

Aus der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle
Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Intrakardiale 4D Flussmessungen: Ein Vergleich zwischen konventionellen und
mittels Compressed Sensing beschleunigten Sequenzen

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

Vorgelegt von

Anton Joachim Kilburg
aus Kaiserslautern

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 18.07.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	3
2.1.1 Spin und HF-Puls	3
2.1.2 Relaxation	4
2.1.3 Ortskodierung.....	4
2.1.4 k-Raum.....	6
2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	6
2.2.1 Bildebenen	7
2.2.2 CINE-Sequenzen	7
2.3 4D Flow.....	7
2.3.1 Phasenkontrastmessungen.....	8
2.3.2 Phase Aliasing und VENC.....	9
2.3.3 4D Fluss MRA im CINE Modus	9
2.3.4 Kardiale 4D Fluss Messungen in der Forschung.....	11
2.4 Parallele Bildgebung	12
2.5 Compressed Sensing.....	12
2.5.1 Sparsity	13
2.5.2 Datenakquisition und Inkohärenz	14
2.5.3 Bildrekonstruktion.....	16
2.5.4 Compressed Sensing und 4D Fluss Messungen	16
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.2 MRT Untersuchung.....	18
3.3 CINE Sequenzen	18
3.4 4D Flow Sequenzen	19
3.5 Bildauswertung	20
3.6 Statistische Analyse.....	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Studienpopulation	26
4.2 4D Flow Aufnahmen und Akquisition	27
4.3 Vorwärts- und Rückwärtsvolumina	27
4.4 Hämodynamische Parameter	32
4.5 Inter-Rater Vergleich NVV	35

4.6	Inter-Rater und Intra-Rater Korrelation	37
5	Diskussion	40
5.1	Praktikabilität und Zeitersparnis durch Compressed Sensing	40
5.2	Flussparameter	41
5.2.1	Vorwärtsvolumina und Nettovorwärtsvolumina	42
5.2.2	Rückwärtsvolumina	43
5.2.3	Hämodynamische Parameter	44
5.3	Inter-Rater und Intra-Rater Vergleich	46
5.4	Alternative Beschleunigungsmethoden	47
5.5	Compressed Sensing: eine sinnvolle Alternative	48
5.6	Limitationen der Studie	50
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis	55
8	Danksagung	61
9	Tabellarischer Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomografie
MRA	Magnetresonanzangiografie
CS	Compressed Sensing
Qp/Qs	pulmonaler Fluss/systemischer Fluss
HF	Hochfrequenz
LVOT	left ventricular outflow tract, Linksventrikulärer Ausflusstrakt
RVOT	right ventricular outflow tract, Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
bSSFP	balanced steady state free precession
FOV	field of view
GRAPPA	generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions
VENC	velocity encoding
EKG	Echokardiogramm
ReCAR	respiratory controlled adaptive k-space reordering
NVV	Nettovorwärtsvolumen
BMI	Body Mass Index
m	Meter
kg	Kilogramm
AV	aortic valve, Aortenklappe
MV	mitral valve, Mitralklappe
PV	pulmonary valve, Pulmonalklappe
TV	tricuspid valve, Trikuspidalklappe
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

SNR	signal to noise ratio, Signal-Rausch Verhältnis
HZV	Herzzeitvolumen
SV	Schlagvolumen
ml	Milliliter
min	Minute
EF	Ejektionsfraktion
KO	Körperoberfläche
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
ICC	intra-class correlation; Intra-Klassen Korrelation
r	Pearson Korrelation
bpm	beats per minute, Schläge pro Minute
ASSV	Aortales Systolisches Schlagvolumen
k-t-BLAST	k-t Broad-use Linear Acquisition Speed-up Technique
EPI	4D-echo-planar-imaging
PC-VIPR	phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction
kt-ARC	k-adaptiver t-autokalibrierender Rekonstruktionsalgorithmus für kartesische Untererfassung
4D-SPGR	segmented 4D-spoiled-gradient-echo
T	Tesla
TOF	Time of flight
MIP	Maximum intensity projection

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Phasenkontrast-Sequenz	8
Abbildung 2: kartesische prospektiv getriggerte 4D Fluss Sequenz	10
Abbildung 3: Atemkontrolle bei der 4D Flow Datenakquisition	11
Abbildung 4: cerebrale TOF.....	13
Abbildung 5: Anpassung des 4D-Flow Datensatzes an die CINE-Sequenzen	15
Abbildung 6: Übersicht der CINE-Sequenzen.....	21
Abbildung 7: Semiautomatisches Tracking der Aortenklappe mittels Markierung zweier Punkte in jeder CINE-Sequenz	22
Abbildung 8: Konturierung der Mitralklappe in der Velocity Map während der frühdiastolischen E-Welle	22
Abbildung 9: Konturierung der Mitralklappe in der Velocity Map während der frühdiastolischen E-Welle	22
Abbildung 10: Streudiagramme der NVV.....	28
Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramme der NVV	28
Abbildung 12: Kastengrafik Spitzenflussgeschwindigkeiten in cm/s	34
Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede zwischen den Werten für die Nettovorwärtsvolumina der einzelnen Klappen.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter 4D Flow Sequenzen	20
Tabelle 2: Parameter Studienpopulation	26
Tabelle 3: Vorwärts-, Rückwärts- und Nettovolumina	30
Tabelle 4: Validierung Trikuspidalklappe und Mitralklappe	31
Tabelle 5: Hämodynamische Parameter.....	32
Tabelle 6: Inter-Rater-Vergleich Nettovorwärtsfluss	37
Tabelle 7: Inter-Rater und Intra-Rater Korrelation	39

