

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Einfluss von Compressed Sensing-Beschleunigung auf die Quantifizierung von  
aortalen Flussparametern im 4D-Fluss: Evaluation in einer Kohorte von  
herzgesunden Probanden**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Carolin Maria Dietrich  
aus Mosbach (Baden)

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 20. November 2023

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	9
1. Einleitung .....	10
2. Literaturdiskussion .....	12
2.1. Grundlagen des MRT .....	12
2.1.1. k-Raum .....	16
2.1.2. Signal-Rausch-Verhältnis .....	17
2.1.3. Kontrastmittel .....	19
2.1.4. MRT-Untersuchung und Patientensicherheit: .....	20
2.2. Besonderheiten der kardiovaskulären MRT .....	21
2.2.1. Herzschlag .....	21
2.2.2. Atembewegungen .....	22
2.2.3. Untersuchungsablauf .....	22
2.3. Methoden zur Flussmessung in der kardiovaskulären MRT .....	23
2.3.1. Zweidimensionale Phasenkontrastgeschwindigkeitsmessung .....	24
2.3.2. Vierdimensionale Flussmessungen .....	26
2.3.3. Bildbeschleunigung und CS .....	28
2.4. Indikationen für Flussmessungen .....	30
3. Material und Methoden .....	33
3.1. Studiendesign .....	33
3.2. Demographische Daten und laborchemische Parameter .....	35
3.3. MRT-Untersuchungsablauf .....	35
3.4. Auswertung der gesammelten Bilddaten .....	37
3.5. Quantitative Daten .....	44
3.6. Statistische Auswertung .....	46
4. Ergebnisse .....	49

5.	Diskussion.....	62
5.2.	Der Vergleich 4D- und 2D- Flussmessungen in aktuellen Studien.....	64
5.3.	Der Vergleich von 4D-Flussmessung und CS in aktuellen Studien.....	68
5.4.	Der Vergleich CS und 2D-Flussmessung in aktuellen Studien.....	71
5.5.	Limitationen der Studie.....	72
5.6.	Ausblick: 4D-Flussmessung und CS: Anwendung im klinischen Alltag.....	73
6.	Zusammenfassung.....	77
	Literaturverzeichnis.....	80
	Anhang.....	85

## Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSA	Body Surface Area
bSSFP	balanced Steady-State Free Precession
CINE	Cinematografisch
CS	Compressed Sensing
CT	Computertomografie
EKG	Elektrokardiografie
FoV	Field of View
GE	Gradientechosequenz
GRAPPA	GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition
ICC	Intraklassenkoeffizient
LGE	Late-gadolinium-Enhancement
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
MaiCo	Mainzer Kohorte
MRT	Magnetresonanztomographie
MHz	Megahertz
NSF	nephrogene systemische Fibrose
PC-VIPR	isotropic-voxel radial projection imaging
SN	Signal-to-noise Ratio
VENC	Velocity encoding
ROI	Region of Interest
$r$	Korrelation nach Pearson, Produkt-Moment-

Korrelationskoeffizient;

TEE Transösophageale Echokardiographie

TTE Transthorakale Echokardiographie

TIRM Turbo-Inversion Recovery-Magnitude

Vs Versus

WSS Wall Shear Stress

2-D Zweidimensional

3-D Dreidimensional

4-D Vierdimensional

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Wasserstoffkerne in unterschiedlicher Anordnung .....	12
Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Wasserstoffatome in Ausrichtung entlang der Z-Richtung .....	13
Abbildung 3: Schematische Darstellung des k-Raums, in dem jede Messung einer neuen Zeile entspricht.....	17
Abbildung 4: Abbildung Atemnavigator, cvi42 Version 5.10, Universitätsmedizin Mainz, Mainz. Hierbei wird sich die unterschiedliche Intensität der Lunge beziehungsweise des Zwerchfells und der Leber zu Nutzen gemacht. Nur Daten, die innerhalb dieses vordefinierten Fensters liegen, werden zur Erstellung eines Bildes verwendet .....	22
Abbildung 5: Das obere Bild zeigt das Verhalten der Spins bei einem gleichmäßigen Magnetfeld. Das Bild unten zeigt die Veränderung bei einem Gradienten im Magnetfeld. Sich bewegende Spins befinden sich in einer anderen Phase wie stationäre Spins (Phasendifferenz). Modifiziert nach Lotz et al. 2002 .....	24
Abbildung 6: Grafische Darstellung der Arbeitsschritte zur Datengewinnung im Rahmen der MaiCo-Studie.....	34
Abbildung 7: grafische Darstellung der Arbeitsschritte der MaiCo-Studie.....	36
Abbildung 8: Eingrenzung des Untersuchungsfeldes. Betrachtung der thorakalen Aorta .....	38
Abbildung 9: Erstellung eines dreidimensionalen Aortenmodells. Die Mittellinie wurde durch die rote Linie sowie die Punkte entlang dieser in verschiedenen Ebenen dargestellt. Eine manuelle Verlagerung der Mittellinie war innerhalb dieser Ebenen möglich.....	39
Abbildung 10: Zur Analyse wurden drei zuvor festgelegte Stellen anhand anatomischer Merkmale aufgesucht. Die passenden zweidimensionalen Ebenen wurden eingelegt, um eine optimale Übereinstimmung der Stellen zur Flussmessung zu gewährleisten. ....	40
Abbildung 11: Manuelle Adjustierung der Gefäßgrenzen bei fehlerhafter Einschätzung .....	41
Abbildung 12: Einstellung der Doppelschrägbilder zur bestmöglichen Einstellung des Querschnittes vor Analyse der Flussparameter.....	41
Abbildung 13: Visualisierung der Strömungsverhältnisse des gleichen Probanden, links mittels 4D-, rechts mittels CS Flussmessung.....	42
Abbildung 14: Arbeitsschritte zur zweidimensionalen Flussmessung (Bilderreihe von links nach rechts). Zunächst wurde das zu untersuchende Gefäß, in diesem Fall Aorta Ascendens, manuell umrandet (Bild b). Gefäßkonturen konnten durch das angewendete Programm gleichmäßig erfasst werden. Eine farbkodierte Darstellung der Blutflüsse war ebenfalls möglich (Bild d). ....	43
Abbildung 15: Darstellung des Arbeitsbereiches zur zweidimensionalen Flussmessung. Darstellung des Magnitudenbildes und der anatomischen Darstellung im oberen Bildbereiches sowie die gemessene Flusskurve mit relevanten Flussparametern im unteren Bildabschnitts .....	44
Abbildung 16: Boxplot zur grafischen Veranschaulichung der Verteilung des Gesamtvolumens.....	52
Abbildung 17: Punkt-Streudiagramm des Vorwärtsvolumens im Vergleich 4D-Fluss und 4D-CS-Fluss .....	53
Abbildung 18: Boxplots des Rückwärtsvolumens.....	54

Abbildung 19: Vergleich 4D-Fluss und 2D-Fluss Oben: Punkt-Streudiagramm des Rückwärtsvolumens, unten: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen der beiden Messverfahren aufgetragen gegen die Mittelwerte.....	55
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 4D- und CS-Flussmessung aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte Bild oben links: Vorwärtsvolumen; Bild oben rechts: Rückwärtsvolumen; Bild unten: Gesamtvolumen .....	56
Abbildung 21: Darstellung der Spitzengeschwindigkeit als Boxplot für vierdimensionale Flussmessungen.....	57
Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 4D- und 4D-CS-Flussmessung aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte.....	58
Abbildung 23: Boxplots des maximalen Flusses für 4D-Fluss, CS und 2D-Fluss .....	59
Abbildung 24: Punkt-Streudiagramm des Maximalen Flusses im Vergleich 4D-CS-Fluss und 4D-Fluss.....	59
Abbildung 25: Punkt-Streudiagramm der mittleren Spitzengeschwindigkeit im Vergleich 4D-Fluss und 2D-Fluss.....	60
Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 2D- und CS-Flussmessung, aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte.....	61
Abbildung 27: Vergleich 2D- mit 4D-Flussmessungen .....	85
Abbildung 28: Vergleich Compressed Sensing (y-Achse) und 4D-Flussmessung (x-Achse)	85
Abbildung 29: Vergleich von 2D- (y-Achse) mit CS Flussmessungen (x-Achse): Bild a) Gesamtvolumen; Bild b) Vorwärtsvolumen; Bild c) Rückwärtsvolumen; Bild d) Maximaler Fluss; Bild e) durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit .....	86
Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramme des Vergleiches 2D- und 4D-Flussmessungen...	87



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der gewonnenen Flussparameter. Spalte links: deutsche Bezeichnung der Parameter; Spalte Mitte: englische Bezeichnung der Parameter; Spalte rechts: entsprechende Einheit der Parameter.....	44
Tabelle 2: Tabelle der durchschnittlichen Probandendaten.....	49
Tabelle 3: Vergleich der Volumina und Geschwindigkeiten gemessen mittels konventionellem 4D-Fluss, CS oder 2D-Fluss. Die angegebenen Werte werden abhängig von ihrer Verteilung als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen beziehungsweise der Mediane $\pm$ Standardabweichungen beziehungsweise der Mediane $\pm$ Standardabweichungen dargestellt .....	50
Tabelle 4: Ergebnisse ICC-Werte zwischen den unterschiedlichen Messverfahren.....	51

## 1. Einleitung

Erste Versuche, kardiovaskuläre Erkrankungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zu diagnostizieren, gab es bereits in den 1980er Jahren. Inzwischen fand eine stetige Weiterentwicklung und Verbesserung beispielsweise hinsichtlich räumlicher und zeitlicher Auflösung der Bilddaten und Untersuchungszeit statt. Durch diesen Fortschritt wurde die MRT ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnostik. Die Vorteile der MRT im Vergleich zu anderen klinisch angewendeten Verfahren wie der CT oder dem Ultraschall liegen heute neben der untersucherunabhängigen korrekten Darstellung anatomischer Strukturen in der funktionellen Analyse der Pump- und Transportfunktion des kardiovaskulären Systems. Die Darstellung und Quantifizierung des intraarteriellen und -kardialen Blutflusses durch zweidimensionale Phasenkontrast-MRT (2D-Flussmessung) wurden zunehmend in den klinischen Alltag integriert. Heute zählen MRT-Untersuchungen des Herzens zu den Standardverfahren in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen [1-3]. Auch zur Beurteilung der Aorta bei Patienten mit Aortenerkrankungen bietet sich die MRT alternativ zur Computertomographie (CT) als eine strahlungsfreie, nicht-invasive Methode an [1].

In der Phasenkontrast-Angiographie wird zur Erstellung einer zweidimensionalen Flussmessung der Blutstrom senkrecht zu einer zuvor bestimmten Ebene gemessen. Durch wiederholte Aufnahmen derselben Ebene zu verschiedenen Zeitpunkten der Herzaktivität wird ein kardialer Funktionszyklus inklusive Blutfluss visualisiert. Der Blutfluss kann somit erfasst und vom umgebenden Gewebe abgegrenzt werden. Messmöglichkeiten dieser Blutflüsse sind jedoch häufig in Richtung und Phase eingeschränkt, da der Blutfluss durch die Herzzräume und arteriellen Gefäße nicht linear, sondern pulsatil und multidirektional erfolgt [4]. Dies wird zusätzlich durch Faktoren wie Atmung, Herzrhythmus etc. beeinflusst [5]. Technische Neuerungen der letzten Jahre führten zu einer verbesserten Methode der Flussmessung. Diese tridirektionale Phasenkontrastmessung, auch als 4D-Flussmessung bezeichnet, ermöglicht eine dreidimensionale Visualisierung der Blutflussdynamik mit simultaner zeitlicher Auflösung. Im Gegensatz zu der bisher angewandten 2D-Flussmessung können mittels 4D-Aufnahmen Blutflüsse in mehr als nur einer zuvor festgelegten Ebene bestimmt werden. Retrospektiv lässt sich zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus sowie an jeder Position des erfassten 3D-Datensatzes der Blutfluss mit Parametern

wie Gesamtvolumen, Spitzengeschwindigkeit oder Rückwärtsvolumen bestimmen [6, 7].

Aktuell zählt die Echokardiografie neben der 2-D-Flussmessung weiterhin als Standardverfahren zur Beurteilung der kardialen Funktion. Echokardiografische Messungen sind im Gegensatz zu einer MRT-Aufnahme untersucherabhängig. Aktuelle Studien zeigen eine zuverlässige Bestimmung des Blutflusses, Volumina und Ejektionsfraktionen durch 4D-Aufnahmen, welche herkömmlichen Doppler-Ultraschall-Untersuchungen überlegen scheint [8-10]. Die klinische Anwendung der vierdimensionalen Flussmessung ist jedoch häufig durch eine lange Scan-Zeit begrenzt. Aufgrund unterschiedlich großer Untersuchungsfelder sowie physiologischer Bewegungen wie dem Herzschlag oder der Atemexkursion unterscheiden sich Scanzeiten verschiedener Organsystemen [11].

Eine Reduktion der Untersuchungszeit steht bereits seit längerer Zeit im Mittelpunkt der Forschung, mit dem Ziel, dies möglichst ohne Verluste der hohen räumlichen oder zeitlichen Auflösung umzusetzen [12]. Um die benötigte Messzeit zu verkürzen, spielt vor allem das Verfahren des "Compressed Sensing" (CS) eine wichtige Rolle.

Während die Theorie des CS Anfang dieses Jahrtausends noch eine Frage der Mathematik war, konnte sie mittlerweile erfolgreich in die Medizin übertragen werden [13-15]. Um Zeit einzusparen, nutzt CS nicht alle zur Verfügung stehenden Daten des k-Raumes, sondern nutzt eine inkohärente Untererfassung [15]. Es wird die Tatsache ausgenutzt, dass ein Bild auch mit weniger als der üblichen Anzahl an Daten über Transformation hergestellt werden kann. Ob Flussparameter sich durch die geringeren Daten verändern oder weiterhin konstant messbar sind, ist bisher nicht abschließend geklärt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, eine mögliche klinische Anwendung von sowohl konventionellen als auch von CS beschleunigten, vierdimensionalen Flussmessungen zu überprüfen. Hierfür wurde in einem Kollektiv von herzgesunden Probanden aortale Flussparameter mittels 4D-Flussmessungen und CS erhoben und mit zweidimensionalen Flussmessungen als derzeitiger Standardmethode verglichen. Hierdurch sollen des Weiteren Referenzwerte für künftige klinische und wissenschaftliche Fragestellungen erhoben werden.

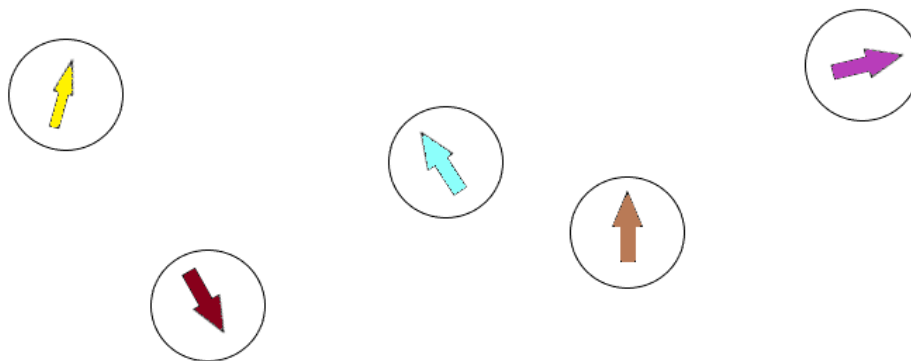
## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Grundlagen des MRT

Im folgenden Abschnitt soll zur besseren Verständlichkeit ein kurzer Einblick in die grundlegenden Funktionen der Magnetresonanztomografie gegeben werden.

Grundlegend für die Funktion des MRT sind die Eigenschaften von Wasserstoffprotonen, welche die am häufigsten vorkommenden Protonen im menschlichen Körper sind. Das Wasserstoffproton dreht sich im Körper ständig um die eigene Achse. Diese Rotation wird als Eigendrehimpuls oder auch Spin bezeichnet. Der Spin der Wasserstoffatome ändert sich nie, er kommt also auch nie zum Stillstand [16].

Durch die Bewegung der Ladung entsteht um das Proton herum ein Magnetfeld. Der Spin gibt dem Magnet eine Richtung, die man sich vereinfacht als einen Vektor vorstellen kann. Da jedoch im Körper die Wasserstoffkerne ungeordnet und zufällig vorkommen, kompensieren die Vektoren sich gegenseitig, weshalb der menschliche Körper nach außen hin nicht magnetisch ist.

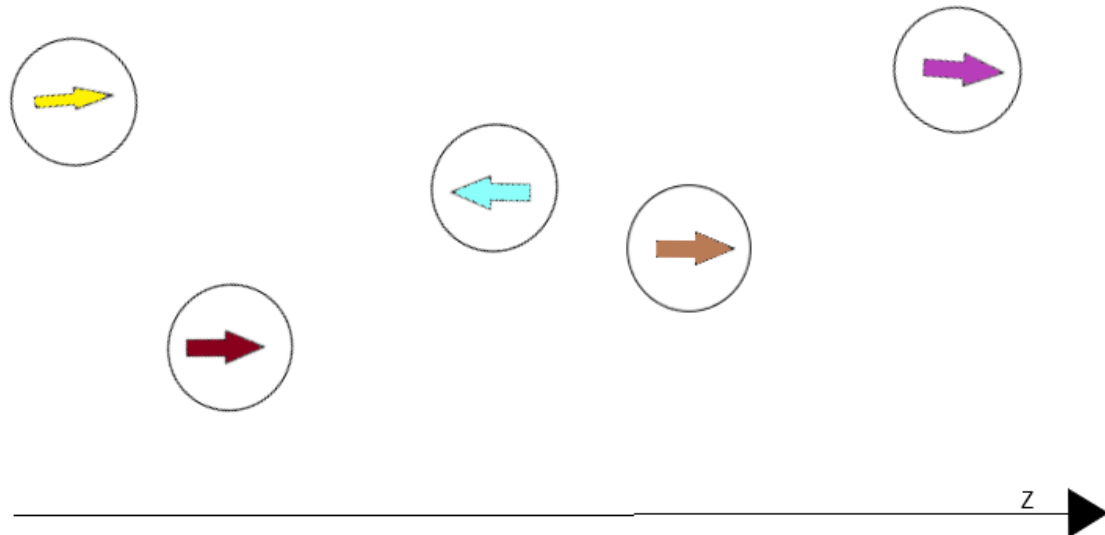


**Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Wasserstoffkerne in unterschiedlicher Anordnung**

Wird der Körper nun jedoch in ein starkes externes Magnetfeld hinein bewegt, ändert sich dieser Zustand. Die Vektoren richten sich entlang dieses Magnetfeldes aus, wobei die Spins eine bestimmte kreisende Bewegung beschreiben, ähnlich eines Kreisels. Diese Bewegung wird als Präzession bezeichnet [11].

Die Geschwindigkeit der Präzessionsbewegung hängt vom umgebenden Magnetfeld ab und wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Wasserstoffkerne drehen sich im Erdmagnetfeld mit einer Frequenz von 2kHz, in einem 3-Tesla-Gerät dagegen mit

128MHz [17]. Durch die Ausrichtung der Protonen in einem Magnetresonanztomografen kommt es zu einer Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) in Z-Richtung.



**Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Wasserstoffatome in Ausrichtung entlang der Z-Richtung**

Es richten sich jedoch nicht alle Spins parallel zu dem angelegten Magnetfeld aus. Einige bevorzugen die energetisch ungünstigere antiparallele Ausrichtung. Für die Bildgebung ist jedoch nur die Summe der Vektoren, also die Differenz zwischen paralleler und antiparalleler Ausrichtung, entscheidend.

Zur Entstehung eines Bildes reicht die Längsmagnetisierung alleine jedoch noch nicht aus. Hierfür muss das darzustellende Gewebe erst angeregt werden. Dies geschieht beispielsweise, indem ein Impuls eingebracht wird, welcher den Vektor in eine festgelegte Richtung lenkt. Dieser Impuls wird senkrecht auf das Magnetfeld ausgerichtet und muss der Präzessionsfrequenz (Lamorfrequenz) des zu untersuchenden Gewebes entsprechen. Durch den Impuls ändert sich die Ausrichtung der Spins und sie werden um 90 Grad gedreht. Die Spins rotieren somit nicht mehr in Z-Richtung, sondern um die xy-Ebene.

Ursprünglich befinden sich die Spins je in einer zufälligen Phase. Durch den oben beschriebenen Impuls synchronisieren sie sich, es kommt zur Phasenkohärenz [11], wodurch sich der Summenvektor der Spins verändert. Der rotierende Vektor der Spins erzeugt nun in der Empfangsspule des Magnetresonanztomografen eine elektrische Spannung [11], das eigentliche MR-Signal. Das Signal fällt jedoch relativ schnell

wieder ab und die Spins kehren wieder in den Ausgangszustand zurück. Dabei laufen zwei Relaxationsvorgänge ab, bei der die Quermagnetisierung verloren geht und die Längsmagnetisierung sich wieder aufbaut. Diese beiden Prozesse verlaufen unabhängig voneinander, wobei aber die Quermagnetisierung schneller verloren geht als sich die Längsmagnetisierung wieder aufbauen kann. Beide Prozesse verlaufen exponentiell.

*Längs- und Querrelaxation:* Die Relaxation wird in gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten beschrieben. Nachdem die Spins durch den Hochfrequenzimpuls in die xy-Ebene geklappt wurden, nimmt die Quermagnetisierung nach dem Impuls durch Verlust der Phasenkohärenz ab. Gleichzeitig und unabhängig davon richten sich die Spins wieder entlang dem äußeren Magnetfeld wieder aus, so dass die ursprüngliche Längsmagnetisierung wieder aufgebaut wird. Dieser Vorgang wird als longitudinale Relaxation bezeichnet und wird mit der Zeitkonstante T1 beschrieben. Als T1-Zeit wird das Zeitintervall beschrieben, nach welchem sich 63% der Längsmagnetisierung wieder aufgebaut haben. Da die unterschiedlichen Gewebe des Körpers abhängig von Fett- und Wassergehalt jeweils spezifische T1-Zeiten aufweisen, ist es möglich, die durch die unterschiedlichen T1-Zeiten entstehenden Signaldifferenzen am Bild in unterschiedliche Schwarz-Weiß-Schattierungen darzustellen und somit unterschiedliche Gewebe durch die Farbkontraste zu differenzieren. Fettgewebe beispielsweise ist charakterisiert durch eine kurze T1-Zeit, Wasser hingegen eine lange. Da eine zweite Anregung zu dem Zeitpunkt stattfindet, an dem die verschiedenen Gewebe ihre größten Unterschiede im Relaxationsvorgang aufweisen, werden in T1 gewichteten Sequenzen die unterschiedlich langen T1 Relaxationszeiten zusätzlich hervorgehoben [17].

Neben der Längsrelaxation findet die Querrelaxation, also der Abbau der Transversalmagnetisierung, statt. Sie ergibt sich aus dem Verlust der Phasenkohärenz der Spins. Dies wird als Dephasierung bezeichnet und entsteht zum einen durch die Wechselwirkung der Spins untereinander, zum anderen aufgrund Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes.

Hierdurch geht die Kohärenz verloren. Die Zeitkonstante, in der noch 37% der Quermagnetisierung vorhanden sind, wird als T2-Zeit bezeichnet. Auch sie ist für unterschiedliche Gewebe spezifisch, wodurch eine unterschiedliche Gewebekontrastierung in der Bildgebung erreicht werden kann [17].

*Ortskodierung:* Die Ausrichtung der z-Achse, also die Längsmagnetisierung, ist im Tomographen entlang des Körpers. Würde nun ein Hochfrequenzimpuls auf das komplett homogene Magnetfeld treffen, würden alle Spins im Körper gleich angeregt werden. Eine Zuordnung des MR-Signals zum passenden Ursprungsort wäre nicht möglich. Aus diesem Grund werden Gradientenspulen eingesetzt, welche eine Änderung des Magnetfeldes in eine bestimmte Richtung erzeugen können. Die Spulen werden jeweils paarig in x-, y- und z-Richtung angelegt, wobei jeweils eine Spule das Magnetfeld verstärkt, während die gegenüberliegende Spule es schwächt. Dies sorgt dafür, dass sich die Frequenzen an unterschiedlichen Stellen im Körper unterscheiden. Protonen im Körper sind während der Untersuchung also unterschiedlichen Magnetfeldern ausgesetzt.

Da die Lamorfrequenz abhängig vom äußeren Magnetfeld ist, ist sie auch für die verschiedenen Körperschichten unterschiedlich. Der Hochfrequenzimpuls muss jedoch zu der jeweiligen Lamorfrequenz passen, um eine Auslenkung der Spins zu ermöglichen. Durch Änderungen der Impulsfrequenzen können verschiedene Ebenen angesprochen werden. So werden nur aus einzelnen Schichten des Körpers Signale nach einer Anregung empfangen. Jedoch muss nun noch innerhalb dieser Schicht festgelegt werden, wo sich welches Proton auf der X- beziehungsweise auf der Y-Achse befindet.

Hierfür ist eine Phasenkodierung nötig. Es werden zwei Spulen in der Ausrichtung der X-Achse angebracht. Diese bauen ein Gradientenfeld auf, welches von einer Seite des Körpers zur anderen entlang der X-Achse hin abfällt. Somit fällt auch die Lamorfrequenz der Spins entlang der X-Achse ab, weshalb dieses Gradientenfeld auch als Frequenzkodiergradient bezeichnet wird [11, 18]. Die Spule empfängt also von jedem Spin ein etwas unterschiedliches Signal von Spannung und Frequenz, je nachdem wo es sich in dem Gradientenfeld befindet.

Um ein Proton genau zu lokalisieren und somit ein vollständiges, in der Klinik anwendbares Bild zu generieren, ist jedoch noch eine Ortskodierung in Z-Richtung, also in kranio-kaudaler Ausrichtung nötig. Die Spulen für die Z-Achse befinden sich jeweils an Kopf und Füßen des Patienten. Auch hierfür wird durch die Spulen ein Gradientenfeld aufgebaut, welches die Spins in unterschiedlicher Phase präzidiert lässt, weshalb dies auch als Phasenkodierung bezeichnet wird. Die Spins sind zwar gleich schnell, befinden sich jedoch zum gleichen Zeitpunkt an verschiedenen Orten

der Präzisionsbewegung. Die von der Spule empfangenen Signale sind somit leicht gegeneinander verschoben, die kranial-gelegenen Strukturen zeichnen sich durch eine schnellere Frequenz aus als die weiter kaudal gelegenen [18]. Schaltet man den Gradienten wieder ab, fangen alle Spins langsam wieder an, sich in gleicher Phase zu bewegen [11].

Anders als bei der Frequenzkodierung müssen die Messungen jedoch mehrfach wiederholt werden, um die exakte Lage eines Spins bestimmen zu können. Je besser die Auflösung eines MRT-Bildes sein soll, desto häufiger sollte die Messung wiederholt werden. Die Lagebestimmung in der Y-Richtung ist also der geschwindigkeitsbestimmende Schritt [11].

### **2.1.1. k-Raum**

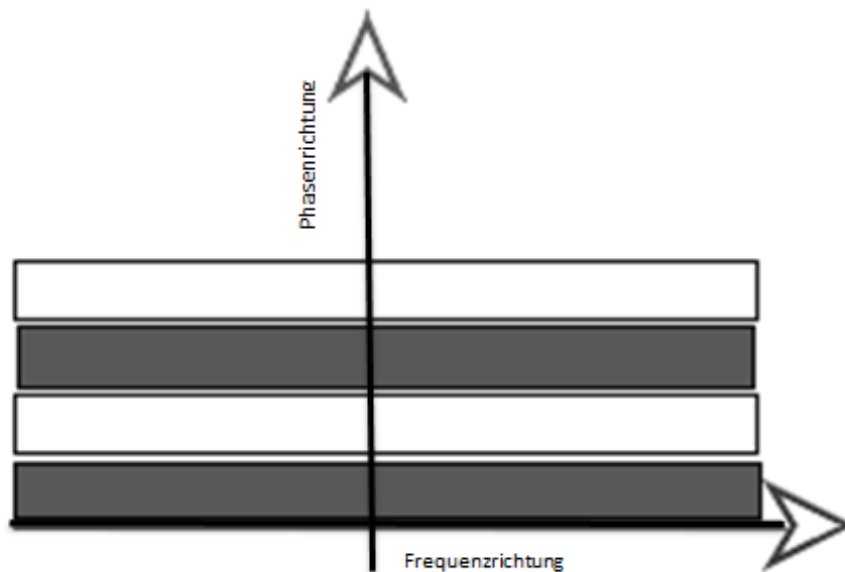
Die gemessenen Daten werden nach Empfangen in einen mathematischen Raum übersendet, dem sogenannten k-Raum. Dieser enthält die Rohdaten des Bildmaterials. Der k-Raum wird üblicherweise mit einer Zeile nach der anderen gefüllt. Alternativ kann man jedoch auch auf eine k-Raum Segmentierung zurückgreifen, beispielsweise bei Flussmessungen. Hierbei wird die Matrix nach und nach beziehungsweise Segment für Segment befüllt. Dies kann beispielsweise EKG-getriggert erfolgen, wodurch der k-Raum mit Daten gefüllt wird, die in unterschiedlichem zeitlichem Abstand zur R-Zacke gemessen werden und aus mehreren Herzzyklen stammen.

