

Aus dem Experimental and Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin und der
Berlin Ultrahigh Field Facility(B.U.F.F.) am Max-Delbrück-Centrum(MDC)
Berlin-Buch

DISSERTATION

Nichtinvasive Charakterisierung von Myokardschäden mittels
kardialer Magnetresonanztomographie
*Noninvasive characterization of myocardial tissue damage
applying cardiac magnetic resonance*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leili Riazzy

aus Villingen-Schwenningen

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

<i>Abstract (englisch)</i>	4
<i>Abstrakt (deutsch)</i>	5
<i>Manteltext</i>	7
<i>Einführung</i>	7
<i>Material und Methodik</i>	10
<i>Ergebnisse</i>	22
<i>Diskussion</i>	27
<i>Literaturverzeichnis</i>	31
<i>Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung</i>	35
<i>Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)</i>	37
<i>Druckexemplar der Publikation: Riazzy L, Schaeffter T, Olbrich M, Schueler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Porous medium 3D flow simulation of contrast media washout in cardiac MRI reflects myocardial injury. Magnetic resonance in medicine, 2019, 82. Jg., Nr. 2, S. 775-785</i>	38
<i>Lebenslauf</i>	49
<i>Publikationsliste</i>	51
<i>Danksagung</i>	52

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Workflows zur Validierung des poröse Medien Ansatzes zur Darstellung von pathologischem Gewebe. Adaptiert von (1) 11
- Abbildung 2:** T_1 Maps eines Patienten mit Myokarditis vor und nach KM Gabe. Die Konturen des linken Ventrikels wurden auf der T_1 Map ‚3 Minuten‘ nach KM Gabe gezeichnet. Quantitative Werte der jeweiligen Bilder, zusammen mit der Umrechnung und dem Fitting der Austauschrate sind unten gegeben. Die Abbildung ist adaptiert von (1) 15
- Abbildung 3:** Schematische Darstellung des simulierten CFD Models. A) Die KM-Quelle, sowie der Messpunkt sind einzelne Knoten in dem Gitter. Die Messung an einem Punkt über Zeit erlaubt die zeitliche Darstellung der KM Konzentration über die Zeit. B) Die Gleichungen (7) & (8) beschreiben einen Austausch zwischen vaskulärem und extrazellulärem Bereich. Die Austauschrate entscheidet über die Geschwindigkeit der Auswaschung. Diese Abbildung ist adaptiert von (1). 20
- Abbildung 4:** Einzelne Pixelwerte der T_1 Maps prä- und post-Kontrastmittel in allen Patienten. Die Boxplots zeigen die 95%igen Konfidenzintervalle für die jeweilige Kohorte von Patienten mit akutem oder chronischem Myokardinfarkt. Diese Abbildung ist adaptiert von (22). 22
- Abbildung 5:** Lineare Trennung von akutem zu chronischem Myokardinfarkt durch Support Vector Machines. Diese Abbildung ist adaptiert von (22). a) Standardabweichungen (engl. standard deviation SD) pro Patient (3 Schichten; Basal, medial und apikal) b) SD pro Schicht. 23
- Abbildung 6:** Die Ergebnisse der CFD Simulation für verschiedene Messpunkte, sowie Austauschraten ExR. Diese Abbildung ist adaptiert von (1). 24
- Abbildung 7:** a) Die Ergebnisse der extrahierten KM Konzentrationen aus T_1 Maps von Patienten mit akuter Myokarditis, sowie gesunden Probanden. b) An einem akuten Patienten, sowie der passenden Kontrolle wurde das Fitting durchgeführt und die passende Auswaschkurve eingefügt. Diese Abbildung ist adaptiert von (1). 25
- Abbildung 8:** Boxplot der verschiedenen Austauschwerte ExR zu Patienten mit akuter Myokarditis, geheilten Patienten, sowie der Kontrollgruppe. * markiert einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,05$. *** markiert einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,001$. Diese Abbildung ist adaptiert von (1). 26

0. Abstract (english)

Introduction:

Cardiac magnetic resonance imaging with the application of contrast media is a clinical examination for the differentiation of myocardial damage. The evaluation of the images is based to a large extent on subjectively guided methods. The quantification of relevant pathophysiological processes could contribute to the objectification of the investigation. Therefore, our aim is to propose a method to quantify the pathophysiology in myocardial edema and fibrosis.

Methods:

Using Computational Fluid Dynamics (CFD), the flow of contrast agent in pathological tissue was modeled. The model parameter ExR governing the exchange of contrast medium (CM) between the vascular and extravascular space was used to generate different flow scenarios. The simulations were then compared to quantitative cardiac T_1 maps from $n=18$ patients with acute and healed myocarditis as well as age- and sex-matched volunteers from a previously published study. T_1 maps had been acquired of the medial slice before and 1,3,5,7 and 10 minutes after CM administration.

Results:

The pipeline of reading and registering all myocardial T_1 maps and conversion to CM concentration was successful in 10 matched groups of acute and healed patients as well as volunteers. The simulated CM washout curves were fitted to the measurements in the exchange rate ExR with an error of less than 5%. Significant differences ($P<0.05$) were found between acute and healed patients, as well as healed patients to volunteers. A greater difference ($P<0.01$) was found between acute patients and volunteers.

Conclusion:

Our results suggest the feasibility of using CFD for the simulation of pathologic and healthy myocardial tissue. Modern Machine Learning techniques can be applied in the future for the differentiation of myocardial tissue using quantitative features such as the exchange rate ExR or other T_1 map characteristics.

0. Abstrakt (deutsch)

Einführung:

Kardiale Magnetresonanztomografie mit der Anwendung von Kontrastmitteln ist eine etablierte klinische Untersuchung zur Differenzierung von Myokardschäden. Die Auswertung der Bilddaten basiert zu einem großen Teil auf subjektiv geführten Methoden. Die Quantifizierung relevanter pathophysiologischer Prozesse könnte zur Objektivierung der Untersuchung beitragen. Daher ist es unser Ziel, ein Verfahren vorzuschlagen, die Pathophysiologie von myokardialen Ödemen und Fibrose zu charakterisieren.

Methoden:

Mittels Computational Fluid Dynamics (CFD) wurde der Kontrastmittelfluss in pathologischem Gewebe modelliert. Die Modellparameter ExR, welcher den Austausch von Kontrastmittel (KM) zwischen dem vaskulären und extravaskulären Raum darstellt, wurde verwendet, um unterschiedliche Flusszenarien zu erzeugen. Die Simulationen wurden dann mit quantitativen T₁-Maps des Herzens von n = 18 Patienten mit akuter und geheilter Myokarditis sowie alters- und geschlechtsangepassten Probanden aus einer zuvor veröffentlichten Studie verglichen. T₁-Maps wurden von der medialen Schicht vor und 1,3,5,7 und 10 Minuten nach der KM-Verabreichung verwendet.

Ergebnisse:

Der Vorgang zum Lesen und Registrieren aller T₁-Maps des Myokards und die Umrechnung auf die KM-Konzentration war bei 10 aufeinander abgestimmten Gruppen von akuten und geheilten Patienten sowie gesunden Probanden erfolgreich. Die simulierten KM Auswaschungs-Kurven wurden an die Messungen in der Austauschrate ExR mit einem Fehler von weniger als 5% gefittet. Signifikante Unterschiede (P <0,05) wurden zwischen akuten und geheilt Patienten sowie geheilten Patienten und Probanden gefunden. Ein größerer Unterschied (P <0,01) wurde zwischen akuten Patienten und Probanden festgestellt.

Fazit:

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass CFD für die Simulation von pathologischem und gesundem Myokardgewebe eingesetzt werden kann. Moderne Machine Learning-

Techniken können in Zukunft mit quantitativen Merkmalen wie der Austauschrate ExR oder anderen T₁-Map Merkmalen angewendet werden um myokardiale Schäden zu differenzieren.

1. Einleitung

Der vorliegende Text dient als Manteltext zur Publikation (1) und gibt daher eine erweiterte Fassung des dort beschriebenen Inhalts wieder. Viele Passagen wurden direkt übersetzt um eine präzise Formulierung beizubehalten.

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine klinische Routineuntersuchung, mit der das Herzmuskelgewebe differenziert werden kann(2). Die Diagnose und damit die therapeutischen Strategien sind von der Art des Herzmuskelschadens abhängig. Der Nachweis von fokaler oder diffuser Fibrose liefert Informationen über irreversible Schäden, während Ödeme und Hyperämie auf reversible Verletzungen hindeuten(3). Zu diesem Zweck werden häufig Kontrastmittel(KM) eingesetzt um mit geeigneten MRT-Techniken die Aufnahme und Auswaschung des KM im Herzmuskelgewebe darzustellen. So können, potentiell parallel ablaufende, Krankheitsprozesse im Herzen detektiert und lokalisiert werden um eine bessere Empfehlung für die weitere Behandlung geben zu können.

Insbesondere das Late Gadolinium Enhancement (LGE) dient der Erkennung von fokaler Fibrose und ist ein Indikator für eine schlechte Prognose bei verschiedenen Krankheitsbildern(4). Die Early Gadolinium Enhancement (EGE) wurde zuerst für die kardiale MRT bei Myokarditis(5) eingeführt und wird im Allgemeinen neben T₂-gewichteten(T2W)-Ödem-Bildgebung verwendet, um das Krankheitsstadium zu charakterisieren(6,7). Sowohl die Bildgebungstechnik von LGE- als auch von EGE-Aufnahmen sind stark T₁-gewichtet aber dennoch semi-quantitativ daher wurde in einigen Arbeiten die Eignung von quantitativem T₁-Mapping hierfür evaluiert(8,9). Darüber hinaus stellen die frühe und späte KM-Auswaschung in dem Gewebe nur einen Bruchteil des gesamten Auswaschvorgangs dar. Bei pharmakokinetischen Analysen werden daher die Bilder mit einer Reihe von Aufnahmen zu weiteren Zeitpunkten ergänzt um die KM-Auswaschkinetik zu entschlüsseln(10). Unser Ansatz hierfür ist, die Auswasch-Prozedur während einer LGE Untersuchung in einem mathematischen Modell nachzubilden um dadurch die Pathophysiologie genauer zu beschreiben.

Numerische Strömungssimulation, oder engl. Computational Fluid Dynamics (CFD)(11) ist ein nützliches Werkzeug zur Beurteilung von Fluidflüssen. Angewendet auf das

Myokard, kann es die Blutversorgung von pathologischem Gewebe vorhersagen. Üblicherweise sind Simulationen, beispielsweise mit der Finite-Elemente-Methode, nur eine Annäherung an das wahre Verhalten des Fluids. Trotzdem kann eine hochaufgelöste Simulation eines patientenspezifischen Modells mit einzelnen Kapillaren auf einem gewöhnlichen Computer mehrere Tage oder sogar Wochen dauern und ist daher nicht für klinische oder sogar eine medizinische Forschungsumgebungen geeignet. Ein alternativer Ansatz ist Darcy's Gesetz für Strömung in porösen Medien(12), das die biophysikalische Modellierung des Blutflusses innerhalb des Kapillarnetzes des Myokards mit einem effizienten rechnerischen Rahmen ermöglicht. Dort wird die spezifische Geometrie des Kapillarnetzes durch einen Permeabilitätswert ersetzt, der nur makroskopische Informationen voraussetzt.