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Magnetresonanztomografie ermöglicht eine nichtinvasive Darstellung des Herzens zur Beurteilung der Morphologie der Kammern sowie der myokardialen Gewebecharakterisierung und der Klappenfunktion. Abgesehen von der herkömmlichen Betrachtung der Klappenfunktion mithilfe von CINE Sequenzen in den aus der Echokardiographie bekannten Ebenen kann der Fluss auch mithilfe von Phasenkontrastangiographien direkt geschwindigkeitskodiert dargestellt werden. Klinischer Standard ist hierbei die 2D Phasenkontrastangiographie, welche den Fluss über eine definierte Ebene analog zur Dopplersonographie misst. Zweidimensionale Phasenkontrastmessungen ermöglichen eine präzise Quantifizierung von Flussvolumina und Geschwindigkeiten innerhalb von Gefäßen, allerdings wird die intrakardiale Anwendung durch die komplexen Flussmuster sowie die Bewegung des Herzens und der Herzklappen während des kardialen Zyklus eingeschränkt(1, 2). Insbesondere die Segelklappen üben während Systole und Diastole eine komplexe Bewegung aus (3, 4), die durch eine statische Ebene nicht akkurat abgebildet werden kann. Eine neuere Technik sind hierbei dreidimensionale Phasenkontrastmessungen, welche die Geschwindigkeit von Flussbewegungen in allen drei Raumrichtungen kodieren. Zeitlich aufgelöste 3D-Messungen, sogenannte 4D Flussmessungen können dieses Problem umgehen, zeigen eine hohe Retest-Reliabilität (5) und bieten weitere diagnostische Möglichkeiten wie die retrospektive Auswahl von Untersuchungsebenen sowie die Bestimmung von pulmonalem und systemischem Fluss (Q_p/Q_s) innerhalb einer Messung (6-9). Für mittels 4D Flussmessungen bestimmte intrakardiale Flussparameter wurden eine hohe Reproduzierbarkeit und starke Übereinstimmungen mit 2D Flussmessungen demonstriert (10). In Konsenserklärungen und Übersichtsarbeiten wurden der bisherige Kenntnisstand zur 4D-Flussbildgebung und -analyse festgehalten, sowie potenzielle klinische Anwendungen diskutiert (11, 12). Aufgrund der zeitaufwendigen Akquisition haben sich 4D-Flussmessungen bislang jedoch nicht als Messtechnik in der klinischen Routine etabliert.

Durch Weiterentwicklungen von Hardware und Pulssequenzen konnte die Untersuchungszeit von 4D Flussmessungen verkürzt werden. Die Compressed Sensing (CS) Technik unter Verwendung inkohärenter Untererfassung und einer anschließenden iterativen Rekonstruktion wurde hierbei als Möglichkeit zur

Steigerung der zeitlichen Effizienz entwickelt und konnte bereits erfolgreich angewendet werden. In einer Arbeit von Ma et al. wurde die CS Beschleunigung in Kombination mit atemgesteuertem k-Raum, Reordering und Rekonstruktion direkt auf dem Scanner-PC zur 4D Flussbildgebung der Aorta verwendet (13). Hierbei konnte die Untersuchungszeit bei Beschleunigungsfaktoren bis zu 14 deutlich reduziert werden. Eine weitere Arbeit zeigte auf, dass mithilfe von Compressed Sensing beschleunigten 4D Flussequenzen ermittelte Flussparameter bei Beschleunigungsfaktoren bis zu 6 mit solchen aus 4D Flussmessungen in konventioneller paralleler Bildgebung vergleichbar sind (14). Allerdings wurde in beiden Arbeiten deutlich, dass CS 4D Flussmessungen aortale Flussparameter im Vergleich zu konventionellen Messungen bei gesunden Probanden unterschätzen. Auch in einigen weiteren Arbeiten wurde die Praktikabilität von CS 4D Flussmessungen der Aorta dargestellt, allerdings wurden bislang keine Arbeiten zu mittels Compressed Sensing beschleunigten intrakardialen 4D Flussmessungen veröffentlicht.

Intrakardiale Flussparameter wie Vorwärts- und Rückwärtsfluss sowie Spitzenflussgeschwindigkeiten sind jedoch entscheidend zur Einschätzung von strukturellen Herzerkrankungen wie Herzklappenerkrankungen (15). Bereits 2006 wurde festgestellt, dass mehr als ein Achtel aller Personen über 75 Jahren in den Vereinigten Staaten an einer mäßigen bis schweren Herzklappenerkrankung leidet (16). Im Deutschen Herzbericht 2020 wurde zusätzlich gezeigt, dass sowohl die altersstandardisierte Morbidität als auch die Mortalität für Herzklappenerkrankungen im Zeitraum von 2011-2019 aufgrund altersabhängiger epidemiologischer Entwicklungen in Deutschland zunahmen (17). Gleichzeitig ermöglichen neue, weniger invasive Therapiestrategien wie der katheterbasierte transarterielle Aortenklappenersatz (TAVI) oder Mitralklappenrekonstruktion (Mitraclip) eine Behandlung eines breiteren und älteren Patientenspektrums (18, 19).

Das Ziel dieser Arbeit war daher, die Anwendbarkeit von 4D Flow Compressed Sensing Sequenzen auf Flussmessungen über die vier Herzklappen zu überprüfen. Hierfür wurden innerhalb eines gesunden Probandenkollektivs Flussparameter durch 4D Flussmessungen in klinisch üblicher paralleler Bildgebung und durch CS beschleunigten Sequenzen bestimmt und verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in einer Arbeit von Varga-Szemes, Halfmann, Schoepf, Jin und Kilburg et al. veröffentlicht(20).

