

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der BOLD-Effekt - eine nicht-invasive Messung der
Blutsauerstoffsättigung im Herzen mittels T2-MRT in einem
Schweinemodell einer akuten systemischen Hyper- und
Hypoxämie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Kolp

aus Rostock

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht im Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance („Cardiovascular magnetic resonance-derived left ventricular mechanics-strain, cardiac power and end-systolic elastance under various inotropic states in swine“, 30. November 2020) und im International Journal of Cardiovascular Imaging (“Cardiovascular magnetic resonance feature tracking in pigs: a reproducibility and sample size calculation study”, 16. Januar 2020 und “Estimation of total collagen volume: a T1 mapping versus histological comparison study in healthy Landrace pigs”, 14. Mai 2020).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Physiologische Bedeutung von Sauerstoff	1
1.2 Klinische Bedeutung der Sauerstoffsättigung bei Herzinsuffizienz.....	1
1.3 Bestimmung der Sauerstoffsättigung.....	3
1.3.1 Klinische Beurteilung der Sauerstoffsättigung	4
1.3.2 Pulsoxymetrie.....	4
1.3.3 Invasive Diagnostik mittels Blutgasanalyse.....	5
1.3.4 Nachteile und Grenzen der bisher etablierten Verfahren	6
1.4 Der BOLD-Effekt.....	7
1.4.1 Grundlagen der MRT und Definition des BOLD-Effekts.....	7
1.4.2 Die Entwicklung des BOLD-Effekts.....	11
1.5 Zielstellung dieser Arbeit	14
2 Methoden und Material	16
2.1 Kooperation	16
2.2 Versuchsreihe und Berechnung der Stichprobengröße	16
2.3 Versuchsablauf	17
2.3.1 Prämedikation und Narkose	17
2.3.2 Chirurgische Präparation.....	18
2.3.3 Instrumentierung	19
2.3.4 Anästhesie	20
2.3.5 Datenerhebung	22
2.3.6 Versuchsprotokoll	23
2.3.6.1 Etablierung der Instrumentierung und Dosierung.....	23
2.3.6.2 Entwicklung des Protokolls	24
2.3.6.3 Validierung des Protokolls.....	25
2.3.7 MRT-Bilderfassung.....	26
2.4 Datenauswertung	27
2.4.1 Bildanalyse und Datenanpassung.....	27
2.4.2 Statistische Datenauswertung.....	28

2.5	Klinische Pilotstudie.....	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Präklinische Pilotversuche.....	30
3.1.1	Gruppe I.....	30
3.1.2	Gruppe II.....	32
3.2	Hauptversuche.....	34
3.2.1	Charakteristika der Baseline-Messungen.....	34
3.2.2	Systemische Hämodynamik.....	35
3.2.3	Rechtsventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion.....	37
3.2.4	Blutgasanalysen.....	37
3.2.5	BOLD-Mapping.....	39
3.2.5.1	Ausgeschlossene Daten.....	39
3.2.5.2	Eingeschlossene Werte der Sauerstoffsättigung.....	40
3.2.5.3	Veränderungen der T2-Werte.....	40
3.2.5.4	T2-Maps.....	41
3.2.5.5	Inter- und Intraobservervariabilität.....	43
3.2.6	Korrelation zwischen BOLD und invasiven Messungen.....	43
3.3	Pilotstudie mit Patienten.....	46
3.3.1	Validierung in einer Kohorte von Herz-Kreislauf-Patienten.....	46
3.3.2	Korrelation zwischen BOLD - und invasiven Messungen.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	48
4.2	Versuchsdesign.....	49
4.2.1	Versuchsprotokoll.....	49
4.2.2	MRT Bilderfassung und Bildanalyse.....	51
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	53
4.3.1	Zusammenfassung.....	53
4.3.2	Präklinische Pilotversuche.....	53
4.3.3	Hauptversuche – Erkenntnisse und Limitationen.....	53
4.3.4	Pilotstudie mit Patienten.....	59
4.4	Klinische Perspektive und zukünftige Anwendungen.....	59
5	Anhang.....	61
5.1	Literaturverzeichnis.....	61
5.2	Eidesstattliche Versicherung.....	71
5.3	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	72
5.4	Lebenslauf.....	73
5.5	Publikationsliste.....	74
5.6	Danksagung.....	75

Abkürzungsverzeichnis

AOP _{dia}	diastolischer aortaler Druck
AOP _{sys}	systolischer aortaler Druck
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess = Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
BL	Baseline = Ausgangsmessung
BOLD-Effekt	Blood Oxygen Level Dependent – Effekt
bpm	Schläge pro Minute
bSSFP	Balanced Steady-State Free Precession
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CMR	kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Δ	Delta = Differenz
d. h.	das heißt
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
dl	Deziliter
DOBU	Dobutamin
dp/dt _{max}	Maximum der intraventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVI	enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESV	enddiastolisches Volumen
ESVI	endsystolischer Volumenindex
et. al.	und andere (et alii / aliae / alia)
FEM	Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin
FFR	fraktionelle Flussreserve
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gramm
°	Grad
h	Stunde
H ₂ O	Wasser

Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HF-mrEF	Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HF-pEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HF-rEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzindex
Hkt	Hämatokrit
HMV	Herzminutenvolumen
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IE	Internationale Einheiten
IVS	Dicke des interventrikulären Septums
K	Kappa (Kalibrierungsfaktor)
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogrammkörpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
L-M-Modell	Luz-Meiboom-Modell
LV	linker Ventrikel / linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVPW	Dicke der linksventrikulären Hinterwand
LVSV	linksventrikuläres Schlagvolumen
MAOP	mittlerer aortaler Druck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomograph
ms	Millisekunden
mVal	Millival
MW	Mittelwert der Differenzen
µg	Mikrogramm
NaCl	Natriumchlorid = Kochsalzlösung
NAV	navigator gated = Navigator gesteuert
nm	Nanometer

NMR	nuclear magnetic resonance
O ₂	Sauerstoff
%	Prozent
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _{ex} CO ₂	expiratorischen Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
QSM	quantitatives Suszeptibilitäts-Mapping
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
RHC	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RA	rechtes Atrium
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RV	rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
S	Signalintensität
s	Sekunde
SC	Sinus coronarius (= Koronarvenensinus)
ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
T	Tesla = Maßeinheit für die magnetische Flussdichte
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
τ	Tau = Interechoabstand
TE	Echozeit
TR	Wiederholungszeit
u. a.	unter anderem
VERA	Verapamil
vgl	vergleiche
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
Vol%	Volumenprozent
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZVD	zentralvenöser Druck
2D/3D	zweidimensional/dreidimensional

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Möglichkeiten zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung.....	3
Abbildung 2: Funktionsweise der MRT.....	9
Abbildung 3: Bisherige Anwendungsgebiete des BOLD-Effekts.....	12
Abbildung 4: Instrumentierung.....	20
Abbildung 5: Narkose.....	21
Abbildung 6: MRT-Messungen.....	21
Abbildung 7: Datenerhebung bei den Gruppen I, II, III.....	22
Abbildung 8: Versuchsprotokoll.....	25
Abbildung 9: Versuchsprotokoll der klinischen Pilotstudie.....	29
Abbildung 10: Hämodynamik der Pilottiere.....	31
Abbildung 11: Hämodynamik und Sauerstoffsättigung der Gruppe II.....	33
Abbildung 12: Darstellung der Strömungsartefakte.....	34
Abbildung 13: Vergleich der intraventrikulären Volumina während BL, DOBU, VERA.....	36
Abbildung 14: Sauerstoffsättigung während des gesamten Versuchsprotokolls.....	39
Abbildung 15: T2-Maps der einzelnen Protokollschritte.....	42
Abbildung 16: Beispiel für Blut-T2-Maps abhängig von τ_{180}	42
Abbildung 17: Intraobserver-Variabilität.....	43
Abbildung 18: Interobserver-Variabilität.....	43
Abbildung 19: Regressionsanalyse: Vergleich der invasiven und nicht-invasiven ScvO ₂	44
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot: Vergleich der invasiven und nicht-invasiven ScvO ₂	45
Abbildung 21: BOLD-Messung im rechten Ventrikel eines Patienten.....	46
Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse (klinische Pilotstudie).....	47
Abbildung 23: Bland-Altman-Plot (klinische Pilotstudie).....	47
Abbildung 24: Workflow für die nicht-invasive Echtzeit-Schätzung der O ₂ -Sättigung bei Patienten mit Herzinsuffizienz.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Studien zum BOLD-Effekt am Herzen.....	15
Tabelle 2: Verwendete Medikamente (alphabetisch sortiert)	18
Tabelle 3: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der Hämodynamik und Sauerstoffsättigung	33
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika	34
Tabelle 5: Systemische Hämodynamik	35
Tabelle 6: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und p-Werte der Post hoc Bonferroni Tests der hämodynamischen Veränderungen	36
Tabelle 7: Hämodynamik des rechten Ventrikels	37
Tabelle 8: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und p-Werte der Post hoc Bonferroni Tests des rechten Ventrikels	37
Tabelle 9: Blutbild und Blutgasanalyse der entnommenen Blutproben.....	38
Tabelle 10: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der BGAs.....	38
Tabelle 11: Statistische Auswertung der Sauerstoffsättigung.....	39
Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Messungen der Sättigung im rechten Atrium.....	40
Tabelle 13: T2-Zeiten im rechten Ventrikel.....	41
Tabelle 14: Zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der T2-Zeiten im rechten Ventrikel.....	41

Formelverzeichnis

Formel 1: L-M-Modell nach Wright	12
Formel 2: vereinfachtes L-M-Modell nach Wright.....	13 und 27
Formel 3: L-M-Modell nach Varghese	13 und 27

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die Quantifizierung der Sauerstoffsättigung des Blutes ist für die klinische Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz unerlässlich und wird routinemäßig über einen Herzkatheter durchgeführt. Der BOLD-Effekt hat sich in jüngster Zeit als effektive Methode zur nicht-invasiven Bestimmung durch T2-Mapping im Blut erwiesen. Das Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit des BOLD-T2-Mappings mittels MRT mit der invasiven Bestimmung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung durch Herzkatheterisierung zu vergleichen.

Methoden: In den Hauptversuchen wurden zehn anästhesierte, gesunde Hausschweine mit je einem Ballon-Katheter in den rechten Vorhof sowie in den Sinus coronarius akut instrumentiert, um dann darüber invasive Blutgasanalysen (BGA) durchzuführen. Nach den Baseline-Messungen wurden folgende Hyper- und Hypoxämie-Protokollschritte vollzogen: I) Beatmung mit 100% Sauerstoff (100% O₂), II) dobutamininduzierte systemische Hyperperfusion (DOBU), III) verapamilinduzierte systemische Hypoperfusion (VERA) und IV) Raumlufbeatmung (21% O₂). Bei jedem Protokollschritt wurde gleichzeitig zur BOLD-Messung mittels BGA die Sauerstoffsättigung arteriell und zentralvenös bestimmt. Das T2 im Blut wurde in den Ventrikeln mit Hilfe von T2-Maps mit verschiedenen Inter-Echo-Pulsabständen ($\tau_{180} = 12, 15, 20, 25$ ms) in der Kurzachsenansicht gemessen. Mit Hilfe des multiparametrischen Luz-Meiboom-Modells wurden die Daten gemeinsam verarbeitet und die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) im rechten Ventrikel gemessen. Im Anschluss wurde in einer prospektiven Pilotstudie das BOLD-T2-Mapping in einer kleinen klinischen Kohorte (n=11) von Herz-Kreislauf-Patienten validiert, die sich einer klinisch indizierten Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC) unterzogen.

Ergebnisse: Die Baseline-ScvO₂ (84±6%) stieg während der Hyperämie signifikant an (100% O₂: 90±5%, p<0,05), während sie während der Hypoxämie-Schritte (VERA: 64±5%; 21% O₂: 33±8%, beide p<0,05) progressiv abnahm. Die lineare Regressionsanalyse und das Bland-Altman-Plot zeigten sowohl im präklinischen Hauptversuch als auch in der klinischen Pilotstudie eine gute Übereinstimmung zwischen der nicht-invasiven ScvO₂ mittels BOLD-Messung und der invasiven ScvO₂ mittels Katheter (p<0,0001, r²=84% bzw. 0,51), sowie enge Übereinstimmungsgrenzen.

Schlussfolgerungen: Das BOLD-T2-Mapping zeigt eine gute Korrelation mit der Herzkatheterisierung im klinisch relevanten Bereich der Sauerstoffsättigung. Diese Technik kann wichtige Informationen für die klinische Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie liefern und weitere Studien sind vorgesehen.

Abstract

Background and aim:

Quantification of blood oxygen saturation is essential for the clinical evaluation of patients with heart failure and it is routinely performed via cardiac catheterization. The BOLD effect has recently emerged as an effective way to non-invasively assess the oxygen saturation through T2 mapping. Aim of this study was to evaluate the accuracy of blood-oxygen-level-dependent (BOLD)-T2-mapping to estimate oxygen saturation in the heart against cardiac catheterization in a porcine model of acute systemic hyper- and hypoxemia.

Methods:

In the main experiments ten anaesthetized, healthy Landrace pigs were acutely instrumented with arterial and right atrial catheters for invasive blood gas analysis in the MRI-suite at the time of scan acquisition. After baseline measurements, following hyper- and hypoxemia protocol steps were performed: I) ventilation on 100% O₂ (100% O₂) II) dobutamine-induced systemic hyperperfusion (DOBU), III) verapamil-induced systemic hypoperfusion (VERA) IV) room air ventilation (21% O₂). At each protocol step, arterial and central venous blood oxygen saturation (ScvO₂) were sampled by invasive catheterization inside MRI-suite. Blood T2 was measured in the ventricles by means of T2 maps using different inter-echo pulse spacing ($\tau_{180} = 12, 15, 20, 25$ ms) in the short axis view. A multiparametric Luz-Meiboom model was used to jointly process the data and estimate ScvO₂ in the right ventricle. Following the BOLD-T2 mapping was prospectively validated in a small clinical cohort of cardiovascular patients (n=11) undergoing a clinically indicated RHC.

Results:

Baseline ScvO₂ (84±6%) significantly increased during hyperemia (to 90±5% at 100% O₂, p<0.05), while progressively decreased during the hypoxemia steps, VERA and 21% O₂ (64±5% and 33±8%, respectively, both p<0.05). In both preclinical as well as patient data linear regression analysis and Bland-Altman plot showed a good agreement between non-invasive BOLD-derived and invasive catheter derived O₂ saturation (both p<0.0001, r²=0.84 and 0.51 respectively), as well as narrow limits of agreement.

Conclusions:

BOLD-T2-MRI mapping shows a good correlation with cardiac catheterization in a clinically relevant range of O₂ saturations. This technique may add important information in the clinical evaluation of patients with heart failure as well as pulmonary hypertension and further studies are granted.

1 Einleitung

1.1 Physiologische Bedeutung von Sauerstoff

Sauerstoff (O_2) ist ein lebenswichtiges Gas für unseren Organismus. Unser Körper besitzt verschiedene Mechanismen um die Versorgung der Zellen mit O_2 aufrechtzuerhalten, denn er ist für die Energiegewinnung der Zellen in den Mitochondrien unerlässlich. Als kovalentes Homodimer macht er 21% der Luft aus. [1] Durch die Inspiration gelangt O_2 bis in die Alveolen der Lunge, diffundiert ins Blut der Lungenkapillare und wird durch Hämoglobin (Hb) gebunden. Hämoglobin ist ein Metalloprotein, welches aus vier Proteinketten mit je einer Häm-Gruppe besteht. Bei Häm handelt es sich um ein Chelatkomplex mit einem zentralen, zweiwertigen Eisenatom und kann O_2 reversibel binden. Somit kann ein Hämoglobinmolekül insgesamt vier Sauerstoffmoleküle binden. Durch die Bindung von O_2 verändert Hämoglobin seine Farbe, seine Raumstruktur und seine magnetische Eigenschaft. Die Farbveränderung nutzt man zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung mittels der Pulsoxymetrie. [1,2] Die Veränderung der magnetischen Eigenschaft spielt die entscheidende Rolle für den Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt (BOLD-Effekt), um den es in dieser Arbeit geht und der an späterer Stelle genauer erklärt wird. Durch die variierende Bindungsaffinität des Hämoglobins zu O_2 kann es sowohl O_2 im Lungenstromgebiet extrem gut binden, als auch in den peripheren Kapillaren effektiv abgeben. Damit der gebundene Sauerstoff von den Lungenkapillaren bis zu den Zellen in der Peripherie gelangt, muss die Pumpleistung des Herzens für einen ausreichenden Blutfluss sorgen. [3] Nach Aufnahme in die Zellen wird mithilfe des Sauerstoffs Adenosintriphosphat (ATP) in der Atmungskette generiert und Kohlenstoffdioxid (CO_2) als Abbauprodukt in die Blutbahn abgegeben und abgeatmet [2].

1.2 Klinische Bedeutung der Sauerstoffsättigung bei Herzinsuffizienz

Aufgrund der bedeutenden Rolle von O_2 für den Organismus ist die Quantifizierung der O_2 -Sättigung des Blutes für die klinische Beurteilung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Lungenerkrankungen unerlässlich. Herzinsuffizienz beschreibt pathophysiologisch eine Funktionsstörung des Herzens, welche eine unzureichende Durchblutung und somit einer Minderversorgung der Organe mit O_2 zur Folge hat [4]. Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Leistungsminderung,

Flüssigkeitsretention und Müdigkeit [5]. Zu unterscheiden sind folgende Formen: die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF-rEF: heart failure with reduced ejection fraction), die Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion (HF-pEF: heart failure with preserved ejection fraction) und die Herzinsuffizienz mit mittelgradiger Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (HF-mrEF: heart failure with midrange ejection). Diese Unterteilung der Herzinsuffizienz ist durch die Gewichtung unterschiedlicher ätiologischer Risikofaktoren therapie-relevant. [5] Das Differenzialmerkmal ist die Ejektionsfraktion (EF). Sie beschreibt die prozentuale Auswurfleistung des Herzens und sollte je nach Quelle bei ≥ 50 bis 55% liegen. Sie kann zum Beispiel nichtinvasiv mittels der transthorakalen Echokardiographie bestimmt werden. [6]

Bei einer EF von $< 40\%$ spricht man von einer HF-rEF bzw. einer systolischen Herzinsuffizienz. Typischerweise kann es durch Hypertonie zur koronaren Herzerkrankung und dadurch langfristig zur myokardialen Ischämie mit einer daraus resultierender HF-rEF kommen. Diese klassische pathogenetische Sequenz kann frühzeitig diagnostiziert und präventiv behandelt werden. Wenn es trotzdem bereits zur Reduktion der EF gekommen ist, kann diese mittels Echokardiographie effektiv und nichtinvasiv festgestellt werden. [5]

Die HF-pEF, auch diastolische Herzinsuffizienz genannt, ist schwieriger zu diagnostizieren, da die EF unauffällig ist, und die Patienten häufig keine Beschwerden in Ruhe angeben. Als Risikofaktoren für die HFpEF gelten das Alter, das weibliche Geschlecht, Hypertonie und Diabetes mellitus. [5,7,8] Sie ist von erheblicher klinischer Relevanz, denn etwa die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz leiden unter der HFpEF. In der Bevölkerung besteht bei den über 60 Jährigen eine Prävalenz von 4,9% [8]. Aufgrund des demographischen Wandels und der Zunahme von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz der HF-pEF weiter steigen wird [8–10]. Echokardiographische Indikatoren für eine HF-pEF können sowohl eine diastolische Dysfunktion im Sinne eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks als auch eine Myokardhypertrophie sein [5].

Invasive Methoden wie Herzkatheteruntersuchungen können zusätzliche Informationen über die hämodynamische Situation erbringen. Die Beurteilung des systemischen O_2 -Bedarfs und des O_2 -Angebots ist bei Herzinsuffizienz von wesentlicher Bedeutung [11]. Eine verringerte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) spricht für ein globales Ungleichgewicht zwischen O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch. Neben einem erniedrigten Herzzeitvolumen können auch ein erniedrigter Hb-Wert, eine erniedrigte arterielle O_2 -Sättigung (SaO_2) und ein gesteigerter O_2 -Verbrauch ursächlich sein können [12]. Konnten diese alternativen Ursachen mittels arterieller Blutgasanalyse (BGA) ausgeschlossen werden, weist eine reduzierte SvO_2

auf eine systemische Minderversorgung mit O₂ als Folge einer Herzinsuffizienz hin. Zur Bestimmung der O₂-Sättigung stehen verschiedene nicht-invasive und invasive Methoden zur Verfügung, die anschließend vorgestellt werden.

1.3 Bestimmung der Sauerstoffsättigung

Die Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Möglichkeiten für die Bestimmung der O₂-Sättigung. Sie beginnt mit der klinischen Einschätzung (siehe links), die durch eine Inspektion des Patienten ohne technischen Aufwand erfolgen kann und als grobe Bewertung geeignet ist. Die Blutentnahme während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ist hingegen am aufwändigsten und invasivsten, liefert dafür aber die präzisesten Informationen (siehe rechts). Nach Aufwand und Präzision der Ergebnisse liegen die Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie zwischen den beiden erstgenannten Methoden. In dem folgenden Kapitel werden die einzelnen Methoden detailliert beschrieben.

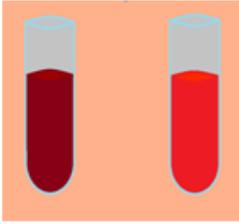
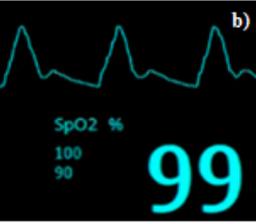
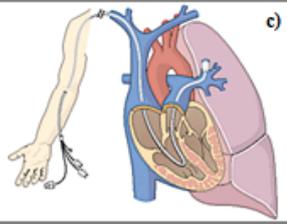
Klinische Beurteilung	Blutgasanalyse	Pulsoxymetrie	Swan-Ganz-Katheter
 a)		 b)	 c)
Hautkolorit abhängig von der Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins in den Hautgefäßen	Messung des entstandenen Stroms bei Reduktion von O ₂ an Elektrode	Berechnung der O ₂ -Sättigung durch unterschiedliche Lichtabsorption	Entnahme und BGA von Blutproben aus Pulmonalarterie möglich
Blickdiagnose Abschätzung der O ₂ -Sättigung	genaue Quantifizierung der Blutgase	Kontinuierlich nicht-invasiv	ScvO ₂ erlaubt Beurteilung der systemischen O ₂ -Versorgung
unpräzise	invasiv	peripher	sehr invasiv, komplikationsreich
Bildquellen: a) URL: https://eref.thieme.de/cockpits/clinn/0/coKardioAngio00004/4-1 , 06.03.2020 b) URL: https://www.boehm-elektromedizin-gmbh.de/shop/neue-produkte/philips-efficia-monitoring-cm150/ , 06.03.2020 c) URL: http://www.elsevier-data.de/rochelexikon5a/pics/a41455.000-1_big.gif , 06.03.2020			

Abbildung 1: Möglichkeiten zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung

1.3.1 Klinische Beurteilung der Sauerstoffsättigung

Die O₂-Sättigung kann klinisch grob anhand der Färbung der Haut bestimmt werden. Hämoglobin kann aufgrund seiner chemischen Struktur Lichtenergie im Bereich von 400 bis 700 nm absorbieren. Je nach Grad der Oxygenierung treten dabei Extinktionsmaxima bei 576 nm und 540 nm (oxygeniertes Hb) und bei 555 nm (desoxygeniertes Hb) auf. So erscheint das oxygenierte, arterielle Blut hellrot und das desoxygenierte, venöse Blut dunkelrot. [2] Klinisch fällt entweder ein rosiges oder ein bläuliches Hautkolorit auf. Die bläuliche Verfärbung nennt man Zyanose. Sie wird sichtbar, wenn die Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin in den Hautgefäßen 50 g/l übersteigt [13]. Davon abzugrenzen ist ein blasses Erscheinungsbild der Haut, welches zum Beispiel im Rahmen einer Anämie vorkommen kann. Dabei ist nicht primär die O₂-Sättigung reduziert, sondern die Hb-Konzentration. [14]

1.3.2 Pulsoxymetrie

Die Farbveränderung durch eine variierende Lichtabsorption lässt sich spektrophotometrisch quantifizieren. Die oben genannten Absorptionsspektren ergeben für das oxygenierte Hb ein doppelgipfliges, beim desoxygenierten Hb hingegen nur ein einfaches Extinktionsmaximum [3]. Diese Eigenschaft des Hb wird bei der Pulsoxymetrie ausgenutzt. Mithilfe eines Clips kann peripher an der Fingerbeere die O₂-Sättigung gemessen werden. Hierfür wird mit zwei lichtemittierenden Dioden unterschiedlicher Lichtwellenlänge und eines Photodetektors auf der gegenüberliegenden Seite die Lichtabsorption gemessen. Das rote Licht mit der Lichtwellenlänge von 660 nm der ersten Leuchtdiode wird stärker vom desoxygenierten Hb absorbiert und das infrarote Licht mit der Lichtwellenlänge von 910 nm der zweiten Leuchtdiode wird stärker vom oxygenierten Hb aufgenommen. Aus dem Quotienten der gemessenen Absorption kann die Sättigung computergestützt errechnet werden. [3,15]

Mit der Entwicklung der Pulsoxymetrie verbesserte sich die klinische Überwachung von kritisch kranken Patienten. Durch die kontinuierliche, nicht-invasive Messung der O₂-Sättigung kann eine klinische Verschlechterung zu einem reversiblen Zeitpunkt erkannt und rechtzeitig interveniert werden [16]. Die perkutane Messung ist ein zuverlässiger Indikator für die Prognose von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz [17]. Zusätzlich zur Sättigung gibt das Pulsoxymeter auch die Pulsfrequenz des Patienten an, sodass ein weiterer kontinuierlich gemessener, hämodynamischer Parameter geliefert wird [15].

1.3.3 Invasive Diagnostik mittels Blutgasanalyse

Alternativ zur Pulsoxymetrie kann der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) einer invasiv gewonnenen Blutprobe amperometrisch mittels BGA gemessen werden. Dafür werden wenige Tropfen einer arteriellen, periphervenösen, zentralvenösen oder gemischtvenösen Blutprobe genutzt. Das Analysegerät besteht aus einer Messelektrode aus Platin (Clark-Elektrode) und einer Bezugselektrode in einer Elektrolytlösung. Es liegt eine Polarisationsspannung an und die Elektrolytlösung wird durch eine Membran von der heparinisierten Blutprobe getrennt. O_2 wird reduziert, wenn er durch die Teflonmembran an die Clark-Elektrode gelangt. Der damit verbundene Strom ist proportional zum pO_2 der Blutprobe. [15,18] Mit einem BGA-Gerät lassen sich weitere Parameter wie O_2 -Sättigung, Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2), pH-Wert und zusätzlich Hb, Elektrolyte, Glukose und Laktat erfassen. [18] Damit liefert es zahlreiche Parameter zur Einschätzung des respiratorischen, hämodynamischen und metabolischen Zustandes von Patienten [19].

Aus der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) lassen sich der O_2 -Verbrauch und das O_2 -Angebot abschätzen. Nach der Fick'schen Gleichung wird die $ScvO_2$ durch den Verbrauch (VO_2 ; ml/Minute) und die Zufuhr des Organs bestimmt. Die Zufuhr hängt von der arteriellen O_2 -Sättigung (SaO_2), der Hb-Konzentration und dem Herzzeitvolumen (HZV) ab. Daraus ergibt sich folgende Formel: $ScvO_2 = SaO_2 - (VO_2/1,34 \cdot Hb \cdot HZV)$. Aus der Analyse einer zentralvenösen Blutprobe aus der Vena cava superior oder besser noch einer gemischtvenösen Blutprobe aus der Arteria pulmonalis kann die O_2 -Ausschöpfung des Körpers abgeschätzt werden. [20]

Eine gemischtvenöse Blutprobe kann mithilfe eines Pulmonalkatheters bzw. eines Swan-Ganz-Katheters entnommen werden. Dieser Katheter wird mit einem aufblasbaren Ballon an seiner Spitze über einen zentralvenösen Zugang bis in die rechte Herzkammer und weiter bis die Lungengefäße eingeschwenkt. [21] Durch die Herzkatheterisierung ist es möglich die O_2 -Sättigung auch zentral in der Vena cava, der rechten Herzkammer und den Lungengefäßen zu messen. Diese Entwicklung der kardiologischen Diagnostik hat wesentlich zum hämodynamischen Verständnis von angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen beigetragen [22]. Die Entwicklung des Swan-Ganz-Katheters ermöglicht zusätzlich eine bessere hämodynamische Überwachung von kritisch kranken Patienten durch die Möglichkeit der schnellen Platzierung direkt am Bett des Patienten auf Intensivstation [20,23]. In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird das hämodynamische Monitoring mittels Pulmonalkatheter für Patienten mit kardiogenem Schock empfohlen [9]. Er stellt den Goldstandard des erweiterten hämodynamischen Monitorings in der

Intensivmedizin dar, wird jedoch zunehmend restriktiver eingesetzt aufgrund der Entwicklung von weniger invasiven Methoden, wie die Pulskonturanalyse und die Echokardiographie [12].

1.3.4 Nachteile und Grenzen der bisher etablierten Verfahren

Mithilfe der peripheren Pulsoxymetrie lässt sich die O_2 -Sättigung kontinuierlich und nicht-invasiv messen. Messfehler können zum Beispiel durch Minderperfusion oder eine Kohlenmonoxidvergiftung auftreten. Außerdem lässt sich dieses Verfahren nur peripher anwenden, sodass eine Beurteilung der SvO_2 und somit der Herzleistung nicht möglich ist. Ergänzend zur Pulsoxymetrie kann mittels BGA eine Minderversorgung mit O_2 diagnostiziert werden, indem ein erniedrigter Hb-Wert im Sinne einer Anämie oder ein verminderter pO_2 festgestellt wird.

