

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.)

**Klinische Bedeutung der Nulllinienkorrektur in der Phasenkontrast-
Geschwindigkeitsmessung zur Flussbestimmung mittels kardiovaskulärer
Magnetresonanztomographie bei angeborenen Herzfehlern**

Dr. med. univ. Christian Meierhofer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.
2. Priv.-Doz. Dr. M. O. Vogt

Die Dissertation wurde am 18.02.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

Was wir wissen ist ein Tropfen, was wir nicht wissen, ein Ozean.

Sir Isaak Newton, 1643 - 1727

Verzeichnis der Abkürzungen

cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
kHz	Kiloherz
l	Liter
LPA	linke Pulmonalarterie
ml/s	Milliliter pro Sekunde
mm	Millimeter
MPA	Pulmonalarterienhauptstamm
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl
p	Wahrscheinlichkeit, probability
Qp	Pulmonalfluss, Blutfluss durch die Pulmonalarterie
Qs	Systemfluss, Blutfluss durch die Aorta
RF	radio frequency
ROI	region of interest
RPA	rechte Pulmonalarterie
SD	Standardabweichung
t	Zeit
TE	Echozeit, time to echo
TR	Wiederholungszeit, time to repetition

vgl.

vergleiche

VENC

velocity encoding

vs.

versus

Vorwort

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie stellt eine außergewöhnliche Diagnostikmodalität im Bereich der kardiologischen Bildgebung dar, und die Messung von rein anatomischer und morphologischer Information ist schon lange nicht mehr deren Hauptziel. Neben zum Beispiel der Darstellung von Myokardnarben nach Myokardinfarkten und der Beurteilung von entzündlichen Veränderung im Rahmen von Myokarditiden mittels Late Gadolinium Enhancement, rückte vor allem die Beurteilung der Herzfunktion mittels Volumetrie, die Beurteilung von Flüssen in Gefäßen, die Berechnung von Flussverhältnissen, Shunt- und Regurgitationsfraktionen diese Methode mehr und mehr in den Fokus der pädiatrischen Kardiologie. Die Stärken dieser nicht invasiven Methode liegen unter anderem darin, eine funktionelle Beurteilung des Herzens zu ermöglichen und ohne ionisierende Strahlung auszukommen. Die Flussmessungen stellen hier einen zentralen Punkt dar. Wie bei jeder Messmethode sind auch die Messungen im MRT mit Fehlermöglichkeiten behaftet, die bei der Anwendung dieses Messverfahren zu tragen kommen können. Um diese Messfehler zu vermeiden bzw. zu minimieren, müssen deren Ursachen und Auswirkungen möglichst gut verstanden werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Wirbelstrom-induzierte Magnetfelder, die generell durch Messungen im MRT auftreten, relevante Messfehler verursachen und die Aussagekraft von Ergebnisse aus den Flussmessungen für klinische Fragestellungen beeinflussen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	3
Vorwort.....	5
Inhaltsverzeichnis.....	6
Einleitung und Problemstellung	7
Grundlagen der Phasenkontrastgeschwindigkeitsmessung mittels CMR	9
Phasenabweichungen durch Wirbelströme und Maxwellfelder.....	9
Maxwell-Gradientenfelder.....	10
Wirbelströme	10
Unterschied zwischen Maxwellfeldern und durch Wirbelströme verursachte Magnetfelder	11
Methodik	12
Patientenkollektiv	12
Flussmessung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie.....	12
Gelphantommessung.....	13
Bildbearbeitung.....	14
Qp/Qs Berechnung	15
Statistische Auswertung.....	15
Ergebnisse	16
Qp/Qs Berechnung	16
Mittlere und mediane Geschwindigkeiten im Gelphantom.....	18
Geschwindigkeiten im Gelphantom bezogen auf den VENC.....	20
Einfluss der Nulllinienkorrektur auf die Messung der Regurgitationsfraktion in der Aorta, MPA, RPA und LPA.....	22
Absoluter Unterschied des antegraden Netto-Flusses durch die Nulllinienkorrektur.....	24
Diskussion.....	26
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34
Anhang.....	38
Danksagung	38
Curriculum vitae.....	39

Einleitung und Problemstellung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) hat sich über die letzten Jahre zu einem Standard im Rahmen der funktionellen Beurteilung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern entwickelt. Quantitative Flussmessungen mittels Phasenkontrast CMR haben Bedeutung erlangt und werden zur klinischen Beurteilung eingesetzt. (Fratz et. al., 2002; Nayler et. al., 1986). Die quantitativen Flussdaten, die mit CMR gewonnen werden, tragen zur Beurteilung von Insuffizienzen der Aortenklappe und der Pulmonalklappe bei. Mit den Flussdaten lassen sich weiter Shuntfraktionen messen und berechnen. Außerdem können die Volumenmessungen der Ventrikel validiert und das Herzzeitvolumen bestimmt werden. (Beerbaum et. al., 2001; Chernobelsky et. al., 2007; Kilner et. al., 2007; Wang et.al., 2003). Die zur Flussmessung verwendeten Phasenkontrast-Sequenzen wurden über die letzten Jahrzehnte weiterentwickelt und ständig verbessert, aber es bestehen nach wie vor Probleme, die Messfehler verursachen können. Es ist bekannt, dass Gefäßbewegungen während der Phasenkontrast CMR Messung zur Über- und Unterschätzung des tatsächlichen Flusses führen können. Außerdem können eine inadäquate zeitliche und örtliche Auflösung Probleme bereiten (Kozerke et. al., 2001; Lotz et. al., 2002). Ein weiteres Problem besteht mit Phasenabweichungen im Rahmen der Geschwindigkeitsmessungen (*velocity offset-errors*), die die Flussgeschwindigkeitsmessung beeinflussen (Lotz et. al., 2002). Die Ursache liegt in nicht kompensierten magnetischen Feldern, die durch Wirbelströme (*eddy-currents*) induziert werden (Lankhaar et. al., 2002). Es wurde postuliert, dass diese Phasenabweichungen durch die Verwendung eines Gelphantoms, in dem kein Fluss stattfindet, korrigiert werden können. Die im Gelphantom gemessene Flussgeschwindigkeit entspricht der Hintergrundgeschwindigkeit der Messung und kann zur Verschiebung der Nulllinie verwendet werden. (Abbildung 1). Die Messung im Gelphantom erfolgt mit identen Einstellungsparametern wie die zuvor durchgeführte Messung am

Patienten, dient so als Nullreferenz und wird zur Nulllinienkorrektur verwendet.

(Chernobelsky et. al., 2007).

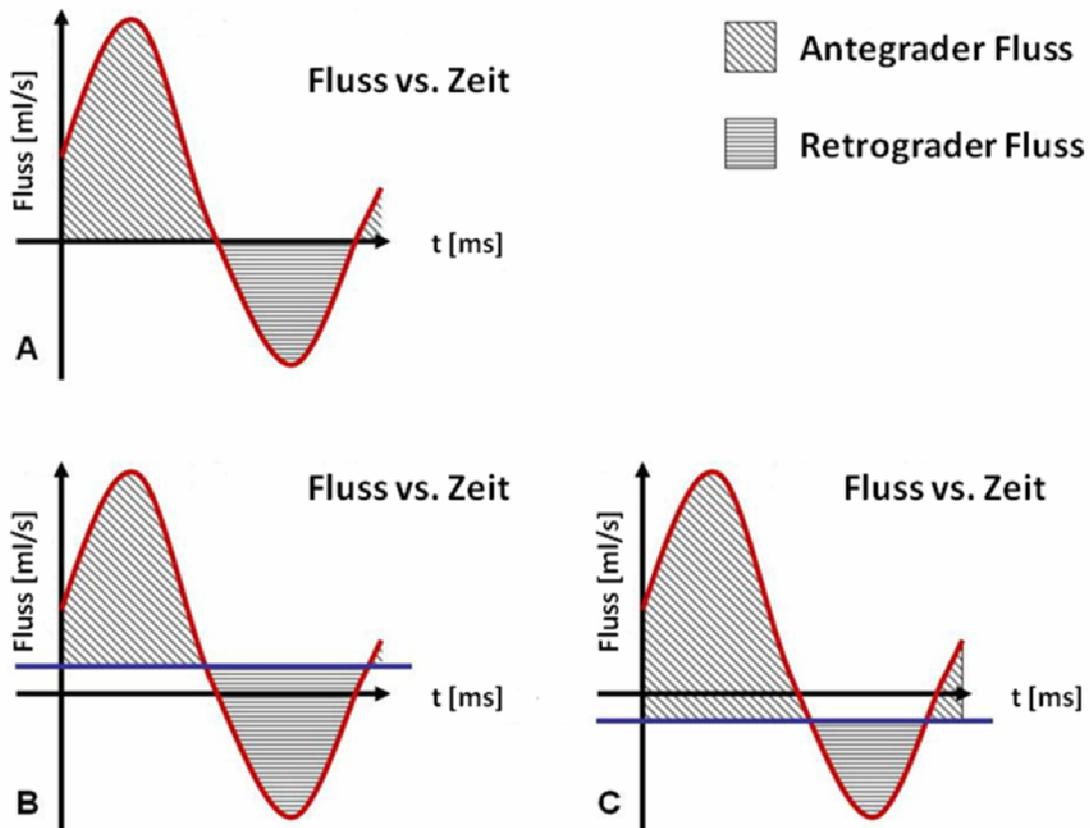


Abbildung 1 - Einfluss der Nulllinienkorrektur auf die Flussmessung

Die Abbildung A zeigt ein Flussprofil über den Pulmonalarterienhauptstamm mit hochgradiger Regurgitation. Abbildung B und C zeigen den Einfluss der Nulllinienkorrektur auf den antegraden und retrograden Fluss. Die blaue Linie stellt jeweils die Nulllinienkorrektur dar. Eine Verschiebung der Nulllinie ins Positive bei entsprechend positivem Fluss im Gelphantom verringert den im Gefäß gemessenen antegraden Fluss und erhöht den retrograden Fluss. Eine Nulllinienverschiebung ins Negative erhöht den antegraden Fluss im Gefäß und verringert den retrograden Fluss.