2 Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

2.1.1 Spin und HF-Puls

Zur Bildgebung werden bei der Magnetresonanztomografie die Kerne von Wasserstoffatomen verwendet. Wasserstoff (^1H) besteht aus einem einzelnen Proton im Kern und einem Elektron, welches dessen Hülle bildet. Dieses Proton hat neben seiner Masse und Ladung die Eigenschaft, sich permanent um seine eigene Achse zu drehen, was als Spin bezeichnet wird (21). Die Achsausrichtung ist hierbei variabel, der Spin kommt jedoch nie zum Erliegen. Durch die sich damit ständig bewegte Ladung entsteht ein elektrischer Strom, welcher wiederum ein Magnetfeld mit Dipolcharakter entlang der Rotationsachse induziert. Ohne äußeren Einfluss ist dieser Magnetvektor B zufällig orientiert und die Magnetfelder mehrerer Wasserstoffatome heben sich gegenseitig auf, sodass sie nach außen nicht magnetisch sind (22)

Hingegen besteht in einem Magnetresonanztomografen ein sehr starkes Magnetfeld mit klinisch üblichen Feldstärken von bis zu 3T (dies entspricht in etwa dem 60.000fachen Magnetfeld der Erde (21)). Wirkt nun ein solches äußeres Magnetfeld B_0 auf die Spins der Wasserstoffatome, ordnen sich diese in einer als Präzessionsbewegung bezeichneten Ausweichbewegung parallel oder anti-parallel zum äußeren Magnetfeld an. Die parallele Ausrichtung wird aufgrund ihres energetisch günstigeren Zustands mit einem Überschuss von etwa 1/100.000 bei 3T etwas häufiger angenommen (21). Dieser Überschuss erzeugt die Magnetisierung M , eine vektorielle Größe, welche in ungestörtem Zustand (als M_0 bezeichnet) aufgrund ihrer parallelen Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld B_0 nicht direkt nachweisbar ist.

Wird jedoch die Magnetisierung M aus ihrer Ausrichtung entlang des Magnetfeldes B_0 ausgelenkt, kommt es erneut zu einer Präzessionsbewegung, welche eine Quermagnetisierung in der xy -Ebene zum statischen Magnetfeld aufbaut. Die Quermagnetisierung erzeugt in einer nahegelegenen Empfangsspule eine Spannung und dient als Signal für die MRT Messungen. Die Präzessionsbewegung erfolgt in einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, welche

proportional zur Stärke des Magnetfelds ist. Für eine solche Auslenkung, auch Resonanzeffekt genannt, wird mittels eines Hochfrequenzsenders ein elektromagnetischer Hochfrequenzpuls (HF-Puls) eingestrahlt. Dieser muss in einer der Larmofrequenz sehr ähnlichen Frequenz erfolgen und bewirkt durch die synchronisierte Auslenkung der Spins eine Abnahme der Längsmagnetisierung M_z . Mittels Dauer und Stärke des Hochfrequenzpulses wird der Grad der Auslenkung (Flipwinkel α) von M_0 moduliert (23), bei einem Flipwinkel von 90° erfolgt also eine Auslenkung der Magnetisierung M orthogonal zur Richtung des äußeres Magnetfeld B_0 (z-Richtung) in die xy-Ebene.

2.1.2 Relaxation

Nach Abschalten des HF-Pulses kehren die Spins wieder in ihre ursprüngliche Position zurück und es bildet sich erneut die (nicht direkt nachweisbare) Magnetisierung M_0 . Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Hierbei sind zwei unabhängig voneinander auftretende Phänomene von Bedeutung. Zum einen wird die abhängig vom Flipwinkel verringerte Längsmagnetisierung wieder aufgebaut. Die Dauer dieses Prozesses ist abhängig vom Gewebe sowie der magnetischen Feldstärke und beträgt in der Regel mehrere Sekunden (21). Die Zeit, bis ein Gewebe auf 63% des ursprünglichen Abstands von der Gleichgewichtsmagnetisierung relaxiert, wird hierbei als Zeitkonstante T_1 bezeichnet. Die messbare Quermagnetisierung zerfällt darüber hinaus noch durch ein weiteres Phänomen. Zu Beginn der Relaxation präzessieren alle Spins eines Gewebes noch synchron, es besteht also Phasenkohärenz. Im Verlauf geraten die einzelnen Spins durch gegenseitige Beeinflussung jedoch außer Takt und es kommt zur Dephasierung. Hierdurch heben sich die einzelnen Magnetisierungsvektoren gegenseitig auf, anstatt sich zu addieren und sind damit nicht mehr von außen messbar (22). Die Zeitkonstante T_2 beschreibt die Dauer, bis die Quermagnetisierung nur noch 37% ihres ursprünglichen Wertes beträgt. In den meisten Geweben ist T_2 deutlich kürzer als T_1 und kürzer als 150 ms (22).

2.1.3 Ortskodierung

In der Magnetresonanztomografie besteht das gemessene Signal aus einer elektrischen Spannung, welche mit der Empfangsspule detektiert wird. Diese Spannung wird von allen Querkomponenten der Magnetisierungsvektoren im Untersuchungsgebiet beeinflusst. Um aus diesem „eindimensionalen“ Signal ein zwei- oder dreidimensionales Bild zu erhalten, werden Gradientenspulen eingesetzt, welche das Magnetfeld B_0 verstärken oder abschwächen können. Die Gradientenspulen werden hierbei in x-, y- und z-Richtung paarweise geschaltet, um in die jeweilige Richtung einen Magnetfeldgradienten zu erzeugen (21). Für die selektive Anregung einer Schicht wird ausgenutzt, dass sich HF-Pulsfrequenz und Larmorfrequenz für eine Auslenkung sehr ähnlich sein müssen. Wird ein Magnetfeldgradient während des HF-Pulses angelegt, ändert sich mit der Magnetfeldstärke auch die Larmorfrequenz entlang des Gradienten und entspricht nur noch in einem definierten Bereich der des HF-Pulses. Somit können Schichtdicke, Schichtposition und Schichtorientierung kontrolliert werden.

