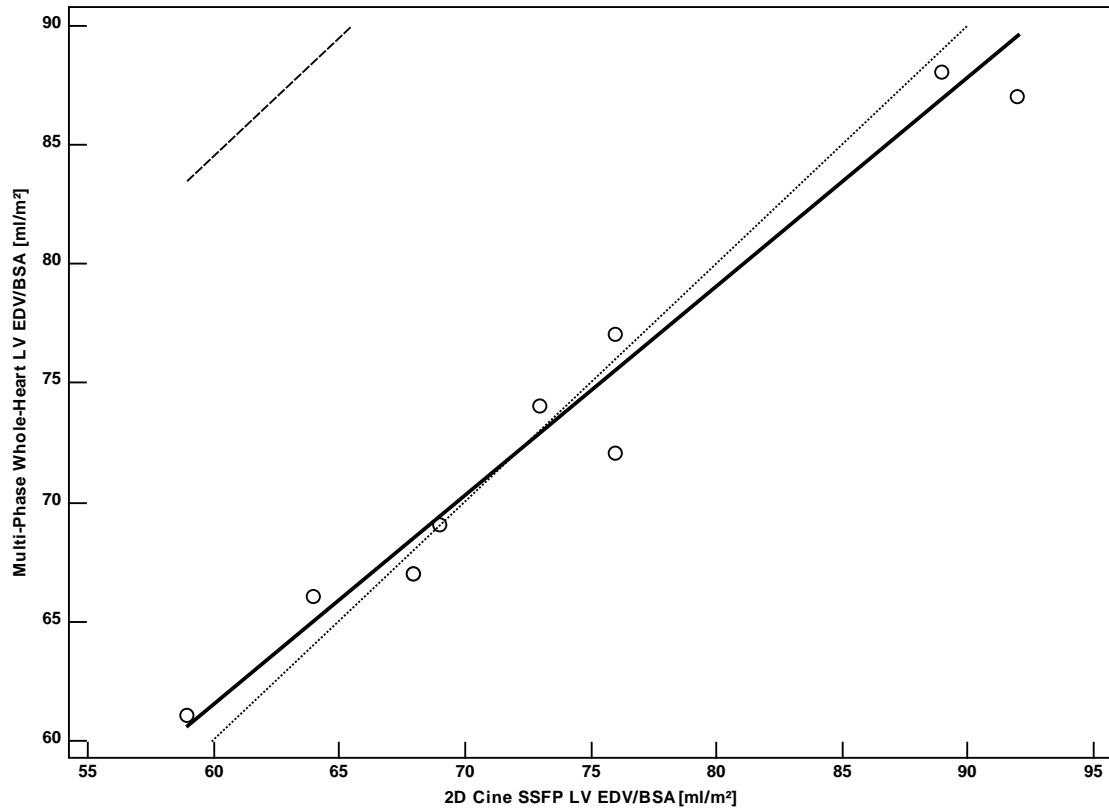


Abbildung 18: Passing Blablock Regression LV EDV/BSA

3.1.3.2 Rechtsventrikuläre Funktionsparameter

3.1.3.2.1 Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RV EDV)

Mit der Referenzsequenz 2D Cine SSFP betrug das rechtsventrikuläre EDV im Mittel 140.6ml (SD=32.05; Spannweite: 95-190ml). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das RV EDV im Mittel 141.0ml (SD 35.80; Spannweite 90-201ml). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei -0.40ml. Das errechnete 95% Konfidenzintervall der absoluten Mittelwerte der Differenzen für RV-EDV reichte von -13.73 bis 12.93 (SD=6.80, $p=0.86$).

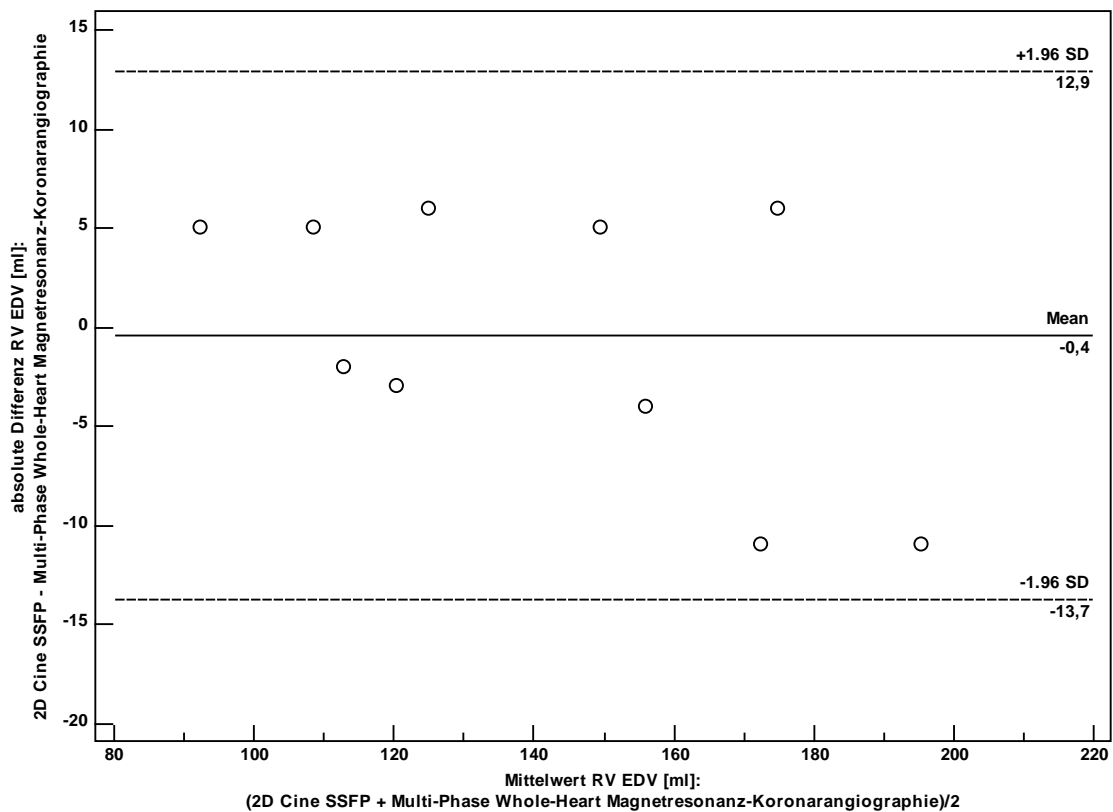


Abbildung 19: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 0.28. Das 95% Konfidenzintervall der relativen Mittelwerte reichte von -8.58 bis 9.14 (SD= 4.52, $p=0.85$).

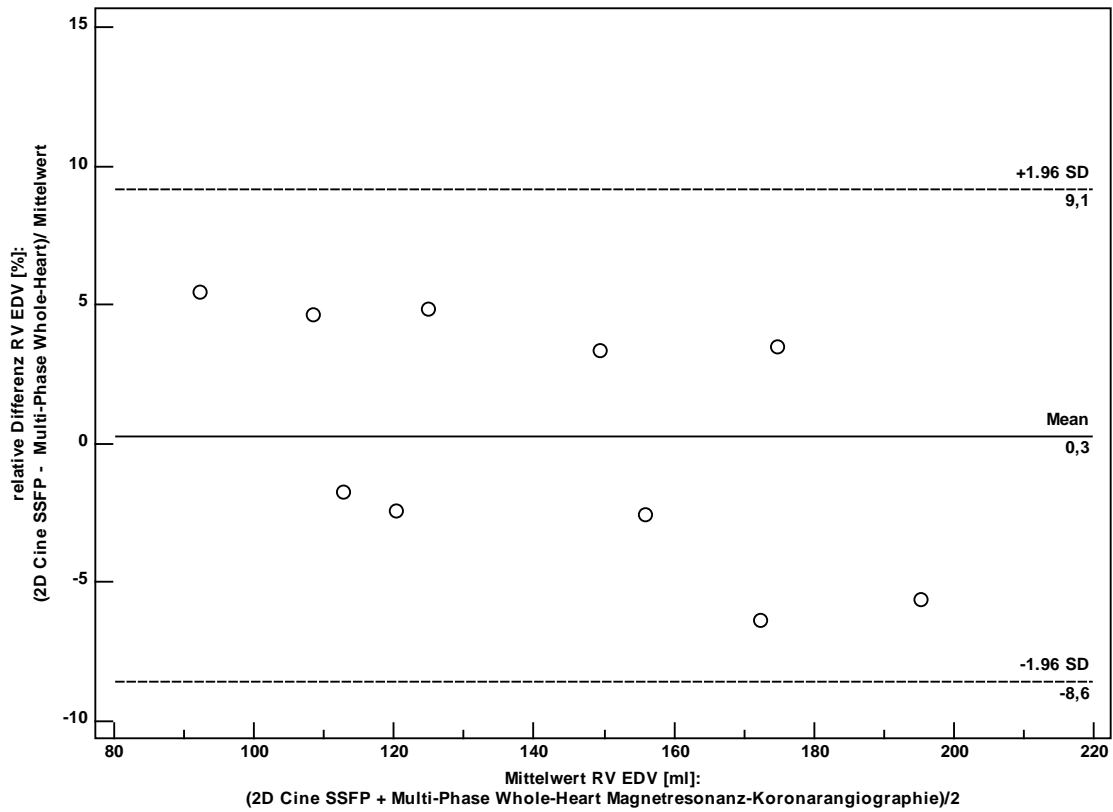


Abbildung 20: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von RV EDV

Die Passing Bablock Regression zeigte keinen systematischen Fehler zwischen beiden Messmethoden.

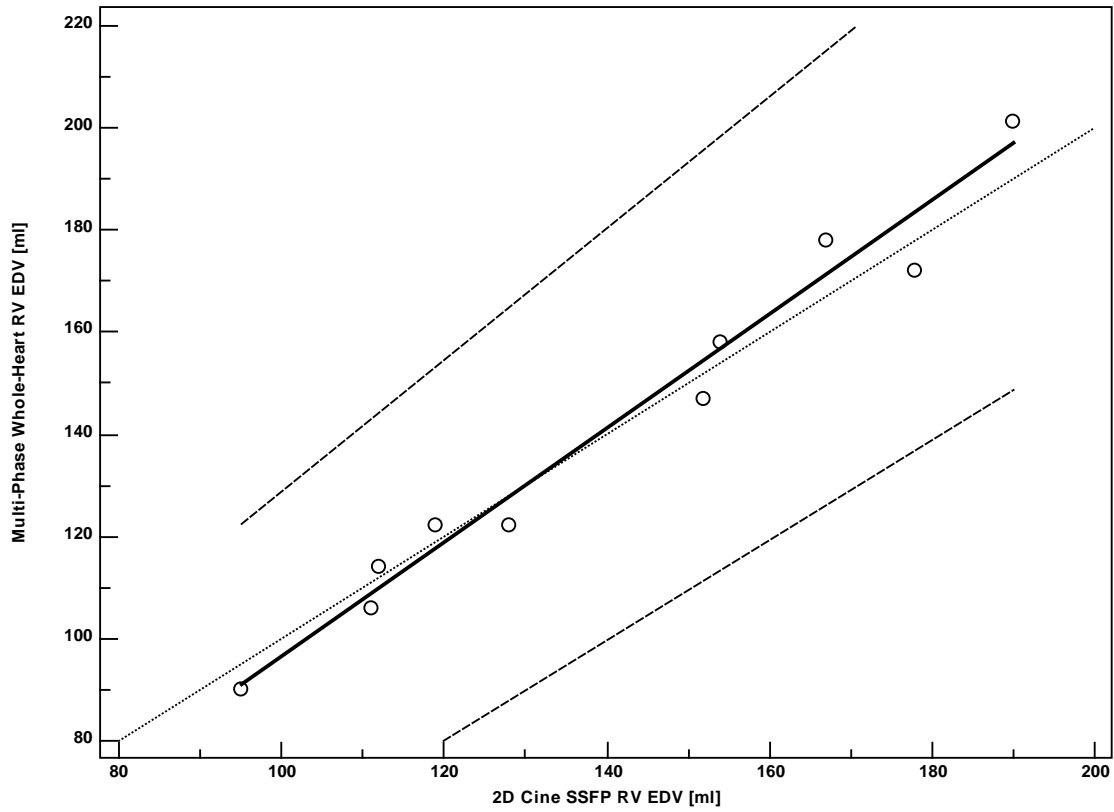


Abbildung 21: Passing Bablock Regression RV EDV

3.1.3.2.2 Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen

Mit der Referenzsequenz betrug das RV ESV im Mittel bei 57.1ml (SD= 18.03; Spannweite: 24-85ml). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das LV ESV im Mittel 63.7ml (SD 18.08; Spannweite 30-95ml). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei -6.60ml. Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Werte lag bei -16.39 bis 3.19 (SD= 4.99, $p=0.00$).