Aussagekräftiger bezüglich einer ausreichenden systemischen O_2 -Versorgung ist die $ScvO_2$, die mit einer BGA einer Blutprobe aus einem zentralvenösen Katheter zu bestimmen ist. Da eine erniedrigte $ScvO_2$ ein Anzeichen für eine unzureichende O_2 -Versorgung durch Hypoxämie, ein vermindertes HZV oder eine Anämie ist, kann man durch diesen Parameter den Verlauf von Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz beurteilen. Eine Verbesserung der $ScvO_2$ spricht nicht nur für ein verbessertes HZV, wie lange angenommen, sondern spricht eher für einen Rückgang der venösen Stauung infolge des Ansprechens der Diuretikatherapie [20]. Jedoch wird die Bestimmung der $ScvO_2$ bei hämodynamisch instabilen Patienten als unzureichend eingestuft [12].

Um die SvO_2 zu ermitteln ist eine invasive Herzkatheteruntersuchung mittels Swan-Ganz-Katheter nötig. Die Kombination der Pulsoxymetrie mit der kontinuierlichen Messung der SvO_2 mittels Pulmonalkatheter ermöglicht die Bestimmung der Sauerstoffextraktionsrate und somit die Einschätzung der kardiopulmonalen Stabilität und zusätzlich die Bestimmung des intrapulmonalen Shuntanteils als Indikator der pulmonalen Oxygenierung [12]. Diese diagnostischen Möglichkeiten des Swan-Ganz-Katheters stehen jedoch in Relation zu einem erheblichen Komplikationsrisiko [11,20]. So bestehen zum einen die generellen Komplikationen einer zentralvenösen Punktion. Dazu gehören Blutungen, Infektionen, Perforationen, Nervenläsionen, Luftembolien und versehentliche arterielle Punktionen und die Gefahr eines Pneumothorax. Zum anderen kann es zu Komplikationen beim Einschwenken des Katheters kommen. Dazu zählen insbesondere Arrhythmien, Verletzungen der Trikuspidal- und Pulmonalklappe, Perforationen bzw. Rupturen der Pulmonalarterien und des rechten Ventrikels und der Lungeninfarkt. [12] Die SvO_2 ist von erheblichem diagnostischem

Nutzen bei kritisch kranken Patienten, jedoch sollte dabei eine gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung der Katheterisierung und deren Komplikationen berücksichtigt werden. Eine nicht-invasive Methode zur Messung der O₂-Sättigung direkt am Herzen ist noch nicht etabliert.

1.4 Der BOLD-Effekt

1.4.1 Grundlagen der MRT und Definition des BOLD-Effekts

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine sich schnell weiterentwickelnde medizinische Bildgebungsmethode. Das 1946 erstmals beschriebene Prinzip der magnetischen Kernresonanz (NMR, nuclear magnetic resonance) wurde 1971 von Paul C. Lauterbur genutzt für die Entwicklung der MRT und 1973 veröffentlicht. [24,25] Die MRT kommt gänzlich ohne ionisierende Strahlung aus und ist somit auch für wiederholte Untersuchungen oder zum Monitoring geeignet, insbesondere z. B. bei jungen Patienten. Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) erlaubt eine exakte Analyse der biventrikulären Funktion und die Beurteilung des Myokards. So kann die Hämodynamik beurteilt werden und Veränderungen wie Hypertrophie und Ischämie nachgewiesen werden. [26]

Die im folgenden Abschnitt erklärten Prinzipien der MRT sind in Abbildung 2 dargestellt. Die MRT beruht auf dem Eigendrehimpuls der Atomkerne, dem Kernspin (siehe Abbildung 2A). Dieser induziert ein Magnetfeld, welches durch die Prinzipien der Brownschen Bewegung zufällig orientiert ist. Wenn ein starkes, statisches Magnetfeld von außen angelegt wird, neigen diese magnetischen Dipole, die sogenannten Spins, dazu, sich vorwiegend parallel entlang der Feldlinien auszurichten. Die vorwiegend parallele Anordnung entlang der Feldlinien führt zu einer messbaren Längsmagnetisierung (siehe Abbildung 2B). Der Nettomagnetisierungsvektor ist in seinem Gleichgewichtszustand statisch und induziert keinen Strom in einer Empfängerspule, wie durch das Faraday'sche Induktionsgesetz definiert. Um Informationen aus den Spins zu erhalten, müssen diese erregt werden. Dies kann erreicht werden, indem das Spinsystem mit einem kurzen Hochfrequenzimpuls bestrahlt wird. Das erzeugt eine zeitabhängige Ablenkung der Nettomagnetisierung aus ihrer Gleichgewichtsorientierung und wird als Phänomen der Resonanz bezeichnet. Die Auslenkung des magnetischen Moments der Spins gegenüber dem angelegten Feld erzeugt ein Drehmoment, aufgrund dessen sie sich mit einer genauen Frequenz um die Achse des angelegten Feldes drehen. Diese kegelförmige Drehung wird Präzession genannt (siehe

Abbildung 2C). Die Resonanzfrequenz, mit der die Spins rotieren und ein messbares elektromagnetisches Feld erzeugen, wird auch „Lamorfrequenz“ genannt und entspricht der Frequenz des Hochfrequenzpulses, mit dem sich die Spins anregen bzw. aus der Ruhelage auslenken lassen. Nach der Anregung kehren die Kerne wieder ins Gleichgewicht zurück, wobei sie Energie verlieren, indem sie elektromagnetische Strahlung aussenden und Energie auf das Gitter oder zwischen den Kernen übertragen. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet. Er beginnt mit dem Ende des Hochfrequenzimpulses und ist die Grundlage für den Bildkontrast der MRT-Aufnahmen (siehe Abbildung 2D). Während des Relaxationsprozesses kehren sowohl die Längs- als auch die Querkomponente der Nettomagnetisierung zu ihren Gleichgewichtswerten zurück. Bei der Längsrelaxation wird Energie von angeregten Kernen auf die Umgebung, die Gitterstruktur, übertragen. Dieser Prozess wird als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet und durch die longitudinale Relaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1) angegeben. Bei der Querrelaxation wird Energie zwischen Kernen in verschiedenen Energiezuständen übertragen. Da ein Kern Energie absorbiert, gibt ein benachbarter Kern Energie ab. Dieser Vorgang wird als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet und durch die transversale Relaxationszeit oder Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2) gemessen. [27–29]

Die MRT bietet einen exzellenten Weichteilkontrast, welcher auf unterschiedliche Relaxationszeiten des Gewebes basiert, abhängig von dessen Zusammensetzung aus Wasser, Fett und Makromolekülen, wie zum Beispiel Proteinen. Durch einen T_2 -Präparationspuls kann eine T_2 -Wichtung der Bilder erfolgen, wodurch bestimmte Komponenten und Eigenschaften der Gewebezusammensetzung besser dargestellt werden können. Dieser „ T_2 prep“-Puls (siehe Abbildung 2D) klappt die Magnetisierung zunächst mit einem 90° -Puls in die transversale Ebene, refokussiert sie dort mit einer variablen Anzahl von 180° -Pulsen, und klappt sie dann mit einem -90° Puls wieder in die longitudinale Richtung zurück. Während sich die Magnetisierung in der transversalen Ebene befindet, beginnt sie aufgrund der T_2 -Relaxation zu zerfallen. Je länger der T_2 -Prep dauert, desto stärker werden die Unterschiede im T_2 hervorgehoben, was einer stärkeren T_2 -Wichtung entspricht. Die Zeitdauer des T_2 preps bezeichnet man als Echozeit (TE). So können vitale Gewebeeigenschaften über die damit verbundenen typischen MRT-Parameter kontrastiert und quantifiziert werden. Zum Beispiel können mittels einer T_2 -Wichtung Rückschlüsse auf den Wassergehalt gezogen werden und dadurch Ödeme und Entzündungsprozesse nachgewiesen werden. [28,29]

Alternativ zur T_2 -Wichtung kann die T_2 -Zeit quantitativ bestimmt werden. Dieses Verfahren heißt „Mapping“ und ermöglicht eine objektive, d. h. anwender- und sequenzunabhängige

Analyse der Geweberelaxationseigenschaften [30]. T2-Mapping erfolgt, indem mehrere Datensätze hintereinander mit jeweils veränderter Echozeit aufgenommen werden. Je länger die Echozeit, desto stärker der T2-Abfall und desto schwächer die Intensität des Signals. Die Intensität fällt exponentiell, sodass man die T2 (in ms) rechnerisch bestimmen kann, indem man mit verschiedenen TE misst, die Signalintensität (S) über TE aufträgt und dann eine Exponentialfunktion $S = S_0 \cdot \exp(-TE/T_2)$ durch die Daten legt. Durch diesen sogenannten Fit einer durch T2 gekennzeichneten Exponentialfunktion durch jeden Voxel, gemessen mit verschiedenen Echozeiten, ergibt sich dann die „T2-Map“.

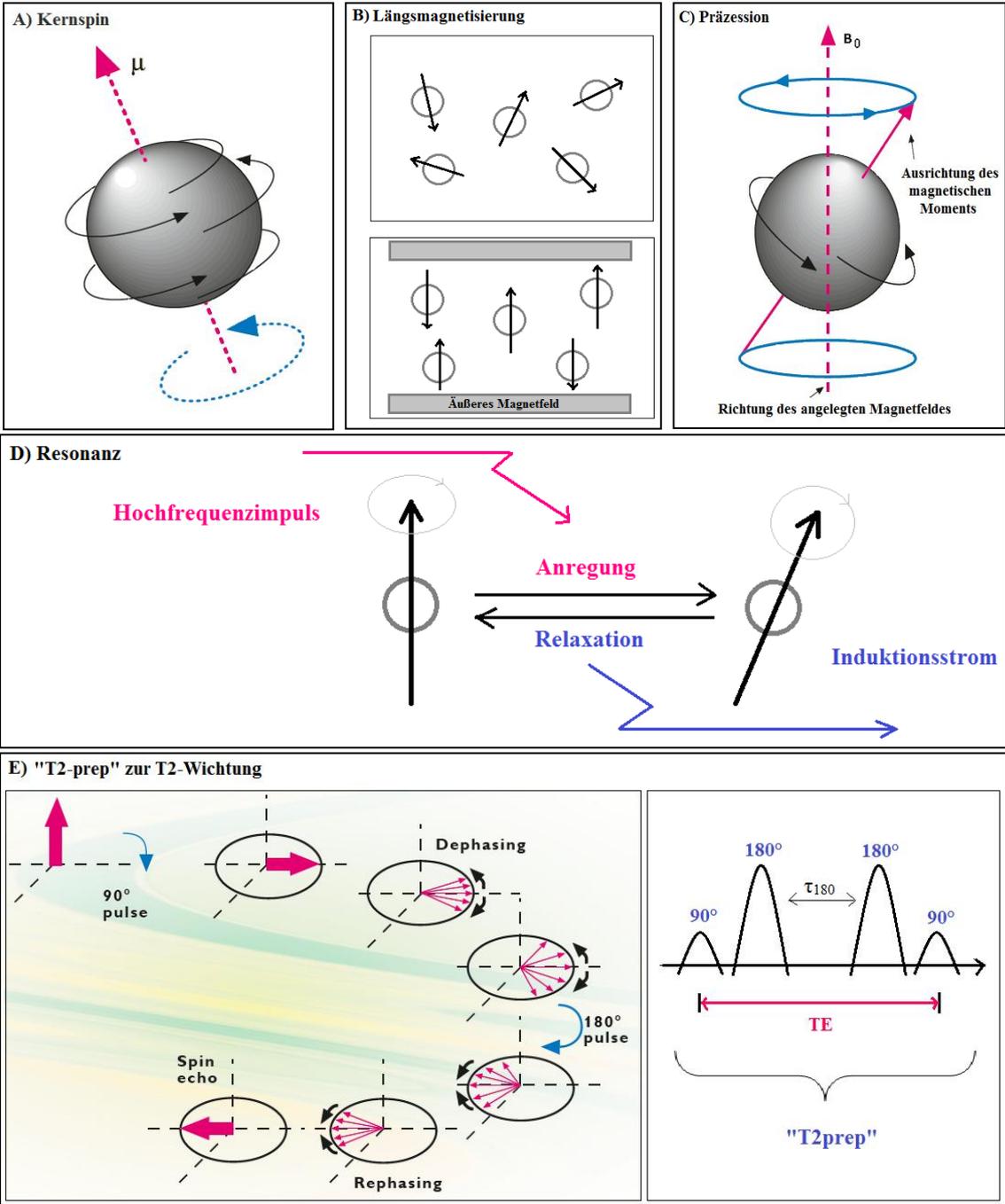


Abbildung 2: Funktionsweise der MRT (A,C und E modifiziert nach [27])

Weiterhin ist über dieselbe Methode auch eine Kontrastierung der O₂-Sättigung möglich, da in vorangegangenen Arbeiten eine Abhängigkeit der T2-Relaxationszeit mit der O₂-Beladung von Hämoglobin nachgewiesen wurde [31,32]. Dies hängt mit der magnetischen Suszeptibilität zusammen. Sie stellt die Fähigkeit einer Substanz dar, sich zu magnetisieren und hängt in erster Linie von der Elektronenkonfiguration seiner Atome ab. Die meisten Atome haben keine ungepaarten Elektronen und besitzen nur eine geringe negative magnetische Suszeptibilität. Werden im Vergleich dazu Ionen oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen in ein Magnetfeld gebracht, erzeugen sie ein magnetisches Moment, das dazu neigt, sich mit dem angelegten Feld auszurichten. Diese Ionen oder Moleküle werden als paramagnetisch, superparamagnetisch oder ferromagnetisch bezeichnet. Von größtem Interesse in der MRT sind die endogenen und exogenen paramagnetischen Verbindungen wie in dieser Arbeit für das desoxygenierte Hb beschrieben. In Lösung neigt dieses paramagnetische Molekül dazu, als lokaler Relaxationsverstärker für nahegelegene Protonen zu wirken. Es beeinflusst sowohl die T1- als auch die T2-Relaxation durch einen Prozess, der Proton-Elektronen-Dipol-Dipol-Wechselwirkung genannt wird. Paramagnetische Ionen erzeugen selbst kein Signal, sondern wirken nur auf benachbarte Kerne. [27–29]

Die Beeinflussung der T1- oder T2-Relaxationsrate ist abhängig von ihrer Konzentration. Bei niedrigen Konzentrationen beeinflussen paramagnetische Ionen vorwiegend die T1-Relaxation. Durch die Verkürzung von T1 wird die Signalstärke auf T1-Bildern erhöht. Bei höheren Konzentrationen beginnen die Auswirkungen auf die T2-Relaxation zu dominieren. Die Paramagnetik führt bei T2-gewichteten Bildern zu einer starken Signalabnahme. [27–29] Die paramagnetische Eigenschaft des desoxygenierten Hb besteht aufgrund seiner ungepaarten Elektronen, die es durch die ionische Bindung des Eisenatoms in der Hämgruppe besitzt. Im Gegensatz dazu verhält sich oxygeniertes Hb aufgrund der kovalenten Bindung diamagnetisch, das heißt es besitzt kein magnetisches Momentum. [33] Diese unterschiedlichen Eigenschaften führen zu unterschiedlichen MRT-Signalen je nach Oxygenierungsgrad durch unterschiedliche Relaxationszeiten [34]. Diese Kontrastierung wird auch BOLD-Kontrast bzw. BOLD-Effekt genannt und kommt von „blood oxygenation level dependent effect“. Je nach Oxygenierungsgrad ändern sich die magnetischen Eigenschaften und damit die T2-Relaxationskonstante. Die BOLD-T2-Messungen nutzen den Paramagnetismus des desoxygeniertem Hb als endogenen Kontrastmechanismus [35]. Durch die paramagnetischen Eigenschaften korreliert die Signalintensität der BOLD-T2-MRT-Aufnahmen mit dem absoluten Gehalt an desoxygenierten Hb [36].

In vorangehenden Arbeiten wurde dieser Effekt in der funktionellen MRT (fMRT) bereits genutzt, um z. B. die Aktivierung bestimmter Hirnareale über eine Veränderung der O₂-

Sättigung nachzuweisen [37]. Diese Arbeit soll eine neuartige Anwendung untersuchen. Durch eine spezielle Anordnung in Form von flussunempfindlichen T2-Präpationspulsen, sowie einer auf die Herzbewegung angepassten Bildgebungssequenz, ist es möglich, Unterschiede in der Blutsättigung auch unter dem Einfluss von Fluss- und Herzbewegung in vivo in den Herzkammern zu messen. Dies würde u. a. eine nichtinvasive Überwachung der O₂-Sättigung in beiden Herzkammern ermöglichen. Eine weitere Anwendung wäre u. a. die Überwachung der O₂-Sättigung bei Ungeborenen.

Weiterhin soll im Rahmen dieser Arbeit eine erweiterte O₂-Messung über den T2-Effekt zum Einsatz kommen. Bei dieser von Varghese [38] ausführlich beschriebenen Methode macht man sich die Besonderheit zunutze, dass je nach Anordnung des T2prep-Pulses unterschiedliche T2-Werte gemessen werden können. Insbesondere können bei T2prep-Pulsen mit identischem TE, aber unterschiedlichem Abstand zwischen den 180°-Refokussierungspulsen, auch Interechoabstand oder tau (τ_{180}) genannt, Variationen im gemessenen T2 beobachtet werden (vgl. Abbildung 2E). Dies lässt einen direkten Rückschluss auf die O₂-Sättigung zu, ohne dass die Korrelation bzw. der Kalibrierungsfaktor zwischen dem gemessenen T2 und der O₂-Sättigung zuvor in einem aufwändigen Kalibrationsschritt gemessen werden müsste.

1.4.2 Die Entwicklung des BOLD-Effekts

Der BOLD-Effekt stellt eine effektive Methode zur nichtinvasiven Beurteilung der O₂-Sättigung mittels T2-CMR dar. Nachdem 1982 die unterschiedlichen Eigenschaften des Hb je nach Oxygenierungsgrad in Blutproben im MRT beschrieben wurden [31], konnte die Arbeitsgruppe um Seiji Ogawa 1990 den gleichen Effekt in den Gehirnen von Mäusen und Ratten nachweisen und prägte den Begriff des BOLD-Effekts bzw. des BOLD-Kontrasts [39,40]. 1996 konnte die Arbeitsgruppe um Debiao Li nachweisen, dass die BOLD-Messungen im MRT geeignet sind, um das Verhältnis zwischen O₂-Angebot und -verbrauch darzustellen [41]. Im Bereich der neurologischen Forschung wurde der BOLD-Effekt genutzt, um die Blutversorgung des Gehirns darzustellen und damit die O₂-Extraktionsfraktion des Gehirns abzuschätzen [37]. Zusätzlich ermöglichen die BOLD-Messungen eine Abschätzung der Oxygenierung von Blut [34,37,42] und Skelettmuskulatur [43]. Im Bereich der kardialen Diagnostik konnte die Oxygenierung im Myokard bei Koronarstenosen [44–46], Herzinsuffizienz [47], Diabetes mellitus Typ 2 [48] und Stress bei chronischen Nierenerkrankungen und Nierentransplantationen [49] ermittelt werden. Zu beachten gilt, dass die Messergebnisse abhängig vom Hämatokrit (Hkt) des Blutes sind und somit durch den

Hydratationsstatus des Patienten verfälscht werden können [50]. Die bisher beschriebenen Verfahren nutzen die Abhängigkeit der Magnetresonanz-Relaxationszeiten (T1, T2, T2*) von der O₂-Sättigung des Hämoglobins aus [34,42,51]. In der Abbildung 3 wird die Anwendung des BOLD-Effekts in seinen verschiedenen Facetten veranschaulicht.

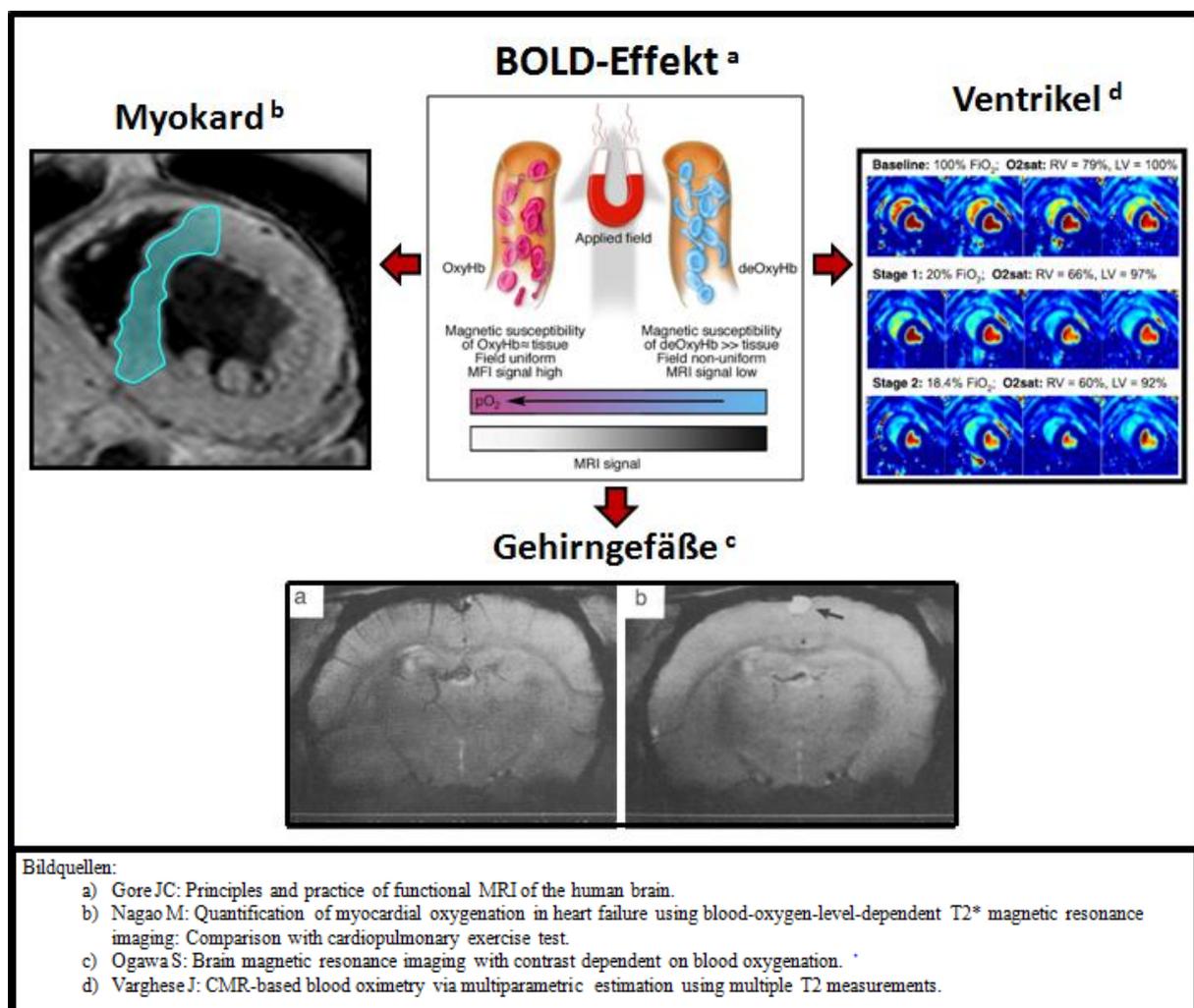


Abbildung 3: Bisherige Anwendungsgebiete des BOLD-Effekts

Um die Beziehung zwischen den T2-Werten des Vollblutes und der O₂-Sättigung mathematisch zu charakterisieren wurde das Luz-Meiboom-Modell (L-M-Modell) vorgeschlagen [38]. Dieses beschreibt ursprünglich den transversalen Zerfall, der aus dem Transfer von Protonen zwischen einem Protein und einer Wasserlösung resultiert [52]. Initial schlug Wright dieses L-M-Modell vor:

Formel 1: L-M-Modell nach Wright

$$\frac{1}{T_{2b}} = \frac{1}{T_{2o}} + (Pa) \times (1 - Pa) \tau_{ex} \times \left[\left(1 - \frac{\%ScvO_2}{100} \right) \alpha \omega_0 \right]^2 \times \left(1 - \frac{2\tau_{ex}}{\tau_{180}} \tanh \frac{\tau_{180}}{2\tau_{ex}} \right)$$

Dabei ist T_{2b} die T2-Relaxationszeit des Blutes, T_{20} die T2-Relaxationszeit des vollständig oxygenierten Blutes, P_a die Protonenfraktion an einer der beiden Stellen, an denen ein chemischer Austausch stattfindet, und τ_{ex} die Wasser-Protonen-Austauschzeit zwischen Erythrozyten und Plasma, α ist ein dimensionsloser Parameter, der von der Suszeptibilitätsdifferenz von Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin und der Geometrie der roten Blutkörperchen abhängig ist, ω_0 ist die Protonenresonanzfrequenz (festgelegt für eine bestimmte statische Feldstärke), $\%SbO_2$ ist die O_2 -Sättigung und τ_{180} ist der Inter-Echo-Abstand der 180° -Refokussierungspulse im T2-Präparationsmodul. Der Term $\alpha\omega_0(1-\%SbO_2/100)$ steht für die Frequenzdifferenz zwischen den Protonen in Erythrozyten und Plasma. Da dieses Modell mehrere unbekannte Parameter beinhaltet, welche schwer zu bestimmen sind, ist es kompliziert damit die O_2 -Sättigung zu bestimmen [38]. Daher wird häufig das vereinfachte L-M-Modell von Wright verwendet:

Formel 2: vereinfachtes L-M-Modell nach Wright

$$\frac{1}{T_{2b}} = \frac{1}{T_{20}} + K \left[\left(1 - \frac{\%SbO_2}{100} \right) \right]^2$$

Im vereinfachten L-M-Modell nach Wright wird der Kalibrierungsfaktor (K) genutzt, welcher aus in-vitro-Experimenten abgeleitet wurde und Parameter wie Hkt, τ_{ex} , α und τ_{180} enthält. Die $\%SbO_2$ ist der zu ermittelnde Parameter. [42] Dieses Modell mit einem festen Kalibrierungsfaktor erscheint übersichtlich und einfach zu berechnen, aber es kann aufgrund der Abhängigkeit des K vom variablen Hkt-Wert zu Ungenauigkeiten bei den Messergebnissen kommen [53]. Auf Grundlage des L-M-Modell von Wright [42] wurde ein erweitertes L-M-Modell entwickelt, weil die T2-Relaxationszeit von diversen physiologischen und dynamischen Faktoren abhängig ist. Die Arbeitsgruppe von Varghese schlug folgendes Modell vor:

Formel 3: L-M-Modell nach Varghese

$$\frac{1}{T_{2b}} = \frac{1}{T_{20}} + (Hkt) \times (1 - Hkt) \tau_{ex} \times \left[\left(1 - \frac{\%SbO_2}{100} \right) \alpha \omega_0 \right]^2 \times \left(1 - \frac{2\tau_{ex}}{\tau_{180}} \tanh \frac{\tau_{180}}{2\tau_{ex}} \right)$$

Durch die Weiterentwicklung des Modells durch Varghese konnten die bisherigen „klassischen“ BOLD-Sequenzen verbessert werden, sodass nun nicht mehr nur Messungen im Myokard möglich waren. Es konnte die große Schätzvariabilität unter Strömungsbedingungen minimiert werden, wie sie in den Herzkammern und Gefäßen herrschen. Damit werden

quantitativ genauere Messungen erreicht. Hierfür wurden mehrere T2-Messungen verwendet, die mit verschiedenen Inter-Echo-Pulsabständen durchgeführt wurden. [38]

Nach der Entdeckung und Beschreibung des BOLD-Effekts wurde diese neuartige MRT-Technik zuerst in der neurologischen Bildgebung genutzt. Als man erkannte, dass mithilfe des BOLD-Effekts das Verhältnis zwischen O_2 -Angebot und O_2 -Verbrauch ermitteln kann, wurde die Methode auch in der kardiologischen Forschung angewendet. In Tabelle 1 sind klinische Studien zusammengefasst, welche mithilfe des BOLD-Effekts die Änderungen der O_2 -Sättigung am Herzen gemessen haben. Die Messung im Myokard wurde zahlreich verwendet und etabliert, hingegen sind Messungen der Sättigung des Bluts innerhalb der Ventrikel noch deutlich unterrepräsentiert. In den meisten Fällen wurde lediglich untersucht, ob es eine Änderung der O_2 -Sättigung gibt. Jedoch wurde klinisch keine quantitative Bestimmung der Sättigung durchgeführt.

1.5 Zielstellung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Methode zur nicht-invasiven Messung der Blutsauerstoffsättigung am Herzen zu etablieren. Dabei soll die Genauigkeit der BOLD-T2-MRT-Messungen mit den Ergebnissen von Blutproben verglichen werden, welche durch Herzkatheterisierung gewonnen und mittels BGA ausgewertet werden. Zur Validierung der Methode wird ein klinisch relevantes Schweinmodell der akuten systemischen Hyper- und Hypoxämie verwendet. Letztlich soll ein klinisch einsetzbarer Untersuchungsalgorithmus entwickelt werden, mit dessen Hilfe absolute Werte der SvO_2 und Oxygenierung ermittelt werden können. Dieser soll durch kurze Messzeiten (< 30 Sekunden) bei Belastungsuntersuchungen anwendbar sein.

Anschließend soll der entwickelte Untersuchungsalgorithmus in einer kleinen klinischen Pilotstudie angewendet werden, um die BOLD-T2-MRT-Sequenz unter klinischen Bedingungen validieren. Dafür erhält eine Kohorte von Patienten eine ergänzende MRT-Untersuchung zusätzlich zur klinisch indizierten Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Solch eine Technik würde die klinische kardiale Diagnostik im MRT wesentlich erweitern und könnte zusammen mit den im MRT etablierten Verfahren der Durchblutungsmessung und myokardialen Funktionsdiagnostik das Verständnis, die Diagnostik und Therapieentscheidung bei Herzinsuffizienz ohne Reduktion der Ejektionsfraktion fördern und die Notwendigkeit invasiver Verfahren vermindern.