In dieser virtuellen Matrix werden die Rohdaten vor der Verarbeitung gespeichert. Der k-Raum enthält bei einem zweidimensionalen Datensatz eine horizontale Achse, die Frequenzrichtung, und eine vertikale Achse, die Phasenrichtung [9].

Eine Zeile im k-Raum entspricht einer Messung, was bedeutet, dass der k-Raum mit jeder neuen Messung um eine Zeile wächst. Jedoch entspricht eine Zeile im k-Raum nicht einer Zeile in der fertigen MRT-Aufnahme. Daten, die sich im Zentrum des k-Raums befinden, sind niederfrequent und enthalten Informationen zum Kontrast der Aufnahme. Daten, die am Rande des k-Raums befinden, geben Informationen zur Auflösung und tragen so zur Schärfe des Bildes bei [10].

Anschließend werden die Daten aus je einer Spalte mit Hilfe der Fouriertransformation durch einen rechenstarken Computer zu einer Aufnahme verarbeitet.





**Abbildung 3: Schematische Darstellung des k-Raums, in dem jede Messung einer neuen Zeile entspricht**

Will man jedoch anstelle einer zweidimensionalen nun eine dreidimensionale Aufnahme erstellen, ist eine weitere Achse in Z-Richtung nötig. Diese beinhaltet die Ortsinformation: Nach der Anregung wird auch in Z-Richtung für kurze Zeit ein Gradient mit einer definierten Stärke gebildet.

Es werden zusätzliche Messungen erforderlich, um alle Ortsfrequenzkomponenten bestimmen zu können. Anschließend werden alle drei Achsenrichtungen mittels Fouriertransformation in einen Datensatz umgewandelt, der sogenannten dreidimensionalen Fourier-Transformation (3D-FT). Aus diesem Datensatz kann nun beispielsweise ein vollständiges Volumen berechnet und dargestellt werden [11, 19].

### 2.1.2. Signal-Rausch-Verhältnis

Eine Spule empfängt bei einer Messung nicht nur das Signal angeregter Protonen, sondern auch Störsignale. Diese Störsignale, welche auch als „Bildrauschen“ bezeichnet werden, entstehen aufgrund unterschiedlicher Ursachen, nicht zuletzt durch den Patienten selbst. Das Verhältnis zwischen dem empfangenen Signal und dem Bildrauschen wird als Signal-zu-Rausch-Verhältnis oder Signal-to-noise-Ratio (SNR) bezeichnet. Bei Untersuchungen wird versucht, dieses Verhältnis möglichst zu Gunsten des Signals zu verschieben. Das Signal-Rausch-Verhältnis kann durch

unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden: Empfängerspulen, Magnetfeld sowie Messfeld spielen hierbei eine Rolle. So verhält sich die Größe der Schichtdicke direkt proportional zur SNR: weniger gemessene Protonen bedeuten auch ein geringeres Signal. Auch eine Steigerung der Anzahl der Messungen führt beispielsweise zu einem besseren Verhältnis, wodurch sich jedoch die Messzeit verlängert. Für eine MR-Aufnahme muss also ein Mittelweg zwischen SNR, Messzeit und Auflösung gefunden werden [11, 19].

### 2.1.3. Kontrastmittel

Eine MRT-Untersuchung zeichnet sich durch eine hohe Weichteildarstellung und gute räumliche Auflösung aus. Der Bildkontrast wird hierbei durch zwei Faktoren bestimmt: die Signalintensitätsdifferenz zweier benachbarter Gewebe (intrinsisch) sowie gerätespezifische Faktoren (extrinsisch). Um eine weitere Kontrastanhebung zu erreichen und die intrinsische Signaldifferenz zu steigern, können Kontrastmittel verwendet werden. Im Gegensatz zu Kontrastmittel bei CT- oder Ultraschalluntersuchungen beruht dieser Effekt jedoch nicht auf der direkten Darstellung des Kontrastmittels. Entscheidend ist die magnetische Wechselwirkung zwischen dem Kontrastmittel und dem umgebenden Gewebe [20]. Ein Großteil der derzeit verwendeten Kontrastmittel beeinflusst die Relaxationszeit. Es können sowohl positive als auch negative Kontraste erreicht werden. Häufige klinische Anwendung findet vor allem das Metall Gadolinium. Gadolinium bewirkt eine schnellere Relaxation im umliegenden Gewebe und verstärkt so das T1-Signal. Da Gadolinium in ionischer Form toxisch ist, wird es stets an Chelatbildner gebunden verabreicht [21]. Die Ausscheidung von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln erfolgt bei gesunden Patienten unverändert durch renale Filtration mit einer Halbwertszeit von circa 90 Minuten [20]. Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, verlängert sich die Halbwertszeit. Die Frage einer möglichen Nephrotoxizität von Gadolinium, ist derzeit nicht abschließend geklärt. Die nephrogene systemische Fibrose, kurz NSF, ist eine iatrogen herbeigeführte Störung, die bei Gabe höherer Gadoliniummengen vorwiegend bei Patienten mit renalen Vorerkrankungen, insbesondere vorbestehender Dialysepflichtigkeit auftritt. Betroffene fallen Wochen nach der Kontrastmittelgabe durch Bildung harter Knötchen an den Extremitäten auf. Eine metabolische Azidose in Kombination mit der verlängerten Halbwertszeit von Gadolinium wird als Ursache diskutiert. Auch scheinen höhere Dosen von Kontrastmittel ein Risikofaktor zu sein [22, 23]. Da die Kausalität nicht abschließend geklärt ist, gilt es, Risikopatienten zu identifizieren und für Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz die Indikation für die Gabe von Gadolinium sehr streng zu stellen.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in den letzten Jahren zunehmend diskutiert wurde, ist die Ablagerung von Gadolinium in Hirngewebe. 2014 konnten Kanda et al. eine Korrelation zwischen der Signalintensität im Nucleus dentatus und Globus Pallidum und der Anzahl vorheriger Gadoliniumgaben nachweisen [24]. Diese Ablagerungen konnten in mehreren Studien unabhängig des Alters und der Nierenfunktion der

Patienten nachgewiesen werden [25-27]. Der Pathomechanismus ist jedoch unklar. In einem 2017 veröffentlichten Gutachten gab die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bekannt, dass es derzeit keinen Hinweis auf Schäden durch intrakranielle Gadoliniumablagerungen gibt.

Nachdem die EMA 2007 die Verbindungen mit dem höchsten NSF Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflichtigen untersagte, ging die Zahl der gemeldeten NSF Fälle deutlich zurück. So wurde nach 2009 in Nordamerika kein Fall mehr gemeldet [28, 29]. Ob ein Zusammenhang zwischen Gadoliniumablagerungen und neurologischen Defiziten besteht, ist weiter unklar und bedarf weiterer Studien.

#### **2.1.4. MRT-Untersuchung und Patientensicherheit**

Um die Sicherheit des Patienten während der Untersuchung gewährleisten zu können, müssen vorab einige Dinge anamnestisch erfragt werden. Eine wichtige Rolle spielen aufgrund der Funktionsweise des MRTs metallische Gegenstände, zu welchen unter anderem Implantate, aber auch Körperschmuck wie Piercings und Tätowierungen zählen. Auch Klaustrophobie und Allergien sind zu erfragen. Eine besondere Rolle spielen medizinische Produkte. Während früher Implantate als absolute Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung galten, ist dies heute zu diskutieren. Implantate, welche in den letzten drei Jahrzehnten produziert wurden, sind häufig aus nicht ferromagnetischen Materialien hergestellt, sodass meist nach explizierter Überprüfung der jeweiligen Herstellerangaben sie keine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung darstellen. Jedoch sollte auf eine Wärmeentwicklung während der Untersuchung geachtet werden [30].

Tätowierungen gelten als relative Kontraindikation, da manche verwendete Farbstoffe Eisen enthalten können [31]. Dies kann bei Patienten während der MRT-Untersuchung ein leicht prickelndes Gefühl bis hin zu lokalen Verbrennungen an der tätowierten Stelle erzeugen. [31-33]. Auch wenn es bisher wenige Fälle mit schweren Verbrennungen gibt, sollte ein direkter Kontakt zwischen der Tätowierung und dem MRT-Gerät oder einer Spule vermieden werden.

Eine MRT-Untersuchung während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft sollte nach sorgfältiger Indikationsstellung und nur an einem 1,5 Tesla Gerät stattfinden, während des ersten Trimenons sollte sie vermieden werden [11, 34].

## **2.2. Besonderheiten der kardiovaskulären MRT**

Die kardiovaskuläre MRT hat sich in den letzten Jahrzehnten schnell weiterentwickelt. Grund hierfür waren enorme Fortschritte in Technologie, Scanner-Hardware und Spulentechnik [35]. Dies führte dazu, dass sich die MRT in den letzten Jahren als Goldstandard für die Diagnostik der Herzfunktion etablieren konnte [36]. Als Spulen werden häufig Mehrkanalspulen genutzt. Dabei handelt es sich um Spulen, die welche die MR-Signale auf, jedoch aufgrund ihrer Lage in unterschiedlicher Intensität. Durch die Kombination der empfangenen Signale kann eine Verbesserung der Bildqualität erzielt werden [37].

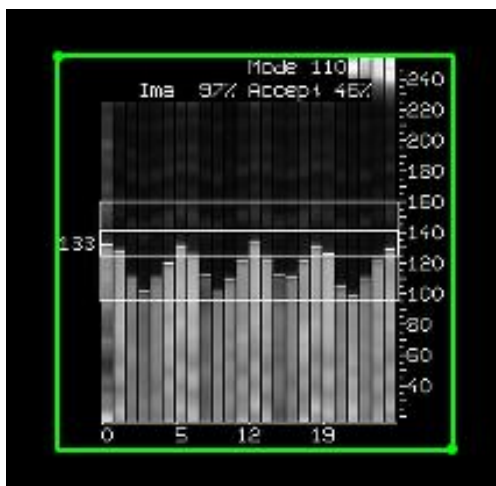
### **2.2.1. Herzschlag**

Herz- und Atembewegungen stellen eine große Herausforderung an die kardiale und aortale Bildgebung dar: Durch die Bewegung kann es zu einer schemenhaften Verdoppelung bewegter anatomischer Strukturen kommen, was eine diagnostische Beurteilung erschweren kann. Eine Lösung hierfür ist die EKG-Triggerung, eine Synchronisation der Bilddaten mit einem zeitgleich abgeleiteten EKG. Damit alle Bilder aus der gleichen Herzaktionsphase stammen, kann eine Messung mit der Phase abgeglichen werden. Voraussetzung ist, dass die Software sicher die R-Zacke des QRS-Komplexes erkennt. Durch die dadurch gewonnene Information kann eine Aufnahme entweder zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Herzphase gestartet (prospektives Gating) oder die Daten nach der Messung den einzelnen Phasen zugeordnet werden (retrospektives Gating) [11, 38].

Probleme können sich hierbei ergeben, wenn beispielsweise im Rahmen einer Arrhythmie auf die R-Zacke nicht immer eine reguläre mechanische Herzaktion folgt oder die R-Zacke nicht korrekt detektiert werden kann.

### 2.2.2. Atembewegungen

Eine weitere Ursache für Artefakte ist die Atmung. Ein erwachsener Mensch atmet physiologischerweise 12- bis 14-mal pro Minute. Da die Herzspitze dem Zwerchfell aufliegt, kommt es bei jeder Atemexkursion zu einer kranio-kaudalen Verlagerung des Herzens. Dieses Problem kann bei kooperationsfähigen Patienten<sup>1</sup> durch Anhalten der Atmung für circa 15 Sekunden in Expiration kompensiert werden. Alternativ kann, durch Anlegen eines Atemgurtes oder -kissens mit Drucksensoren, ein retrospektives Gating, ähnlich der EKG-Triggerung, erfolgen [38]. Manche Untersuchungen erfordern jedoch eine sehr genaue räumliche Auflösung mit konsekutiv verlängerter Messzeit, welche die Atemanhaltekapazität der Patienten übersteigt. Dabei kann das sogenannte Navigatorverfahren angewendet werden. Hierfür nutzt man die unterschiedliche Signalintensität des Zwerchfells und der Lunge [19, 39]. Daten werden gesammelt, solange sich die Lungengrenze in einem gewissen Bereich befindet.



**Abbildung 4: Abbildung Atemnavigator, cvi42 Version 5.10, Universitätsmedizin Mainz, Mainz. Hierbei wird sich die unterschiedliche Intensität der Lunge beziehungsweise des Zwerchfells und der Leber zu Nutzen gemacht. Nur Daten, die innerhalb dieses vordefinierten Fensters liegen, werden zur Erstellung eines Bildes verwendet**

### 2.2.3. Untersuchungsablauf

Die Lage des Herzens im Thorax und der Verlauf der Aorta können von Mensch zu Mensch variieren. Aufgrund dessen werden kardiovaskuläre Aufnahmen anhand der

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird im Nachfolgenden das generische Maskulinum verwendet, gemeint sind jedoch alle Geschlechter

Herzachse und nicht wie sonst üblich anhand der Körperachsen ausgerichtet. Diese Achsen sind mit den Achsen der Echokardiographie identisch.

Eine besondere Herausforderung stellen Bildaufnahmen der Aorta durch ihren gebogenen intrathorakalen Verlauf dar. Messungen sollten in verschiedenen Angulierungen zum Gefäßverlauf durchgeführt und der Gefäßdurchmesser an verschiedenen Lokalisationen sowohl orthogonal als auch in axialer Orientierung festgehalten werden, um eine möglichst hohe Messgenauigkeit zu erreichen. Idealerweise sollten hierbei 3D-Datensätze mit einer doppelten Angulierung zum Gefäßverlauf erhoben werden [40].

Messungen in axialen Aufnahmen können aufgrund von der Körperachse abweichender Verläufe, insbesondere im Bereich des Arcus aortale mit der Änderung des Gefäßverlaufs, tendenziell zu Überschätzungen des Aortendurchmessers führen.

Initial sollten Thoraxübersichtsaufnahmen in axialer, sagittaler und koronarer Schnittführung erfolgen, um zusätzlich extrakardiale Pathologien zu erfassen. Diese Übersichtsaufnahmen können gleichzeitig als anatomische Hilfe zur Orientierung weiterer Aufnahmen dienen [37].

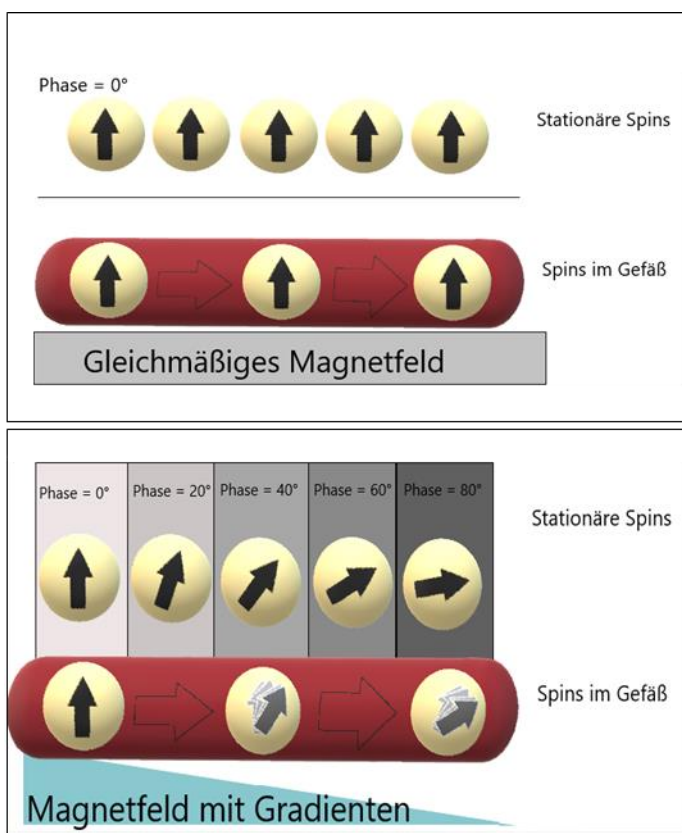
### **2.3. Methoden zur Flussmessung in der kardiovaskulären MRT**

Die MRT ist eine etablierte klinische Methode für die funktionelle Diagnostik kardialer und vaskulärer Erkrankungen. Mittels einer einzigen Messung können Geschwindigkeiten, Volumina und Flüsse in unterschiedlichen Richtungen bestimmt werden. Klinisch wird häufig der Ausdruck Fluss verwendet. Ein Fluss beschreibt das Blutvolumen, welches innerhalb eines definierten Zeitraumes durch eine bestimmte Querschnittsfläche strömt [41].

Seit der erstmaligen Beschreibung des Phasenkontrastes in den 80er Jahren hat sich diese Methode aufgrund der hohen Genauigkeit im klinischen Alltag etabliert und weiterentwickelt [6, 19].

### 2.3.1. Zweidimensionale Phasenkontrastgeschwindigkeitsmessung

Der aktuelle Standard für Flussmessungen mittels MRT ist die Phasenkontrastmessung [4]. Sie beruht auf dem Prinzip, dass sich Protonen, die sich entlang eines bipolaren Gradienten bewegen, eine Phasenverschiebung zeigen, die proportional ihrer Flussgeschwindigkeit ist. Wie schon in Kapitel 2.1. beschrieben, befinden sich die Spins eines Gewebes in einer Präzessionsbewegung, ausgelöst durch ein außen angelegtes Magnetfeld. Erhöht sich das angelegte Magnetfeld, erhöht sich die Frequenz der Präzessionsbewegung.



**Abbildung 5: Das obere Bild zeigt das Verhalten der Spins bei einem gleichmäßigen Magnetfeld. Das Bild unten zeigt die Veränderung bei einem Gradienten im Magnetfeld. Sich bewegende Spins befinden sich in einer anderen Phase wie stationäre Spins (Phasendifferenz). Modifiziert nach Lotz et al. 2002**

Phasenkontrast-MRTs nutzen ein bipolares Gradientenimpulspar, welches zu einer Veränderung der Phase sich bewegender Spins führt, während die Phase stationärer Spins unverändert bleibt. [18]. Durch Anlegen eines bipolaren Gradientenpaares (zweier Magnetfeldgradienten mit jeweils umgekehrter Polarität) wird eine Phasenveränderung der sich bewegenden Spins erzeugt, während die Phase der stationären Spins unverändert bleibt [11]. Die Larmofrequenz stationärer Spins ändert



sich proportional zu dem äußeren Magnetfeld. Durch ihre statische Position erfahren sie kurze Zeit später einen Impuls gleichen Betrags, jedoch mit umgekehrtem Vorzeichen. Bewegte Spins dagegen, die sich durch ihre Bewegung in unterschiedlichen Magnetfeldern befinden, erfahren die gleichen Impulse, haben sich jedoch von der angeregten Schicht weiter entfernt und kehren dementsprechend nicht zur gleichen Ausgangsfrequenz zurück. So bewegen sich beispielsweise Protonen in Erythrozyten durch die Gefäße. Ihre Phase unterscheidet sich dementsprechend von der Phase der stationären Spins erstmals nicht. Nach dem bipolaren Gradienten ist jedoch eine Differenz messbar. Sie ist proportional zu der Geschwindigkeit der sich bewegenden Spins. Diese Messung wird zweimal hintereinander durchgeführt, einmal mit und einmal ohne Frequenzschaltung, um eventuelle Störfaktoren zu eliminieren. So entstandene Bilder werden voneinander subtrahiert. Als Ergebnis erhält man das Flussignal, während Hintergrundstrukturen gelöscht werden [11]. Die Phasendifferenz wird in Grad angegeben und kann Werte zwischen  $-180^\circ$  und  $+180^\circ$  annehmen. Die Flussrichtung des Blutstroms im Verhältnis zur Gradientenrichtung bestimmt das Vorzeichen der Phasenänderung. So werden in kranialer Richtung fließende Protonen mit positiven Vorzeichen hell dargestellt. Gegenläufig haben Blutzellen, welche in kaudaler Richtung fließen, ein negatives Vorzeichen und erscheinen dunkel [36]. Sollte sich ein Spin jedoch schneller als  $+180^\circ$ , beispielsweise mit  $+200^\circ$ , bewegen, wird dies nicht richtig erkannt. Es wird als  $-160^\circ$  interpretiert und erscheint auf dem Bild fälschlicherweise dunkel. Dies geschieht beispielsweise im Zentrum von Gefäßen, in denen das Blut zentral deutlich schneller fließt als peripher. Dieses Phänomen wird als Aliasing bezeichnet. Um dies zu vermeiden, sollte der Untersucher vor der Bildgebung den Kodiergeschwindigkeitsbereich (VENC) so festlegen, dass die Protonen mit einer maximalen Phasenverschiebung von  $\pm 180^\circ$  einer  $V_{max}$  zugeordnet werden können und die VENC-Geschwindigkeit etwas größer ist als die maximal zu erwartende Geschwindigkeit innerhalb des Gefäßes [6, 36]. Jedoch kann die maximal erwartete Geschwindigkeit nicht unendlich hoch angesetzt werden, da mit steigendem VENC das Signal-zu-Rausch-Verhältnis abfällt [42]. Wird der VENC zu hoch gewählt, kann das Rauschen die Geschwindigkeit im Gefäß überlagern und so zu falschen Werten führen [43].

Durch Verwendung und Verrechnung der entstandenen Datensätze wird der Fluss berechnet [43]. Dies erfolgt aus Messzeitgründen über mehrere Herzzyklen hinweg. Hierfür nutzt man die sogenannte k-Raum Segmentierung: Durch die Segmentierung

wird festgelegt wieviel Linien des k-Raumes parallel angeregt werden pro Herzschlag und Messzeitpunkt. Je höher die Segmentierung also ist, umso schneller wird der k-Raum aufgefüllt und die durchgeführte Messung hat letztlich eine geringere zeitliche Auflösung. Die Messungen erfolgen EKG-getriggert und werden solange wiederholt, bis der k-Raum vollständig aufgefüllt ist [6].

Die so entstandenen Datensätze zeigen neben dem Magnitudenbild nun die Flussgeschwindigkeit in der ausgewählten Schicht [6]. Die Kodierung der Flussgeschwindigkeiten erfolgt anhand von Graustufen, wobei Schwarz und Weiß die jeweiligen Maxima darstellen [19]. Weiße Bildpunkte zeigen dabei einen Fluss auf den Betrachter zu, schwarze Punkte vom Betrachter weg [44].

Die zweidimensionale Flussmessung findet breite klinische Anwendung, beispielsweise zur Evaluierung von Klappeninsuffizienzen oder Stenosen [45]. Ein Vorteil ist es, dass die Daten des Bildes während eines Atemstopps gewonnen werden können. Gerade bei Kindern oder Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen Verfassung nicht in der Lage sind, längere Atemkommandos zu befolgen, ist dies ein entscheidender Vorteil. Nachteilig ist jedoch, dass die Erfassung des Flusses unidirektional erfolgt. Das Planen einer orthogonalen Ebene ist häufig komplex und kann zu einer Unterschätzung des wahren Blutflusses führen [46].

### **2.3.2. Vierdimensionale Flussmessungen**

Der Terminus „4D-Fluss-MRT“ setzt sich zusammen aus der dreidimensionalen Phasenkontrast-MRT mit Geschwindigkeitskodierung in allen drei Raumebenen kombiniert mit der Komponente Zeit. Diese Bezeichnung wurde 2015 in einer Konsensuserklärung vorgeschlagen [4]. Die 4D-Flussmessung ist damit eine Erweiterung zu den standardmäßig genutzten Flussmessungen. Durch die Komponente Zeit sowie die zusätzliche Raumrichtung können nicht-laminare Blutflüsse in alle Raumrichtungen visualisiert und Aussagen bezüglich der Funktion getroffen werden. Aktuell fand dies jedoch noch keinen Eingang in die alltägliche klinische Anwendung. Ein wichtiger Grund dafür ist die sehr lange Messzeit. Kardiovaskuläre Bildgebungen mittels MRT sind zeitaufwendig und dauern bis zu einer Stunde. Durch die zusätzlichen vierdimensionalen Aufnahmen verlängert sich die Untersuchungszeit deutlich [6, 47]. Für die Dauer der Messzeit ist Umfang der

darzustellenden anatomischen Strukturen entscheidend. Auch die zeitliche sowie räumliche Auflösung kann die Scanzeit verlängern. Je besser die Auflösung eines Datensatzes, desto länger ist auch die benötigte Scanzeit.

Weitere Gründe für die bisher geringe klinische Nutzung könnten auch fehlende Normwerte sowie ein aufwändigeres Postprocessing sein. Bisherige Studien umfassten geringe Probandenzahlen und waren in ihrer Aussagekraft dadurch limitiert [6]. Auch fehlte es bislang an Studien, welche die 4D-Flussmessung im klinischen Alltag bewerten. Dies könnte an dem geringen Anteil an Pathologien liegen, bei dem heute bereits 4D-Flussmessung Anwendung findet, beispielsweise seltene angeborene Herzfehler oder komplexe vaskuläre Erkrankungen und an der fehlenden technischen Ausstattung der Krankenhäuser selbst. Hinzu kommt die relativ lange Scan-Zeit, welche durch die Atmung und den Herzschlag eines Patienten zusätzlich verlängert werden kann [6].

Es konnte jedoch in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass die 4D-Flussmessung der 2D-Flussmessung in der Diagnostik ebenbürtig scheint [48]. Ein Vorteil der 4D-Flussmessungen ist, dass auch retrospektiv an jeder Stelle des Bildes die Flussgeschwindigkeit visualisiert werden kann und nicht nur in einer zuvor festgelegten Ebene [4]. Zusätzlich bietet die 4D-Flussmessung durch Parameter wie beispielsweise den Wall Shear Stress oder die Pulswellengeschwindigkeit neue Möglichkeiten für die Diagnostik. Ein Nachteil ergibt sich jedoch durch die bereits erwähnte Verlängerung der Messzeit von 5 bis 20 Minuten [6].

Ähnlich der zweidimensionalen Flussmessung bedient sich die vierdimensionale Flussmessung ebenfalls der k-Raum Segmentierung. Zusätzlich erfolgt eine ineinander verschachtelte vier-Punkt Geschwindigkeitskodierung sowie die Nutzung eines Atemnavigators [6, 12]. Zur Datensammlung werden für einen 4D-Fluss für jeden time-frame (= Zeitpunkt) vier 3D-Datensätze gemessen. Diese beinhalten ähnlich der 2D-Flussmessung ein Referenzscan (ein sogenanntes Magnituden Bild), ferner jedoch drei geschwindigkeitskodierte Datensätze entlang der X, Y- und Z-Richtung mit zusätzlicher Gradientenschaltung. Eigentlich werden drei Scan-Paare für eine dreidimensionale Darstellung benötigt, pro Raumrichtung je ein Referenzscan und ein Geschwindigkeitsscan. Um die Messzeit zu reduzieren, kann jedoch auf zwei der drei Referenzscans verzichtet werden. Die Berechnung der Phasenkontrastbilder erfolgt durch Subtraktion der flusssensitiven Daten vom Referenzbild. Dadurch entstehen vier

Datensätze: ein Magnituden-Datensatz, welcher die anatomischen Informationen beinhaltet, und drei geschwindigkeitskodierte Datensätze, jeweils einen pro Richtung [6].

### **2.3.3. Bildbeschleunigung und CS**

Für viele Krankheiten sind MRT-Untersuchungen heutzutage der Referenzstandard der Bildgebung [1, 45]. Lange Untersuchungszeiten und die Anfälligkeit besonders hinsichtlich Bewegungsartefakten sind zwei der verfahrensspezifischen Nachteile, angesichts derer häufig nach Alternativen wie beispielsweise der CT gesucht wird. Aufgrund physiologischer Bewegungen durch Herzschlag oder Atemexkursion unterscheiden sich die Scanzeiten von verschiedenen Organsystemen. Auch die Größe des Untersuchungsvolumens beeinflusst die Dauer der Untersuchung [11]. Schon einige Zeit vor Einführung der MRT in den klinischen Alltag war man sich dieses Problems bereits bewusst. Deshalb suchte man bereits in den 70er Jahren nach Möglichkeiten, die Dauer der Aufnahmen zu verkürzen [49].