Die KM-Kinetik im Myokard wurde in der Vergangenheit bei First-Pass-Perfusionsmessungen in der dynamischen MR-Bildgebung eingehend analysiert (13–16). Ein Ansatz besteht darin, zwei Kompartimente zu betrachten: den vaskulären und den extravaskulären, extrazellulären Raum (17), die das KM mit einer festen Rate austauschen. Diese Rate kann mittels einer Fitting-Prozedur aus Perfusionsdaten gewonnen werden. Kompartimentmodelle sind dann in der Lage, die KM-Aufnahme und -Ablagerung im Gewebe durch eine Übertragungsrate zwischen den Kompartimenten zu quantifizieren. Andere Modelle führen eine Blutflussquantifizierung durch, um die Blutmenge zu bestimmen, die durch das abgebildete Gewebe eines gegebenen Voxels pro Zeiteinheit fließt, unter der Annahme, dass das KM den allgemeinen Blutfluss widerspiegelt (18). Beide Ansätze sind weitgehend akzeptierte Methoden zur Beurteilung von Gewebeschäden in der First-Pass-Perfusions-Bildgebung. Trotz der unterschiedlichen Zeitskala kann die Methodik zur Analyse der First-Pass-Perfusion auch für die Untersuchung des KM-Auswaschvorgangs von Vorteil sein (10). Im Gegensatz zur klassischen Blutflussschätzung wird das erwähnte CFD-Modell für eine örtlich aufgelöste Simulation des Blutflusses sowie des KM-Flusses im Blut verwendet. Darüber hinaus wurde das Modell in (19) mit einem Übertragungsterm auf ein Kompartimentmodell erweitert und kann daher die Eigenschaft einer KM-Anreicherung im Gewebe ebenfalls darstellen.

Insgesamt besteht das Ziel dieser Arbeit darin, detaillierte Informationen über die Gewebebeschaffenheit des Myokards zu erhalten. Dazu sollen neue Erkenntnisse in

der Pathophysiologie des Myokards dabei helfen Schäden früh und zuverlässig zu detektieren. Die kardiale MRT bietet die Möglichkeit als Biomarker etabliert zu werden, welche unterschiedliche Myokardeigenschaften darstellen kann. Eine gemeinsame Auswertung mehrerer Bilddaten ermöglicht eine gemeinsame Quantifizierung von Krankheitsprozessen. Dadurch könnte die bisher etablierte visuelle und damit subjektive Auswertung der Bilddaten durch eine objektive Analyse langfristig ersetzt werden.

2. Material und Methodik

Um möglichst vielfältig Myokardschäden in einem mathematischen Sinn darzustellen, wurden unterschiedliche Patientenkohorten aus bereits publizierten Studien(8,20) für diese Arbeit verwendet, für die jeweils Ethikvoten vorlagen. Alle Patienten wurden mittels quantitativer parametrischer Bildgebung des MRT untersucht. Zunächst wird einen Überblick zu den verwendeten Aufnahmetechniken gegeben, bevor auf die Patientenkohorte und die Datenverarbeitung eingegangen wird. Um die pathologische KM-Auswaschung zu simulieren, ist es wichtig, die Simulation mit der KM-Auswaschung bei Patienten im Gegensatz zu Probanden zu vergleichen. Zu diesem Zweck wird die Zeitreihe der T_1 Maps zu den angegebenen Zeitpunkten in KM-Konzentrationen, gemäß Gleichung 2 umgewandelt. Die resultierende Punktserie wird verwendet, um die biophysiological Simulation daran anzugleichen, indem ein Spektrum von Simulationen mit einer Fitting Prozedur an die Messungen gelegt wird. Der gesamte Ablauf wird in Abbildung 1 dargestellt.

2.1. Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

Für diesen Abschnitt nutzen wir (21), um näher auf die physikalischen Eigenschaften des MRT eingehen zu können. Die kardiale MRT bietet eine kontrastreiche Darstellung von Weichgewebe, die zu einem klinischen Routineverfahren geworden ist. Ausschlaggebend dafür ist die grundsätzliche Funktionsweise, die auf der Magnetisierung von Wasserstoffprotonen beruht. Die visuelle Abgrenzung von unterschiedlichen Gewebearten und Pathologien durch das MRT basiert auf unterschiedlichem Gehalt und der Anordnung von Wasserstoffprotonen im Gewebe. Die Bilder werden durch eine Pulssequenz aus Radiofrequenzimpulsen erzeugt, welche die Magnetisierung in einem gegebenen Winkel auslenkt. Anschließend kehrt die Magnetisierung zu ihrer parallelen Ausrichtung zum Magnetfeld B_0 zurück. Die Geschwindigkeit dieser Relaxation ergibt sich aus der molekularen Umgebung und Anordnung. Wird ein Zielvolumen in einem Flipwinkel von 180° angeregt, so hängt in der Theorie die Relaxationsgeschwindigkeit nur von der gewebespezifischen Größe T_1 ab, welche den Zeitpunkt beschreibt, bei dem die Magnetisierung 63% ihres Ausgangswerts erreicht hat. Die Magnetisierung M_z in transversaler Richtung zum Zeitpunkt t ist während der Relaxation gegeben durch

Simulation von KM Auswaschung bei Myokardschäden

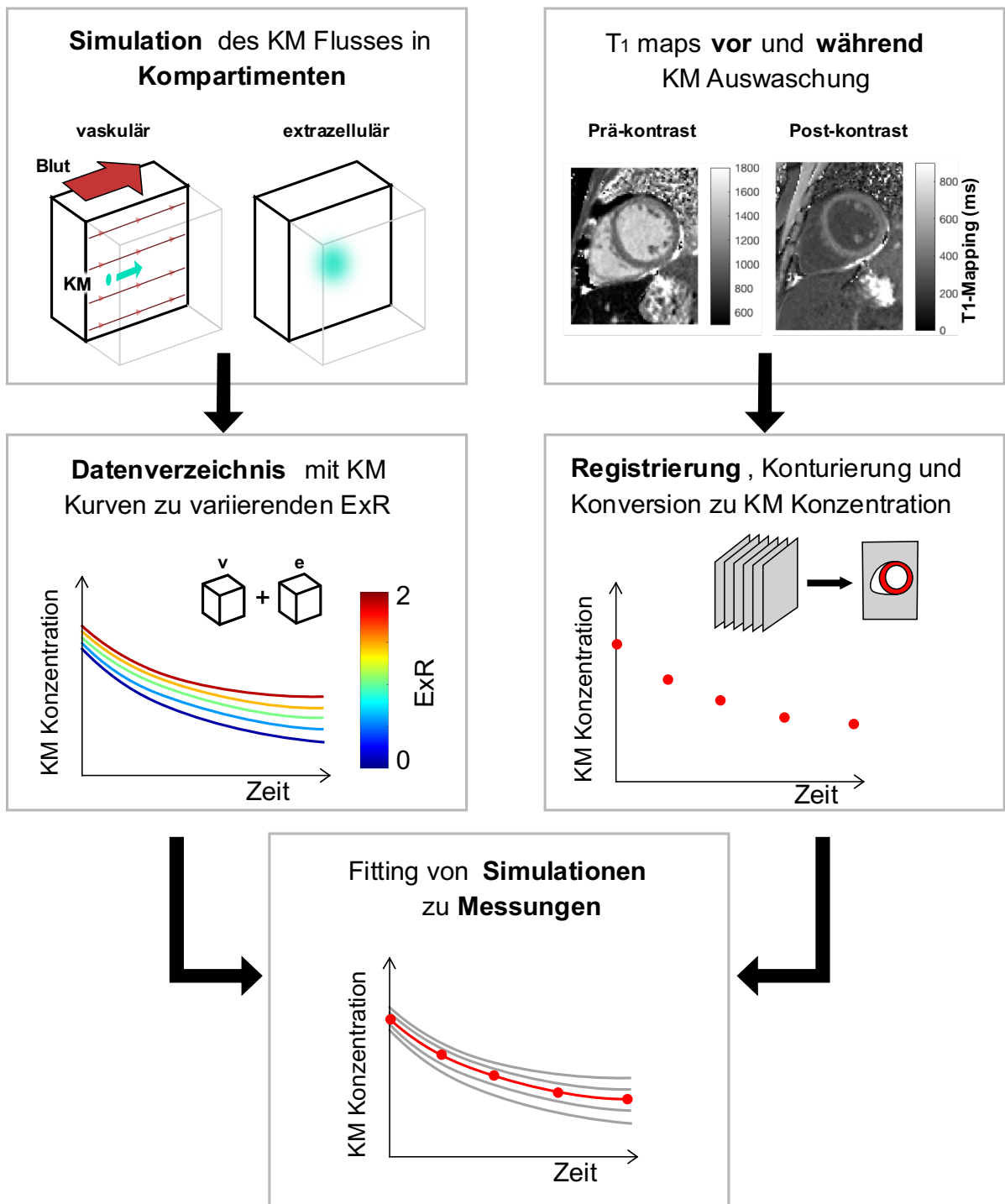


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Workflows zur Validierung des poröse Medien Ansatzes zur Darstellung von pathologischem Gewebe. Adaptiert von (1)

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - 2 e^{-\frac{t}{T_1}} \right), \quad (1)$$

dabei bezeichnet M_0 die Magnetisierung im Ausgangszustand parallel zum Magnetfeld B_0 .

Während andere Pulssequenzen auch von anderen, ebenfalls gewebespezifischen, Parametern abhängen, ist eine Inversion durch einen 180° Flip Winkel ausschließlich T_1 gewichtet.

Eine Aufnahmetechnik, die einen Inversionspuls nutzt, ist das Late Gadolinium Enhancement Imaging. Ein Kontrastmittel, welches Gadolinium enthält, wird den Patienten dabei während der Untersuchung verabreicht. Das Element Gadolinium ist durch 7 Elektronen auf der äußeren Schale paramagnetisch. Dadurch verkürzt das KM die Relaxationsdauer des umgebenen Gewebes und somit auch die T_1 Zeit. Durch die stark verminderte Durchblutung von Fibrose lagert sich nach etwa 10 Minuten KM vor Allem in Arealen mit Fibrose ab und ist dann aus gesundem Gewebe bereits ausgewaschen. Dann wird mit einer hochkontrastierten Inversionsmessung das Gewebe mit KM Anreicherung abgebildet. Fibrose sollte dann durch eine hohe Signalstärke von gesundem Gewebe, welches dunkel erscheint, abgrenzbar sein. Diese Messung besteht aus Werten, die nicht quantitativ aufgefasst werden können, da die Ausgangsmagnetisierung M_0 zu jeder Position nicht bekannt sind.