Tabelle 1: Klinische Studien zum BOLD-Effekt am Herzen

Autor Jahr	Methode	MRT-Gerät/ Sequenz	Ergebnisse
Li et. al. 1996 [41]	Dipyridamol Dobutamin Gadolinium	1,5-Tesla T2*-Doppel- Echo-Sequenz Atemanhalter	Durch BOLD ist die Beziehung zwischen O ₂ -Verbrauch und –angebot darstellbar. Anstieg des koronaren Blutflusses führt zu Anstieg in T2 durch Abfall der Konzentration des Desoxyhämoglobins
Luu et. al. 2014 [44]	Adenosin	1,5/3-Tesla T2*-SSFP Sequenz Atemanhalter	Mittels BOLD wurde festgestellt, dass eine FFR von < 0,80 mit dem Fehlen einer Adenosin-induzierbaren Erhöhung der O ₂ -Versorgung des abhängigen Koronar-Territoriums verbunden ist, während ein vollständiges Fehlen einer solchen Erhöhung am besten durch einen FFR von < 0,54 vorhergesagt werden kann.
Yang et. al. 2014 [45]	Adenosin Hyperkapnie	3-Tesla T2- Sequenz ohne Atemanhalter	BOLD-MRT zeigte vergleichbare Hyperämie durch Hyperkapnie (p _{ex} CO ₂ =10mmHg) wie durch Adenosin
Parnham et. al. 2015 [49]	Adenosin Gadolinium	3-Tesla T2- SSFP- Sequenz Atemanhalter	BOLD-CMR ist ein vielversprechendes Instrument zur Erkennung von Myokardischämie bei chronischen Nierenerkrankungen
Levelt et. al. 2016 [48]	Adenosin	3-Tesla T2-SSFP- Sequenz Atemanhalter Gadolinium	Mittels BOLD konnte festgestellt werden, dass die myokardiale Perfusion und Oxygenierung bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten reduziert ist und durch Stress weiter vermindert wird.
Guensch et al. 2016 [50]	Ringer-Lösung als Druckinfusion vasoaktives Atemmanöver	3-Tesla T2*-SSFP- Sequenz Atemanhalter	Hydrationsstatus kann BOLD Ergebnisse verfälschen
Nagao et. al. 2017 [47]	Kardio- pulmonaler Belastungstest Beatmung mit 100% O ₂ bzw. Raumluf	3-Tesla T2*- Multi-Echo- Gradienten- Echosequenz Atemanhalter	Belastung: ΔT2* signifikant erhöht bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) und korreliert mit dem O ₂ -Metabolismus Beatmung mit 100% O ₂ : bei HI-Patienten HI T2* signifikant höher als nach Raumlufbeatmung
Wen et. al. 2019 [54]	Gadolinium	3-Tesla Multi-Echo- Gradienten- Echosequenz ohne Atemanhalter →T2*w-Bild	Vergleich des 3D-NAV-QSM (quantitatives Suszeptibilitäts-Mapping) mit als 2D-BH-QSM 3D-NAV-QSM: bessere Ergebnisse + kürzere Scanzeiten gute Korrelation der ΔSaO ₂ zwischen 3DNAVQSM und der invasiv gemessenen mit Herzkatheter

2 Methoden und Material

2.1 Kooperation

Die vorliegende Arbeit entstand in Kooperation mit Prof. Dr. med. Sebastian Kelle vom Deutschen Herzzentrum Berlins (DHZB) und Prof. Dr. med. Eike Nagel vom Zentrum für kardiovaskuläre Bildgebung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung E.V. (DZHK).

2.2 Versuchsreihe und Berechnung der Stichprobengröße

Die Versuche wurden im Zeitraum vom August 2017 bis zum Mai 2018 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt. Dafür wurden 18 weibliche Hausschweine (*Sus domesticus*) von einem Bauern (Martin Bildt, H.G.E. Service GmbH Langerwisch, Kirschallee 32, 14552 Michendorf OT Langewisch) verwendet. Nach der Anlieferung in die Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin (FEM) wurden die Tiere tierärztlich untersucht und bekamen 7 Tage Zeit zur Eingewöhnung in die neuen Haltungsbedingungen und zur Beobachtung. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Versuchsergebnisse nicht durch Transportstress oder mögliche Infektionen verfälscht wurden. [55] Um die Anwendbarkeit klinischer Techniken und den prädiktiven Wert für den Einsatz bei Patienten zu gewährleisten, wurden Tiere mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 53 ± 9 Kilogramm verwendet [56]. Diese Versuchsreihe wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales von Berlin genehmigt (Geschäftszeichen: G0138/17) und entspricht dem „Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere“ (Sammlung Europäischer Verträge-Nr. 123, Straßburg 1986).

Die Gruppe I der Versuchsreihe bestand aus 2 Pilottieren. Bei diesen Versuchen wurden noch ohne Benutzung des MRTs die Verfahren der invasiven Messungen etabliert. Außerdem wurden die optimalen Dosierungen der Medikamente und die Dauer der Gabe ermittelt, damit die angestrebten hämodynamischen Zustände in den folgenden MRT-Untersuchungen komplikationsfrei induziert werden konnten.

Die Gruppe II bestand aus 6 Tieren. Hier wurden die Versuche anhand der in Gruppe I gewonnenen Daten und Dosierungen durchgeführt. Mithilfe der Ergebnisse der Gruppe II

wurden die Untersuchungsprotokolle optimiert, bestehende Sequenzen an die Bedingungen des schlagenden Herzens und den sich bewegenden Brustkorb angepasst und die Blut-BOLD-Sequenzen entwickelt. Hätte man nach dieser Versuchsgruppe keine adäquate Korrelation zeigen können, hätten sich weitere Versuche mit dieser Technik erübrigt.

Die Gruppe III bestand aus 10 Tieren. Die Versuche wurden anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt, welches mit den in Gruppe I optimierten Dosierungen und der in Gruppe II entwickelten MRT-Sequenz erstellt wurde. Die dritte Gruppe diente zur Überprüfung des angefertigten Protokolls und der prospektiven Validierung der Methode.

Bei der Studie handelte es sich um eine Orientierungsstudie. Zum Zeitpunkt des Beginns der Studie war keine Effektstärke in der Literatur bekannt, sodass keine Berechnung der Stichprobengröße möglich war. Stattdessen wurde sich an der statistischen Verteilung von hämodynamischen Parametern und entsprechenden Stichprobengröße von vorherigen, experimentellen Versuchen im Hausschwein unserer Forschungsgruppe orientiert [57].

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Prämedikation und Narkose

Zur Prämedikation bekamen die Versuchstiere intramuskulär Ketamin, Midazolam und Stresnil in die Nackenmuskulatur injiziert. Wenn sie ausreichend sediert waren, wurden sie auf einer Trage in den Operationssaal transportiert und auf den Operationstisch umgelagert. Es wurde eine Venenverweilkanüle (Braun Vasofix® Safety, 20G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) in eine Ohrvene gelegt, über die Propofol zur Narkoseeinleitung gegeben wurde. In Bauchlage wurden die Tiere über eine Maske präoxygeniert und anschließend entsprechend des trachealen Durchmessers mit einem Tubus (Covidien Mallinckrodt™ Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, Murphy Eye, Covidien llc, Mansfield, USA) der Größe 7.0, 7.5 oder 8.0 endotracheal intubiert, welcher durch Ligaturen fixiert wurde. Mithilfe eines Respirators (Cato, Dräger Medical, Deutschland) wurden die Tiere mit einem FiO_2 von 0,5, einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration von 1:1,5 und einem Tidalvolumen von 8 bis 10ml/kgKG beatmet. Die Atemfrequenz wurde so angepasst, dass der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck zwischen 35 und 40 mmHg lag. Um Atelektasen zu verhindern, wurde ein positiver endexpiratorischer Druck von 5 cmH₂O eingestellt. Die Narkose wurde nun inhalativ mit Isofluran und intravenös mit Midazolam, Fentanyl und Pancuronium fortgeführt. Ein Blasenkatheter (Dahlhausen® Latex Ballonkatheter, 12 French, P. J. Dahlhausen & Co.

GmbH, Köln) wurde in Bauchlage eingeführt, sodass die Urinausfuhr kontrolliert werden konnte. Als Vorbereitung für die Präparation wurden die Tiere auf den Rücken umgelagert, an den Beinen mithilfe von Ligaturen am Operationstisch fixiert und mit einem Leinentuch abgedeckt, um einem potentiellen Auskühlen vorzubeugen. Eine Medikamentenliste mit den entsprechenden Dosierungen ist in Tabelle 2 aufgeführt. [58–60]

Tabelle 2: Verwendete Medikamente (alphabetisch sortiert)

Medikament	Wirkstoff	Abpackung	Hersteller	Dosis
Dobutamin Liquid Fresenius Infusionslösung	Dobutamin Hydrochlorid	250mg/50ml Durchstechflasche	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg	6,4 ± 2,5 µg/kg/min
Fentanyl	Fentanylcitrat	0,5mg/10ml Ampullen	ROTEXMEDICA GmbH, Trittau	20 µg/kg/h
Forene®	Isofluran 100%	250ml Flasche	AbbVie Deutschland GmbH&Co. KG, Ludwigshafen	0,5-1 Vol%
Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®	Heparin-Natrium	5.000 I.E./0,2ml Ampullen	Ratiopharm GmbH, Ulm	10.000 I.E./10ml NaCl Bolus
Heparin (25.000 I.E.)	Heparin-Natrium	25.000I.E./5ml	ROTEXMEDICA GmbH, Trittau	5.000 I.E./h
Kaliumchlorid 7,45%	Kaliumchlorid 7,45% Konzentrat	20ml Ampullen	B. Braun Melsungen AG, Melsungen	150 ml
Ketamid®	Ketamin Hydrochlorid 100mg/ml	50ml Durchstechflasche	WDT eG, Garbsen	20 mg/kgKG
Midazolam-hamel	Midazolam 2mg/ml	100mg/50ml Durchstechflasche	Hameln pharma plus GmbH, Hameln	1 mg/kgKG/h
Midazolam-ratiopharm®	Midazolam Hydrochlorid	15mg/3ml Ampullen	Ratiopharm GmbH, Ulm	0,5 mg/kgKG
Mg 10% Inresa	Magnesium-sulfatheptahydrat	1g/10ml Ampulle	Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg	2g
Pancuronium Inresa	Pancuronium-bromid	4mg/2ml Ampullen	Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg	0,2 mg/kg/h
Propofol® - Lipuro 1 %	Propofol	200mg/20ml Ampullen	B. Braun Melsungen AG, Melsungen	2-5 mg/kgKG
Stressnil™	Azaparon 40mg/ml	100ml Durchstechflasche	Lilly Deutschland GmbH, Abt. Elanco Animal Health; Bad Homburg	5 mg/kgKG
Verapamil-ratiopharm®	Verapamil-hydrochlorid	5mg/2ml	Ratiopharm GmbH, Ulm	5 ± 2 mg

2.3.2 Chirurgische Präparation

Um die Halsgefäße darzustellen, wurde eine mediane Inzision am Hals durchgeführt. Dann wurde median stumpf in die Tiefe präpariert. Jeweils links und rechts lateral der Trachea

wurden die Vaginae caroticae dargestellt und eröffnet, um auf beiden Seiten die Vena jugularis interna und die Arteria carotis communis anzuschlingen und nach distal zu ligieren. Dann wurden die angeschlungenen Gefäße inzidiert und jeweils eine Schleuse (Terumo Radifocus ® Introducer II) eingeführt, nach proximal vorgeschoben und durch Ligaturen fixiert. Für die Venen wurden 8-French Schleusen verwendet und für die Arterie eine 6-French Schleuse.

2.3.3 Instrumentierung

In Vorbereitung der Versuchsreihe wurden diverse Katheter, welche sonst üblicherweise für hämodynamische Messungen am Schwein genutzt werden, in einem Wasserbad im MRT auf Artefaktbildung getestet. Nur mit einem sehr dünnen Ballon-Katheter mit abgeschnittenem Ballon (Arrow Balloon Wedge-Pressure Catheter, Teleflex Inc USA) konnten artefaktfreie Bilder im MRT erreicht werden. [58–60]

Bei der Gruppe I wurden über die implantierten Schleusen ein Swan-Ganz Katheter in die Arteria pulmonalis und ein Druck-Volumenkatheter, auch Konduktanzkatheter genannt, in den linken Ventrikel eingebracht. Die Eichung der Volumensignale des Druck-Volumenkatheters erfolgte über das Herzzeitvolumen des Swan-Ganz Katheters und einer Bolusinjektion von 4 ml einer hypertonen Kochsalzlösung (NaCl 10%). Die erhobenen Messwerte wurden in einer hämodynamischen Maßeinheit (Millar MPVS, ADI LabChart) permanent aufgezeichnet und protokolliert. Nach Abschluss der Instrumentierung folgte eine 30 minütige Stabilisierungsphase und Erhebung von Kontrollwerten. [61]

Bei den Tieren der Gruppe II und Gruppe III wurden, wie oben beschrieben, zwei venöse und eine arterielle Schleuse implantiert. Durch die Schleuse in der linken Arteria carotis interna war ein arterieller Zugang gesichert. Über die venösen Zugänge in der linken und rechten Vena jugularis interna wurden je ein schwimmender Ballonkatheter mit abgetrennter Ballonspitze in den Koronarsinus und in das rechte Atrium eingebracht. Wegen des abgetrennten Ballons und der zusätzlich störenden Artefaktbildung im MRT durch die hämodynamische Beeinflussung wurde der zweite Katheter nicht bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben, sondern wurde im rechten Atrium platziert. Das Einführen der Katheter erfolgte zur Lagekontrolle unter radiologischer Durchleuchtung. Danach wurde ein Heparinbolus von 10 000 IE gegeben. [58–60]



Abbildung 4: Instrumentierung (bereits publiziert durch Faragli et. al.) [59]

2.3.4 Anästhesie

Die bereits oben beschriebene balancierte Anästhesie mit Isofluran, Midazolam, Fentanyl und Pancuronium wurde während des Versuches weitergeführt. Zur Vermeidung von möglichen Thromboembolien wurde zusätzlich zum oben genannten Heparinbolus eine kontinuierliche Antikoagulation durch einen Heparinperfusor mit 5000 IE/h durchgeführt. Außerdem wurde der Flüssigkeitshaushalt des Tieres über die Verabreichung von 10 ml/kg/h Vollelektrolytlösung (Sterofundin® ISO, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) ausgeglichen.

Es erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Tiere. Herzfrequenz und Rhythmus wurden über ein Elektrokardiogramm (EKG) mithilfe von Klebeelektroden abgeleitet, die Sauerstoffsättigung wurde mit einem Clip am Schwanz bzw. über arterielle BGAs kontrolliert. Zusätzlich wurde invasiv der arterielle Blutdruck (Precess 3160, InVivo, FL, USA) gemessen. Die orale Temperatur wurde über ein sublinguales Thermometer erfasst und die Körpertemperatur während der Instrumentierung durch eine Decke bzw. während der MRT-Messungen durch Belüftung und kalten Infusionen auf 38 °C gehalten [56].

Während der Zeit im MRT wurde die Beatmung mithilfe eines MRT-kompatiblen Beatmungsgeräts (Titus, Dräger Medical, Deutschland) durchgeführt. Die Atemgase wurden kontinuierlich kontrolliert (PM 8050 MRT, Dräger Medical, Deutschland). Da dieses Beatmungsgerät jedoch nur für 1,5 Tesla zugelassen war und die Messungen in einem 3-Tesla-MRT durchgeführt wurden, musste das Beatmungsgerät im Vorraum positioniert

werden und die Beatmung über einen drei Meter langen Beatmungsschlauch erfolgen. Auch die kontinuierliche Medikamentengabe zur Narkoseerhaltung erfolgte über drei Meter lange Leitungen. [58–60] Das Setting des Versuchsaufbaus wurde in den Abbildungen 4 bis 6 dargestellt.



Abbildung 5: Narkose (bereits publiziert durch Faragli et. al.) [59]



Abbildung 6: MRT-Messungen (bereits publiziert durch Faragli et. al.) [59]

2.3.5 Datenerhebung

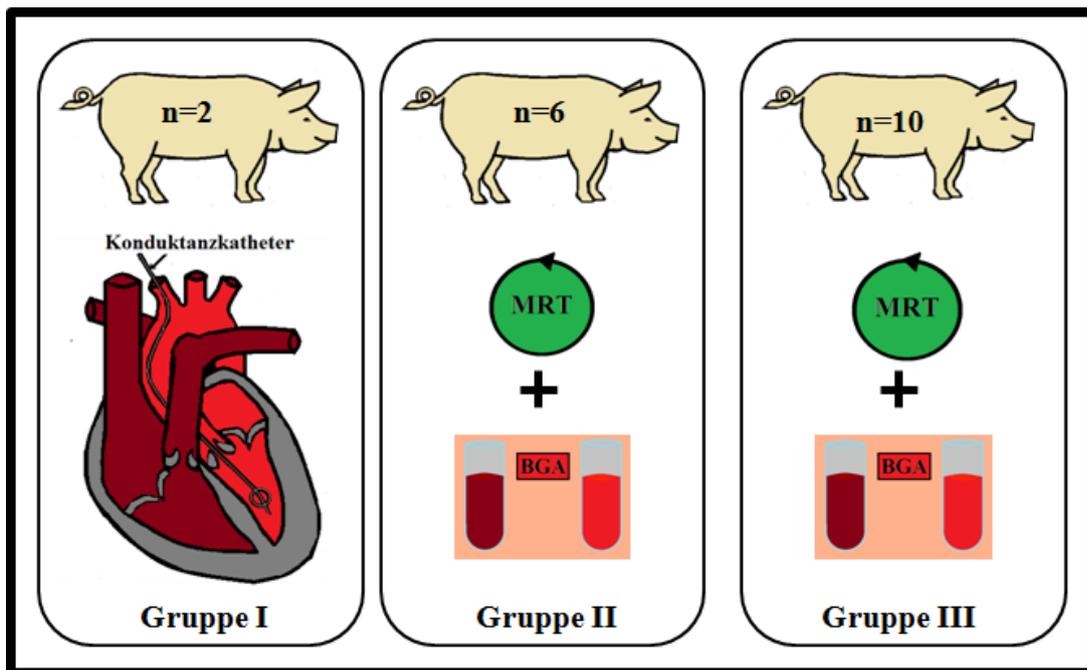


Abbildung 7: Datenerhebung bei den Gruppen I, II, III

In der Abbildung 7 werden die Prozesse der Datenerhebung der verschiedenen Versuchsgruppen zusammengefasst und veranschaulicht. Bei Gruppe I wurden der linksventrikuläre Druck, der Leitwert jeder Segmentelektrode und ein intrakardiales EKG kontinuierlich über einen linksventrikulären Konduktanzkatheter ermittelt. Die Aufzeichnung der Signale des Steuerungsgeräts erfolgte über einen Analog-Digital-Wandler (PowerLab 16/30, ADInstruments, USA) und der entsprechenden Software (LabChart 6.1.2, ADInstruments, USA). Mithilfe des verwendeten Swan-Ganz-Katheters in der Pulmonalarterie konnte nach dem Thermodilutionsprinzip das aktuelle Herzzeitvolumen gemessen werden (Vigilance® Monitor, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, US). Über die implantierten Schleusen in der Arteria carotis communis und in der Vena jugularis interna konnten durchgehend eine aortale und eine zentralvenöse Druckkurve aufgezeichnet (Datex® Cardiocap™ II, Datex-Ohmeda, Inc) und zur Bestimmung des mittleren aortalen Drucks (MAOP) und des zentralvenösen Drucks (ZVD) genutzt werden. Als Nebenzielgrößen wurden die Herzkreislaufparameter Herzfrequenz (HF), enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), enddiastolischer Volumenindex (EDVI), endsystolischer Volumenindex (ESVI) und der systolische und diastolische Blutdruck (RR_{sys}/RR_{dia}) bestimmt. Es wurden arterielle und gemischtvenöse Blutproben über die liegenden Katheter und Schleusen mithilfe von Einmalspritzen (Injekt® 2 ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) entnommen und mittels BGA (ABL 800 FLEX, Radiometer

Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark) folgende Parameter bestimmt: arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SaO_2 , SvO_2), Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), pH-Wert, Standardbikarbonatkonzentration (HCO_3^-), Base Excess (BE), Hämoglobin-, die Laktat- und die Glucosekonzentration. [61]

Bei den Gruppen II und III wurden keine Konduktanzmessungen und hämodynamische Messungen mittels Swan-Ganz-Katheters durchgeführt. Zum hämodynamischen Monitoring wurde eine nicht-invasive Blutdruckmessung durchgeführt und die Herzfrequenz mittels EKG gemessen. Über BGAs wurden die bei Gruppe I genannten Parameter sowohl aus Blutproben aus der Arterie, dem rechten Atrium und aus dem Koronarsinus bestimmt. Die MRT-Aufnahmen wurden mit einem 3-Tesla-MRT aufgenommen und mit entsprechender Software ausgewertet (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

2.3.6 Versuchsprotokoll

2.3.6.1 Etablierung der Instrumentierung und Dosierung

Mit der Gruppe I der Versuchsreihe wurden noch ohne Benutzung des MRTs die Verfahren der invasiven Messungen etabliert und die Medikamentengabe standardisiert, um die angestrebten hämodynamischen Zustände in den MRT-Untersuchungen der Gruppe II und III komplikationsfrei induzieren zu können. Nach der bereits beschriebenen Instrumentierung und Platzierung der Katheter in der Pulmonalarterie und dem Koronarsinus folgte eine 30 minütige Stabilisierungsphase mit Erhebung von Kontrollwerten. Anschließend wurde mit der Gabe von Dobutamin zur Steigerung des Herzzeitvolumens mit Zunahme der O_2 -Sättigung in der Pulmonalarterie begonnen. Die Zieldosis sollte eine Herzfrequenzsteigerung von 25% im Vergleich zu den Baselinewerten erzeugen. Bei Dobutamin handelt es sich um ein Enantiomergemisch. Dies ist ein Begriff aus der Stereochemie und bedeutet, dass Dobutamin ein Substanzgemisch ist, welches im Verhältnis 1:1 aus zwei verschiedenen chemischen Strukturen besteht. Die Moleküle dieser Enantiomere sind spiegelsymmetrisch aufgebaut [62] und wirken unterschiedlich an den Adrenorezeptoren. Die pharmakodynamische Aktivität des Dobutamin ergibt sich somit aus dem Zusammenspiel der einzelnen Eigenschaften seiner Stereoisomere. (-)-Dobutamin ist ein starker α_1 -Agonist und ein schwacher Antagonist an β_1 und β_2 . (+)-Dobutamin hingegen stimuliert vorwiegend die Adrenorezeptoren β_1 und β_2 und wirkt als schwacher Antagonist an α_1 . Daraus resultiert eine starke inotrope Wirkung und eine chronotrope Wirkung, sodass Dobutamin zu einer starken Zunahme der Kontraktilität und einer Tachykardie führt. Beide Effekte bewirken eine

Zunahme des HZV. [62–64] Es besteht eine gewisse Interspezies-Variabilität bezüglich der Sensitivität auf Dobutamin. So werden höhere Dosierungen an Dobutamin beim Menschen benötigt als bei Schweinen. [65–68] Als zweites Medikament wurde dann stufenweise Verapamil verabreicht, um eine Minderung des Herzzeitvolumens und somit eine Senkung der O₂-Sättigung in der Pulmonalarterie zu erreichen. Die Zieldosis sollte eine Senkung des Herzzeitvolumens von 25% im Vergleich zu den Baselinewerten erreichen. [59,60]

2.3.6.2 Entwicklung des Protokolls

Die Versuche der Gruppe II wurden mit den in Gruppe I gewonnenen Daten und Dosierungen durchgeführt. Nach der Präparation und Instrumentierung schlossen sich die Messungen im 3-Tesla-MRT an. Die Blut-T2-Messungen wurden in den Ventrikeln mit Hilfe von T2-Maps unter Verwendung verschiedener Inter-Echo-Pulsabstände gemessen ($\tau_{180} = 12,15,20,25$ ms). Ein multiparametrisches L-M-Modell wurde verwendet, um die Daten gemeinsam zu verarbeiten und somit die O₂-Sättigung im rechten Ventrikel abzuschätzen, wie unten im Detail beschrieben wird [38].

Zuerst wurden Baseline-Messungen (BL) im MRT durchgeführt. Zusätzlich wurde jeweils vor und nach der Messung invasiv über die liegenden Katheter je eine Blutprobe aus der Arteria carotis, dem rechten Atrium und dem Koronarsinus entnommen. Die arterielle und zentralvenöse Blutsauerstoffsättigung wurde an dem vor Ort verfügbaren BGA-Gerät (ABL 90 Flex, Radiometer Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark) analysiert. Die Ergebnisse vor und nach der Messung wurden gemittelt. Zusätzlich zu den oxymetrischen Werten wurden auch die metabolischen Parameter durch die BGA-Messungen kontrolliert.

Den Baseline-Messungen schlossen sich die Schritte der Hyper- und Hypoxämie an:

- I) **100% O₂**: Zuerst wurden die Tiere mit einem FiO₂ von annähernd 100% für 5 Minuten und weiter für die MRT-Messungen und die direkt darauf folgenden BGA-Proben beatmet. Nach einer Normalisierungsphase unter einer Beatmung mit einem Raumluft- O₂-Gemisch von 50% wurde die zweite Phase gestartet.
- II) **DOBU**: Diese bestand aus einer kontinuierlichen Gabe von Dobutamin mit $6,4 \pm 2,5$ µg/kg/min, um eine systemische Hyperperfusion zu erreichen. Die Dobutamin-Infusion wurde mit dem Ziel titriert, eine 25 prozentige Herzfrequenzsteigerung im Vergleich zu den Ausgangswerten zu erreichen. Nach der Stabilisierung der Herzfrequenz unter Dobutamin wurden die MRT-Messungen gestartet und anschließend sofort die BGA-Proben entnommen und analysiert.

- III) **VERA:** Ab dem dritten Schritt startete die Hypoxämiephase des Protokolls. Durch die Gabe von Verapamil als einzelne 2,5 mg Boli sollte eine 25 prozentige Senkung des Herzzeitvolumens und somit eine systemische Hypoperfusion erreicht werden. Darauf folgten die entsprechenden MRT- und BGA-Messungen.
- IV) **21% O₂:** Als letzte Intervention wurden die Tiere mit Raumluft beatmet bis der FiO₂-Wert bis auf 21% gefallen war. Dann starteten die letzten MRT- und BGA-Messungen.

Durch Optimierung der bestehenden Untersuchungsprotokolle und Überprüfung der Korrelation der Ergebnisse konnte die Grundlage für die Durchführung der Versuche der Gruppe III geschaffen werden.

2.3.6.3 Validierung des Protokolls

Die Versuche der Gruppe III (Hauptversuche) wurden anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt und dienen der Überprüfung des angefertigten Protokolls und der prospektiven Validierung der Methode. Nach Abschluss des Versuches wurden die Tiere in Narkose durch eine Überdosis Kaliumchlorid (100mVal) getötet. Eine Übersicht des gesamten Versuchsprotokolls ist in Abbildung 8 dargestellt.

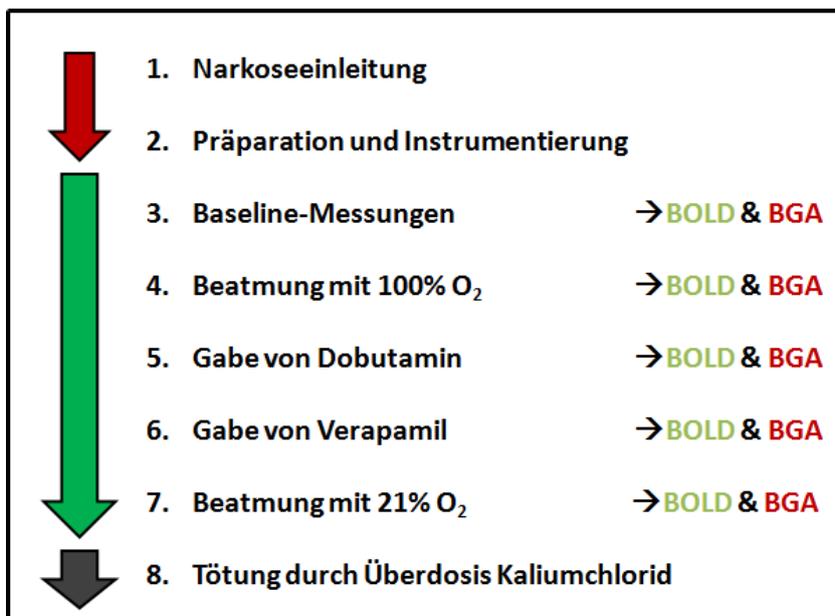


Abbildung 8: Versuchsprotokoll

2.3.7 MRT-Bilderfassung

Alle CMR-Bilder wurden in Rückenlage mit einem 3 Tesla (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) MRT-Scanner mit einem anterioren und dem eingebauten posterioren Spulenelement aufgenommen, wobei je nach Anatomie bis zu 30 Spulenelemente zum Einsatz kamen. Alle Tiere wurden mit einem identischen umfassenden Bildgebungsprotokoll gescannt. Das Studienprotokoll beinhaltete erste Aufnahmen zur Bestimmung der kardialen Bildgebungsebenen. Die Aufnahmen des Cine wurden mittels einer EKG-gesteuerten sogenannten Steady-State-Sequenz mit genulltem Gradientenintegral (balanced steady state free procession, bSSFP) in drei linksventrikulären Langachsebenen (Zweikammer-, Dreikammer- und Vierkammerebene) aufgenommen. Die ventrikulären Zwei- und Vierkammerebenen wurden zur Planung eines Satzes von kurzachsigen Schnitten verwendet, die den gesamten linken Ventrikels (LV) abdecken. Folgende Bildgebungsparameter wurden verwendet: Wiederholungszeit (TR) = 2,9 ms, Echozeit (TE) = 1,45 ms, Flipwinkel = 45 °, gemessene Voxelgröße = $1,9 \times 1,9 \times 8,0 \text{ mm}^3$, rekonstruierte Voxelgröße $1,0 \times 1,0 \times 8 \text{ mm}^3$ und 40 Herzphasen. [58–60]

In der nachfolgenden MR-gestützten O₂-Messung wurden bei jedem Messschritt vier T2-Maps in einer einzigen Kurzachsendarstellung, die sowohl den rechten als auch den linken Ventrikel umfasst, auf verschiedenen τ_{180} (12, 15, 20 und 25 ms) aufgenommen. Hierbei wurden adiabatische Refokussierungspulse verwendet, welche eine gewisse Unempfindlichkeit gegenüber Verzerrungen des Magnetfeldes aufweisen, welche bei hohen Feldstärken (3 Tesla) insbesondere in der kardialen Bildgebung auftreten können. Die Bilder wurden in der Spätsystole aufgenommen, um einen turbulenten Fluss während der diastolischen Füllung zu vermeiden. Alle Bilder wurden während der freien Atmung aufgenommen, da sich die atmungsinduzierte Verschiebung des Herzens bei diesen Tieren als sehr gering erwies. Die Bildparameter waren wie folgt: minimales Aufnahmeintervall (Zeit zwischen T2 vorbereiteten Bildaufnahmen) = 5000 ms (7-14 Herzzyklen je nach Herzfrequenz gewählt, um eine adäquate T1-Erholung zu gewährleisten), 3 Signalmittelwerte (wobei jeder Mittelwert in einer einzigen Aufnahme erfasst wurde und eine Restkorrektur der einzelnen Mittelwerte vorgenommen wurde), Aufnahmedauer = 95ms, parallele Bildbeschleunigung SENSE = 2, Gesichtsfeld = $400 \times 368 \text{ mm}$, Matrixgröße = 128×118 , erfasste räumliche Auflösung = $3.0 \times 3.0 \times 10 \text{ mm}$, rekonstruierte Voxelgröße = $1.34 \times 1.34 \times 10 \text{ mm}$, Flip-Winkel = 45°, TR/TE = 1.9 ms/0.94 ms, Bandbreite = 1182 Hz/Pixel.