Grundlagen der Phasenkontrastgeschwindigkeitsmessung mittels CMR

Die Phasenkontrastgeschwindigkeitsmessung mittels CMR beruht auf dem Prinzip der Phasenverschiebung von Spins bei deren Bewegung entlang eines Gradienten. Bei einem konstanten Gradientenfeld kommt es zu einem linearen Anstieg der Phasenverschiebung von fließenden Spins, wenn sich die Fließgeschwindigkeit der Spins erhöht.

Zu Beginn der Flussgeschwindigkeitsmessung erfolgt eine Referenzmessung, bei der sich alle Spins in gleicher Phase befinden. Durch anschließende Schaltung eines Gradientenimpulses ändert sich die Phase der Spins, die entlang dieses Gradienten fließen. Die Phasendifferenz zur Referenzmessung ergibt ein T2-gewichtetes Phasenbild (vgl. Abbildung 7B oberer Bildteil). Je heller oder dunkler die dargestellten Pixel sind, desto höher ist die kodierte Geschwindigkeit. Helle Pixel kodieren eine positive, dunkle Pixel eine negative Flussrichtung. Ein mittlerer Grauwert bedeutet kein Flussgeschwindigkeit.

Durch die Einstellung einer Parameter-abhängigen Flussempfindlichkeit (VENC, velocity encoding), die den Gradienten in Stärke und Dauer steuert, kann ein Phasenumschlag bei $\pm 180^\circ$ verhindert werden. Eine zu hohe Einstellung des VENC kann dazu führen, dass die Information der Phasendifferenzen im Signal-zu-Rausch Verhältnis untergeht.

(Hendrix, 2004; Hom et. al., 2008; Julsrud et. al., 1997; Lotz et. al., 2002; Moran et.al., 1985; Nayler et. al., 1986; Underwood et. al., 1987)

Phasenabweichungen durch Wirbelströme und Maxwellfelder

Geringe Messfehler durch Phasenabweichungen (*phase offset-errors*) kommen in nahezu allen klinischen MR-Systemen vor. Die phasenbedingten Messabweichungen sind systematische Fehler, die sowohl bei bewegten Spins, als auch in unbewegtem Gewebe auftreten. Sie sind abhängig von lokalen Inhomogenitäten des Magnetfelds. (Lotz et. al.,

2002) Begleitende Magnetfelder und Wirbelströme beeinflussen die meisten phasensensitiven Messverfahren in der CMR.

Maxwell-Gradientenfelder

Bei aktiven linearen Gradientenfeldern kommt es zum begleitenden Auftreten von Magnetfeldern ohne lineare Ortsabhängigkeit. Dieses begleitende Magnetfeld, auch Maxwellfeld genannt, ist abhängig von den geschalteten Gradienten und proportional zum Hauptmagnetfeld. Der Effekt dieser begleitenden Maxwellfelder ist gering. Sie stellten früher kaum ein bemerkbares Problem dar und konnten so bei den meisten Messungen vernachlässigt werden. Die Maxwellfelder werden mit stärkeren Gradientenamplituden für eine schnellere Bildgebung immer mehr zum Problem und führten zu Messfehlern durch Phasenverschiebungen. Diese können aber mittlerweile automatisch korrigiert werden. (Bernstein et. al., 1998; Kilner et.al., 2007)

Wirbelströme

Wenn sich ein elektrisch leitendes Material in einem sich ändernden Magnetfeld befindet, werden wirbelnde Ladungen oder Ströme in diesem Leiter induziert. Wirbelströme (*eddy-currents*) selbst erzeugen wiederum Magnetfelder. Diese Wirbelströme lassen sich schwer exakt vorhersagen und führen zu zusätzlichen Phasenabweichungen der Spins und folglich zu Messfehlern bei Flussmessungen in der CMR. Es bestehen zwar Möglichkeiten diese Wirbelströme weitestgehend zu minimieren, aber durch eine fehlende lineare Verteilung über das eingestellte Messfeld, lässt sich keine automatische Korrektur mittels Nullstellung mit unbewegtem Gewebe wie etwa der Thoraxwand implementieren, die verlässlich funktioniert. Aus diesem Grund könnte eine Nulllinienkorrektur mittels einer Phantommessung angebracht sein. (Chernobelsky et.al., 2007; Kilner et.al., 2007)

Unterschied zwischen Maxwellfeldern und durch Wirbelströme verursachte Magnetfelder

Maxwellfelder	Magnetfelder durch Wirbelströme
<ul style="list-style-type: none"> • entstehen durch Gradientenamplituden 	<ul style="list-style-type: none"> • entstehen durch Gradientenänderungen
<ul style="list-style-type: none"> • verschwinden mit dem Gradienten 	<ul style="list-style-type: none"> • exponentielle Zerfallskonstante
<ul style="list-style-type: none"> • abhängig nur von einer Gleichung • erklärbar als physikalischer Effekt • unabhängig von der Gerätehardware 	<p>Stärke abhängig vom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufbau der Gradientenspulen • dem Hersteller der Gradientenspulen • der RF-Abschirmung und • weiterer Hardwarekomponenten

(Bernstein et. al., 1998)

Eine Initiative der „Working group *Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology*“ wurde 2008 gestartet, um diese Messabweichungen bei verschiedenen MRT-Scannern zu messen. (Gatehouse et. al., 2008 und 2010).

Es ist aber nicht bekannt, ob diese Messabweichungen durch nicht-kompensierte Magnetfelder, die durch Wirbelströme verursacht werden, in der klinischen Beurteilung von angeborenen Herzfehlern mit CMR eine Rolle spielen. Das Ziel dieser Studie war, die klinische Bedeutung der Nulllinienkorrektur zu evaluieren. Für diese Studie wurde ein Gelphantom verwendet, wie es auch von der „Working group *Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology*“ (Gatehouse et. al., 2008) vorgeschlagen wurde. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen der klinischen Routine CMR Messungen bei 24 Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

Methodik

Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 24 Patienten mit angeborenen Herzfehlern eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Rahmen ihrer klinischen Fragestellung untersucht. Die Untersuchungen waren Routineuntersuchungen, keiner der Patienten wurde rein aufgrund der Studie untersucht. Die Messung der Nulllinienverschiebung wurde im Anschluss an die Patientenmessung durchgeführt und gemeinsam mit der Messung des Patienten ausgewertet. Die Flussmessungen wurden in den Gefäßen entsprechend der klinischen Fragestellung durchgeführt. Bei 15 Patienten von den initial 24 eingeschlossenen Patienten, wurde ein Shunt ausgeschlossen. Der Shuntausschluss erfolgte durch eine klinische Beurteilung, einer Beurteilung der Sauerstoffsättigungswerte und der Beurteilung der echokardiographischen Vorbefunde. Soweit angiographische Vorbefunde zur Verfügung standen, wurden auch diese zur Beurteilung, ob ein Shunt vorliegt, herangezogen. Nur die Messungen von diesen 15 Patienten wurden zur Qp/Qs Berechnung herangezogen.

Flussmessung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

Die Messungen erfolgten in einem 1,5 Tesla MRT Scanner und mit Standard 12-Kanal Körperspulen, die in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie eingesetzt werden (MAGNETOM Avanto®, Software Version VB15, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Die Phasenkontrast-Flussmessungen wurden mittels phasensensitiver Gradientenecho-Sequenzen durchgeführt.

Die Messebenen wurden entsprechend der jeweiligen Gefäße ausgerichtet. Die Flussgeschwindigkeit und der daraus berechnete Blutfluss in der Aorta wurde auf Höhe des sinotubulären Übergangs, nach Abgang beider Koronararterien, gemessen. Die Flussgeschwindigkeit im Pulmonalarterienhauptstamm (MPA) wurde zirka 1 cm distal der Pulmonalklappenebene gemessen. Die Flussgeschwindigkeit in der rechten und der linken Pulmonalarterie (RPA und LPA) wurde nach der Pulmonalarterienbifurkation vor der ersten Aufzweigung der RPA und LPA gemessen. Alle Messungen erfolgten unter freier Atmung, *free-breathing* CMR-Sequenzen zur Flussmessung wurden dazu verwendet. Die Messzeit betrug abhängig von der Herzfrequenz zirka zwei bis vier Minuten pro Gefäß.

Folgende Einstellungsparameter wurden zur Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessung am MRT Scanner verwendet: Retrospektives EKG gating, eine Flussempfindlichkeit (VENC) von 200-550 cm/s entsprechend der abgeschätzten Flussgeschwindigkeit im entsprechenden Gefäß, eine Schichtdicke von 6 mm, eine Wiederholungszeit von TR 36,7 ms, eine Echozeit von TE 3,1 ms, ein Flip-Winkel von 30°, eine Empfänger Bandbreite von 31,25 kHz, ein rechteckiges Messfeld mit einer Auflösung von 260 bis 330 mm und einer Matrix von 256 x 256.

Die rekonstruierten Messdaten ergaben 30 Magnitudenbilder (anatomische Information) und 30 Phasenbilder (geschwindigkeitskodierte Information) pro Herzzyklus. Alle Messungen wurden automatisch auf begleitende Gradienteneffekte korrigiert. Diesbezüglich wurde die Standardeinstellung verwendet, die vom Gerätehersteller empfohlen wird.