Die quantitative parametrische Bildgebung der T_1 Zeit erfordert eine besondere Pulssequenz. Alle Patienten in dieser Arbeit wurden mit der Modified Look-Locker Inversion (MOLLI) Technik untersucht(9). Sie basiert auf der Look-Locker Inversion, die ebenfalls einen 180° Anregungspuls nutzt. Während der Relaxation wird die longitudinale Magnetisierung mehrfach gemessen und der T_1 Wert in einer Fitting-Prozedur ermittelt. Hierbei wird angenommen, dass das Zielvolumen sich während der gesamten Messung nicht bewegt, damit alle Aufnahmen zu einem Bild kombiniert werden können. Die T_1 Zeit von nativem Herzmuskelgewebe liegt jedoch bei etwa einer Sekunde, ebenso wie ein Herzschlag. Daher ist es nicht möglich mit der konventionellen Look-Locker Sequenz parametrische Bilder des Herzens zu erzeugen. Bei der MOLLI Technik wird die Messung mit einem EKG an den Herzrhythmus

angepasst und der Inversionspuls so gesetzt, dass die Messung in der Regel in der Enddiastole stattfindet.

Da die T_1 Map des Herzens eine quantitative Messung von gewebespezifischen Eigenschaften ist, werden Messungen zwischen Patienten oder verschiedenen Untersuchungen vergleichbar. Dadurch können Messungen von den Zeitpunkten vor und nach KM-Gabe verglichen werden um damit auf die KM-Konzentration geschlossen werden.

Bezeichne $T_{1,0}$ den T_1 Wert eines Punkts im nativen Zustand und $T_1(t)$ zum Zeitpunkt t . Dann gilt

$$c(t) = \left(\frac{1}{T_{1,0}} - \frac{1}{T_1(t)} \right) \frac{1}{r}, \quad (2)$$

wobei r die Relaxivität des KM bezeichnet.

2.2. Patienten und Probanden

Viele Myokardschäden lassen sich in akute und chronische Zustände einteilen. In der ersten Studie untersuchten wir Patienten mit akuten und chronischen Myokardinfarkten, sowie Patienten mit der genetischen Erkrankung Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM). Während bei Infarkten die Gewebeveränderung durch das akute Ereignis hervorgerufen wird und in einen chronischen Zustand übergeht, befindet sich das Herzmuskelgewebe von Patienten mit HCM potentiell in einem ständigen Wandel. Der Myokardschaden, der bei jeder dieser Gruppen entsteht, kann mittels MR visuell charakterisiert werden. Das Ziel war es nun, die Möglichkeit der automatisierten Einordnung in eine jeweilige Kategorie mittels Machine Learning zu überprüfen.

Dafür untersuchten wir in (22) die bereits publizierten Daten von $n=7$ Patienten mit HCM, sowie jeweils $n=5$ Patienten mit akutem Myokardinfarkt und $n=5$ Patienten bei denen ein Myokardinfarkt etwa 6 Monate zurück liegt(20). In allen Patienten wurden vor und nach KM-Gabe parametrische T_1 Maps, unter der Nutzung einer MOLLI(9) Technik, aufgenommen. Die spezifischen Messparameter lauteten: $TR=2.6-2.7ms$, $TE=1.0-1.1ms$, $FA=35^\circ$, $FOV=(270 \times 360)mm^2$, $Matrix=156 \times 208$ bis 168×224 , Schichttiefe=6mm, GRAPPA Beschleunigungsfaktor 2. Für die Messung wurde ein 3.0 Tesla MRT System

genutzt (MAGNETOM Verio, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Es wurden stets 3 Schichten in der kurzen Achse des linken Ventrikels aufgenommen, die basal, mittventrikulär und apikal liegen. Post-contrast T1 Maps wurden 10 Minuten nach der Gabe von 0.2 mmol/(kg Körpergewicht) Gadobutrol gemessen. Anschließend wurde der linke Ventrikel manuell in den Bildern segmentiert mit dem Open-Source Programm Segment(<http://segment.heiberg.se>)(23). Prä- und postkontrast Messungen wurden mittels Control Point Registration registriert(24).

Im Gegensatz zu Fibrose im Myokard, wurde bei Inflammationen auch in der frühen Auswaschung eine Ablagerung von Kontrastmittel beobachtet(5). Um die gesamte Auswaschung des Kontrastmittels zu analysieren, wurden daher Daten von Patienten mit Myokarditis aus einer kürzlich veröffentlichten Patientenkohorte (8) analysiert. In dieser Studie wurden bei N = 18 Patienten mit Myokarditis, wie in (8) definiert, zwei MRT-Untersuchungen bei 1,5 T durchgeführt. Zuerst im akuten Zustand der Erkrankung und nach 6 Monaten wurde eine Nachuntersuchung im chronischen Zustand durchgeführt. Es wurden jeweils native T₁ Maps sowie die postkontrast T₁-Maps 1,3,5,7 und 10 Minuten nach Verabreichung von Gadobutrol (0,15 mmol / kg Körpergewicht, Gadovist; Bayer Healthcare, Deutschland) gemessen. Alle T₁-Maps dieser Studie wurden unter Verwendung von Modified Look-Locker Inversion (MOLLI) (9) mit einem 5 (3) 3-Schema aufgenommen. Die mittventrikuläre Schicht in einer Kurzachsensicht des Herzens wurde mit manuell gezeichneten Konturen und automatischer, patientenbezogener Bildregistrierung analysiert.

Abbildung 6 zeigt T₁ Maps eines Patienten mit akuter Myokarditis zu verschiedenen Zeitpunkten. Ein Diagramm unten in Abbildung 5 zeigt die T₁ Werte des Myokards zusammen mit ihren umgerechneten KM-Konzentrationen.

Um die Bewegung innerhalb der Ebene zwischen den Aufnahmen der T₁ Maps zu korrigieren, wurden alle Bilder zum Bild in der Mitte der Zeitreihe registriert. Zu diesem Zweck haben wir die T₁ Map 3 Minuten nach der KM-Injektion als Zielbild verwendet. Die verwendete Software war MATLAB (7.10.0 / R2010a, The MathWorks, Natick, USA) und die Funktionen der Image Processing Toolbox. Die T₁ Maps wurden für den unterschiedlichen Kontrast zwischen prä- und postkontrast Bildern mithilfe der integrierten multimodalen Registrierung korrigiert.

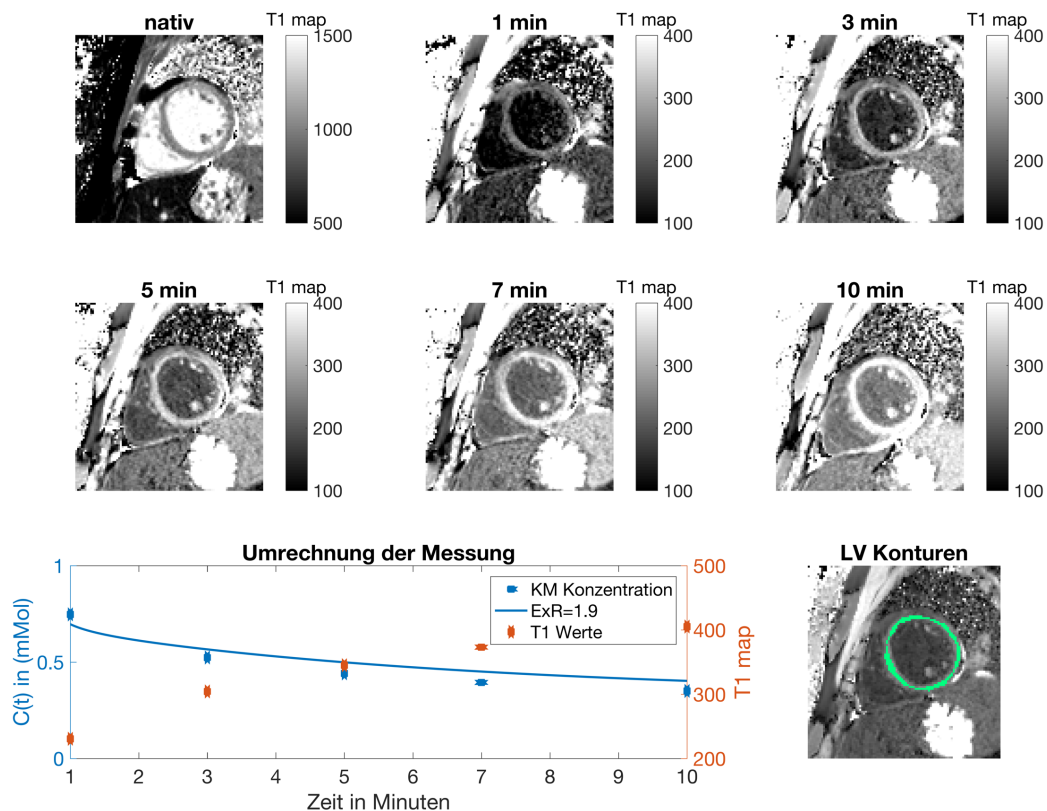


Abbildung 2: T₁ Maps eines Patienten mit Myokarditis vor und nach KM Gabe. Die Konturen des linken Ventrikels wurden auf der T₁ Map ‚3 Minuten‘ nach KM Gabe gezeichnet. Quantitative Werte der jeweiligen Bilder, zusammen mit der Umrechnung und dem Fitting der Austauschrate sind unten gegeben. Die Abbildung ist adaptiert von (1)

2.3. Theorie zur Klassifizierung mit maschinellem Lernen

Maschinelles Lernen beschreibt eine Sammlung von Methoden mit denen Eigenschaften aus Beispieldatensätzen zur Klassifizierung extrahiert werden, welche möglichst gut auf ungesehene Datensätze verallgemeinern sollen.

Eine weit verbreitete Methode des maschinellen Lernens ist die Support Vector Machine (SVM), bei der eine Trainingsmenge $x = x_1, \dots, x_n$ mit passenden Labels $y = y_1, \dots, y_n$ vorausgesetzt wird. Das Ziel ist es, die gegebenen Klassen in einem gewissen Sinn optimal zu trennen. Die Trennung wird durch eine Hyperebene durchgeführt, welche in 2D eine einfache Gerade ist. Die besondere Stärke der SVM ist jedoch der sogenannte Kernel-Trick, bei dem die Hyperebenen in höherdimensionale Räume

überführt werden, ohne die Komplexität des Optimierungsproblems signifikant zu erhöhen.

Für unsere Analysen nutzen wir die öffentlich zugängliche Programmiersprache Python (Python Software Foundation, version 3.6) in Jupyterlab(25), sowie die Open-Source Toolbox Scikit-learn(26).

2.4. Theorie zu numerischer Flusssimulation

Dieser Abschnitt enthält eine kurze Zusammenfassung der Arbeit von Cookson et al.(19) zur Beschreibung des KM-Flusses im Kapillarnetz. Dort wurde zusätzlich zu der zuvor etablierten Theorie von Fluss im porösen Medium ein gekoppeltes Advektions-Diffusionssystem eingeführt.