Die Kombination aus Parallelbeschleunigung und mehrfacher Mittelwertbildung wurde gewählt, um die endsystolische Aufnahmezeit kurz zu halten, das Signal-Rausch-Verhältnis

(SNR) zu erhalten und eine Korrektur der Restbewegung zwischen den Mittelwerten zu ermöglichen. Die Aufnahmezeit jeder Karte betrug etwa 40 bis 50 s.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Bildanalyse und Datenanpassung

Die Analyse des CMR-Datensatzes, insbesondere der exponentielle Fit zur Bestimmung der T2-Karten und des Exports der T2-Daten wurde mit einem Plugin für OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) durchgeführt, welches zu diesem Zweck entwickelt wurde. Die T2-Werte von arteriellem und venösem Blut wurden durch manuelles Zeichnen von Konturen um das Lumen des rechtsventrikulären (venösen) und linksventrikulären (arteriellen) Blutpools in jeder der vier T2-Karten gemessen, die bei jedem der Messschritte erfasst wurden. Die T2-Werte, zusammen mit ihrer Variation über verschiedene τ_{180} Zeiten, wurden automatisch exportiert. Die Abschätzung der O₂-Sättigung im rechten Ventrikel erfolgte auf der Grundlage eines multiparametrischen L-M-Modells nach Varghese [38] gemäß der folgenden Gleichung:

Formel 3: Luz-Meiboom-Modell nach Varghese

$$\frac{1}{T_{2b}} = \frac{1}{T_{20}} + (\text{Hct}) \times (1 - \text{Hkt})\tau_{\text{ex}} \times \left[\left(1 - \frac{\% \text{ScvO}_2}{100} \right) \alpha \omega_0 \right]^2 \times \left(1 - \frac{2\tau_{\text{ex}}}{\tau_{180}} \tanh \frac{\tau_{180}}{2\tau_{\text{ex}}} \right)$$

Dabei ist T_{2b} die Relaxationszeit des venösen Blutes, T_{20} die des voll oxygenierten Blutes, Hkt der Hämatokrit, τ_{ex} die Wasser-Protonen-Austauschzeit zwischen Erythrozyten und Plasma, α ein dimensionsloser Faktor in Abhängigkeit vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins, ω_0 die Protonenresonanzfrequenz ($128 \cdot 10^6 \cdot 2\pi$ rad/sec für einen 3 T-Scanner). Ein nicht-linearer Fit über die kleinste quadratische Abweichung (non-linear least squares fit, NLLS) wurde in der Programmiersprache Python (Python Software Foundation, <https://www.python.org/>) durchgeführt und T2-Zeiten, Hämatokrit und arterielle O₂-Sättigung gemeinsam verarbeitet. Hinsichtlich der drei unbekannt Parameter in der Gleichung (α , τ_{ex} und T_{20}) haben wir die folgenden, aus der Literatur abgeleiteten und durch einen Trainingssatz von Messungen an zwei Tieren bestätigten Werte zugewiesen [38]: α 0,92 ppm, τ_{ex} 1,5 ms und T_{20} 350 ms. Darüber hinaus führten wir getrennt voneinander die gleiche Anpassung durch. Dabei wiesen wir den unbekannt Parametern Einschränkungen zu, sodass der Algorithmus für jeden Parameter in einem bestimmten Wertebereich den wahrscheinlichsten Wert zurückgab. Die Ergebnisse dieser zweiten Anpassung wurden genauso wie die der ersten durchgeführt und sind daher der Einfachheit halber nicht im

Manuskript dargestellt. Zum Vergleich wurde zusätzlich die O₂-Sättigung im rechten Ventrikel mit Hilfe des Kalibrierungsfaktors Kappa der vereinfachten Formel des L-M-Modells [42] berechnet:

Formel 2: vereinfachtes L-M-Modell nach Wright

$$\frac{1}{T_{2b}} = \frac{1}{T_{2o}} + K \left[\left(1 - \frac{\%ScvO_2}{100} \right) \right]^2$$

Die jeweils berechneten Ergebnisse der nicht-invasiven Messung wurden dann verglichen mit den Werten der invasiv ermittelten ScvO₂.

2.4.2 Statistische Datenauswertung

Für die Darstellung der Ergebnisse wurde der Mittelwert mit der Standardabweichung (MW ± SD) angegeben. Für die Verarbeitung und Analyse der Daten wurde mit Microsoft Excel (Version 12.0, Microsoft, Redmond, Washington), Sigmapstat (Version 4.0, Systat Software Inc, San Jose, Kalifornien) und SPSS (Version 23.0, IBM, Armonk, New York) gearbeitet.

Die Daten der Gruppe II wurden mittels Shapiro-Wilks-Test auf ihre Normalverteilung überprüft und durch eine einfaktorische ANOVA mit Messwiederholung und dem Bonferroni Post-hoc-Test analysiert.

Zur Überprüfung der Kernhypothese wurden die Daten der Hauptversuche (Gruppe III) statistisch ausgewertet. Die hämodynamischen Daten der Protokollschritte BL, DOBU und VERA und die BGA-Ergebnisse des gesamten Protokolls wurden durch eine einfaktorische ANOVA mit Messwiederholung analysiert und Post-hoc-Tests mit dem Bonferroni-Test durchgeführt. Die Sphärizität wurde mittels des Mauchly-Tests geprüft und bei signifikanten Ergebnissen die Greenhouse-Geisser-Korrektur verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0.05 wurde als signifikant angesehen. Die Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilks-Test nachgewiesen und nicht normalverteilte Variablen gekennzeichnet. Für die statistische Auswertung der T2-Zeiten wurde eine zweifaktorische ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Das weitere Vorgehen entsprach dem bereits beschriebenen Prozedere der einfaktorischen ANOVA. Für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit der BGAs wurde der Variationskoeffizient berechnet. Die Korrelation zwischen der im MRT gemessenen und der invasiv gemessenen O₂-Sättigung wurde durch eine lineare Regressionsanalyse bewertet und die Grenzen der Übereinstimmung und der systematischen Verzerrung durch die Bland-Altman-Analyse bewertet. Um die Reliabilität der gewählten Methoden zu beurteilen, wurde

die Inter- und Intraobservervariabilität untersucht. Hierfür wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) bestimmt und $> 0,7$ als exzellent bewertet.

2.5 Klinische Pilotstudie

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die sich einer klinisch indizierten RHC ohne MR-Kontraindikationen unterziehen mussten. Die teilnehmenden Patienten wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin (Deutschland) stationär behandelt. Patienten, die 18 Jahre oder älter waren, konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie einer kardialen MRT-Untersuchung am selben Tag der geplanten RHC zustimmten.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten eine hämodynamische Instabilität (systolischer Blutdruck <90 mmHg, inotrope oder mechanische Kreislaufunterstützung) und supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, die die Qualität des Scans beeinträchtigen könnten. Außerdem führten ein zuvor beschriebener rechtsventrikulärer Thrombus sowie eine akute Beeinträchtigung der Atmung zwischen RHC und MRT-Untersuchung, die eine Sauerstoffgabe erforderlich machte, zum Ausschluss. Initial wurden fünfzehn erwachsene Patienten in die Studie aufgenommen, wovon vier Patienten ausgeschlossen werden mussten, weil sie nicht an beiden Untersuchungen teilnahmen.

Eine Übersicht über das Versuchsprotokoll ist in Abbildung 9 dargestellt. Die MRT-Untersuchung und die RHC erfolgten innerhalb von 24 Stunden. Während der invasiven RHC wurden bei jedem Patienten drei Blutproben aus dem rechten Vorhof und Ventrikel über einen Swan-Ganz-Katheter entnommen und die resultierenden Hämatokrit- und ScVO₂-Daten gemittelt. Ergänzend zur MRT-Untersuchung erfolgte eine peripher venöse BGA.

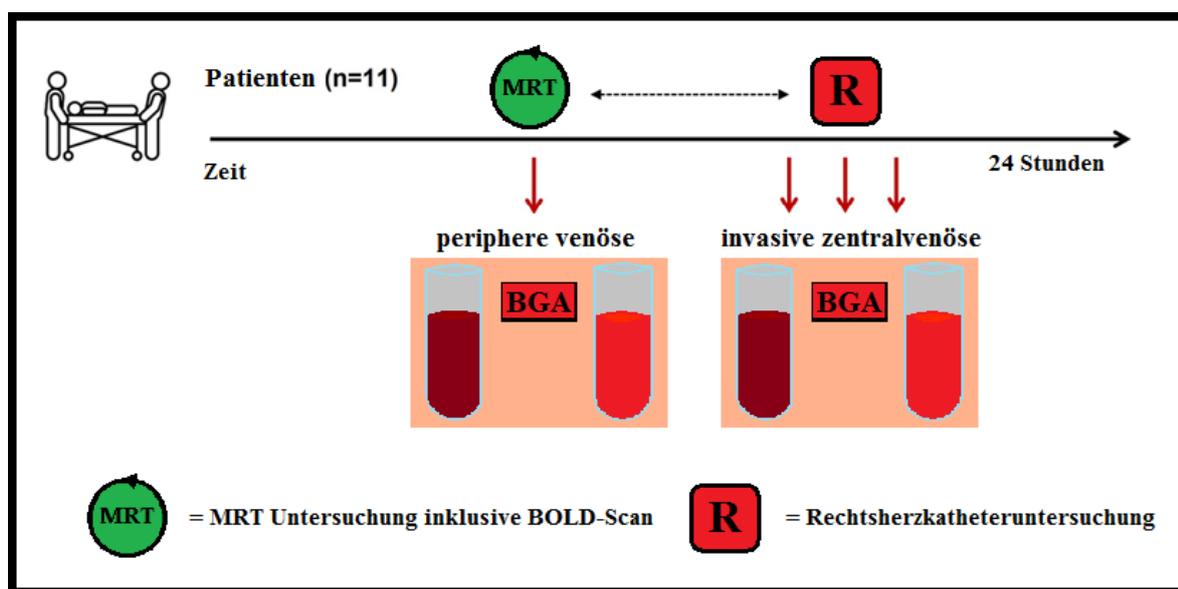


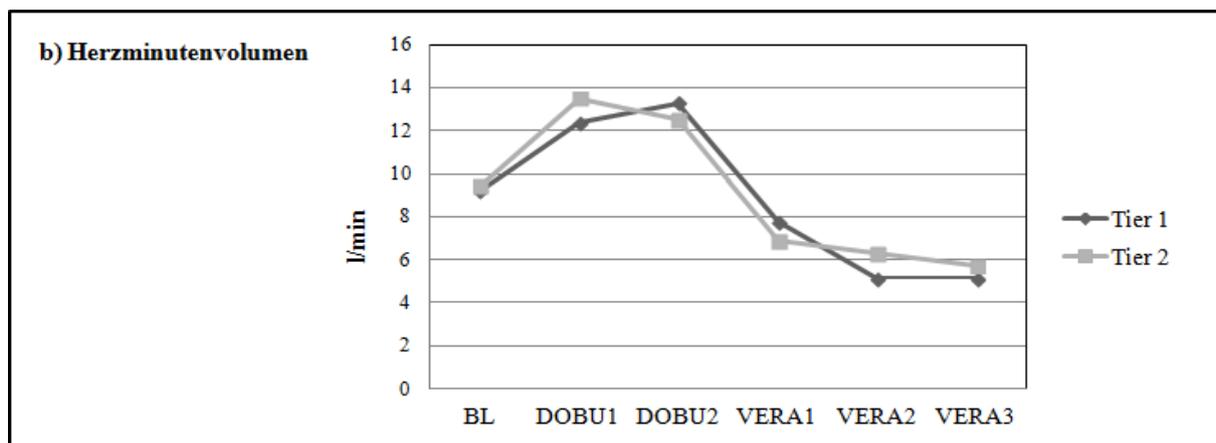
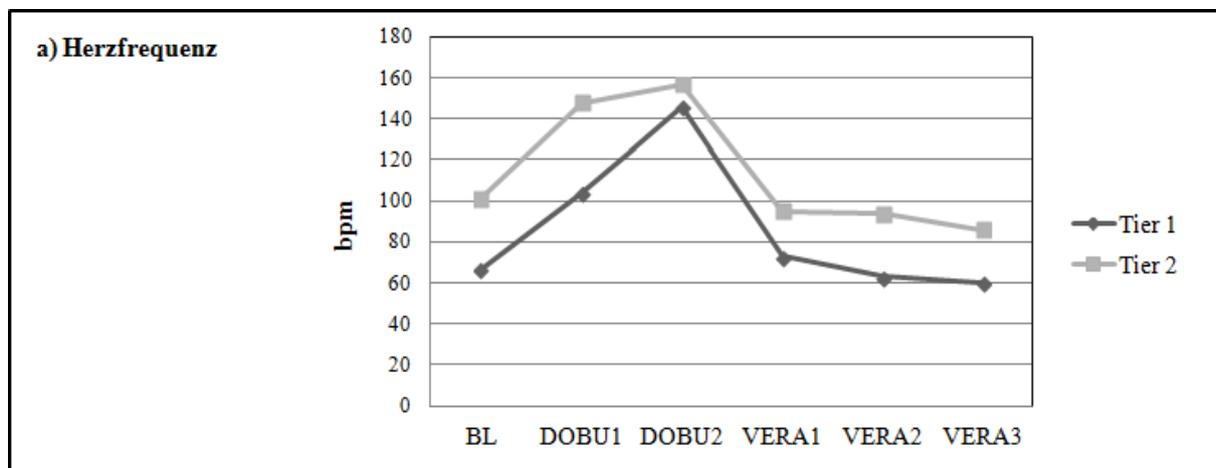
Abbildung 9: Versuchsprotokoll der klinischen Pilotstudie

3 Ergebnisse

3.1 Präklinische Pilotversuche

3.1.1 Gruppe I

Die Gruppe I bestand aus zwei Tieren mit einem Gewicht von 60 bzw. 68 kg. Die hämodynamischen Veränderungen während der Protokollschritte BL, DOBU und VERA wurden in der Abbildung 10 dargestellt. Die Dosierungsschritte bei den beiden Tieren wurden nicht einheitlich gewählt, um eine vielfältigere Reaktionsbreite zu erreichen. Beurteilt wurden der Anstieg der Herzfrequenz (HF) durch Dobutamin und der Abfall des Herzminutenvolumens (HMV) durch Verapamil. Der Verlauf des Maximums der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) wurde ergänzend mitbetrachtet. Zusammenfassend ließen sich während der stufenweise ansteigenden Dobutamingabe eine deutliche HF-Steigerung und ein starker Anstieg des dp/dt_{max} erkennen. Nach der ersten Verapamilgabe kam es zum signifikanten Abfall von dp/dt_{max} und der HF. Bei der Beobachtung der Kurven des HMVs und des mittleren aortalen Drucks (MAOP) fiel auf, dass sie diesen Trend teilweise auch folgten, aber die Kurven deutlich flacher verliefen.



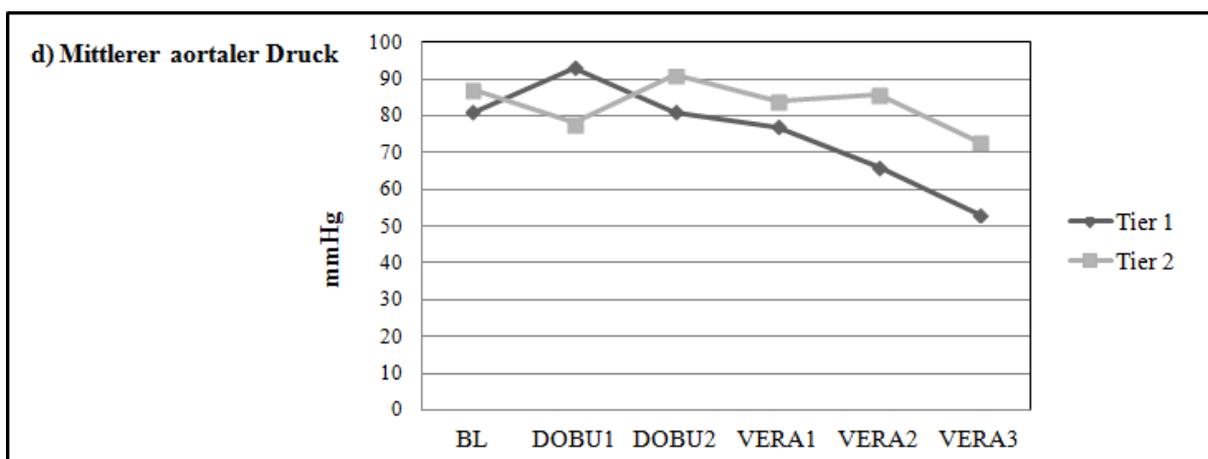
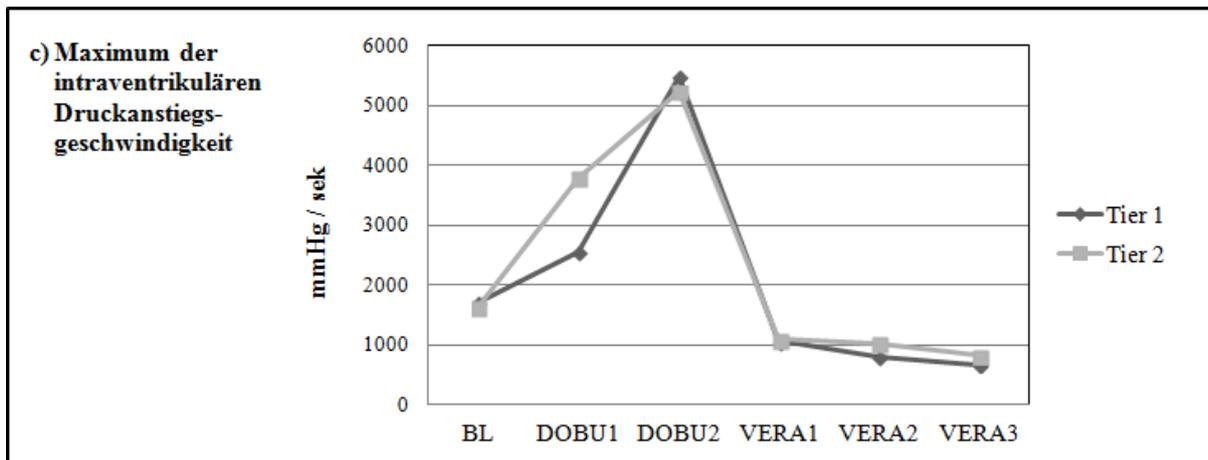


Abbildung 10: Hämodynamik der Pilottiere

Tier 1:

DOBU 1: 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, DOBU 2: 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, VERA 1: 4 mg, VERA 2: 6 mg, VERA 3: 11 mg

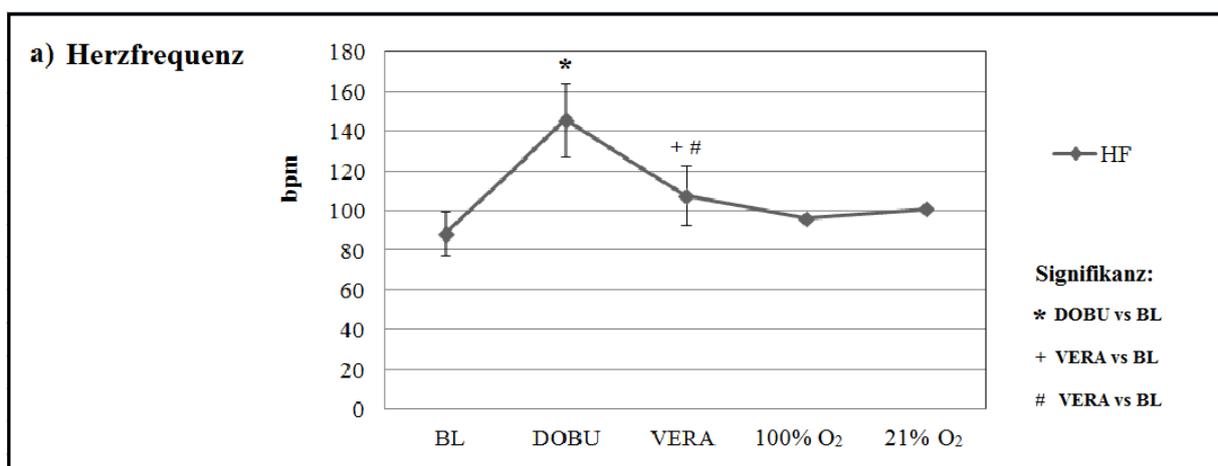
Tier 2:

DOBU 1: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, DOBU 2: 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, VERA 1: 6 mg, VERA 2: 4 mg, VERA 3: 5 mg

Als Ergebnisse der Versuchsgruppe I wurden die erforderlichen Dosierungen von Dobutamin und Verapamil ermittelt. Um mindestens eine 25 prozentige Steigerung der Herzfrequenz zu erreichen, war bereits die erste Dosierungsstufe von Dobutamin ausreichend von 5 bis 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Um mindestens eine 25 prozentige Senkung des Herzminutenvolumens im Vergleich zu den Baseline-Messungen zu erzielen, war bei den Pilotversuchen eine Bolusgabe von 4 mg von Verapamil nicht ausreichend, sondern es war eine Dosierung von 6 mg nötig. Für die Versuche der Gruppe II und III wurden anhand dieser Ergebnisse Dobutamin und Verapamil vorsichtig auftitriert und anhand des kontinuierlichen Monitorings der Herzfrequenz und der MRT-Messungen des HMVs kontrolliert.

3.1.2 Gruppe II

Das Gewicht der sechs Tiere der Gruppe II betrug $57,9 \pm 14$ kg. Die hämodynamischen Veränderungen während der Schritte BL, DOBU, VERA und 100% O₂ und 21% O₂ wurden in der Abbildung 11 dargestellt und anschließend in Tabelle 3 die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zusammengefasst. Die signifikanten Ergebnisse des Post Hoc Bonferroni Test wurden fett hervorgehoben. Da in dieser Versuchsgruppe das Protokoll angepasst wurde, ergaben sich nicht bei jedem Tier Werte für jeden Protokollschritt. Die Schritte 100% O₂ und 21% O₂ wurden nur beim sechsten Versuch durchgeführt, sodass jeweils nur ein Wert dafür ermittelt wurde mit einer Standardabweichung von null. Die Sättigung im rechten Vorhof (RA) wurde nur beim ersten und sechsten Versuch ermittelt, sodass jeweils nur zwei Werte vorlagen. Aufgrund der unzureichenden Stichprobengröße wurde für diese Parameter keine statistische Auswertung vorgenommen, sondern nur der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Man sah während der Dobutamingabe einen signifikanten Anstieg der HF und der Sättigung im Sinus coronarius (SC). Auch ein deutlicher Anstieg der Sättigung im RA war zu verzeichnen. Unter Verapamil sanken die HF und die Sättigung im SC signifikant. Auch der mittlere aortale Druck (MAOP) und die Sättigung im RA fielen deutlich. Eine Beatmung mit 100% O₂ führte zu einer Normalisierung des MAOP und der Sättigungen. Unter der Beatmung mit 21% O₂ kam es zu einem deutlichen Abfall der Sättigungen im SC und RA und erstmals auch zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung.



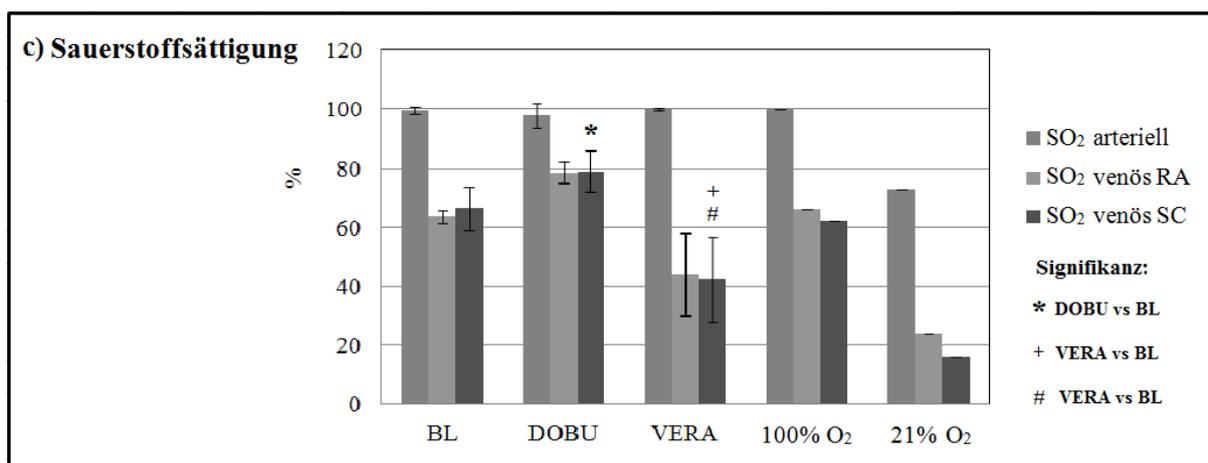
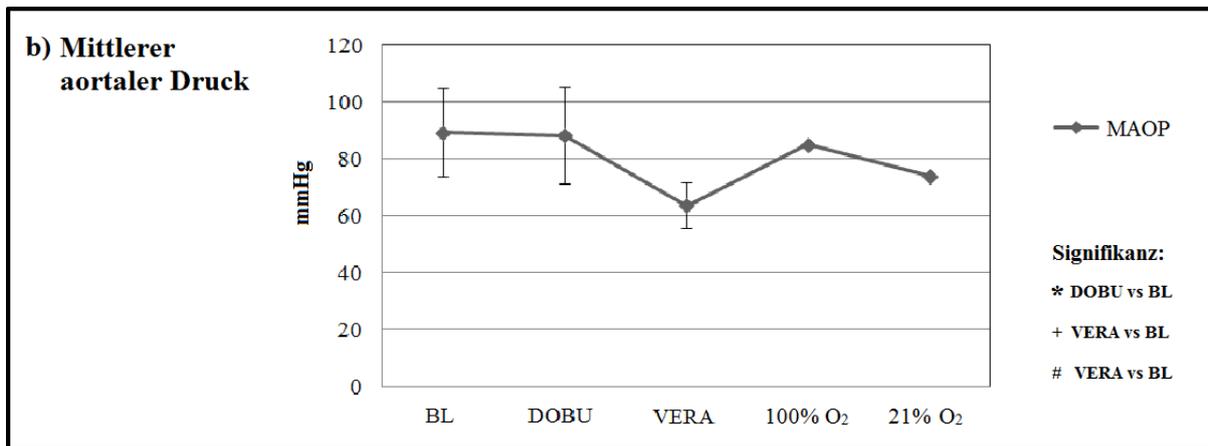


Abbildung 11: Hämodynamik und Sauerstoffsättigung der Gruppe II

Tabelle 3: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der Hämodynamik und Sauerstoffsättigung

	Innersubjekteffekte und Signifikanz	DOBU vs. BL (*)	VERA vs. BL (+)	VERA vs. DOBU (#)
HF	F (2,5) = 26,7 ; p < 0,001	p = 0,005	p = 0,023	p = 0,027
MAOP	F (2,5) = 8,9 ; p = 0,006	p = 1,0	p = 0,086	p = 0,066
SO ₂ arteriell	F (2,5) = 0,98 ; p = 0,370	p = 1,0	p = 1,0	p = 0,957
SO ₂ SC	F (2,5) = 37,7 ; p < 0,001	p = 0,005	p = 0,016	p = 0,002

Bei den Versuchen der Gruppe II wurden mehrere MRT-Sequenzen getestet und angepasst. Zum Beispiel der Messzeitpunkt der BOLD-Messungen angepasst. Da die BOLD-Messungen störanfällig für Strömungsartefakte waren, war es entscheidend, die Messung in der Phase der Herzaktion ohne Blutstrom auszuführen. Diese „Ruhephase“ entsteht beim menschlichen Herz in der zweiten Hälfte der Diastole [69,70]. In den initialen Messungen zeigte sich durch Analyse des Flusses (Q-Flow Analysis, Philips Healthcare, Niederlande), dass beim Herzen

von Schweinen eine solche strömungsarme Phase endsystolisch stattfindet, sodass die MRT-Messungen daran angepasst wurden. Eine Gegenüberstellung von Systole und Diastole bei Schweinen wurde in Abbildung 12 dargestellt. Das Ergebnis dieser Versuchsgruppe war die Etablierung des Protokolls für die standardisierte Durchführung der Versuche der Gruppe III.