Einer der bisherigen Ansätze ist die parallele Bildgebung. Hierfür werden anstelle einer größeren Empfangsspule mehrere kleine verwendet. Bildpunkt oder k-Raum-basiert erfolgt ein undersampling, wodurch es zu einer Zeitersparnis kommt. Jedoch werden hierfür weiterhin 5 bis 15 Minuten benötigt. Um diese Zeit weiter zu reduzieren, stellte sich die Frage, ob es möglich sei, auch mit weniger Daten ein gleichwertiges Bild zu einem vollständigen Datensatz zu erzeugen. Anfang dieses Jahrtausends beschäftigte sich vor allem die Mathematik und die Informatik mit dieser Frage [13, 14]. Die Theorie des CS fand auch Eingang in die Medizintechnik [15]. Ein komplett genutzter k-Raum sorgt zwar für eine hohe Bildqualität, benötigt jedoch viele Daten und erfordert somit eine lange Scanzeit. Das CS benötigt lediglich einen Teil der Daten des k-Raumes für die Rekonstruktion [15]. Die entsprechende Software ermöglicht, ein Bild auch anhand eines reduzierten Datensatzes über Transformation erstellen. Jedoch müssen einige Voraussetzungen für die Anwendung von CS erfüllt sein:

In der Literatur wird häufig der Begriff Sparsity im Zusammenhang mit CS verwendet. Dieser Begriff beschreibt die Möglichkeit, dass ein Bild auch mit einzelnen wenigen Koeffizienten kompakt dargestellt werden kann [50]. Lustig et al. definieren dies als Prozentzahl der nötigen Koeffizienten, um ein für die klinische Diagnostik

ausreichendes Bild zu rekonstruieren [15]. Ein in der Literatur häufig genanntes Beispiel für Sparsity ist eine MR-Angiographie: die hell dargestellten Gefäße treten deutlich auf dem schwarzen Hintergrund hervor. Dieser Hintergrund ist jedoch nicht im eigentlichen Sinne schwarz. Er enthält ein sogenanntes Hintergrundrauschen (Noise). Dennoch geht keine relevante Information verloren, wenn man diese Informationen weglässt [51].

Um zwischen relevanter und nicht relevanter Information unterscheiden zu können, werden verschiedene Transformationen angewendet [50]. Diese Transformationen erstellen ein eindimensionales Koordinatensystem der empfangenen Information. Das Hintergrundrauschen ist an allen Stellen des Bildes vorhanden, reelle Strukturen sorgen für einen zusätzlichen Ausschlag. Durch das Setzen einer Untergrenze werden nur Signale oberhalb dieser angezeigt, sodass ein Hintergrundrauschen herausgefiltert werden kann. Hierdurch steigt die Bildqualität und nur relevante Information wird dargestellt.

Durch die strukturelle Ähnlichkeit einzelner MR-Aufnahmen, konnten empirische Daten gesammelt werden und es kann eine Grundbasis an Sparsity für die Datenakquirierung angenommen werden [15]. Eine höhere Sparsity bedeutet ein schnelleres Akquirieren der nötigen Daten. Da dies bedeutet, dass weniger Daten nötig sind, um ein Bild zu rekonstruieren, und so kann die Messdauer verkürzt werden.

Serienaufnahmen über einen bestimmten Zeitraum zeigen dynamische Prozesse, wie beispielsweise ein schlagendes Herz. Durch die zeitliche Dimension sind die Daten hierbei meist gut komprimierbar, da sich nur ein kleiner Teilbereich des Bildes über den Zeitraum hinweg verändert und nicht die gesamte Aufnahme [52].

Ein zweiter wichtiger Punkt für die Anwendung von CS ist das willkürliche Unterabtasten des  $k$ -Raums. Unterabtasten bedeutet, dass nicht der gesamte für eine Aufnahme zur Verfügung stehende  $k$ -Raum genutzt wird, sondern nur ein kleiner Teil davon. Natürlich würde ein komplett gefüllter  $k$ -Raum auch ein optimales Bild erzeugen, jedoch zu einer verlängerten Messzeit führen. Folglich geht ein nicht komplett abgetasteter  $k$ -Raum mit einer schlechteren Auflösung des Bildes über sogenannte Einfaltungsartefakte einher. Um dies zu verhindern, nutzt man nun die Inkohärenz, die zufällige Anordnung der Daten-Punkte im  $k$ -Raum. Hierdurch kann das Auftreten verschiedener Artefakte verhindert werden [53]. Jedoch tritt ein sogenanntes

Rauschen bei der Bildrekonstruktion auf. Durch die Kombination des Unterabtastens sowie der Inkohärenz kann die Messzeit deutlich reduziert sowie Artefakte vermindert werden.

Zuletzt wird eine nicht-lineare Rekonstruktion der Daten benötigt. Um ein klinisch-nutzbares Bild erzeugen zu können, muss ein Gleichgewicht zwischen Datenmenge und Sparsity gefunden werden: Benötigte Daten sollen erhalten bleiben, Hintergrundrauschen sowie nicht benötigte Informationen müssen entfernt werden. Wird die Sparsity zu hoch angesetzt, wird ein Bild ohne die eigentlich relevanten Informationen geschaffen. Wird dagegen die Datenmenge zu hoch eingestellt, legt sich das Hintergrundrauschen über die Informationen und die Bildqualität nimmt ab [15, 51].

#### **2.4. Indikationen für Flussmessungen**

Durch die technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahrzehnte haben auch die Indikationen für eine kardiale MRT zugenommen. Mit ihnen entwickelten sich bestimmte Indikationen zur Flussmessung weiter. Seit einigen Jahren werden Flussmessungen bei einer Vielzahl pathologischer Veränderungen zur Differenzierung und Quantifizierung angewendet. Es existieren bereits zahlreiche Empfehlungen zur Indikationsstellung und Anwendung von 4D-Flussmessungen. Dazu gehören beispielsweise Klappenerkrankungen. Deutsche Leitlinien empfehlen hier neben der Ventrikelmorphologie und Ermittlung der Klappenöffnungsfläche eine Bestimmung des Schlagvolumens, der Regurgitation und der Spitzengeschwindigkeit [1]. Besonders eine vierdimensionale Bildgebung kann hierbei hilfreich sein, um komplexe Strömungen, ein rückwärtsfließendes Volumen oder einen Jet anhand von Strombahnen (Streamlines) dynamisch darzustellen [4, 54]. Auch die Beurteilung neu implantierter Herzklappen ist möglich. Neuere Klappenmodelle sind meist MRT-kompatibel, wobei jedoch mit Artefakten durch das beinhaltete Metall zu rechnen ist. Das Ausmaß dieser Artefakte hängt von der Menge und Art des verwendeten Materials ab. Die kardiale MRT-Bildgebung kann dennoch sinnvoll sein, wenn eine echokardiografische Darstellung nicht ausreichend möglich ist [55]. Klappenschwingungen, paravalvuläre Lecks, Abszesse und Aneurysmen können besser beurteilt und verschiedene Volumina sowie die maximale

Vorwärtsgeschwindigkeit zur Beurteilung einer Stenose bestimmt werden [55]. Ein Vorteil der 4D-Flussmessungen gegenüber den zweidimensionalen Flussaufnahmen ist hierbei auch das retrospektive Anpassen der zu messenden Ebene. Diese kann somit an die Klappenbewegungen angepasst werden. Veränderungen des Herzmuskels wie beispielsweise im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie führen häufig ebenfalls zu Veränderungen der hämodynamischen Situation. Veränderte Strömungsverhältnisse des linksventrikulären Ausflusstrakts sind die Folge und lassen sich mittels vierdimensionaler Flussmessung nachweisen [56]. Die vierdimensionale Flussmessung zeigt bereits gute Vergleichbarkeit mit der Echokardiografie [57].

Auch bei aortalen Erkrankungen beispielsweise Ektasien oder Aneurysmata der thorakalen Aorta sind Flussparameter wichtig zur Entscheidungsfindung. Bisher zählt die Größenveränderung als eines der entscheidenden Merkmale zur Risikostratifizierung und als wichtigste Entscheidungshilfe zur Behandlung eines solchen. Natürlich benötigt die MRT ausreichend Zeit für die Durchführung, sodass in der Akutsituation vorrangig die CT verwendet wird. Dennoch können durch bildliche Darstellung nicht linearer Strömungsverhältnisse und durch Anwendung neuartiger Parameter wie dem Wall Shear Stress zusätzliche Erkenntnisse hinzugewonnen werden. Noch finden diese quantifizierbaren hämodynamischen Flussparameter keine Anwendung in der klinischen Routinediagnostik [4, 6].

Eine weitere Indikation zur Messung intrakardialer sowie –aortaler Blutflüsse stellen angeborene Herzfehler dar [1, 4]. Während manche Patienten einen Großteil ihres Lebens symptomlos bleiben, werden andere schon kurz nach der Geburt beispielsweise durch eine Zyanose auffällig und benötigen schnellstmöglich eine Diagnostik und Therapie. Eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems ist die Aortenisthmusstenose. Sie macht bis zu 8% der angeborenen Herzfehler aus und geht nicht nur mit einer Verengung des eigentlichen Lumens sondern auch mit Veränderungen der Gefäßwand einher [58]. Zur Diagnostik und Schweregradeinschätzung werden häufig die transösophageale Echokardiografie (TEE) oder auch eine invasive Druckmessung angewendet. Riesenkampff et al. konnten 2014 eine gute Korrelation zwischen invasiven Druckmessungen und über 4D-Flussmessung ermittelten Flüssen zeigen [59]. Auch atriale Septumdefekte oder ein persistierendes Foramen ovale stellen Indikationen für eine Flussmessung im

Kindesalter dar. Normalerweise werden diese Diagnosen mittels transthorakaler Echokardiografie (TTE) oder TEE gestellt. Bei multiplen oder komplexen Defekten kann jedoch eine dreidimensionale Darstellung sinnvoll sein, um über die hämodynamische Relevanz eines solchen Defektes zu entscheiden. Diese bestimmt über Notwendigkeit und Zeitpunkt eines interventionellen oder operativen Verschlusses. Dieser Vorteil ist von großer Bedeutung, da diese Einschätzung nicht über ein TEE möglich ist [55].

4D-Flussmessungen könnten damit künftig eine Alternative zu invasiven Verfahren darstellen. Viele Herzfehler benötigen nach erster Diagnose weitere Folge- und Kontrolluntersuchungen. MRT-Flussmessungen bieten sich hierbei als strahlungsfreie, nicht invasive Möglichkeit speziell für pädiatrische Anwendungen an [12].



## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patienten und Studiendesign**

Im Zeitraum von November 2018 bis Mai 2019 wurden insgesamt 70 herzgesunde Probanden in die Mainzer-Kohorten-Studie (MaiCo-Studie) eingeschlossen und in der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz untersucht.

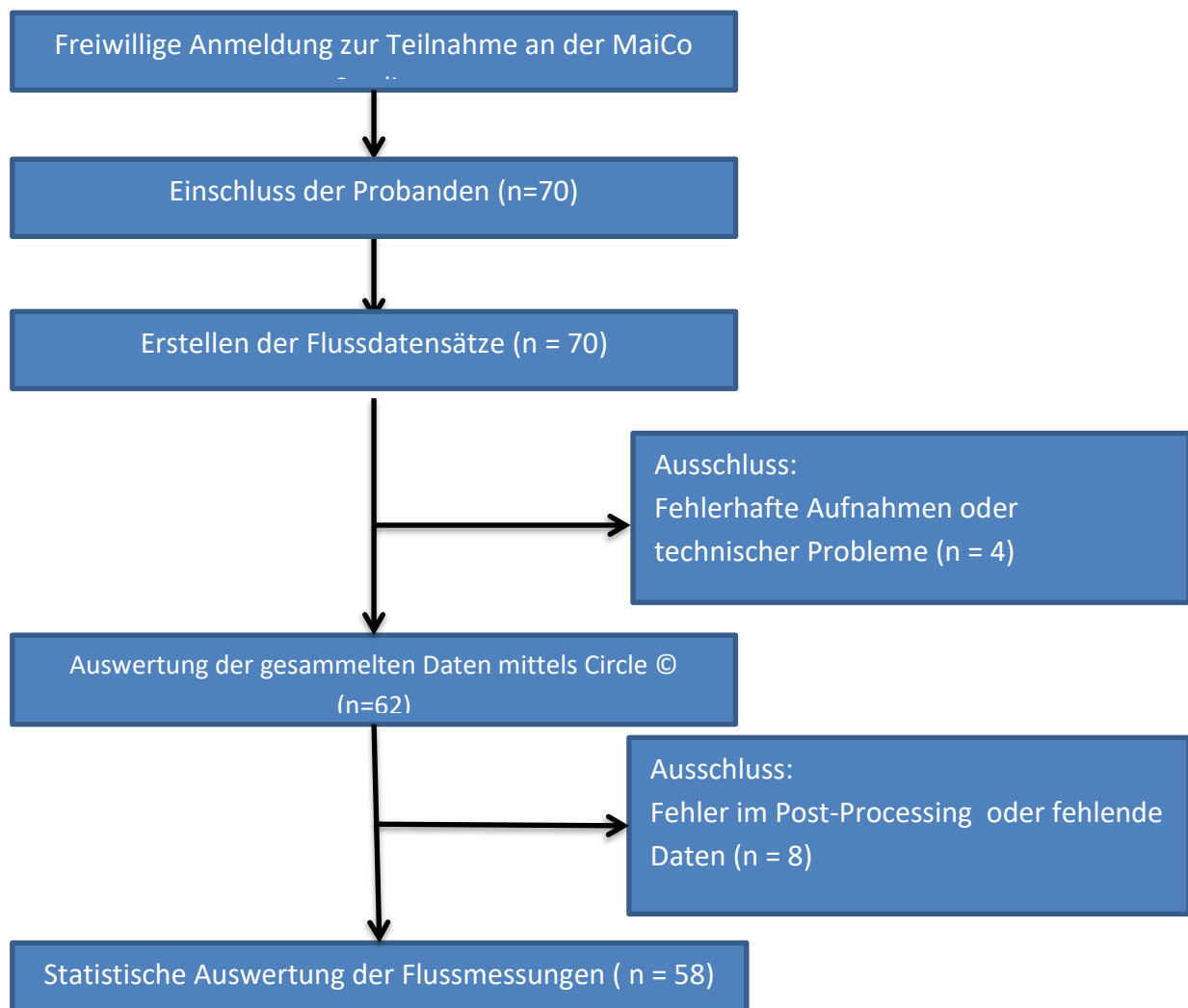
Die Einschlusskriterien für die Studie umfassten folgende Punkte:

- Alter > 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung in die Studie
- Keine Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomographie
- Keine Einschränkung der Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Ausschlusskriterien dagegen waren:

- Ablehnung der Teilnahme an der Studie
- Kontraindikation für die Durchführung einer MRT-Untersuchung
- Klaustrophobie
- Bestehende Schwangerschaft
- individuelle Abbruchkriterien: sich während der Untersuchung manifestierende Platzangst, weitere Untersuchung ärztlich nicht zumutbar
- Bei Untersuchungen, bei denen zusätzlich Kontrastmittel verwendet wurde, galten des Weiteren als Ausschlusskriterium:
  - Einschränkung der Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 oder Patienten mit einem akuten Nierenversagen
  - Bekannte Kontrastmittelallergie

Wie in Abbildung 6 dargestellt, wurden von 70 initial eingeschlossenen Probanden 4 von der Studie aufgrund technischer Probleme während der Untersuchung und 8 aufgrund eines fehlerhaften Postprocessing-Vorgangs oder fehlender Daten ausgeschlossen, sodass von insgesamt 58 teilnehmenden Probanden vollständige Datensätze erzeugt und in die statistische Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die für die Studie notwendigen MRT-Untersuchungen erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Mainz.



**Abbildung 6: Grafische Darstellung der Arbeitsschritte zur Datengewinnung im Rahmen der MaiCo-Studie**

Die beschriebene Mainzer-Kohorten-Studie (MaiCo-Studie) erhielt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz unter der Bearbeitungsnummer: 837.196.13 (8881-F). Die verwendeten Daten dieser Dissertation entsprechen einer Sub-Studie der prospektiv angelegten MaiCo-Studie. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde im Vorfeld von allen teilnehmenden

Probanden nach einer ausführlichen Aufklärung über Ziele und mögliche Risiken der Studie eingeholt. Jeder Proband stimmte der Untersuchung sowie der nachfolgenden pseudonymisierten Auswertung und Verwendung der gewonnenen Daten zu. Alle Probanden erhielten eine Identifikationsnummer, wodurch alle erfassten Daten pseudonymisiert wurden.

### **3.2. Demographische Daten und laborchemische Parameter**

Nach schriftlicher Einwilligung wurden relevante probandenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht durch einen vorgefertigten Screeningbogen erhoben. Vor Untersuchungsbeginn wurde den Probanden Blut entnommen und zur Analyse vor Kontrastmittelgabe dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik Mainz übergeben. Es wurden Kreatinin und Hämatokrit gemessen.

### **3.3. MRT-Untersuchungsablauf**

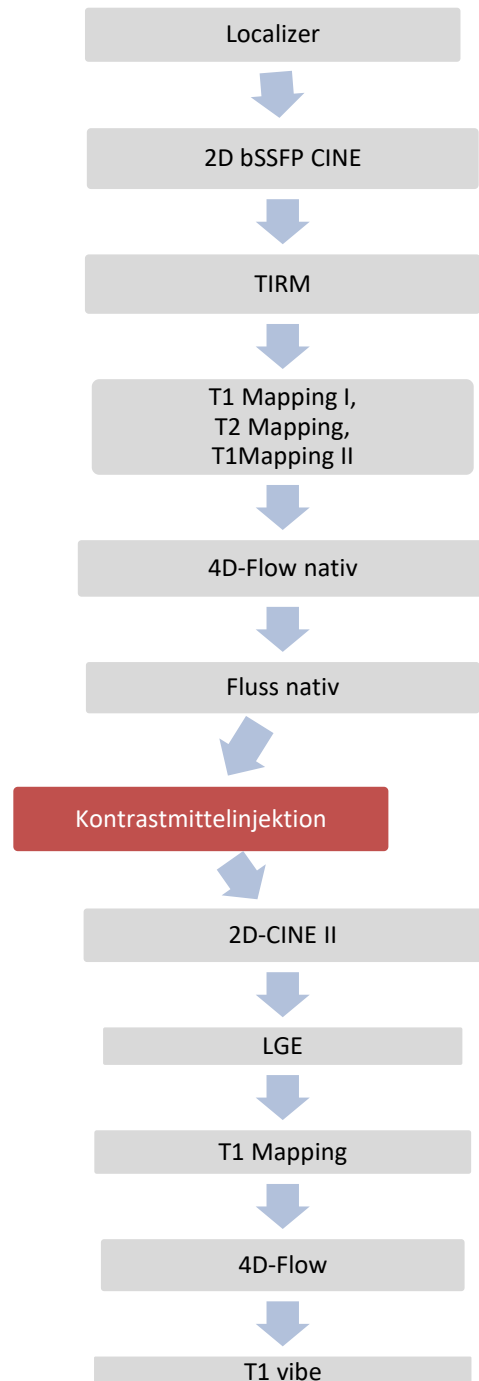
Abbildung 8 zeigt eine grafische Übersicht über den Ablauf der durchgeführten Untersuchungen im Rahmen der MaiCo-Studie. Die benötigten MRT-Aufnahmen erfolgten an einem 3-Tesla Gerät (Magnetom Prisma®, Siemens Healthineering, Erlangen). Zur Detektion der Signale wurden eine 18 Kanal Körperspule sowie die in den Untersuchungstisch integrierte Elemente der Wirbelsäulenspule verwendet. Die Untersuchungen erfolgten EKG-getriggert. Um Bewegungsartefakte minimieren zu können, wurden die Probanden bei der Atmung angeleitet. Die Größe des Scanvolumens („Field-of-View“, FoV) wurde individuell angepasst. Das verwendete Kontrastmittel wurde dem Körpergewicht der Probanden (0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadobutrol; Gadavist, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) individuell angepasst und mittels Kontrastmittelinjektor (Accutron MR, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland) appliziert.

Die Daten der Studie wurden im Rahmen eines umfassenden Studienprotokolls zur Erfassung der Herz- und Gefäßstruktur erfasst. Es wurden, neben den Flussmessungen unter anderem Mapping-Aufnahmen und TIRM-Sequenzen akquiriert.

Für die Untersuchung war ein Gesamtzeitraum von 60 Minuten geplant. Im Rahmen der MaiCo-Studie wurden folgende Sequenzen bei den Studienteilnehmern durchgeführt:

Localizer: Zu Beginn wurden mehrere Planungsaufnahmen angefertigt, sodass die anatomische Lage und schließlich auch die Herzachsen definiert werden konnten. Sie dienten der Orientierung und weiteren Planung der folgenden Sequenzen. Die Aufnahmen wurden so geplant, dass eine Messung das gesamte Herz sowie alle thorakalen Abschnitte der Aorta sicher erfassen konnte. Dezidierte Flussmessungen des Herzens und der Aorta wurden angefertigt.

2D bSSFP CINE-Sequenzen: Nach den Planungsaufnahmen erfolgten CINE-Aufnahmen zur Erfassung der Morphologie sowie Volumetrie. Vorteil der Balanced-steady-state-free-precession (bSSFP) CINE-Sequenzen ist, dass sie eine schnelle Bildakquisition des Herzens ermöglichen. Sie dienen als Planungsebenen für die nachfolgenden Flussmessungen. Die Cine-Messungen erfolgten in vertikaler Ausrichtung für den 2-Kammerblick und horizontal zur langen Achse des linken Ventrikels für den 4-Kammerblick. Die Aufnahmen erfolgten EKG-getriggert und wurden unter Anwendung von Atemkommandos ausgeführt. Je nach Herzfrequenz wurden die Studienteilnehmer gebeten, eine Atempause von etwa 10 bis 12 Herzschläge in endexpiratorischer Stellung einzuhalten, um eine Schicht vollständig aufnehmen zu können. Abhängig von der Herzfrequenz wurde der Vorgang



**Abbildung 7: grafische Darstellung der Arbeitsschritte der MaiCo-Studie**

gegebenenfalls mehrmals wiederholt. Als nächster Schritt erfolgte eine steady-state free precession (bSSFP) Sequenz, um eine schnelle Abbildung der thorakalen Gefäße und eine gute Kontrastierung im Vergleich zum miterfassten Herzmuskel zu gewinnen. Anatomische Gegebenheiten sowie die Bewegungen des Herzens und der Aorta wurden in zwei orthogonalen Ebenen dargestellt.

Insgesamt wurden so drei Schnitte angefertigt: Der erste in der Aorta ascendens nach dem Bulbus, der zweite im Arcus aortae, der dritte in der Aorta descendens vor dem Durchtritt durch das Diaphragma.

4D- und CS Aufnahmen: Diese orientierten sich hauptsächlich an den anatomischen Planungsaufnahmen sowie dem intrakardialen und aortalen Volumen. Die Aufnahmen, wurden orthogonal zum Gefäßverlauf und analog den 2D-Messungen geplant, der VENC wurde entsprechend der zuvor erfolgten 2D-Aufnahmen gewählt, um ein Aliasing zu verhindern. Die Aufnahmen wurden so geplant, dass das Volumen des kompletten Herzens sowie der thorakalen Abschnitte der Aorta erfasst wurden. Die weitere Bearbeitung der Datensätze erfolgte in einer post-processing-Software (cvi42®, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada), in welcher das entsprechende Volumen in eine anatomisch kohärente Ebene umgerechnet wurde. Hiernach war eine Messung der Flüsse in entsprechender Ebene möglich. Die Aufnahmen des vorliegenden Dissertationsprojekts entstanden nach Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel.

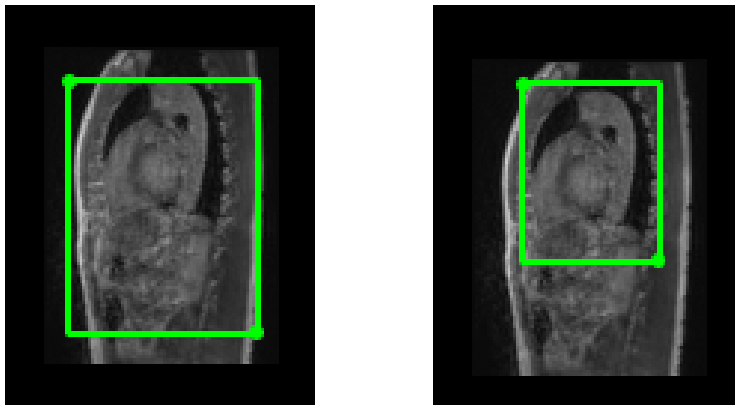
Alle Bilder entstanden mit Unterstützung durch eine Atemnavigation bei freier Atmung und EKG-getriggert, um den gesamten Herzzyklus zu erfassen. Konventionelle Aufnahmen mittels GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition (GRAPPA) und CS Aufnahmen erfolgten in einer zufälligen Reihenfolge. Zur Gewinnung der Daten für die CS Aufnahme wurde ein spiralförmiges Muster der Unterabtastung gewählt [60].

### **3.4. Auswertung der gesammelten Bilddaten**

Sowohl die zwei- als auch die vierdimensionalen Fluss-Aufnahmen wurden an einem separaten Rechner mittels der bereits erwähnten Computersoftware ausgewertet. Hierfür wurden die Datensätze der Magnitudenbilder und Phasenkontraste der

verschiedenen Raumebenen in das Programm zur anschließenden Messung hochgeladen. Alle Datensätze wurden durch zwei eingewiesene Anwender analysiert und beide Anwender führten die Auswertungen unabhängig voneinander aus.

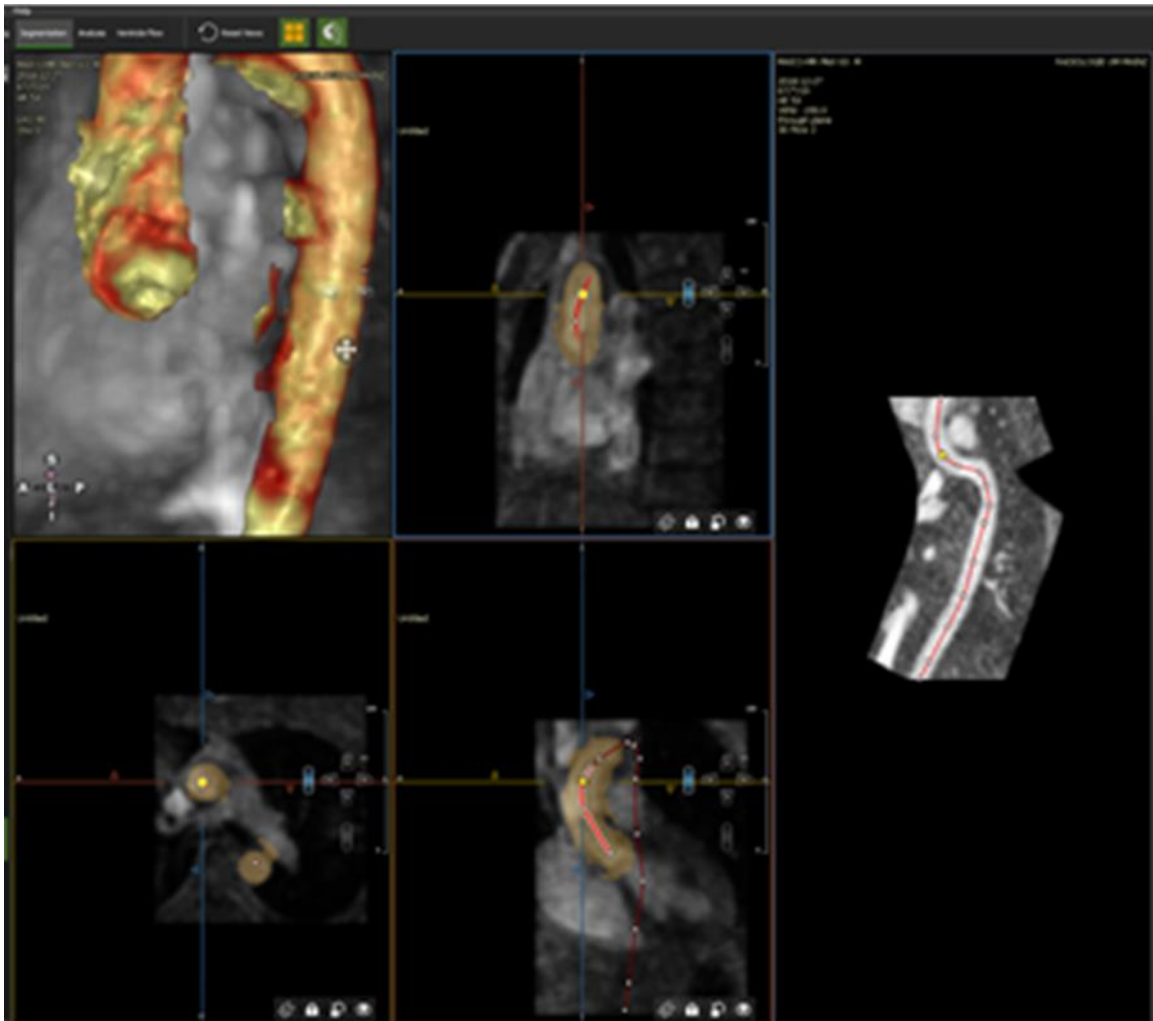
Für eine 4D- beziehungsweise 4D-CS-Flussmessung wurden zunächst die zu untersuchenden Bildausschnitte der thorakalen Aorta ausgewählt und die betreffenden Regionen gekennzeichnet. Abdominelle Anteile der Aorta wurden nicht mitbetrachtet.