Advektion ist definiert als Transport eines Stoffes im Massenstrom. Mathematisch kann es als inneres Produkt gegeben werden durch

$$\text{Advektion} = u \cdot \nabla c \quad (3)$$

wobei u die Darcy Geschwindigkeit des Bluts und ∇c den Gradienten der Konzentration des gelösten Stoffes bezeichnet. Um die Advektion zu berechnen, muss in einem ersten Schritt die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt werden. Zur Beschreibung des Blutflusses im Myokard wird ein zuvor etabliertes CFD-Modell(27) verwendet. Statt den Fluss in einzelnen Gefäßen zu modellieren, wurde ein makroskopischer Ansatz gewählt, welche die Theorie zu porösen Medien nutzt. Durch die Kapillaren des Herzmuskels kann das Blut trotz Wechselwirkung mit dem Gewebe daran vorbeiströmen. Die mathematische Beschreibung für den Durchfluss durch poröse Medien unter Verwendung des Darcy-Geschwindigkeitsfeldes w im porösen Bereich Ω wird durch das Darcy-Gesetz gegeben

$$w + K \cdot \nabla p = 0 \quad (4)$$

$$\nabla \cdot w = s, \quad (5)$$

dabei ist p der Druck, K der Permeabilitätstensor und s der Quellterm. In Gleichung (2) wird die Blutströmungsgeschwindigkeit durch die Permeabilität K auf den

Druckgradienten bezogen. Intuitiv bestimmen Menge und Qualität der Kapillaren daher das Verhältnis des Druckgradienten zum tatsächlichen Blutfluss.

An der stückweise glatten Grenze Γ von Ω wird die Randbedingung

$$w \cdot n = \psi \quad \text{on} \quad \Gamma \quad (6)$$

gestellt, wobei ψ die gegebene Normalkomponente der Darcy-Geschwindigkeit w ist.

Zusätzlich zum Gesetz von Darcy betrachten wir eine gekoppelte Advektions-

Diffusionsgleichung. Er bestimmt die Konzentration von KM $c = (c^v, c^e)$ im vaskulären

c^v und im extrazellulären Kompartiment c^e durch

$$\frac{\partial c^v}{\partial t} + u^v \cdot \nabla c^v - \alpha \nabla^2 c^v + ExR(1 - \phi)(c^v - c^e) = \frac{AIF}{\phi} \quad (7)$$

$$\frac{\partial c^e}{\partial t} - \beta \nabla^2 c^e - ExR \phi (c^v - c^e) = 0 \quad (8)$$

wobei α, β Diffusionsgewichte sind und ExR die Austauschrate, die den Austausch von KM zwischen vaskulärem und extrazellulärem Raum beschreibt. Die Porosität $\phi = V^v/V^\Omega$ gibt das Verhältnis des Gefäßvolumens V^v zum Volumen des gesamten Gebiets V^Ω an. Unter der Annahme, dass die Domäne in ein vaskuläres und extrazelluläres Kompartiment unterteilt werden kann, gibt $(1-\phi)$ das Verhältnis des extrazellulären Raums V^e zu V^Ω an. Die Blutströmungsgeschwindigkeit ist gegeben durch $u^v = w/\phi$ und AIF ist die arterielle Eingabefunktion (engl. Arterial Input Function). Die Gleichungen (4) und (5) beschreiben die KM-Konzentration im vaskulären und extrazellulären Kompartiment. Die Hauptmerkmale der Gefäßgleichung (4) sind die Bewegung durch Advektion (1) und der AIF als Eingabe von KM. Im Gegensatz dazu transportiert die extrazelluläre Gleichung (5) KM nur durch Diffusion. Schließlich wird die KM-Gesamtkonzentration durch die gewichtete Summe

$$c_{\text{total}} = \phi c^v + (1 - \phi) c^e \quad (9)$$

der vaskulären und extravaskulären Beiträge bestimmt.

Dieses Modell erweitert herkömmliche Advektions-Diffusionsmodelle mit einem Übertragungsausdruck zwischen zwei Kompartimenten. In ihrer Form in den Gleichungen (5) und (6) identifizierten Cookson et al. die Austauschrate (in (19) als Dahmköhler-Zahl bezeichnet), als maßgeblich für das Auswaschen von KM aus dem

Gewebe. Daher werden wir uns auf das Potenzial der Austauschrate konzentrieren, die Pathologie im Herzmuskelgewebe darzustellen.

2.5. Simulation von Kontrastmittelauswaschung

Dieser Abschnitt befasst sich mit den numerischen Details der Implementation, welche für die CFD-Simulationen der KM-Auswaschung verwendet wurden und sind aus (1) entnommen und adaptiert worden. Ursprünglich wurden die numerische Simulation dieses Sachverhalts jedoch in (19) eingeführt. Einer der größeren Unterschiede zwischen beiden Simulationen ist die Berechnung in 3D anstelle von 2D. Im ursprünglichen Modell wurden die Parameter in einer vereinfachten Version untersucht, was die Berechnung beschleunigt und daher für eine eingehende Untersuchung aller Beziehungen zwischen Parametern besser geeignet ist. In unserem Ansatz waren wir hingegen daran interessiert, die KM-Konzentration aus Simulationen zu denen aus Patientenmessungen quantitativ zu vergleichen. Daher halten wir es für wichtig, dass das KM-Verhalten in der Simulation dem eines echten KM so ähnlich wie möglich ist. Bei einem Patienten bewegen sich KM und Blut in 3D. Daher denken wir, dass ein Proof of Concept in 3D repräsentativer und zuverlässiger im Gegensatz zu 2D ist.

Ein weiterer Unterschied ist die in den Simulationen verwendete Gittergröße. Sie wurde hier erhöht, um die Berechnung zu beschleunigen, da für die längere Zeit der Simulation und Fitting eine große Anzahl von Simulationen erforderlich war. Die KM-Konzentration c wurde in MATLAB berechnet, wobei die THREED-Toolbox (28) für die Berechnung der Integrale während des Aufbaus der Systemmatrix eingesetzt wurde. In einem ersten Schritt wurde ein stationärer Blutfluss durch das Medium in einer rechnerisch effizient formulierten Druckgleichung (27) berechnet, die im Anhang beschrieben wird. Ein Würfel $[0, 10]^3$ wurde als Gebiet Ω festgelegt und mit $11 \times 11 \times 11$ Knoten durch tetraedrische Elemente diskretisiert (Abbildung 2 in (1)). Die Randbedingungen der Druckgleichung wurden in einem schwachen Sinn auf Einheitswerte gestellt. An der Einströmfläche bzw. der Ausströmfläche gelten damit

$$\psi(x) = \begin{cases} 1 & \text{für alle } x = (x_1, x_2, x_3) \in [0, 10]^3 \text{ mit } x_1 = 0 \\ -1 & \text{für alle } x = (x_1, x_2, x_3) \in [0, 10]^3 \text{ mit } x_1 = 10 \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (10)$$

Anschließend wurde eine Umwandlung in 3D-Strömungsgeschwindigkeit unter Verwendung der Gleichung (2) durchgeführt, wie im Anhang von (1) beschrieben. Für die Berechnung der KM-Konzentration wurden die Zeitschritte wie in (19), mit einem (implizites) Rückwärts-Euler-Schema durchgeführt, wobei eine Null-Anfangsbedingung sowie eine Null-Gradienten-Randbedingung am Ausfluss angewendet wurden. Eine Streamline-Upwinding Petrov-Galerkin (SUPG)-Korrektur gegen numerische Instabilität (29) wurde implementiert, welche künstliche Diffusion in Richtung Advektion hinzufügt, um Oszillationen zu glätten. Die KM-Konzentration wurde am Einströmknoden (2,5,5) auf den Wert der AIF gesetzt, wobei eine von der Population abgeleitete funktionelle Form (30) der AIF angenommen wurde, die an die gegebene KM-Dosis angepasst wurde. Der Quellknoden repräsentiert einen Ort im Myokard, der direkt durch Blut versorgt wird, wie von der AIF vorgegeben. Die Signalintensitätskurven wurden bei (3,5,5) abgetastet (Abbildung 3). Der Blutfluss wurde so modelliert, dass er nur in x-Richtung auftritt. Daher ist (3,5,5) der nächstgelegene Punkt, der stromabwärts vom Einströmpunkt (2,5,5) liegt. Das Abwärtslaufen eines solchen Punktes ermöglicht die potentielle Bewegung und Ausbreitung von KM mit Blut sowie die Ansammlung von KM im extrazellulären Raum. Wenn es sich weiter vom Einströmknoden weg bewegt, wird die Komplexität erhöht und ähnelt einer Situation in der das Gewebe nicht direkt mit Blut versorgt wird, aber potenziell noch lebensfähig ist, wie dies bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit der Fall ist.

Die Simulationsparameter und numerischen Details wurden wie zuvor angegeben angenommen (19) ($\alpha = \beta = 0,1$, $\phi = 0,1$, $K = 15 * Id$, wobei Id die Identitätsmatrix bezeichnet). Cookson et al. verglichen die Simulationsausgabe visuell mit klinischen MRT-Daten, die aus der medizinischen Literatur stammen. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Austauschrate in dem Intervall $[0,25, 2]$ am ehesten mit den klinischen Datensätzen übereinstimmte. Daher haben wir uns entschlossen, diesen Bereich im quantitativen Vergleich mit Patientenmessungen zu untersuchen. Das lineare Gleichungssystem wurde für jeden Zeitschritt mit einer generalisierten Minimum-Residual-Methode (GMRES) gelöst. Das gesamte Verfahren zur Berechnung der KM-Konzentration wurde für 200 Austauschraten $ExR \in [0,2]$ durchgeführt (Abbildungen 3,6). Das dabei aufgebaute Verzeichnis von Signalen, das teilweise in Abbildung 6 dargestellt ist, wurde dann zum Fitting an die MRT-abgeleiteten KM-Konzentrationen

verwendet. Für alle Berechnungen wurde ein normaler PC mit Windows 7 Professional 64-Bit, Intel Core i5-750 2,67 GHz und 8 GB RAM verwendet.