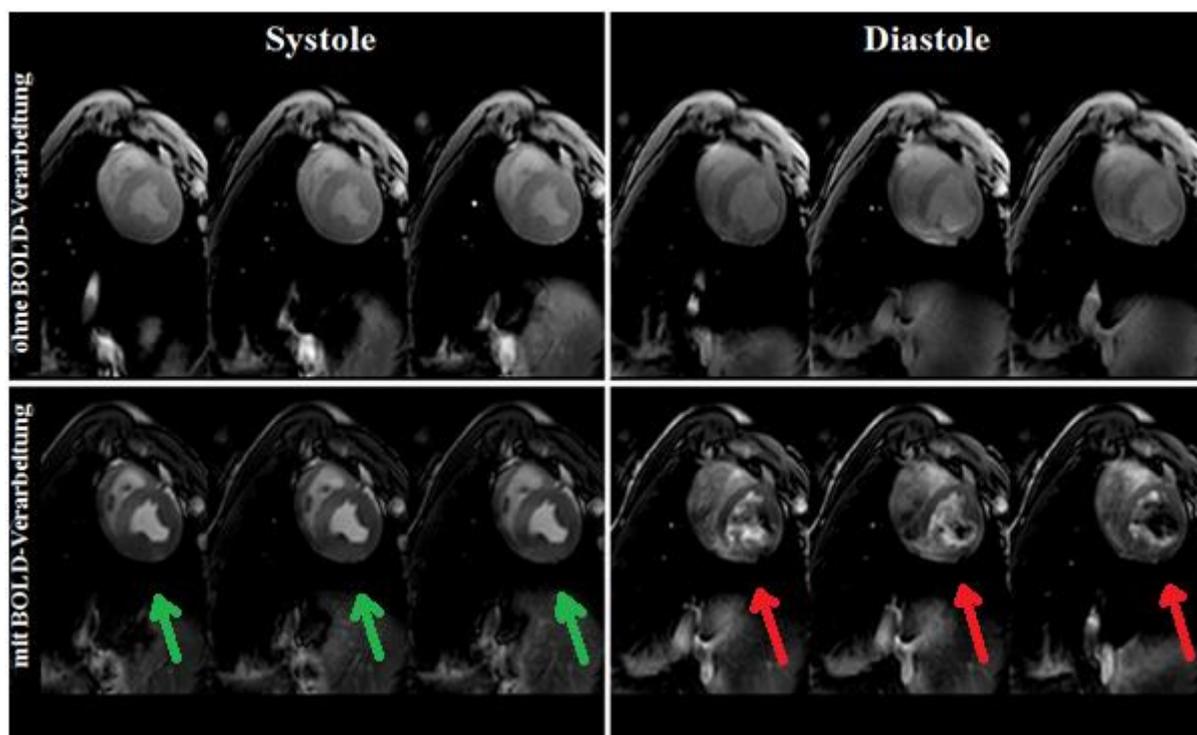


Abbildung 12: Darstellung der Strömungsartefakte (während der Diastole im Vergleich zur Systole jeweils mit und ohne Anwendung der BOLD-Messung)

3.2 Hauptversuche

3.2.1 Charakteristika der Baseline-Messungen

In Tabelle 4 wurden Eigenschaften der Versuchstiere und ihrer Herzen zusammengefasst. Diese Daten wurden während der BL-Messungen mit dem MRT erfasst.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika

Parameter	Mittelwerte \pm SD (n=10)
Gewicht [kg]	53 \pm 9
Körperoberfläche (KOF) [m ²]	2,5 \pm 0,4
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) [mm]	48 \pm 4
Dicke des interventrikulären Septums (IVS) [mm]	9 \pm 1
Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPW) [mm]	8 \pm 1
Linksventrikuläre Masse [g]	85 \pm 18

3.2.2 Systemische Hämodynamik

Die systemische Hämodynamik veränderte sich während der Protokollschritte. Die während BL, DOBU und VERA gewonnenen Daten, wurden in Tabelle 5 zusammengefasst. Unter der Gabe von Dobutamin, in der in Gruppe I ermittelten Dosierung ($6,4 \pm 2,5 \mu\text{g/kg/min}$), stiegen die Herzfrequenz, der systolische Aortendruck (AOPsys), das HZV, der Herzindex (HI) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) signifikant an. Eine deutliche Abnahme war hingegen bei den Werten des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) bzw. des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) und des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) zu verzeichnen. Unter Verapamil ließ sich beobachten, dass die HF, sowohl der AOPsys als auch der AOPdia, das HZV, der HI, die LVEF und das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) signifikant abfielen. LVEDV und LVESV sowie der SVR wiederum stiegen an. Ergänzend wurden in Tabelle 6 die Ergebnisse der statistischen Auswertung zusammengefasst. In Abbildung 13 wurden das ESV und EDV während BL, DOBU und VERA dargestellt.

Tabelle 5: Systemische Hämodynamik

	Baseline	Dobutamin	Verapamil
HF [bpm]	106 ± 14	145 ± 12	91 ± 12
AOPsys [mmHg]	106 ± 8	128 ± 16	93 ± 15
AOPdia [mmHg]	75 ± 10	70 ± 21	59 ± 9
MAOP [mmHg]	89 ± 9	90 ± 20	70 ± 10
HZV [l/min]	6,4 ± 1,3	8,9 ± 1,9	3,8 ± 1,2
HI [l/min/m ²]	2,5 ± 0,2	3,5 ± 0,4 [!]	1,5 ± 0,4
LVEF [%]	57 ± 6	73 ± 6	37 ± 8
LVEDV [ml]	106 ± 21	84 ± 19	113 ± 25
LVESV [ml]	45 ± 8	22 ± 7	71 ± 16
LVSV [ml]	62 ± 17	62 ± 16	34 ± 21
SVR [mmHg x min/l]	14,6 ± 3,8 [!]	10,6 ± 3,6	21,1 ± 9,4 [!]

[!] nicht normalverteilt nach Shapiro-Wilks-Test

Tabelle 6: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und p-Werte der Post hoc Bonferroni Tests der hämodynamischen Veränderungen

	Innersubjekteffekte und Signifikanz	DOBU vs. BL	VERA vs. BL	VERA vs. DOBU
HF	$F(2,7) = 82,4$; $p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,053$	$p < 0,001$
AOP_{sys}	$F(2,7) = 18,6$; $p = 0,002$	$p = 0,014$	$p = 0,022$	$p = 0,008$
AOP_{dia}	$F(2,7) = 5,4$; $p = 0,018$	$p = 1,0$	$p = 0,011$	$p = 0,155$
MAOP	$F(2,7) = 11,1$; $p = 0,001$	$p = 1,0$	$p = 0,009$	$p = 0,014$
HZV	$F(2,7) = 92,0$; $p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HI	$F(2,7) = 181,9$; $p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
LVEF	$F(2,7) = 150,5$; $p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
LVEDV	$F(2,7) = 32,2$; $p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,237$	$p = 0,001$
LVESV	$F(2,7) = 94,9$; $p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
LV SV	$F(2,7) = 21,1$; $p < 0,001$	$p = 1,0$	$p = 0,007$	$p = 0,003$
SVR	$F(2,7) = 6,3$; $p = 0,038$	$p = 0,002$	$p = 0,406$	$p = 0,054$

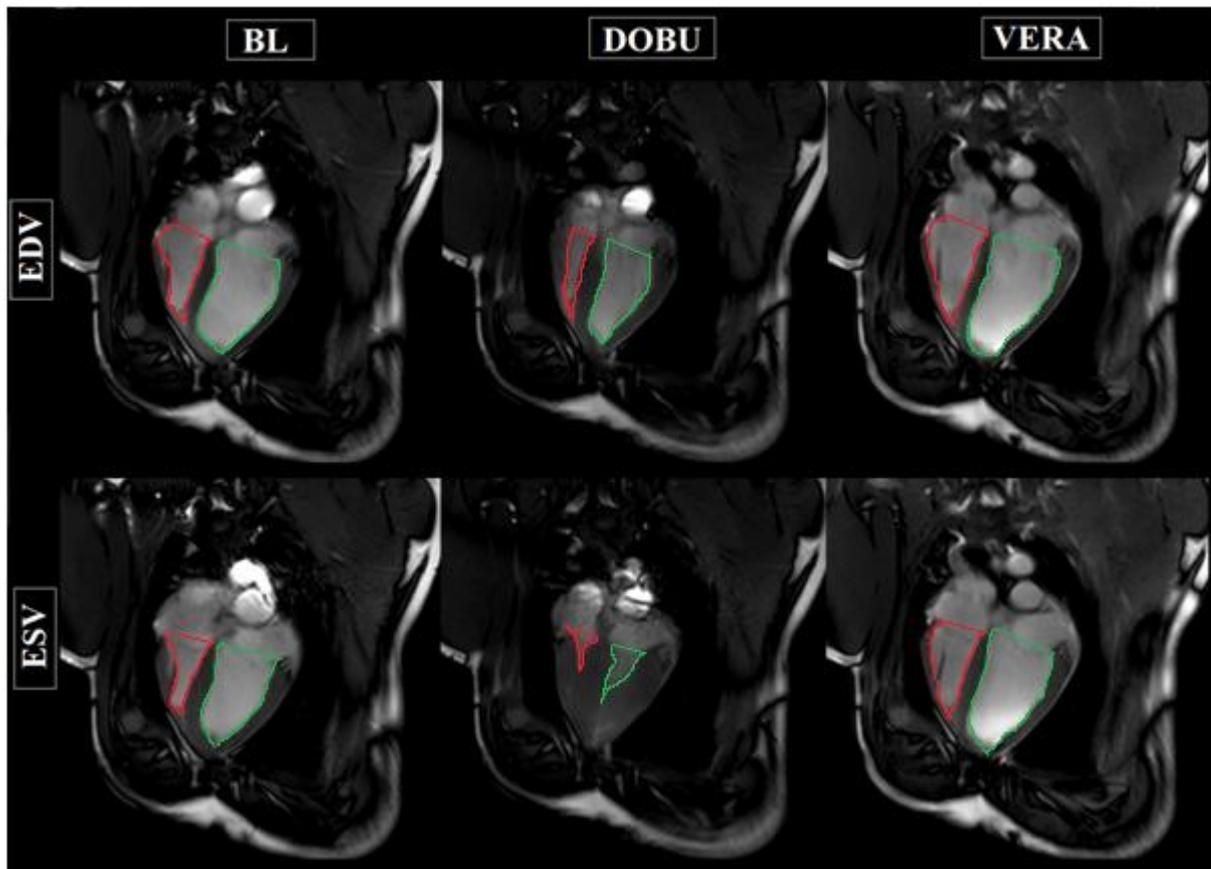


Abbildung 13: Vergleich der intraventrikulären Volumina während BL, DOBU, VERA

3.2.3 Rechtsventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion

Bei der Betrachtung der Volumina des rechten Ventrikels (RV) fiel auf, dass sowohl das endsystolische Volumen (RVESV) als auch das enddiastolische Volumen (RVEDV) unter Dobutamin sich verringerte und unter Verapamil anstieg. Somit stieg auch die Ejektionsfraktion (RVEF) unter Dobutamin und sank unter Verapamil.

Tabelle 7: Hämodynamik des rechten Ventrikels

	Baseline	Dobutamin	Verapamil
RVEDV [ml]	84 ± 20	70 ± 27	72 ± 27
RVESV [ml]	39 ± 7	30 ± 18	58 ± 16
RVEF [%]	52 ± 7	57 ± 16 [!]	27 ± 14

[!] nicht normalverteilt nach Shapiro-Wilks-Test

Tabelle 8: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und p-Werte der Post hoc Bonferroni Tests des rechten Ventrikels

	Innersubjekteffekte und Signifikanz	DOBU vs. BL	VERA vs. BL	VERA vs. DOBU
RVEDV	F (2,7) = 2,2 ; p = 0,149	p = 0,030	p = 1,0	p = 1,0
RVESV	F (2,7) = 16,4 ; p = 0,003	p = 0,002	p = 0,68	p = 0,008
RVEF	F (2,7) = 18,9 ; p < 0,001	p = 0,311	p = 0,008	p = 0,004

3.2.4 Blutgasanalysen

Die Ergebnisse der BGAs des gesamten Protokolls wurden in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Werte für Hb und Hkt waren im Verlauf der Protokollschritte leicht sinkend. Der pH-Wert und die Laktatkonzentration als Stoffwechselfparameter waren stabil. Auch der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) als Beatmungsparameter blieb im Verlauf stabil. Die statistische Auswertung wurde in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9: Blutbild und Blutgasanalyse der entnommenen Blutproben

Parameter	Baseline	100 % O ₂	Dobutamin	Verapamil	21% O ₂
Hb [g/dl]	9,4 ± 1	9,0 ± 1 [!]	9,5 ± 1	8,7 ± 1	8,3 ± 1
Hkt [%]	29,2 ± 2	27,9 ± 2 [!]	29,4 ± 3	26,6 ± 3	24,9 ± 3
pH	7,45 ± 0,04	7,47 ± 0,04 [!]	7,41 ± 0,07	7,43 ± 0,07 [!]	7,42 ± 0,06
pCO ₂ [mmHg]	44,8 ± 4,3	43,3 ± 3,8 [!]	48,1 ± 4,8	42,9 ± 2,7 [!]	47,0 ± 4,3
Laktat [mg/dl]	8,0 ± 2,3	7,9 ± 2,2	6,5 ± 2,1	7,6 ± 2,8	7,5 ± 2,8 [!]

[!] nicht normalverteilt nach Shapiro-Wilks-Test

Tabelle 10: Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der BGAs

	Innersubjekteffekte und Signifikanz	100% O ₂ vs. BL	DOBU vs. BL	VERA vs. BL	21% O ₂ vs. BL
Hb	F (4,7) = 6,4 ; p = 0,001	p = 0,663	p = 1,0	p = 1,0	p = 0,298
Hkt	F (4,7) = 11,9 ; p = 0,001	p = 0,054	p = 1,0	p = 0,502	p = 0,008
pH	F (4,7) = 4,5 ; p = 0,006	p = 0,755	p = 0,321	p = 1,0	p = 1,0
pCO ₂	F (4,7) = 2,7 ; p = 0,047	p = 1,0	p = 0,334	p = 1,0	p = 1,0
Laktat	F (4,7) = 0,7 ; p = 0,623	p = 1,0	p = 0,933	p = 1,0	p = 1,0

Der Verlauf der Sauerstoffsättigung ist in Abbildung 14 dargestellt. Die arterielle O₂-Sättigung blieb während des gesamten Experiments konstant bei 100%, nur während des letzten Protokollschriffs (21% O₂) nahm sie signifikant ab. Der Ausgangswert der ScvO₂ stieg während der Hyperämie signifikant an, wohingegen er während der Hypoxämieschritte VERA und 21% O₂ progressiv abnahm. Die venöse O₂-Sättigung des Koronarvenensinus stieg während der ersten beiden Protokollschriffe an und fiel dann während der beiden letzten Abschnitte. Die Werte der ScvO₂ aus dem rechten Atrium variierten von 17% unter Raumluft bis 96% unter der Beatmung mit einem FiO₂ von 100%. Der Variationskoeffizient der ScvO₂ betrug für BL 7,2% und für 100% O₂ 6,0%, für DOBU 4,9%; für VERA 9,1% und 40,4% für 21% O₂. Die Werte für die SaO₂ während der Protokollschriffe BL, DOBU und VERA waren nicht normalverteilt. In Tabelle 11 wurden die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA und des Bonferroni-Post-Hoc-Test dargestellt.

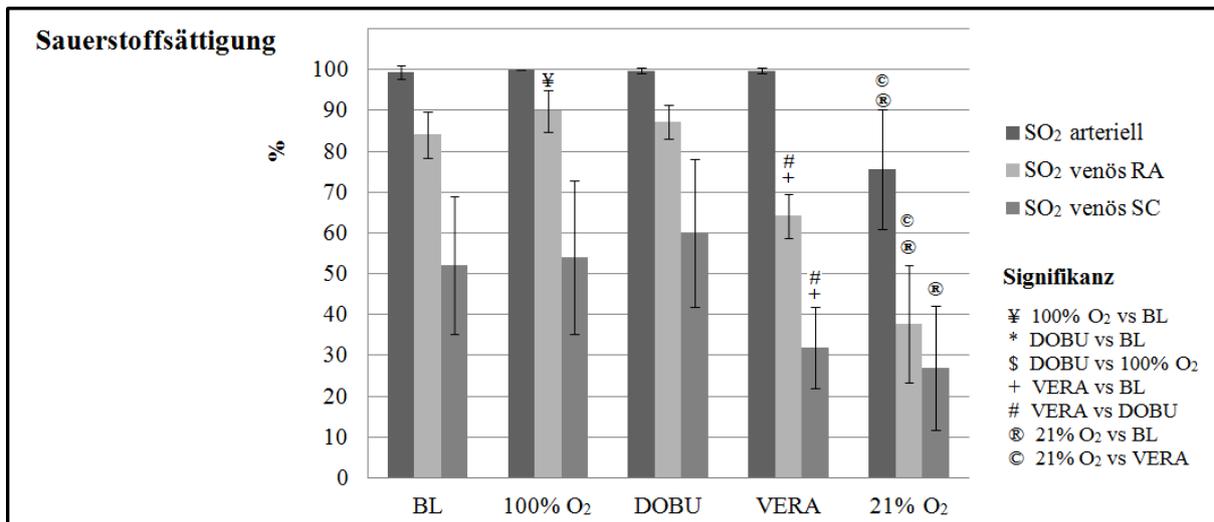


Abbildung 14: Sauerstoffsättigung während des gesamten Versuchsprotokolls

Tabelle 11: Statistische Auswertung der Sauerstoffsättigung mit Hilfe einer a) Einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung und b) des Post hoc Bonferroni Tests

a)		Innersubjekteffekte		Signifikanz			
SO ₂ arteriell (art.)		F (4,7) = 32,6		p = 0,001			
SO ₂ RA		F (4,7) = 139,0		p < 0,001			
SO ₂ SC		F (4,7) = 24,6		p < 0,001			
b)	100% O ₂ vs. BL (¥)	DOBU vs. BL (*)	DOBU vs. 100% O ₂ (\$)	VERA vs. BL (+)	VERA vs. DOBU (#)	21% O ₂ vs. BL (®)	21% O ₂ vs. VERA (©)
SO ₂ art.	p = 1,0	p = 1,0	p = 1,0	p = 1,0	p = 1,0	p = 0,007	p = 0,008
SO ₂ RA	p = 0,004	p = 0,286	p = 1,0	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
SO ₂ SC	p = 0,150	p = 0,224	p = 0,640	p = 0,012	p = 0,025	p = 0,009	p = 0,394

3.2.5 BOLD-Mapping

3.2.5.1 Ausgeschlossene Daten

Von den zehn Tieren der Gruppe III wurden 45 gepaarte Messungen von arteriellem und venösem Blut bei unterschiedlichen O₂-Sättigungswerten durchgeführt. Bei zwei Tieren konnte aufgrund einer Lungenembolie und einer akuten Blutung nicht der komplette Satz der Messungen durchgeführt werden. Jedoch konnten sowohl Daten von einem O₂-

Sättigungsgrad (BL) eines Tieres (P7) als auch Daten von drei O₂-Sättigungsgraden (BL, 100% O₂, DOBU) des anderen Tieres (P11) erhoben werden. Der komplette Datensatz, der während der Dobutamingabe gewonnen wurde, musste aufgrund der hohen Herzfrequenz und des "Kissing-Phänomens" der rechten Herzkammer ausgeschlossen werden. Sieben Datensätze der Hypoxämieschritte Verapamil und 21% O₂ mussten bei einem ScvO₂ unter 38% ausgeschlossen werden, weil es zu einer schlechten Qualität der Bilder führte. Insgesamt wurden 31 Datensätze in die Endanalyse einbezogen.

3.2.5.2 Eingeschlossene Werte der Sauerstoffsättigung

Nach Ausschluss der Datensätze, welche eine unzureichende Bildqualität für die Analyse aufwiesen, konnten 31 Messungen der Sauerstoffsättigung im rechten Atrium ausgewertet werden. Eine Übersicht der deskriptiven Statistik dieser Werte wurde in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Messungen der Sättigung im rechten Atrium

	Stichprobengröße	Mittelwert (%)	Standardabweichung	Variationskoeffizient
BL	n = 10	84	6,1	7,2%
100% O₂	n = 9	90	5,4	6,0%
VERA	n = 8	64	5,8	9,1%
21% O₂	n = 3	40	2,2	55,3%

3.2.5.3 Veränderungen der T2-Werte

Die T2-Zeiten des rechten Ventrikels wurden in Tabelle 13 dargestellt und die dazugehörige statistische Auswertung in Tabelle 14. Die Werte, die während der Beatmung mit 21% O₂ erhoben wurden, mussten aufgrund der zu geringen Stichprobengröße aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Für das T2-Mapping wurden sie jedoch mit verwendet. Es ist zu erkennen, dass die T2-Werte des venösen Blutes während der Hyperämie anstiegen. Im Gegensatz dazu sanken sie während der Hypoxämieschritte VERA und 21% O₂. In jedem Protokollschritt wurden die T2-Zeiten mit vier verschiedenen Interechoabständen bestimmt ($\tau_{180} = 12, 15, 20, 25$ ms). Die T2-Zeiten sanken mit zunehmender τ_{180} tendenziell. Dieser Trend war jedoch nicht signifikant.

Bei der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich, dass die Veränderung der T2-Werte während der einzelnen Protokollschritte signifikant war. Der Haupteffekt der verschiedenen τ_{180} -Werte war jedoch nicht signifikant, genauso wie der Interaktionseffekt. Die Post hoc Bonferroni Tests des Haupteffekts „Protokollschritte“ ergaben folgende paarweise Vergleiche: 100% O₂ vs. BL wurde signifikant (p=0,007), VERA vs. BL wurde nicht signifikant (p=0,097) und VERA vs. 100% O₂ wurde signifikant (p=0,012).

Tabelle 13: T2-Zeiten im rechten Ventrikel

	tau 12 ms	tau 15 ms	tau 20 ms	tau 25 ms	Durchschnitt
Baseline	143 ± 41	142 ± 34	136 ± 34	139 ± 34	140 ± 36
100% O₂	167 ± 40	163 ± 44 [!]	172 ± 47	158 ± 48	165 ± 43
Verapamil	100 ± 14	111 ± 24	93 ± 16	107 ± 30	103 ± 22
21% O₂	92 ± 17	78 ± 13	66 ± 10	68 ± 8	76 ± 15

[!] nicht normalverteilt nach Shapiro-Wilks-Test

Tabelle 14: Zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung und Post hoc Bonferroni Test der T2-Zeiten im rechten Ventrikel

	Innersubjekteffekte	Signifikanz
Haupteffekt „Protokollschritte“	F (2,14) = 13,69	p < 0,001
Haupteffekt „τ_{180}“	F (3,21) = 0,39	p = 0,755
Interaktionseffekt „Protokollschritt * τ_{180}“	F (6,42) = 1,53	p = 0,193

3.2.5.4 T2-Maps

Die T2-Maps, die in vier verschiedenen Stadien der Hyper- und Hypoxämie (BL, 100% O₂, VERA, 21% O₂) bei einem Tier im Experiment erfasst wurden, wurden exemplarisch in Abbildung 15 dargestellt. In Abbildung 16 wurden zusätzlich die Unterschiede durch verschiedene τ_{180} dargestellt. Die Maps wurden anhand der gemessenen T2-Zeiten farblich markiert, wobei die Farbskala an den Wertebereich der Messungen im rechten Ventrikel angepasst wurde, sodass die Farben im linken Ventrikel nicht verwertbar waren. Die T2-Werte des venösen Blutes stiegen während der Beatmung mit 100% O₂, erkennbar durch die gelbe Farbe des rechten Ventrikels. Während der Hypoxämieschritte VERA und 21% O₂ fielen die T2-Zeiten im rechten Ventrikel, dargestellt in einer hell- bis dunkelblauen Färbung.

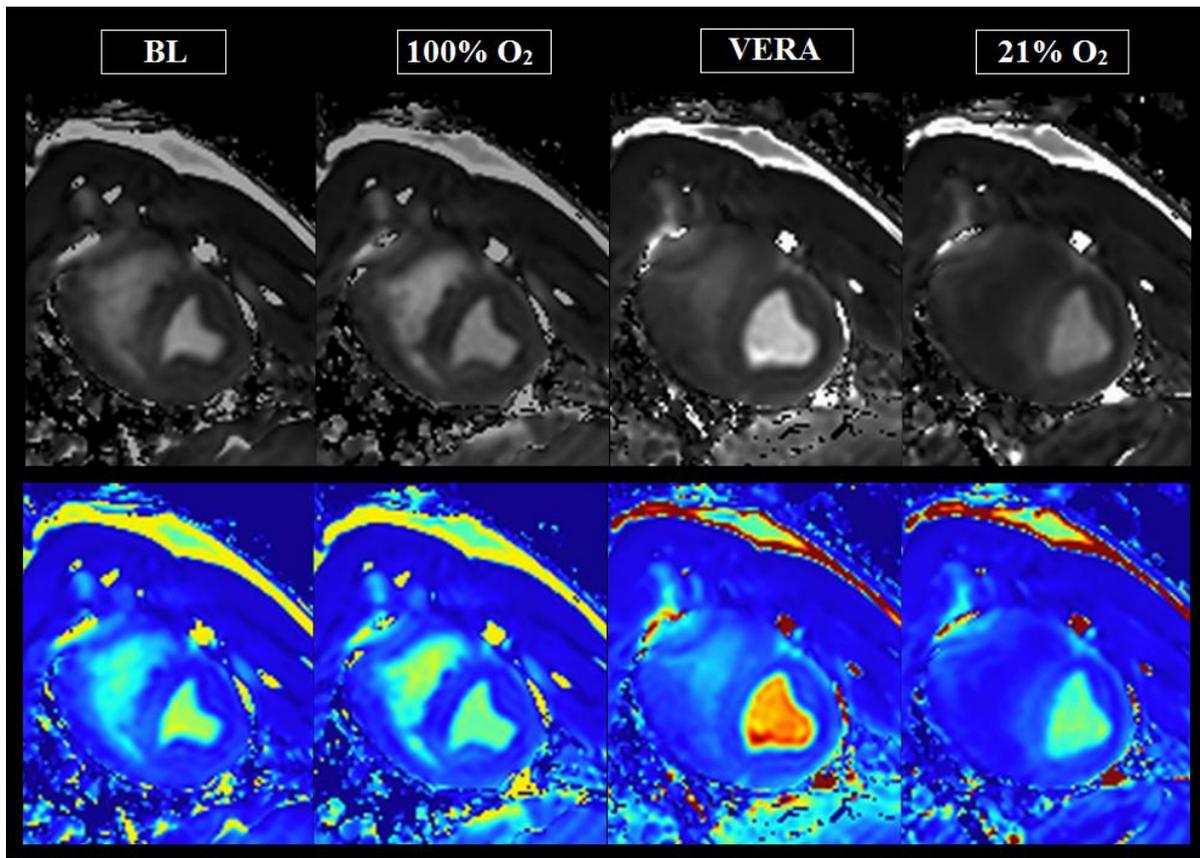


Abbildung 15: T2-Maps der einzelnen Protokollschritte

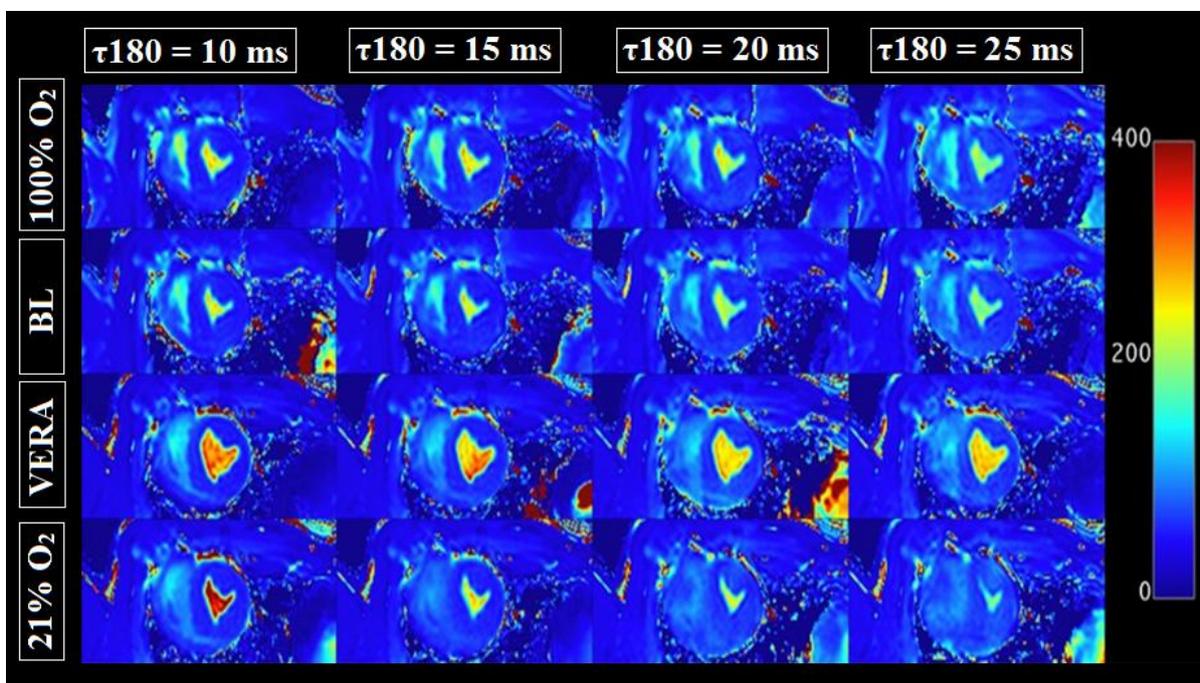


Abbildung 16: Beispiel für Blut-T2-Maps abhängig von τ_{180}

3.2.5.5 Inter- und Intraobservervariabilität

Die Intra- und Interobservervariabilität mit den entsprechenden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) der T2-Zeiten im linken und rechten Ventrikel zeigten eine hervorragende Übereinstimmung und wurden in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt. Bei der Intraobservervariabilität waren beide ICC $> 0,9$. Bei der Interobservervariabilität war der ICC beim linken Ventrikel mit 0,992 besser als beim rechten Ventrikel mit 0,879.