**Abbildung 8: Eingrenzung des Untersuchungsfeldes. Betrachtung der thorakalen Aorta**

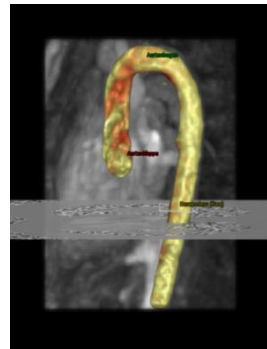
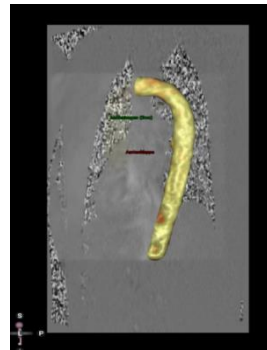
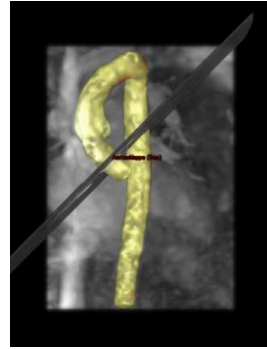
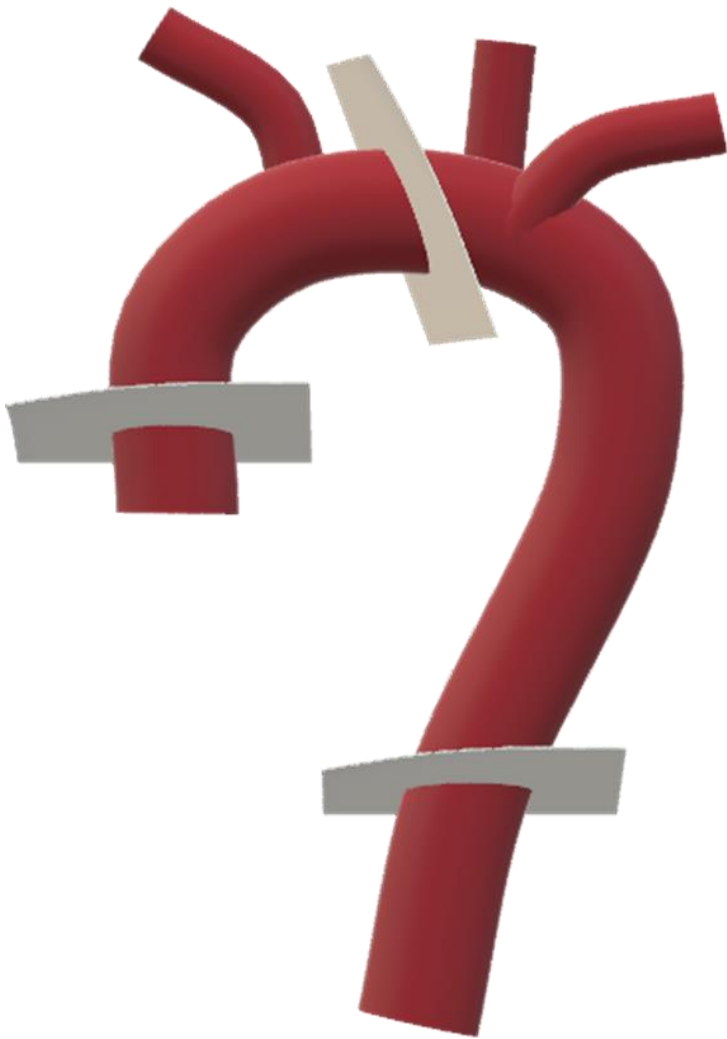
Vor der weiteren Segmentierung der Aorta konnten einige Korrekturen vorgenommen werden, sodass beispielsweise statisches Gewebe und luftgefüllte Bereiche des Thorax nicht weiter angezeigt wurden.

Nach Auswahl der Größe des zu messenden Gefäßes wurde eine angenommene Mittellinie durch die benutzte Software vorgeschlagen und im Sagittalschnitt dargestellt. Manuelle Segmentierungen durch Bewegung der Kontrollpunkte in allen drei Dimensionen konnten vorgenommen werden (Abbildung 9). Eine semiautomatische Konturanalyse der Aorta, gefolgt von manuellen Korrekturen, wurde benutzt, um das Gefäßlumen bestmöglich darzustellen. Das so entstandene Lumen sollte mit dem anatomischen Lumen übereinstimmen. Die Anwendung von Algorithmen reduzierte das angezeigte Bild auf das Gefäß, sodass umliegende knöcherne Strukturen und Weichteile nicht mitbeurteilt wurden. Optional konnte auch hier ein farbkodiertes Overlay passend zu den Querschnittsbildern beziehungsweise Ebenen erstellt werden, um eine Visualisierung des Blutflusses zu erhalten. Aortale Konturen konnten über den Herzzyklus hinweg verfolgt und weitergegeben werden.



**Abbildung 9: Erstellung eines dreidimensionalen Aortenmodells. Die Mittellinie wurde durch die rote Linie sowie die Punkte entlang dieser in verschiedenen Ebenen dargestellt. Eine manuelle Verlagerung der Mittellinie war innerhalb dieser Ebenen möglich**

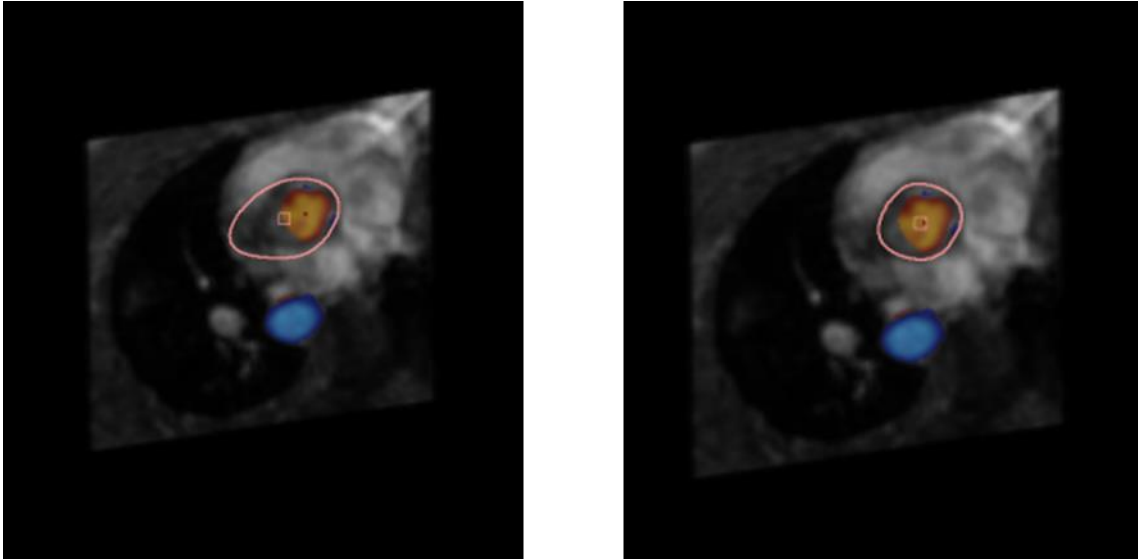
Zur Analyse wurden drei Bereiche innerhalb der thorakalen Aorta für Zweidimensionale-, Vierdimensionale- und CS-Daten festgelegt: Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta descendens.



**Abbildung 10:** Zur Analyse wurden drei zuvor festgelegte Stellen anhand anatomischer Merkmale aufgesucht. Die passenden zweidimensionalen Ebenen wurden eingelegt, um eine optimale Übereinstimmung der Stellen zur Flussmessung zu gewährleisten.

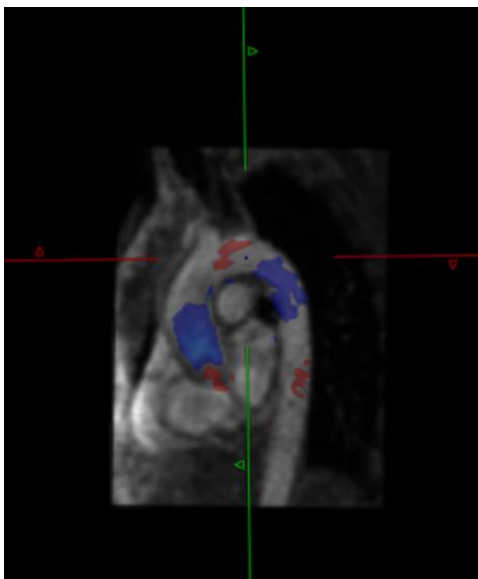
Eine manuelle Korrektur des Gefäßlumens konnte jedoch zu jedem Zeitpunkt vorgenommen werden, entsprechend der dynamischen Veränderungen innerhalb des Herzzyklus.





**Abbildung 11: Manuelle Adjustierung der Gefäßgrenzen bei fehlerhafter Einschätzung**

Um die Bereiche, an denen die Flussparameter bestimmt werden sollten, exakt mit den zweidimensionalen Flussmessungen vergleichen zu können, wurden Ebenen orthogonal und entsprechend den zweidimensionalen Aufnahmen in das zuvor entstandene dreidimensionale Aortenmodell eingelegt. Auch hier konnte wieder eine manuelle Korrektur der vorgeschlagenen Gefäßgrenzen in einem Horizontalschnitt vorgenommen werden. Für eine möglichst genaue Darstellung der Querschnittsbilder, musste eine Überprüfung der Einstellung der Doppelschrägbilder erfolgen (siehe Abbildung 13). Die Segmentierung der Gefäßgrenzen wurde für jede Phase einzeln überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Eine farbkodierte Darstellung des Flusses

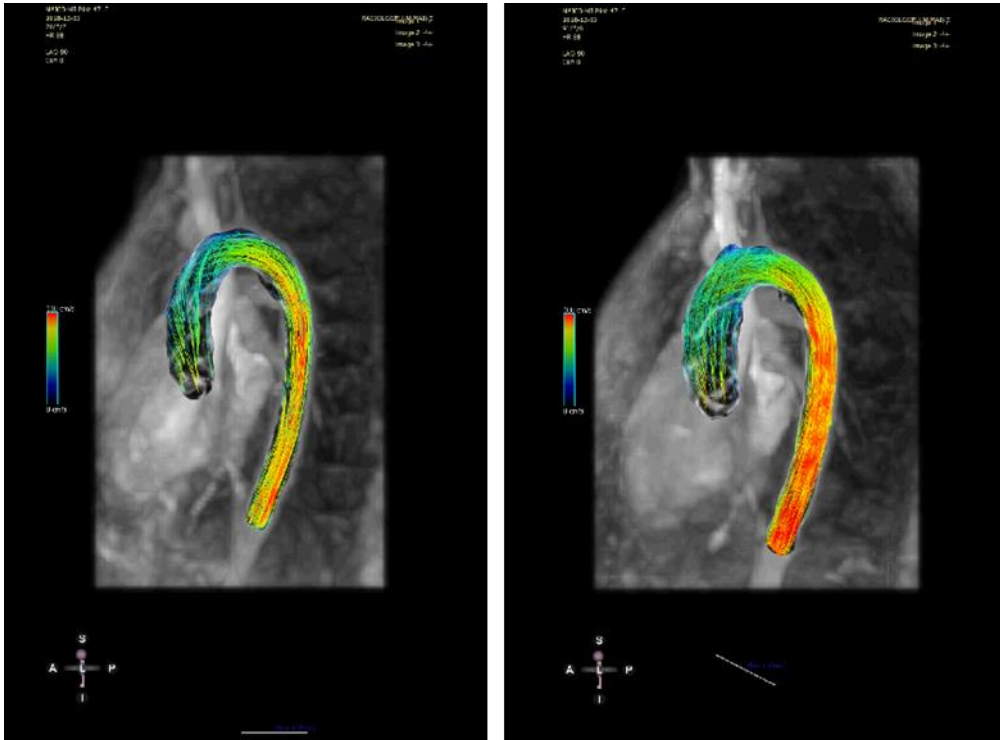


innerhalb des Gefäßes war auch hier möglich.

**Abbildung 12: Einstellung der Doppelschrägbilder zur bestmöglichen Einstellung des Querschnittes vor Analyse der Flussparameter**

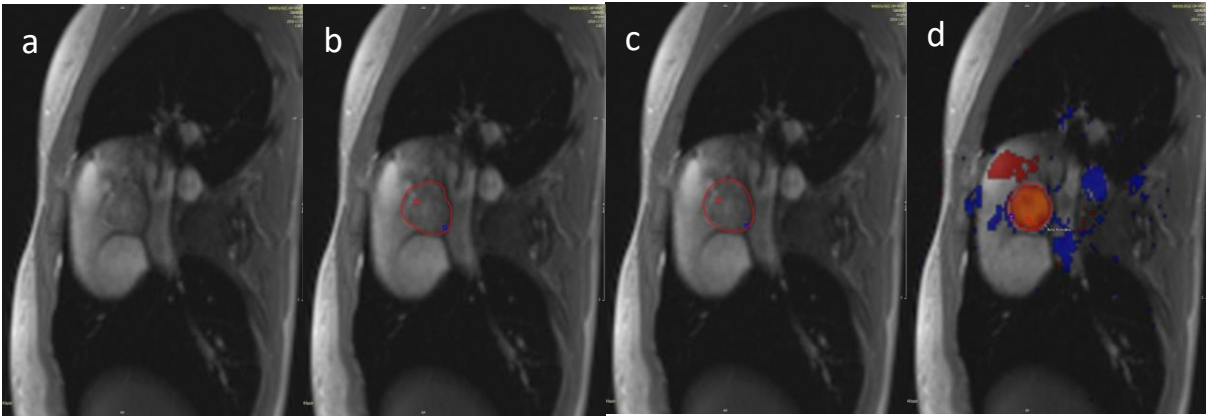
Mittels mathematischer Algorithmen wurden für die verschiedenen Zeitpunkte flussspezifische Parameter des Blutes innerhalb des Gefäßlumens, wie beispielsweise

das Vorwärts- beziehungsweise Rückwärtsvolumen sowie gefäßspezifische Parameter wie der Wall-Shear-Stress und Energy loss, erhoben [61]. Eine anschließende visuelle Darstellung der Strömungsverhältnisse während des Herzzyklus, beispielsweise mit Streamlines, war möglich.



**Abbildung 13: Visualisierung der Strömungsverhältnisse des gleichen Probanden, links mittels 4D-, rechts mittels CS Flussmessung**

Zur Bearbeitung der 2D-Datensätze wurden zunächst die entsprechenden Ebenen ausgewählt und die Gefäßgrenzen der Aorta manuell erfasst (Abbildung 14). Eine automatische Konturerkennung konnte angewendet werden. Diese ermöglicht eine Erfassung der Kontur auf Grundlage der Informationen aus allen Phasen. Die erfasste Kontur konnte so angepasst werden, dass das gesamte Gefäßvolumen gemessen wurde. Die einzelnen Schritte sind in Abbildung 15 am Beispiel der Aorta ascendens dargestellt.



**Abbildung 14: Arbeitsschritte zur zweidimensionalen Flussmessung (Bilderreihe von links nach rechts). Zunächst wurde das zu untersuchende Gefäß, in diesem Fall Aorta Ascendens, manuell umrandet (Bild b). Gefäßkonturen konnten durch das angewendete Programm gleichmäßig erfasst werden. Eine farbkodierte Darstellung der Blutflüsse war ebenfalls möglich (Bild d).**

Die Ausrichtung der Ebene konnte manuell der Richtung des physiologischen Blutflusses angepasst werden. Anschließend konnte der Blutfluss farbkodiert dargestellt und über den Herzzyklus nachverfolgt werden.

Eine erfasste Kontur konnte auf Aufnahmen nachfolgender Herzphasen übertragen werden, sodass nur geringfügige Anpassungen im Verlauf vorgenommen werden mussten. Solche Veränderungen konnten für einzelne Bilder oder den gesamten Herzzyklus vorgenommen werden. Messfehler durch die physiologischen Veränderungen der Gefäßlokalisierung konnten so verhindert werden. Nach Überprüfung der Gefäßkonturen über den gesamten Herzzyklus hinweg, konnte die Ebene mit den gemessenen Daten gespeichert, benannt oder optional eine zweite beziehungsweise dritte Ebene eingelegt werden. Diagramme zu Geschwindigkeiten und gemessenen Volumina wurden separat angezeigt. Die insgesamt Dauer für dieses semiautomatische Postprocessing betrug circa 20 bis 30 Minuten.

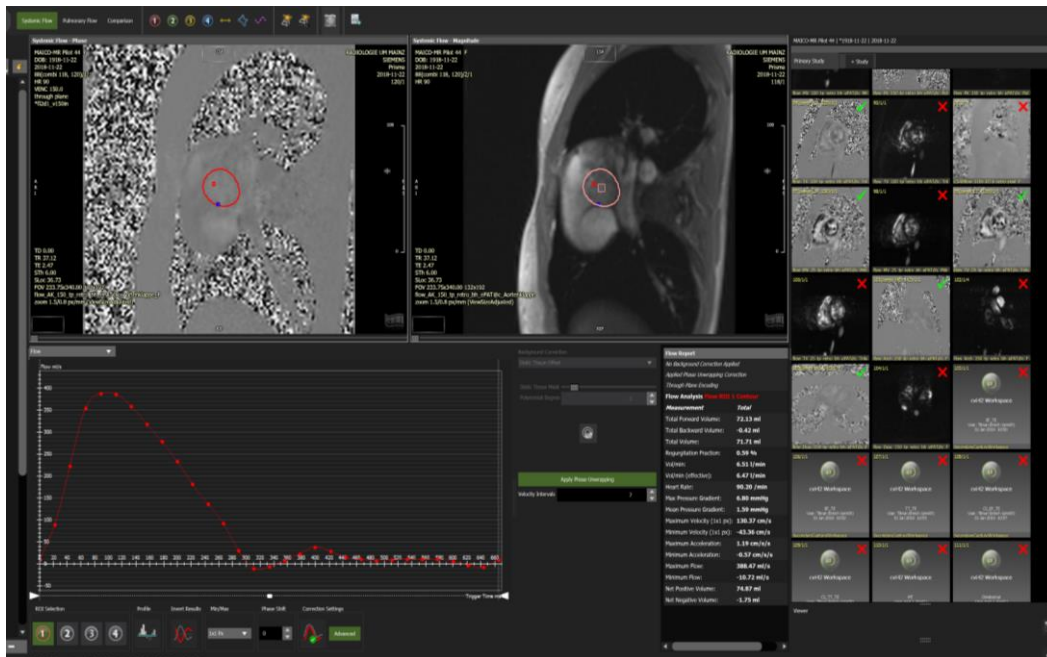


Abbildung 15: Darstellung des Arbeitsbereiches zur zweidimensionalen Flussmessung. Darstellung des Magnitudenbildes und der anatomischen Darstellung im oberen Bildbereiches sowie die gemessene Flusskurve mit relevanten Flussparametern im unteren Bildabschnitts

### 3.5. Quantitative Daten

Es existiert eine Vielzahl von Parametern, die mittels vierdimensionaler Flussanalysen bestimmt werden können. Im folgenden Abschnitt sollen die für diese Dissertation wichtigen Flussparameter vorgestellt werden. In jedem der drei Messverfahren wurden die gleichen Parameter durch zwei Anwender getrennt voneinander ermittelt und der Mittelwert gebildet.

Parameter	Englische Bezeichnung	Einheit
Volumina:		
Gesamtvolumen	Total Volume	ml
Vorwärtsvolumen	Forward Volume	ml
Rückwärtsvolumen	Backward Volume	ml
Geschwindigkeiten:		
Maximaler Fluss	Maximum Flow	ml/s
Durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit	Mean maximum Velocity	cm/s
Spitzengeschwindigkeit	Peak Velocity	cm/s

Tabelle 1: Darstellung der gewonnenen Flussparameter. Spalte links: deutsche Bezeichnung der Parameter; Spalte Mitte: englische Bezeichnung der Parameter; Spalte rechts: entsprechende Einheit der Parameter

***Gemessene Volumina:***

Ein Volumen ist definiert als der Rauminhalt eines Gefäßes [62]. Insgesamt wurden drei Volumina bei allen Probanden erfasst und ausgewertet. Mit allen drei Messverfahren wurde das Volumen an drei definierten Stellen (Abbildung 11) innerhalb der Aorta bestimmt und aus ihnen ein Mittelwert gebildet, um eine möglichst korrekte Angabe über die gemessenen Volumina eines Probanden zu erhalten. Alle Volumina wurden in diesem Fall in ml angegeben. Eine kurze Definition und Erklärung der einzelnen Volumenparameter sollen an dieser Stelle zum besseren Verständnis der Werte gegeben werden.

**Vorwärtsvolumen:** Das Vorwärtsvolumen ist in dieser Studie als jenes Volumen definiert, welches sich in der Systole durch die Aorta weg von der Aortenklappe bewegt.

**Rückwärtsvolumen:** Das Rückwärtsvolumen ist jenes Volumen, welches nach Schluss der Aortenklappen in der Diastole wieder zurück in Richtung des Herzens fließt.

**Gesamtvolumen:** Das Gesamtvolumen setzt sich aus den beiden oben genannten Volumina zusammen und stellt das gesamte Volumen eines definierten Bereichs dar.

***Gemessene Geschwindigkeiten, Flussgeschwindigkeit (Velocity):***

Die Flussgeschwindigkeit innerhalb des Gefäßsystems beschreibt die Positionsänderung eines Teilchens innerhalb einer Zeiteinheit; in diesem Fall die Erythrozyten im Blutstrom innerhalb der Aorta. Die Geschwindigkeit, mit denen sich die Blutkörperchen fortbewegen, ist abhängig von dem Durchmesser des Gefäßes und ihrer Position innerhalb des Gefäßes. Die in dieser Arbeit benutzten Einheiten sind cm/s oder ml/s.

**Maximaler Fluss:** Der maximale Fluss (in ml/s), ist die höchstgemessene Menge Blut (in ml), die pro Zeiteinheit (in s) eine bestimmte Stelle der Aorta (ROI) passiert.

**Spitzengeschwindigkeit:** Die Spitzengeschwindigkeit (in cm/s) ist die höchstgemessene Geschwindigkeit, die in einem Pixel einer ROI erreicht wurde. Das zur Messung verwendete Programm konnte für 2D-Flussmessungen keine Spitzengeschwindigkeit, im Gegensatz zu 4D-Flussmessungen und CS, bestimmen. Dieser Parameter ist der einzige, zu dem es keinen Vergleichswert mit 2D-Flussmessungen gibt.

Mittlere Spitzengeschwindigkeit: Die mittlere Spitzengeschwindigkeit stellt den arithmetischen Mittelwert der gemessenen Spitzengeschwindigkeiten (in cm/s) dar, die an einer definierten Stelle innerhalb der Aorta gemessen wurden.

### **3.6. Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurde das Softwarepaket SPSS 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) verwendet. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Robert Kuchen aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Zunächst wurde ein Mittelwert der jeweiligen Ergebnisse beider Anwender gebildet und in SPSS übertragen. Um eine bessere Vergleichbarkeit von 4D-, 2D-Flussmessungen und CS zu erhalten, wurden die drei ROIs sowohl getrennt als auch summiert betrachtet.

Für die deskriptive Statistik wurden zunächst die Häufigkeiten in den zu vergleichenden Gruppen betrachtet, um einen Überblick über mögliche Eigenschaften und die Verteilung der zu vergleichenden Messmethoden zu erhalten. Im Falle einer Normalverteilung der Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung verwendet. Waren die Daten nicht normalverteilt (Schiefe  $<-1$  oder  $>1$ ), so wurden der Median und die Interquartilsabstände zur Beurteilung herangezogen. Minimum und Maximum der Werte wurden in beiden Fällen stets mitbestimmt. Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse wurden zwei vergleichende Box- beziehungsweise auch Whiskers-Plots (im Nachfolgenden als Boxplots bezeichnet) erstellt. So konnten erste Hinweise auf das Lagemaß von Mittelwert/Median, Minima und Maxima sowie Streuungsmaße dargestellt werden.

Zur Überprüfung der angewendeten Hypothese und der Signifikanz wurde anschließend ein Wilcoxon-Vorzeichentest für verbundene Stichproben angewendet. Dieser ist eher empfindlich gegenüber Medianwertunterschieden, jedoch weniger anfällig für unterschiedlichen Schiefen.

Um eine mögliche Verbindung zwischen den zwei zu vergleichenden Verfahren grob einschätzen zu können, wurde initial ein Streupunktdiagramm erstellt. Hierbei wurden

die Wertepaare grafisch so gegeneinander aufgetragen, dass eine Beurteilung der Regressionsgeraden anhand der Steigung zu überprüfen war.

Nach Überprüfung eines möglich linearen Zusammenhangs wurde die Korrelation mittels SPSS berechnet. Um die stetige lineare Beziehung zwischen den zwei untersuchten Messmethoden näher betrachten zu können, wurde die Korrelation nach Pearson (Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient;  $r$ ) bestimmt. Diese wurde verwendet, um die Korrelation zwischen den Messergebnissen bewerten zu können. Die Korrelation nach Pearson kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und ist dimensionslos: je näher  $r$  an 1 liegt desto linearer ist der Zusammenhang der betrachteten Verfahren. Befindet sich  $r$  jedoch näher bei 0 besteht nur ein sehr geringer oder bei exakt 0 kein Zusammenhang. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass ein  $r$  größer 0 nicht überschätzt werden darf, da er lediglich aussagt, dass ein Zusammenhang aufgrund der Stichprobe nicht ausgeschlossen werden kann. Wird beispielsweise mit Methode A immer ein halb so großer Wert wie mit Methode B gemessen, wird die Korrelation sehr gut ( $r=1$ ) sein, obwohl die Ergebnisse der Messmethoden nicht identisch sind.

Um die Übereinstimmung weiter einschätzen zu können, wurde der Intraklassenkoeffizient (ICC) bestimmt. Hierbei wird die Übereinstimmung von zwei oder mehreren Messungen miteinander verglichen, sowie die Varianz zwischen den einzelnen Fällen. Hierdurch kann der Intraklassenkoeffizient auch eine Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Verfahren bestimmt werden solange das gleiche Objekt gemessen wird. Dieser wird häufig angewendet, um die Abhängigkeit zwischen den Paaren an Messwerten zweier Messverfahren vergleichen zu können, solange die Reihenfolge der Messwerte nicht relevant ist. Eine perfekte Übereinstimmung liegt definitionsgemäß bei dem Wert von 1 vor, also falls alle Untersucher zum gleichen Ergebnis der Untersuchung kommen. Ein ICC von 0 wäre dann gegeben, wenn die Varianz zwischen den Untersuchern genauso groß ist wie die Varianz zwischen den einzelnen Fällen. Die Werte können wie nachfolgend beschrieben interpretiert werden: Werte kleiner 0,5 entsprechen einer geringen Übereinstimmung. Eine moderate Beziehung wurde bei Werten zwischen 0,51 und 0,75 angenommen. Zwischen 0,71 und 0,9 wurde von einer starken und bei Werten zwischen 0,91 und 1,0 von einer sehr starken Übereinstimmung der gemessenen Werte ausgegangen [63].

Um beurteilen zu können, ob ein möglicherweise hoher Korrelationskoeffizient wirklich auf annähernd gleichen Messergebnissen beider Verfahren beruht und um einen möglichen Unterschied darstellen zu können, wurde als letzter Schritt ein Bland-Altman-Diagramm erstellt. Das Bland-Altman-Diagramm ist eine besondere Darstellungsweise eines Punkt-Streu-Diagramms. Hierbei werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen die Mittelwerte der Messmethoden (Gruppenmittelwert) aufgetragen. Eingezeichnete Linien sind der Mittelwert der Differenz sowie die Mittelwerte der Differenz  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung. Aus dem Diagramm lassen sich zuverlässig sowohl Streuung der Differenzen als auch systematische Fehler und einzelne Ausreißer ablesen. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde in dieser Arbeit als signifikant angesehen.



## 4. Ergebnisse

Insgesamt umfasst diese Substudie der MaiCo-Studie 58 herzgesunde, freiwillige Teilnehmer. Die Geschlechterverteilung des Kollektives war mit 50 % (n=29) weiblichen und 50 % (n=29) männlichen Probanden ausgeglichen. Das mittlere Alter der teilnehmenden Probanden betrug  $28 \pm 8$  Jahre. Der jüngste Teilnehmer war zum Zeitpunkt der Messungen 20 Jahre alt, der älteste 58 Jahre. Weitere Ausgangsmerkmale wurden in Tabelle 2: Tabelle der durchschnittlichen Probandendaten zusammengefasst.

Alter (Jahre)	$28,1 \pm 7,5$
Geschlecht	
Männlich	29 (50%)
Weiblich	29 (50%)
Körpergröße (cm)	$176 \pm 9$
Gewicht	$72 \pm 13$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$23 \pm 3$
BSA (m <sup>2</sup> )	$2 \pm 0$

**Tabelle 2: Tabelle der durchschnittlichen Probandendaten**

Durch die Verwendung von CS konnte die Akquisitionszeit um etwa 5 Minuten verringert werden, verglichen mit der konventionellen 4D-Flussmessung (CS  $6,7 \pm 1,3$  Minuten und 4D-Messung  $12,0 \pm 1,3$  Minuten,  $p < 0,001$ ). Jedoch ist dies weiterhin um ein Vielfaches länger verglichen mit 2D-Flussmessungen, welche unter einer Minute für drei ROIs benötigen.