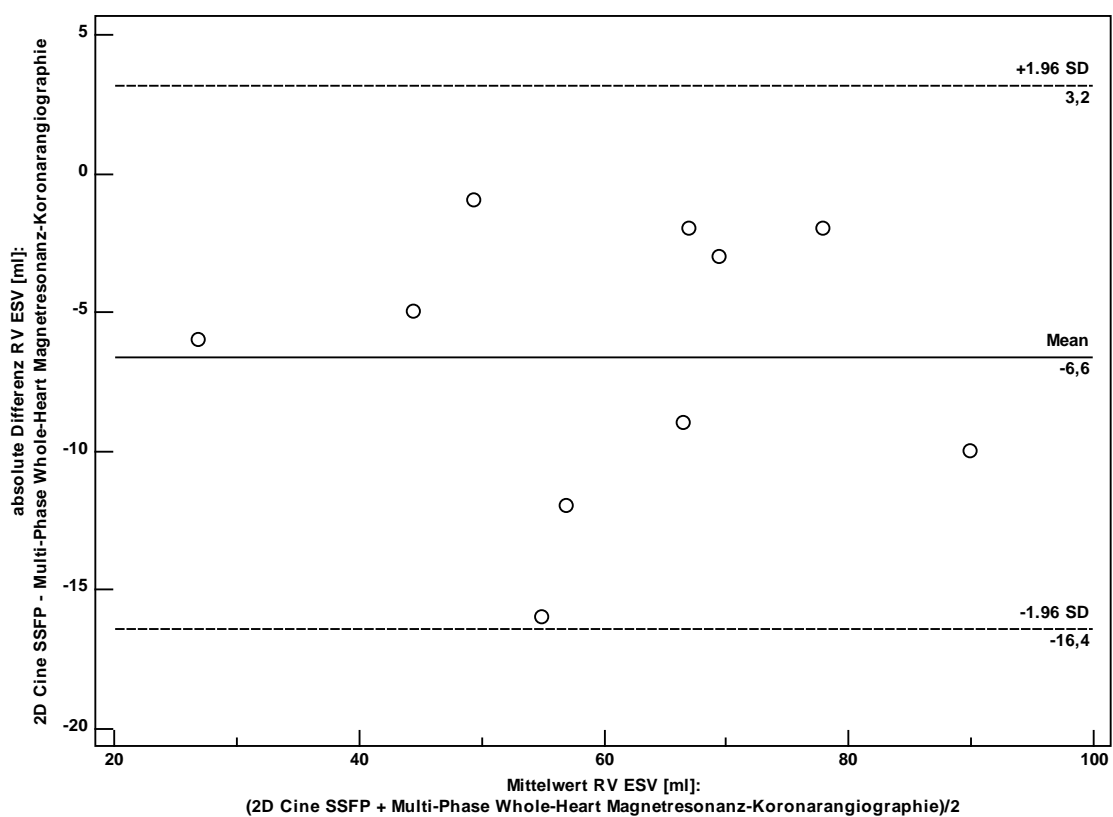


Abbildung 22: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV ESV

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei -12.01ml. Das 95% Konfidenzintervall der relativen Mittelwerte reichte von -30.62 bis 6.59 (SD= 9.49, $p=0.00$).

In der Passing Bablock Regression zeigte sich eine systematische Überschätzung des RV ESV in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie.

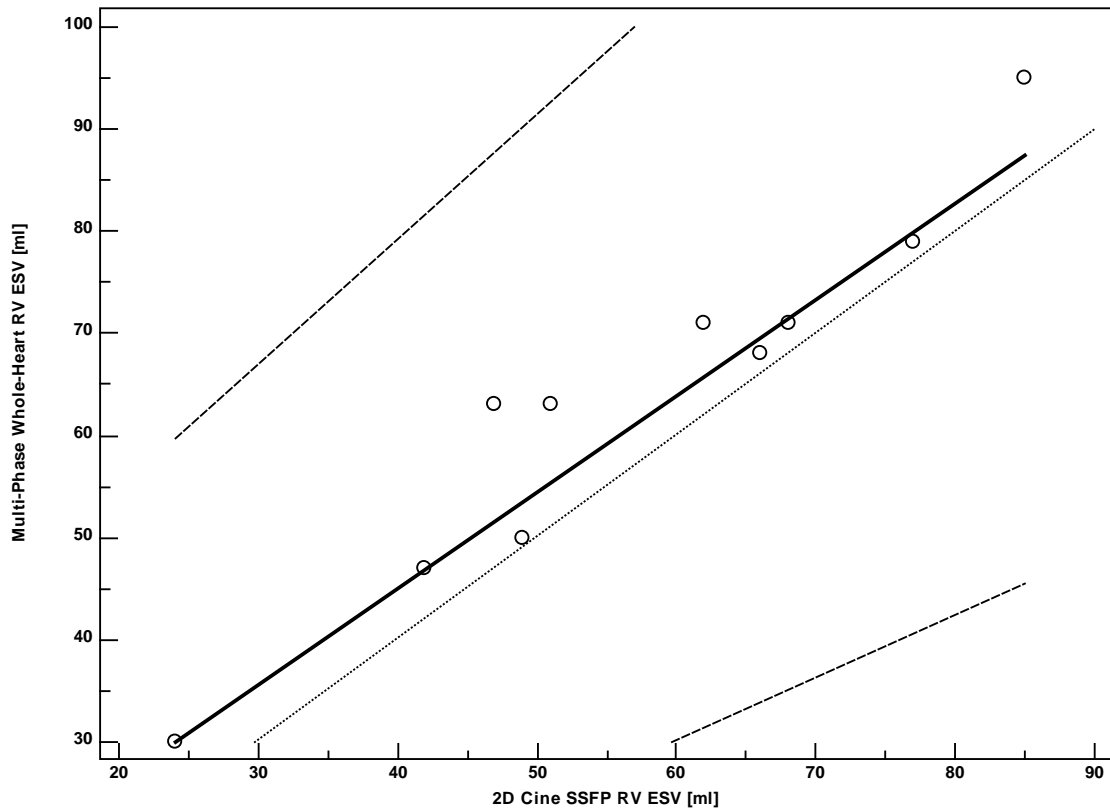


Abbildung 23: Passing Blablock Regression RV ESV

3.1.3.2.3 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV EF)

Mit der Referenzsequenz betrug das RV EF im Mittel 60.0% (SD 6.60, Spannweite: 54-75%). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das RV EF im Mittel 55.2% (SD 5.73; Spannweite 45-66%). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei 4.80%. Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Werte lag bei -3.45 bis 13.05 (SD= 4.21, $p=0.01$). Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 8.30% mit einem 95% Konfidenzintervall von -6.47 bis 23.08 (SD=7.54, $p=0.01$).

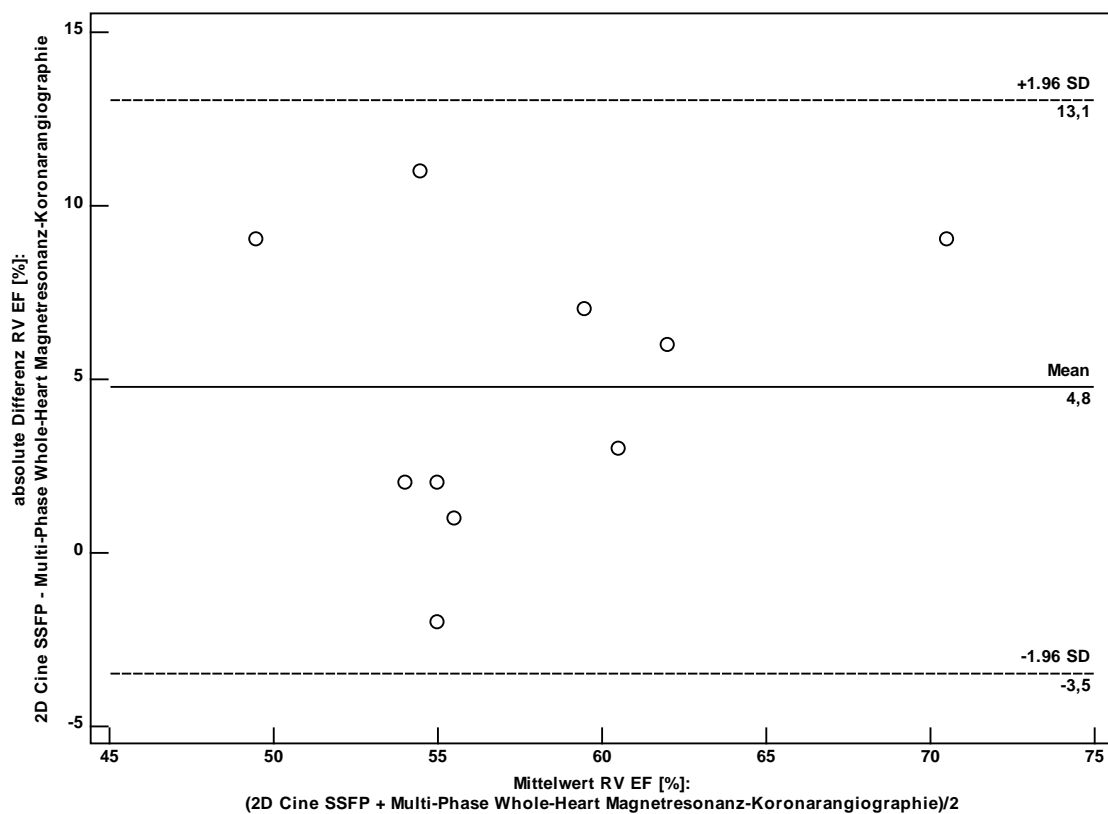


Abbildung 24: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EF

Die Passing Bablock Regression zeigte eine systematische Unterschätzung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonananz-Koronarangiographie.