Gelphantommessung

Unmittelbar nach den Messungen am Patienten wurden die Messungen in einem Gelphantom wiederholt. Nachdem der Patient den Scanner verlassen hat wurde ein Gelphantom in den Scanner gelegt. Das Gelphantom wurde, wie von Arbeitsgruppe *Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology* vorgeschlagen,

hergestellt (Gatehouse et. al., 2008). Das Gelphantom besteht aus einem zirka 10 l fassenden Kanister, der mit Gelatine, Gadolinium-DTPA und Propyl-4-hydroxybenzoat gefüllt wurde. Die Gelatine dient als festes Medium im Kanister, um Flüssigkeitsbewegungen, die z.B. in Wasser stattfinden könnten, vorallem nach unmittelbarer Lagerung des Kanisters im Scanner, ausschließen zu können. Gadolinium-DTPA dient als Kontrastmittel zur Signalanhebung und Propyl-4-hydroxybenzoat wurde hinzugefügt, um ein Pilzwachstum im Kanister zu vermeiden und somit den Kanister auch über Jahre haltbar zu machen. Die Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessungen wurden in dem Gelphantom wiederholt. Dafür wurden exakt dieselben Messparameter verwendet wie zuvor am Patienten. Die Schichtorientierung für jedes einzelne Gefäß entsprach exakt der Schichtposition wie zuvor am Patienten eingestellt. Jede einzelne Schichtorientierung wurde im Gelphantom separat gemessen. Ein EKG Simulator wurde verwendet, um die mittlere Herzfrequenz zu simulieren, die zuvor bei der Messung jedes einzelnen Gefäßes beim Patienten bestanden hat.

Bildbearbeitung

Die Phasenkontrastbilder wurden im Anschluss an die Messungen ausgewertet. Dafür wurde die Post-Processing Bearbeitungssoftware ARGUS verwendet (Syngo MultiModality Workplace, Version VE23B, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Nach Einzeichnung der Gefäßkontur in jedes einzelne Bild der 30 Phasenkontrastbilder, erhält man die mittlere Geschwindigkeit und die Spitzengeschwindigkeit in dieser eingezeichneten Region (ROI) über den gesamten Herzzyklus. Durch Multiplikation mit der Querschnittsfläche des Gefäßes, die der ROI entspricht, erhält man die Flussmenge pro Herzschlag in dem entsprechenden Gefäß.

Zur Berücksichtigung der Nulllinienverschiebung bei der Auswertung wurde die Geschwindigkeit bzw. der Fluss, der im Kanister gemessen wurde, jedem einzelnen

Phasenbild der entsprechenden Messung am Patienten abgezogen bzw. addiert. Bei einer negativen Geschwindigkeitsmessung am Phantom wird dieser Betrag der Patientenmessung addiert, bei einer positiven Geschwindigkeitsmessung von der Patientenmessung abgezogen. Somit erhöht oder verringert sich der entsprechende Vorwärtsfluss bzw. verringert oder erhöht sich der entsprechende Rückwärtsfluss, sprich die Regurgitation in diesem Gefäß.

Qp/Qs Berechnung

Der Quotient Qp/Qs wird berechnet, indem der Fluss in der MPA durch den Fluss in der Aorta geteilt wird. Bei der Annahme, dass der Fluss durch die Koronararterien etwa 5% des Systemflusses beträgt, sollte bei Patienten ohne Shunt ein Qp/Qs von zirka 1,05 normal sein, da der Aortenfluss oberhalb des Abgangs der Koronararterien gemessen wird. Aufgrund geringer Messungenauigkeiten neben der Nulllinienverschiebung und eines in Grenzen variablen Koronarflusses, wurde für die Studie ein berechnetes Qp/Qs von 0,9 bis 1,2 ($1,05 \pm 0,15$) als normal für Patienten ohne Shunt definiert.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware StatView (StatView®, Version 5.0.1, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina). Da die Daten keine Normalverteilung zeigten, wurden zur Analyse nichtparametrische Tests verwendet. Für gepaarte Stichproben wurde der Wilcoxon Signed Rank Test und für ungepaarte Stichproben wurde der Kruskal Wallis Test verwendet.

Ergebnisse

Qp/Qs Berechnung

In der Subgruppe der Patienten ohne Shunt zeigte sich, dass die Qp/Qs Ratio ungenauer wurde, wenn die Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom verwendet wurde.

Bei der Definition, dass ein berechnetes Qp/Qs von 0,9 bis 1,2 als richtig berechnet für Patienten ohne Shunt gilt, zeigte sich in der Studie, dass 80 % (12 von 15) der Patienten ohne Shunt vor Anwendung der Nulllinienkorrektur keinen berechneten Shunt zeigten. Nach Durchführung der Nulllinienkorrektur zeigten nur noch 47 % (7 von 15) der Patienten keinen Shunt. Das entspricht einer absoluten Verschlechterung um 33% durch die Nulllinienkorrektur. Bei 20 % (3 von 15) der Patienten zeigte sich ein berechneter Shunt, unabhängig ob die Nulllinienkorrektur verwendet wurde oder nicht.

Die Daten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der initial am Patienten berechneten Qp/Qs Ratio und der, durch die Nulllinienverschiebung mittels Gelphantom korrigierten Qp/Qs Ratio ($p = 0,016$).

Der mittlere Quotient vor Nulllinienkorrektur von Qp/Qs war $1,09 \pm 0,21$ SD, der Median betrug 1,05 (Spannweite 0,85 bis 1,58), $n = 15$. Nach Durchführung der Nulllinienkorrektur betrug die mittlere berechnete Qp/Qs Ratio $1,01 \pm 0,18$ SD, der Median betrug 1,00 (Spannweite 0,76 bis 1,35). (Abbildung 2)

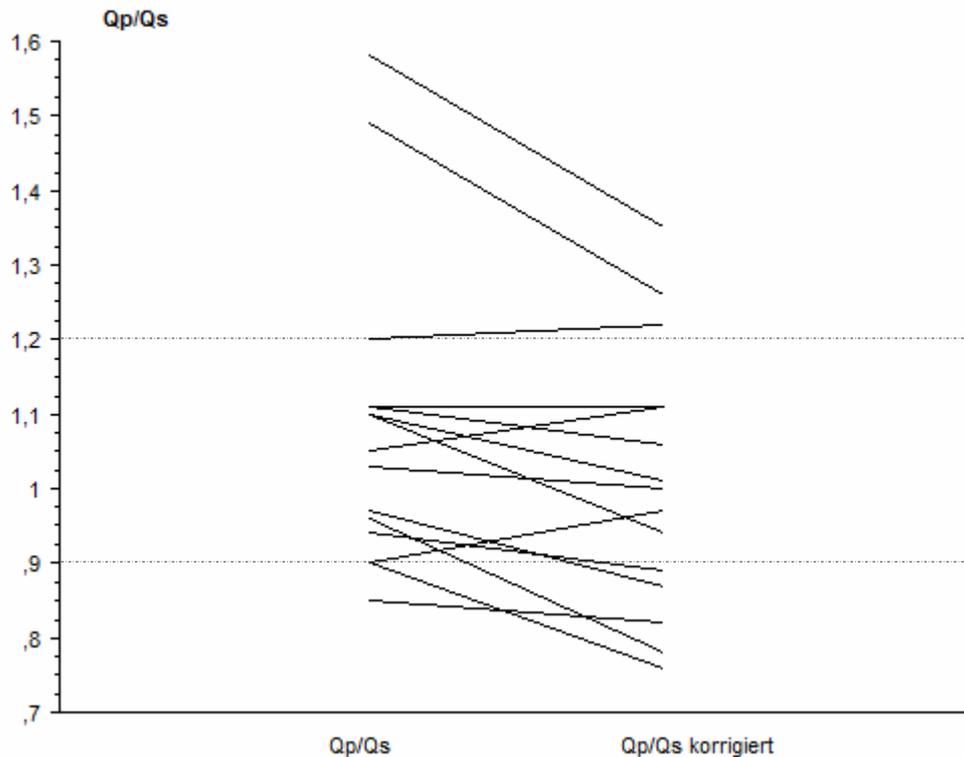


Abbildung 2 - Qp/Qs vor und nach Nulllinienkorrektur

Der Quotient Qp/Qs verschlechterte sich durch die Nulllinienkorrektur bei Patienten ohne Shunt. Ein berechnetes Qp/Qs von 0,9 bis 1,2 wurde als normal betrachtet für Patienten ohne Shunt. 80 % der Patienten (12 von 15) ohne Shunt zeigten keinen Shunt vor Durchführung der Nulllinienkorrektur. Danach zeigten nur noch 47 % der Patienten (7 von 15) keinen berechneten Shunt. 20 % der Patienten (3 von 15) ohne Shunt zeigten einen berechneten Shunt unabhängig ob die Nulllinienkorrektur durchgeführt worden ist oder nicht. Die Daten vor und nach Nulllinienkorrektur zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,016$).

Mittlere und mediane Geschwindigkeiten im Gelphantom

Es folgen die Ergebnisse der gemessenen Geschwindigkeiten im Gelphantom. Die Raumrichtung der Messebene entspricht der jeweiligen Schichtorientierung des zuvor am Patienten gemessenen Gefäßes. Die mittlere Geschwindigkeit, die im Gelphantom gemessen wurde, betrug für die Raumorientierung der Aorta $-0,20 \text{ cm/s} \pm 0,91 \text{ SD}$. Der Median betrug $-0,39 \text{ cm/s}$ (Spannweite $-1,48 \text{ cm/s}$ bis $2,51 \text{ cm/s}$), $n = 24$.

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom entsprechend der Raumorientierung des Pulmonalarterienhauptstammes betrug $0,40 \text{ cm/s} \pm 2,42 \text{ SD}$. Der Median betrug $0,50 \text{ cm/s}$ (Spannweite $-5,82 \text{ cm/s}$ bis $4,47 \text{ cm/s}$), $n = 22$.

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom entsprechend der Raumorientierung der rechten Pulmonalarterie betrug $-0,44 \text{ cm/s} \pm 0,39 \text{ SD}$. Der Median betrug $-0,40 \text{ cm/s}$ (Spannweite $-1,22 \text{ cm/s}$ bis $0,11 \text{ cm/s}$), $n = 10$.

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom entsprechend der Raumorientierung der linken Pulmonalarterie betrug $-0,08 \text{ cm/s} \pm 0,30 \text{ SD}$.