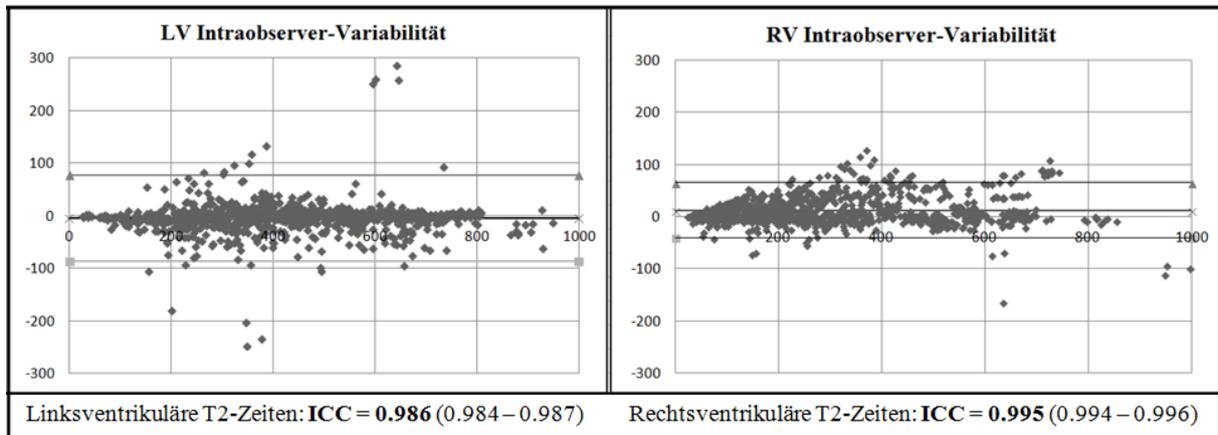


Abbildung 17: Intraobserver-Variabilität

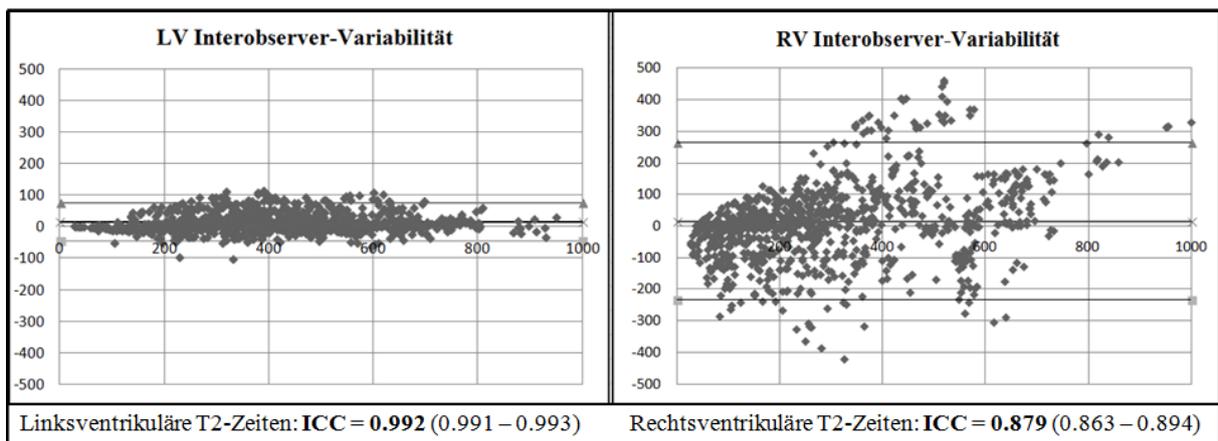


Abbildung 18: Interobserver-Variabilität

3.2.6 Korrelation zwischen BOLD und invasiven Messungen

In den Abbildungen 19 und 20 wurde der Vergleich zwischen der invasiv ermittelten ScvO₂ mittels BGA der Katheter-gewonnenen Blutproben und der nicht-invasiv gemessenen ScvO₂ mittels BOLD-MRT dargestellt. Bei A) wurden die Daten mit dem Kalibrierungsfaktor Kappa [42] und bei B) mithilfe des L-M-Modell [38] modifiziert. In der Abbildung 19 wurde die lineare Regressionsanalyse zum einen modifiziert mit dem Kalibrierungsfaktor Kappa und zum anderen mit dem erweiterten L-M-Modell. Bei beiden ergab sich ein gutes Bestimmtheitsmaß R² und eine Steigung nahe 1 ($p < 0,0001$). Beim erweiterten L-M-Modell

bestand ein höheres Bestimmtheitsmaß R^2 als beim Kalibrierungsfaktor. In der Abbildung 20 wurde jeweils für beide Berechnungsformeln der Bland-Altman-Plot dargestellt. Bei A) zeigte sich ein systematischer Messfehler von 16 und die Übereinstimmungsgrenzen lagen zwischen +0,9% und +31,9%. Bei B) zeigte das Bland-Altman-Plot keinen signifikanten systematischen Messfehler und die Übereinstimmungsgrenzen lagen zwischen -13,5% und +13,5%.

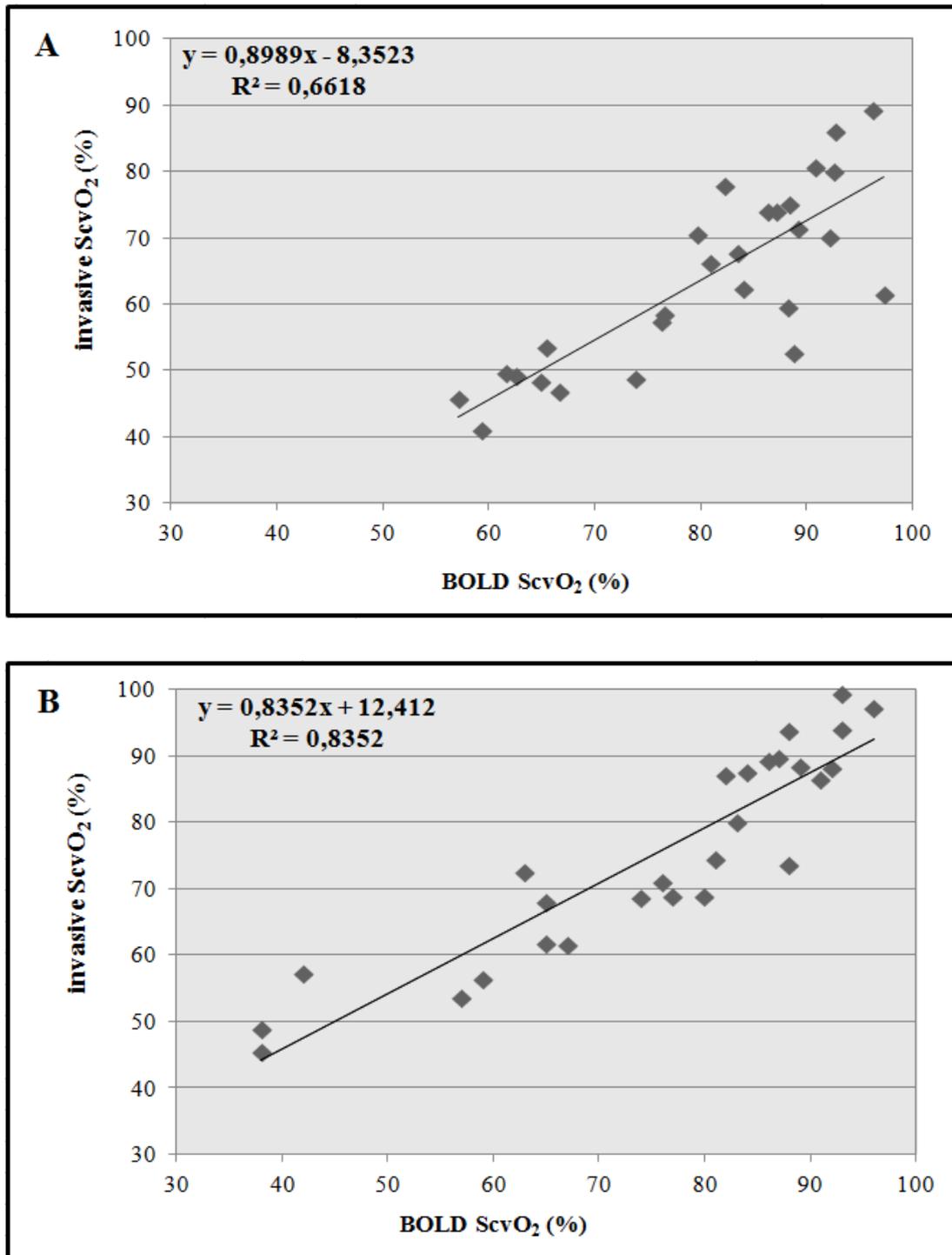


Abbildung 19: Regressionsanalyse: Vergleich der invasiven und nicht-invasiven ScvO₂

A: modifiziert mit Kalibrierungsfaktor Kappa [42]

B: modifiziert mit Luz-Meiboom-Modell [38]

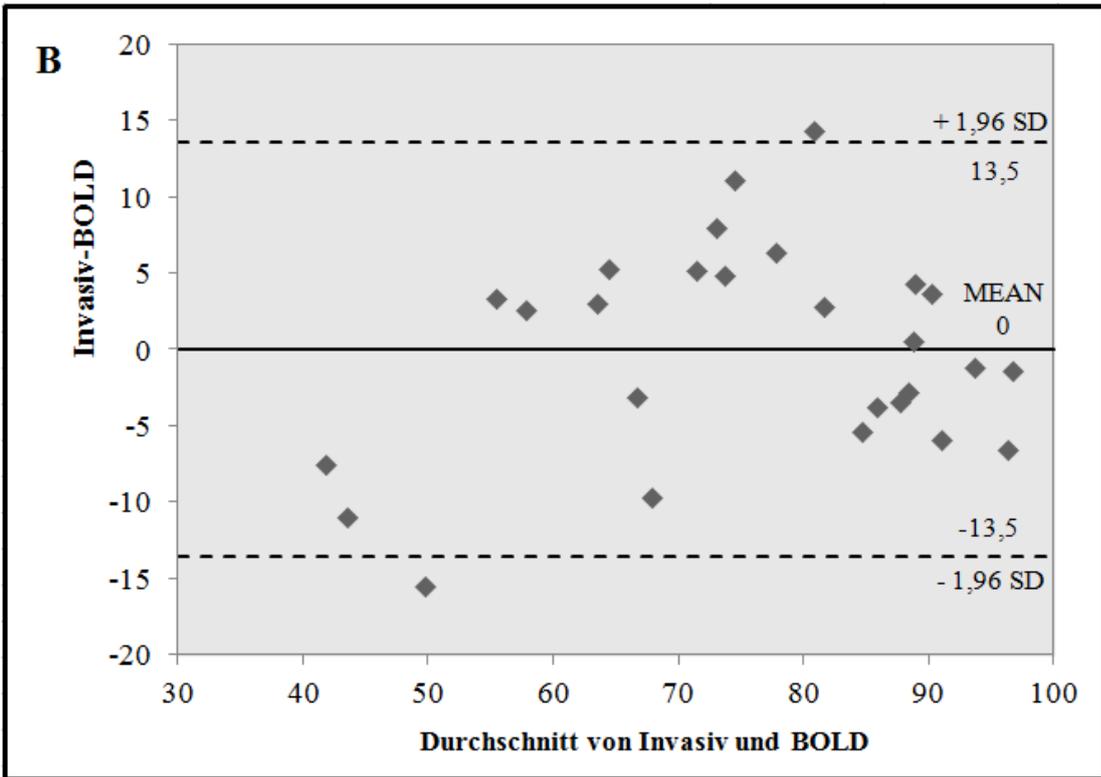
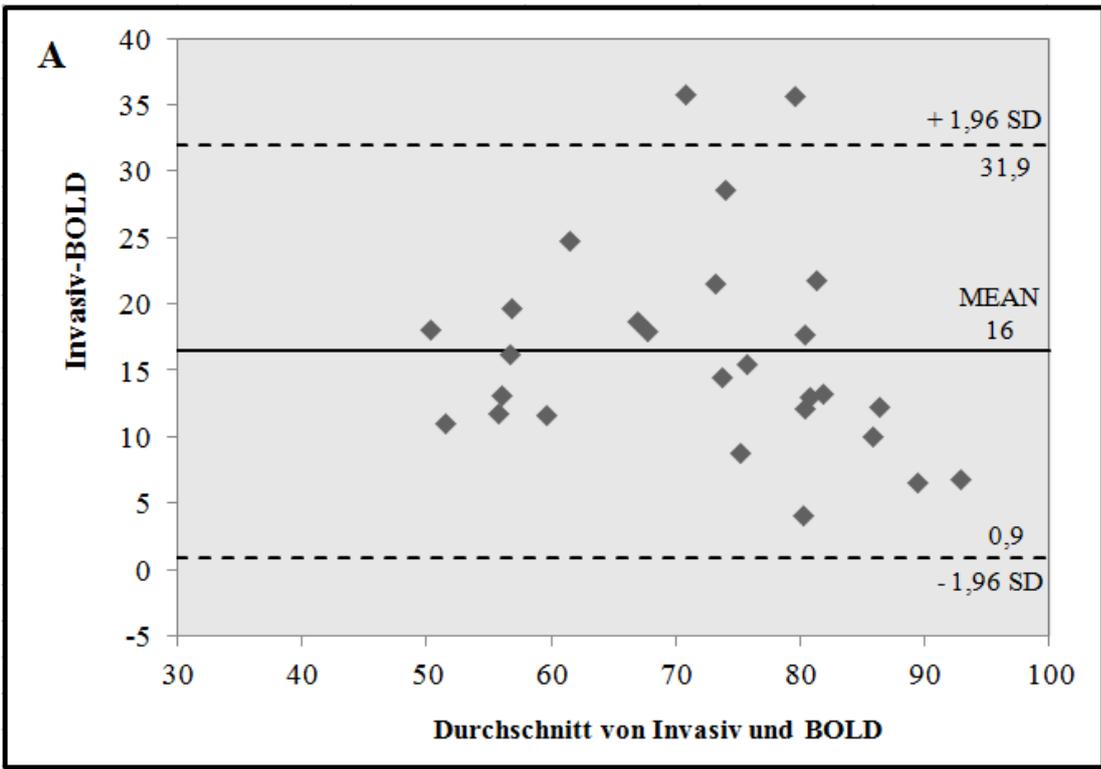


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot: Vergleich der invasiven und nicht-invasiven ScvO₂
 A: modifiziert mit Kalibrierungsfaktor Kappa [42]
 B: modifiziert mit Luz-Meiboom-Modell [38]

3.3 Pilotstudie mit Patienten

3.3.1 Validierung in einer Kohorte von Herz-Kreislauf-Patienten

Nach Abschluss der präklinischen Validierung an Schweinen wurden elf Patienten in die klinische Studie aufgenommen, um die BOLD-Oximetrie-Methode zu validieren. Das Alter der Patienten betrug 67 ± 10 Jahre. Die klinischen Indikationen für die RHC waren die folgenden: n=2 konstriktive Perikarditis, n=1 HFpEF, n=1 dilatative Kardiomyopathie, n=3 mittelschwere bis schwere Mitralregurgitation, n=2 mittelschwere bis schwere Aortenstenose, n=1 Lungentransplantation bei COPD Stadium IV und n=1 Lungentransplantation bei systemischer Sklerose. Die mittlere LVEF lag bei 57 ± 14 %, die mittlere RVEF bei 50 ± 9 %. Von den 11 Patienten litten 4 (36 %) an permanentem Vorhofflimmern.

3.3.2 Korrelation zwischen BOLD - und invasiven Messungen

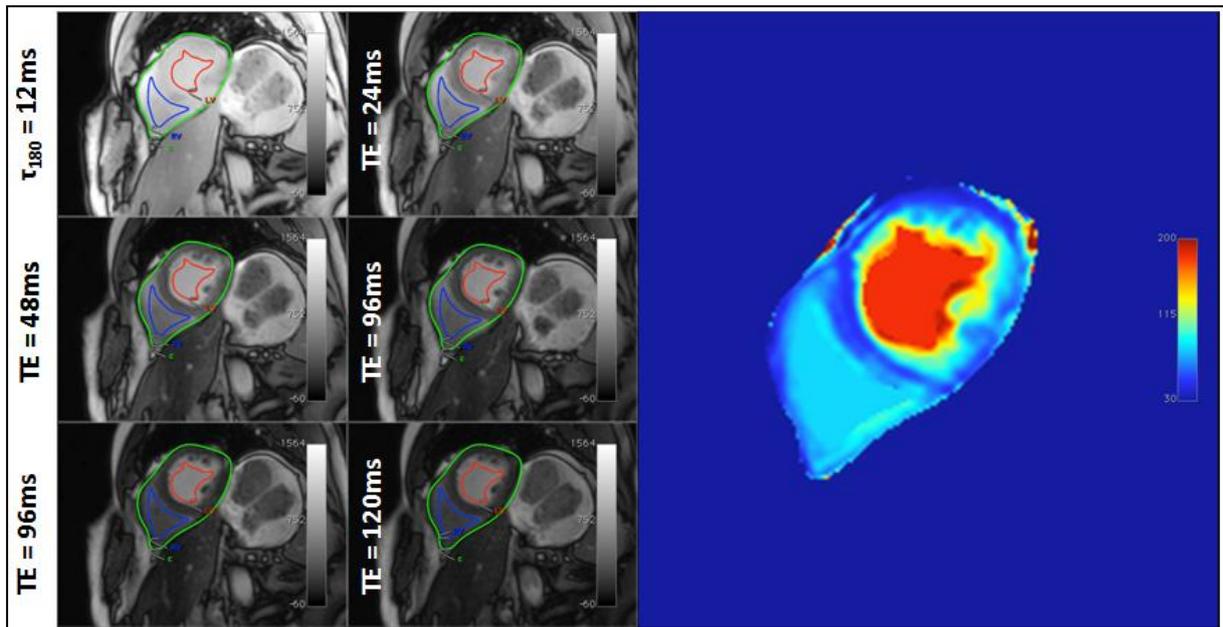


Abbildung 21: BOLD-Messung im rechten Ventrikel eines Patienten

Die bei einem Patienten aufgenommenen T2-Karten sind in Abbildung 21 dargestellt.

Abbildung 22 und 23 zeigen die lineare Regressionsanalyse sowie den Bland-Altman-Plot mit dem Vergleich zwischen invasiv und nicht-invasiv geschätztem ScVO₂. Die von BOLD-abgeleitete und die vom RHC-abgeleitete O₂-Sättigung zeigten einen guten Bestimmtheitsgrad ($R^2 = 0,51$, $p < 0,05$). Das Bland-Altman-Diagramm zeigte keine signifikante Verzerrung, wobei die Grenzen der Übereinstimmung zwischen - 9,8 % und +8,5% lagen. Der ICC war mit 0,80 (0,27 - 0,94) ausgezeichnet.

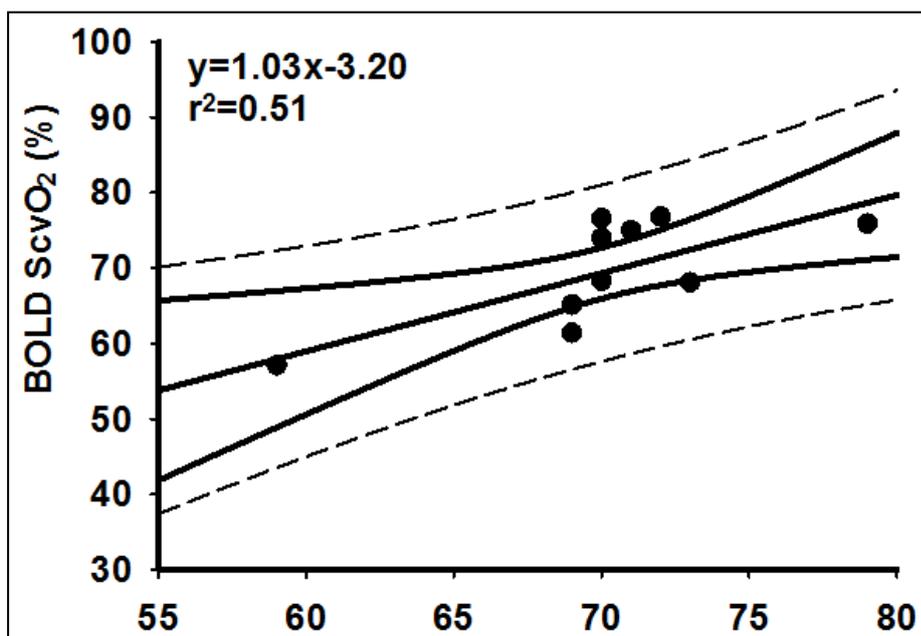


Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse (klinische Pilotstudie)

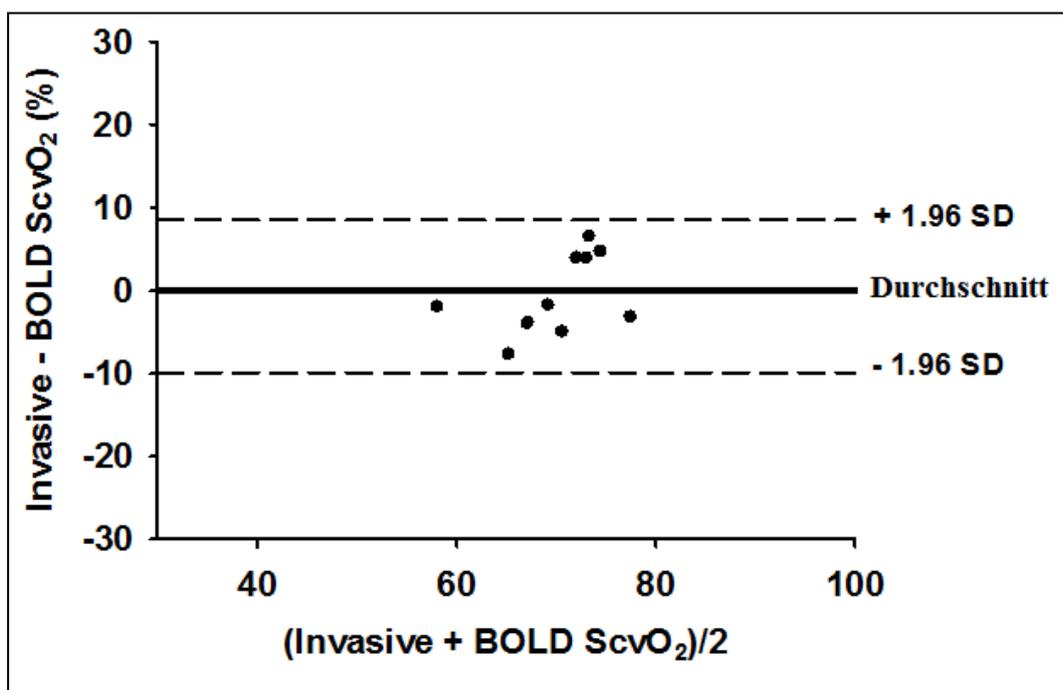


Abbildung 23: Bland-Altman-Plot (klinische Pilotstudie)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Quantifizierung der O₂-Sättigung des Blutes ist für die klinische Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz und Lungenerkrankungen unerlässlich. Peripher lässt sie sich nicht-invasiv über die Pulsoxymetrie bestimmen oder kann routinemäßig über eine periphervenöse, zentralvenöse oder arterielle Blutentnahme und anschließender Blutgasanalyse erfolgen. Im intensivmedizinischen Setting spielt die gemischtvenöse Sättigung (SvO₂) eine wichtige Rolle zur Beurteilung des systemischen Verhältnisses zwischen O₂-Angebot und -verbrauch bei Patienten mit Herzinsuffizienz [11,12]. Die SvO₂ wird standardmäßig über einen Herzkatheter ermittelt [71]. Eine Untersuchung mit einem Pulmonalkatheter bietet ein erweitertes Verständnis von der hämodynamischen Situation des Patienten und ermöglicht gleichzeitig die Quantifizierung der O₂-Sättigung [20,23]. Diese Intervention ist jedoch mit erheblichen Risiken verbunden [11,12,20,72] und eine nicht-invasive Methode ist klinisch bisher nicht etabliert.

Eine vielsprechende Möglichkeit stellt die auf dem BOLD-Effekt basierende Oxymetrie dar, welche nachweislich eine nicht-invasive MRT-Abschätzung der O₂-Versorgung des Blutes [37,38,42] und des Myokardgewebes [44–49] ermöglicht. Allerdings konzentriert sich die kardiovaskuläre Literatur bisher hauptsächlich auf Messungen im Myokard [73,74].

In dieser Studie vergleichen wir die Genauigkeit eines frei atmenden, nicht-invasiven BOLD-T2-Blut-Mappings gegen die Messungen durch Herzkatheterisierung zur Schätzung der ScvO₂. Dies testen wir in einem klinisch relevanten Schweinemodell der akuten systemischen Hyper- und Hypoxämie.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit besteht darin, dass das BOLD-T2-Mapping eine gute Korrelation mit der Herzkatheterisierung in einem klinisch relevanten Bereich der O₂-Sättigung zeigt. Zum anderen implementieren wir einen einfachen BOLD-T2-Bildgebungs-Workflow (Abbildung 24) für die Messung im Blut. Er lässt sich leicht auf Patienten übertragen, weil erstens die Bildgebungsprotokolle auf einem klinischen 3-Tesla-Scanner entwickelt wurden und zweitens die Extraktion der T2-Mapping-Daten automatisiert wurde. Dieser Workflows ermöglicht innerhalb von maximal 10 Minuten die O₂-Sättigung im rechten Ventrikel eines Patienten zu bestimmen. Durch eine periphervenöse Blutentnahme können mittels BGA die Werte für Hb und Hkt bestimmt und durch die automatische Extraktion der BOLD-Messwerte die O₂-Sättigung im rechten Herzen berechnet werden.

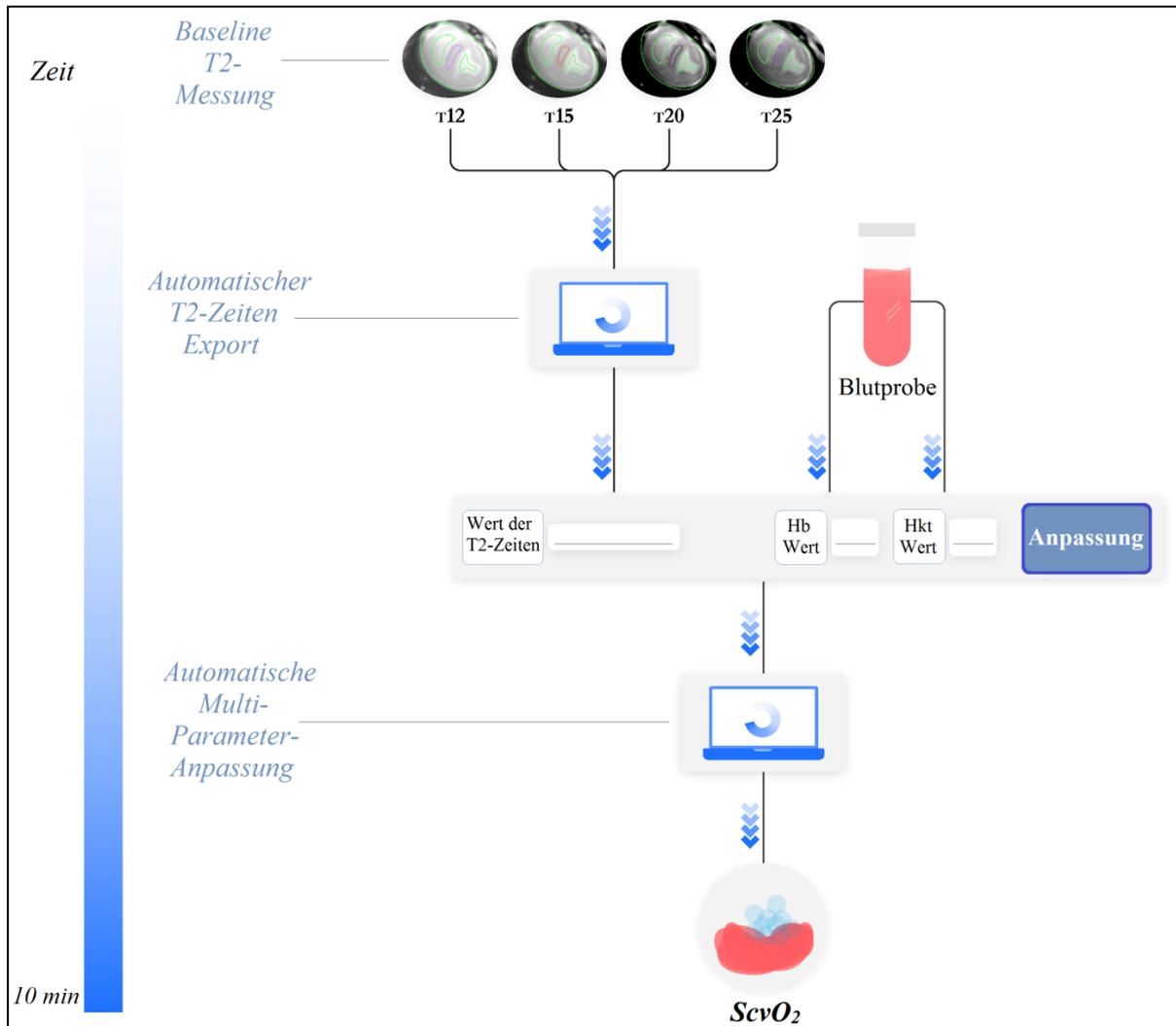


Abbildung 24: Workflow für die nicht-invasive Echtzeit-Schätzung der O_2 -Sättigung bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

4.2 Versuchsdesign

4.2.1 Versuchsprotokoll

Für die Hauptversuche dieser Arbeit wurden zehn anästhesierte Hausschweine, denen vor der MRT-Untersuchung je ein Katheter ins rechte Atrium und in den Sinus coronarius gelegt wurde, folgenden Protokollschritten unterzogen: BL, 100% O_2 , DOBU zur Induktion einer systemischen Hyperperfusion, VERA zur Induktion einer systemischen Hypoperfusion und 21% O_2 . Bei jedem Schritt wurden unmittelbar nacheinander eine MRT-BOLD-Messung und eine Blutentnahme mit anschließender BGA vorgenommen.