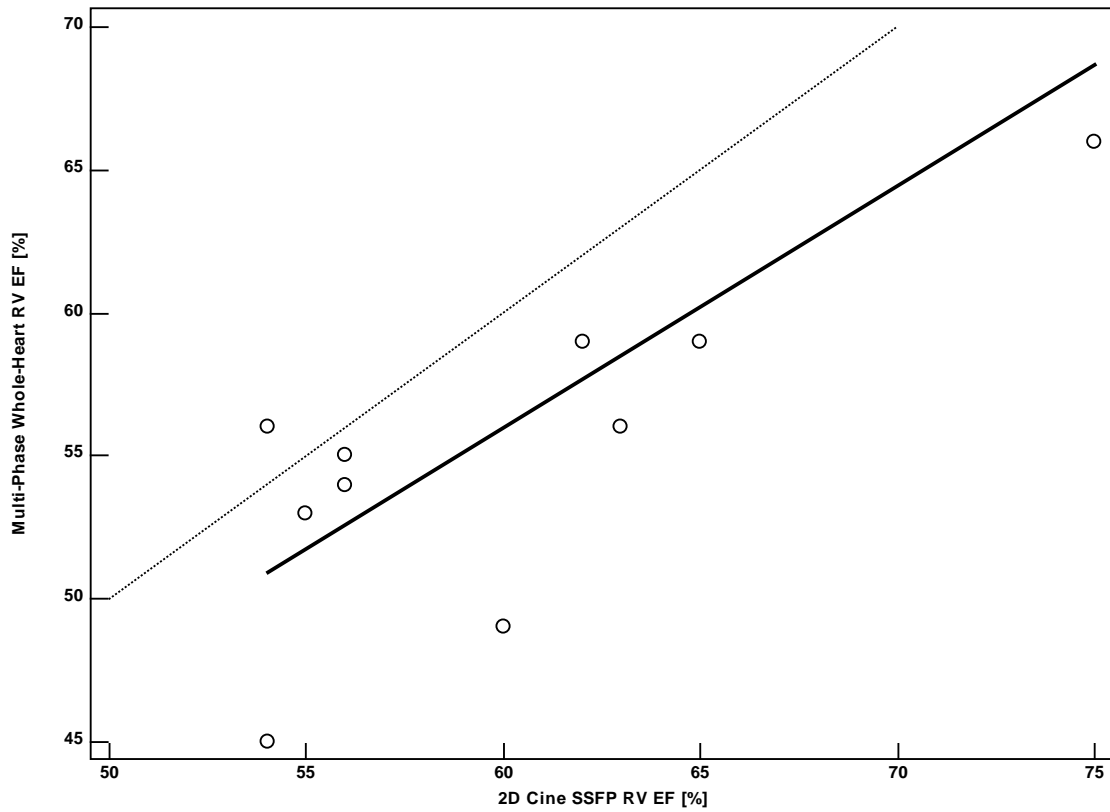


Abbildung 25: Passing Blablock Regression RV EF

3.1.3.2.4 Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (RV EDV/BSA)

Mit der Referenzsequenz betrug das RV EDV/BSA im Mittel bei 75.4ml/m² (SD: 12.04, Spannweite: 62-96ml/m²). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das RV EDV/BSA im Mittel 74.5ml/m² (SD 11.76; Spannweite 61-97ml/m²). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei 0.90ml/m² (SD= 3.84). Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Differenzen reichte von -6.63 bis 8.43 (p=0.48).

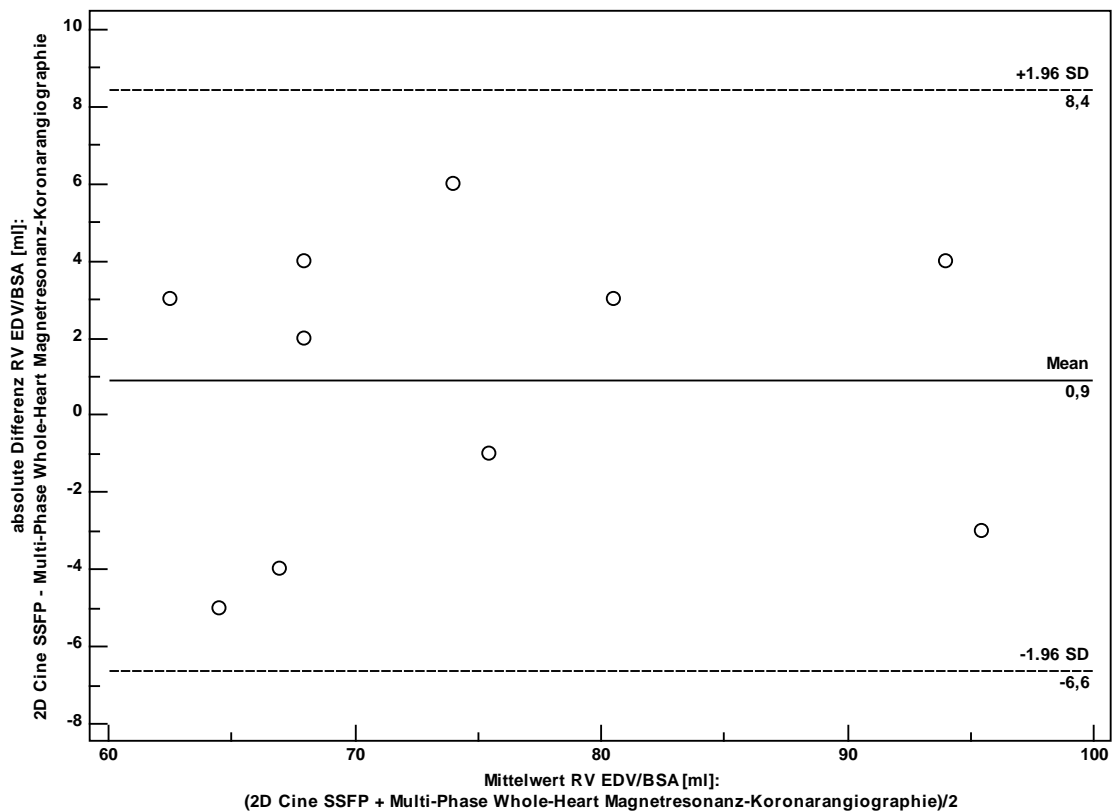


Abbildung 26: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV normiert auf die Körperoberfläche

Der Mittelwert der relativen Differenzen lag bei 1.15ml/m² mit einem 95% Konfidenzintervall von -9.34 bis 11.65 (SD= 5.36, p=0.51).

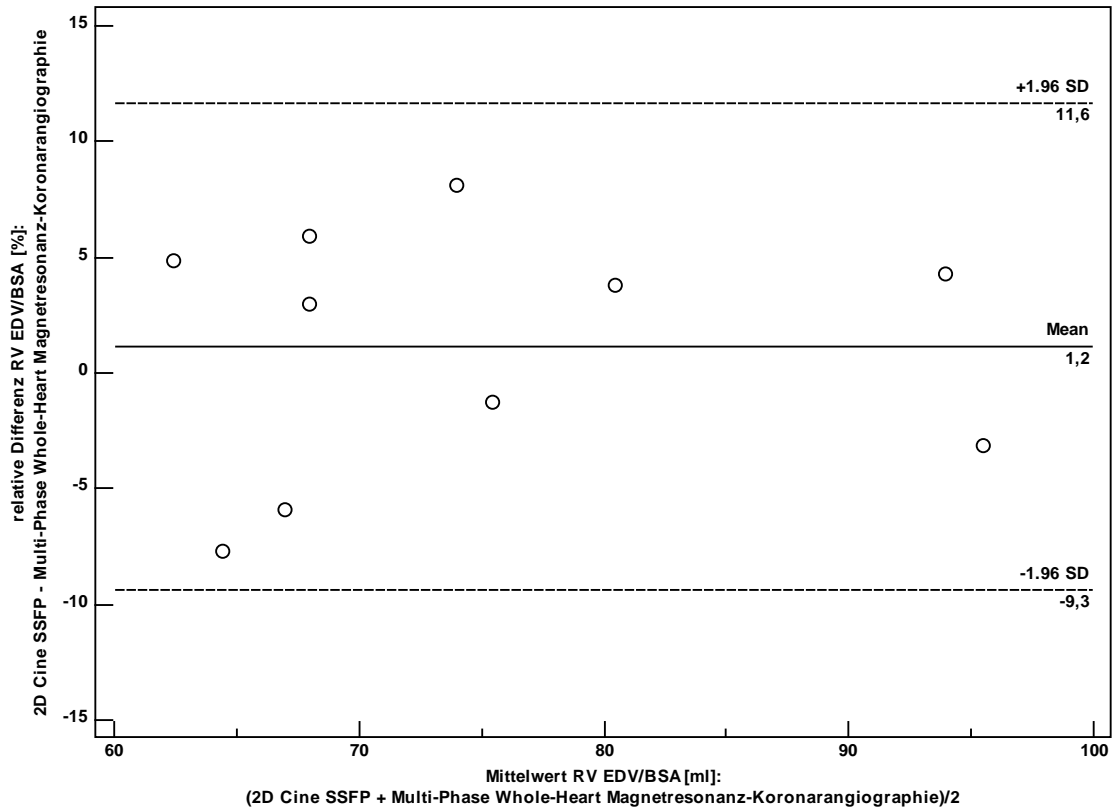


Abbildung 27: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von RV EDV/BSA

Die Passing Bablock Regression zeigte eine geringe systematische Unterschätzung des rechtsventrikulären normierten Ventrikelvolumens in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonananz-Koronarangiographie.

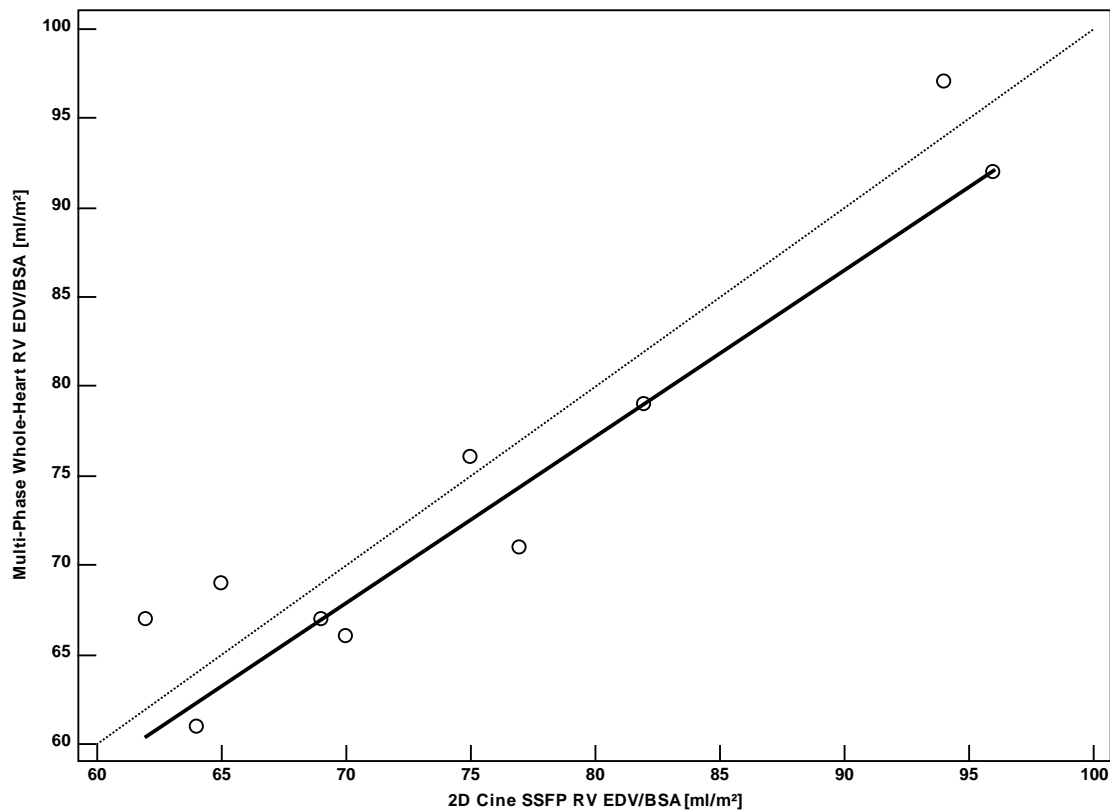


Abbildung 28: Passing Bablock Regression RV EDV/BSA

3.1.3.3 Ergebnisse der Funktionsanalyse in der Übersicht

Insgesamt gab es eine gute Übereinstimmung der kardialen Volumina zwischen der 3D Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie-Koronarangiographie und den 2D Cine SSFP Bildern, insbesondere bezüglich des rechts- und linksventrikulären enddiastolischen Volumens.