Der Median betrug $0,00 \text{ cm/s}$, (Spannweite $-0,84 \text{ cm/s}$ bis $0,21 \text{ cm/s}$), $n = 10$.

Es zeigte sich bei den gemessenen Geschwindigkeiten im Gelphantom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 verschiedenen räumlichen Gefäßorientierungen ($p > 0,05$). (Abbildung 3)

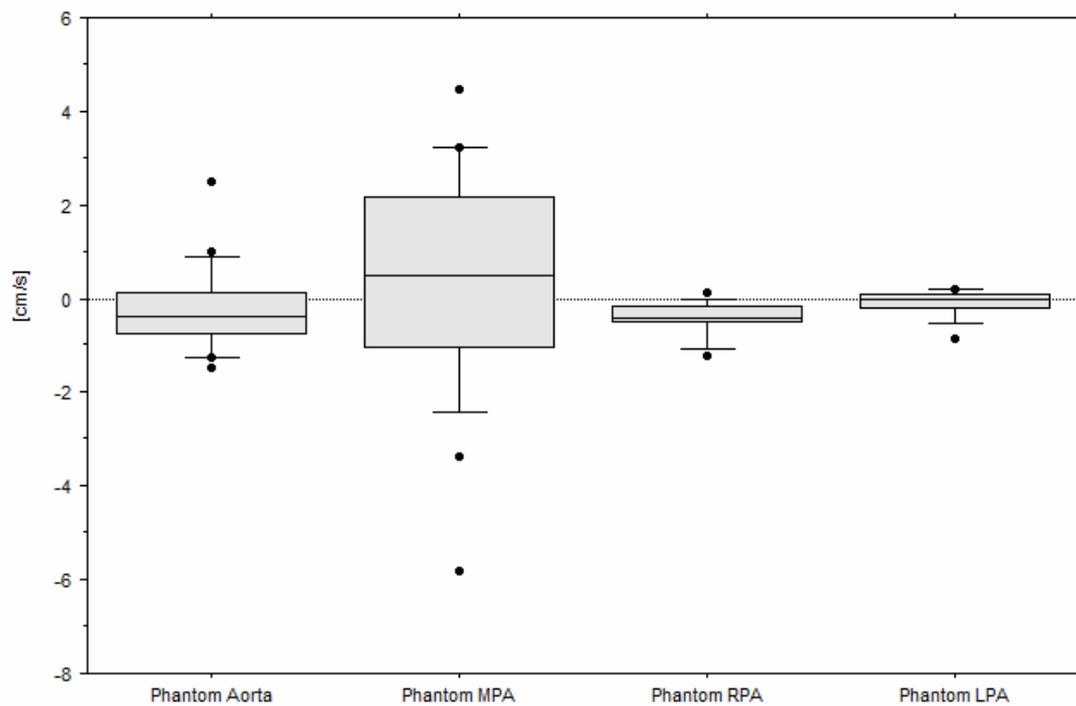


Abbildung 3 – Boxplotdarstellung der gemessenen Geschwindigkeiten im Gelphantom

Die Raumrichtung der Messebene entspricht der jeweiligen Schichtorientierung des zuvor am Patienten gemessenen Gefäßes (Aorta, MPA, RPA und LPA). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den 4 Raumorientierungen der entsprechenden Gefäße ($p > 0,05$).

Geschwindigkeiten im Gelphantom bezogen auf den VENC

Die Messung der Flussgeschwindigkeiten im MRT erfolgte mit Einstellung des VENC knapp oberhalb der erwarteten Spitzengeschwindigkeit des Flusses in dem entsprechenden Gefäß. Bei stenotischen Gefäßen, bei denen höhere Geschwindigkeiten im Gefäß erwartet wurden, erfolgten demnach höhere VENC Einstellungen. Der Betrag der gemessenen Geschwindigkeiten wurde im Folgenden als prozentualer Anteil bezogen auf den jeweils verwendeten VENC dargestellt.

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom, entsprechend der Raumorientierung der Aorta, betrug $0,29 \% \pm 0,19$ SD von der verwendeten VENC Einstellung. Der Median betrug $0,33 \%$ (Spannweite $0,01 \%$ bis $0,64 \%$; $n = 24$).

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom, entsprechend der Raumorientierung der MPA, betrug $0,76 \% \pm 0,62$ SD von der verwendeten VENC Einstellung. Der Median betrug $0,63 \%$ (Spannweite 0% bis $2,33 \%$; $n = 22$).

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom, entsprechend der Raumorientierung der RPA, betrug $0,17 \% \pm 0,09$ SD von der verwendeten VENC Einstellung. Der Median betrug $0,18 \%$ (Spannweite $0,05 \%$ bis $0,32 \%$), $n = 10$.

Die mittlere Geschwindigkeit im Gelphantom, entsprechend der Raumorientierung der LPA, betrug $0,06 \% \pm 0,05$ SD von der verwendeten VENC Einstellung. Der Median betrug $0,05 \%$ (Spannweite 0% bis $0,15 \%$; $n = 10$).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 verschiedenen Messebenen im Gelphantom entsprechend den Gefäßorientierungen ($p > 0,05$).

(Abbildung 4)

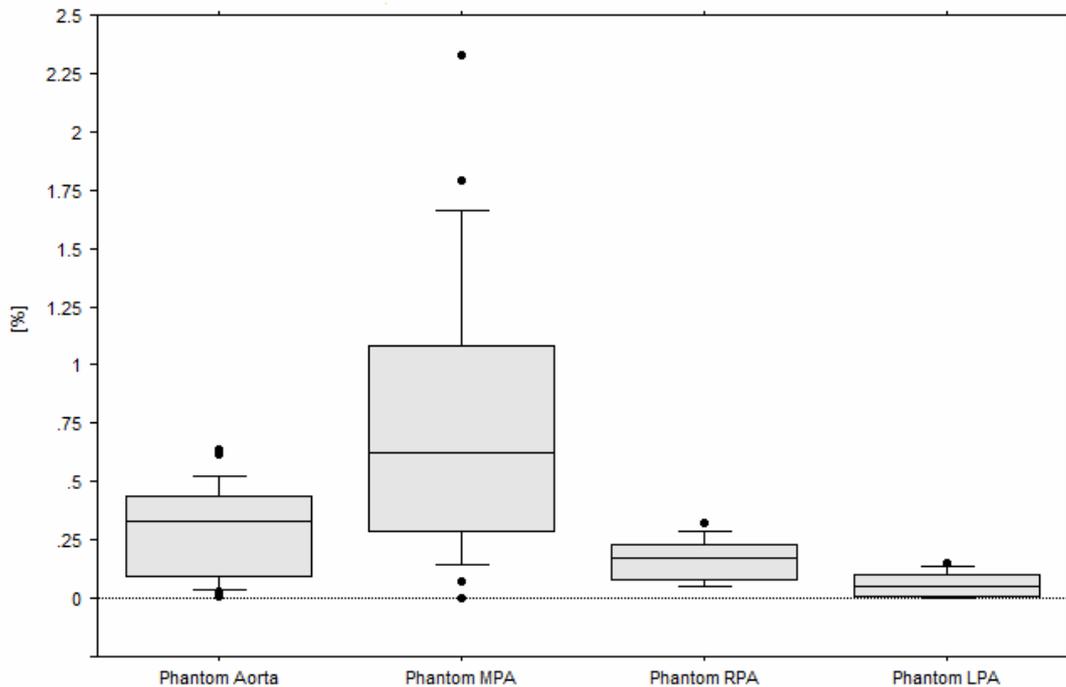


Abbildung 4 - Geschwindigkeiten im Gelphantom bezogen auf den verwendeten VENC der Flussmessung

Darstellung des Betrags der mittleren Geschwindigkeit im Gelphantom als prozentualer Anteil vom eingestellten VENC in den 4 entsprechenden Raumorientierungen der Aorta, MPA, RPA und LPA. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den 4 Raumorientierungen der entsprechenden GefäÙe ($p > 0,05$).

Einfluss der Nulllinienkorrektur auf die Messung der Regurgitationsfraktion in der Aorta, MPA, RPA und LPA

Im Folgenden wird die aus antegradem und retrogradem Fluss berechnete Regurgitationsfraktion des jeweiligen Gefäßes beschrieben und der Einfluss der Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom in der entsprechenden Schichtorientierung der jeweiligen Gefäße gezeigt.

Der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der Aorta betrug $11,99 \% \pm 20,28$ SD. Der Median betrug $0,97 \%$ (Spannweite 0% bis $59,88 \%$). Nach Nulllinienkorrektur betrug der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der Aorta $10,67 \% \pm 19,64$ SD und der Median $0,40 \%$ (Spannweite 0% bis $61,04 \%$; $n = 20$; $p > 0,05$).

Der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der MPA betrug $9,42 \% \pm 11,17$ SD. Der Median betrug $3,05 \%$ (Spannweite 0% bis $29,22 \%$). Nach Nulllinienkorrektur betrug der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der MPA $11,82 \% \pm 14,46$ SD und der Median $2,66 \%$ (Spannweite 0% bis $43,11 \%$; $n = 20$; $p > 0,05$).

Der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der RPA betrug $10,86 \% \pm 9,84$ SD. Der Median betrug $9,00 \%$ (Spannweite 1% bis 23%). Nach Nulllinienkorrektur betrug der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der RPA $12,00 \% \pm 10,20$ und der Median $11,00 \%$ (Spannweite 1% bis 25% ; $n = 7$; $p = 0,028$).

Der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der LPA betrug $24,57 \% \pm 14,74$ SD. Der Median betrug $30,00 \%$ (Spannweite 3% bis 40%). Nach Nulllinienkorrektur betrug der Mittelwert der Regurgitationsfraktion in der LPA $24,43 \% \pm 14,33$ SD und der Median $29,00 \%$ (Spannweite 3% bis 38% ; $n = 7$; $p > 0,05$).