Um nun das Signal für die angeregte Schicht in x-Richtung aufzuschlüsseln, wird ein Lesegradient von rechts nach links angelegt. Damit präzessieren die angeregten Spins rechts langsamer als links, das gemessene Signal besteht aus einem Frequenzspektrum, in dem die höheren Frequenzen von links und die niedrigeren von rechts kommen. Dieser Vorgang wird als Frequenzkodierung bezeichnet. Nachdem man das gemessene Signal einer mathematischen Operation, der sogenannten Fourier-Transformation in Frequenzrichtung unterzieht, kann man jeder Frequenz eine Zeile in x-Richtung zuordnen. (22)

Die Informationen für die y-Richtung eines Signalanteils erhält man über die Phasenkodierung. Hierbei wird auch ein Gradient angelegt, allerdings in y-Richtung. Dies geschieht nach der Anregung mittels HF-Puls und vor dem frequenzkodierten Auslesen (21). Durch den Gradienten in y-Richtung präzessieren die Spins oben schneller als unten, es kommt zur Phasenverschiebung der Spins gegeneinander. Um jedem Signalanteil eine Spalte in y-Richtung zuordnen zu können, müssen mindestens so viele Messungen wie die Anzahl der vorhandenen Bildelemente in y-Richtung mit unterschiedlichen Phasenkodierungen erfolgen. Mit der Anzahl der aufgenommenen Phasenkodierungen steigt die Auflösung, allerdings auch die Akquisitionszeit. Die Zeit zwischen den einzelnen Messungen wird als Repetitionszeit

(T_R) bezeichnet, die Zeit zwischen HF-Puls und Messung als Echozeit (T_E). Nach Beendigung der Messungen wird erneut eine Fourier-Transformation angewendet, diesmal in Phasenrichtung.

2.1.4 K-Raum

Die gemessenen Daten liegen, bevor sie der Fourier-Transformation unterzogen werden, in einem mathematischen Raum, dem sogenannten K-Raum vor (22). Dieser ist eine Matrix, die in der horizontalen Richtung als Frequenz-, in der vertikalen als Phasenrichtung angeordnet ist. Jede Zeile des Raums besteht aus einer einzelnen Messung mit den jeweiligen Phasengradienten, wobei die Zeile 0 aus einer Messung ohne Phasengradienten besteht. Das fertige Bild entsteht aus dem k-Raum erst nach Anwendung der Fourier-Transformation in beide Richtungen, im k-Raum selber enthält das Zentrum hauptsächlich die Kontrastinformationen, während die äußeren Linien vor allem die Rauminformationen liefern (22).

2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie ist ein nicht-invasives Verfahren mit guter räumlicher und zeitlicher Auflösung, ohne Strahlenexposition und mit guter Reproduzierbarkeit. Aufgrund dieser Eigenschaften hat sie sich als Referenzstandard zur Bestimmung rechts- und linksventrikulärer Funktionsparameter etabliert (24).

Da sich das Herz allerdings sowohl durch die intrinsische Kontraktion als auch während Inspiration und Expiration bewegt, sind besonders schnelle Pulssequenzen sowie Mechanismen zur Atem- und kardialen Synchronisation notwendig. Zur kardialen Synchronisation erfolgt eine gleichzeitige Erfassung des Herzrhythmus mittels EKG und prospektiver oder retrospektiver Triggerung durch die R-Zacke. Die Atemsynchronisation kann entweder durch Atemkommandos mit nachfolgender Messung in einer Atempause oder durch Atemgating erfolgen. (25)

Zur Signaldetektion dienen meist Phased-Array Oberflächenspulen, welche direkt der Brustwand aufgelegt werden.

2.2.1 Bildebenen

Die in der kardialen MRT üblichen Untersuchungsebenen sind an die Echokardiographie angelehnt, allerdings sind diese im Gegensatz zum Ultraschall nicht durch Schallfenster oder knöchernen Strukturen eingeschränkt (26).

Gebräuchliche Standardeinstellungen sind hierbei Vierkammerblick, linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT) sagittal-oblique sowie koronar-oblique (auch als Dreikammerblick bezeichnet), links- und rechtsventrikuläre lange Achse beziehungsweise Zweikammerblick, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt sagittal-oblique sowie koronar-oblique und mehrere Kurzachsenschnitte (25, 26).

2.2.2 CINE-Sequenzen

Balanced-steady-state-free-precession (bSSFP) CINE-Sequenzen sind fester Bestandteil von Herz-MRT-Protokollen (22, 26). Als Gradientenechosequenz mit retrospektivem EKG-Gating ohne 180°-HF-Puls ermöglichen sie eine deutlich schnellere Bildakquisition zur artefaktfreien Darstellung des Herzens. In der bSSFP-Technik trägt die durch den Frequenzkodiergradient erzeugte Quermagnetisierung zu mehreren Echos bei (22) und sorgt für eine hohe Signalintensität trotz kurzem TR. Als T2-gewichtete Sequenz, welche besonders unempfindlich gegenüber fließendem Blut ist, ermöglicht sie durch die helle Darstellung des Bluts eine gute Kontrastierung zum Herzmuskel. Im CINE-Modus wird für jede Schicht der Herzzyklus in mehreren Phasen abgebildet, was eine Quantifizierung ventrikulärer und atrialer Funktion und Volumina durch die modifizierte Simpson Methode mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit ermöglicht (25). Aufgrund dieser Eigenschaften haben sich bSSFP-CINE Sequenzen als Goldstandard zur Volumetrie etabliert (27)

2.3 4D Flow

Der Begriff 4D Flow beschreibt zeitlich aufgelöste dreidimensionale Phasenkontrast-MRT Messungen mit dreidirektionaler Geschwindigkeitskodierung (28), wobei „4D“ für die drei räumlichen Dimensionen sowie die Zeit steht. Dies ermöglicht eine nicht-invasive Quantifizierung und Visualisierung des Blutflusses im Herzen und in den

Gefäßen sowie die Bestimmung abgeleiteter Parameter wie Wandscherspannung, Pulswellengeschwindigkeit, kinetischer Energie und Druckgradienten (29).