Vergleich der 2D Cine SSFP Bildgebung als Referenzstandard mit der 3D Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie zur Beurteilung der kardialen Funktion.					
	2D Cine SSFP	3D Multi-Phase Whole-Heart CMRA	Absolute Mean difference, Limits of agreement	Relative Mean difference in %, Limits of agreement	Lower and Upper 95% confidence interval of relative mean difference
LV-EDV (ml)	135.5 ± 29.2	135.9 ± 28.7	0.40 -6.71 to 7.51	0.38 -5.17 to 5.94	-1.64 to 2.41
LV-ESV (ml)	56.4 ± 12.9	51.4 ± 13.1	-5.00 -12.95 to 2.95	-9.74 -25.88 to 6.39	-15.63 to -3.85
LV- EF (%)	58.3± 3.5	62.6 ± 3.81	4.30 -1.69 to 10.29	7.11 -2.87 to 17.08	3.47 to 10.75
LV-EDV/BSA	72.8 ± 8.9	73.4 ± 10.4	0.60 -4.04 to 5.24	0.60 -5.48 to 6.68	-1.62 to 2.82
RV-EDV (ml)	141.0 ± 35.8	140.6 ± 32.0	-0.40 -13.73 to 12.93	0.28 -8.58 to 9.14	-2.96 to 3.51
RV-ESV (ml)	57.1 ± 18.0	63.7 ± 18.1	-6.60 -16.39 to 3.19	-12.01 -30.62 to 6.59	-18.80 to -5.22
RV-EF (%)	55.2± 5.7%	60± 6.59	4.80 -3.45 to 13.05	8.30 -6.47 to 23.08	2.91 to 13.70
RV-EDV/BSA	73.5 ± 12.8	74.4 ± 11.76	0.90 -6.63 to 8.43	1.15 -9.34 to 11.65	-2.68 to 4.98

Tabelle 3: Kardiale Funktionsparameter im Vergleich zum Goldstandard Cine SSFP (121)

3.1.4 Bildqualität und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

Die Bildqualität der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie erlaubte in allen Datensätzen eine Bestimmung der kardialen Funktionsparameter. Insgesamt war die Grenze zwischen Endokard und Blutpool in den Cine SSFP Bildern (Goldstandard) etwas deutlicher zu erkennen. Die Konturen der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie wirkten im direkten Vergleich auf Grund der reduzierten örtlichen und vor allem zeitlichen Auflösung unschärfer. Dadurch ließen sich insbesondere endokardiale Trabekel und Papillarmuskeln in den Cine SSFP Sequenzen besser vom Ventrikelcavum und vom Myokard abgrenzen.

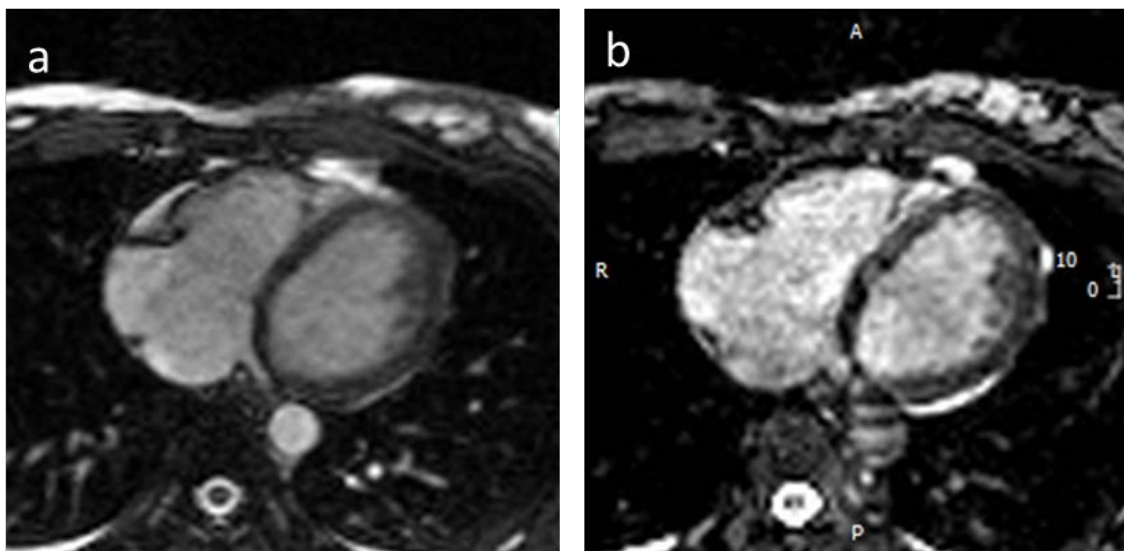


Abbildung 29: Bildbeispiel zum unterschiedlichen Kontrast-zu-Rausch Verhältnis
Die Konturen der Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanzenz-Koronarangiographie (a) wirkten im direkten Vergleich zur Multi-Phase Whole-Heart (b) schärfer aufgrund der reduzierten örtlichen Auflösung. Dennoch ist eine Abgrenzung des Ventrikelcavums zum Myokard auch in der Multi-Phase Sequenz gut möglich.

Im Vergleich zwischen der 3D Single-Phase Whole-Heart und der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie zeigte die Analyse des Coefficient of Variation keinen relevanten Unterschied in der CNR Analyse von Blutpool und Myokard.

	3D Single-Phase Whole-Heart CMRA	3D Multi-Phase Whole-Heart CMRA
<i>CV LV Myokard</i>	<i>0.122 ± 0.056</i>	<i>0.174 ± 0.102</i>
<i>CV LV Blutpool</i>	<i>0.061 ± 0.325</i>	<i>0.061 ± 0.190</i>
<i>Kontrast Blutpool vs. Myokard</i>	<i>0.362 ± 0.115</i>	<i>0.389 ± 0.092</i>

Tabelle 4: CNR Analyse von Blutpool und Myokard (121)

3.2 Patienten mit angeborenem Herzfehler

In folgender Tabelle wurden die demographischen Daten der eingeschlossenen Patienten aufgeführt:

Patient	Sex	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (Kg)	HF/min	Herzfehler
1	m	34	1,76	61	75	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
2	f	15	1,57	38	89	Aortenisthmusstenose
3	f	13	1,68	65	62	kombiniertes Aortenvitium bei dysplastischer Klappe
4	m	16	1,86	92	102	kombiniertes Aortenvitium
5	f	28	1,69	111	69	D-Transposition der großen Gefäße
6	m	22	1,87	53	56	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
7	m	19	1,77	69	68	fam. Dilatative Kardiomyopathie
8	m	15	1,84	103	87	Aortenklappenstenose, Vorhofseptumdefekt
9	f	20	1,64	66	70	Dextroversio cordis
10	m	22	1,70	70	60	D-Transposition der großen Gefäße
11	m	16	1,80	64	76	D-Transposition der großen Gefäße
12	f	17	1,72	54	76	Aortenisthmusstenose
13	m	10	1,36	31	80	DORV mit L-Position der großen Gefäße + Subaortenstenose

Tabelle 5: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

3.2.1 Beurteilbarkeit der Koronarien bezüglich Anomalien

Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte die Messung vorzeitig abgebrochen und es konnten bei allen Patienten die Verläufe der Koronararterien beurteilt werden. Bei zwei der Patienten wurde ein separater Ursprung der LAD und der LCX aus einem gemeinsamen Ostium festgestellt und bei einem weiteren ein Abgang der RCA aus dem a-koronaren Segel.

3.2.2 Auf die Körperoberfläche normiertes Ventrikelvolumen

3.2.2.1 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (LV EDV/BSA)

Mit der Referenzsequenz 2D Cine SSFP betrug das LV EDV/BSA im Mittel bei 96.77ml/m² (SD: 25.28, Spannweite: 59-131ml/m²). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das LV EDV/BSA im Mittel 97.38ml/m² (SD 25.08; Spannweite 61-133ml/m²). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei -0.62ml/m² (SD= 2.10). Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Differenzen reichte von -4.74 bis 3.51.

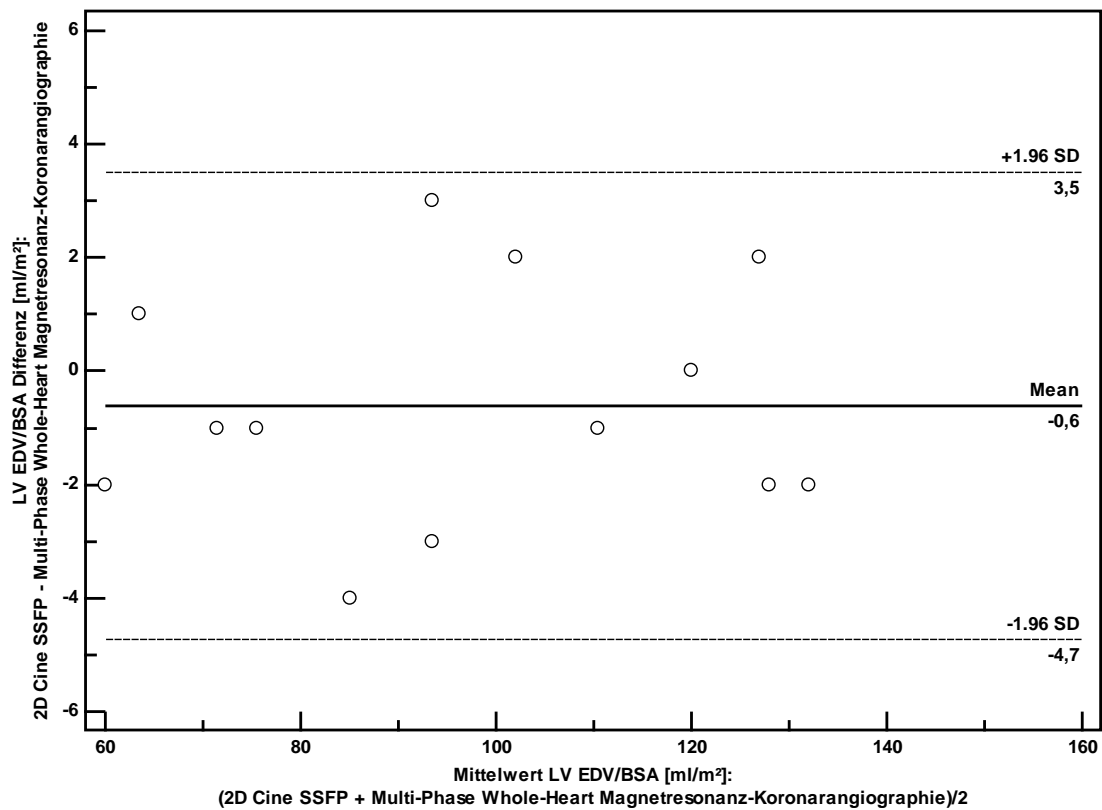


Abbildung 30: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV normiert auf die Körperoberfläche

3.2.3 Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen normiert auf die Körperoberfläche (RV EDV/BSA)

Mit der Referenzsequenz 2D Cine SSFP betrug das RV EDV/BSA im Mittel bei 92.23ml/m² (SD: 27.29, Spannweite: 56-164ml/m²). Mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanztomographie betrug das RV EDV/BSA im Mittel 93.23ml/m² (SD 28.23; Spannweite 56-170ml/m²). Der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den beiden Sequenzen lag bei -1.00ml/m² (SD= 2.38). Das 95% Konfidenzintervall der absoluten Differenzen reichte von -5.66 bis 3.66.