In der Aorta, der MPA und der LPA zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Messung vor und nach Berücksichtigung der mittels Gelphantom durchgeführten Nulllinienkorrektur. ($p > 0,05$). Nur in der RPA ergab sich ein signifikanter Unterschied nach Durchführung der Nulllinienkorrektur ($p = 0,028$). (Abbildung 5)

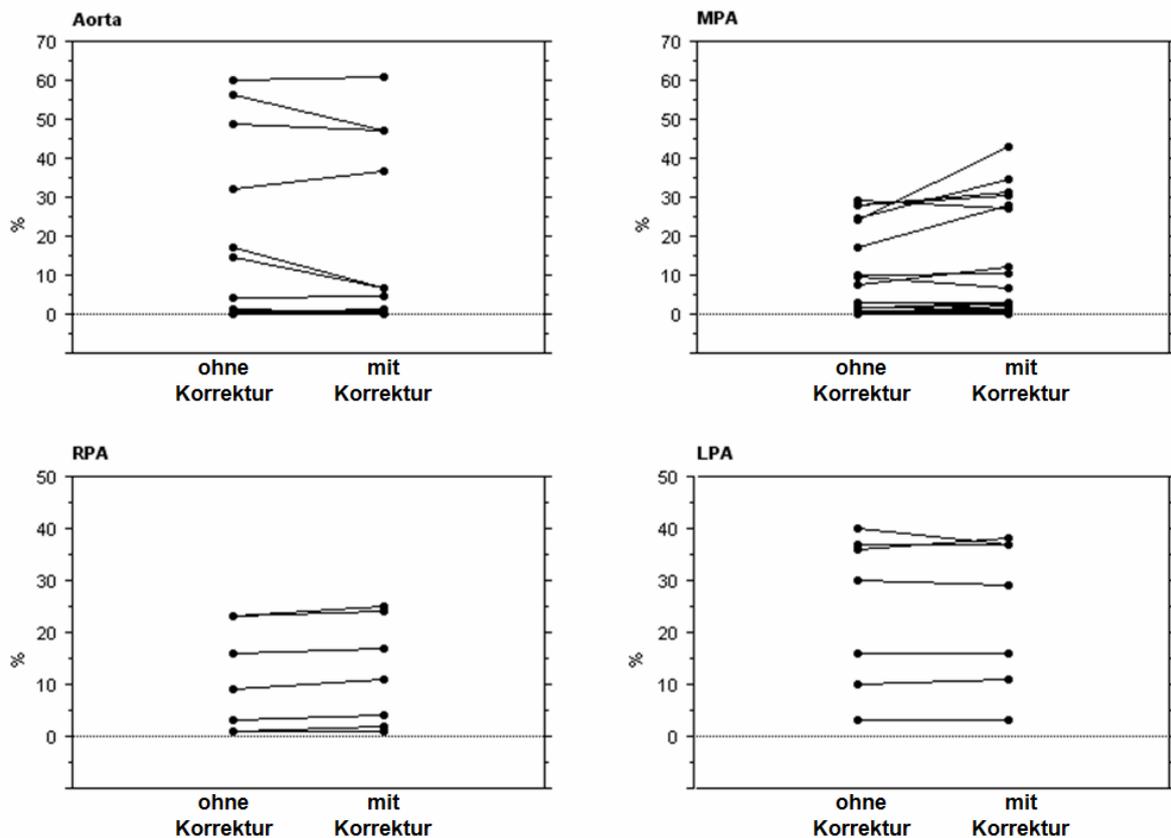


Abbildung 5 - Regurgitationsfraktion in der Aorta, MPA, RPA und LPA und der Einfluss der Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom in der entsprechenden Schichtorientierung der jeweiligen GefäÙe

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Regurgitationsfraktion vor und nach Durchführung der Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom in der Aorta, der MPA und der LPA. Nur die Regurgitationsfraktion der RPA zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (Aorta, MPA, LPA $p > 0,05$; RPA $p = 0,028$).

Absoluter Unterschied des antegraden Netto-Flusses durch die Nulllinienkorrektur

Im Folgenden wurde der Unterschied des antegraden Netto-Flusses bei Verwendung der Nulllinienkorrektur berechnet. Die Werte entsprechen dem Betrag der Differenzen ausgedrückt als prozentuale Abweichung vom jeweiligen antegraden Netto-Fluss ohne Nulllinienkorrektur.

Der mittlere Unterschied des antegraden Netto-Flusses in der Aorta durch die Nulllinienkorrektur betrug $7,0 \% \pm 6,5$ SD. Der Median betrug $5,4 \%$ (Spannweite $0,42 \%$ bis $27,12 \%$; $n = 20$).

Der mittlere Unterschied des antegraden Netto-Flusses in der MPA durch die Nulllinienkorrektur betrug $9,3 \% \pm 9,1$ SD. Der Median betrug $6,5 \%$ (Spannweite $0,03 \%$ bis $37,21 \%$; $n = 20$).

Der mittlere Unterschied des antegraden Netto-Flusses in der RPA durch die Nulllinienkorrektur betrug $2,8 \% \pm 2,3$ SD. Der Median betrug $1,7 \%$ (Spannweite $1,01 \%$ bis $7,37 \%$; $n = 7$).

Der mittlere Unterschied des antegraden Netto-Flusses in der LPA durch die Nulllinienkorrektur betrug $2,2 \% \pm 2,6$ SD. Der Median betrug $0,8 \%$ (Spannweite $0,22 \%$ bis $7,15 \%$; $n = 7$).

Alle Werte zeigten keinen Hinweis für einen systematischen Fehler der Versuchsanordnung.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 4 verschiedenen räumlichen Gefäßorientierungen ($p > 0,05$). (Abbildung 6)

Zusammenfassend betrug der absolute Unterschied des antegraden Netto-Flusses mit Nulllinienkorrektur zwischen $2,2 \%$ und $9,3 \%$.

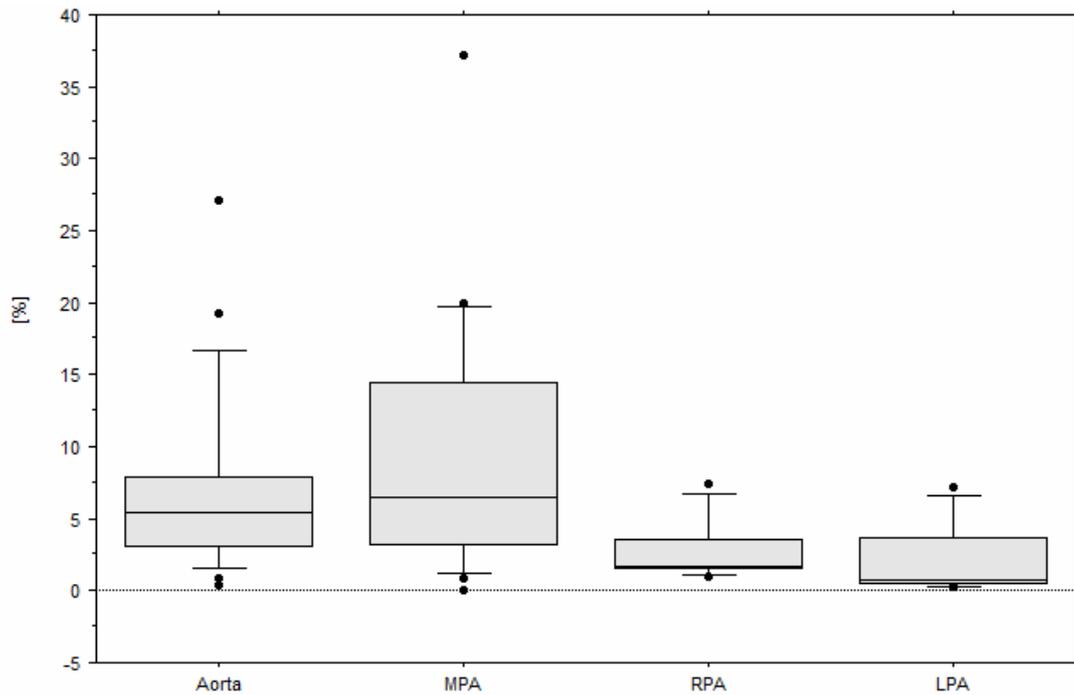


Abbildung 6 - Absoluter Unterschied des antegraden Netto-Flusses durch die Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom

Dargestellt ist der prozentuale Unterschied des antegraden Netto-Flusses mit Nulllinienkorrektur bezogen auf den antegraden Netto-Fluss ohne Nulllinienkorrektur in der Aorta, der MPA, der RPA und der LPA. Es ist jeweils der Betrag des prozentualen Unterschieds dargestellt. Es zeigte sich kein statistischer Unterschied. ($p > 0,05$).

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass die Nulllinienkorrektur in der Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessung zur Flussbestimmung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie bei angeborenen Herzfehlern keine relevante klinische Bedeutung hat.

Die Hauptergebnisse, die diese Aussage untermauern, sind die Berechnungen von Qp/Qs.

Die Messung und Berechnung von Qp/Qs im Rahmen der Diagnostik von Shuntvitien spielt vor allem in der Kinderkardiologie und bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine bedeutende Rolle. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass durch Anwendung der

Nulllinienkorrektur die Qp/Qs Berechnung bei Patienten ohne Shunt sogar schlechter wurde.

Bei Personen ohne Shunt wird eine mittels CMR gemessene Qp/Qs Ratio von ungefähr 1,05 angenommen. Dieser Wert basiert auf einem Koronarfluss von zirka 5%, gemessen am gesamten Systemfluss. (Chernobelsky et. al., 2007). Diese Ratio kommt dadurch zustande, dass der Fluss in der Aorta, der dem Systemfluss entspricht, knapp oberhalb des Abganges der Koronararterien gemessen wird. Im Allgemeinen wird in der Kinderkardiologie ein gewisser Rahmen an Fehlerbreite angenommen und ein Bereich definiert, der keinem Shunt entspricht. Für diese Untersuchung wurde ein sehr enger Bereich von einem berechneten Qp/Qs von 1,9 bis 1,2 für keinen Shunt definiert und verwendet.