2.3.1 Phasenkontrast-Sequenzen

Phasenkontrast-Sequenzen sind Gradientenecho-Sequenzen mit Repetitionszeiten von 10-20 ms und sehr kurzen Echozeiten von etwa 5-10 ms (22). Hierbei wird ein bipolares Gradientenimpulspaar geschaltet, welches eine Phasenverschiebung der sich bewegenden, nicht aber der stationären Spins bewirkt (siehe Abbildung 1) (30).

Dieses Impulspaar hat auf Spins, welche beide Hälften des Impulses am selben Ort erfahren, keine relevante Auswirkung. Die entgegengesetzten Impulse heben sich gegenseitig auf, stationäre Spins haben dieselbe Phasenlage wie zuvor. Bewegen sich jedoch die Spins während des Impulspaares, kann der zweite Teil des Impulses den ersten nicht mehr vollständig kompensieren und es kommt zu einer Phasenverschiebung gegenüber den stationären Spins (31).

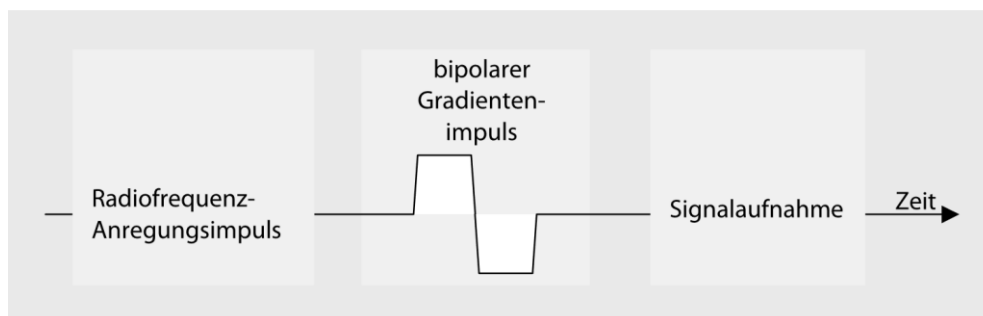


Abbildung 1 Schematische Darstellung einer Phasenkontrast-Sequenz (32)

Da diese direkt proportional zur Geschwindigkeit der sich bewegenden Spins ist, kann bei Kenntnis des Impulspaares aus der Phasenänderung die Flussgeschwindigkeit errechnet werden. Die Flussrichtung im Verhältnis zur Gradientenrichtung bestimmt das Vorzeichen der Phasenänderung. Falls dieses für Arterien positiv ist (Phasenänderung von 0 bis 180°) werden diese im MR-Bild hell dargestellt und Venen bei negativem Vorzeichen dunkel (Phasenänderung 0 bis -180°) (22), dies kann aber genauso gut umgekehrt sein.

2.3.2 Phase Aliasing und VENC

Sehr schnelle Bewegungen der Spins, welche Phasenverschiebungen im Winkel von über 180° (beispielsweise $+210^\circ$) verursachen, können fälschlicherweise als negative Phasenänderung (hier -150°) interpretiert werden. Dieses Phänomen wird als „Phase Aliasing“ bezeichnet und ist eine wichtige Fehlerquelle von 2D oder 4D Fluss Messungen. Durch das Festlegen einer Geschwindigkeit, welche etwas höher als die erwartete Höchstgeschwindigkeit liegt, kann Phase Aliasing vermieden werden. Der sogenannte VENC-Parameter (velocity encoding) bestimmt die Stärke des bipolaren Gradientenimpulses und dadurch das Verhältnis zwischen Flussgeschwindigkeit und Phasenänderung (29). Ein zu hoher VENC-Wert vermindert die Sensitivität für niedrige Geschwindigkeiten und erhöht das Rauschen, ein zu niedriger Wert führt wie bereits beschrieben zu Phase-Aliasing. Statisches Gewebe kann allerdings auch durch Magnetfeldinhomogenitäten oder Wirbelströme eine Phasenverschiebung erfahren und dadurch bei Phasenmessung eine scheinbare Geschwindigkeit aufweisen (31, 33). Aus diesem Grund wird zusätzlich zur Messung der Flusskodierung eine Messung der Flusskompensation ausgeführt. Damit können unerwünschte Bewegungseffekte unterdrückt werden. Durch Subtraktion der Flusskompensationsmessung von der Kodierungsmessung entsteht das zur Geschwindigkeit proportionale Phasendifferenzbild mit reduziertem Rauschen.

2.3.3 4D Fluss MRA im CINE Modus

Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographien (MRA) können analog zu den zuvor beschriebenen bSSFP Messungen im CINE Modus zur Erfassung des gesamten Herzzyklus konstruiert werden. Hierbei wird die Messung ebenfalls EKG-synchronisiert und über zahlreiche Herzschläge verteilt aufgenommen. Zur dreidimensionalen Darstellung mit dreidirektionaler Bewegungskodierung ist eine Schaltung von Gradienten in alle drei Raumrichtungen nötig. Die flusskompensierten Referenzscans werden zur Reduktion der Akquisitionszeit nur einmal aufgenommen, sodass insgesamt vier Datensätze aufgezeichnet werden. Diese bestehen aus einem Magnituden-Datensatz, welcher anatomische Informationen enthält und drei

geschwindigkeitskodierende Datensätze mit Geschwindigkeitsinformationen über die jeweilige Raumrichtung (siehe Abbildung 2)

Die 4D Fluss Untersuchungen werden typischerweise unter freier Atmung bei gleichzeitiger Atemnavigator-Steuerung gemessen. Hierbei wird die Position der Leber-Lungen Grenze durch einen Navigator erfasst (34). Nur wenn die Daten in einem definierten endinspiratorischen oder -expiratorischen Zeitfenster erfasst wurden, werden diese für die Messung verwendet (siehe Abbildung 3). Dementsprechend werden 40%-60% der gemessenen Daten verworfen, was die Akquisitionszeit zusätzlich verlängert. Das atemgesteuerte adaptive k-Raum Reordering (respiratory controlled adaptive k-space reordering (ReCAR)) ist eine Technik, die Phasenkodierung auf Basis der aktuellen Atemposition erlaubt. Hierdurch kann die Menge an verworfenen Daten um 20%-40% verringert (35) und damit die Scanzeit verkürzt werden. Die EKG-Synchronisation kann prospektiv oder retrospektiv erfolgen (33).