### ***Übereinstimmung von 2D, 4D und CS-4D Flow***

Tabelle 3 zeigt im nachfolgenden jeweils die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen beziehungsweise die Mediane  $\pm$  Interquartilabstand, den p-Wert und den prozentualen Unterschied (%error) im Vergleich zweier Verfahren miteinander. Dunkelgrau hinterlegte Flächen konnten aufgrund fehlender Werte in der 2D-Flussmessung nicht gefüllt werden. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Intraklassenkorrelation zwischen den unterschiedlichen Messverfahren.

	Volumina			p-Wert			%error		
	2D-Fluss	4D-Fluss	CS	2D-Fluss vs. 4D-Fluss	2D-Fluss vs. CS	CS vs. 4D-Fluss	2D-Fluss vs. 4D-Fluss	2D-Fluss vs. CS	CS vs. 4D-Fluss
Vorwärtsvolumen (ml)	74,7 ± 20,1	68,7 ± 18,7	63,7 ± 17,0	<0,001	<0,001	<0,001	1,5	14,2	7,3
Rückwärtsvolumen (ml)	-0,35 ± 0,9	-0,47 ± 1,0	-0,18 ± 0,84	0,392 <sup>a</sup>	0,001	<0,001	1,4	25,7	27,7
Gesamtvolumen (ml)	74,1 ± 19,9	67,9 ± 18,6	63,4 ± 16,1	<0,001	<0,001	<0,001	8,4	14,4	6,6
	Geschwindigkeiten			p-Wert			%error		
Spitzengeschwindigkeit (cm/s)		117,9 ± 19,9	110,0 ± 19,9			<0,001			6,7
Maximaler Fluss (ml/s)	360,9 ± 111,6	331,5 ± 103,3	309,9 ± 96,2	<0,001	<0,001	<0,001	8,1	14,1	6,5
Mittlere Spitzengeschwindigkeit (cm/s)	66,9 ± 11,4	66,9 ± 11,4	60,8 ± 9,7	<0,001	<0,001	<0,001	8	16,4	9,1
Flächen in grau: in 2D-Flussmessungen nicht vorhandene Daten, p-Wert Signifikanzniveau p<0,005 <sup>a</sup> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 4D- und 2D-Flussmessungen									

**Tabelle 3: Vergleich der Volumina und Geschwindigkeiten gemessen mittels konventionellem 4D-Fluss, CS oder 2D-Fluss. Die angegebenen Werte werden abhängig von ihrer Verteilung als Mittelwerte ± Standardabweichungen beziehungsweise der Mediane ± Standardabweichungen beziehungsweise der Mediane ± Standardabweichungen dargestellt**

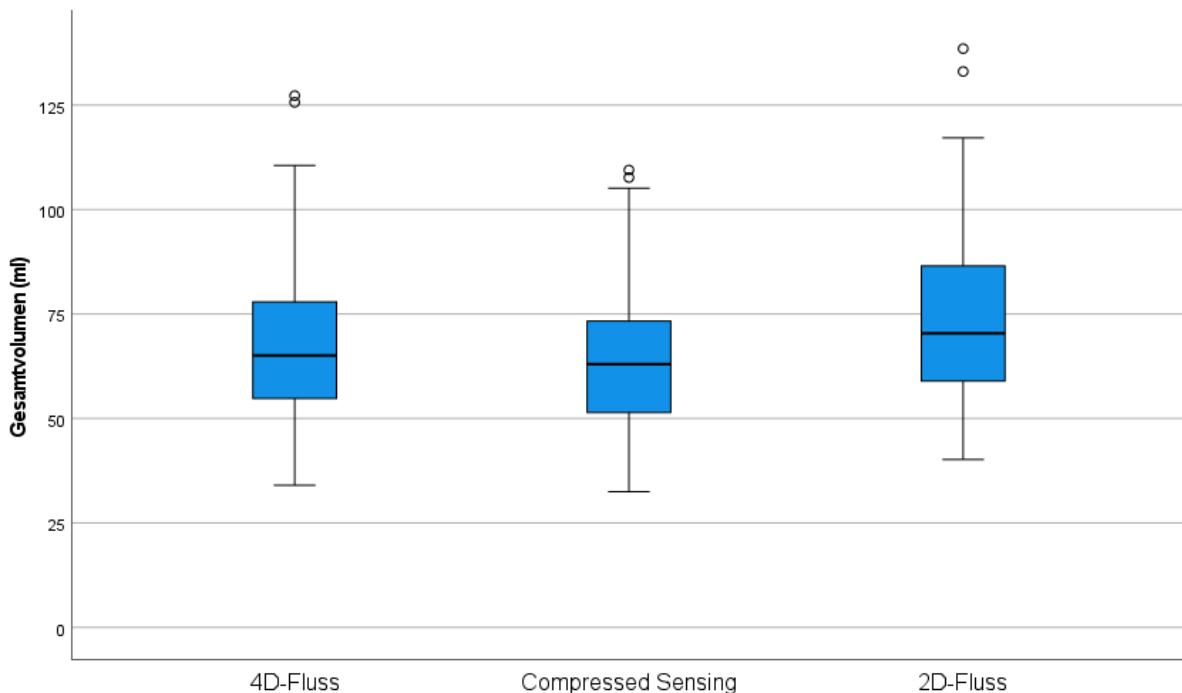
		ICC 4D-Fluss	ICC 2D-Fluss	ICC CS
Volumina				
Vorwärtsvolumen (ml)	4D-Fluss	1	0,92	0,94
	2D-Fluss	0,92	1	0,9
	CS	0,94	0,9	1
Rückwärtsvolumen (ml)	4D-Fluss	1	0,74	0,65
	2D-Fluss	0,74	1	0,64
	CS	0,65	0,64	1
Gesamtvolumen (ml)	4D-Fluss	1	0,91	
	2D-Fluss	0,91	1	0,91
	CS	0,96	0,91	1
Geschwindigkeiten				
Spitzengeschwindigkeit (cm/s)	4D-Fluss	1		0,92
	2D-Fluss			
	CS	0,92		1
Maximaler Fluss (ml/s)	4D-Fluss	1		0,98
	2D-Fluss	0,96	1	0,96
	CS	0,98	0,96	1
Mittlere Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	4D-Fluss	1	0,71	0,84
	2D-Fluss	0,71	1	0,55
	CS	0,84	0,55	1
ICC: Intraklassenkoeffizient, Flächen in dunkel-grau: in 2D-Flussmessungen nicht vorhandene Daten, Flächen in hell-grau: Vergleich des gleichen Verfahrens p-Wert Signifikanzniveau $p < 0,005$				

**Tabelle 4: Ergebnisse ICC-Werte zwischen den unterschiedlichen Messverfahren**

### ***Vergleich der gemessenen Fluss-Volumina***

Alle gemessenen Volumina zeigten im Rahmen der statistischen Auswertung einen signifikanten Unterschied (p-Wert von  $< 0,001$ ), wie beispielhaft in nachfolgender Abbildung 16 für das Gesamtvolumen dargestellt wurde. Generell zeigte sich bei größeren Volumina wie dem Vorwärts- oder Rückwärtsvolumen meist ein signifikanter Unterschied in Mittelwert, beziehungsweise Median. Dennoch konnte statistisch eine starke Korrelation nachgewiesen werden (Tabelle 4). Die Bland-Altman-Diagramme konnten einen systematischen Fehler bei den Messungen ausschließen. Kleinere Volumina zeigten keinen Unterschied im Mittelwert, jedoch lediglich eine moderate Korrelation.

Auf die genauen Ergebnisse soll im nachfolgenden Teil näher eingegangen werden.



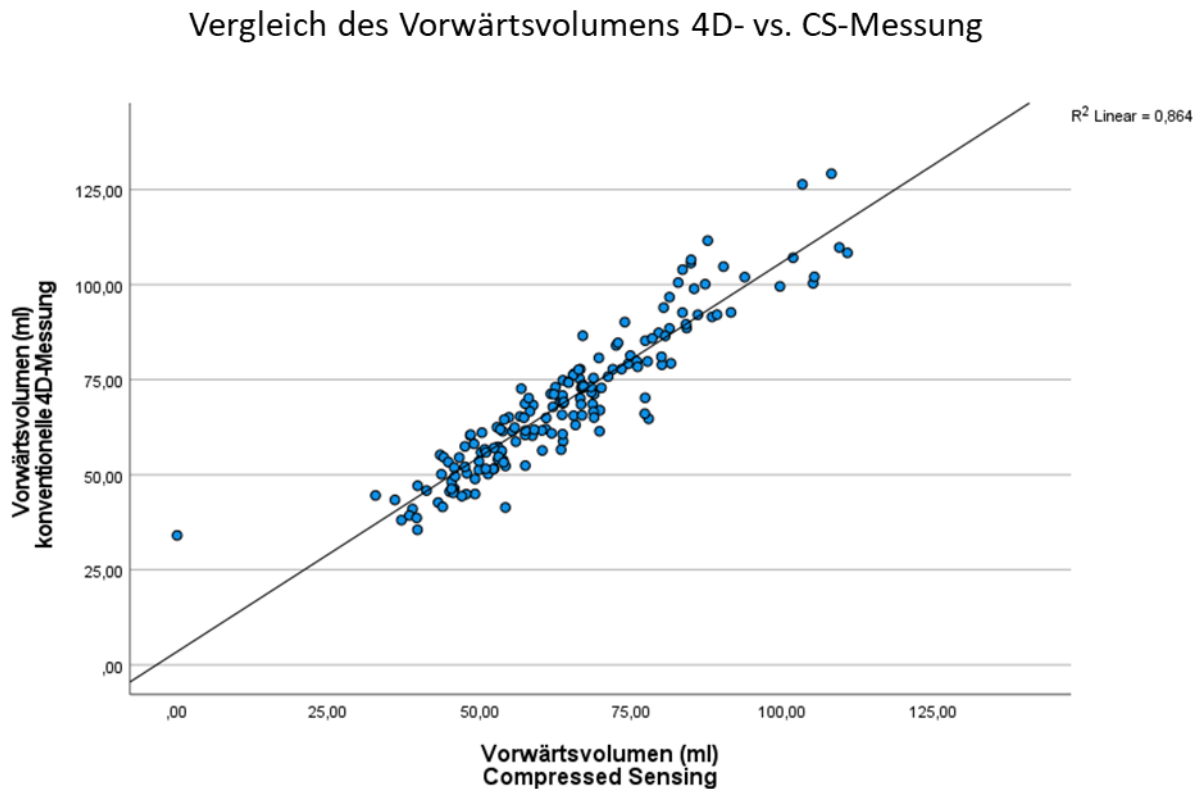
**Abbildung 16: Boxplot zur grafischen Veranschaulichung der Verteilung des Gesamtvolumens**

### ***Vorwärtsvolumen***

In der Korrelationsanalyse des Vorwärtsvolumens zeigte sich sowohl zwischen konventionellem 4D- und 2D-Fussmessungen (4D:  $68,7 \pm 18,7$  ml; 2D:  $74,7 \pm 20,1$  ml; ICC: 0,92;  $r = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) als auch zwischen 4D- zu CS-Flussmessungen (4D:  $68,7$

$\pm 18,7$  ml; CS:  $63,7 \pm 17,0$  ml; ICC: 0,94;  $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ , beispielhaft in Abbildung 17 dargestellt) eine sehr gute Übereinstimmung.

Auch der Vergleich von 2D zu CS gemessenen Vorwärtsvolumina ergab eine sehr gute Korrelation (2D-Flussmessung:  $74,7 \pm 20,1$  ml verglichen mit CS:  $63,7 \pm 17,0$  ml;  $r = 0,93$ ; ICC: 0,90,  $p < 0,001$ ) bei einem prozentualen Fehler von 14,2 %.



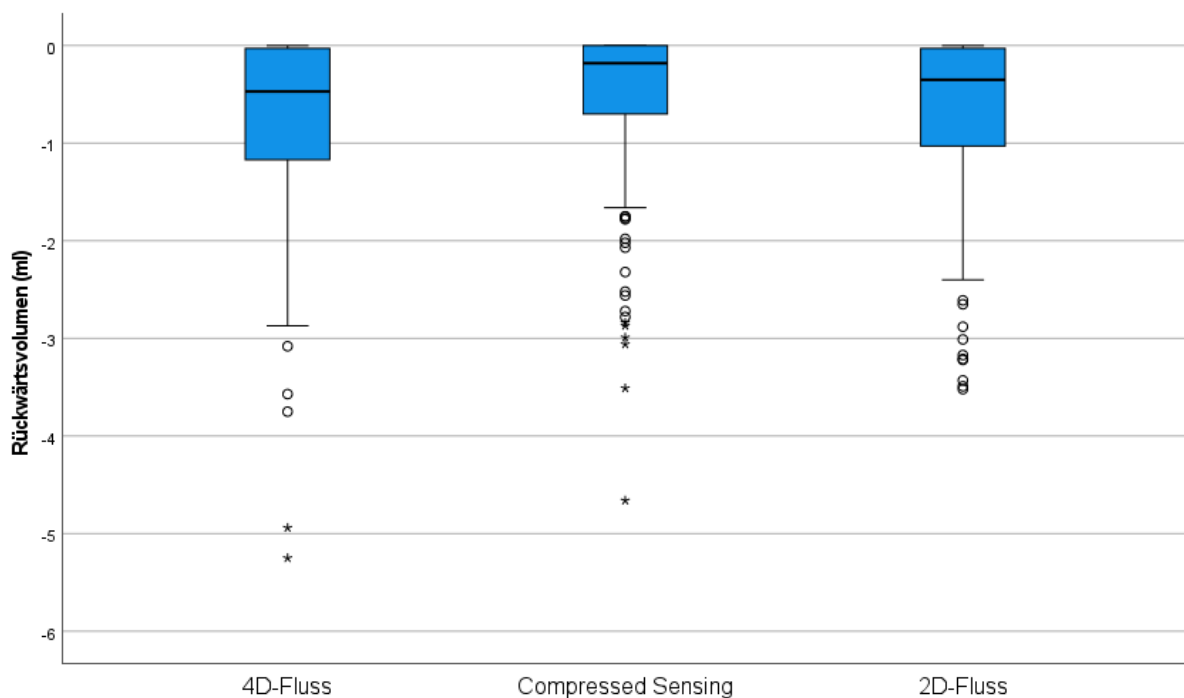
**Abbildung 17: Punkt-Streudiagramm des Vorwärtsvolumens im Vergleich 4D-Fluss und 4D-CS-Fluss**

### ***Rückwärtsvolumen***

Für den Parameter Rückwärtsvolumen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Messungen von 4D-Flussmessungen mit 2D-Flussmessungen ( $p=0,392$ ). Konventionelle 4D- und 2D-Flussmessungen ergaben vergleichbare Rückwärtsvolumina (Rückwärtsvolumen 2D-Flussmessung:  $-0,35 \pm 0,9$  ml; Rückwärtsvolumen konventionelle 4D-Flussmessung:  $-0,47 \pm 1,0$  ml,  $p=0,392$ ). Vergleicht man die Werte der unterschiedlichen Verfahren fällt auf, dass durch Anwendung von 4D-Flussmessung Volumina zwischen 1,4% bis 8,4% geringer eingeschätzt wurden als bei Messungen mittels 2D-Flussmessung. Die Anwendung

von CS unterschätzte die gemessenen Werte im Vergleich zu 2D-Flussmessungen bis zu 25,7% (niedrigster Fehler in % 6,6).

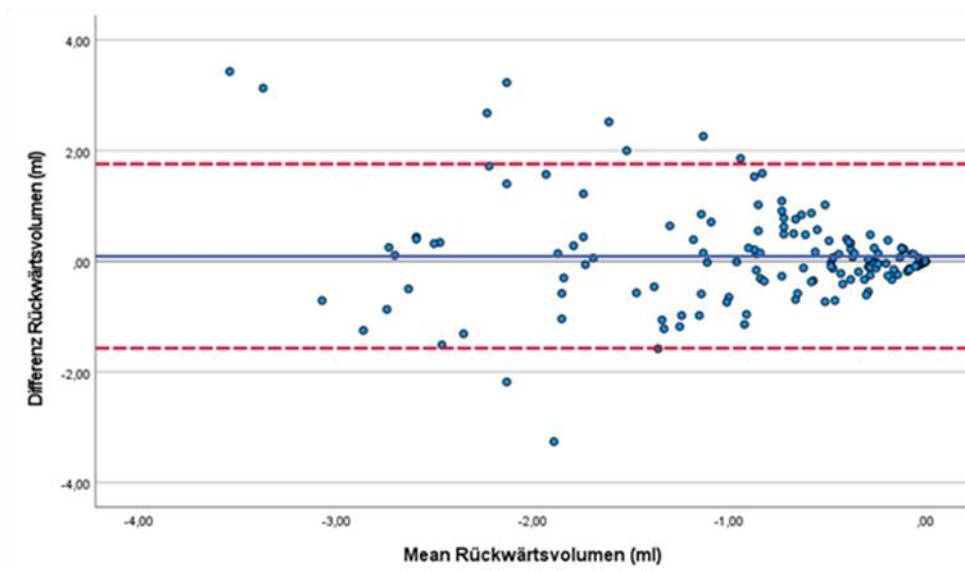
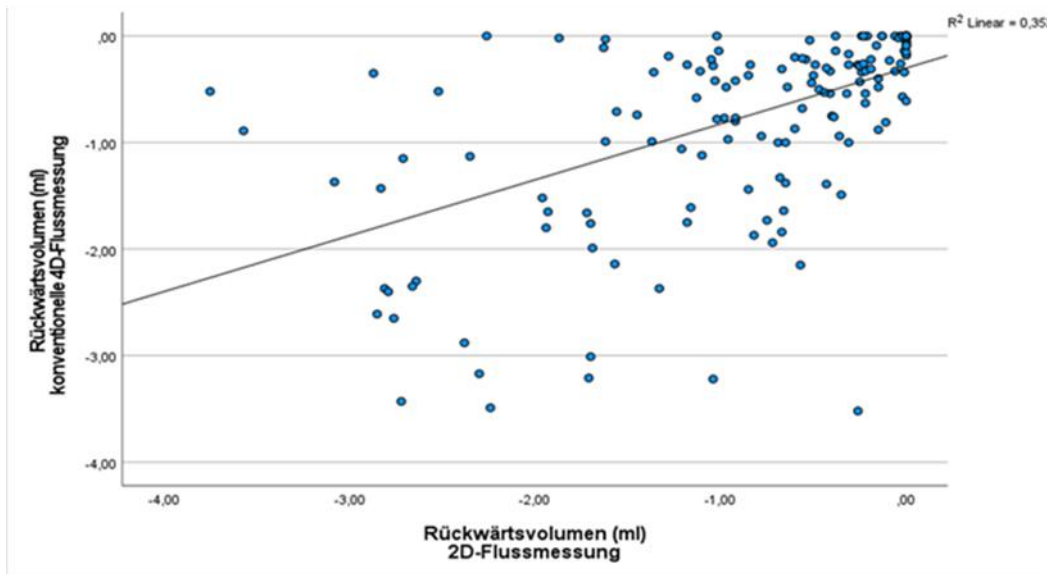
Jedoch fiel hier ein deutlicher Unterschied zwischen CS und 2D- beziehungsweise zwischen CS und konventionellem 4D-Fluss auf. Rückwärtsvolumen, welches mittels CS-Sequenzen gemessen wurde, fiel um 25,7% geringer aus im Vergleich zu 2D-Flussmessungen, beziehungsweise 27,7% im Vergleich zu konventionellen 4D-Flussmessungen.



**Abbildung 18: Boxplots des Rückwärtsvolumens**

Bei Betrachtung des Rückwärtsvolumens fiel eine größenabhängige Streuung auf. Ein niedrigerer rückwärtiger Fluss scheint zu einer besseren Deckungsgleichheit zwischen den Messverfahren zu führen. Beispielhaft ist dies in Abbildung 20 für den Vergleich zwischen konventionellen 4D-Flussmessungen und 2D-Flussmessungen gezeigt.

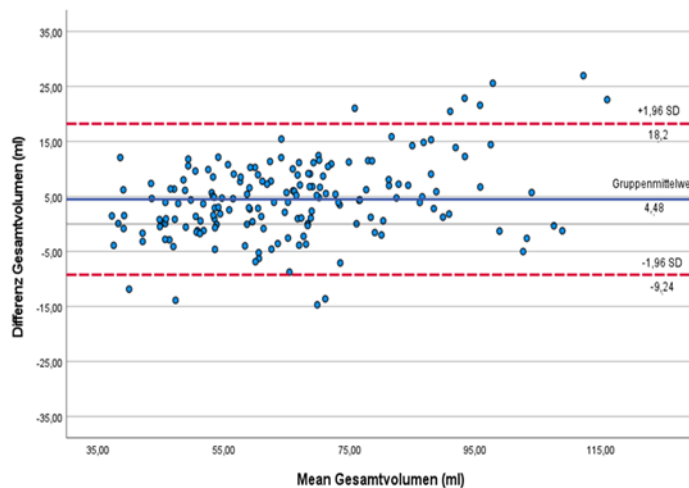
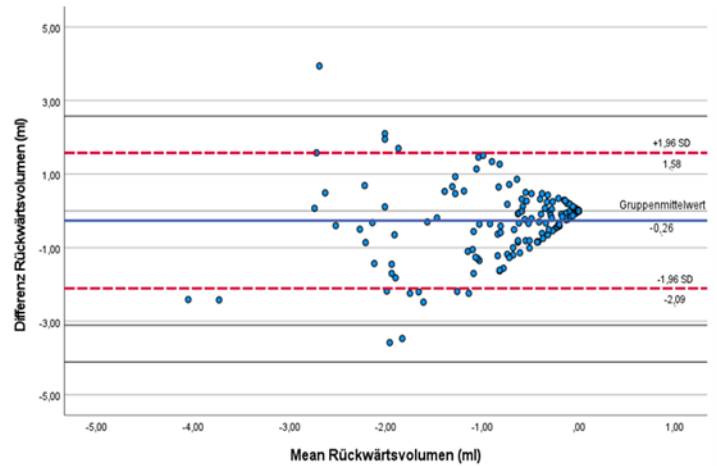
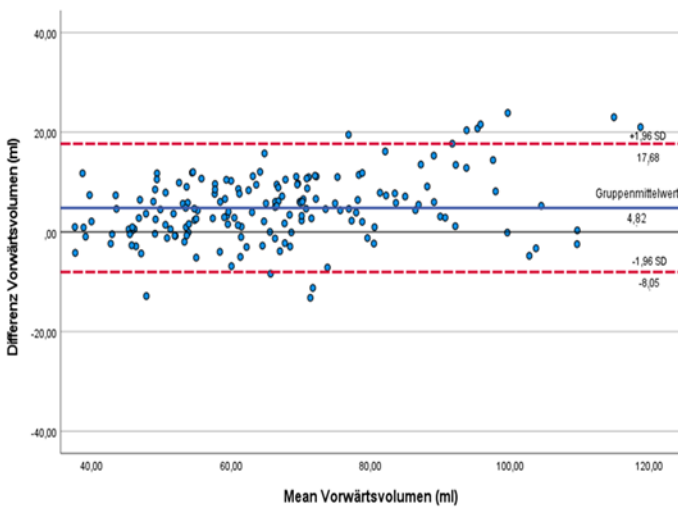
### Vergleich Rückwärtsvolumen 4D- vs. 2D-Messung



**Abbildung 19: Vergleich 4D-Fluss und 2D-Fluss Oben: Punkt-Streudiagramm des Rückwärtsvolumens, unten: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen der beiden Messverfahren aufgetragen gegen die Mittelwerte**

Das Rückwärtsvolumen zeigte insgesamt eine geringe Korrelation zwischen den drei einzelnen Messverfahren (Vergleich 4D- und CS Flussmessungen:  $r = 0,49$ ; ICC: 0,65,  $p < 0,001$ ; Vergleich 4D- und 2D- Flussmessungen:  $r = 0,59$ ; ICC: 0,74,  $p = 0,392$ ; Vergleich 2D- und CS Flussmessungen:  $r = 0,47$ ; ICC: 0,64,  $p < 0,001$ ).

Die oben beschriebene Einschätzung der Übereinstimmung zeigte sich auch in den durchgeführten Bland-Altman-Diagrammen (beispielhaft für den Vergleich 4D- und



**Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 4D- und CS-Flussmessung aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte  
Bild oben links: Vorwärtsvolumen; Bild oben rechts: Rückwärtsvolumen; Bild unten: Gesamtvolumen**

CS Flussmessungen dargestellt, Abbildung 21). Der Mittelwert der Differenzen betrug 0,09 (blaue Linie), die untere Grenze der Übereinstimmung 1,75 und die obere -1,60 (rot, gestrichelte Linien). Ein systematischer Fehler in der Messung konnte nicht gezeigt werden.

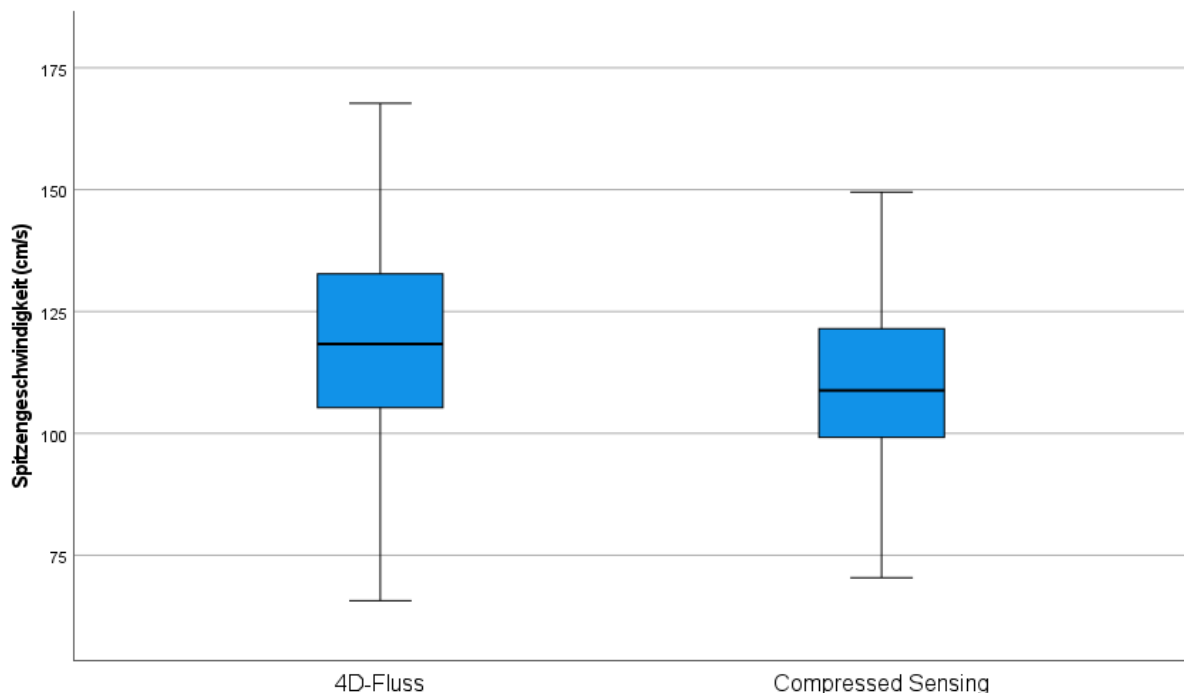


### ***Vergleich von Fluss-Geschwindigkeiten***

Die Ergebnisse der gemessenen Geschwindigkeiten für die drei betrachteten Messverfahren sind in Tabelle 3 abgebildet. Insgesamt zeigte sich für jeden Methodenvergleich der Geschwindigkeitsmessungen ein statistisch signifikanter Unterschied.