Bei Verwendung dieses Bereiches zeigte sich in dieser Studie, dass 12 von 15 Patienten ohne Shunt (80%) auch ohne Nulllinienkorrektur keinen Shunt zeigten, aber nach Verwendung der Nulllinienkorrektur mittels Messung im Gelphantom nur noch 7 von 15 Patienten ohne Shunt (47%) auch keinen berechneten Shunt in der Qp/Qs Ratio aufwiesen. Klinisch, echokardiographisch und gegebenenfalls angiographisch war bei allen Patienten im Vorfeld ein Shunt ausgeschlossen worden.

Daher kann aus diesen Ergebnissen der Studie die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Qp/Qs Ratio bei Patienten ohne nachgewiesenem Shunt mit Anwendung der

Nulllinienkorrektur ungenauer wird, als die Qp/Qs Ratio ohne Korrektur. Die Berechnung, ob ein Shunt vorliegt, wurde mit der Nulllinienkorrektur für Pulmonalfluss und Aortenfluss daher unverlässlicher für den einzelnen Patienten als ohne Korrektur. Daher ist die Nulllinienkorrektur im klinischen Routinebetrieb nicht sinnvoll, um nach einem unbekanntem Shunt zu suchen.

Die Unterschiede zwischen den ursprünglichen Geschwindigkeitsmessungen in den jeweiligen Gefäßen und der korrigierten Messung mittels zusätzlicher Messung im Gelphantom zur Nulllinienkorrektur waren gering. Allein schon die mittleren und medianen Geschwindigkeiten im Gelphantom entsprechend der exakten Orientierung der Messebene wie beim dazugehörigen Gefäß waren sehr gering. Im Mittel -0.44 cm/s bis 0.40 cm/s und im Median -0.40 cm/s bis 0.50 cm/s verglichen mit normalen Flussgeschwindigkeiten bis 150 cm/s in der MPA und 200 cm/s in der Aorta bei gesunden Personen.

Wenn man in dieser Untersuchung die gemessenen Geschwindigkeiten auf den eingestellten VENC der Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessung mit CMR bezieht, zeigt sich nur für die MPA-korrelierende Messebene im Gelphantom ein Hintergrundfehler von $0,76$ %.

Alle anderen Messebenen entsprechend der Raumorientierung von Aorta, RPA und LPA hatten einen Fehler von weniger als $0,3$ % bezogen auf den VENC.

Die „*Initiative of the Nucleus Group of the EuroCMR Working Group*“ postulierte, daß ein Fehler von $0,25$ bis $0,5$ % vom VENC als akzeptierbar für die meisten klinischen Anforderungen erscheint. (Gatehouse et. al., 2008)

In dieser Studie hatte nur die MPA-Orientierung der Messebene im Gelphantom einen Fehler von 0.76 %. Höhere Fehler bei der MPA verglichen mit der Aorta wurde auch von Miller et. al. berichtet. (Miller et. al., 2009).

Der Fehler von $0,76$ % vom eingestellten VENC in der MPA-Orientierung der Messebene im Gelphantom hatte die Relevanz, dass sich die Qp/Qs Ratio verschlechterte und als Konsequenz bei Patienten einen Shunt zeigte, die keinen hatten. Eigentlich müsste sich

durch die Fehlerkorrektur des Flusses in der MPA die Qp/Qs Ratio in Richtung 1,05 verbessern.

Daher ergibt sich, dass trotz dieses geringen Nulllinienfehlers, die klinische Relevanz weiter als fraglich einzustufen ist.

Das Gleiche lässt sich bei der Nulllinienkorrektur in Bezug auf die Regurgitationsfraktionen feststellen. Bei Aorta, RPA und LPA war der Unterschied klein. Der größte, statistisch aber nicht signifikante Effekt der Nulllinienkorrektur, zeigte sich bei der Regurgitationsfraktion der MPA. Diese Beobachtung der größten Abweichung im Bereich der MPA wird durch andere Arbeiten auf diesem Gebiet unterstützt. (Miller et. al., 2009).

Bei dieser Untersuchung zeigten die Regurgitationsfraktionen vor und nach Nulllinienkorrektur bis auf die RPA keinen signifikanten Unterschied. Nur die RPA wies bei einem p-Wert von 0,028 einen signifikanten Unterschied auf. Der Unterschied betrug im Mittel aber nur 1,14 %. Die klinische Bedeutung ist bei diesem kleinen Unterschied in der Regurgitationsfraktion weiter in Frage zu stellen.

Alle Regurgitationsfraktionen wurden bei dieser Untersuchung mittels Gelphantom korrigiert. Bei Patienten mit geringer Regurgitation zeigte sich kaum ein Effekt durch die Nulllinienkorrektur, sodass sich der zeitliche Mehraufwand der Nulllinienkorrektur mittels Gelphantom nicht rechnet, da nur ein marginaler Effekt besteht. Bei Patienten mit mittel- bis höhergradigen Regurgitationen zeigte sich ein etwas stärkerer Effekt der Nulllinienkorrektur, wobei es hier unklar bleibt, ob die Korrektur bei höheren Regurgitationsfraktionen eine klinische Bedeutung haben könnte. Wenn man die einzelnen Regurgitationsfraktionen und deren korrigierte Werte betrachtet, sieht man, dass, bis auf die RPA, die einzelnen Werte in unvorhersehbarer Weise in die eine oder andere Richtung korrigiert wurden, was auch zusätzlich gegen einen systematischen, versuchsimmanenten Fehler spricht. Man sah bei einigen Patienten eine Verbesserung der Regurgitationsfraktion, bei Anderen eine Verschlechterung und bei manchen war gar kein Effekt zu erkennen. Der mittlere

Unterschied der Regurgitationsfraktionen vor und nach Korrektur betrug nur 1,3% (Spannweite von 0,1 % für die LPA und 2,4 % für die MPA).

Ob auch ein etwas größerer Unterschied der Regurgitationsfraktion durch die Nulllinienkorrektur eine klinische Bedeutung besitzt, bleibt zu diskutieren. In der täglichen Routine beeinflusst die Regurgitationsfraktion nicht alleine die klinische Entscheidungsfindung. Dieser Punkt wurde auch von Wald et. al. diskutiert. (Wald et. al., 2009). Da keine valide Referenzuntersuchungsmethode zur exakten Messung der Regurgitationsfraktion zur Verfügung steht, kann auch nicht beurteilt werden, ob die Messungen in diesem Fall mit oder ohne Nulllinienkorrektur genauere Werte ergeben. Weiterhin bleibt in Bezug auf den Fluss in Aorta und MPA zu sagen, dass beim Vergleich der Qp/Qs Ratio, sich die Daten hier mit Nulllinienkorrektur verschlechterten.

Der absolute Unterschied im antegraden Netto-Fluss in den Gefäßen betrug bis zu 9,3 %. Im Rahmen der Beurteilung von Routineuntersuchungen in der CMR wird generell eine Ungenauigkeit bis 10 % für alle Messfehler berücksichtigt.

Es bleibt aber auch die Frage offen, ob generell die Beurteilung von Mittelwerten hilfreich ist, zu entscheiden, ob eine Verbesserung der Messergebnisse auf diese Weise erreicht wurde. Dies macht es auch schwierig, die Untersuchungsergebnisse mit Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen im Detail zu vergleichen. Referenzdaten zum Ausschluss eines Shunts standen vor dieser Untersuchung für jeden Patienten zur Verfügung.

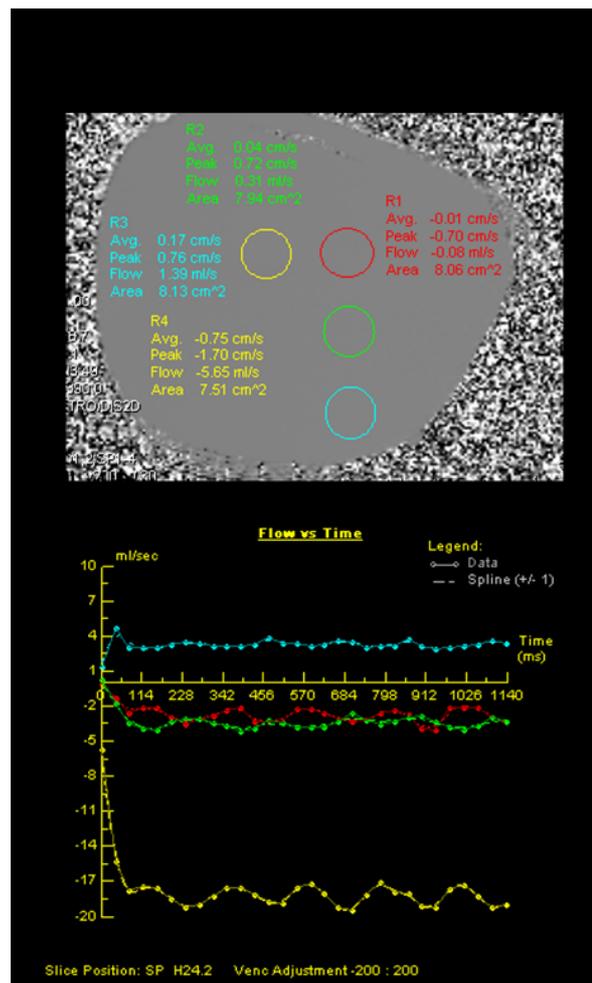
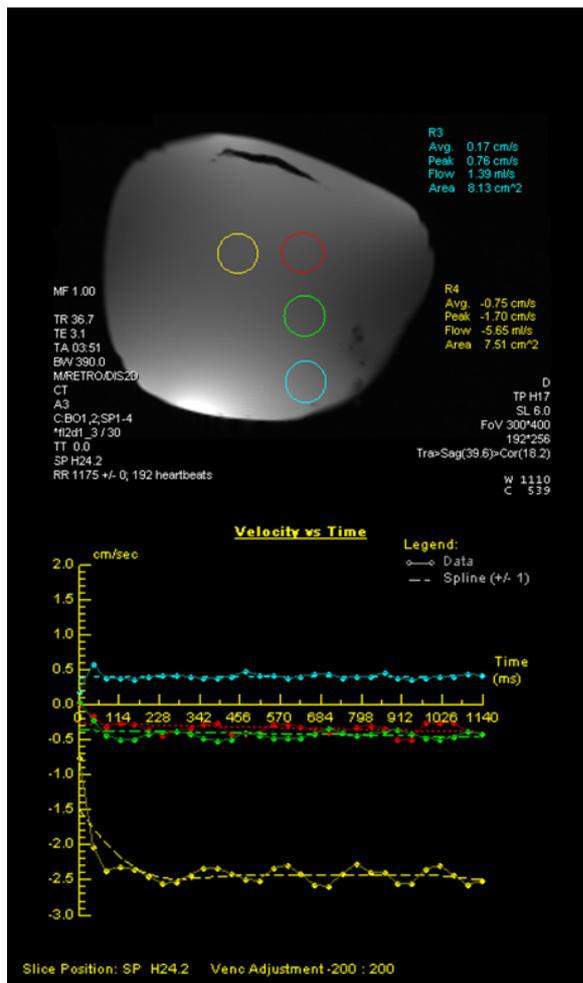
Mit dieser Studie konnte aber ein systematischer, systemimmanenter Fehler ausgeschlossen werden, da sich die Werte nicht gleichsinnig um denselben Faktor oder einen messgrößenbezogenen Faktor änderten. Dadurch können die Daten auch nicht durch einen scannerimmanenten Faktor oder einen schichtorientierungsabhängigen Faktor korrigiert werden.