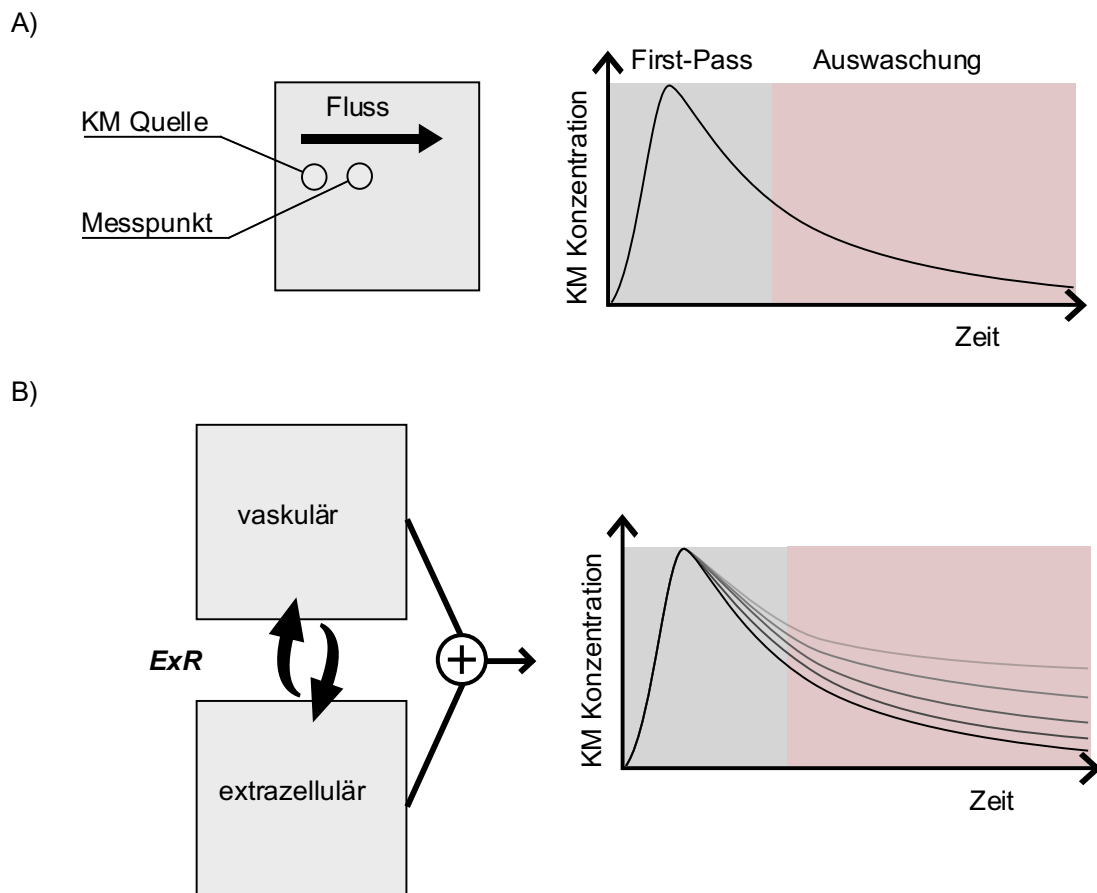


Abbildung 3: Schematische Darstellung des simulierten CFD Modells. A) Die KM-Quelle, sowie der Messpunkt sind einzelne Knoten in dem Gitter. Die Messung an einem Punkt über Zeit erlaubt die zeitliche Darstellung der KM Konzentration über die Zeit. B) Die Gleichungen (7) & (8) beschreiben einen Austausch zwischen vaskulärem und extrazellulärem Bereich. Die Austauschrate entscheidet über die Geschwindigkeit der Auswaschung. Diese Abbildung ist adaptiert von (1).

2.6. Fitting der Simulation an Messungen

Um das simulierte Wörterbuch mit den Patientenmessungen zu vergleichen, wurde ein Fitting-schema entwickelt. Das gesamte Verfahren ist in Abbildung 1 dargestellt. Die ExR für jedes Subjekt wird durch Fitting des KM-Konzentrations-Verzeichnisses (teilweise in Abbildung 6 a) dargestellt) an die von MRT-Daten abgeleitete KM-Konzentrationskurve (Abbildung 7) angepasst. Der Fitting-fehler wird als quadratischer Mittelwertfehler zu den gemessenen Zeitpunkten jedes Subjekts gemessen. Unter der Hypothese, dass ExR als Marker für die Pathologie dienen könnte, werden die

Unterschiede in diesem Parameter untersucht. Zum statistischen Testen der Signifikanz der Unterschiede wurden einseitige Mann-Whitney-U-Tests in MATLAB und in RStudio für Abbildung 8 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Phänomenologische Auswertung von T₁ Werten bei Myokardinfarkten

Die Registrierung in allen Patienten mit akuten (AMI) und chronischen myokardialen Infarkten (CMI) war in allen Schichten erfolgreich. Für die explorative Auswertung der registrierten Daten wurden zunächst Streudiagramme erstellt (Abbildung 4), welche keine auffälligen Muster enthielten, die sich per Gruppe unterscheiden. Auch die 95% Konfidenzintervalle in Abbildung 4 zeigen keine signifikanten Abweichungen zwischen den jeweiligen Kohorten in den pixelweisen T₁ Werten vor und nach KM Gabe.

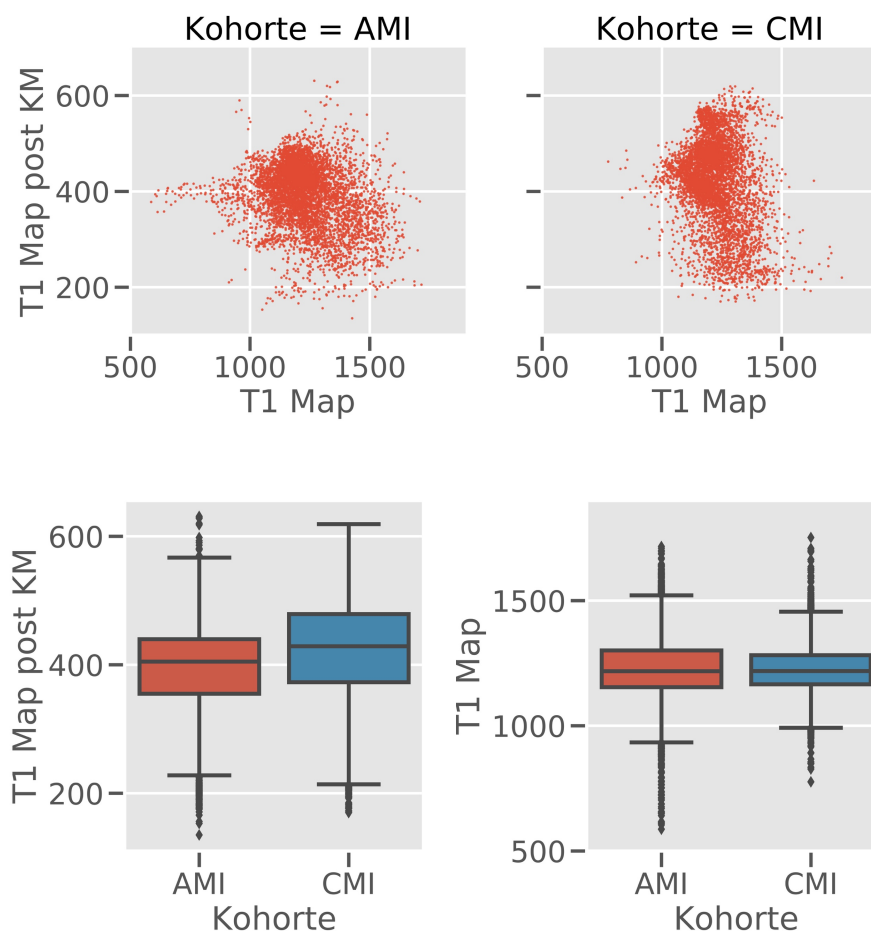


Abbildung 4: Einzelne Pixelwerte der T₁ Maps prä- und post-Kontrastmittel in allen Patienten. Die Boxplots zeigen die 95%igen Konfidenzintervalle für die jeweilige Kohorte von Patienten mit akutem oder chronischem Myokardinfarkt. Diese Abbildung ist adaptiert von (22).

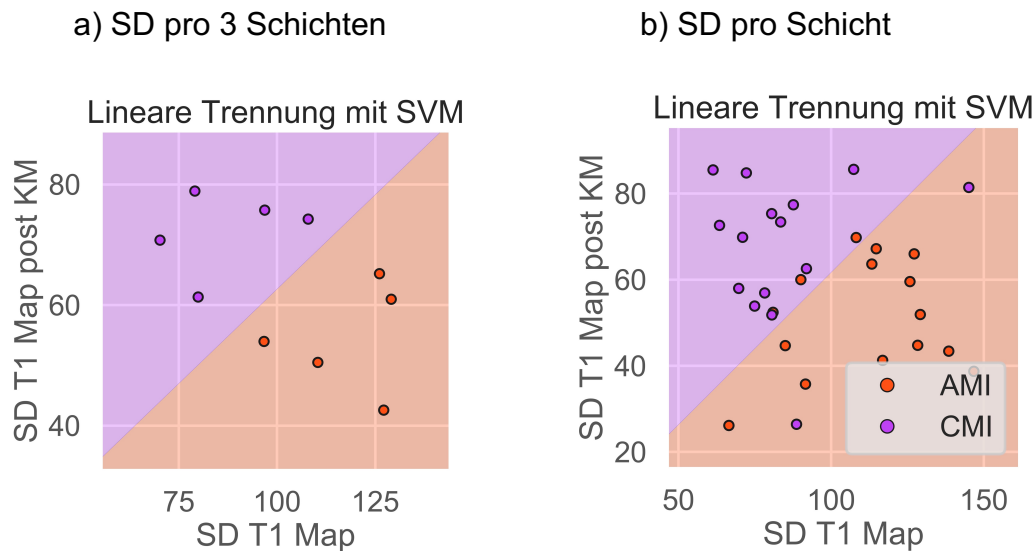


Abbildung 5: Lineare Trennung von akutem zu chronischem Myokardinfarkt durch Support Vector Machines. Diese Abbildung ist adaptiert von (22). a) Standardabweichungen (engl. standard deviation SD) pro Patient (3 Schichten; Basal, medial und apikal) b) SD pro Schicht.

Die Standardabweichung aller Pixel von jedem Patienten wurde in Abbildung 5 abgebildet, wobei eine lineare Trennung mit einer Genauigkeit von 100% möglich ist. Bei der Bewertung einzelner Schichten anstelle von allen enthaltenen Schichten (Abbildung 5 b)) sank die Genauigkeit auf 83%.

3.2. Simulation von KM-Auswaschung bei Myokarditis

Zunächst war zu untersuchen, ob eine populations-basierte AIF bei unserer Kohorte von Patienten mit Myokarditis angewendet werden kann. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie das enddiastolische Volumen (EDV) des linken Ventrikels unterschieden sich bei den akuten Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe (8), da wir Infarkttyp-Myokarditis untersucht haben. Dies deutet darauf hin, dass das Schlagvolumen nicht im unteren Bereich lag. Die Werte waren $SV = 94,97$ bis $23,19$ ml für Patienten und $SV = 92,25$ bis $15,14$ ml für gesunde Probanden. Daher erwarten wir keine signifikanten Änderungen in der AIF und haben in unseren Simulationen die funktionale Form in Gleichung (10) verwendet.