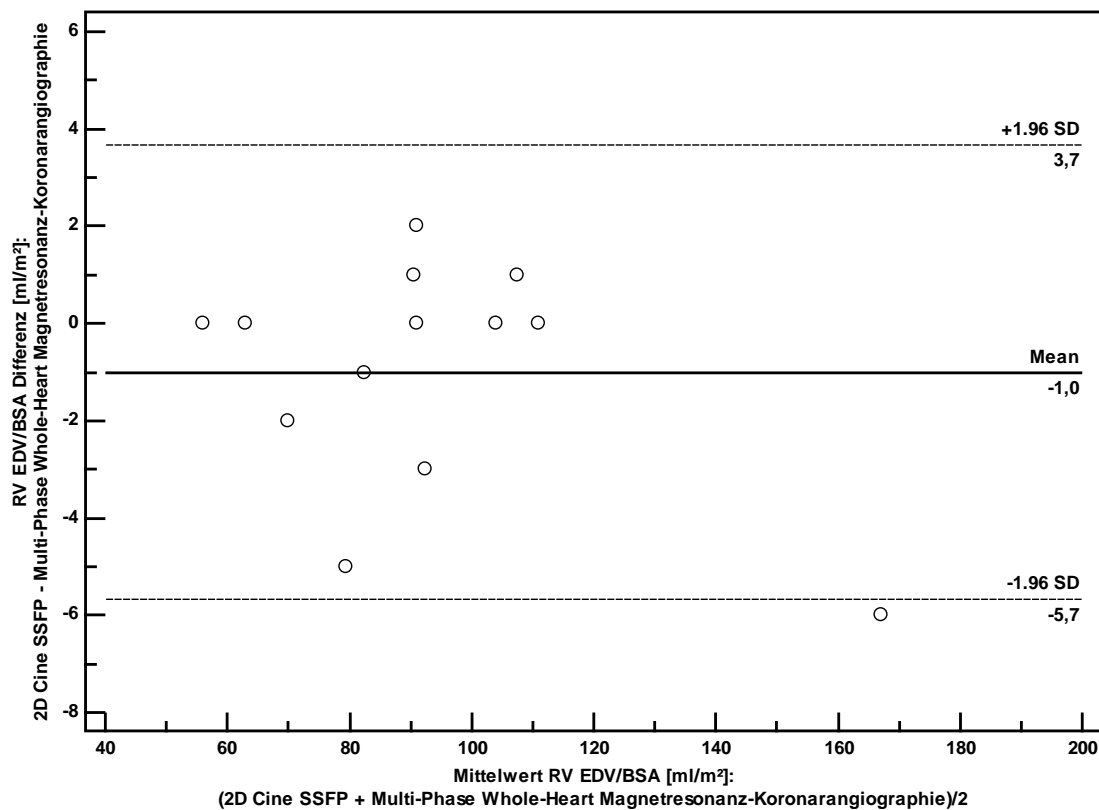


Abbildung 31: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV normiert auf die Körperoberfläche

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde eine hochaufgelöste Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie implementiert, welche eine simultane Beurteilung des Verlaufes der Koronararterien und der kardialen Funktion erlaubt. Dies kann im Vergleich zu den jeweiligen Standard-Akquisitionstechniken klinische Scanprotokolle vereinfachen und beschleunigen.

4.1 Technische Aspekte

Um die effektive Scandauer zu verkürzen und zeitgleich eine möglichst hohe Anzahl an akquirierten Phasen pro Herzzyklus zu erzielen, wurde in der hier verwandten Multi-Phase Whole-Heart Sequenz sowohl der T2 Preparationspuls als auch der Steady-State Puls nur einmal pro Herzzyklus vor der ersten Phase eingesetzt. Ein von Scheffler et al (134) eingeführtes Fettsättigungsschema wurde verwendet, um den SSFP Akquisitionszug zu unterbrechen ohne eine signifikante Veränderung des Bildkontrastes. Die Anzahl der Phasen pro Herzzyklus war durch das R-R Intervall auf fünf begrenzt.

Die Multi-Phase Whole-Heart Sequenz wird als voxelisotropes Volumen in einer echten axialen Orientierung aufgenommen. Durch den 2D Ansatz von Cine-SSFP Sequenzen ist eine zusätzliche multiplanare Nachbearbeitung für die Evaluation komplexer kardialer Erkrankungen und für die bessere Definition der atrioventrikulären Klappen und der Semilunarklappe nicht möglich und erfordert daher eine exakte Planung der Schichten durch die MTRA, was eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse voraussetzt. Nicht-angulierte 3D Datensätze des gesamten Herzens mit einer voxel-isotropen Auflösung können diese Probleme umgehen, da sie nur eine geringere Planung benötigen, damit weniger fehleranfällig sind und in jeder Richtung rekonstruiert werden können (100).

4.2 Beurteilung der Koronararterien

Die 3D Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie unter freier Atmung ist eine nichtinvasive Methode zur Evaluation der Koronararterienverläufe ohne die Verwendung von ionisierender Strahlung oder einem potentiell nephrotoxischen Kontrastmittel. Die größte technische Schwierigkeit der Koronardarstellung mittels MRT ist die kardiale Bewegung (119). Artefakte durch diese Bewegung können minimiert werden indem die Bildakquise während der Ruhephase des Herzzyklus, welche sich typischerweise in der Mittdiastole befindet, stattfindet (120, 135, 136). Diese relativ bewegungsfreie Periode tritt nach der Relaxation der Ventrikel bei ungefähr 75% des Herzzyklus auf und dauert in Abhängigkeit von der Herzfrequenz im Mittel 187msec (Spannweite 66-330ms) (120). Es gibt jedoch auch am Ende der Systole (etwa bei 34% des Herzzyklus) eine weitere Ruhephase mit einer Dauer von circa 118ms (Spannweite 0-223ms) (120). Die Bestimmung der Ruhephasen erfolgt sowohl bei der in der Routine verwendeten Single-Phase Whole-Heart Sequenz als auch bei der von Uribe et al. eingeführten Dual-Phase Whole-Heart Sequenz visuell an Hand einer zuvor akquirierten zeitlich hochaufgelösten Cine Sequenz (137). Dadurch ist die Durchführung der Sequenz nicht nur Untersucherabhängig sondern die Ruhephasen können auch bei einer Veränderung der Herzfrequenz während der langen Messdauer ungültig werden (138). Darüber hinaus variiert die optimale Ruhephase für die einzelnen Koronarabschnitte auf Grund der anatomischen Position (139, 140). Für die Multi-Phase Whole-Heart Sequenz entfällt diese visuelle Bestimmung der Ruhephase und kann retrospektiv für die einzelnen Koronarabschnitte ausgewählt werden. Da die Bestimmung der Ruhephase insbesondere für unerfahrene MTRAs häufig eine Schwierigkeit darstellt, kann die Vorbereitung des Scans durch den Multi-Phase Ansatz beschleunigt und vereinfacht werden.

In unserer Probanden-Kohorte war die Beurteilbarkeit des Koronararterienverlaufes in der Multi-Phase Whole-Heart Sequenz, durch die

Möglichkeit einer Evaluation in unterschiedlichen Herzphasen, im Vergleich zur Single-Phase Whole-Heart Sequenz verbessert. Besonders die RCA und die LCX war in den anderen, zusätzlich verfügbaren Phasen gegenüber der mitt-diastolischen Ruhephase besser beurteilbar. Dies kam insbesondere bei hohen Herzfrequenzen zur Geltung, da bekanntermaßen die Länge beider Ruhephasen invers mit der Herzfrequenz gekoppelt ist und die Systole durch Veränderungen der Herzfrequenz weniger betroffen ist als die Diastole (119). Aufgrund dieser guten Erfahrungen mit der Multi-Phase Sequenz wurden die Patientenuntersuchungen sämtlich mit der neuen Multi-Phase Sequenz durchgeführt.

4.3 Verwendung eines Atemnavigators

Die größte Limitation der koronaren Magnetresonanztomographie ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (Herzschlag und Atmung). Herkömmliche Sequenzen sind EKG-getriggert mit einem kurzen Zeitfenster (50-100ms) in einer relativ ruhigen Phase des Herzens (z.B. Mid-Diastole) und benötigen eine hohe Anzahl an Herzzyklen, um das Herz mit einer hohen räumlichen Auflösung abzubilden. Daher sind Techniken unter freier Atmung notwendig, welche wiederum kompensierende Navigatortechniken benötigen. Navigatortechniken, welche die Position des rechten Zwerchfelles detektieren, erlauben typischerweise die Datenakquisition nur in einem kleinen Fenster in der End-Expiration. Daraus resultieren mehrere Nachteile, wie eine geringe Scaneffektivität, eine variable Scandauer, die Sensitivität gegenüber Veränderungen der Atemlage und die Notwendigkeit der sorgfältigen Planung. Im Gegensatz dazu können selbst-navigierte Techniken, welche die Atembewegung aus den Bilddaten direkt herausrechnen können, mit einer Scaneffektivität von 100% arbeiten, es müssen also keine Daten außerhalb des Navigatorfensters verworfen werden. Daher haben diese eine hohe Vorhersagbarkeit und Robustheit der Scandauer und sind einfacher zu verwenden. Diese Techniken wurden in den letzten Jahren auch intensiv an

Probanden und Patienten getestet (111, 141-144). Jedoch sind auch diese selbst-navigierten Techniken auf Grund der zugrundeliegenden Bewegungsmodelle für die Korrektur bei großen Atembewegungen manchmal nicht ausreichend und können dadurch mit Artefakten behaftet sein (145). In den vergangenen Jahren wurden unterschiedliche selbstnavigierte 3D Techniken getestet, welche den Whole-Heart Datensatz in mehrere Teile zerteilen, wobei jeder Teildatensatz einer bestimmten Atemlage entspricht (114, 146, 147). Die Bildqualität dieser Technik ist jedoch auf Grund von unvermeidlichen Undersampling-Artefakten eher gering. Mit der Einführung von Sparse-Rekonstruktionstechniken, welche Korrelationen der Einzelbilder pro Serie ausnutzen, um die benötigten K-Raumpunkte für die Bildrekonstruktion zu reduzieren kann die Bildqualität dieser Datensets potentiell erhöht werden (148, 149).

4.4 Kardiale Funktionsbestimmung

Die Bestimmung der kardialen Funktion erfolgt standardmäßig durch die Akquisition von 2D Cine SSFP Sequenzen während multiplen Atemstopps (66). Diese Technik hat jedoch einige Nachteile. Zum einen erfordert die exakte Planung der Schichten mehrere Schritte, was insbesondere bei Patienten mit angeborenem Herzfehler erschwert sein kann, zum anderen kann es, durch eine unterschiedliche Atemlage während des Atemstopps, zu einem Mis-Alignment der Schichten und einer inkorrekten Volumenberechnung kommen (21, 150). Darüber hinaus ist die Durchführung vieler Atemstopps mit einer Dauer von 10-15 Sekunden für schwer kranke Patienten sehr anstrengend und für Kinder häufig unmöglich.

Isotrope 3D Cine Sequenzen sind eine optimale Lösung für eine präzise Bestimmung der kardialen Funktion (21, 151). Jedoch weisen 3D Cine Ansätze einen reduzierten Kontrast zwischen Blutpool und Myokard im Vergleich zu 2-dimensionalen Cine Sequenzen auf (152). Uribe et al. verfolgten den Ansatz zwei isotrope 3D Datensets, einmal in Endsystole und einmal in Enddiastole, zu

akquirieren und daraus die Volumina zu berechnen (153). Nachteil dieses Ansatzes war jedoch die lange Messdauer.

Jede inkorrekte Auswahl des Scanzeitpunktes kann in der Dual-Phase Sequenz zu einer fehlerhaften Bestimmung der Ventrikelvolumina und Ejektionsfraktion führen. Bei einer signifikanten Dyssynchronie zwischen den beiden Ventrikeln kann darüber hinaus auch der festgelegte Messzeitpunkt möglicherweise nicht die tatsächliche Systole und Diastole für beide Ventrikel darstellen und wiederum zu falschen Messwerten führen. Auch bei der Verwendung der Multi-Phase Whole-Heart Sequenz kommt es zu einer gewissen Abweichung, insbesondere von der tatsächlichen Systole, wodurch auch hier gewisse Messfehler entstehen. Für die Planung eines operativen Eingriffes bei Patienten mit angeborenem Herzfehler, z.B. eines Klappenersatzes, ist jedoch meist das diastolische Volumen das Entscheidende (154), welches mit der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie sicher bestimmt werden kann.