Während der täglichen Arbeit mit Flussmessungen mit CMR und auch im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass weitere wichtige Faktoren für valide Flussdaten essentiell sind. Um die Flussmessungen zu verbessern, kristallisierte sich ein Faktor heraus, der wichtiger erscheint, als die Nulllinienfehler durch Wirbelstrom-induzierte Phasenabweichungen. Es liegen diesbezüglich aber noch keine systematisch aufgearbeiteten Daten vor.

Interessanterweise zeigte sich aber in nahezu allen Messungen, dass die ROI (region of interest) für die Flussmessung so nahe wie möglich im ISO-Zentrum des MRT-Scanners liegen sollte, da abseits des ISO-Zentrums deutlich abweichende Flussgeschwindigkeiten gemessen werden. Diese Fehler können im Gelphantom sehr schön dargestellt werden.

(Abbildung 7)

Dieses Phänomen, dass sich der Fehler mit steigender Distanz vom ISO-Zentrum des MRT-Scanners ändert, wurde auch schon von Kilner und Gatehouse betont (Kilner, 2009; Gatehouse et. al, 2010).



A

B

Abbildung 7 – Geschwindigkeits- und Flussmessung in und neben dem ISO-Zentrum

Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten (A) und Flüsse (B) im Gelphantom sind in der Abbildung dargestellt. Der obere Teil in Abbildung A stellt ein Magnitudenbild der Geschwindigkeitsmessung dar, der obere Teil in Abbildung B das korrespondierende Phasenkontrastbild mit der eigentlichen Geschwindigkeitsinformation. Der untere Teil zeigt die Auswertung als Geschwindigkeit und Fluss über die Zeit. Verschiedene ROIs sind aufgeführt. Die rote ROI befindet sich im ISO-Zentrum, die anderen ROIs außerhalb des ISO-Zentrums. Die grüne und die blaue ROI sind in Phasenkodierrichtung verschoben, die gelbe ROI in Frequenzkodierrichtung der Messschicht. Alle ROIs haben annähernd dieselbe Größe. Die Messung im gelben ROI zeigt die auffälligste Hintergrundgeschwindigkeit mit der größten Flussabweichung zur Messung im ISO-Zentrum.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zu anderen Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet ist, dass für diese Studie, sowie auch in der Routine CMR Diagnostik im Bereich Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler im Deutschen Herzzentrum München die Geschwindigkeits- und Flussmessungen alle mit CMR-Sequenzen in freier Atmung im Gegensatz zu Messungen in Atemanhalte-technik durchgeführt werden. Die Entscheidung für Flusssequenzen in freier Atmung beruht auf unveröffentlichten Untersuchungen dieser CMR-Sequenzen mit experimentellen Flussmodellen.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zu anderen Arbeitsgruppen ist der, dass unterschiedliche MRT-Scanner von verschiedenen Geräteherstellern verwendet wurden. Der Unterschied der Nulllinienverschiebung zwischen den verschiedenen Scannertypen und Herstellern ist markant und wurde jüngst von Gatehouse et. al. publiziert (Gatehouse et. al., 2010).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich, dass Hintergrundgeschwindigkeiten mit einem Gelphantom gemessen werden können. Der Effekt der daraus resultierenden Nulllinienkorrektur auf den antegraden Fluss und die Regurgitationsfraktion ist aber in der klinischen Routineanwendung der Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessung mit CMR nur gering. Die Shuntberechnung mittels der Q_p/Q_s Ratio verschlechterte sich sogar bei einigen Patienten ohne Shunt. Daher ergibt sich aus dieser Studie, dass die Nulllinienkorrektur bei dem für diese Untersuchungen verwendeten MRT-Scannersystem und den verwendeten Messparametern eine zu geringe Bedeutung hat und klinisch keine Relevanz zu haben scheint.

Literaturverzeichnis

Beerbaum, P., Körperich, H., Barth, P., Esdorn, H., Gieseke, J., Meyer, H.

Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry.

Circulation 103 (2001); 2476 – 2482

Bernstein, M.A., Zhou, X.J., Polzin, J.A., King, K.F., Ganin, A., Pelc, N.J., Glover, G.H.

Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction.

Magn. Reson. Med. 39 (1998) 300 - 308

Chernobelsky, A., Shubayev, O., Comeau, C.R., Wolff, S.D.

Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels.

J Cardiovasc. Magn. Reson. 9 (2007) 681 – 685

Fratz, S., Hess, J., Schwaiger, M., Martinoff, S., Stern, H.C.

More accurate quantification of pulmonary blood flow by magnetic resonance imaging than by lung perfusion scintigraphy in patients with fontan circulation.

Circulation 106 (2002) 1510 – 1513

Gatehouse, P.D., Ajmal, N., Kilner, P.J.

Proposed phantom studies of background error in magnetic resonance phase contrast velocity acquisitions across sites and systems.

An initiative of the Nucleus Group of the EuroCMR Working Group, European Society of Cardiology 2008

Gatehouse, P.D., Rolf, M.P., Graves, M.J., Hofman, M.B.M., Totman, J., Werner, B., Quest, R.A., Liu, Y., Spiczak, J., Dieringer, M., Firmin, D.N., Rossum, A, Lombardi, M., Schwitter, J., Schulz-Menger, J., Kilner, P.J.

Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements

J. Cardiovasc. Magn. Reson. 12 (2010) Suppl. 1

Hendrix, A. ed.

„Magnete, Fluss und Artefakte“

Siemens medical, Siemens AG, Erlangen, 2004, S. 44 - 47

Hom, J.J., Ordovas, K., Reddy, G.P.

Velocity-encoded cine MR imaging in aortic coarctation: functional assessment of hemodynamic events.

Radiographics 28 (2008) 407 - 416

Julsrud, P.R., Breen, J.F., Felmlee, J.P., Warnes, C.A., Connolly, H.M., Schaff, H.V.

Coarctation of the aorta: collateral flow assessment with phase-contrast MR angiography.

AJR Am. J. Roentgenol. 169 (1997) 1735 - 1742

Kilner, P.J., Gatehouse, P.D., Firmin, D.

Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising.

J. Cardiovasc. Magn. Reson. 9 (2007) 723 – 728

Kilner, P.J.

The EuroCMR Flow Measurement Initiative.

Congress talk, EuroCMR 2009, 21-23 May, Athens, Talk 55

Kozerke, S., Schwitter, J., Pedersen, E.M., Boesiger, P.

Aortic and mitral regurgitation: quantification using moving slice velocity mapping.

J. Magn. Reson. Imaging 14 (2001) 106 – 112

Lankhaar, J.W., Hofman, M.B., Marcus, J.T., Zwanenburg, J.J., Faes, T.J., Vonk-Noordegraaf, A.

Correction of phase offset errors in main pulmonary artery flow quantification.

J. Magn. Reson. Imaging 22 (2005) 73 - 79

Lotz, J, Meier, C., Leppert, A., Galanski, M.

Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation.

Radiographics 22 (2002) 651 - 671

Miller, T.A., Landes, A.B., Moran, A.M.

Improved accuracy in flow mapping of congenital heart disease using stationary phantom technique.

J. Cardiovasc. Magn. Reson. 11 (2009) 52

Moran, P.R., Moran, R.A., Karstaedt, N.

Verification and evaluation of internal flow and motion. True magnetic resonance imaging by the phase gradient modulation method.

Radiology 154 (1985) 433 -441

Nayler, G.L., Firmin, D.N., Longmore, D.B.

Blood flow imaging by cine magnetic resonance.

J. Comput. Assist. Tomogr. 10 (1986) 715 - 722

Underwood, S.R., Firmin, D.N., Klipstein, R.H., Rees, R.S., Longmore, D.B.

Magnetic resonance velocity mapping: clinical application of a new technique.

Br. Heart J. 57 (1987) 404 – 412

Wald, R.M., Redington, A.N., Pereira, A., Provost, Y.L., Paul, N.S., Oechslin, E.N.,

Silversides, C.K.

Refining the assessment of pulmonary regurgitation in adults after tetralogy of Fallot repair:

should we be measuring regurgitant fraction or regurgitant volume?