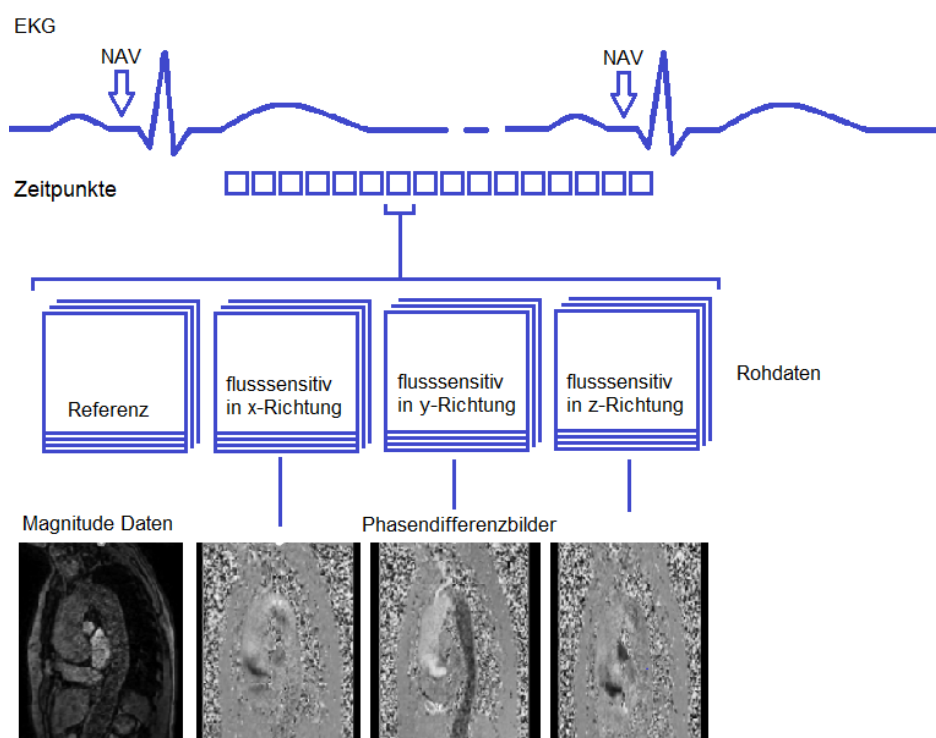


Abbildung 2 kartesische prospektiv getriggerte 4D Fluss Sequenz

Für jede „Herzphase“ werden drei geschwindigkeitskodierte Datensätze und ein Referenzscan akquiriert. Subtrahiert man den Referenzscan jeweils von den Scans der drei geschwindigkeitskodierten Datensätze erhält man drei Phasenkontrastdatensätze, in der die Flussgeschwindigkeit in der entsprechenden Raumrichtung in Graustufen kodiert ist.(31) Die

Aufnahme erfolgt unter freier Atmung mittels Navigator (NAV) welcher lediglich in extremen Atempositionen aufnimmt. Abbildung modifiziert nach (36)

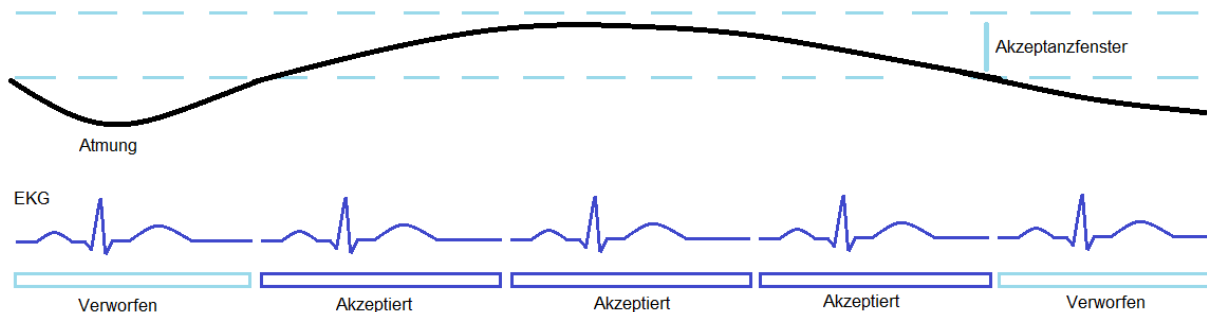


Abbildung 3: Atemkontrolle bei der 4D Flow Datenakquisition

Abbildung modifiziert nach (37)

2.3.4 Kardiale 4D Flussmessungen in der Forschung

4D Fluss Messungen können klinisch zur Bestimmung des Vorwärtsvolumens und der Regurgitationsfraktion der Aortenklappe genutzt werden (11, 38) und zeigen gute Übereinstimmung mit der Echokardiographie bei der Einschätzung des Schweregrades einer Aorteninsuffizienz (38). Darüber hinaus zeigen 4D Fluss Messungen eine sehr starke Übereinstimmung mit invasiven Katheter-Messungen bei der Quantifizierung der Shuntvolumina bei Patienten mit kongenitalen Shunts (39) sowie eine moderate Übereinstimmung bei der Bestimmung des rechtsventrikulären Herzzeitvolumens und eine starke Übereinstimmung für das linksventrikuläre Herzzeitvolumen. Die Vorwärts- und Rückwärtsvolumina aller vier Herzklappen können mittels 4D Flow unabhängig von den Geräteherstellern reproduzierbar und mit moderater bis sehr starker Inter-Rater Übereinstimmung bestimmt werden (11, 40). Bei Patienten mit Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz wurde gezeigt, dass 4D Flussmessungen den 2D Flussmessungen in der Bestimmung der Regurgitationsvolumina überlegen sind (41). In einer weiteren Arbeit bei pädiatrischen Patienten mit korrigierter Fallot Tetralogie demonstrierten 4D Flow Messungen eine sehr hohe Übereinstimmung mit CINE bSSFP Messungen bei der Bestimmung links- und rechtsventrikulärer Schlagvolumina und Ejektionsfraktionen