### ***Spitzengeschwindigkeit***

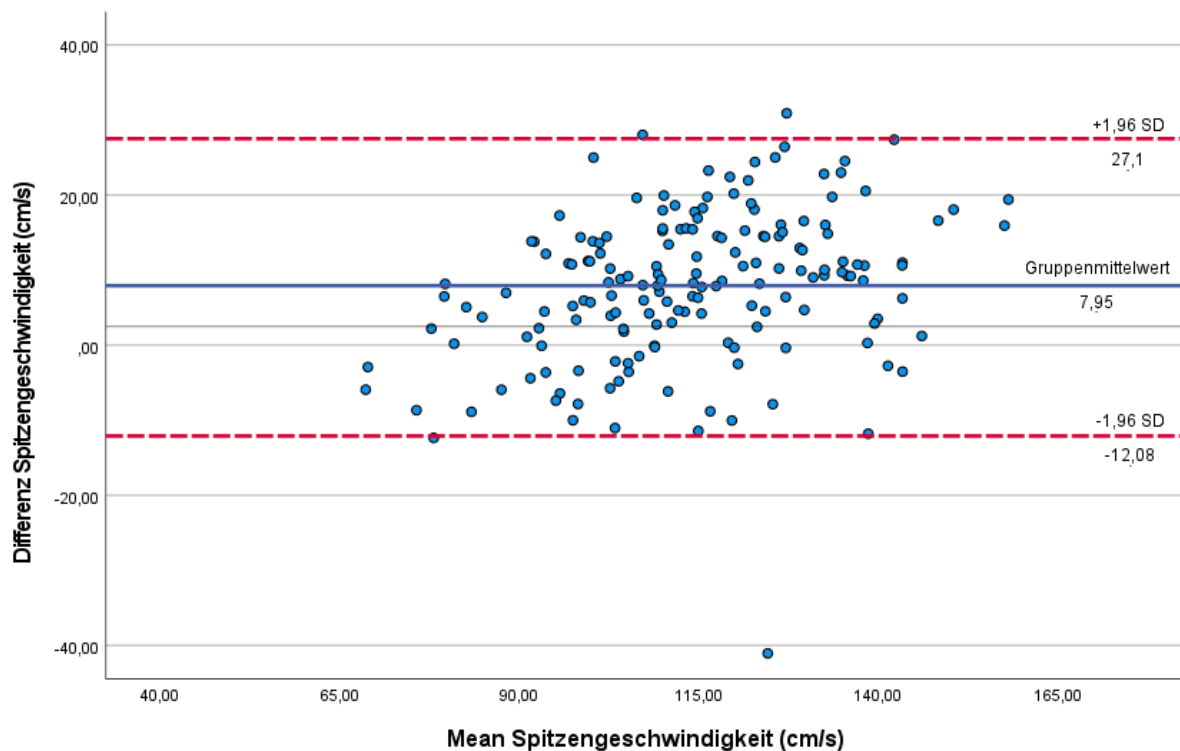
Die Spitzengeschwindigkeit ist jedoch aufgrund der benutzten Software nicht für 2D-Flussmessungen erfasst worden. Dieser Parameter ist der einzige zu dem es somit keinen Vergleichswert mit 2D-Flussmessungen gibt. Die Spitzengeschwindigkeiten der erfassten 4D- und CS Flussmessungen zeigten einen signifikanten Unterschied beim direkten Vergleich der beiden Messmethoden (konventionelle 4D-Flussmessung:  $117,9 \pm 19,9$  cm/s verglichen mit CS:  $110,0 \pm 19,9$  cm/s; p-Wert:  $<0,001$ ). Die Messung mittels CS schätzte die Geschwindigkeit im Mittel 7 cm/s langsamer ein als die konventionelle 4D-Flussmessung (prozentualer Fehler: 6,7 %).



**Abbildung 21: Darstellung der Spitzengeschwindigkeit als Boxplot für vierdimensionale Flussmessungen**

Jedoch zeigten die Korrelationsanalyse und der ICC eine sehr gute Übereinstimmung (ICC: 0,92,  $r = 0,87$ ). Dies spiegelte sich auch in dem angefertigten nachfolgenden Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 21) wider. Es konnte keine Veränderung der

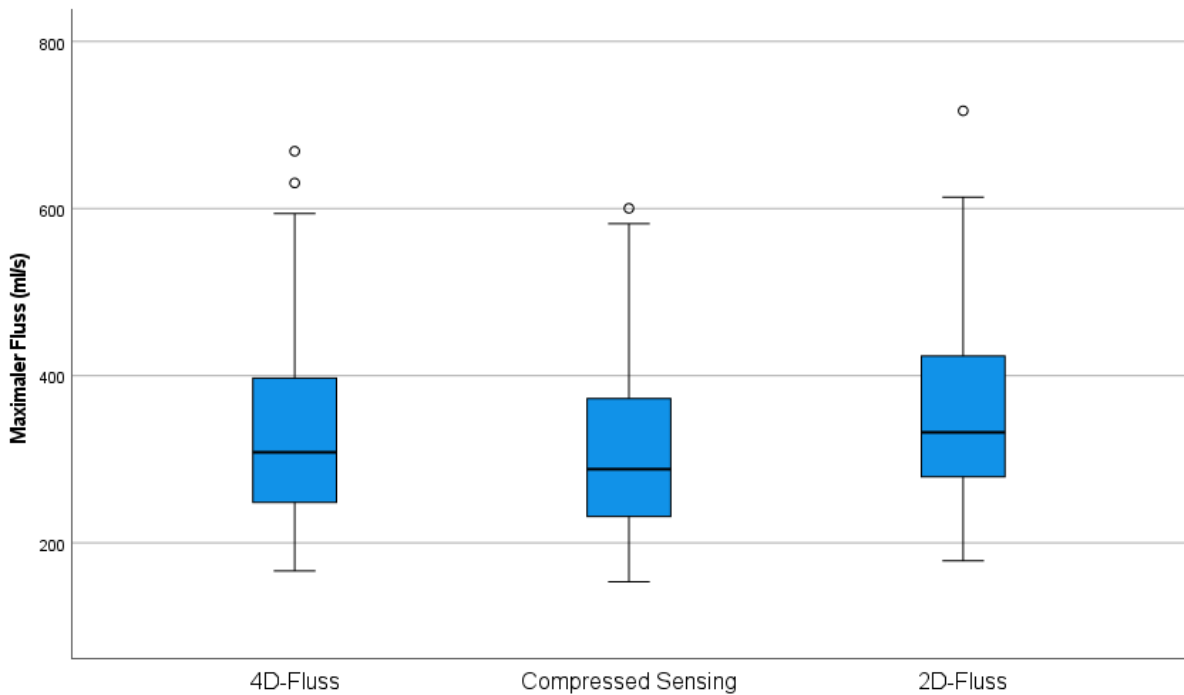
Differenz bei höheren oder niedrigeren Geschwindigkeiten nachgewiesen werden, ein systemischer Fehler konnte ausgeschlossen werden.



**Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 4D- und 4D-CS-Flussmessung aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte**

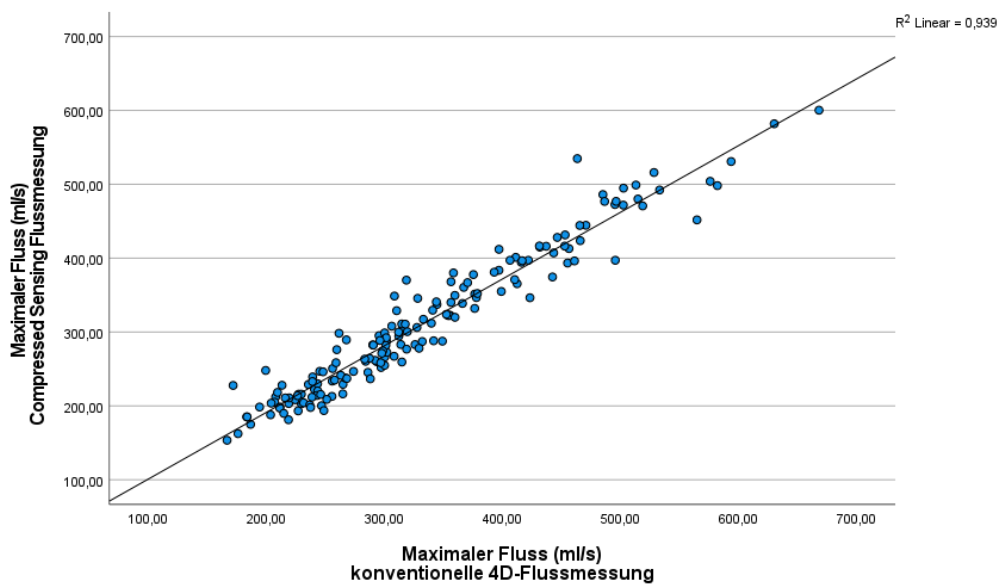
### ***Maximaler Fluss***

Auch der maximale Fluss zeigte bei dem Vergleich der drei Messverfahren untereinander je einen statistisch signifikanten Unterschied. Verglichen mit dem aktuellen klinischen Standard der 2D-Flussmessung schätzte die konventionelle 4D-Flussmessung den maximalen Fluss um 8,1% geringer ein (2D-Flussmessung:  $360,9 \pm 111,6$  ml/s; 4D-Flussmessung:  $331,5 \pm 103,3$  ml/s,  $p < 0,001$ ). CS schätzte den Fluss mit  $309,9 \pm 96,2$  ml/s sogar um 14,1% geringer ein als die 2D-Messung ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 23: Boxplots des maximalen Flusses für 4D-Fluss, CS und 2D-Fluss**

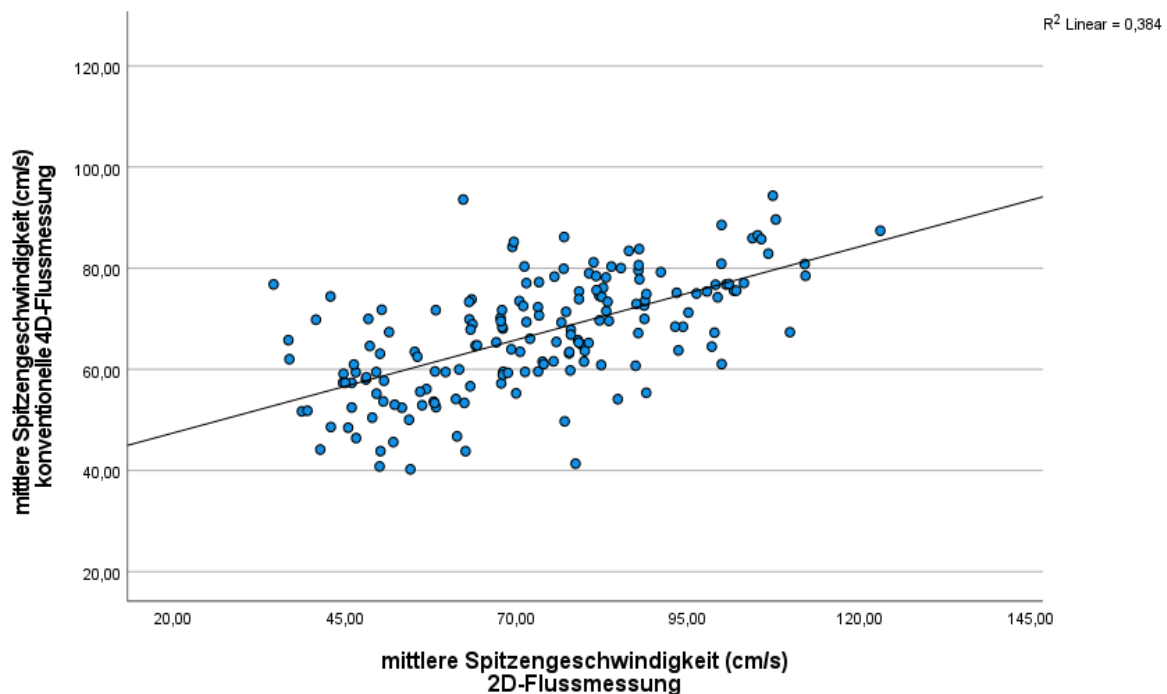
Dennoch zeigten die Korrelationsanalyse und die Intraklassenkorrelation eine sehr starke Übereinstimmung der Messverfahren bei der Bestimmung des maximalen Flusses innerhalb der Aorta (alle Intraklassenkorrelationen  $\geq 0,92$ ; alle  $r \geq 0,91$ ), beispielhaft dargestellt in Abbildung 24 für den Vergleich konventionelle 4D-Flussmessung und CS.



**Abbildung 24: Punkt-Streudiagramm des Maximalen Flusses im Vergleich 4D-CS-Fluss und 4D-Fluss**

### **Mittlere Spitzengeschwindigkeit**

Der größte prozentuale Fehler fand sich bei Betrachtung der mittleren Spitzengeschwindigkeit. Hier zeigte sich eine Unterschätzung der Geschwindigkeit im Vergleich zu 2D-Flussmessungen zwischen 8% (Vergleich zwischen konventioneller 4D- und 2D-Flussmessung) und maximal 16% (CS und 2D-Messungen), womit bei allen Vergleichen ein signifikanter Unterschied bestand ( $p < 0,001$ ). Während der Vergleich von 4D-Flussmessungen und CS eine starke Übereinstimmung zeigte (ICC 0,84,  $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ), bestand beim Vergleich von 4D- und 2D-Flussmessungen eine Unterschätzung der Geschwindigkeit durch 4D-Flussmessungen von 8% (siehe Tabelle 3).

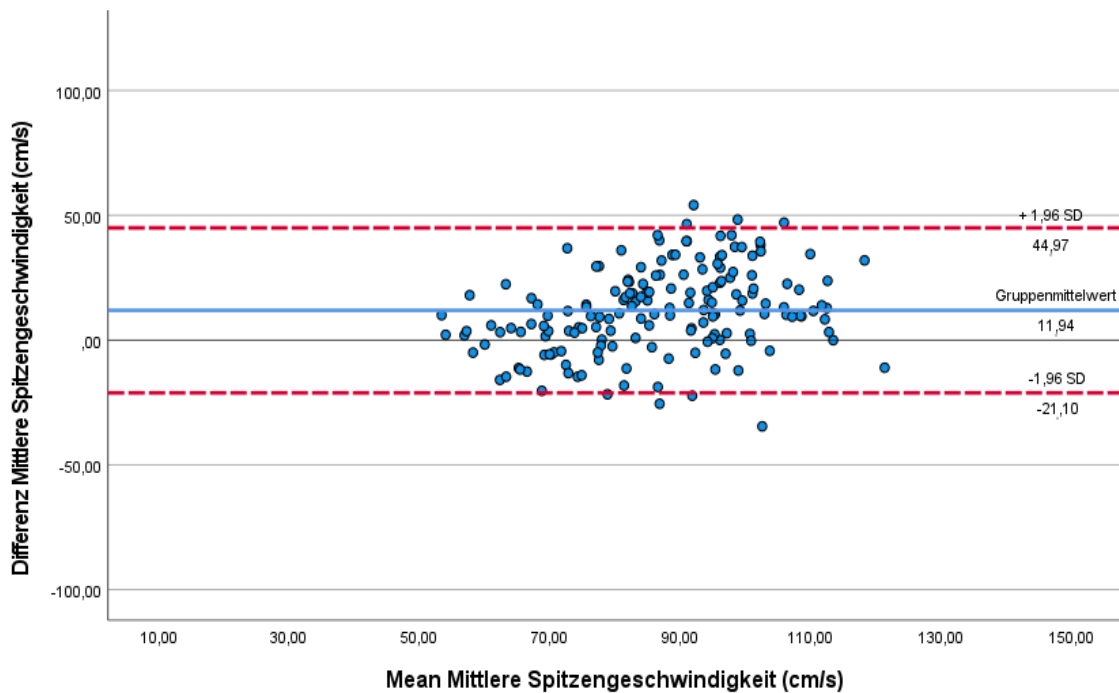


**Abbildung 25: Punkt-Streudiagramm der mittleren Spitzengeschwindigkeit im Vergleich 4D-Fluss und 2D-Fluss**

Die durchgeführte Korrelationsanalyse ergab eine Korrelation von 0,62 und eine Intraklassenkorrelation von 0,71. Ein systemischer Fehler zeigte sich im angefertigten Bland-Altman-Diagramm nicht (siehe Abbildung 26).

Der Vergleich zwischen 2D-Flussmessungen und CS ergab eine Differenz von  $6,1 \pm 1,7$  cm/s (CS:  $60,8 \pm 9,7$  cm/s; 2D-Flussmessungen:  $72,7 \pm 19,1$  cm/s,  $p < 0,001$ ), was einer prozentualen Differenz von 16,4% entspricht. Die durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte eine moderate Übereinstimmung zwischen den beiden

Messverfahren (ICC: 0,55;  $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ). Das angefertigte Bland-Altman-Diagramm zeigte keine systematischen Messfehler oder Messfehler aufgrund der zu bestimmenden Volumina. Wie Abbildung 27 als Bland Altman Diagramm zeigt, konnten keine größeren Ausreißer zwischen den beiden angewendeten Verfahren hinsichtlich der Bestimmung der mittleren Spitzengeschwindigkeit nachgewiesen werden.



**Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramm zur grafischen Darstellung der Differenzen zwischen 2D- und CS-Flussmessung, aufgetragen gegen die jeweiligen Mittelwerte**

## 5. Diskussion

In der vorliegenden MaiCo-Studie wurde der aortale Blutfluss bei 58 Probanden ohne kardiale Vorerkrankungen magnetresonanztomographisch bestimmt. Unter Anwendung von vierdimensionaler Phasenkontrast-Flussmessung mit und ohne CS Sequenzen und zweidimensionaler Flussmessung wurden Volumina sowie Geschwindigkeiten erfasst. Die vorliegende Studie untersuchte damit eine der bislang größten Kohorten für den Vergleich von zweidimensionalen Flussmessungen mit 4D-Flussmessungen. Mit allen drei Verfahren wurden sowohl Volumina als auch Geschwindigkeiten bestimmt und in einer statistischen Auswertung miteinander verglichen. In der statistischen Auswertung zeigte sich eine gute bis sehr gute Korrelation der Messergebnisse aller drei Verfahren für zwei der drei gemessenen Volumina. Dennoch konnten zum Teil statistisch signifikante Unterschiede der gemessenen Werte zwischen dem aktuellen Referenzstandard der 2D und der neuartigen 4D-Flussmessung nachgewiesen werden. Diese Unterschiede schienen sich durch Anwendung der beschleunigten CS-Sequenzen zu vergrößern. Vor allem bei der Messung von Geschwindigkeiten und kleinerer Volumina konnte eine größere Fehlerquote nachgewiesen werden, wohingegen größere Volumina und Blutflüsse gut bis sehr gut korrelierten.

Dennoch könnten die gesammelten Werte und Daten zur technischen Weiterentwicklung der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen. Eine nicht invasive, untersucherunabhängige Methode der Flussmessung könnte in den nächsten Jahren an Relevanz zunehmen, denn die Zahl an Herzkreislauferkrankungen und den daraus resultierenden Todesfällen in Deutschland nimmt stetig zu [64]. Die MRT hat bereits die Sonografie in einigen Fällen in Diagnostik und Verlaufskontrolle abgelöst. Besonders hinsichtlich der Bestimmung von Volumina und Flussverhältnissen ist die MRT als untersucherunabhängige Methode gut geeignet [10, 37].

Zeitaufgelöste Flussmessungen, bei denen Geschwindigkeiten in einer Richtung durch eine 2D-Ebene kodiert werden, sind bereits Bestandteil des klinischen Alltages [65]. Stenosen im Gefäßsystem oder Veränderungen der Klappenmorphologie beispielsweise führen zu veränderten Strömungsverhältnissen und stellen häufig für Untersucher eine Herausforderung dar. Flussgeschwindigkeiten können hierdurch im

zweidimensionalen Bild über- oder unterschätzt werden [46]. Durch die Betrachtung aller drei Hauptflussrichtungen könnten solche Fehler künftig vermieden werden. Bereits seit einiger Zeit ist es möglich, 4D-Fluss-Aufnahmen des kardiovaskulären Systems zu generieren. Eine Limitation der vierdimensionalen Flussmessungen ist jedoch aktuell die benötigte Scanzeit, welche von der Herzfrequenz und dem Atemmuster des Patienten abhängig ist. Während zweidimensionale Aufnahmen im Vergleich zu 4D-Aufnahmen zwar in deutlich kürzerer Scanzeit erfolgen können, bietet auch die 4D-Darstellung Vorteile im klinischen Alltag gegenüber dem bisherigen Standardverfahren. Beispielsweise durch eine retrospektive Festlegung der Ebenen können komplexe Flussverhältnisse genauer erfasst werden.

Wie auch in der vorliegenden Studie können technische Weiterentwicklungen wie beispielsweise CS zu einer relevanten Verkürzung der Akquisitionszeit beitragen [50]. In dieser Studie wurde ein Beschleunigungsfaktor von 7.7 gewählt, wodurch die Arbeit mit anderen aktuellen Publikationen vergleichbar ist [60, 66, 67].

Die vorliegende Arbeit verglich die verschiedenen Möglichkeiten der intraaortalen Flussmessungen in einer Kohorte herzgesunder Probanden miteinander. Es konnte gezeigt werden, dass die vierdimensionale Flussmessung im Vergleich zu zweidimensionalen Flussmessungen Parameter unterschätzte. Eine absolute Übereinstimmung der Werte konnte somit nicht gezeigt werden. Die beobachteten Werte bestätigen somit die Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien [46, 68, 69].

Auch der Vergleich von CS mit der konventionellen vierdimensionalen Flussmessung zeigte eine Unterschätzung der Flussvolumina durch CS. Parameter fielen im Bereich von 6,6 % bis 9,1% geringer aus. CS scheint die Unterschätzung, welche sich schon in der vierdimensionalen Messung zeigte, weiter zu verstärken. Dennoch konnte eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen beiden Messverfahren gezeigt werden.

Der Vergleich von CS mit den klinisch etablierten 2D-Flussmessungen zeigte trotz signifikanter Unterschiede der gemessenen Parameter eine gute, teilweise sogar sehr gute Korrelation der Messverfahren.

Die höchste Fehlerquote mit der geringsten Korrelation zwischen den neuen Messverfahren und dem etablierten 2D-Flussmessungen, zeigte sich in der Bestimmung kleiner Volumina wie beispielsweise dem Rückwärtsvolumen. Hier scheint sowohl 4D-Flussmessungen als auch CS aktuell nicht den Referenzstandard

ablösen zu können. Diese Arbeit untersuchte jedoch ein gesundes Probandenkollektiv. Welche Relevanz dies bei einem Patientkollektiv mit relevanter Klappeninsuffizienz und somit erwartungsgemäß größeren Rückwärtsvolumina hat, ist noch zu untersuchen.

## **5.2. Der Vergleich 4D- und 2D- Flussmessungen in aktuellen Studien**

In zahlreichen in vitro und in vivo durchgeführten Studien konnte belegt werden, dass 4D-Flussmessungen zwar eine gute Korrelation mit 2D-Flussmessungen zeigen, die gemessenen Werte der beiden Verfahren jedoch geringfügig voneinander abweichen. Sieren et al. beispielsweise beschrieben in ihrer 2019 publizierten Studie, dass Werte durch 4D-Flussanalysen im Gesamtkollektiv überschätzt wurden. Bei Betrachtung der Subgruppen fällt jedoch auf, dass bei Messungen von gesunden Probanden Werte unterschätzt wurden wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit bekannter pulmonal-arterieller Hypertonie Werte tendenziell überschätzt wurden [69]. Auch Wentland et al. fanden zwar eine gute Korrelation zwischen 4D- und 2D-Flussmessungen jedoch fielen auch hier geringere Flusswerte in der vierdimensionalen Messung im Vergleich auf [68].

Ob Werte nun durch vierdimensionale Flussanalysen über- oder unterschätzt werden, ist durch die aktuelle Literatur nicht abschließend geklärt. Mit Ausnahme der Studie von Sieren et al. zeigt die aktuelle Datenlage, dass Werte mittels 4D-Flussmessungen sowohl in gesunden als auch in kranken Kollektiven eher geringfügig unterschätzt werden [48, 68, 70, 71].

Die vorliegende Studie unterstützt diese Beobachtungen aus den bisher publizierten Analysen. Es zeigten sich auch hier signifikante Unterschiede bei fast allen verglichenen Werten. Dennoch konnte im Vergleich von 4D- zu 2D-Flussmessungen eine gute bis teilweise sehr gute Korrelationen nachgewiesen werden, was für eine gute klinische Anwendbarkeit des Verfahrens im klinischen Alltag und zukünftiger Diagnostik spricht.

Bezüglich der gemessenen Probanden und der Durchführung der Messungen unterschied sich die vorliegende Studie von der bereits erwähnten 2019 von Sieren et al. veröffentlichten Studie. Sieren et al. untersuchten 11 Patienten mit pulmonal-



arterieller Hypertonie und 15 altersmäßig gematchte Probanden an einem 3T-Gerät (Philips Ingenia Omega dStream, R5.18, Philips, Best, The Netherlands) und 20-Kanal-Körperspulen [69]. Das Alter der teilnehmenden Probanden war mit  $44.1 \pm 20.4$  Jahren deutlich älter als in der vorliegenden Doktorarbeit ( $28,1 \pm 7,5$ ). Auch Sieren et al. benutzten für die die Auswertung drei 2D-Aufnahmen jedoch an anderer Position: die erste befand sich auf Höhe des Truncus pulmonalis (MPA), etwa 1 cm von der Pulmonalklappe entfernt, die zweite und dritte je in der linken und rechten Pulmonalarterie. Zur parallelen Bildgebung wurde im Unterschied zu den vorliegenden Daten die Sensitivity-Encoding-Rekonstruktionsmethode (SENSE) gewählt. Beide Verfahren der parallelen Bildgebung scheinen zu ähnlich guten Ergebnissen zu führen [72]. Die Darstellung der Blutflüsse erfolgte mittels der Software GTFlow (v2.2.15, GyroTools, Switzerland).

In der von Sieren et al. publizierten Studie konnte ähnlich der hier vorliegenden Studie eine gute Übereinstimmung zwischen 2D- und 4D-Flussmessungen nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass 4D-Messungen Werte signifikant überschätzen, beispielsweise das Schlagvolumen ( $p = <0,01$ ). Lediglich der maximale Fluss wurde tendenziell unterschätzt, jedoch war der Unterschied nicht signifikant [69]. Im Gegensatz hierzu zeigte sich in der MaiCo-Studie, dass die Werte für den maximalen Fluss bei der 4D-Messung signifikant geringer ausfielen verglichen mit 2D-Messungen. Ebenso unterschätzte die 4D-Messung in der vorliegenden Studie auch alle anderen Parameter.

Die 2016 von Bollache et al. publizierte Studie, die ebenfalls aortale Flüsse 15 gesunder Probanden untersuchte, fand analog zu den in dieser Studie gefundenen Werten der Spitzengeschwindigkeit, höhere Werte in den 2D-Flussmessungen verglichen mit 4D-Flussmessungen [46]. Ebenfalls wurde eine gute Korrelation zwischen den beiden Verfahren durch Bollache et al. nachgewiesen. Für die Studie wurde ein 1.5T-Gerät (MAGNETOM Aera, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) benutzt. Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten wurden die Sequenzen jedoch ohne Kontrastmittel akquiriert. Jedoch sollte sich eine Kontrastmittelgabe nicht auf Ergebnisse einer Flussmessung auswirken, sodass die Studienergebnisse trotzdem einen Vergleich zulassen. Die 2D-Aufnahmen erfolgten an einer definierten Stelle der Aorta ascendens in Expirationsstellung. Eine der beiden 4D-Aufnahmen erfolgte an analoger Stelle zur 2D-Aufnahme, die zweite in sagittalem Schnitt zur

thorakalen Aorta. Alle Aufnahmen erfolgten zwischen 7:30 und 10:00 Uhr morgens, wohingegen die Aufnahmen der vorliegenden Doktorarbeit in keinem festen Zeitfenster erstellt wurden. Zur Auswertung der Flussdaten wurden sowohl für die 4D- als auch 2D-Daten verschiedene Computerprogramme benutzt.

Stam et al. publizierten Anfang 2019 eine Großtierstudie, welche 2D- und 4D-Flussmessungen mit einer invasiven Messung verglich. Hierfür wurden neun Schweine mit einer invasiven Durchflussonde ausgestattet und parallel Flussmessungen an einem 1,5T-Gerät (Discovery MR450, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden die Tiere narkotisiert und intubiert, sodass Aufnahmen in einer Atempause aufgenommen werden konnten. Das Studienprotokoll umfasste 2D-SSFP-Cine Bildgebung gefolgt von 4D-Flussmessungen und einer 2D-Phasenkontrastaufnahme. Ausgewertet wurden die Daten mittels unterschiedlicher Software (2D-Flussmessung: QMass and QFlow analytical software version 8.1, Medis, Leiden, The Netherlands; 4D-Flussmessung: ArterysInc, San Francisco, CA, USA). Ausgewertet wurden Flussmessungen auf Aortenklappenebene, im proximalen Teil der Aorta ascendens und innerhalb der Lungenarterien. Stam et al. kamen durch ihre Daten zu dem Schluss, dass eine sehr starke Korrelation zwischen der 4D-Flussmessung und der invasiven Aortenflussmessung besteht ( $r=0,86$  auf Aortenklappenebene und  $r=0,9$  innerhalb der Aorta ascendens). 2D-Flussmessung überschätzte das Herzzeitvolumen um 1,1 l/min (Mittelwert der Differenzen von 2D- verglichen mit invasiven Flussmessungsverfahren) und zeigte eine geringere Korrelation als die 4D-Flussmessung zu der invasiven Aortenflussmessung ( $r=0,67$ ) [73].

Es ergibt sich somit eine systematische Abweichung zwischen beiden Verfahren der Flussmessung bei hoher Korrelation der Messergebnisse.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die entstandenen Unterschiede in den beiden Messverfahren kann sich aus der Art der Entstehung der Daten ergeben: Die Akquisition der 2D-Sequenz erfolgte während eines Atemstopps, wohingegen bei 4D-Aufnahmen kein Atemstopp-Manöver angewendet wird und die Aufnahmen während des natürlichen Expirationsvorgangs mit Hilfe der Atemnavigation gestartet werden. Dies kann unterschiedliche Auswirkungen im kardiovaskulären System zur Folge haben. Eine Veränderung des Blutflusses bei MRT-Untersuchungen konnte bereits

nachgewiesen werden [74, 75]. Die Studien zeigten einen Anstieg des Blutflusses während eines Atemstopp-Manövers.