Für diese Arbeit wurden Schweine untersucht, weil diese Tiere die idealen Bedingungen für die translationale Forschung besitzen. Insbesondere die kardiorespiratorische Physiologie

dieser Tiere ist der menschlichen Physiologie sehr ähnlich und somit gut übertragbar. Die Studienergebnisse können somit besser extrapoliert werden als bei anderen Tieren. [75] So ist zum Beispiel ihr Verhältnis zwischen Herzgröße und Körpergewicht vergleichbar dem bei Menschen, insbesondere bei einer Körpermasse zwischen 30 und 40 kg [56]. Außerdem besitzen die Herzen von Schweinen keine stärkere Kollateralisation der Koronararterien, wie dies zum Beispiel bei Hunden der Fall ist [76]. Da Schweine sehr stressempfindlich sind [77], kann Stress zu veränderten hämodynamischen Bedingungen führen [78] und somit zu abweichenden Ergebnissen. Um stabile hämodynamische Bedingungen zu erhalten und den Stress der Tiere zu minimieren, hatten die Tiere eine Woche zur Eingewöhnung [55], wurden intramuskulär prämediziert und die MRT-Messungen wurden unter Vollnarkose durchgeführt. Die Vollnarkose stellt zwar eine spezifische Einschränkung der Studie dar, aber die Daten erscheinen repräsentativ genug für eine klinische Umsetzung. Zur weiteren Absicherung der Daten wäre eine weiterführende Studie am wachen Patienten wünschenswert und bereits in Planung.

Die Narkose in dieser Arbeit wurde mit Propofol [55], Fentanyl und Pancuronium durchgeführt. Zusätzlich wurde Isofluran gewählt, weil dies die geringste kardiodepressive Wirkung besitzt [79]. Die Intubation ist einer der schwierigsten Teile bei Experimenten mit Schweinen. Ein großer Abstand zwischen Schneidezähnen und Kehlkopf und tiefe, blindende Taschen seitlich des Kehlkopfes begünstigen eine Fehlintonation. Zusätzlich ist eine Maskenbeatmung im Falle einer gescheiterten Intubation kaum möglich [75]. Um dieser Problematik vorzubeugen, war immer ein erfahrener Kollege anwesend, welcher die Intubation durchgeführt hat. Durch zahlreiche Arbeiten in der Vergangenheit besteht im Bereich der Intubation und Narkoseführung bei Schweinen ein großer Erfahrungsschatz in dieser Arbeitsgruppe [57,65,80,81].

Eine weitere Besonderheit bei Schweinen besteht darin, dass bei ihnen aufgrund eines erhöhten Stoffwechsels und der spärlichen Behaarung eine erhöhte Gefahr für Hypothermie und Hyperthermie besteht [56]. Deshalb wurden die Tiere während der Instrumentierung mit einem Leinentuch abgedeckt, um eine Auskühlung zu verhindern. Während der MRT-Messungen wurde mittels kalter Infusionen und Ventilation ein Wärmestau verhindert. Die Temperatur wurde kontinuierlich sublingual gemessen, denn eine mögliche Temperaturveränderung stellt eine Störgröße dar, die es zu verhindern gilt. Weil nach der chirurgischen Präparation eine postinterventionelle Schmerzfremheit nicht gewährleistet war, wurden die Schweine am Ende des Versuchs unter Narkose mittels intrakardial gespritzten Kaliumchlorids getötet [82,83].

Eine mögliche Quelle für eine Datenvariabilität in dieser Studie besteht darin, dass die Blutentnahme für die invasive Messung der O₂-Sättigung aus dem rechten Vorhof und die BOLD-T2-Messung im rechten Ventrikel stattfand. Dieses Vorgehen war der Vermeidung von Katheter-Artefakten geschuldet, welche die MRT-Messungen im rechten Ventrikel behindert hätten. Da im rechten Vorhof das Blut aus der Vena cava inferior, der Vena cava superior und dem Sinus coronarius zusammenfließt und noch nicht vollständig vermischt ist, kann es durch eine variierende Lage der Katheterspitze zu einer größeren Variabilität der Katheter ermittelten Sättigung führen [38]. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Sättigung im rechten Atrium eine gute Korrelation mit der gemischtvenösen Sättigung in der Pulmonalarterie aufweist [84].

4.2.2 MRT Bilderfassung und Bildanalyse

In dieser Arbeit lag der Schwerpunkt der Untersuchungen auf dem Blutpool im rechten Ventrikel. Um die für das L-M-Modell notwendigen Daten zu generieren, wurde die Abhängigkeit des Blut-T2 vom Interecho-Abstand genutzt. Dies gelang, indem die T2-Zeiten auf verschiedenen τ_{180} erfasst wurden [85]. Das Protokoll wurde in der freien Atmung aufgenommen und war etwa 40 bis 50 Sekunden lang, sodass es auch bei Patienten durchführbar wäre. Ähnlich wie in der kürzlich publizierten Studie von Varghese [38] wurde die O₂-Sättigung im rechten Ventrikel auf der Basis eines multiparametrischen L-M-Modells abgeschätzt [52]. Es wurde eine nicht-lineare Least-Squares (NLLS) - Kurvenanpassung durchgeführt und die T2-Zeit, der Hkt sowie die arterielle O₂-Sättigung gemeinsam ausgewertet. Um diese Methode komplett nicht-invasiv durchführen zu können, könnte man den Hkt-Wert entweder mittels T1-Messung abschätzen [32] oder aber mittels einer Kombination von T1- und T2-Messungen ermitteln [86]. Da diese Methode jedoch noch nicht ausreichend etabliert ist, flossen in dieser Arbeit die Hkt-Werte aus einer periphervenösen Blutentnahme in den Workflow ein. Diese Werte werden im klinischen Alltag routinemäßig bestimmt.

Im Gegensatz zu Varghese wurden die Untersuchungen mit einem 3-Tesla-Scanner durchgeführt. Laut Dharmakumar und Kollegen soll die Sensitivität zur Erkennung von Veränderungen der myokardialen Oxygenierung hier um den Faktor 2,5 höher sein im Vergleich zur Bildgebung auf einem 1,5-Tesla-Scanner [87]. Durch die besonders kurze Scandauer von 40 bis 50 Sekunden und die Verwendung des multiparametrischen L-M-Modells unterscheidet sich diese Arbeit deutlich von der Methode von Wen et. al. [54]. In dieser erst kürzlich veröffentlichten Pilotstudie konnte in einer kleinen Kohorte von

heterogenen Herz-Kreislauf-Patienten eine gute Korrelation zwischen der Änderung der O₂-Sättigung in den Ventrikeln und der Herzkatheterisierung gezeigt werden. Dort wurde jedoch ein dreidimensionales navigatorgesteuertes quantitatives Suszeptibilitäts-Mapping (3D_{NAV}QSM) genutzt, welches mit einer Multi-Echo-Gradienten-Echosequenz mit Hilfe eines Zwerchfell-Navigators zur Verfolgung der Atembewegung durchgeführt wurde [54]. Die Genauigkeit dieser Methode ist abhängig von der Effizienz des Navigators, welcher gelegentlich versagt [88].

Insgesamt lässt sich sagen, dass es bisher wenige Studien gibt, die den Einsatz des BOLD-Effekts zur Bestimmung der Sättigung im Blut untersuchten. In den letzten Jahrzehnten wurde der BOLD-Effekt mit dem Ziel etabliert, das venöse Kompartiment des Gehirns zu untersuchen [37,89]. Im kardiovaskulären Bereich konzentrierte sich die überwiegende Mehrheit der Studien auf die Kartierung des Herzmuskelgewebes mit dem Ziel einer nicht-invasiven Ischämie-Diagnostik [49,73]. Diese Untersuchungen nutzten die Abhängigkeit der MR-Relaxationszeiten T₁, T₂ und T₂* von der O₂-Sättigung des Hämoglobins im Blut aus [34,42,51]. In mehreren präklinischen Studien wurde die inverse Beziehung von T₂*-gewichteten MR-Bildern mit Veränderungen des O₂-reduzierten Hämoglobins im Kapillarblut verwendet. In diesem Zusammenhang kann die durch den BOLD-Effekt erzeugte Signalintensität als Spiegelung des Gleichgewichts zwischen O₂-Angebot und O₂-Nachfrage, und somit als Marker der Gewebeoxygenierung, verstanden werden [41,73]. Shea et al. wiesen bei anästhesierten Hunden eine Korrelation zwischen der BOLD-Effekt-Signalintensität und der Koronarperfusion nach [90]. Vöhringer et al. zeigten, dass die während der BOLD-Bildgebung beobachtete Signalintensität die myokardiale Oxygenierung und nicht den Blutfluss widerspiegelt, wenn eine Vasodilatation mit Acetylcholin und Adenosin induziert wird [91]. Diese Daten bestätigten die bahnbrechenden Daten von Li et al [41]. Da die Anwendung des BOLD-Effekts bei Messungen im Myokard bereits etabliert ist, kann nun auch die Verwendung dieser Methode im Blut weiter evaluiert werden. Zum einen sollte das von hier verwendete multiparametrische L-M-Modell mit dem entwickelten Workflow (Abbildung 21) bei Patienten getestet werden. Planungen hierfür bestehen bereits für eine kleine Pilotstudie, wie in Kapitel 3.3. bereits kurz beschrieben wurde. Idealerweise sollten die MRT-BOLD-Messungen so zeitnah wie möglich vor der Herzkatheterisierung erfolgen. Die geringe Stichprobengröße dieser Studie beruht auf dem Kompromiss zwischen der ethischen Vertretbarkeit und der statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Bei weiterführenden Studien mit Patienten kann diese Limitation optimiert werden. Zusätzlich könnte man die hier verwendete Methode des multiparametrische L-M-Modell mit dem 3D_{NAV}QSM von der Arbeitsgruppe von Wen et. al. vergleichen. Eine weitere sinnvolle

Evaluierung der Methode stellt ein Herzinsuffizienzmodell bei Schweinen dar, um die Vorhersagekraft der O₂-Sättigung im rechten Ventrikel in Bezug zur hämodynamischen Situation zu bestimmen. Insbesondere Patienten mit HF-pEF würden von der Etablierung der Methode profitieren.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Zusammenfassung

Das BOLD-T2-MRT-Mapping zeigt sowohl im präklinischen Versuch im Schweinmodell als auch in der klinischen Pilotstudie eine gute Korrelation mit der Herzkatheterisierung in einem klinisch relevanten Bereich der O₂-Sättigung (ScvO₂-Wert > 38 %). Diese Technik kann wichtige Informationen für die klinische Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie liefern. Hierzu ist eine prospektive klinische Studie bereits in der Planung.

4.3.2 Präklinische Pilotversuche

Anhand der Erkenntnisse aus zurückliegenden Arbeiten [65] wurden die Versuche der Gruppe I und II durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und den unterschiedlichen Dosierungen konnte bei Gruppe I keine statistische Auswertung erfolgen. Aber da diese Versuchsgruppe ausschließlich als Pilotversuch zur Ermittlung der Dosierungen von Dobutamin und Verapamil geplant war, stand eine statistische Auswertung auch nicht im Vordergrund. Bei Gruppe II war das Protokoll bei den einzelnen Tieren nicht völlig einheitlich, weil von Versuch zu Versuch das Vorgehen angepasst wurde. Man konnte den gewünschten Verlauf der hämodynamischen Parameter protokollieren, einen hervorragenden Trend der O₂-Sättigung während der Protokollschritte erkennen und die MRT-Sequenzen optimieren und anpassen.

4.3.3 Hauptversuche – Erkenntnisse und Limitationen

Zur Überprüfung der Kernhypothese wurden die Daten der Gruppe III (n=10) ausgewertet. Das durchschnittliche Gewicht der Schweine von 53 ± 9 kg war Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit von Anatomie und Hämodynamik mit dem menschlichen Herzen. Zur besseren Extrapolation der Ergebnisse wäre ein etwas geringeres Durchschnittsgewicht der

Tiere wünschenswert gewesen [56]. Jedoch aufgrund des schnellen Wachstums bzw. des zügigen Massezuwachs der Tiere [75] und strukturellen Rahmenbedingungen war dies nicht immer gegeben.

Zuerst wurden die hämodynamischen Veränderungen des linken Ventrikels analysiert. Zur Induktion einer systemischen Hyperperfusion wurde Dobutamin gegeben. Dobutamin ist ein sympathomimetisches Amin, welches positiv inotrop wirkt. Dies führt zu einer selektiven Erhöhung des HZV mit reflektorischer Verminderung der SVR [92]. Die pharmakodynamische Aktivität von Dobutamin ergibt sich aus den einzelnen Eigenschaften seiner Stereoisomere. In dieser Arbeit führte die Gabe von Dobutamin zu den erwünschten Effekten: HF, AOPsys, HZV, HI und LVEF stiegen signifikant an und LVEDV, LVESV und SVR sanken deutlich. Jedoch blieb der durchschnittliche Wert des LSVV konstant, was sich zunächst zu widersprechen scheint. Das erklärt sich dadurch, dass durch Dobutamin die Kontraktilität und die HF erhöht wurden und sich somit zwar das LVESV aber auch das LVEDV verringerte, sodass das absolute LSVV nicht zunahm. Das HZV stieg jedoch wie erwartet an. Dieser Effekt wurde schon vorher beschrieben und ist zurückzuführen auf die hohen Plasmakonzentrationen des Dobutamins. Bei niedrigeren Plasmakonzentrationen, bis zu $2,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, kommt es fast ausschließlich durch ein erhöhtes SV zur Steigerung des HZV während die HF stabil bleibt [62,93,94]. Da in der vorliegenden Arbeit eine Dobutamindosis von $6,4 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gegeben wurde, stieg insbesondere die HF, während das LSVV konstant blieb.

Das zweite verabreichte Medikament war Verapamil. Es handelt sich um ein Phenylalkylamin, das als Kalziumkanalblocker wirkt. Es hemmt den Eintritt von Kalziumionen in die langsamen L-Typ-Kalziumkanäle im Myokard und in die vaskuläre glatte Muskulatur [95,96]. Es wirkt negativ inotrop, negativ chronotrop und negativ dromotrop [97,98]. Somit vermindert es die Kontraktilität und die HF und steigert den koronaren Blutfluss durch Vasodilatation [99].

Im beschriebenen Experiment wurde nach der Gabe von Verapamil ein signifikanter Abfall der HF, AOPsys, AOPdia, HZV, HI, LVEF und LSVV registriert. LVEDV, LVESV und SVR stiegen an. Verapamil senkte das HZV sowohl durch eine Verringerung der HF als auch durch eine Verringerung des SV. Die gewünschte systemische Hypoperfusion wurde mit einer durchschnittlichen Dosis von $5 \pm 2 \text{ mg}$ erreicht.

Auch beim rechten Ventrikel ließ sich der Effekt von Dobutamin in hohen Dosierungen beobachten. Unter Dobutamin verringerten sich zwar die Volumina enddiastolisch und endsystolisch, aber die RVEF stieg nicht signifikant an. Unter Verapamil veränderte sich das

EDV nicht signifikant, aber das ESV. Dadurch ergab sich eine signifikante Verringerung der RVEF. Zusammenfassend ergibt sich, dass die Gabe von Dobutamin und Verapamil die erzielten Effekte erbracht haben.

Die Blutgasanalysen ergaben, dass die Werte für Hb und Hkt im Verlauf leicht sanken. Signifikant wird diese Veränderung erst im Vergleich vom Protokollschritt 21% O₂ zu den BL-Werten. Diese Tendenz lässt sich durch kontinuierliche Volumengabe, Blutentnahmen und kleine Sickerblutungen im Bereich der offenen Präparation der Halsgefäße erklären. Bei einem der zehn Tiere kam es zu einer stärkeren Blutung, sodass diese Werte den Durchschnitt aller Tiere beeinflusst haben könnten. Beim pH, dem Laktat und dem pCO₂ gab es keine signifikanten Veränderungen. Somit waren sowohl die metabolische als auch die respiratorische Situation der Tiere stets stabil.

Die O₂-Sättigung der Tiere wurde zu jedem Protokollschritt ermittelt. Die arterielle Sättigung blieb während der Schritte BL, 100% O₂, DOBU und VERA konstant. Erst bei einer Beatmung mit nur 21% O₂ konnte man einen signifikanten Abfall beobachten. Die Sättigung im rechten Atrium stieg während der Beatmung mit 100% O₂ signifikant an und fiel während der Hypoxieschritte VERA und 21% O₂. Dieser Abfall der ScvO₂ unter dem negativ inotropen Medikament Verapamil bestätigt die Hypothese, dass man anhand der ScvO₂ die Herzleistung abschätzen kann. Die Änderung der Sättigung im Sinus coronarius war nur signifikant während VERA und 21% O₂, denn unter Dobutamin wurde der verstärkte koronare Blutfluss mit erhöhten pO₂ durch den erhöhten myokardialen O₂-Verbrauch kompensiert.

Von den insgesamt 45 gepaarten Messungen konnten nur 31 Datensätze in die Endanalyse einbezogen werden, weil 14 Datensätze aus unterschiedlichen Gründen ausgeschlossen werden mussten. Bei zwei Tieren kam es zu Komplikationen, weshalb nicht alle Protokollschritte durchgeführt werden konnten. Bei einem Schwein entwickelte sich trotz regelrechter Gabe von Heparin eine fulminante Lungenembolie. Bei einem anderen Tier kam es im Bereich der Gefäßpräparation aufgrund eines Materialdefekts zu einer starken Blutung. Da während der MRT-Aufnahmen das Versuchstier aufgrund der räumlichen Begebenheiten nur eingeschränkt einsehbar war und die Parameter des hämodynamischen Monitorings lange Zeit durch Kompensationsmechanismen unauffällig waren, wurde der große Blutverlust erst spät entdeckt. Der Verlauf der Untersuchungen bei diesen beiden Tieren zeigt, dass im intraoperativen Setting eine prophylaktische Antikoagulation zur Verhinderung von Thromboembolien von großer Relevanz ist, aber der Gefahr einer massiven Blutung gegenübersteht [100]. Es sollte bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden, dass trotz des kontinuierlichen Monitorings eine noch regelmäßige klinische Beurteilung der Tiere von

enormer Wichtigkeit ist, um solche Zwischenfälle so weit wie möglich zu reduzieren. Außerdem wurde der komplette Dobutamin Datensatz ausgeschlossen. Zwar konnte mithilfe von Dobutamin die gewünschte systemische Hyperperfusion mit dem daraus resultierenden Anstieg der ScvO₂ erreicht werden, jedoch war die MRT-Bildqualität stark beeinträchtigt. Die unzureichende Bildqualität war sowohl Folge der Tachykardie als auch des Phänomens der „kissing papillary muscles“ der rechten Herzkammer. Durch die inotrope Wirkung des Dobutamins kam es bei erhöhter Kontraktilität zur Berührung der Ventrikelwände, sodass eine Unterscheidung zwischen intrakavitalem Blut und Myokard erschwert wurde [101]. Dies ist deutlich in Abbildung 13 im Ergebnisteil zu erkennen. Mit dieser Erkenntnis konnte gezeigt werden, dass Dobutamin zwar zur Induktion einer systemischen Hyperperfusion geeignet ist und die ScvO₂ sich dadurch verändern lässt, aber offensichtlich für weitergehende Studien ungeeignet ist. Ebenso könnte sich eine Messung im linken Ventrikel schwierig gestalten. Es kommt zwar aufgrund der stärkeren Wanddicke des linken Ventrikels nicht zum „Kissing-Phänomen“, aber die enorm gesteigerte Kontraktilität vermindert das ESV so stark, dass kaum noch eine Fläche zum Messen bleibt. Auch dies ist in Abbildung 12 gut zu erkennen. Die hohe HF könnte man verhindern, indem geringere Dobutamindosierungen genutzt werden, denn dann überwiegt die positiv inotrope Wirkung und die HF bleibt stabil [62,93,94]. Während VERA und 21% O₂ wurden sehr niedrige Sättigungswerte erreicht. Damit konnte nachgewiesen werden, dass mithilfe einer systemischen Hypoperfusion bzw. einer Reduktion des FiO₂ eine deutliche Reduktion der ScvO₂ erreicht werden kann. Jedoch mussten sieben Datensätze ausgeschlossen werden, weil ScvO₂-Werte unter 38% zu einer schlechten Qualität der Bilder führten. Dies stimmt mit früheren Daten in einem Schweinemodell der graduellen Hypoxie überein [38]. Darüber hinaus spiegelt eine ScvO₂ unter 38% eher eine Population von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz wider, die eher auf einer Intensivstation behandelt werden und nicht primär von einer bildgebenden Methode wie der Kardio-MRT profitieren würde.

Um die Genauigkeit des BOLD-T2-Mapping des Blutes zu validieren, wurde während des gesamten experimentellen Protokolls ein breiter Bereich der SvcO₂ angestrebt und erreicht, wie durch die BGAs bestätigt wurde. Die T2-Zeiten wurden bei jedem der Protokollschritte jeweils mit steigenden τ_{180} -Zeiten (12, 15, 20, 25 ms) gemessen. Die venösen T2-Werte des Blutes stiegen während der Hyperoxämie an, wohingegen sie während der Hypoxämie-Schritte [102] abnahmen. Der Zustand der Hyperoxämie wurde sowohl durch die Beatmung der Tiere mit 100% O₂ als auch durch die Induktion einer systemischen Hyperperfusion durch betaadrenerge Stimulation über eine klinisch relevante Dobutamindosis induziert [103]. Die Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks durch einen FiO₂ von 100% bei der mechanischen

Beatmung entsprach einer Erhöhung der T2-Werte im Blut. Der Anstieg der T2-Zeiten während 100% O₂ und der Abstieg während Verapamil waren signifikant.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße konnte keine Auswertung für den Protokollschritt 21% O₂ stattfinden. Die geringe Stichprobengröße (n=3) ist auf den Ausschluss von Datensätzen zurückzuführen und eine Limitation dieser Arbeit. Grundsätzlich lässt sich aber der gewünschte Effekt, die Abnahme der T2-Zeiten während 21% O₂, beobachten. Der Haupteffekt „Protokollschritte“ in der zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung war signifikant, hingegen der Haupteffekt „τ180“ nicht. Es deutet sich zwar ein leichter Abfall der T2-Zeiten mit zunehmender τ180 an, wie bei Varghese beschrieben [38], diese Tendenz ist in den Versuchen dieser Arbeit aber nicht signifikant. Da der Interaktionseffekt nicht signifikant ist, können die beiden Haupteffekte eindeutig interpretiert werden und die beiden Bedingungen beeinflussen sich nicht gegenseitig.

Der hier beschriebene Versuchsaufbau beruht darauf, dass ein erhöhter Gehalt an oxygenierten Hb und ein verminderter Anteil an desoxygenierten Hb zu höheren T2-Werten führt und somit zu einer entsprechenden Signalverbesserung bei der T2-gewichteten Bildgebung [41]. Jedoch ist bekannt, dass bei Hyperoxie der erhöhte Anteil an frei gelösten paramagnetischen O₂ im Blut mikroskopische Feldinhomogenitäten erzeugen kann, die die Relaxationsraten zusätzlich erhöhen können [104]. Diese mögliche Beeinflussung der Relaxationsraten durch das Einatmen von 100% O₂ ist laut Ma et al. jedoch minimal. Zwar erhöht die gesteigerte Menge des im Plasma gelösten O₂ die T2-Werte, aber dieser Effekt ist deutlich geringer als die Abnahme der T2-Werte durch das venöse Desoxyhämoglobin [105]. Außerdem wurde gezeigt, dass die Suszeptibilität von gelöstem O₂ in MRT-Studien mit Hyperoxie im Allgemeinen ignoriert werden kann [106].

Zusätzlich besteht eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit darin, dass die Genauigkeit der T2-Zeiten des Blutes bekanntlich durch die Kontiguität der Luft-Blut-Grenzflächen, wie Lunge und Luftröhre, negativ beeinflusst werden. Der Einfluss dieser anatomischen Strukturen auf das T2-Präparat konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch wurde im Bereich der Hirnbildgebung bereits der Einfluss einer Inhalation von 100% O₂ in Bezug auf die Erhöhung der Artefaktbildung im Bereich der Atemwege untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass es keine stärkere Artefaktbildung gibt als bei einem FiO₂ von 60% [107].

Die Bestimmung der T2-Zeiten wurde sowohl auf die Intra- als auch auf die Interobservervariabilität untersucht. Beide zeigten im linken und rechten Ventrikel eine hervorragende Übereinstimmung. Der ermittelte Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC)

mit seinen Unter- und Obergrenzen zur Beurteilung der Reliabilität erreichte bei allen Teilaspekten den erwünschten Wert $> 0,7$ und wurde somit als exzellent bewertet. [108]

Zur Validierung dieser Methode zur quantitativen Bestimmung der O_2 -Sättigung wurde sowohl eine lineare Regressionsanalyse als auch ein Bland-Altman-Plot verwendet. Es sollte geprüft werden, ob dieser Versuchsaufbau für den vorgesehenen Verwendungszweck sowohl zuverlässig als auch reproduzierbar ist. Bei der linearen Regressionsanalyse wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten (r) die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen zweier Messmethoden angegeben. Der Korrelationskoeffizient lag zwischen $-1,0$ bis $+1,0$ [109]. Im vorliegenden Fall wurde die invasiv gemessene $ScvO_2$ mittels BGA mit der nicht-invasiv ermittelten $ScvO_2$ mittels BOLD-MRT verglichen. Diese lineare Regressionsanalyse wurde sowohl für A) die Berechnungen der $ScvO_2$ mittels BOLD-Messungen und dem Kalibrierungsfaktor Kappa [42] als auch für B) die Berechnung mittels des L-M-Modells [38] durchgeführt. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) beschreibt den Anteil der Varianz, den die beiden Variablen gemeinsam haben und liegt zwischen 0 und 1. Je größer R^2 ist, desto besser ist das untersuchte Modell. Im vorliegenden Fall ergab bei A) $R^2=0,66$ und bei B) $R^2=0,84$, das heißt die Methode B) (modifiziert mit dem L-M-Modell) wies eine bessere Korrelation auf als die Methode A) (modifiziert mit dem Kalibrierungsfaktor Kappa). Das R^2 bei Methode B) konnte als gute Übereinstimmung gewertet werden. Die Korrelation beschreibt zwar die lineare Beziehung zwischen zwei Datensätzen, aber nicht ihre Übereinstimmung [110].

Deshalb wurden die Datensätze zusätzlich mittels Bland-Altman-Plot miteinander verglichen, wie vom Clinical and Laboratory Standards Institute empfohlen [111]. Der Vergleich mittels Bland-Altman-Plot dient der Quantifizierung der Übereinstimmung zwischen zwei quantitativen Messungen durch Untersuchung der mittleren Differenz und Konstruktion von Übereinstimmungsgrenzen [112,113]. In diesem Streudiagramm wird die Differenz zwischen den beiden gepaarten Messungen (A-B) auf der Y-Achse gegen den Mittelwert dieser Messungen $((A+B)/2)$ auf der X-Achse aufgetragen, um die Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden statistisch zu untersuchen [109]. Wenn die Variabilität der Unterschiede nur mit der analytischen Ungenauigkeit jeder der beiden Methoden verbunden wäre, müsste der Durchschnitt dieser Unterschiede, also der Mittelwert der Differenzen, gleich Null sein. Das Auftragen der Differenz gegen den Mittelwert ermöglicht es, jede mögliche Beziehung zwischen dem Messfehler und dem wahren Wert zu untersuchen. Da jedoch der wahre Wert unbekannt ist, ist der Mittelwert der beiden Messungen der beste Schätzwert, der zur Verfügung steht [114]. Bei A) zeigte sich ein systematischer Messfehler (Bias) von 16 Einheiten, der dem Mittelwert der Differenzen (MW) entspricht. Bei B) zeigte das Bland-Altman-Plot keinen signifikanten systematischen Messfehler (Bias = 0), das

bedeutet, dass die Variabilität der Unterschiede nur mit der analytischen Ungenauigkeit der beiden einzelnen Methoden verbunden ist.

Da die Daten auf Normalverteilung geprüft wurden, konnte mittels der Standardabweichung (SD) die Übereinstimmungsgrenzen mit den folgenden Gleichungen berechnet werden: $MW - 1,96 \cdot SD$ bzw. $MW + 1,96 \cdot SD$, innerhalb dessen 95% der Unterschiede der zweiten Methode im Vergleich zur ersten liegen [109]. Die Übereinstimmungsgrenzen lagen bei A) zwischen +0,9% und +31,9%. und bei B) zwischen -13,5% und +13,5%. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Methode B) mit der Nutzung des modifizierten L-M-Modells [38] der bisher meist genutzten Methode A) mit dem Kalibrierungsfaktor (K) [42,115–117] überlegen ist. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Varghese [38].

4.3.4 Pilotstudie mit Patienten

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der in dieser Studie implementierte integrierte Arbeitsablauf für die BOLD-T2-Bildgebung (Abbildung 24) erfolgreich von einem großen Tiermodell auf kardiovaskuläre Patienten übertragen werden konnte, und zwar mit einem „Bench-to-Bedside“-Ansatz. Der klinische Wert dieser Protokolle zur Verbesserung der Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und zur Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung muss weiter sorgfältig geprüft werden. Für eine weiterführende große prospektive klinische Studie ist bereits der Ethikantrag gestellt.

4.4 Klinische Perspektive und zukünftige Anwendungen

Mit der zunehmenden Zahl von Patienten mit TAVI-Implantationen [118] und der Diagnose einer atypischen pulmonalen Hypertonie [119,120] muss bei einer Vielzahl von Patienten mit relevanten Komorbiditäten eine invasive hämodynamische Beurteilung durchgeführt werden. Eine nicht-invasive Auswertung der $ScvO_2$ gleichzeitig mit einer funktionellen Beurteilung ist wünschenswert zur nicht-invasiven Untersuchung von gebrechlichen Hochrisikopatienten.