4.5 Nachteile der Multi-Phase Sequenz

Auch die 3D Multi-Phase Whole-Heart Sequenz hat in manchen Fällen konkrete Nachteile, da sie zum einen von der Herzfrequenz als auch von der Effektivität des Atemnavigators abhängig ist. Dies kann zu einer hohen Variabilität der Scandauer zwischen den Probanden führen; in unserer Kohorte kam es jedoch in keinem Fall zu keinem Abbruch des Scans durch den Patienten oder den Anwender.

Durch die Akquisition von lediglich 5 Phasen des Herzzyklus ist eine Beurteilung von globalen und regionalen Wandbewegungsstörungen und auch der Klappenfunktion mittels der Multi-Phase Whole-Heart Sequenz im Vergleich zu den 2D Cine SSFP Bildschleifen nicht möglich, was es wiederum erforderlich macht, einige wenige 2D SSFP Sequenzen- wie einen 4-Kammer und 2-Kammerblick und mindestens 3 Kurzachsenschnitte- zusätzlich zu generieren.

Dieses Problem kann möglicherweise durch die Verbindung des Multi-Phase Whole-Heart Ansatzes mit neueren MR-Auslesetechniken, wie z.B. dem Compressed Sensing, behoben werden.

Durch die Verwendung dieser voxelisotrope 3D Multi-Phase Whole-Heart Sequenz können, trotz deutlich vereinfachter Planung, die Koronarien in ihren einzelnen Abschnitten im Vergleich zur Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie besser beurteilt werden.

Darüber hinaus ermöglicht die Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie im Falle des Versagens des Goldstandards eine behelfsmäßige Bestimmung der kardialen Volumina ohne klinisch relevante Abweichung vom Goldstandard. Die vorgestellte Methode erlaubt des Weiteren eine retrospektive Rekonstruktion entsprechend der komplexen Anatomie bei angeborenen Herzfehlern.

5 Zusammenfassung

Whole-Heart Sequenzen gelten als Goldstandard für die Darstellung der Koronararterien in der MRT-Bildgebung. Dabei stellt die Bewegung des Herzens das größte Problem dar. Um eine hohe örtliche Auflösung generieren zu können, werden diese Sequenzen unter freier Atmung entweder in Kombination mit einem Atemnavigator oder in den letzten Jahren auch zunehmend über sogenannte selbst-navigierte Sequenzen durchgeführt. Um die kardiale Bewegung zu reduzieren, wird die Datenakquisition in der Ruhephase des Herzens, meist in der Mittdiastole durchgeführt. Das Akquisitionsfenster wird vor dem Scan visuell an Hand einer zeitlich hochaufgelösten Cine-Bildschleife bestimmt, was die Akquisition Untersucher-abhängig und anfällig für eine reduzierte Bildqualität durch Herzfrequenzänderungen macht. Darüber hinaus variiert die optimale Ruhephase für die einzelnen Koronarabschnitte. In der vorliegenden prospektiven Arbeit wurde die Beurteilbarkeit der Koronararterien sowohl auf Basis der – als Referenzstandard betrachteten – Single-Phase Whole-Heart Sequenz als auch mithilfe einer neuartigen Multi-Phase Whole-Heart Sequenz bewertet. Diese multi-phasische Sequenz erlaubt als Neuerung neben der Darstellung der Koronararterien auch die Bewertung der myokardialen Funktion. Vorteil der Multi-Phase Whole-Heart Sequenz ist damit zum einen die fehlende Notwendigkeit der visuellen Bestimmung der Ruhephase und damit einer vereinfachten Planung für die MTRA als auch die Beurteilbarkeit der einzelnen Abschnitte der Koronararterien in unterschiedlichen Herzphasen. Des Weiteren kann die links- und rechtsventrikuläre Funktion an Hand der generierten fünf Herzphasen bestimmt werden. Diese Funktionswerte wurden mit der als Goldstandard verwendeten Cine-SSFP Sequenz verglichen.

Die Ergebnisse zeigen eine bessere Abgrenzbarkeit der Koronararterien in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie im Vergleich zur Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie, insbesondere im Bereich der rechten Koronararterie (4.6 ± 0.52 vs. 3.6 ± 1.17 , $p=0.031$) sowie des Hauptstammes der linken Koronararterie (4.2 ± 0.79 vs.

3.7±0.82, p=0.063). Dies kam insbesondere bei hohen Herzfrequenzen zu tragen. In der Funktionsbeurteilung zeigte sich eine gute Übereinstimmung zum Goldstandard (Cine-SSFP Sequenz), vor allem der enddiastolischen Volumina: LV-EDV 0.38 ± 2.38 (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes der Differenzen zwischen den beiden Sequenzen: -5.17 bis 5.94); RV-EDV 0.28±4.52 (95% Konfidenzintervall der relativen Mittelwerte: -8.58 bis 9.13 (SD= 4.52)). Für die endsystolischen Volumina kam es sowohl für den linken als auch für den rechten Ventrikel zu einer geringen Überschätzung des Volumens in der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie. Daraus resultierend gab es auch bei den weiteren errechneten Funktionsparametern (SV und EF) geringe Abweichungen. Diese Abweichungen sind jedoch aus klinischer Sicht weniger relevant, da häufig vor allem das enddiastolische Volumen und die globalen Funktionsparameter für die Therapie und für eine Verlaufsbeurteilung von Bedeutung ist.

Somit kann die Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie künftig als Alternative zur Single-Phase Whole-Heart Magnetresonanz-Koronarangiographie betrachtet werden. Neben der vereinfachten Planung einer MR Koronarangiographie für die MTRA kann sie bei schlechter Atemcompliance des Patienten auch für die Bestimmung der kardialen Funktion dienen.

6 Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-6.
2. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(6):787-93.
3. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014;130(9):749-56.
4. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-30.
5. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108(9):1146-62.
6. Lundstrom NR. Non-invasive imaging techniques in pediatric cardiology: impact on clinical decision-making. *Acta Paediatr Suppl.* 1995;410:5-7.
7. Sharma S, Kaur N, Kaur K, Pawar NC. Role of Echocardiography in Prenatal Screening of Congenital Heart Diseases and its Correlation with Postnatal Outcome. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 2017;11(4):Tc12-tc4.
8. Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF, Lu HW. Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1759.
9. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(7):691-8.
10. Niemann PS, Pinho L, Balbach T, Galuschky C, Blankenhagen M, Silberbach M, et al. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1668-76.
11. Yang HS. Three-dimensional echocardiography in adult congenital heart disease. *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):577-88.
12. Hofmann T, Rybczynski M, Franzen O. [Improved analysis of left ventricular function using three-dimensional echocardiography]. *Z Kardiol.* 2005;94 Suppl 4:lv/31-7.
13. Franke A, Kuhl HP, Hanrath P. [Imaging techniques in cardiology: three-dimensional echocardiography]. *Z Kardiol.* 2000;89(3):150-9.

14. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(6):430-8.
15. Higgins CB. Which standard has the gold? *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1608-9.
16. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(22):2607-52.
17. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA.* 1966;196(11):991-2.
18. Wernovsky G, Sanders SP. Coronary artery anatomy and transposition of the great arteries. *Coron Artery Dis.* 1993;4(2):148-57.
19. Mills NL, King TD. Nonoperative closure of left-to-right shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):371-8.
20. Suchon E, Pieculewicz M, Tracz W, Przewlocki T, Sadowski J, Podolec P. Transcatheter closure as an alternative and equivalent method to the surgical treatment of atrial septal defect in adults: comparison of early and late results. *Med Sci Monit.* 2009;15(12):Cr612-7.
21. Fenchel M, Greil GF, Martirosian P, Kramer U, Schick F, Claussen CD, et al. Three-dimensional morphological magnetic resonance imaging in infants and children with congenital heart disease. *Pediatr Radiol.* 2006;36(12):1265-72.
22. Kan JS, White RI, Jr., Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med.* 1982;307(9):540-2.
23. Rocchini AP, Beekman RH, Ben Shachar G, Benson L, Schwartz D, Kan JS. Balloon aortic valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol.* 1990;65(11):784-9.
24. Forbes TJ, Garekar S, Amin Z, Zahn EM, Nykanen D, Moore P, et al. Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: a multi-institutional study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(2):276-85.
25. O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation.* 1991;83(6):1923-39.
26. Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN. Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1433-40.
27. Lee KE, Seo YJ, Kim GB, An HS, Song YH, Kwon BS, et al. Complications of Cardiac Catheterization in Structural Heart Disease. *Korean circulation journal.* 2016;46(2):246-55.
28. Gould R, McFadden SL, Hughes CM. Radiation dose in paediatric cardiac catheterisation: A systematic literature review. *Radiography (London, England : 1995).* 2017;23(4):358-64.
29. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, et al. [Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric

- Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Rofo*. 2012;184(4):345-68.
30. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008;94(11):1386-93.
 31. Meijboom WB, Meijns MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2135-44.
 32. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1724-32.
 33. Napp AE, Haase R, Laule M, Schuetz GM, Rief M, Dreger H, et al. Computed tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2957-68.
 34. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
 35. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):675-88.
 36. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
 37. Kacmaz F, Ozbulbul NI, Alyan O, Maden O, Demir AD, Balbay Y, et al. Imaging of coronary artery anomalies: the role of multidetector computed tomography. *Coron Artery Dis*. 2008;19(3):203-9.
 38. Schmid M, Achenbach S, Ludwig J, Baum U, Anders K, Pohle K, et al. Visualization of coronary artery anomalies by contrast-enhanced multi-detector row spiral computed tomography. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):430-5.
 39. Kim SY, Seo JB, Do KH, Heo JN, Lee JS, Song JW, et al. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation. *Radiographics*. 2006;26(2):317-33; discussion 33-4.
 40. Shi H, Aschoff AJ, Brambs HJ, Hoffmann MH. Multislice CT imaging of anomalous coronary arteries. *Eur Radiol*. 2004;14(12):2172-81.
 41. Gerber TC, Breen JF, Kuzo RS, Kantor B, Williamson EE, Safford RE, et al. Computed tomographic angiography of the coronary arteries: techniques and applications. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(1):42-55.

42. Sharma A, Einstein AJ, Vallakati A, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lichstein E. Meta-analysis of global left ventricular function comparing multidetector computed tomography with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):731-8.
43. Takx RA, Moscariello A, Schoepf UJ, Barraza JM, Jr., Nance JW, Jr., Bastarrika G, et al. Quantification of left and right ventricular function and myocardial mass: comparison of low-radiation dose 2nd generation dual-source CT and cardiac MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81(4):e598-604.
44. Ben Saad M, Rohnean A, Sigal-Cinquabre A, Adler G, Paul JF. Evaluation of image quality and radiation dose of thoracic and coronary dual-source CT in 110 infants with congenital heart disease. *Pediatr Radiol.* 2009;39(7):668-76.
45. Spevak PJ, Johnson PT, Fishman EK. Surgically corrected congenital heart disease: utility of 64-MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):854-61.
46. Tricarico F, Hlavacek AM, Schoepf UJ, Ebersberger U, Nance JW, Jr., Vliegenthart R, et al. Cardiovascular CT angiography in neonates and children: image quality and potential for radiation dose reduction with iterative image reconstruction techniques. *Eur Radiol.* 2013;23(5):1306-15.
47. Han BK, Hlavacek AM, Kay WA, Pham TD, Grant K, Garberich RF, et al. Multi-institutional evaluation of the indications and radiation dose of functional cardiovascular computed tomography (CCT) imaging in congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015.
48. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol.* 2002;32(4):228-1; discussion 42-4.
49. Henzler T, Hanley M, Arnoldi E, Bastarrika G, Schoepf UJ, Becker HC. Practical strategies for low radiation dose cardiac computed tomography. *J Thorac Imaging.* 2010;25(3):213-20.
50. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Huber E, Zankl M, Martinoff S, et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation.* 2006;113(10):1305-10.
51. Leschka S, Stolzmann P, Schmid FT, Scheffel H, Stinn B, Marincek B, et al. Low kilovoltage cardiac dual-source CT: attenuation, noise, and radiation dose. *Eur Radiol.* 2008;18(9):1809-17.
52. Earls JP, Berman EL, Urban BA, Curry CA, Lane JL, Jennings RS, et al. Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology.* 2008;246(3):742-53.
53. Flohr TG, Klotz E, Allmendinger T, Raupach R, Bruder H, Schmidt B. Pushing the envelope: new computed tomography techniques for cardiothoracic imaging. *J Thorac Imaging.* 2010;25(2):100-11.
54. Flohr TG, Leng S, Yu L, Ailmendinger T, Bruder H, Petersilka M, et al. Dual-source spiral CT with pitch up to 3.2 and 75 ms temporal resolution: image reconstruction and assessment of image quality. *Med Phys.* 2009;36(12):5641-53.