Allerdings spielt auch das Lungenvolumen während des Atemstopps eine Rolle: Sakuma et al. konnte 2001 zeigen, dass kleine Volumina keinen signifikanten Einfluss auf den aortalen Fluss haben, große hingegen steigerten das Herzminutenvolumen [76].

Um dem vorzubeugen und vergleichbare Bedingungen zu schaffen, wurde in der vorliegenden MaiCo-Studie die 2D-Sequenzen in einer Expirationsstellung erstellt, während für 4D-Daten eine Zwerchfellstellung für das Tracking gewählt wurde, die der Endexpirationsstellung nahekam.

Peper et al. schätzen ein höheres Signal-to-Noise-Ratio in der 2D-Flussmessung ebenfalls als einen relevanten Faktor für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Messerverfahren ein [67].

Des Weiteren kann die Einstellung der VENC Messergebnisse durch Aliasingeffekte beeinflussen. In der vorliegenden Studie wurde, da sowohl Herz als auch thorakale Gefäße erfasst wurden, eine VENC von 150cm/sec gewählt. Diese Einstellung deckt sich mit anderen Studien, welche Abschnitte der thorakalen Aorta untersuchten. Aufgrund dessen ist nicht davon auszugehen, dass durch die Einstellung der VENC in der vorliegenden Studien eine relevante Verzerrung der Messergebnisse entstanden ist [46, 70, 77].

Ein weiterer wichtiger Punkt, den es zu beachten gilt, ist die Ausrichtung der Ebenen. Eine nicht exakt orthogonale Ausrichtung der Ebene zum Gefäßverlauf bietet das Potential fehlerhafter Flussmessung vor allem der Spitzengeschwindigkeiten [78]. Dieser Effekt wurde versucht möglichst gering zu halten, indem die Messebenen in der 4D-Flussmessung denen der 2D-Messung angepasst wurden. Jedoch ist eine Unterschätzung der Flüsse durch einen Winkelfehler der Messebene vor allem in der 2D-Methode denkbar.

Ursächlich für verschiedene Werte zwischen den beiden Messverfahren könnte auch der zeitliche Unterschied sein: während zweidimensionale Aufnahmen innerhalb weniger Sekunden erstellt werden können, benötigt man zum Erstellen von 4D-Datensätzen mehrere Minuten. Eine physiologische Veränderung des

Herzzeitvolumens des Patienten könnte eine weitere Erklärung für unterschiedliche Ergebnisse der beiden Messverfahren liefern [68].

Brix et al. diskutieren in ihrer 2009 erschienen Studie des Weiteren die unterschiedliche zeitliche Auflösung als Ursache für Abweichungen in Flussmessungen gleicher Probanden [65]. Die durch die Scanzeit eingeschränkte räumliche Auflösung in der vierdimensionalen Flussmessung führt zu unschärferen Bildern im Vergleich zu zweidimensionalen Messungen, was die Kennzeichnung der Gefäßkonturen erschwert. Durch kleinere Pixel in den 2D-Daten werden Konturen besser erkannt und wodurch eine bessere Begrenzung des Gefäßvolumens möglich ist. In wie weit dies jedoch Blutflüsse in großen Gefäßen beeinflusst, ist noch nicht abschließend geklärt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass viele verschiedene Faktoren die Unterschiede in den Flussmessungen zwischen 4D und 2D bedingen können. Beispielsweise die Atemstellung oder Atemanhaltenmanöver können zu einer Änderung des Herzzeitvolumens und damit zu veränderten Ergebnissen führen [76]. Insbesondere bei 4D-Flussmessungen könnte dieser Faktor relevant sein, da diese über mehrere Minuten hinweg aufgenommen und so Daten verschiedener Herzschläge kombiniert werden [79]. Auch die unterschiedliche räumliche Auflösung könnte Abweichungen erklären, da Gefäßkonturen unterschiedlich erkannt und so ein unterschiedliches Volumen gemessen wird.

### **5.3. Der Vergleich von 4D-Flussmessung und CS in aktuellen Studien**

Eine Limitation der 4D-Flussmessungen für die klinische Anwendung ist häufig der zeitliche Aufwand. Abgesehen von der relativ langen Dauer der Untersuchung, in der sich ein Patient möglichst still verhalten muss, bedeutet dieser Zeitaufwand auch Mehrkosten für Kliniken. Insgesamt erschwert dies den Einsatz der 4D-Flussmessungen im klinischen Alltag. Deshalb sucht man nach Verfahren, um die Scanzeiten zu reduzieren. CS ermöglicht die Reduktion der Aufnahmedauer. Bisher existieren jedoch nur wenige Publikationen, die CS mit den konventionellen 4D-Flussmessungen vergleichen.

2020 publizierten Pathrose et al. eine Untersuchung von 20 Patienten, die an einer aortalen Erkrankung litten, um einen Vergleich zu schaffen. Die Studie konnte zeigen, dass es trotz einer Reduktion der Scanzeit eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen beiden Verfahren gibt. Alle Werte wurden jedoch ähnlich den hier vorliegenden Daten von CS unterschätzt [80].

Die Datensätze wurden im Gegensatz zur MaiCo-Studie (3T) mittels eines 1,5T MRTs (MAGNETOM Aera; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) erstellt. Die 4D-Messungen wurden jedoch ebenfalls mit GRAPPA erstellt. Die Segmentierung der thorakalen Aorta erfolgte teilweise manuell, teilweise automatisch mit einer Deep-Learning-Technologie. Analysiert wurden, ähnlich dem Vorgehen der vorliegenden Studie, Flüsse an drei definierten Stellen der Aorta (Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta Descendens). Die zur Analyse verwendete Software war identisch zu der des vorliegenden Projekts.

Neuhaus et al. wiesen dagegen nach, dass CS abhängig vom benutzten Beschleunigungsfaktor Werte unterschätzt. Untersucht wurden drei Patienten mit aortalen Erkrankungen und zwanzig gesunde Probanden mittels eines 1,5T-beziehungsweise 3T-Gerätes (Ingenia; Philips Healthcare, Best, The Netherlands) und Beschleunigungsfaktoren von 4 bis 10. Zur parallelen Bildgebung wurde sowohl bei der konventionellen 4D- als auch bei der CS-Aufnahme die SENSE-Methode verwendet. Die Studie konnte keinen signifikanten Unterschied bei einem Beschleunigungsfaktor von bis zu 6 nachweisen. Jedoch waren auch noch bei höheren Beschleunigungsfaktoren gute Übereinstimmungen nachweisbar [66].

Die MaiCo-Studie befasste sich ebenfalls mit dem Vergleich zwischen 4D-Flussmessungen und CS. Obwohl im Rahmen der MaiCo-Studie Beschleunigungsfaktoren von 3 mit konventioneller paralleler Bildgebung beziehungsweise 7,7 für CS-Bildgebung gewählt wurden, konnten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Übereinstimmung beider Verfahren erzielt werden.

Bis auf das Rückwärtsvolumen fielen die Korrelationen zu regulären 4D-Messungen gut bis sehr gut aus. Jedoch zeigte sich, dass CS in der hier vorliegenden Studie die Flusswerte verglichen mit den regulären 4D-Flussmessungen zwischen 6,6 und 9,1 Prozent geringer einschätzte. Einzig das Rückwärtsvolumen wurde durch CS um 27,7% deutlich höher gemessen.

Ob diese prozentualen Veränderungen auch auf pathologische Geschehen in anderen Gefäßsystemen übertragen werden können, ist noch nicht ausreichend geklärt und bedarf weiterer Studien.

Neben der Methode des CS existieren aktuell noch weitere Möglichkeiten um die Scanzeit zu reduzieren. Beispielsweise kann zusätzlich eine parallele Bildgebung genutzt werden. Hierbei wird das Signal von mehreren Empfangsspulen gleichzeitig detektiert. Dies ermöglicht es, Phasenkodierungsschritte zu reduzieren und so Zeit einzusparen. Abhängig vom jeweiligen Hersteller existieren unterschiedliche Verfahren der parallelen Bildgebung, wie beispielsweise die in dieser Arbeit genutzte GRAPPA Variante oder SENSE. Je nach Hersteller werden unterschiedliche Rekonstruktionstechniken für die Erstellung der Datensätze genutzt [11].

Ähnlich der parallelen Bildgebung nutzt auch die kt-BLAST Bildgebung eine Unterabtastung des k-Raumes. Hierbei werden bestimmte Datenpunkte auf der Zeitachse des k-Raumes ausgelassen beziehungsweise übersprungen, da jeder Datenpunkt innerhalb des k-Raumes auch Daten über einen anderen Punkt enthält. Durch diese benachbarten Datenpunkte kann ein vollständiger Datensatz erzeugt werden [81].

Giese et al. konnten 2013 in ihrer Studie nachweisen, dass eine Anwendung von k-t principal component analysis und 8-facher Beschleunigung den Blutfluss in der Aorta um 5% unterschätzt [82].

Ein weiterer neuer Ansatz, um Scanzeiten zu reduzieren ist das isotropic-voxel radial projection imaging [PC-VIPR], welche häufig zur Erfassung zerebraler Gefäße genutzt wird. Diese Art Sequenzen tasten die Daten des k-Raumes entlang radialer Linien ab. Hierdurch kann die Scanzeit deutlich reduziert werden ohne Verlust der Auflösung. Zusätzlich ist auch hier eine retrospektive Messung der Flussdaten im gesamten erfassten Volumen möglich [83]. PC-VIPR scheint zuverlässig gute Bildqualitäten zu liefern auch bei Anwendung hoher Beschleunigung (Beschleunigungsfaktoren zwischen 17 und 60). Jedoch scheint auch dieses Verfahren Flussparameter zu unterschätzen [83].

#### 5.4. Der Vergleich CS und 2D-Flussmessung in aktuellen Studien

Die MRT-Bildgebung ist bereits seit mehreren Jahren ein etabliertes Verfahren zur Untersuchung verschiedener Herzerkrankungen mittels CINE-Sequenzen oder 2D-Flussmessungen, beispielsweise zur Beurteilung der Wandbewegung im Rahmen eines Myokardinfarkts oder auch kongenitaler Herzerkrankungen [45, 84]. Diese Studie verglich unter anderem das bereits etablierte 2D-Verfahren mit dem recht neuen und innovativen Verfahren des CS.

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Anwendung von CS zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen der aortalen Flussmessung als die 2D-Methode führt. Die Werte fielen stets geringer aus. Für das Rückwärtsvolumen und die maximale Durchschnittsgeschwindigkeit ergab sich zusätzlich eine geringe Korrelation der Messverfahren (Rückwärtsvolumen:  $r=0,47$ ; mittlere Spitzengeschwindigkeit:  $r=0,47$ ). Die übrigen Werte zeigten jedoch trotz der signifikanten Unterschiede eine gute bis sehr gute Korrelation. Aktuelle Publikationen zeigten vergleichbare Ergebnisse. Peper et al. wiesen beispielsweise in ihrer Studie nach, dass CS Flusswerte in vivo um  $24,4 \pm 10,4\%$  geringer einschätzte als 2D-Flussmessungen, gemessen bei einem Beschleunigungsfaktor von 20 während der Systole. Durchgeführt wurde die Studie an einem 3 Tesla Gerät (Ingenia, Philips Healthcare) und ohne Kontrastmittel bei verschiedenen Beschleunigungen (von 10, 20, 25 bis 30). Es wurde ein spiralförmiges Muster der Unterabtastung des k-Raumes gewählt. In dem ebenfalls untersuchten Phantommodell war die Differenz der Spitzenflüsse der beiden Verfahren mit 1,7% wesentlich geringer. Dies erklärten sich die Autoren durch gleichmäßigere Strömungsverhältnisse bei der Untersuchung des in vitro Modells [67].

Ähnlich dem Vergleich zwischen 4D- und 2D-Flussmessungen wurden in der vorliegenden Studie die Ebenen auch bei der CS Messung möglichst den Ebenen der 2D-Messung angepasst, um mögliche Messfehler aufgrund Gefäßausrichtung zu vermeiden.

## 5.5. Limitationen der Studie

Faktoren, die die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie schmälern, sind die Charakteristika des gemessenen Probandenkollektivs. Der jüngste teilnehmende Proband war 20 Jahre, der älteste 58 Jahre alt. Altersspezifische Flussveränderungen ohne pathologischen Befund konnten somit nicht erhoben und Normwerte hierfür nicht altersspezifisch untersucht werden. Die von Callaghan et al. 2019 publizierte Studie konnte nachweisen, dass zunehmendes Alter auch Veränderungen der Strömungsverhältnisse mit sich bringt [85]. Auch eine geschlechtsspezifische Auswertung wurde nicht vorgenommen.

Dadurch, dass nur gesunde Probanden rekrutiert wurden, sind weitere Analysen an Patientenkollektiven notwendig, um die Ergebnisse in Kollektiven mit pathologischen Veränderungen zu überprüfen. Ob beispielsweise eine Insuffizienz Auswirkungen auf die Korrelation des Rückwärtsvolumens hat, sollte in künftigen Studien näher betrachtet werden. Speziell komplexere Flussmuster und Strömungsverhältnisse bei Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Shunts könnten in künftigen Studien eine größere Rolle spielen. In wie weit in solchen Fällen das Protokoll bezüglich räumlicher oder zeitlicher Auflösung verändert werden muss ist unklar.

Die Ergebnisse zum Rückwärtsvolumen müssen unter Vorbehalt beurteilt werden und erfordern eine Überprüfung in weiteren Studien. Die angegebenen Mengen erschienen teilweise nicht plausibel und es stellt sich die Frage, ob die Software das zurückfließende Volumen richtig erfasste. Dies würde die Verteilung der Werte erklären, weshalb kleinere Mengen problematischer für die Auswertungs-Software erscheinen als große.

Nicht eindeutig geklärt ist, wie sich die Erfahrung der Anwender auf die Erhebung der Flussdaten auswirkt. Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der ermittelten Daten erfolgt in einer separaten Studie.

In wie weit das verwendete Kontrastmittel sich auf die Messung auswirkt im Vergleich zu nativen Scans ist bis jetzt nicht untersucht worden, da die Messungen der Blutflüsse nach der Gadolinium-haltigen Kontrastmittelgabe erfolgten. Ob die Messungen von einer besseren Signal-to-Noise-Ratio profitieren, wird durch diese Arbeit nicht beantwortet. Auch mögliche Veränderungen durch Verwendung unterschiedlicher



Beschleunigungsfaktoren wurden aufgrund der zusätzlichen zeitlichen Belastung der Probanden nicht näher untersucht.

## **5.6. Ausblick: 4D-Flussmessung und CS: Anwendung im klinischen Alltag**

Die 4D-Flussmessung scheint aufgrund der hier und in weiteren Studien ermittelten Ergebnissen eine verlässliche Methode zur Flussmessung zu sein. Sie entwickelte sich in den letzten Jahren von einem theoretisch angewendeten Modell zu einem hilfreichen Werkzeug der klinischen Diagnostik. In diesem Abschnitt soll ein kurzer Überblick über klinische Anwendungen und mögliche zukünftige Anwendungsbereiche der 4D-Flussmessung gegeben werden, wobei der Fokus auf dem thorakalen Abschnitt der Aorta liegen soll.

Die genaue Darstellung pathologischer Veränderungen benötigt in der bisher häufig genutzten zweidimensionalen Darstellung mehrere Ebenen, um das gesamte Volumen erfassen zu können. Die genaue Platzierung der Ebenen kann unter Umständen herausfordernd sein. Ein Vorteil der vierdimensionalen Darstellung zeigt sich hier; alle nötigen Informationen werden mit einer einzelnen Aufnahme erfasst und Ebenen können auch nach der Untersuchung verändert oder neu eingelegt werden. Die genaue Platzierung der Ebenen spielt eine besondere Rolle bei der Diagnostik und der Verlaufskontrolle kongenitaler Herzerkrankungen. Selbst ein geübter Untersucher benötigt beispielsweise bei Stenosen mehrere Ebenen in einer zweidimensionalen MRT, um den Blutfluss optimal und orthogonal zum Verlauf zu treffen. Die 4D-MRT bietet hier den Vorteil, die gesamte anatomische Struktur mit einer Untersuchung zu erfassen und die passenden Ebenen retrospektiv einlegen zu können [86]. Es existieren bereits Empfehlungen zur Flussbestimmung beispielsweise der Pulmonalarterien im Rahmen angeborener Herzfehler [4].

Eine Möglichkeit zur Reduktion des zeitlichen Aufwands bietet das CS über eine Verkürzung der Aufnahmedauer. Die anschließende Nachbearbeitungszeit bleibt jedoch unverändert.

Auch bei der zeitlichen Planung und der Durchführung komplexer Operationen hilft die dreidimensionale Darstellung der Pathologien und die grafische Darstellung der Flussverhältnisse [87]. Durch genauere Visualisierung und Erfassung der

möglicherweise komplexen Hämodynamik scheint diese Methode geeignet für das bessere Verständnis der Pathologien.

Des Weiteren existieren derzeit bereits Fallberichte über die Anwendung vierdimensionaler Flussmessung zur Diagnosestellung bis dahin nicht erkannte Pathologien [88, 89]. Mehrere Studien zeigten das Potential der vierdimensionalen Flussmessungen für den klinischen Alltag zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen. Bogren et. al zeigten bereits früh Veränderungen der aortalen Hämodynamik abhängig vom Lebensalter der Patienten [90]. Es konnte im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden, dass kleinste Veränderungen der Gefäßwände zu Veränderungen des thorakalen Blutflusses führen können, welche zu dem gemessenen Zeitpunkt keinen pathologischen Wert besaßen. Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit beispielsweise geht mit einer Steigerung der Gefäßsteifigkeit und damit mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankung einher [87]. Auch flussspezifische Parameter werden zunehmend relevanter zur Diagnostik aortaler Erkrankungen. Harloff et al. konnten 2018 in einer großen Studie mit 126 Teilnehmern nachweisen, dass mittels vierdimensionaler Flussmessungen eine Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit und darüber eine veränderte Steifigkeit der Aortenwände festgestellt werden kann und als Indikator für kardiovaskuläre Erkrankungen nutzbar ist [91].

Mehr als ein Drittel der Patienten mit Aortenklappenstenose haben im Verlauf ihrer Krankheit widersprüchliche Untersuchungsergebnisse in der TEE [47]. De Rubeis et. al zeigten 2019, dass die MRT hinsichtlich der Beurteilung der Klappenmorphologie, des Klappendurchflusses und der Herzkammerfunktion durch eine bessere Reproduzierbarkeit der Echokardiografie überlegen ist [92]. Eine bessere Diagnostik hinsichtlich des Durchflusses und der Regurgitation durch die Herzklappen durch 4D-MRT gegenüber der 2D-MRT ist möglich, da sich die Ebene während des Herzzyklus verschieben kann und somit nicht mehr in der zweidimensionalen Bildgebung erfasst wird [47, 93]. Aortenklappenstenosen oder bikuspidale Klappen könnten künftig mittels 4D-MRT diagnostiziert werden, um eine optimale objektive Einschätzung des Schweregrades zu gewinnen. Poststenotische Erweiterungen der Aorta bei Patienten mit Aortenklappenstenosen sind wahrscheinlich Folge veränderter Strömungsverhältnisse. Verschiedene Studien beschäftigten sich mit diesem Phänomen und es wird versucht flussspezifische Marker zu finden, die unabhängig

vom Aortenlumen eine Risikostratifizierung ermöglichen [47, 94, 95]. Der poststenotische Fluss ist bereits aktuell ein prognostischer Parameter. 4D-Flussmessung bietet jedoch auch neuartige Parameter wie Verlust kinetischer Energie und Wall Shear Stress, welche künftig zusätzliche Informationen über den Krankheitsverlauf bieten könnten [47].

Auch diese neuen, bisher nicht klinisch genutzten Parameter der 4D-Flussmessung stehen im Fokus aktueller Forschung. Erste Publikationen tragen zu einem neuen Krankheitsverständnis bei. Hope et. al. untersuchten beispielsweise 26 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und verglichen Strömungslinien und Wall Shear Stress mit 20 gesunden Probanden. In einer bestimmten Untergruppe der Patienten konnten Veränderungen des Wall Shear Stress nachgewiesen werden [96].

Auch bei der Diagnostik der Aortendissektion konnte sich die flusssensitive 4D-MRT bereits beweisen: 2019 zeigten Allen et. al. in ihrer Studie, dass sich dieses Verfahren bei Patienten mit einer Typ B Dissektion zur Feststellung kleiner Intimaeinrisse und Darstellung derer hämodynamischen Aktivität eignet [97]. Eine wichtige Rolle bei der Ausdehnung solcher Aneurysmata spielen unter anderem das Schlagvolumen, die Strömungsgeschwindigkeit und ein spiralförmiger Fluss. Clough et al. zeigten in ihrer Studie, dass die 4D-Flussmessung bei der Feststellung der Strömungsgeschwindigkeit dem bisherigen Standard der 2D-MRT ebenbürtig ist und durch die grafische Darstellung der Strömungen weitere Vorteile zur Diagnostik einer Typ B Dissektion bietet [98]. Sowohl bei operierten A-Dissektionen als auch zur Verlaufsdagnostik von Typ B-Dissektionen könnte also die 4D-Flussmessung durch verbesserte Darstellung der Strömungsverhältnisse frühzeitig detektieren, wo im Langzeitverlauf pathologische Veränderungen durch turbulente Strömungen und vermehrte Belastung der Gefäßwand eintreten könnten.

Bürk et al. verglichen gesunde Probanden mit Patienten, bei denen eine gleichzeitige Dilatation der Aorta ascendens und Aortenbogens bestand. Sie konnten nachweisen, dass eine Zunahme des aortalen Durchmessers positiv mit dem Vorhandensein und der Stärke irregulärer Blutströme und Wirbelbildung korreliert [99].

Ein möglicher Grund, der gegen eine schnelle Etablierung dieses Verfahrens im klinischen Alltag spricht, ist der zeitliche Aufwand für eine Messung. Nicht nur die Dauer der Aufnahme könnte hinderlich sein, sondern auch die relativ lange

Rekonstruktion und auch die Nachbearbeitung der gesammelten Daten [100]. Besonders die manuell auszuführenden Tätigkeiten, wie beispielsweise das Umzeichnen der Gefäßgrenzen und die Festlegung der Mittellinie, stellen besonders anfänglich einen großen Zeitaufwand für den Anwender dar. Eine automatisierte Lösung wurde bereits in dieser Studie angewendet, nötige Korrekturen der Gefäßlinien waren jedoch bei allen Probanden notwendig. Eine Messung war somit weiterhin zeitintensiv. Jedoch steht auch dies bereits im Fokus aktueller Forschung: mittels deep learning Algorithmen und künstlicher Intelligenz sollen voll automatisierte Programme künftig die Segmentierung übernehmen – mit bisher sehr guten Ergebnissen. Berhane et. al zeigten beispielsweise in ihrer Studie mit 1018 Patienten sehr gute Übereinstimmungen für den Fluss und die Spitzengeschwindigkeit zwischen maschineller und manueller Segmentierung bei einem zeitlichen Unterschied von  $0,438 \pm 0,355$  Sekunden versus  $630 \pm 254$  Sekunden [101]. Besonders die zeitintensiven Schritte des Postprocessings könnten künftig durch künstliche Intelligenz und Maschine-learning Algorithmen vereinfacht werden und den klinischen Einsatz der Technologie im klinischen Alltag ermöglichen.

Weitere Validierungen sind jedoch nötig, um Normwerte der Parameter zu etablieren. Jedoch kann vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur davon ausgegangen werden, dass sowohl die 4D-Flussmessung als auch CS durch die zahlreichen möglichen hämodynamischen und rheologischen Parameter ein wertvolles Instrument zur Erweiterung der künftigen Diagnostik darstellen.

## 6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, den Blutfluss der thorakalen Aorta in einem Kollektiv herzgesunder Probanden mittels verschiedener magnetresonanz-tomographischer Fluss-Sequenzen zu messen und die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren untereinander zu vergleichen. Es wurden 2D-Flussmessungen, als aktueller klinischer Standard der aortalen Flussmessung, mit Flussmessungen mittels 4D-Technik und mit CS beschleunigte 4D-Flussmessungen verglichen. Anhand der gesammelten Daten wurden die Werte des Vorwärtsvolumens, des Rückwärtsvolumens, des maximalen Flusses, der durchschnittlichen Spitzengeschwindigkeit und der maximalen Spitzengeschwindigkeit mit den jeweiligen Verfahren bestimmt und anschließend miteinander verglichen. Bisherige Publikationen zu dieser Fragestellung umfassten ausschließlich Kollektive mit geringerer Anzahl an Probanden und unterschiedliche Techniken, sodass bisher keine einheitlichen Referenzwerte bestehen.

Insgesamt wurden 58 herzgesunde Probanden hierfür rekrutiert und an einem 3 Tesla Gerät untersucht. Nach Gadolinium-Kontrastmittelgabe wurden die Datensätze konventioneller 4D-Flussmessungen und mittels CS beschleunigter Flussmessungen in zufälliger Reihenfolge erstellt. Die Auswertung und Durchführung der gewonnenen Daten wurden anschließend mittels einer Computersoftware von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten eine hohe bis sehr hohe Korrelation zwischen 4D-Flussmessungen und den Flussmessungen, welche mittels 2D-Sequenzen gewonnen wurden. Weiterhin konnte bei den meisten Werten der 4D-Flussmessung eine Tendenz zu geringeren Flusswerten im Vergleich zu den 2D-Flussmessungen beobachtet werden.

Bisherige vergleichbare Studien zeigten diese Differenz zwischen den Verfahren nicht konsistent. Auch in diesen Studien unterschieden sich die 4D- und 2D-Flussmessungen voneinander, es ergaben sich entsprechend der vorliegenden Ergebnisse niedrigere Flusswerte in den 4D-Flussmessungen [67, 69]. Für die Abweichungen werden verschiedene Ursachen in der aktuellen Literatur diskutiert, wie beispielsweise physiologische Veränderungen zwischen den Aufnahmen oder auch unterschiedliche räumliche Auflösungen [76, 79] [65]. Ein Zusammenspiel dieser

verschiedenen Faktoren führt wahrscheinlich zu den unterschiedlichen Messergebnissen der beiden Verfahren.

Die vergleichende Analyse von 4D-Flussmessungen mit CS Messungen ergab ebenfalls für alle sechs gemessenen Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch ergab sich eine gute Korrelation zwischen den Verfahren. Es zeigten sich mit CS niedrigere Werte als in konventionellen vier- und zweidimensionalen Messungen. Dies deckt sich mit den in der bestehenden Literatur beschriebenen Ergebnissen [66, 80].

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden MaiCo-Studie, dass die Anwendung der drei verschiedenen Messverfahren 4D-Flussmessung, Flussmessung mittels CS und 2D-Flussmessung zu signifikant unterschiedlichen Messergebnissen führt. Für die Messung von Absolutwerten hat die Auswahl des Verfahrens somit relevante Auswirkungen. Ob die Unterschiede zwischen den Verfahren eine konstante Größe haben, sollte in weiteren Studien evaluiert werden, um möglicherweise die Ergebnisse der Verfahren mittels der Einrechnung eines Faktors ineinander überführen zu können. Dafür spricht, dass sich trotz der unterschiedlichen Absolutwerte eine hohe Korrelation zwischen den verschiedenen Verfahren der magnetresonanztomographischen Flussmessung zeigte. Für die Einschätzung welches der Verfahren die Flüsse am genauesten erfasst, müssten die Verfahren weiter angewendet und in größeren Studien anhand invasiver aortaler Flussmessungen evaluiert werden.

4D-Flussmessungen stellen eine innovative Erweiterung der radiologischen Diagnostik dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und daraus gewonnenen Messwerte bei gesunden Probanden zeigen, dass 4D- sowie CS beschleunigte Flussmessungen eine zuverlässige Methode zur Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse der thorakalen Aorta sind. Die gewonnenen Daten können als physiologische Referenz für nachfolgende Studien an kardiovaskulär vorerkrankten Patienten angewendet werden. Weiterhin zeigte sich, dass der Zeitaufwand für eine Messung durch CS relevant reduziert werden kann. Durch eine Verkürzung der Aufnahmedauer kann das Verfahren zukünftig besser in die breite klinische Anwendung integriert werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der Berechnung neuer, zusätzlicher Flussparameter wie beispielsweise der kinetischen Energie oder dem Wall shear stress. Die Anwendung von 4D-Flussmessungen in Kombination mit CS

ermöglicht die dynamische Darstellung pathologischer Flussverhältnisse in der thorakalen Aorta und könnte damit frühzeitig die Entwicklung aortaler Pathologien anzeigen.