Die erste klinische Pilotanwendung dieses Konzepts wurde kürzlich von Wen et. al. veröffentlicht [54]. Wen et al nutzt den alternativen Ansatz der Quantifizierung der magnetischen Suszeptibilität von Blut. Dieses Modell setzt die Blutsuszeptibilität mit der O_2 -Sättigung in Beziehung und ist einfacher als das für T2 [54]. Darüber hinaus sind die $ScvO_2$ und die SvO_2 hervorragende Marker für die Durchblutungszeit und damit für die Herzleistung. Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz haben ein niedriges HZV und eine langsamere Durchblutungszeit, was sich in einer erhöhten O_2 -Aufnahme durch das

Gewebe und damit in einer geringeren ScvO₂ (< 60%) niederschlägt. Das ScvO₂ sinkt normalerweise während des Trainings [121], da das erhöhte HZV den erhöhten O₂-Bedarf nicht vollständig decken kann, während es scheint, dass die Größe des ScvO₂ den erhöhten Stoffwechselstress widerspiegelt [122]. Dieses Konzept könnte auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielen, insbesondere bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). HFpEF-Patienten werden vor allem bei Belastung symptomatisch, und die Diagnose in Ruhe ist manchmal schwierig, da die Symptome gering sind und keine offensichtliche systolische Beeinträchtigung vorliegt. Eine nicht-invasive Untersuchung der ScvO₂ in Ruhe und unter Belastung, gleichzeitig mit kardialen Funktionsparametern, könnte dazu dienen, das gemeinsame Merkmal der mikrovaskulären Dysfunktion bei diesen Patienten zu erkennen [123], was eine schnellere Diagnose und eine bessere Stratifizierung ermöglicht. Der in dieser Studie implementierte integrierte BOLD-T2-Bildgebungsworkflow kann leicht auf Patienten übertragen werden, da die Bildgebungsprotokolle auf einem klinischen 3-Tesla-Scanner entwickelt wurden. Die klinischen Werte dieser Protokolle zur Verbesserung der Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und die Bewertung der Behandlungseffizienz müssen weiter sorgfältig ausgewertet werden

Das BOLD-T2-MRT-Mapping ermöglicht eine gleichzeitige Quantifizierung der Herzfunktion und der O₂-Sättigung im rechten Ventrikel und kann daher ein effektives Instrument zur Charakterisierung von Patienten mit Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie sein, sowohl in der klinischen Routine als auch im Rahmen von klinischen Studien, in denen neue Substanzen untersucht werden.

5 Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

1. Zeeck A. Chemie für Mediziner / Axel Zeeck (Hrsg.); A. Zeeck, S. Grond, S.C. Zeeck. 9. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2017. S. 5-21, 175-176.
2. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Herausgeber. Löffler, Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9., vollst. überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2014. S. 75-80, 866-870.
3. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, Herausgeber. Physiologie: das Lehrbuch. 7. Auflage. München: Elsevier; Urban-&-Fischer-Verlag; 2019. S. 465-473.
4. Schneider H, Nienaber CA. Herzinsuffizienz. In: Innere Medizin. 4. Auflage. Thieme; 2018. S. S. 99-114. (Duale Reihe).
5. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd; 2020. S. 209-216.
6. Köster R, Hamm C. Anatomie und Physiologie. In: Innere Medizin. 4. Auflage. Thieme; 2018. S. S. 32-33. (Duale Reihe).
7. Little William C., Zile Michael R. HFpEF: Cardiovascular Abnormalities Not Just Comorbidities. *Circ Heart Fail.* 1. November 2012;5(6):669–71.
8. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* März 2016;18(3):242–52.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Filippatos G, McMurray JJV, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, John Camm A, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH, Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GYH, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, Uuetoa T, Lommi J, Kostovska ES, Juillière Y, Aladashvili A, Luchner A, Chrysohoou C, Nyolczas N, Thorgeirsson G, Marc Weinstein J, Di Lenarda A, Aidargaliyeva N, Bajraktari G, Beishenkulov M, Kamzola G, Abdel-Massih T, Celutkiene J, Noppe S, Cassar A, Vataman E, Abir-Khalil S, van Pol P, Mo R, Straburzynska-Migaj E, Fonseca

- C, Chioncel O, Shlyakhto E, Otasevic P, Goncalvesová E, Lainscak M, Díaz Molina B, Schaufelberger M, Suter T, Yilmaz MB, Voronkov L, Davies C. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14. Juli 2016;37(27):2129–200.
10. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschöpe C, Hoes AW, Seferović JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinković I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJV. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853–72.
 11. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Taylor DO, Starling RC, Francis GS, Young JB, Tang WHW. Prognostic Evaluation of Ambulatory Patients With Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1. Mai 2008;101(9):1297–302.
 12. Habicher DM, Zajonz DT, Erb DJ, Heller DA, Heringlake DM, Kröner DA, Loer DSA, Markewitz A, Schirmer DU, Spies DC, Treskatsch DS, Trummer DG, Wiesenack DC, Sander M. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. 2017;S 46; S 104-133.
 13. Kähler J. Leitsymptome. In: *Innere Medizin.* 4. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018. S. S. 40. (Duale Reihe).
 14. Matzdorff A, Duckert M, Fritze D. Erkrankungen der Erythrozyten. In: *Innere Medizin.* 4. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018. S. S. 1166. (Duale Reihe).
 15. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* 32. Auflage. Berlin: Springer; 2019. S. 352, 358.
 16. Ramsay MA. Non-invasive monitoring is coming the full circle, making our patients safer! *J Clin Monit Comput* [Internet]. 18. Januar 2020 [zitiert 22. Januar 2020]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00462-6>
 17. Zhang Y, Jin M, Du J, Ma T, Liu Z. [Value of percutaneous oxygen partial pressure monitoring in evaluating the prognosis of patients with acute heart failure]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* Mai 2019;31(5):577–81.
 18. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie: biomedizinische Analytik für MTLA und Studium / Jürgen Hallbach.* 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2019. S. 102, 273-280.
 19. Castro D, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [zitiert 22. Januar 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919/>
 20. Gallet R, Lellouche N, Mitchell-Heggs L, Bouhemad B, Bensaid A, Dubois-Randé J-L, Gueret P, Lim P. Prognosis value of central venous oxygen saturation in acute decompensated heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* Januar 2012;105(1):5–12.

21. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *N Engl J Med.* 27. August 1970;283(9):447–51.
22. Cournand A. Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man. *Acta Med Scand Suppl.* 1975;579:S. 3-32.
23. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation.* 6. Januar 2009;119(1):147–52.
24. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop.* Juli 1989;(244):3–6.
25. Vaughan B. A short illustrated history of magnetic resonance imaging. *Australas Radiol.* November 1989;33(4):390–8.
26. Kumar A, Bagur R. Cardiac magnetic resonance in clinical cardiology. *World J Cardiol.* 26. Januar 2015;7(1):6–9.
27. *Basic Principles of MR Imaging.* Philips Medical Systems; 1990. 139 S.
28. Reiser M. *Radiologie / Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus ; unter Mitarbeit von Peter Bartenstein [und vielen weiteren].* 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017.
29. Haken H, Wolf C. *Atom-und Quantenphysik; Einführung in die experimentellen und theoretischen Grundlagen.* 7. Springer; 2000.
30. Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Maintz D, Bunck AC. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol.* November 2015;84(11):2161–70.
31. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta.* 2. Februar 1982;714(2):265–70.
32. Li W, Grgac K, Huang A, Yadav N, Qin Q, van Zijl PCM. Quantitative theory for the longitudinal relaxation time of blood water. *Magn Reson Med.* 2016;76(1):270–81.
33. Zborowski M, Ostera GR, Moore LR, Milliron S, Chalmers JJ, Schechter AN. Red blood cell magnetophoresis. *Biophys J.* April 2003;84(4):2638–45.
34. Li D, Wang Y, Waight DJ. Blood oxygen saturation assessment in vivo using T2* estimation. *Magn Reson Med.* Mai 1998;39(5):685–90.
35. Kennan RP, Zhong J, Gore JC. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn Reson Med.* Januar 1994;31(1):9–21.
36. Wendland MF, Saeed M, Lauerma K, de Crespigny A, Moseley ME, Higgins CB. Endogenous susceptibility contrast in myocardium during apnea measured using gradient recalled echo planar imaging. *Magn Reson Med.* Februar 1993;29(2):273–6.

37. Lu H, Ge Y. Quantitative evaluation of oxygenation in venous vessels using T2-Relaxation-Under-Spin-Tagging MRI. *Magn Reson Med.* August 2008;60(2):357–63.
38. Varghese J, Potter LC, LaFountain R, Pan X, Raman SV, Ahmad R, Simonetti OP. CMR-based blood oximetry via multi-parametric estimation using multiple T2 measurements. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 9. November 2017;19(1):88.
39. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.* April 1990;14(1):68–78.
40. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dezember 1990;87(24):9868–72.
41. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, Haacke EM, Gropler RJ. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med.* Juli 1996;36(1):16–20.
42. Wright GA, Hu BS, Macovski A. 1991 I.I. Rabi Award. Estimating oxygen saturation of blood in vivo with MR imaging at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging JMRI.* Juni 1991;1(3):275–83.
43. Noseworthy MD, Bulte DP, Alfonsi J. BOLD magnetic resonance imaging of skeletal muscle. *Semin Musculoskelet Radiol.* Dezember 2003;7(4):307–15.
44. Luu JM, Friedrich MG, Harker J, Dwyer N, Guensch D, Mikami Y, Faris P, Hare JL. Relationship of vasodilator-induced changes in myocardial oxygenation with the severity of coronary artery stenosis: a study using oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Dezember 2014;15(12):1358–67.
45. Yang H-J, Yumul R, Tang R, Cokic I, Klein M, Kali A, Sobczyk O, Sharif B, Tang J, Bi X, Tsaftaris SA, Li D, Conte AH, Fisher JA, Dharmakumar R. Assessment of myocardial reactivity to controlled hypercapnia with free-breathing T2-prepared cardiac blood oxygen level-dependent MR imaging. *Radiology.* August 2014;272(2):397–406.
46. Guensch DP, Fischer K, Shie N, Lebel J, Friedrich MG. Hyperoxia Exacerbates Myocardial Ischemia in the Presence of Acute Coronary Artery Stenosis in Swine. *Circ Cardiovasc Interv.* Oktober 2015;8(10):e002928.
47. Nagao M, Yamasaki Y, Kawanami S, Kamitani T, Sagiya K, Higo T, Ide T, Takemura A, Ishizaki U, Fukushima K, Watanabe Y, Honda H. Quantification of myocardial oxygenation in heart failure using blood-oxygen-level-dependent T2* magnetic resonance imaging: Comparison with cardiopulmonary exercise test. *Magn Reson Imaging.* 2017;39:138–43.
48. Levelt E, Rodgers CT, Clarke WT, Mahmood M, Ariga R, Francis JM, Liu A, Wijesurendra RS, Dass S, Sabharwal N, Robson MD, Holloway CJ, Rider OJ, Clarke K, Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 7. Dezember 2016;37(46):3461–9.

49. Parnham S, Gleadle JM, Bangalore S, Grover S, Perry R, Woodman RJ, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Impaired Myocardial Oxygenation Response to Stress in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 10. August 2015;4(8):e002249.
50. Guensch DP, Nadeshalingam G, Fischer K, Stalder AF, Friedrich MG. The impact of hematocrit on oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 20 2016;18(1):42.
51. Silvennoinen MJ, Kettunen MI, Kauppinen RA. Effects of hematocrit and oxygen saturation level on blood spin-lattice relaxation. *Magn Reson Med.* März 2003;49(3):568–71.
52. Luz Z, Meiboom S. Nuclear Magnetic Resonance Study of the Protolysis of Trimethylammonium Ion in Aqueous Solution—Order of the Reaction with Respect to Solvent. *J Chem Phys.* 15. Juli 1963;39(2):366–70.
53. Bush A, Borzage M, Detterich J, Kato RM, Meiselman HJ, Coates T, Wood JC. Empirical model of human blood transverse relaxation at 3 T improves MRI T2 oximetry. *Magn Reson Med.* 2017;77(6):2364–71.
54. Wen Y, Weinsaft JW, Nguyen TD, Liu Z, Horn EM, Singh H, Kochav J, Eskreis-Winkler S, Deh K, Kim J, Prince MR, Wang Y, Spincemaille P. Free breathing three-dimensional cardiac quantitative susceptibility mapping for differential cardiac chamber blood oxygenation - initial validation in patients with cardiovascular disease inclusive of direct comparison to invasive catheterization. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 18 2019;21(1):70.
55. Kaiser GM, Heuer MM, Frühauf NR, Kühne CA, Broelsch CE. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. *J Surg Res.* Januar 2006;130(1):73–9.
56. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci.* Mai 1990;40(3):293–8.
57. Reiter U, Reiter G, Manninger M, Adelsmayr G, Schipke J, Alogna A, Rajces A, Stalder AF, Greiser A, Mühlfeld C, Scherr D, Post H, Pieske B, Fuchsjäger M. Early-stage heart failure with preserved ejection fraction in the pig: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 30. September 2016;18(1):63.
58. Faragli A, Merz S, Muzio FPL, Doeblin P, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Ötvös J, Stehning C, Schnackenburg B, Pieske B, Post H, Klopffleisch R, Alogna A, Kelle S. Estimation of total collagen volume: a T1 mapping versus histological comparison study in healthy Landrace pigs. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(9):1761–9.
59. Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Perna S, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking in pigs: a reproducibility and sample size calculation study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(4):703–12.
60. Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Fassina L, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A. Cardiovascular magnetic resonance-derived left ventricular mechanics—strain, cardiac power and end-systolic elastance under various inotropic states in swine. *J Cardiovasc Magn Reson*

- [Internet]. 30. November 2020 [zitiert 19. Januar 2021];22. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708216/>
61. Schwarzl M. Kardiale Effekte der milden Hypothermie in einem experimentellen Modell des plötzlichen Herztodes. [Graz]; 2010.
 62. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. Dezember 2017;29(4):490–8.
 63. Robie NW, Nutter DO, Moody C, McNay JL. In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine. *Circ Res*. Mai 1974;34(5):663–71.
 64. Ruffolo RR, Messick K. Systemic hemodynamic effects of dopamine, (+/-)-dobutamine and the (+)-and (-)-enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. *Eur J Pharmacol*. 26. Februar 1985;109(2):173–81.
 65. Alogna A, Manninger M, Schwarzl M, Zirngast B, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Maechler H, Pieske BM, Post H. Inotropic Effects of Experimental Hyperthermia and Hypothermia on Left Ventricular Function in Pigs-Comparison With Dobutamine. *Crit Care Med*. März 2016;44(3):e158-167.
 66. Rønning L, Bakkehaug JP, Rødland L, Kildal AB, Myrmel T, How O-J. Opposite diastolic effects of omecamtiv mecarbil versus dobutamine and ivabradine co-treatment in pigs with acute ischemic heart failure. *Physiol Rep*. September 2018;6(19):e13879.
 67. Brown L, Näbauer M, Erdmann E. Dobutamine: positive inotropy by nonselective adrenoceptor agonism in isolated guinea pig and human myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. April 1987;335(4):385–90.
 68. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. Februar 2017;30(2):101–38.
 69. Fischer SE, Wickline SA, Lorenz CH. Novel real-time R-wave detection algorithm based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions. *Magn Reson Med*. August 1999;42(2):361–70.
 70. Frauenrath T. Akustisches Synchronisationsverfahren für die Magnetresonanztomographie. [Aachen]; 2010.
 71. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, Kirtane AJ, Wann LS, Ward RP. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular

- Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 29. Mai 2012;59(22):1995–2027.
72. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 18. September 1996;276(11):889–97.
 73. Friedrich MG, Karamitsos TD. Oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 24. Mai 2013;15:43.
 74. Jahnke C, Gebker R, Manka R, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. Navigator-gated 3D blood oxygen level-dependent CMR at 3.0-T for detection of stress-induced myocardial ischemic reactions. *JACC Cardiovasc Imaging*. April 2010;3(4):375–84.
 75. Pehböck D, Dietrich H, Klima G, Paal P, Lindner KH, Wenzel V. Anesthesia in swine : optimizing a laboratory model to optimize translational research. *Anaesthesist*. Januar 2015;64(1):65–70.
 76. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiologia*. 1967;51(6):321–35.
 77. Grandin T. Minimizing Stress in Pig Handling in the Research Lab. *Lab Anim*. April 1986;15(3).
 78. Grandin T. Assessment of stress during handling and transport. *J Anim Sci*. Januar 1997;75(1):249–57.
 79. Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ. Swine as models in experimental surgery. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res*. 1988;1(1):65–79.
 80. Alogna A, Schwarzl M, Manninger M, Hamdani N, Zirngast B, Kloth B, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Westermann D, Blankenberg S, Maechler H, Tschöpe C, Linke WA, Marsche G, Pieske BM, Post H. Acute stimulation of the soluble guanylate cyclase does not impact on left ventricular capacitance in normal and hypertrophied porcine hearts in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 01 2018;315(3):H669–80.
 81. Schwarzl M, Hamdani N, Seiler S, Alogna A, Manninger M, Reilly S, Zirngast B, Kirsch A, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Eller P, Höfler G, Schauer S, Eller K, Maechler H, Pieske BM, Linke WA, Casadei B, Post H. A porcine model of hypertensive cardiomyopathy: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. November 2015;309(9):H1407-1418.
 82. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, Erhardt W, Flecknell P, Gregory N, Hackbarth H, Morton D, Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim*. Oktober 1996;30(4):293–316.
 83. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, Erhardt W, Flecknell P, Gregory N, Hackbarth H, Morton D, Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2. DGXT of the European Commission. *Lab Anim*. Januar 1997;31(1):1–32.

84. Cavaliere F, Zamparelli R, Martinelli L, Scapigliati A, De Paulis S, Caricato A, Gargaruti R, Cina A. Blood from the right atrium may provide closer estimates of mixed venous saturation than blood from the superior vena cava. A pilot study. *Minerva Anesthesiol.* Januar 2014;80(1):11–8.
85. Bryant RG, Marill K, Blackmore C, Francis C. Magnetic relaxation in blood and blood clots. *Magn Reson Med.* Januar 1990;13(1):133–44.
86. Portnoy S, Seed M, Sled JG, Macgowan CK. Non-invasive evaluation of blood oxygen saturation and hematocrit from T1 and T2 relaxation times: In-vitro validation in fetal blood. *Magn Reson Med.* Dezember 2017;78(6):2352–9.
87. Dharmakumar R, Arumana JM, Tang R, Harris K, Zhang Z, Li D. Assessment of regional myocardial oxygenation changes in the presence of coronary artery stenosis with balanced SSFP imaging at 3.0 T: theory and experimental evaluation in canines. *J Magn Reson Imaging JMRI.* Mai 2008;27(5):1037–45.
88. Dewey M, Teige F, Schnapauuff D, Laule M, Borges AC, Wernecke K-D, Schink T, Baumann G, Rutsch W, Rogalla P, Taupitz M, Hamm B. Noninvasive detection of coronary artery stenoses with multislice computed tomography or magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med.* 19. September 2006;145(6):407–15.
89. Bolar DS, Rosen BR, Sorensen AG, Adalsteinsson E. QUantitative Imaging of eXtraction of oxygen and Tissue consumption (QUIXOTIC) using venular-targeted velocity-selective spin labeling. *Magn Reson Med.* Dezember 2011;66(6):1550–62.
90. Shea SM, Fieno DS, Schirf BE, Bi X, Huang J, Omary RA, Li D. T2-prepared steady-state free precession blood oxygen level-dependent MR imaging of myocardial perfusion in a dog stenosis model. *Radiology.* August 2005;236(2):503–9.
91. Vöhringer M, Flewitt JA, Green JD, Dharmakumar R, Wang J, Tyberg JV, Friedrich MG. Oxygenation-sensitive CMR for assessing vasodilator-induced changes of myocardial oxygenation. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 31. März 2010;12:20.
92. Ruffolo RR. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci.* Oktober 1987;294(4):244–8.
93. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, Maunuksela E-L, Paloheimo M, Olkkola KT. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(2):121–7.
94. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 26. Oktober 2010;12:59.
95. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* Dezember 2000;15(3–4):302–16.
96. Basile J. The role of existing and newer calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* November 2004;6(11):621–9; quiz 630–1.

97. Fahie S, Cassagnol M. Verapamil. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 18. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538495/>
98. Hamann SR, Blouin RA, McAllister RG. Clinical pharmacokinetics of verapamil. *Clin Pharmacokinet.* Februar 1984;9(1):26–41.
99. Baky SH, Singh BN. Verapamil hydrochloride: pharmacological properties and role in cardiovascular therapeutics. *Pharmacotherapy.* Dezember 1982;2(6):328–53.
100. Levi M, Sivapalaratnam S. Coagulation and anticoagulation in the intraoperative setting. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* August 2019;58(4):386–91.
101. De Backer D, Fagnoul D. Intensive Care Ultrasound: VI. Fluid Responsiveness and Shock Assessment. *Ann Am Thorac Soc.* 1. Januar 2014;11(1):129–36.
102. Kennan RP, Scanley BE, Gore JC. Physiologic basis for BOLD MR signal changes due to hypoxia/hyperoxia: separation of blood volume and magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med.* Juni 1997;37(6):953–6.
103. Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:43.
104. Tadamura E, Hatabu H, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Effect of oxygen inhalation on relaxation times in various tissues. *J Magn Reson Imaging JMRI.* Februar 1997;7(1):220–5.
105. Ma Y, Berman AJL, Pike GB. The effect of dissolved oxygen on the relaxation rates of blood plasma: Implications for hyperoxia calibrated BOLD. *Magn Reson Med.* 2016;76(6):1905–11.
106. Berman AJL, Ma Y, Hoge RD, Pike GB. The effect of dissolved oxygen on the susceptibility of blood. *Magn Reson Med.* Januar 2016;75(1):363–71.
107. Lajoie I, Tancredi FB, Hoge RD. The impact of inspired oxygen levels on calibrated fMRI measurements of M, OEF and resting CMRO₂ using combined hypercapnia and hyperoxia. *PLoS ONE* [Internet]. 31. März 2017 [zitiert 24. April 2020];12(3). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376305/>
108. Wirtz M, Caspar F. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität [Internet]. 1.Auflage. Hogrefe Verlag; 2002 [zitiert 26. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.hogrefe.de/shop/beurteileruebereinstimmung-und-beurteilerreliabilitaet-65316.html>
109. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Medica.* 2015;25(2):141–51.
110. Udovičić M, Baždarić K, Bilić-Zulle L, Petrovečki M. What we need to know when calculating the coefficient of correlation? *Biochem Medica.* 15. Juni 2007;17(1):10–5.

111. Budd JR, Durham AP, Gwise TE, Hawkins DM, Holland M, Iriarte B, Kallner A, Linnet K, Magari R, Vaks JE. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
112. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *J R Stat Soc Ser Stat.* 1983;32(3):307–17.
113. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* Juni 1999;8(2):135–60.
114. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl.* 8. Februar 1986;1(8476):307–10.
115. Jain V, Magland J, Langham M, Wehrli FW. High temporal resolution in vivo blood oximetry via projection-based T2 measurement. *Magn Reson Med.* September 2013;70(3):785–90.
116. Nield LE, Qi X-LL, Valsangiacomo ER, Macgowan CK, Wright GA, Hornberger LK, Yoo S-J. In vivo MRI measurement of blood oxygen saturation in children with congenital heart disease. *Pediatr Radiol.* Februar 2005;35(2):179–85.
117. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo S-J, Manlhiot C, Porayette P, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, McCrindle BW, Kingdom J, Hickey E, Miller S, Seed M. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation.* 14. April 2015;131(15):1313–23.
118. Wang TKM, Sathanathan J, Ramanathan T, Webster M, Ruygrok P. Isolated aortic valve replacement in octogenarians before and after the introduction of trans-catheter aortic valve implantation. *Heart Lung Circ.* März 2014;23(3):249–55.
119. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grünig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol.* 26 2016;68(4):368–78.
120. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* Dezember 2015;24(138):642–52.
121. Nakanishi N, Yoshioka T, Okano Y, Nishimura T. Continuous Fick cardiac output measurement during exercise by monitoring of mixed venous oxygen saturation and oxygen uptake. *Chest.* August 1993;104(2):419–26.
122. Casaburi R, Daly J, Hansen JE, Effros RM. Abrupt changes in mixed venous blood gas composition after the onset of exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. September 1989;67(3):1106–12.
123. Tromp J, Hage C, Ouwerkerk W, Sanders-van Wijk S, Svedlund S, Saraste A, Ljung Faxén U, Lagerstrom Fermer M, Gan L-M, Lund LH, Shah SJ, Lam CSP. Biomarker Correlates of Coronary Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 15. Oktober 2019;140(16):1359–61.

5.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carolin Kolp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der BOLD-Effekt - eine nicht-invasive Messung der Blutsauerstoffsättigung im Herzen mittels T2-MRT in einem Schweinmodell einer akuten systemischen Hyper- und Hypoxämie“ (Blood-oxygen-level dependent T2 mapping accurately reflects central venous oxygen saturation in experimental hyper- and hypoxemia) 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

5.3 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carolin Kolp hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Fassina L, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A: **Cardiovascular magnetic resonance-derived left ventricular mechanics-strain, cardiac power and end-systolic elastance under various inotropic states in swine**, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2020

- Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Dokumentation der Versuche
 - Erstellung eines Versuchsprotokolls zur Vorbereitung und Durchführung der Versuche
 - Vorbereitung des Tier-OPs
 - Assistenz bei Prämedikation und Einleitung der Narkose, Überwachung und Aufrechterhaltung der Narkose
 - Protokollierung des hämodynamischen Monitorings und der Ein- und Ausfuhr
 - Abnahme und Analyse der BGAs
 - Digitalisierung der gewonnenen Daten und Mithilfe bei der Auswertung

Publikation 2: Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Perna S, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A: **Cardiovascular magnetic resonance feature tracking in pigs: a reproducibility and sample size calculation study**, The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020

- Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Dokumentation der Versuche (genaue Ausführung siehe Publikation 1)
- Fotografische Dokumentation des Versuchsaufbaus im OP und im MRT

Publikation 3: Faragli A, Merz S, Lo Muzio FP, Doebelin P, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Ötvös J, Stehning C, Schnackenburg B, Pieske B, Post H, Klopffleisch R, Alogna A, Kelle S: **Estimation of total collagen volume: a T1 mapping versus histological comparison study in healthy Landrace pigs**, The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020

- Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Dokumentation der Versuche (genaue Ausführung siehe Publikation 1)
- Präparation der postmortem entnommenen Schweineherzen: Behandlung mit Formalin, Transport in die Tierpathologie, selbstständige Anfertigung unter fachkundiger Anleitung der histologischen Schnitte für die weiteren histologische Untersuchungen und schriftliche und fotografische Dokumentation

Unterschrift der Doktorandin

5.4 Lebenslauf

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

5.5 Publikationsliste

Publikation 1: Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Fassina L, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A: **Cardiovascular magnetic resonance-derived left ventricular mechanics-strain, cardiac power and end-systolic elastance under various inotropic states in swine**, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2020

Publikation 2: Faragli A, Tanacli R, Kolp C, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Perna S, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, Alogna A: **Cardiovascular magnetic resonance feature tracking in pigs: a reproducibility and sample size calculation study**, The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020

Publikation 3: Faragli A, Merz S, Lo Muzio FP, Doebelin P, Tanacli R, Kolp C, Abawi D, Ötvös J, Stehning C, Schnackenburg B, Pieske B, Post H, Klopffleisch R, Alogna A, Kelle S: **Estimation of total collagen volume: a T1 mapping versus histological comparison study in healthy Landrace pigs**, The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2020

5.6 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Dr. med. Alessio Alogna für die überragende Anleitung zur Erstellung dieser Arbeit bedanken. Mit seiner unerschöpflichen Geduld, der unglaublichen Hingabe und Freude an der Forschung, seiner Erfahrung und seinem Hintergrundwissen im Bereich der experimentellen Forschung und der klinischen Kardiologie führte er mich durch die Tiefen und Höhen dieser Arbeit. Er leitete mich bei der Datenerhebung, Auswertung und Präsentation an, führte mich so schrittweise an das eigenständige, wissenschaftliche Arbeiten heran und stand für Fragen immer zur Verfügung. Durch seine ansteckende Begeisterung und seinen Teamgeist schaffte er es, die unterschiedlichen Mitglieder der verschiedenen Fachbereiche zu vereinen und so eine großartige interdisziplinäre Zusammenarbeit zu erreichen. Ich möchte mich bei ihm bedanken für seine Vorbildfunktion als guter Arzt, motivierter Forscher, herzlicher Familienmensch und fürsorglicher Betreuer.

Zusätzlich geht mein besonderer Dank an Prof. Dr. med. Sebastian Kelle und Dr. Christian Stehning für die kompetente Unterstützung, das radiologische und physikalische Fachwissen und die umfangreichen Erklärungen, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte erstellen können.

Desweiteren möchte ich mich bei Dr. med. Heiner Post dafür bedanken, dass er durch seine jahrelange Erfahrung im Bereich der experimentellen Forschung und interventionellen Kardiologie mir die besten Voraussetzungen für meine Promotionsarbeit zur Verfügung stellte.

Bei Prof. Dr. Burkert Pieske bedanke ich mich für die Bereitstellung der Infrastruktur.

Auch bei Alessandro Faragli, dem Team des Tier-OPs, dem MRT-Team des DHZBs und Prof. Klopffleisch und Sophie Merz der Tierpathologie möchte ich mich herzlich bedanken für die erfolgreiche Zusammenarbeit, die Unterstützung, die interessanten Fachgespräche und natürlich der guten Laune am Arbeitsplatz.

Zuletzt möchte ich mich herzlichst bei Max, meiner Mama, meiner Familie und bei meinen Freunden für die motivierenden und aufmunternden Worte, die Geduld, die statistische Hilfestellungen, das Korrekturlesen sowie die emotionale und finanzielle Unterstützung bedanken. Durch sie habe ich immer wieder neue Kraft erhalten, um diese Arbeit fertig zu stellen.