Die Simulationsergebnisse wurden zur Visualisierung von MATLAB nach ParaView (31) exportiert. Abbildung 2 in (1) zeigt den berechneten Druck und die berechnete Geschwindigkeit für den Hintergrundblutfluss im Definitionsbereich. Ein innerer Knoten,

wie in Abbildung 3 dargestellt, wurde stromabwärts der Quelle des KM zum Abtasten der simulierten KM-Konzentration ausgewählt. Durch Variation der Austauschraten ExR (Abbildung 6 a)) erstellten wir ein Datenverzeichnis von KM-Konzentrationen am Entnahmepunkt, welches teilweise in Abbildung 6 a) dargestellt ist. Dieses Wörterbuch von verschiedenen ExR-Werten wurde zum Fitting verwendet.

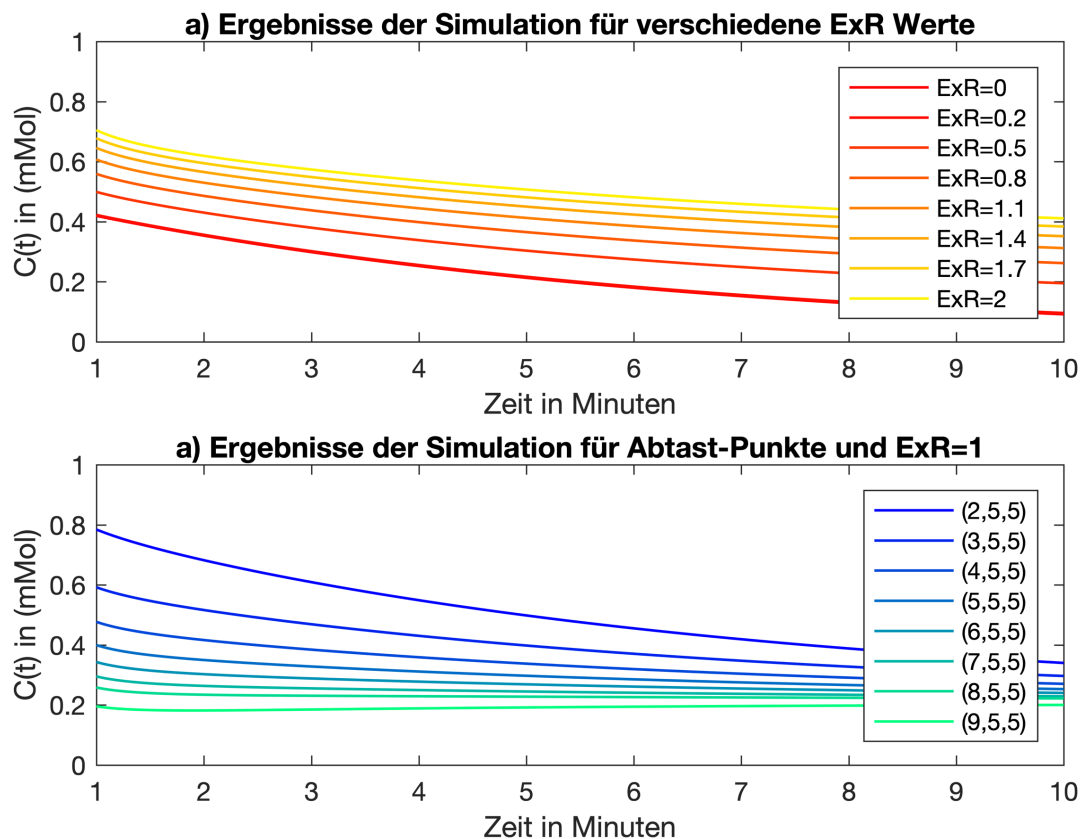


Abbildung 6: Die Ergebnisse der CFD Simulation für verschiedene Messpunkte, sowie Austauschraten ExR. Diese Abbildung ist adaptiert von (1).

3.3. Vergleich von Simulation zu Messungen

Bei $N = 10$ Datensätzen war die Bildregistrierung von den Patienten im akuten Stadium, ihrem geheilten Zustand und für passende Kontrolle erfolgreich. Insgesamt mussten 8 Datensätze aufgrund von Bewegungen der Patienten- oder Probanden zwischen den Scans ausgeschlossen werden, welche zu Verschiebungen innerhalb und durch die Ebene geführt hatten. Abbildung 7a) zeigt die mittleren KM-Konzentrationen und Standardabweichungen von Patienten und Probanden, wie sie aus T1-Mapping-Bildern während des Auswaschens von KM abgeleitet wurden. Für unterschiedliche

Austauschraten wurden KM-Konzentrationskurven über einen Zeitraum von 10 Minuten nach der KM Gabe erfolgreich simuliert (Abb. 6a). Das Fitting der simulierten Kurven an die Messungen (Abbildung 7b)) war in allen 30 ($n = 3 \times 10$) Datensätzen mit einem mittleren quadratischen Fehler von weniger als 5% möglich.

3.4. Vergleich von Patienten mit Myokarditis (akut / geheilt) zu gesunden Probanden

Ein Vergleich der akuten Austauschraten ExR mit den geheilten Folgedaten zeigte eine signifikante Abnahme der ExR-Austauschraten ($P < 0,05$) und auch von geheilten Patienten zur gesunden Kontrolle ($P < 0,05$). Eine noch stärkere Abnahme wurde beim Vergleich von Akut mit Kontrollen ($P < 0,001$) beobachtet (Abbildung 8). Detaillierte Ergebnisse sind in Tabelle 1 in (1) aufgeführt.

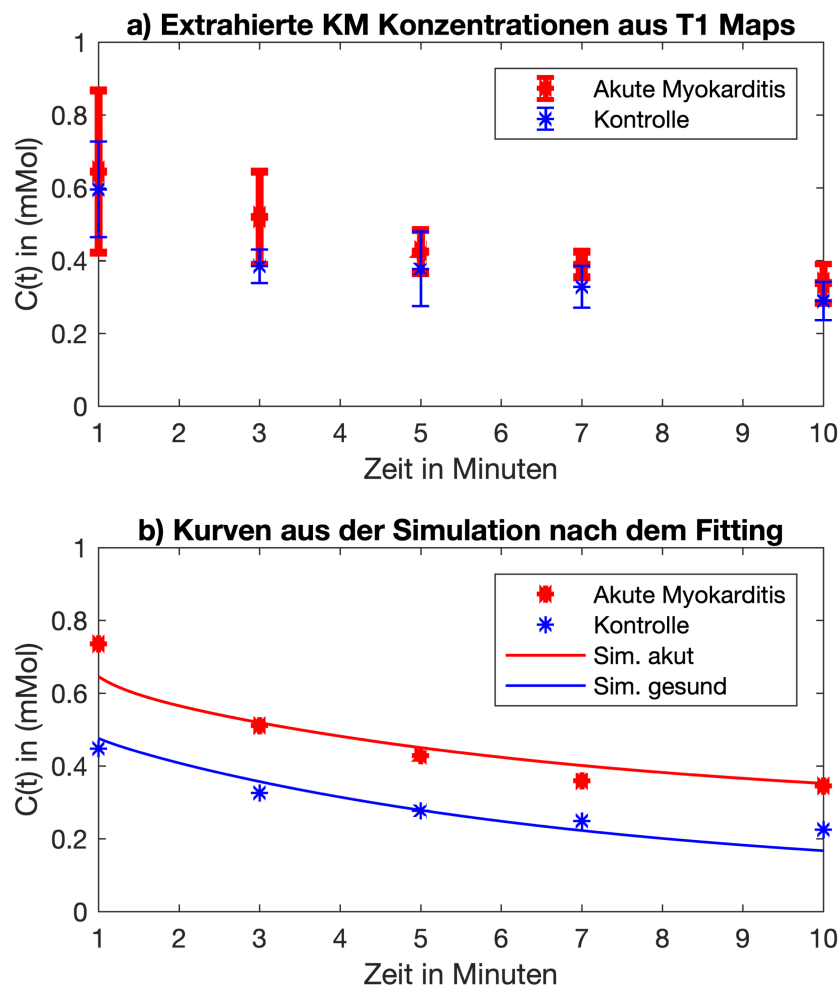


Abbildung 7: a) Die Ergebnisse der extrahierten KM Konzentrationen aus T_1 Maps von Patienten mit akuter Myokarditis, sowie gesunden Probanden. b) An einem akuten Patienten, sowie der passenden

Kontrolle wurde das Fitting durchgeführt und die passende Auswaschkurve eingefügt. Diese Abbildung ist adaptiert von (1).

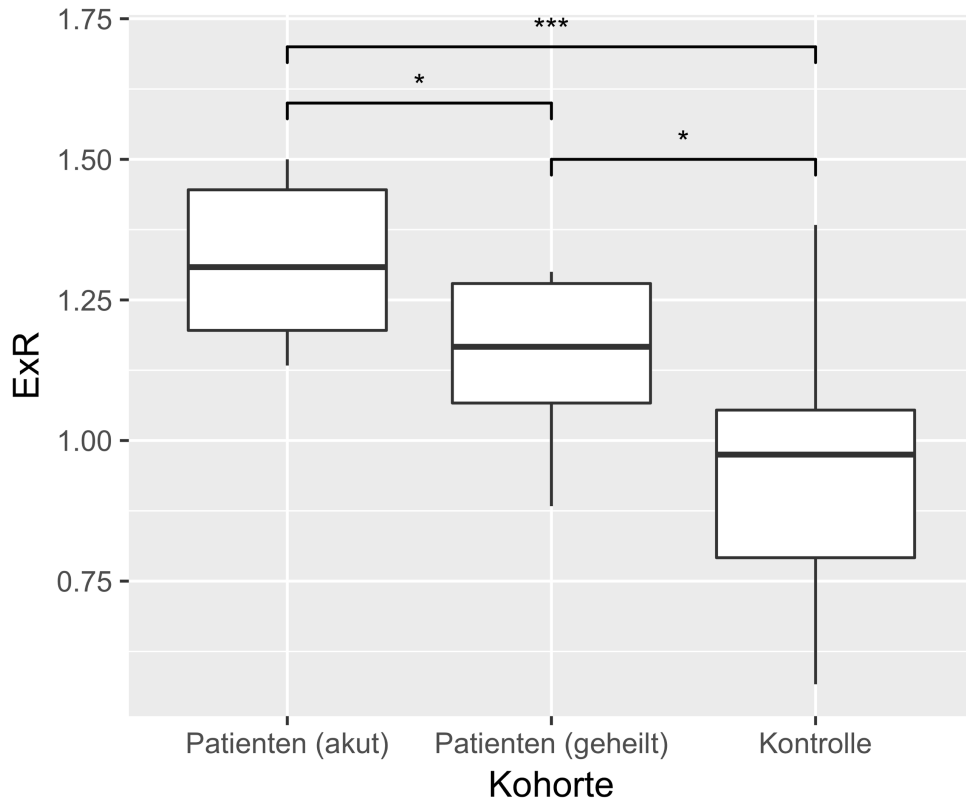


Abbildung 8: Boxplot der verschiedenen Austauschwerte ExR zu Patienten mit akuter Myokarditis, geheilten Patienten, sowie der Kontrollgruppe. * markiert einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,05$. *** markiert einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,001$. Diese Abbildung ist adaptiert von (1).