Eur. Heart J. 30 (2009) 356 - 361

Wang, Z.J., Reddy, G.P., Gotway, M.B., Yeh, B.M., Higgins, C.B.

Cardiovascular shunts: MR imaging evaluation.

Radiographics 23 (2003) 181 – 194

Anhang

Danksagung

Diese Promotionsschrift entstand im Rahmen meiner täglichen wissenschaftlichen und klinischen Arbeit in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie an der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler. Es war für mich eine besondere Ehre und Freude nach jahrelanger wissenschaftlicher Tätigkeit in der experimentellen Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Immunmodulation jetzt auch im Bereich der Magnetresonanztomographie wissenschaftlich tätig zu werden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. John Hess für die Möglichkeit der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit an seiner Klinik am Deutschen Herzzentrum München. Die Vertiefung meiner kinder-kardiologischen klinischen Ausbildung unter seiner Leitung und die gleichzeitige Möglichkeit zur Forschung an kinder-kardiologischen Schwerpunkten mit Hilfe der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie stellen für mich eine enorme Bereicherung dar.

Außerdem gilt mein aufrichtiger Dank Herrn PD Dr. med. Sohrab Fratz und Herrn PD Dr. med. Heiko Stern für die ausgesprochen brillante Einführung in die Faszination der MRT-Diagnostik. Die interessanten wissenschaftlichen Diskussionen und das freundschaftliche Arbeitsverhältnis bereichern das tägliche Arbeiten. Die zahlreichen Diskussionen zeigen vor allem auch die vielen offenen Fragen auf, von der sich noch im Fluss befindenden relativ jungen Diagnostik im Bereich der Kinderkardiologie und von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

Abschließend, im Prinzip aber allem voran, danke ich meiner Familie, Angelika, Florian und Magdalena, für ihre Liebe, Geduld und Verständnis, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese zweite Promotionsschrift in meiner wissenschaftlichen Laufbahn anzufertigen.

Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Name	Dr. med. univ. Christian Meierhofer
Geburtsdatum	15. Februar 1974
Geburtsort	Salzburg
Nationalität	Österreich
Familienstand	Verheiratet mit Dr. Angelika Meierhofer-Maurer Ärztin für Allgemeinmedizin
Kinder	Florian Meierhofer, 16.02.2007 Magdalena Meierhofer, 26.10.2008
Religion	Römisch - Katholisch

Ausbildung

1980 – 1982	Volkschule Leopoldskron/Moos Salzburg
1982 – 1984	Volkschule Seekirchen am Wallersee
1984 – 1993	Bundesrealgymnasium II Salzburg
06/1993	Reifeprüfung am Bundesrealgymnasium II Salzburg
1993 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Leopold-Franzens Universität Innsbruck
05/1997 – 01/2000	Dissertation „Immunomodulatory Properties of Thalidomide“ an der Universitätsklinik für Innere Medizin (Univ.-Prof. Dr. Christian J. Wiedermann)
07/1999 – 08/1999	Famulatur in Kinderchirurgie und Neonatologie an der McMaster University, Hamilton, Ontario (Professor Peter Fitzgerald und Associate Professor Michael Marrin)
29.01.2002	Promotion zum „Doktor der gesamten Heilkunde – Dr. med. univ.“ an der Leopold-Franzens Universität Innsbruck

Postpromotionelle Ausbildung

02/2002 – 03/2002	Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck
-------------------	--

03/2002 – 03/2008	Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
11/2004	Medizindidaktische Aus- und Weiterbildung, Medizinische Universität Innsbruck
2004 – 2008	Coach für Problemorientiertes Lernen (PBL), Medizinische Universität Innsbruck
21.03.2008	Facharzt Diplom der Österreichischen Ärztekammer „Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde“
02.04.2008	Approbation als Arzt in Deutschland (Regierung von Oberbayern)
01.06.2008 –	Weiterbildung in Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum München (Prof. Dr. John Hess)
02.07.2008	Anerkennung als Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin (Bayerische Landesärztekammer)

Diplome der Österreichischen Ärztekammer:

Notarzt, Sportmedizin, Ernährungsmedizin, Fortbildungsdiplom

Diplom der Österreichischen Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin: Mountain Medicine
 Fachkunde Rettungsdienst (Bayerische Landesärztekammer)

Weitere postpromotionelle Tätigkeiten

2004 – 2005	Ausbildner im Ausbildungszentrum West für Gesundheitsberufe/Innsbruck im Rahmen der Kinderkrankenpflegeausbildung
2004 – 2007	Vortragstätigkeit für das Österreichische Rote Kreuz/Innsbruck im Rahmen der Kurse „Erste Hilfe bei Notfällen im Säuglings- und Kleinkindalter“
2008 –	Notarztstätigkeit am NEF Tirol Mitte (Hall in Tirol, Schönberg)
2008 –	Neugeborenen- Notarzt im Rahmen der Tätigkeit am Deutschen Herzzentrum München
2010 –	Notarztstätigkeit am Notarzhubschrauber Airmed 2 (Scharnstein, Österreich)

Weitere Tätigkeiten

1997 – 2003	Regelmäßige Tätigkeit am NEF Kufstein, NEF Kramsach, Praktika am NEF Salzburg und NAW in Innsbruck
-------------	--

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
Österreichische Gesellschaft für Alpin- und Höhenmedizin (ÖGAHM)
Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), Junior Member

Publikationen

Dissertation "Immunomodulatory Properties of Thalidomide", 2000

Peer-review Journals

Verknüpfung der in Pubmed gelisteten Publikationen:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=DetailsSearch&term=meierhofer+c&log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=DetailsSearch&term=meierhofer+c&log$=activity)

J LEUKOCYTE BIOL (1998) 64(6):828-34

Signaling in neuropeptide-induced migration of human eosinophils.

Dunzendorfer S, Meierhofer C, Wiedermann CJ

J INFECT DIS (1999) 180(1):216-9

Protein kinase C-dependent effects on leukocyte migration of thalidomide.

Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ

EUR J HEART FAIL (2000) 2(3):257-60

Pentoxifylline-augmented antiproliferative effects of adrenomedullin on vascular smooth muscle cells.

Dunzendorfer S, Meierhofer C, Xu Q, Wiedermann CJ

IMMUNOL LETT (2000) 71(1):5-11

Dendritic cell migration in different micropore filter assays.

Dunzendorfer S, Kaser A, Meierhofer C, Tilg H, Wiedermann CJ

ATHEROSCLEROSIS (2001) 158(1):23-33

Induction of apoptosis and inhibition of migration of inflammatory and vascular wall cells by cerivastatin.

Kaneider NC, Reinisch CM, Dunzendorfer S, Meierhofer C, Djanani A, Wiedermann CJ

BIODRUGS (2001) 15(10):681-703

Theoretical basis for the activity of thalidomide.

Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ

BLOOD (2001) 97(4):1079-85

Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III.

Dunzendorfer S, Kaneider N, Rabensteiner A, Meierhofer C, Reinisch C, Romisch J, Wiedermann CJ

J IMMUNOL (2001) 166(4):2167-72

Cutting edge: peripheral neuropeptides attract immature and arrest mature blood-derived dendritic cells.

Dunzendorfer S, Kaser A, Meierhofer C, Tilg H, Wiedermann CJ

INT IMMUNOPHARMACOL (2001) 1(7):1351-61

Signal transduction pathways in directed migration of human monocytes induced by human growth hormone in vitro.

Kahler CM, Pischel AB, Haller T, Meierhofer C, Djanani A, Kaufmann G, Wiedermann CJ

J SUPPORT ONCOL (2003) 1(3):204-5

Thalidomide toxicity [viewpoint]

Meierhofer C.

CURR OPIN DRUG DISC (2003) 6(1):92-9

New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide.

Meierhofer C, Wiedermann CJ

PHARMACOLOGY (2003) 68(4):198-203

Inhibition of neutrophil migration and oxygen free radical release by metipranolol and timolol.

Djanani A, Kaneider NC, Meierhofer C, Sturn D, Dunzendorfer S, Allmeier H, Wiedermann CJ

ASAIO J (2008) 54(5):551-3

Acute lung failure during mechanical circulatory support.

Schweigmann U, Schwarz B, Velik-Salchner C, Hangler H, Cottogni M, Kilo J, Brunnemann J, Geiger R, Stein JI, Frühwirth M, Neu N, Meierhofer C, Schermer E.

ASAIO J (2008) 54(5):548-50

Prolonged but successful weaning from left ventricular assist device after cardiac decompensation due to late-recognized coarctation of the aorta in a toddler.

Meierhofer C, Mueller L, Antretter H, Kilo J, Laufer G, Mair P, Velik-Salchner C, Fruehwirth M, Neu N, Schermer E, Brunnemann J, Geiger R, Stein JI, Schweigmann U.

MINERVA CARDIOANGIOL (2008) 56(3):321-33

Strategies for the treatment of acute heart failure in children.

Schweigmann U, Meierhofer C.

AM J CARDIOL (2009) 103(12):1764-9

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.

Fratz S, Schuhbaeck A, Buchner C, Busch R, Meierhofer C, Martinoff S, Hess J, Stern H.

HELLENIC J CARDIOL (2009) 50(6):548-51

Two types of narrow-QRS tachycardia in a patient with coarctation of the aorta and persistent left superior vena cava.

Tzeis S, Deisenhofer I, Meierhofer C, Hessling G.

Buchbeiträge

Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ (1998)

Protein kinase C-dependent migration of monocytes and lymphocytes by thalidomide.

In: Gullo A (Ed) Anaesthesia, pain, intensive care and emergency medicine. Selected papers. Trieste: Club APICE, pp 23-26.

Dunzendorfer S, Rabensteiner A, Kaneider N, Meierhofer C, Römisch J, Wiedermann CJ (2000)

Involvement of CXCR-1 in antithrombin III-induced neutrophil migration.

In: Faist E (Ed) Trauma, shock, inflammation and sepsis. Pathophysiology, immune consequences and therapy, Rome, Italy: Monduzzi Editore, pp 141-145.