(42). Für die Messungen der Nettovorwärtsvolumina in der Aorta ascendens und im Truncus pulmonalis zeigten sich starke Übereinstimmungen zwischen 4D Fluss- und 2D Flussmessungen. Die Spitzenflussgeschwindigkeiten im Truncus pulmonalis wiesen ebenfalls eine starke Übereinstimmung zwischen beiden Techniken auf, in der Aorta ascendens bestanden moderate Übereinstimmungen. Die hohe Akquisitionszeit von bis zu 15 Minuten (11) in GRAPPA (s.u.) 4D Flussmessungen des ganzen Herzens schränken allerdings die Anwendung in der klinischen Routine ein.

2.4 Parallele Bildgebung

Parallele Bildgebung ist ein etabliertes Verfahren zur Beschleunigung der Bildakquisition in der kardialen Bildgebung (28). Hierbei findet eine Reduktion der Phasenkodierschritte durch Vergrößerung des Abstands zwischen den einzelnen Schritten im k-Raum statt (22). Ohne parallele Bildgebung kommt es dabei zu einem reduzierten Field of View (FOV) in Phasenrichtung und zu Einfaltungsartefakten (43). Ein Rekonstruktionsalgorithmus macht sich jedoch zunutze, dass die verwendete Phased-Array Spule mehrere unabhängige Elemente enthält, welche jedes Echo aufgrund ihrer räumlichen Empfindlichkeit in unterschiedlicher Gewichtung detektieren (22). Dies ermöglicht die überlagerten Bildanteile mathematisch zu trennen und die durch die Unterabtastung des k-Raums fehlenden Informationen durch Kombination der einzelnen Empfangskanäle zurückzuerhalten. Ein Beschleunigungsfaktor R gibt hierbei den Faktor der Reduktion der k-Linien an (43). Im klinischen Setting sind hierbei Beschleunigungsfaktoren bis 4 üblich. Der „generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions“ (GRAPPA) Algorithmus ist eine gut erforschte Anwendung der Technik paralleler Bildgebung (44) und wird in zahlreichen Arbeiten zur Validierung stark beschleunigter 4D-Flow Sequenzen als Referenzstandard mit klinisch akzeptabler Akquisitionszeit verwendet (13, 45-49).

2.5 Compressed Sensing

Ein weiteres Verfahren zur Reduktion der Akquisitionszeit in der MRT ist das compressed sensing. Diese Methode basiert auf einer semi-randomisierten Untererfassung des k-Raums und die endgültigen Bilder werden durch eine iterative Rekonstruktion erzeugt. Durch dieses Verfahren konnten in experimentellen Studien Beschleunigungsfaktoren bis zu $R=25$ erzielt werden (50).

2.5.1 Sparsity

„Sparsity“ (auf Deutsch in etwa „dünne Besetzung“) bedeutet in einer Matrix, dass diese hauptsächlich aus Koeffizienten mit dem Betrag null besteht und durch wenige Koeffizienten mit einem anderen Betrag charakterisiert wird (51). Hierbei ist ein geläufiges Beispiel aus der MRT die Magnetresonanzangiografie, in der lediglich das Gefäß hell kontrastiert ist, während das Gewebesignal unterdrückt wird und keine relevanten Informationen enthält, beispielsweise in einer Time of Flight (TOF) Angiografie (siehe Abbildung 4)



Abbildung 4 cerebrale TOF-Angiographie

Segmentierte TOF-Angiographie der intrakraniellen Gefäße mit venöser Sättigung eines gesunden Probanden, Maximum Intensity Projection (MIP), transversale Ansicht (52)

Dies ist nicht bei allen MR-Bildern der Fall. Es gibt allerdings mehrere mathematische Transformationen, mit deren Hilfe man eine komprimierte Version eines Bildes erzeugen kann. Hierbei ist ein hoher Grad an Sparsity gewünscht, da so die relevanten Informationen durch einen Bruchteil der Messungen dargestellt werden können. Bei dynamischen, zeitlich aufgelösten Messungen wie auch der Phasenkontrastangiographie kann auch die zeitliche Dimension untererfasst werden, was höhere Beschleunigungsfaktoren im Vergleich zu statischen Aufnahmen ermöglicht.

2.5.2 Datenakquisition und Inkohärenz

Entscheidend für Compressed Sensing ist, dass Fehler der Untererfassung inkohärent sind und beispielsweise als Rauschen im Bild auftauchen. Demnach muss auch die Untererfassung des k -Raumes unregelmäßig sein, anders als in der parallelen Bildgebung, in der k -Linien in festem Abstand übersprungen werden. Eine komplett zufällige Untererfassung ist allerdings unpraktisch, da die wichtigsten Informationen nicht wahllos innerhalb des k -Raums verteilt sind, sondern sich hauptsächlich im Zentrum befinden und die Signaldichte im Zentrum des k -Raums am höchsten ist (53). Dementsprechend kann eine Untererfassung in variabler Dichte in Abhängigkeit vom Abstand zum Zentrum des k -Raums für eine bessere und schnellere Rekonstruktion sorgen. In der kartesischen Abtastung wird der k -Raum Zeile für Zeile befüllt. Bei einer kartesischen Untererfassung werden dementsprechend für die erforderliche Inkohärenz k -Linien in variabler Dichte semi-randomisiert nicht erfasst (51). In 2D Messungen kann nur in y -Richtung beziehungsweise Phasenkodierichtung untererfasst werden, da eine Untererfassung in Frequenzrichtung keinen Zeitvorteil bietet. In 3D Messungen hingegen kann aufgrund der zweiten Phasenkodierichtung auch in z -Richtung untererfasst werden. Die sogenannte Poisson-disc Erfassung ist eine kartesische Abtastung mit einer anderen Randomisierung, bei der der Abstand zwischen den erfassten k -Linien

Diese zusätzliche zeitliche Inkohärenz kann ausgenutzt werden, um die Rekonstruktion der MR-Daten zu verbessern.