## Literaturverzeichnis

1. S. Achenbach , J.B., M. Beer, P. Beerbaum, T. Dill, J. Eichhorn, S. Fratz, M. Gutberlet, M. Hoffmann, A. Huber, P. Hunold, C. Klein , G. Krombach, K.-F. Kreitner, T. Kühne , J. Lotz, D. Maintz, H. Marhold, N. Merkle, D. Messroghli, S. Miller, I. Paetsch, P. Radke, H. Steen, H. Thiele, S. Sarikouch, R. Fischbach, *Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie*. Kardiologie 2012. **6**: p. 105–125
2. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 303-371.
3. Pennell, D.J., et al., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. J Cardiovasc Magn Reson, 2004. **6**(4): p. 727-65.
4. Dyverfeldt, P., et al., *4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 72.
5. Asakura, T. and T. Karino, *Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries*. Circ Res, 1990. **66**(4): p. 1045-66.
6. Stankovic, Z., et al., *4D flow imaging with MRI*. Cardiovasc Diagn Ther, 2014. **4**(2): p. 173-92.
7. Ma, L.E., et al., *Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction*. Magn Reson Med, 2019. **81**(6): p. 3675-3690.
8. Frydrychowicz, A., et al., *Comparison of radial 4D Flow-MRI with perivascular ultrasound to quantify blood flow in the abdomen and introduction of a porcine model of pre-hepatic portal hypertension*. Eur Radiol, 2017. **27**(12): p. 5316-5324.
9. Harloff, A., et al., *Comparison of blood flow velocity quantification by 4D flow MR imaging with ultrasound at the carotid bifurcation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(7): p. 1407-13.
10. Bellenger, N.G., et al., *Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?* Eur Heart J, 2000. **21**(16): p. 1387-96.
11. Weishaupt D, K.V., Marincek B, Köchli VD, Marincek B. , *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7. . 2014, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
12. Strater, A., et al., *4D-Flow MRI: Technique and Applications*. Rofo, 2018. **190**(11): p. 1025-1035.
13. Donoho, D.L., *Compressed Sensing*. IEEE TRANSACTIONS ON INFORMATION THEORY, 2006. **52**: p. 1289– 1306. .
14. Candès E, R.J., Tao T. , *Robust uncertainty principles: Exact signalreconstructionfromhighlyincompletefrequencyinformation*. IEEE Trans Inf Theory 2006. **52**: p. 489–509.
15. Lustig, M., D. Donoho, and J.M. Pauly, *Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging*. Magn Reson Med, 2007. **58**(6): p. 1182-95.
16. Hendrix A, K.J., *Magnete, Spins und Resonanzen: eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2008: Siemens.
17. M. Kahl-Scholz, C.V., *Basiswissen Radiologie*. 2017, Berlin: Springer-Verlag
18. Beyer, H.-K., *MRT der Gelenke und der Wirbelsäule*  
*Radiologisch-orthopädische Diagnostik*. Vol. 1. 2003, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
19. E. Nagel, A.C.v.R., E. Fleck, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Methodenverständnis und praktische Anwendung*. 2002, Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt.



20. W. Schlegel, O.J., C. P. Karger, P. Bachert, M. Bangert, S. Barthold-Beß, R. Bendl, M. Berger, A. K. Bitz, M. Bock, M. Breithaupt, S. Delorme, G. Echner, M. Fast, K. Gasthaus, K. Giske, S. Greilich, G. Hartmann, F. Hensley, M. Imhoff, O. Jäkel, KV. Jenderka, M. Kachelrieß, C. P. Karger, M. Kaschke, AC. Knopf, A. Kopp-Schneider, D. Komljenovic, W. Korb, M. Kraft, T. A. Kuder, M. E. Ladd, B. Land, R. S. Lanzman, M. Laßmann, W. Lauer, F. B. Laun, N. Leitgeb, M. Lenz, R. Loose, A. Machno, G. Major, M. Mix, B. J.E. Misgeld, U. Morgenstern, A. M. Nagel, O. Nix, JM. Osinga-Blättermann, J. Peter, U. Pietrzyk, H. H. Quick, M. S. Rill, R. Ringler, P. Ritt, W. Schlegel, O. Simanski, R. Simmler, E. Stöblein, C. Thieke, W. Werft, HJ Wittsack, P. Ziegenhein, *Medizinische Physik Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik*. 2018, Berlin: Springer Spektrum.
21. Schild, H.H., *MRI made easy*. Vol. 2. 1997, Leverkusen Bayer Vital GmbH.
22. Grobner, T., *Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(4): p. 1104-8.
23. Grobner, T. and F.C. Prischl, *Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure*. *Semin Dial*, 2008. **21**(2): p. 135-9.
24. Kanda, T., et al., *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material*. *Radiology*, 2014. **270**(3): p. 834-41.
25. Kanda, T., et al., *Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy*. *Radiology*, 2015. **276**(1): p. 228-32.
26. Errante, Y., et al., *Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation*. *Invest Radiol*, 2014. **49**(10): p. 685-90.
27. McDonald, J.S., et al., *Intracranial Gadolinium Deposition Following Gadodiamide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients: A Case-Control Study*. *JAMA Pediatr*, 2017. **171**(7): p. 705-707.
28. !!! INVALID CITATION !!! {BfArM, 2017 #917;Thomsen, 2016 #1021}.
29. Thomsen, H.S., *Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium - 1997-2006-2016. Part 2*. *Acta Radiol*, 2016. **57**(6): p. 643-8.
30. Sammet, S., *Magnetic resonance safety*. *Abdom Radiol (NY)*, 2016. **41**(3): p. 444-51.
31. Ratnapalan, S., M. Greenberg, and D. Armstrong, *Tattoos and MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. **183**(2): p. 541.
32. Graves, J.S., et al., *Vitamin D genes influence MS relapses in children*. *Mult Scler*, 2019: p. 1352458519845842.
33. Kluger, N., P. Brun-Leveque, and N. Gral, *Painful burning sensation on a tattoo during magnetic resonance imaging*. *Int J Dermatol*, 2019. **58**(4): p. E82-E83.
34. Ghadimi, M. and A. Sapra, *Magnetic Resonance Imaging (MRI), Contraindications*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
35. Fuster, V. and R.J. Kim, *Frontiers in cardiovascular magnetic resonance*. *Circulation*, 2005. **112**(1): p. 135-44.
36. J. Grizzard, R.M.J., R. J. Kim, *Cardiovascular MRI in Practice - A Teaching File Approach*. 2008, London: Springer London
37. Thelen M., E.R., Kreitner K.F., Barkhausen J., *Bildgebende Kardiodiagnostik : mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. 2008, Stuttgart: Thieme.
38. O. Strohm, P.B., T. Niendorf, *Kardiovaskuläre MRT in der Praxis: Anleitungen und Fallbeispiele, Band 1*. 2006, München: Elsevier
39. Unterhinninghofen, R., et al., *[MR-based tridirectional flow imaging. Acquisition and 3D analysis of flows in the thoracic aorta]*. *Radiologe*, 2007. **47**(11): p. 1012-20.

40. Max J. van Hout MD, A.J.S.M.P., Joe F. Juffermans MSc, Jos J. Westenberg PhD, Liang Zhong PhD, Xuhui Zhou MD PhD, Simon M. Schalla MD PhD, Michael D. Hope MD, Jens Bremerich MD PhD, Christopher M. Kramer MD, Marc Dewey MD PhD, Karen G. Ordovas MD PhD, David A. Bluemke MD PhD, Hildo J. Lamb MD PhD, *How to Measure the Aorta Using MRI: A Practical Guide*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2020. **52**(4): p. 971-977.
41. Schmidt, M.A., *Physik für Mediziner*. 2021, Oldenbourg: De Gruyter Oldenbourg.
42. Nayak, K.S., et al., *Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 71.
43. Lotz, J., *[Flow measurements in cardiac MRI]*. Radiologe, 2007. **47**(4): p. 333-41.
44. Alyousefi-van Dijk, K., et al., *Vasopressin Differentially Affects Handgrip Force of Expectant Fathers in Reaction to Own and Unknown Infant Faces*. Front Behav Neurosci, 2019. **13**: p. 105.
45. Jörn Sandstede, K.-F.K., Dietmar Kivelitz, Stephan Miller, Bernd Wintersperger, Matthias Gutberlet, Christoph Becker, Meinrad Beer, Thomas Pabst, Andreas Kopp, Dietbert Hahn, *Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik* Deutsches Ärzteblatt, 2002(27).
46. Bollache, E., et al., *Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI sequences for the evaluation of aortic hemodynamics*. Int J Cardiovasc Imaging, 2016. **32**(10): p. 1529-41.
47. Catapano, F., et al., *4D flow imaging of the thoracic aorta: is there an added clinical value?* Cardiovasc Diagn Ther, 2020. **10**(4): p. 1068-1089.
48. Nordmeyer, S., et al., *Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(3): p. 677-83.
49. Jaspán, O.N., R. Fleysheer, and M.L. Lipton, *Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature*. Br J Radiol, 2015. **88**(1056): p. 20150487.
50. Feng, L., et al., *Compressed sensing for body MRI*. J Magn Reson Imaging, 2017. **45**(4): p. 966-987.
51. M. Lustig, D.D., J.M. Santos, J.M. Paul, *Compressed Sensing MRI - A look at how CS can improve on current imaging techniques*. IEEE SIGNAL PROCESSING MAGAZINE, 2008: p. 72-82.
52. Gamper, U., P. Boesiger, and S. Kozerke, *Compressed sensing in dynamic MRI*. Magn Reson Med, 2008. **59**(2): p. 365-73.
53. Sartoretti, T., et al., *Common artefacts encountered on images acquired with combined compressed sensing and SENSE*. Insights Imaging, 2018. **9**(6): p. 1107-1115.
54. Mayr, A., G. Reiter, and D. Beitzke, *[Cardiac magnetic resonance imaging : Trends and developments]*. Radiologe, 2020. **60**(12): p. 1142-1152.
55. Leiner, T., et al., *SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson, 2020. **22**(1): p. 76.
56. Eriksson, J., et al., *Four-dimensional blood flow-specific markers of LV dysfunction in dilated cardiomyopathy*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(5): p. 417-24.
57. Zajac, J., et al., *Turbulent kinetic energy in normal and myopathic left ventricles*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(4): p. 1021-9.
58. Kim, Y.Y., L. Andrade, and S.C. Cook, *Aortic Coarctation*. Cardiol Clin, 2020. **38**(3): p. 337-351.
59. Riesenkampff, E., et al., *Pressure fields by flow-sensitive, 4D, velocity-encoded CMR in patients with aortic coarctation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(9): p. 920-6.
60. Ma, L.E., et al., *Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction*. Magnetic Resonance in Medicine, 2019. **81**(6): p. 3675-3690.
61. Stalder, A.F., et al., *Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters*. Magn Reson Med, 2008. **60**(5): p. 1218-31.
62. *Rechtschreibung Volumen*. 2021 25.12.2021]; Available from: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Volumen>.

63. Koo, T.K. and M.Y. Li, *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. J Chiropr Med, 2016. **15**(2): p. 155-63.
64. Bundesamt, S., *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland, Stand 30. November 2020, Zitiert am 05.06.2021, URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene\\_anzahl.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html)*. 2017: Statistisches Bundesamt (Destatis).
65. Brix, L., et al., *Three dimensional three component whole heart cardiovascular magnetic resonance velocity mapping: comparison of flow measurements from 3D and 2D acquisitions*. J Cardiovasc Magn Reson, 2009. **11**: p. 3.
66. Neuhaus, E., et al., *Accelerated aortic 4D flow cardiovascular magnetic resonance using compressed sensing: applicability, validation and clinical integration*. J Cardiovasc Magn Reson, 2019. **21**(1): p. 65.
67. Peper, E.S., et al., *Highly accelerated 4D flow cardiovascular magnetic resonance using a pseudo-spiral Cartesian acquisition and compressed sensing reconstruction for carotid flow and wall shear stress*. J Cardiovasc Magn Reson, 2020. **22**(1): p. 7.
68. Wentland, A.L., T.M. Grist, and O. Wieben, *Repeatability and internal consistency of abdominal 2D and 4D phase contrast MR flow measurements*. Acad Radiol, 2013. **20**(6): p. 699-704.
69. Sieren, M.M., et al., *Comparison of 4D Flow MRI to 2D Flow MRI in the pulmonary arteries in healthy volunteers and patients with pulmonary hypertension*. PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0224121.
70. Gabbour, M., et al., *4-D flow magnetic resonance imaging: blood flow quantification compared to 2-D phase-contrast magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography*. Pediatr Radiol, 2015. **45**(6): p. 804-13.
71. Markl, M., et al., *Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI*. J Magn Reson Imaging, 2003. **17**(4): p. 499-506.
72. S. Maderwald, M. E. Ladd<sup>1</sup>, *Parallel Imaging in Magnetic Resonance Imaging*. Radiologie up2date 2005. **5**(2): p. 113-136.
73. Stam, K., et al., *Validation of 4D flow CMR against simultaneous invasive hemodynamic measurements: a swine study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(6): p. 1111-1118.
74. Bolen, M.A., et al., *Effect of protocol choice on phase contrast cardiac magnetic resonance flow measurement in the ascending aorta: breath-hold and non-breath-hold*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(1): p. 113-20.
75. Lisanti, C.J. and D.B. Douglas, *Effects of breath-hold and cardiac cycle on the MRI appearance of the aorta and inferior vena cava in t2 abdominal imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(5): p. 1348-58.
76. Sakuma, H., et al., *Effect of breath holding on blood flow measurement using fast velocity encoded cine MRI*. Magn Reson Med, 2001. **45**(2): p. 346-8.
77. Ebel, S., et al., *Comparison of two accelerated 4D-flow sequences for aortic flow quantification*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 8643.
78. Lotz, J., et al., *Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation*. Radiographics, 2002. **22**(3): p. 651-71.
79. !!! INVALID CITATION !!! {}.
80. Pathrose, A., et al., *Highly accelerated aortic 4D flow MRI using compressed sensing: Performance at different acceleration factors in patients with aortic disease*. Magn Reson Med, 2021. **85**(4): p. 2174-2187.
81. Tsao, J., P. Boesiger, and K.P. Pruessmann, *k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations*. Magn Reson Med, 2003. **50**(5): p. 1031-42.
82. Giese, D., T. Schaeffter, and S. Kozerke, *Highly undersampled phase-contrast flow measurements using compartment-based k-t principal component analysis*. Magn Reson Med, 2013. **69**(2): p. 434-43.

83. Gu, T., et al., *PC VIPR: a high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(4): p. 743-9.
84. Hsiao, A., et al., *Rapid pediatric cardiac assessment of flow and ventricular volume with compressed sensing parallel imaging volumetric cine phase-contrast MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(3): p. W250-9.
85. Callaghan, F.M., et al., *Age-related changes of shape and flow dynamics in healthy adult aortas: A 4D flow MRI study*. J Magn Reson Imaging, 2019. **49**(1): p. 90-100.
86. Vasanaawala, S.S., et al., *Congenital heart disease assessment with 4D flow MRI*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(4): p. 870-86.
87. Frydrychowicz, A., C.J. Francois, and P.A. Turski, *Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: potential clinical applications*. Eur J Radiol, 2011. **80**(1): p. 24-35.
88. Frydrychowicz, A., et al., *Images in Cardiovascular Medicine. Scimitar syndrome: added value by isotropic flow-sensitive four-dimensional magnetic resonance imaging with PC-VIPR (phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction)*. Circulation, 2010. **121**(23): p. e434-6.
89. Young, P.M., et al., *Magnetic resonance 4D flow reveals unusual hemodynamics associated with aneurysm formation and a possible cause of cryptogenic stroke in a patient with aortic dissection*. J Comput Assist Tomogr, 2014. **38**(2): p. 216-8.
90. Bogren, H.G. and M.H. Buonocore, *4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects*. J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(5): p. 861-9.
91. Harloff, A., et al., *Determination of aortic stiffness using 4D flow cardiovascular magnetic resonance - a population-based study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2018. **20**(1): p. 43.
92. De Rubeis, G., et al., *Aortic valvular imaging with cardiovascular magnetic resonance: seeking for comprehensiveness*. Br J Radiol, 2019. **92**(1101): p. 20170868.
93. Ha, H., et al., *Hemodynamic Measurement Using Four-Dimensional Phase-Contrast MRI: Quantification of Hemodynamic Parameters and Clinical Applications*. Korean J Radiol, 2016. **17**(4): p. 445-62.
94. Burris, N.S. and M.D. Hope, *4D flow MRI applications for aortic disease*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2015. **23**(1): p. 15-23.
95. Markl, M., et al., *Analysis of pulse wave velocity in the thoracic aorta by flow-sensitive four-dimensional MRI: reproducibility and correlation with characteristics in patients with aortic atherosclerosis*. J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(5): p. 1162-8.
96. Hope, M.D., et al., *4D flow CMR in assessment of valve-related ascending aortic disease*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(7): p. 781-7.
97. Allen, B.D., et al., *Detection and Hemodynamic Evaluation of Flap Fenestrations in Type B Aortic Dissection with 4D Flow MRI: Comparison with Conventional MRI and CTA*. Radiol Cardiothorac Imaging, 2019. **1**(1).
98. Clough, R.E., et al., *A new imaging method for assessment of aortic dissection using four-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging*. J Vasc Surg, 2012. **55**(4): p. 914-23.
99. Burk, J., et al., *Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 84.
100. Markl, M., S. Schnell, and A.J. Barker, *4D flow imaging: current status to future clinical applications*. Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(5): p. 481.
101. Berhane, H., et al., *Fully automated 3D aortic segmentation of 4D flow MRI for hemodynamic analysis using deep learning*. Magn Reson Med, 2020. **84**(4): p. 2204-2218.

# Anhang

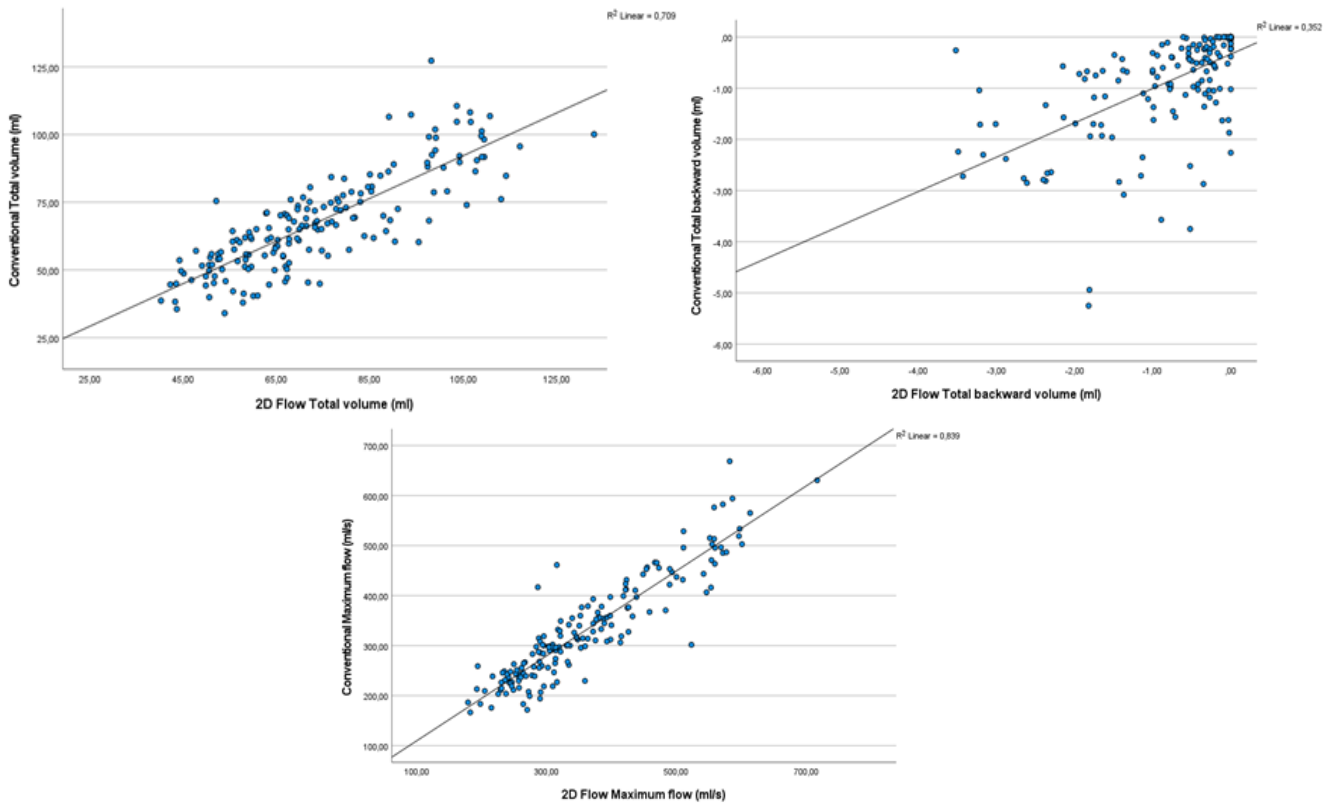


Abbildung 27: Vergleich 2D- mit 4D-Flussmessungen

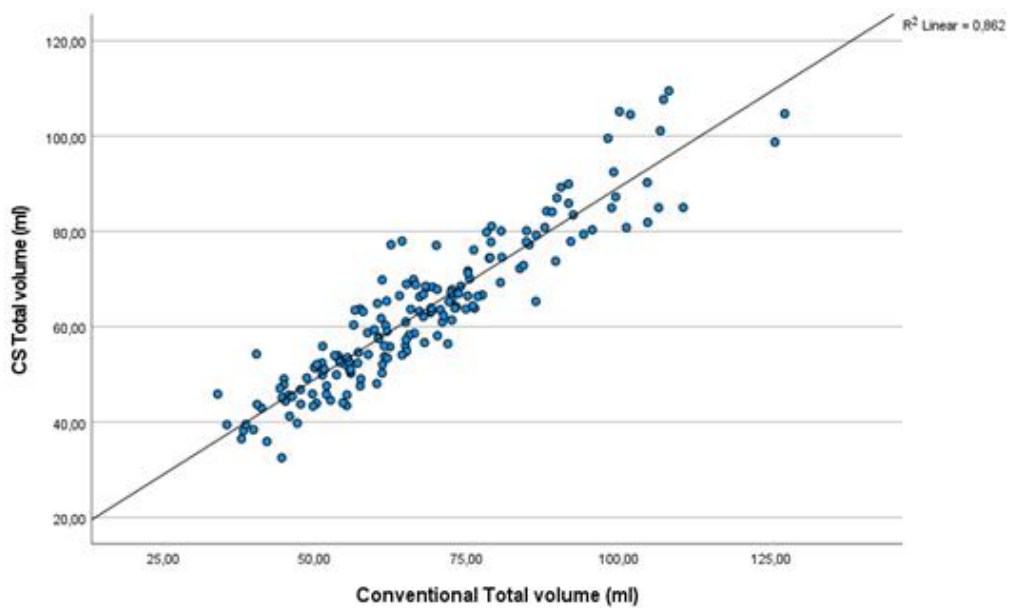
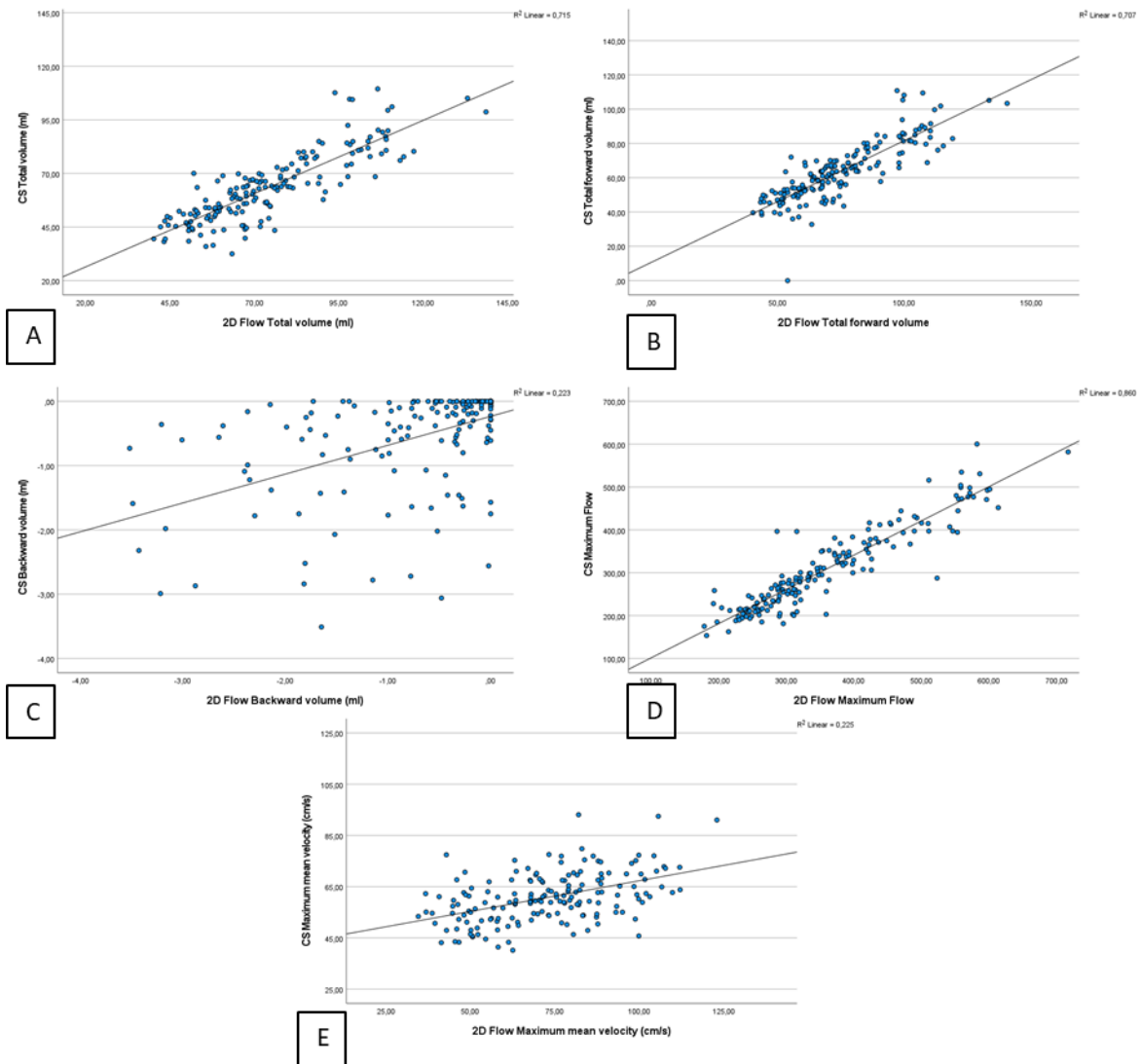


Abbildung 28: Vergleich Compressed Sensing (y-Achse) und 4D-Flussmessung (x-Achse)



**Abbildung 29: Vergleich von 2D- (y-Achse) mit CS Flussmessungen (x-Achse): Bild a) Gesamtvolumen; Bild b) Vorwärtsvolumen; Bild c) Rückwärtsvolumen; Bild d) Maximaler Fluss; Bild e) durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit**

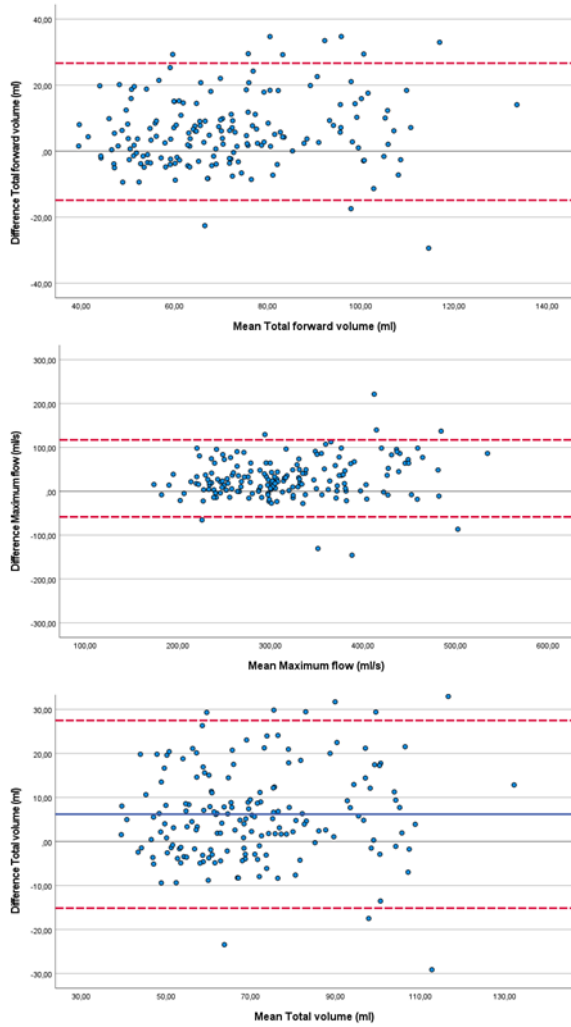


Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramme des Vergleiches 2D- und 4D-Flussmessungen