4. Diskussion

Unsere ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass es möglich ist, krankes Myokard in CMR-Daten mittels einer Strömungssimulation in porösem Medium darzustellen. Unser Ansatz unterscheidet sich von herkömmlichen modellbasierten Analyseansätzen dahingehend, dass die gesuchten Auswaschkurven in einem ersten Schritt berechnet und gesammelt und in einem zweiten Schritt an die Daten von Patienten und Probanden gefittet wurden. Diese Abweichung spiegelt die Bemühung wider, eine räumlich variierende KM-Analyse zu ermöglichen.

Durch die Verallgemeinerung eines 2D CFD-Modells konnte die Advektions-Diffusions-Gleichung in einer einfachen 3D-Struktur mit variierendem Kompartiment austausch ExR simuliert werden. Zum Beweis des Prinzips verglichen wir die simulierten Daten mit Daten von Patienten mit Myokarditis in verschiedenen Krankheitsstadien während des Follow-up. Um die Auswirkung der Pathologie im Modell zu identifizieren, wurde die Analyse auf Patienten im geheilten Zustand sowie auf gesunde Kontrollen erweitert. In der klinischen Routine spielt das Auswaschen von KM eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung der entzündlichen Aktivität bei Myokarditis. EGE, das im Allgemeinen über von 4 Minuten nach KM Gabe aufgenommen wird, ist im akuten Entzündungszustand abnormal, während erwartet wird, dass LGE akut und im chronischen Zustand der Erkrankung erkennbar ist. Daher spiegelt sich die Änderung der EGE im Modell durch die Änderung der ExR zwischen akuten und geheilten Patienten wider. Dies impliziert, dass erwartet wird, dass jede der drei Gruppen ("akut", "geheilt" und "Kontrollen") eine andere Auswaschung von KM als das Myokard aufweist, was sich in diesem Modell widerspiegelt. Daher schlagen wir vor, dass der Parameter ExR für die Austauschrate eine Schlüsselrolle beim Auswaschvorgang in diesem Modell beschreibt.

Mathematisch lässt sich die Fragestellung, zu einer Differenzialgleichung einen oder mehrere Parameter zu bestimmen, als Inversionsproblem einordnen. Hierzu gibt es viele Methoden, beispielsweise in der Bayes'schen Statistik(32) zur Schätzung von Parametern. Bestehende Arbeiten könnten eingesetzt werden, um Darcy's Gesetz für Geschwindigkeit nach der räumlich variierenden Permeabilität (33) aufzulösen.

Durch Anwendung der vorgeschlagenen Methode auf andere Pathologien können zusätzliche Gewebeeigenschaften untersucht werden. In den nächsten Schritten könnte die KM-Auswaschung zu weiteren, gut definierten Pathologien wie chronische Infarkte analysiert werden. Auf diese Weise können realistische Simulationen für Pathologien erzeugt werden, da der hier gezeigte CFD-Ansatz eine erhöhte Komplexität aufweist, die möglicherweise sowohl morphologische als auch physiologische Beeinträchtigungen adressieren kann. Dadurch können potenzielle neue Erkenntnisse zur Krankheitsentwicklung gewonnen werden, insbesondere bei gemischten Pathologien kann die Kombination von Wissen über individuelle Pathologien von Vorteil sein. Das Fitting an die Patientendaten erfordert wenig Zeit, da zuvor generische Simulationen erstellt wurden, wie in (1). Wir sehen jedoch das wahre Potenzial der Simulation in patientenspezifischen Simulationen der KM-Verteilung im ganzen Herzen, welche rechenintensiv ist und hauptsächlich dazu dient, die Pathologie in einem Forschungsumfeld und nicht in der klinischen Routine besser zu verstehen.

4.1. Beziehung zu anderen pharmakokinetischen Modellen

Das Zwei-Kompartiment-Austauschmodell 2CXM (34) ist ein allgemeines Modell, aus dem viele spezifische Varianten wie das Tofts-Modell, das modifizierte Tofts-Modell oder das Patlak-Modell abgeleitet werden können (14). Im Folgenden verwenden wir das 2CXM als System um unseren Ansatz repräsentativ mit einer Vielzahl von eindimensionalen Modellen zu vergleichen. Dort ist die Austauschrate zwischen den Kompartimenten durch

$$PS(c^v - c^e), \quad (11)$$

gegeben, wobei PS das Produkt aus der Permeabilität und der Oberfläche ist. Für den Austausch von KM auf Basis der Theorie von porösen Medien ist der Austauschterm

$$\alpha\phi(1 - \phi)(c^v - c^e), \quad (12)$$

wobei α eine Zahl mit ähnlichen Eigenschaften wie PS ist, da sie sowohl von der Permeabilität als auch von der Geometrie abhängt. Da diese Zahlen jedoch mit unterschiedlichen Ansätzen modelliert wurden, sind ihre Werte nicht direkt vergleichbar. Der Modellparameter des Übertragungsausdrucks ExR ergibt sich aus α nach der Entdimensionalisierung und ist daher auch nicht mit PS zu verwechseln. Ihre

Ähnlichkeit bleibt jedoch erhalten, indem sie eine Wechselwirkung zwischen zwei Kompartimenten angeben.

4.2. Limitationen

Zu den Einschränkungen der genannten Studien gehört die geringe Anzahl von Patienten und gesunden Probanden, die in diese Analyse einbezogen werden konnten. Die Patienten spiegeln jedoch eine gut charakterisierte Gruppe in verschiedenen Krankheitsstadien zu unterschiedlichen Untersuchungen wider. Dies bietet die Chance, die Entwicklung von Krankheiten zu berücksichtigen. Für die Analyse wurde nur eine Schicht verwendet, die möglicherweise nur einen Teil der gesamten Krankheitsaktivität widerspiegelt. Da die derzeitigen Ansätze des Messverfahrens MOLLI jedoch nur die Messung einer Schicht pro Atemanhalte zulassen, haben wir uns entschlossen, uns auf klar definierte Zeitpunkte während des Krankheitsverlaufs zu konzentrieren, welche die Auswaschung des KM reflektiert. Generell wäre auch die Aufnahme des ganzen Herzens als eine 3D T₁ Map für diese Arbeit von großem Nutzen, da sie die Gesamtverteilung von KM im Herzen zeigen würden.

Darüber hinaus wurde die arterielle Eingabefunktion AIF für alle Probanden auf eine aus der Bevölkerung abgeleitete funktionale Form gesetzt. Bei der Perfusionsbildgebung wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die AIF patientenspezifisch sein soll und aus dem linksventrikulären Blutpool entnommen werden kann. Aufgrund der nichtlinearen Beziehung zwischen der KM-Konzentration und der Signalintensität ist jedoch eine Sättigungskorrektur erforderlich, die je nach verwendetem Verfahren unterschiedliche Strömungsquantifizierungen erzeugt(35). In dieser Studie konzentrierte sich das Protokoll auf das T₁-Mapping, wobei die erste Aufnahme bereits 1 Minute nach der Verabreichung von KM stattfand. Die Implementierung der Ruheperfusion hätte möglicherweise das verwendete Protokoll beeinflusst und wurde daher nicht durchgeführt.

In unserer bisherigen Arbeit wurde davon ausgegangen, dass der Ein- und Ausfluss von KM in Kompartimente proportional zu einer festen Konstante ist. Dies ist eine der möglichen Ursachen für den Fittingfehler und sollte in der Zukunft weiter untersucht werden, indem unterschiedliche Ein- und Ausflussraten zugelassen werden sollten.

Dieser weitere Schritt könnte auch eine Möglichkeit zur besseren Differenzierung zwischen anderen Pathologien bieten.

4.3. Fazit

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass es möglich ist, das vorgestellte Strömungsmodell bei Patienten mit akuter und geheilter Myokarditis an die Auswaschung von KM zu fitten. Das 3D-Fluss Modell bietet eine Erweiterung bestehender Kompartiment-Modelle, welche die räumliche Verteilung von KM berücksichtigt wird. Es wurde gezeigt, dass die Austauschrate ExR ein Marker für Patienten mit Myokarditis ist, durch einen signifikanten Unterschied zwischen akuten und geheilten Patienten und zwischen jedem von ihnen zur Kontrolle. Da der KM-Fluss mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode auf tetraedrischen, also 3D Elementen, berechnet wird, kann er mit Open-Source-Software auf beliebige Formen erweitert werden (36). Das hier gezeigte Framework kann somit auf eine patientenspezifische KM-Auswaschungs-Simulation erweitert werden.

4.4. Ausblick

Quantitative Parameter können gemeinsam mit Machine Learning Techniken zur effizienteren Differenzierung von myokardialen Schäden beitragen. Bei Patienten mit myokardialen Infarkten können bereits simple Klassifizierungsstrategien eine exakte Differenzierung ermöglichen. Bei komplexeren Erkrankungen könnten fortgeschrittenere Ansätze wie Deep Learning(37) gute Ergebnisse liefern. Die 3D Fluss Simulationen von pathologischem Gewebe können hierbei eine große Menge an Trainings Datensätzen erzeugen, ohne viele Ressourcen zu benötigen. Der Vorteil von Simulationen ist weiterhin die genaue Kontrolle über die Ausdehnung der Pathologie, sowie deren Abgrenzung von anderen Pathologien, was in der klinischen Routine nicht immer gegeben ist.

5. Literaturverzeichnis:

1. Riazy L, Schaeffter T, Olbrich M, Schueler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Porous medium 3D flow simulation of contrast media washout in cardiac MRI reflects myocardial injury. *Magn. Reson. Med.* 2019;mrm.27756 doi: 10.1002/mrm.27756.
2. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: Comparison of different approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:1815–1822 doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.069.
3. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation* 2004;109:1250–1258 doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
4. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, Constadoulakis P, Papadimitropoulos M, Douskou M, Pavlides G, Cokkinos D. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: Evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13:830–837 doi: 10.1093/eurjhf/hfr052.
5. McLellan AJA, McKenzie SC, Taylor AJ. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Recovery of Left Ventricular Function in Acute Onset Cardiomyopathy. *Hear. Lung Circ.* 2012;21:30–35 doi: 10.1016/j.hlc.2011.09.005.
6. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1475–1487 doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
7. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2009;95:1925–30 doi: 10.1136/hrt.2008.164061.
8. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P, Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis

- Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2017;10 doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005242.
9. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004;52 doi: 10.1002/mrm.20110.
 10. Knowles BR, Batchelor PG, Parish V, Ginks M, Plein S, Razavi R, Schaeffter T. Pharmacokinetic modeling of delayed gadolinium enhancement in the myocardium. *Magn. Reson. Med.* 2008 doi: 10.1002/mrm.21767.
 11. Anderson J. *Computational Fluid Dynamics: The Basis with Applications.*; 1995. doi: citeulike-article-id:1054553.
 12. Whitaker S. Flow in porous media I: A theoretical derivation of Darcy's law. *Transp. Porous Media* 1986;1:3–25 doi: 10.1007/BF01036523.
 13. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 1997;7:91–101 doi: 10.1002/jmri.1880070113.
 14. Sourbron SP, Buckley DL. Tracer kinetic modelling in MRI : estimating perfusion and capillary permeability. *Phys . Med . Biol . Phys . Med . Biol* 2011;57:1–33 doi: 10.1088/0031-9155/57/2/R1.
 15. Buckley D, Parker G. Measuring contrast agent concentration in T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Dyn. Contrast-Enhanced Magn. Reson. Imaging Oncol.* 2005:69–79 doi: 10.1007/3-540-26420-5_5.
 16. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:1–7.
 17. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn. Reson. Med.* 1991;17:357–367 doi: 10.1002/mrm.1910170208.
 18. Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE, Wilke NM. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications. *J. Magn. Reson. Imaging* 1999;10:1–10.
 19. Cookson AN, Lee J, Michler C, Chabiniok R, Hyde E, Nordsletten D, Smith NP. A spatially-distributed computational model to quantify behaviour of contrast agents in MR perfusion imaging. *Med. Image Anal.* 2014 doi: 10.1016/j.media.2014.07.002.
 20. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Rudolph A, Utz W, Traber J, Greiser A, Niendorf T, Schulz-Menger J. Current T 1 and T

- 2 mapping techniques applied with simple thresholds cannot discriminate acute from chronic myocardial infarction on an individual patient basis: a pilot study. 2016 doi: 10.1186/s12880-016-0135-y.
21. Brown RW, Cheng YCN, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design: Second Edition.*; 2014. doi: 10.1002/9781118633953.
22. Riazzy L, Fritschi S, Dieringer MA, Prothmann M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Variability of T1 Maps as an Indicator for Acute Infarction. In: *SCMR 22nd Annual Scientific Sessions.* ; 2019.
23. Heiberg E, Sjögren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Design and validation of Segment--freely available software for cardiovascular image analysis. *BMC Med. Imaging* 2010 doi: 10.1186/1471-2342-10-1.
24. Myronenko A, Song X. Point set registration: Coherent point drifts. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2010 doi: 10.1109/TPAMI.2010.46.
25. Kluyver T, Ragan-kelley B, Pérez F, Granger B, Bussonnier M, Frederic J, Kelley K, Hamrick J, Grout J, Corlay S, Ivanov P, Avila D, Abdalla S, Willing C. Jupyter Notebooks—a publishing format for reproducible computational workflows. *Position. Power Acad. Publ. Play. Agents Agendas* 2016 doi: 10.3233/978-1-61499-649-1-87.
26. Pedregosa F, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, Blondel M, Prettenhofer P, Dubourg V, Pedregosa F, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Pedregosa F, Weiss R. *Scikit-learn : Machine Learning in Python. J. Mach. Learn. Res.* 2011 doi: <https://dl.acm.org/citation.cfm?id=2078195>.
27. Michler C, Cookson AN, Chabiniok R, Hyde E, Lee J, Sinclair M, Sochi T, Goyal A, Vigueras G, Nordsletten DA, Smith NP. A computationally efficient framework for the simulation of cardiac perfusion using a multi-compartment Darcy porous-media flow model. *Int. j. numer. method. biomed. eng.* 2013;29:217–232 doi: 10.1002/cnm.2520.
28. Borggaard J. *THREED Matlab Toolbox.*
29. Brooks AN, Hughes TJR. Streamline upwind/Petrov-Galerkin formulations for convection dominated flows with particular emphasis on the incompressible Navier-Stokes equations. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* 1982;32:199–259 doi: 10.1016/0045-7825(82)90071-8.
30. Parker GJM, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, Jackson A, Watson Y, Davies K, Jayson GC. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic

- contrast-enhanced MRI. *Magn. Reson. Med.* 2006 doi: 10.1002/mrm.21066.
31. Ahrens J, Geveci B, Law C. ParaView : An End-User Tool for Large Data Visualization. *Energy* 2005;836:717–732 doi: 10.1021/ol051115g.
32. Dashti M, Stuart AM. *The Bayesian Approach to Inverse Problems.* 2015.
33. McGivney D, Deshmane A, Jiang Y, Ma D, Badve C, Sloan A, Gulani V, Griswold M. Bayesian estimation of multicomponent relaxation parameters in magnetic resonance fingerprinting. *Magn. Reson. Med.* 2018;80:159–170 doi: 10.1002/mrm.27017.
34. Jacquez JA. *Compartmental Analysis in Biology and Medicine.*; 1972.
35. Hsu LY, Kellman P, Arai AE. Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008;27:793–801 doi: 10.1002/jmri.21286.
36. Persson P-O, Strang G. A Simple Mesh Generator in MATLAB. *SIAM Rev.* 2004;46:329–345 doi: 10.1137/S0036144503429121.
37. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521 doi: 10.1038/nature14539.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Leili Riazy, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nichtinvasive Charakterisierung von Myokardschäden mittels kardialer Magnetresonanztomographie / Noninvasive characterization of myocardial tissue damage applying cardiac magnetic resonance“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Im Jahr 2013 wurde von Matthias Dieringer und Prof. Jeanette Schulz-Menger ein Abstract auf der Jahrestagung der International Society for Magnetic Resonance in Medicine mit dem Titel „Fusion of T1-Mapping and Semi Quantitative Perfusion (T1Per-Fusion) Imaging Provides Additional Insight Into Myocardial Tissue Viability“ vorgestellt, welche die grundlegende Idee für diese Arbeit darstellt.

Am 01.03.2014 begann ich die Arbeit zu dieser Thematik zunächst im Rahmen ihrer Masterarbeit. Dort wurde ein Clustering Algorithmus angewendet um myokardiales Gewebe zu differenzieren. Prof. Schulz-Menger war die primäre klinische Ansprechpartnerin.

Ab dem 01.03.2015 setzte ich diese Fragestellung im Rahmen der Promotion fort, verwendete jedoch nicht mehr Clustering als hauptsächliche Methode. Im Winter 2015/2016 kam bei einem Gespräch mit Prof. Tobias Schäffter die Idee zur Flusssimulation mit porösen Medien auf.

Ich evaluierte unterschiedliche mathematische Rechenmöglichkeiten um die optimale Methode zu identifizieren mit der ich die Differentialgleichung löse.

Die Messung aller Patienten und Probandendaten sind durch eine bereits publizierte Studie entstanden, welche von Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff und Johannes Schüler geleitet wurden. Diese Studie wurde von mir zur Validierung der Methode gewählt, da sie die KM Auswaschung genau darstellt.

Ich implementierte mit der Unterstützung von Marc Olbrich das Programm, welches für die Simulation und Auswertung verwendet wurde.

Alle statistischen Untersuchungen, sowie alle Bilder und Tabellen sind von mir erstellt worden. Der Text wurde zunächst von mir verfasst und im Anschluss von allen Ko-Autoren gelesen und überarbeitet.

Beitrag im Einzelnen:

- Idee der Fragestellung
- Literaturrecherche
- Konzeption für Methodik und Auswertung
- Datenzusammmentragung
- Erstellung eines Solvers für Flussimulation
- Erstellung einer Auswerterroutine in MATLAB
- Etablierung der Auswertemethode anhand von klinischen Daten
- statistische Auswertung und Interpretation der Daten
- Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen
- Diskussion mit den Koautoren
- Mehrfache Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrer/der betreuenden Hochschullehrerinnen

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER RADIOLOGIE	2,722	4.553	0.004130
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,915	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

Druckexemplar der Publikation:

Riazy L, Schaeffter T, Olbrich M, Schueler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Porous medium 3D flow simulation of contrast media washout in cardiac MRI reflects myocardial injury. *Magnetic resonance in medicine*, 2019, 82. Jg., Nr. 2, S. 775-785

<https://doi.org/10.1002/mrm.27756>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Publikationsliste

Konferenzbeiträge:

1. **Riazy L**, Fritzschi S, Stötzner A, Mühlberg F, Schmacht L, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Semi-Automatic Comparison of Myocardial Tissue Injury using a Non-Rigid Registration Method in patients with non-ischemic disease*. In: ISMRM Annual Meeting Proceedings. ; 2016.
2. Pohlmann A, Arakelyan K, **Riazy L**, Huelnhagen T, Kox S, Cantow K, Waiczies S, Flemming B, Seeliger E, Niendorf T. *Towards Quantitative Renal MR Blood Oximetry by Combined Monitoring of T2*, T2 and Blood Volume Fraction*. In: ISMRM Annual Meeting Proceedings. ; 2016.
3. **Riazy L**, Olbrich M, Schaeffter T, Fritzschi S, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Quantification of Perfusion in Hypertrophic Cardiomyopathy using 3D Contrast Agent Flow Simulation*. In: ISMRM Annual Meeting Proceedings. ; 2017.
4. **Riazy L**, Schaeffter T, Olbrich M, Schueler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Simulation-Aided Contrast Agent Washout Analysis in Patients with Acute Myocarditis*. In: ISMRM Annual Meeting Proceedings. ; 2018.
5. **Riazy L**, Fritzschi S, Dieringer MA, Prothmann M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Variability of T1 Maps as an Indicator for Acute Infarction*. In: SCMR 22nd Annual Scientific Sessions. ; 2019.
6. Lim C, Blaszczyk E, **Riazy L**, Funk S, Schueler J, Schmacht L, Doganguezel S, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. *Myocardial strain assessed by CMR feature tracking in healthy subjects - normal values and influence of different postprocessing softwares*. Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging 2019;20 doi: 10.1093/ehjci/jez118.025.

Artikel

7. **Riazy L**, Schaeffter T, Olbrich M, Schueler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Porous medium 3D flow simulation of contrast media washout in cardiac MRI reflects myocardial injury*. Magn. Reson. Med. 2019;mrm.27756 doi: 10.1002/mrm.27756. (IF = 4.082)

Danksagung

Ich möchte von Herzen Frau Prof. Schulz-Menger danken für die vielen Gespräche, in denen sowohl neue Ideen entstanden, als auch zu schweren Zeiten, in denen sie charmant und mit Mitgefühl die Arbeit wieder auf Kurs brachte. Ich möchte ihr dafür danken, dass sie ihr Umfeld inspiriert und motiviert, sowie als ein effektives Vorbild ergänzt.

Die gesamten Arbeitsgruppen der B.U.F.F. und AG kardiale MRT boten mir ein tolles Arbeitsklima, welches einen regen Gedankenaustausch unterstützte. Ich möchte mich bei meinen Kollegen für diese Zeit bedanken, vor allem bei Yiyi Ji und Joao Periquito.

Weiterhin möchte ich meinen Ko-Autoren für die tatkräftige Unterstützung danken, die für diese Arbeit erforderlich war. Ihre Mithilfe in einem langen Revisions-Prozess war unerlässlich.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die das stetige und ständige Lernen im Leben unterstützt. Meinem Mann und meiner Tochter möchte ich für ihre unerschütterliche und liebevolle Unterstützung danken, sowie für ihr Verständnis für schwere Phasen der letzten Jahre. Diese Arbeit ist ihnen gewidmet.