55. Han BK, Lindberg J, Grant K, Schwartz RS, Lesser JR. Accuracy and safety of high pitch computed tomography imaging in young children with complex congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1541-6.
56. Nie P, Wang X, Cheng Z, Ji X, Duan Y, Chen J. Accuracy, image quality and radiation dose comparison of high-pitch spiral and sequential acquisition on 128-slice dual-source CT angiography in children with congenital heart disease. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2057-66.
57. Zheng M, Zhao H, Xu J, Wu Y, Li J. Image quality of ultra-low-dose dual-source CT angiography using high-pitch spiral acquisition and iterative reconstruction in young children with congenital heart disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2013;7(6):376-82.
58. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183-242.
59. Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Roebuck EJ, Worthington BS. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the normal heart. *J Comput Assist Tomogr.* 1981;5(5):605-12.
60. Heidelberg E, Petersen SB, Lauterbur PC. Aspects of cardiac diagnosis using synchronized NMR imaging. *Eur J Radiol.* 1983;3 Suppl 1:281-5.
61. Ordidge RJ, Mansfield P, Doyle M, Coupland RE. Real time movie images by NMR. *Br J Radiol.* 1982;55(658):729-33.
62. Atkinson DJ, Edelman RR. Cineangiography of the heart in a single breath hold with a segmented turboFLASH sequence. *Radiology.* 1991;178(2):357-60.
63. Bundy J, Simonetti O, Laub G, JP. F. Segmented trueFSIP cine imaging of the heart [abstr]. *Proceedings of the Seventh Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1999 1282*
64. Powell AJ, Maier SE, Chung T, Geva T. Phase-velocity cine magnetic resonance imaging measurement of pulsatile blood flow in children and young adults: in vitro and in vivo validation. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(2):104-10.
65. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2(4):271-8.
66. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology.* 2001;219(3):828-34.
67. Fratz S, Schuhbaeck A, Buchner C, Busch R, Meierhofer C, Martinoff S, et al. Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1764-9.
68. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(2):397-411.

69. Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on MR images of myocardium: past, present, future. *Radiology*. 2011;261(2):358-74.
70. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med*. 2002;47(2):372-83.
71. Kellman P, Larson AC, Hsu LY, Chung YC, Simonetti OP, McVeigh ER, et al. Motion-corrected free-breathing delayed enhancement imaging of myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2005;53(1):194-200.
72. Kellman P, Arai AE. Imaging sequences for first pass perfusion --a review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(3):525-37.
73. Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, Hartung D, Teytelboym OM, Vogel-Claussen J. MR myocardial perfusion imaging: insights on techniques, analysis, interpretation, and findings. *Radiographics*. 2014;34(6):1636-57.
74. Vincenti G, Masci PG, Monney P, Rutz T, Hugelshofer S, Gaxherri M, et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD: Prognostic Value and Optimal Ischemic Threshold for Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):526-37.
75. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging*. 2014;29(3):147-54.
76. Hamlin SA, Henry TS, Little BP, Lerakis S, Stillman AE. Mapping the future of cardiac MR imaging: case-based review of T1 and T2 mapping techniques. *Radiographics*. 2014;34(6):1594-611.
77. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):806-22.
78. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
79. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics*. 2014;34(2):377-95.
80. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:13.
81. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:56.
82. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):269-78.
83. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9.
84. Kondur AK, Li T, Vaitkevicius P, Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clin Cardiol*. 2009;32(6):E55-9.

85. Grani C, Benz DC, Schmied C, Vontobel J, Possner M, Clerc OF, et al. Prevalence and characteristics of coronary artery anomalies detected by coronary computed tomography angiography in 5 634 consecutive patients in a single centre in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14294.
86. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
87. Heermann P, Heindel W, Schulke C. Coronary Artery Anomalies: Diagnosis and Classification based on Cardiac CT and MRI (CMR) - from ALCAPA to Anomalies of Termination. *Rofo*. 2017;189(1):29-38.
88. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat*. 2009;22(1):114-28.
89. Angelini P. Coronary artery anomalies--current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J*. 2002;29(4):271-8.
90. Dabizzi RP, Caprioli G, Aiazzi L, Castelli C, Baldrighi G, Parenzan L, et al. Distribution and anomalies of coronary arteries in tetralogy of fallot. *Circulation*. 1980;61(1):95-102.
91. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*. 2002;105(20):2449-54.
92. Schmidt KG, Cooper MJ, Silverman NH, Stanger P. Pulmonary artery origin of the left coronary artery: diagnosis by two-dimensional echocardiography, pulsed Doppler ultrasound and color flow mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(2):396-402.
93. Douglas PS, Fiolkoski J, Berko B, Reichel N. Echocardiographic visualization of coronary artery anatomy in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(3):565-71.
94. Davis JA, Cecchin F, Jones TK, Portman MA. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: incidence and clinical importance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):593-7.
95. Serota H, Barth CW, 3rd, Seuc CA, Vandormael M, Aguirre F, Kern MJ. Rapid identification of the course of anomalous coronary arteries in adults: the "dot and eye" method. *Am J Cardiol*. 1990;65(13):891-8.
96. Ishikawa T, Brandt PW. Anomalous origin of the left main coronary artery from the right anterior aortic sinus: angiographic definition of anomalous course. *Am J Cardiol*. 1985;55(6):770-6.
97. Post JC, van Rossum AC, Bronzwaer JG, de Cock CC, Hofman MB, Valk J, et al. Magnetic resonance angiography of anomalous coronary arteries. A new gold standard for delineating the proximal course? *Circulation*. 1995;92(11):3163-71.
98. Vliegen HW, Doornbos J, de Roos A, Jukema JW, Bekedam MA, van der Wall EE. Value of fast gradient echo magnetic resonance angiography as an adjunct to coronary arteriography in detecting and confirming the course of clinically significant coronary artery anomalies. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):773-6.
99. Taylor AM, Thorne SA, Rubens MB, Jhooti P, Keegan J, Gatehouse PD, et al. Coronary artery imaging in grown up congenital heart disease: complementary role of magnetic resonance and x-ray coronary angiography. *Circulation*. 2000;101(14):1670-8.

100. Sorensen TS, Korperich H, Greil GF, Eichhorn J, Barth P, Meyer H, et al. Operator-independent isotropic three-dimensional magnetic resonance imaging for morphology in congenital heart disease: a validation study. *Circulation*. 2004;110(2):163-9.
101. McLeish K, Hill DL, Atkinson D, Blackall JM, Razavi R. A study of the motion and deformation of the heart due to respiration. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002;21(9):1142-50.
102. Kim WY, Stuber M, Kissinger KV, Andersen NT, Manning WJ, Botnar RM. Impact of bulk cardiac motion on right coronary MR angiography and vessel wall imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(4):383-90.
103. Duerinckx A, Atkinson DP. Coronary MR angiography during peak-systole: work in progress. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(6):979-86.
104. Lai P, Larson AC, Park J, Carr JC, Li D. Respiratory self-gated four-dimensional coronary MR angiography: a feasibility study. *Magn Reson Med*. 2008;59(6):1378-85.
105. Wu HH, Gurney PT, Hu BS, Nishimura DG, McConnell MV. Free-breathing multiphase whole-heart coronary MR angiography using image-based navigators and three-dimensional cones imaging. *Magn Reson Med*. 2013;69(4):1083-93.
106. Kressler B, Spincemaille P, Nguyen TD, Cheng L, Xi Hai Z, Prince MR, et al. Three-dimensional cine imaging using variable-density spiral trajectories and SSFP with application to coronary artery angiography. *Magn Reson Med*. 2007;58(3):535-43.
107. Gharib AM, Herzka DA, Ustun AO, Desai MY, Locklin J, Pettigrew RI, et al. Coronary MR angiography at 3T during diastole and systole. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(4):921-6.
108. Uribe S, Tangchaoren T, Parish V, Wolf I, Razavi R, Greil G, et al. Volumetric cardiac quantification by using 3D dual-phase whole-heart MR imaging. *Radiology*. 2008;248(2):606-14.
109. Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology*. 1989;173(1):255-63.
110. Moghari MH, Annese D, Geva T, Powell AJ. Three-dimensional heart locator and compressed sensing for whole-heart MR angiography. *Magn Reson Med*. 2016;75(5):2086-93.
111. Piccini D, Feng L, Bonanno G, Coppo S, Yerly J, Lim RP, et al. Four-dimensional respiratory motion-resolved whole heart coronary MR angiography. *Magn Reson Med*. 2017;77(4):1473-84.
112. Ginami G, Bonanno G, Schwitter J, Stuber M, Piccini D. An iterative approach to respiratory self-navigated whole-heart coronary MRA significantly improves image quality in a preliminary patient study. *Magn Reson Med*. 2016;75(4):1594-604.
113. Stehning C, Bornert P, Nehrke K, Eggers H, Stuber M. Free-breathing whole-heart coronary MRA with 3D radial SSFP and self-navigated image reconstruction. *Magn Reson Med*. 2005;54(2):476-80.
114. Prieto C, Doneva M, Usman M, Henningsson M, Greil G, Schaeffter T, et al. Highly efficient respiratory motion compensated free-breathing coronary MRA using golden-step Cartesian acquisition. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):738-46.

115. Wech T, Pickl W, Tran-Gia J, Ritter C, Beer M, Hahn D, et al. Whole-heart cine MRI in a single breath-hold--a compressed sensing accelerated 3D acquisition technique for assessment of cardiac function. *Rofo*. 2014;186(1):37-41.
116. Karamitsos TD, Hudsmith LE, Selvanayagam JB, Neubauer S, Francis JM. Operator induced variability in left ventricular measurements with cardiovascular magnetic resonance is improved after training. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):777-83.
117. Dulce MC, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the left ventricular volumes and function with cine MR imaging: comparison of geometric models with three-dimensional data. *Radiology*. 1993;188(2):371-6.
118. Clarke CJ, Gurka MJ, Norton PT, Kramer CM, Hoyer AW. Assessment of the accuracy and reproducibility of RV volume measurements by CMR in congenital heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):28-37.
119. Johnson KR, Patel SJ, Whigham A, Hakim A, Pettigrew RI, Oshinski JN. Three-dimensional, time-resolved motion of the coronary arteries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(3):663-73.
120. Wang Y, Vidan E, Bergman GW. Cardiac motion of coronary arteries: variability in the rest period and implications for coronary MR angiography. *Radiology*. 1999;213(3):751-8.
121. Zitzelsberger T, Krumm P, Hornung A, Kramer U, Nikolaou K, Schäfer JF, et al. Multi-phase coronary magnetic resonance angiography improves delineation of coronary arteries. *Acta Radiol*. 0(0):0284185119830289.
122. Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR Imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology*. 2002;223(1):263-9.
123. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
124. Krumm P, Keuler JD, Mangold S, Zitzelsberger T, Ruff CA, Klumpp BD, et al. Single-Breath-Hold Evaluation of Cardiac Function with Use of Time-Resolved Parallel Cardiac Magnetic Resonance. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(4):252-9.
125. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e26-9.
126. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82.
127. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
128. Grebe O, Kestler HA, Merkle N, Wohrle J, Kochs M, Hoher M, et al. Assessment of left ventricular function with steady-state-free-precession magnetic resonance imaging. Reference values and a comparison to left ventriculography. *Z Kardiol*. 2004;93(9):686-95.
129. Westlake WJ. Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. *J Pharm Sci*. 1972;61(8):1340-1.

130. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
131. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [Comparing methods of measurement]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e69-73.
132. Passing H, Bablok. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1983;21(11):709-20.
133. Zaki R, Bulgiba A, Ismail R, Ismail NA. Statistical methods used to test for agreement of medical instruments measuring continuous variables in method comparison studies: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5):e37908.
134. Scheffler K, Heid O, Hennig J. Magnetization preparation during the steady state: fat-saturated 3D TrueFISP. *Magn Reson Med*. 2001;45(6):1075-80.
135. Hofman MB, Wickline SA, Lorenz CH. Quantification of in-plane motion of the coronary arteries during the cardiac cycle: implications for acquisition window duration for MR flow quantification. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(3):568-76.
136. Wang Y, Watts R, Mitchell I, Nguyen TD, Bezanson JW, Bergman GW, et al. Coronary MR angiography: selection of acquisition window of minimal cardiac motion with electrocardiography-triggered navigator cardiac motion prescanning--initial results. *Radiology*. 2001;218(2):580-5.
137. Bi X, Park J, Deshpande V, Simonetti O, Laub G, Li D. Reduction of flow- and eddy-currents-induced image artifacts in coronary magnetic resonance angiography using a linear centric-encoding SSFP sequence. *Magn Reson Imaging*. 2007;25(8):1138-47.
138. Roes SD, Korosoglou G, Schar M, Westenberg JJ, van Osch MJ, de Roos A, et al. Correction for heart rate variability during 3D whole heart MR coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):1046-53.
139. Bi X, Carr JC, Li D. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3 Tesla in 5 minutes with slow infusion of Gd-BOPTA, a high-relaxivity clinical contrast agent. *Magn Reson Med*. 2007;58(1):1-7.
140. Liu G, Qi XL, Robert N, Dick AJ, Wright GA. Ultrasound-guided identification of cardiac imaging windows. *Med Phys*. 2012;39(6):3009-18.
141. Chaptinel J, Piccini D, Bonanno G, Coppo S, Monney P, Stuber M, et al. Respiratory optimized data selection for more resilient self-navigated whole-heart coronary MR angiography. *MAGMA*. 2017;30(3):215-25.
142. Renker M, Varga-Szemes A, Schoepf UJ, Baumann S, Piccini D, Zenge MO, et al. A non-contrast self-navigated 3-dimensional MR technique for aortic root and vascular access route assessment in the context of transcatheter aortic valve replacement: proof of concept. *Eur Radiol*. 2016;26(4):951-8.
143. Monney P, Piccini D, Rutz T, Vincenti G, Coppo S, Koestner SC, et al. Single centre experience of the application of self navigated 3D whole heart cardiovascular magnetic resonance for the assessment of cardiac anatomy in congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:55.
144. Piccini D, Littmann A, Nilles-Vallespin S, Zenge MO. Respiratory self-navigation for whole-heart bright-blood coronary MRI: methods for robust

- isolation and automatic segmentation of the blood pool. *Magn Reson Med.* 2012;68(2):571-9.
145. Manke D, Nehrke K, Bornert P, Rosch P, Dossel O. Respiratory motion in coronary magnetic resonance angiography: a comparison of different motion models. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(6):661-71.
146. Pang J, Bhat H, Sharif B, Fan Z, Thomson LE, LaBounty T, et al. Whole-heart coronary MRA with 100% respiratory gating efficiency: self-navigated three-dimensional retrospective image-based motion correction (TRIM). *Magn Reson Med.* 2014;71(1):67-74.
147. Bonanno G, Puy G, Wiaux Y, van Heeswijk RB, Piccini D, Stuber M. Self-navigation with compressed sensing for 2D translational motion correction in free-breathing coronary MRI: a feasibility study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105523.
148. Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magn Reson Med.* 2010;64(3):767-76.
149. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med.* 2007;58(6):1182-95.
150. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, et al. Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F86-91.
151. Uribe S, Muthurangu V, Boubertakh R, Schaeffter T, Razavi R, Hill DL, et al. Whole-heart cine MRI using real-time respiratory self-gating. *Magn Reson Med.* 2007;57(3):606-13.
152. Nehrke K, Bornert P, Mazurkewitz P, Winkelmann R, Grasslin I. Free-breathing whole-heart coronary MR angiography on a clinical scanner in four minutes. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(5):752-6.
153. Greil GF, Boettger T, Germann S, Klumpp B, Baltes C, Kozerke S, et al. Quantitative assessment of ventricular function using three-dimensional SSFP magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(2):288-95.
154. Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O, et al. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):303-6.
155. Zitzelsberger T, Martirosian P, Hornung A, Schäfer J, Schick F, Sieverding L, et al. Multi-phase Whole Heart bSSFP – eine Möglichkeit zur simultanen Bestimmung kardialer Volumina sowie der Koronararterien? *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2016;188(S 01):WISS101_6.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Cine-MRT des Herzens.....	13
Abbildung 2: Ursprungsanomalien der Koronararterien	21
Abbildung 3: Atemnavigator.....	24
Abbildung 4: Sequenzschema Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz- Koronarangiographie	30
Abbildung 5: Phasen der Multi-Phase Whole-Heart Magnetresonanz- Koronarangiographie. Bildbeispiel eines Probanden mit einer Herzfrequenz von 90-100 Schlägen pro Minute während der Messung.(121)	30
Abbildung 6: Volumetrie des rechten und linken Ventrikels.....	34
Abbildung 7: Boxplot der Abbildungsqualität der Koronarien- bewertet	43
Abbildung 8: Multiplanare Rekonstruktion der rechten Koronararterie	44
Abbildung 9: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV	46
Abbildung 10: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von LV EDV	47
Abbildung 11: Passing Bablock Regression LV EDV	48
Abbildung 12: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV ESV	49
Abbildung 13: Passing Bablock Regression LV ESV	50
Abbildung 14: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EF	51
Abbildung 15: Passing Bablock Regression LV EF	52
Abbildung 16: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV normiert auf die Körperoberfläche.....	53
Abbildung 17: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von LV EDV /BSA.....	54
Abbildung 18: Passing Bablock Regression LV EDV/BSA	55
Abbildung 19: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV	56
Abbildung 20: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von RV EDV	57
Abbildung 21: Passing Bablock Regression RV EDV.....	58
Abbildung 22: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV ESV	59
Abbildung 23: Passing Bablock Regression RV ESV	60
Abbildung 24: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EF	61
Abbildung 25: Passing Bablock Regression RV EF	62
Abbildung 26: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV normiert auf die Körperoberfläche.....	63
Abbildung 27: Bland-Altman Plot der relativen Differenzen von RV EDV/BSA	64
Abbildung 28: Passing Bablock Regression RV EDV/BSA	65
Abbildung 29: Bildbeispiel zum unterschiedlichen Kontrast-zu-Rausch Verhältnis	67
Abbildung 30: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von LV EDV normiert auf die Körperoberfläche.....	71
Abbildung 31: Bland-Altman Plot der absoluten Differenzen von RV EDV normiert auf die Körperoberfläche.....	72

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequenzparameter	32
Tabelle 2: Demographische Parameter der Probandenpopulation	41
Tabelle 3: Kardiale Funktionsparameter im Vergleich zum Goldstandard Cine SSFP (121)	66
Tabelle 4: CNR Analyse von Blutpool und Myokard (121).....	68
Tabelle 5: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten	69

9 Erklärung zum Eigenanteil

Im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit mit dem Schwerpunkt der kardiovaskulären Bildgebung entstand in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. U. Kramer und Dr. sc. hum. P. Martirosian das Thema meiner Dissertation. Vor Beginn der Studie habe ich den Ethikantrag für die klinische Studie zur Forschung am Menschen unter Anleitung von Prof. Dr. med. U. Kramer und Prof. Dr. med. L. Sieverding entworfen.

Die Sequenz wurde durch Prof. Dr. F. Schick und P. Martirosian entwickelt und optimiert.

Mit der Unterstützung durch Dr. med. P. Krumm, als Betreuer meiner Doktorarbeit, Prof. Dr. med. K. Nikolaou und P. Martirosian führte ich die Probandenstudie eigenständig durch.

Im Rahmen der Patientenstudie erfolgte die klinische Indikationsstellung für die MRT Untersuchung sowie ein Teil der Datenakquise und Unterstützung bei der Auswertung in schwierigen Fällen durch die Kollegen Dr. med. A. Hornung und Prof. Dr. med. L. Sieverding von der Abteilung für Kinderkardiologie sowie durch Hr. Prof. Dr. med. J. Schäfer von der Abteilung für Kinderradiologie.

Die Auswertung der MRT Untersuchung in Bezug auf die in der Dissertation aufgeführten Ergebnisse erfolgte durch mich.

Die Daten habe ich eigenständig erhoben und statistisch unter Anleitung von Dr. med. P. Krumm ausgewertet. Die Bewertung der Abgrenzbarkeit der Koronararterien wurde für den Interreader Vergleich verblindet auch durch Dr. med. P. Krumm durchgeführt.

Im Vorfeld der Ethikantragstellung erfolgte eine methodische Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. G. Blumenstock herzlich bedanken.

Die Ergebnisse wurden auch in der Fachliteratur veröffentlicht, das Manuskript dazu habe ich selbst verfasst. Alle Co-Autoren haben an der Konzeption sowie der Revision des Manuskriptes mitgewirkt.

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit alleine verfasst und keine anderen als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Tübingen, 19.03.2019

Tanja Zitzelsberger

10 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits veröffentlicht:

Kongressbeiträge:

ESCR 2015:

Zitzelsberger T, et al (2015): "Simultaneous Assessment of Ventricular Volumes and Coronary Arteries using a parameter optimized Multi-Phase SSFP sequence for Whole-Heart MRI"

Deutscher Röntgenkongress 2016:

Zitzelsberger T, et al. (2016). "Multi-phase Whole Heart bSSFP – eine Möglichkeit zur simultanen Bestimmung kardialer Volumina sowie der Koronararterien?" Fortschr Röntgenstr 188 (S 01): WISS101_106. (155)

Publikation:

Tanja Zitzelsberger, Patrick Krumm, Andreas Hornung, Ulrich Kramer, Konstantin Nikolaou, Jürgen F Schäfer, Fritz Schick, Ludger Sieverding, Petros Martirosian

Multi-phase coronary magnetic resonance angiography improves delineation of coronary arteries

Acta Radiologica, 2019 (online first, ahead of print)

(121)

11 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Konstantin Nikolaou für die Unterstützung während meiner klinischen Tätigkeit und während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit sowie Herrn Dr. med. Patrick Krumm für seine äußerst geduldige Betreuung bei der Auswertung der Daten und der Erstellung der Arbeit.

Ich danke Dr. sc. Hum. Petros Martirosian für die Entwicklung der MR-Sequenz und für seine Hilfe bei der Erhebung der kernspintomographischen Daten.

Des Weiteren möchte ich mich bei all meinen Kollegen aus dem Forschungsbereich kardiovaskuläre Bildgebung und auch allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Partner, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich stets in allen Situationen unterstützen, motivieren und ermutigen.