2.5.3 Bildrekonstruktion

Anders als bei der Fouriertransformation für gewöhnliche MR-Bilder, sind bei Compressed Sensing zahlreiche Rechenschritte und Datentransformationen nötig. Diese werden von einem iterativen Optimierungsalgorithmus ausgeführt, der sich durch wiederholende Operationen schrittweise dem exakten Ergebnis annähert (56).

2.5.4 Compressed Sensing und 4D Flussmessungen

Als dreidimensionale, zeitlich aufgelöste Angiografien eignen sich 4D Flow Sequenzen für eine Untererfassung mittels Compressed Sensing. Wie bei Gottwald et al. demonstriert (57), zeigen diese bei einem Beschleunigungsfaktor von 8 sehr starke Übereinstimmung bei der Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens gegenüber 2D Flussmessungen bei einer prozentualen Unterschätzung von 4%. Der Spitzenfluss über die Aortenwurzel wurde hingegen in einer anderen Arbeit mit $7,6 \pm 5,6\%$ durch Compressed Sensing Messungen gegenüber GRAPPA 4D Flussmessungen mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 unterschätzt (13). In einer Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Bestimmung des Nettovorwärtsvolumens (NVV) über der Aorta Ascendens zwischen GRAPPA 4D Flussmessungen und Compressed Sensing Messungen mit drei unterschiedlichen Beschleunigungsfaktoren (48). Die Spitzenflussgeschwindigkeit wurde jedoch mit zunehmendem Beschleunigungsfaktor kontinuierlich stärker unterschätzt. Compressed Sensing Messungen bei einem Beschleunigungsfaktor von 6 wiesen in (14) eine etwas höhere Inter-Rater Reliabilität bei der Bestimmung des Nettovorwärtsvolumens der Aortenklappe auf als die in paralleler Bildgebung mit R=2 beschleunigten 4D Fluss Messungen (-0.4 ± 2.8 ml gegenüber -1.3 ± 2.6 ml Abweichung). Für den Spitzenfluss zeigten sich hingegen für die Compressed Sensing Sequenzen zwischen den Ratern eine etwas höhere Abweichung als bei den regulären Messungen (2.1 ± 9.5 ml gegenüber 1.1 ± 6.7 ml). In einer weiteren

Arbeit wurde in einem 5 Minuten Scan mittels Compressed Sensing der Fluss über der Aorta ascendens, Truncus pulmonalis und sowie rechter und linker Pulmonalarterie erfasst und mit 2D Flowmessungen sowie 4D Flow GRAPPA R=2 verglichen. Hierbei zeigte sich eine starke Übereinstimmung zwischen den CS Messungen und 2D Flow Messungen für den Nettofluss, Spitzenfluss und Spitzenflussgeschwindigkeiten, welche jeweils mit $1.4 \pm 14.4\%$, $1.2 \pm 20.0\%$ sowie $0.3 \pm 13.4\%$ unterschätzt wurden (58) (Die hohe Streuung kann womöglich durch die geringe Größe des Probandenkollektivs von $n=8$ erklärt werden). Im Vergleich zwischen CS und GRAPPA 4D Flussmessungen wurden die drei zuvor beschriebenen Parameter mit $4.9 \pm 16.5\%$ für das NVV, $-2.5 \pm 21.6\%$ für die Spitzenflussgeschwindigkeit und $5.8 \pm 13.8\%$ für den Spitzenfluss etwas stärker durch Compressed Sensing unterschätzt

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Dissertation beruht auf einer prospektiven Studie (MaiCo-MR), bei der im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2018 50 gesunde Probanden untersucht wurden. Einschlusskriterien waren hierbei ein Alter von über 18 Jahren sowie fehlende kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Ausschlusskriterium war eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung. Alle MRT Aufnahmen wurden nach schriftlicher Aufklärung und Einverständniserklärung angefertigt, ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz lag vor (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)).

3.2 MRT Untersuchung

Von den Probanden wurden MRT-Aufnahmen an einem 3T Scanner angefertigt (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Die Lagerung erfolgte in Rückenlage mit dem Kopf voran. Zur Signaldetektion wurden Elemente der sich in der Tischplatte befindlichen 32-Kanal Spine-array Spule sowie eine 18-Kanal Body-array Spule verwendet. Für alle Aufnahmen wurde ein MR-kompatibles EKG System zur EKG-Triggerung verwendet. Die Kontrastmittelapplikation erfolgte mithilfe eines Kontrastmittelinjektors (Accutron MR, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland)

3.3 CINE Sequenzen

Nach den initialen Planungssequenzen wurden 2D bSSFP CINE Sequenzen erstellt. Hierbei wurden die vier Herzklappen in jeweils zwei orthogonalen Ebenen dargestellt. Zur Darstellung der Aortenklappe (AV) wurden Sequenzen im Dreikammerblick und linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) geplant, für die Mitralklappe (MV) Sequenzen im Vierkammerblick und Zweikammerblick. Die Trikuspidalklappe wurde ebenfalls mittels Vierkammerblick und rechtsventrikulärem Zweikammerblick abgebildet, die Pulmonalklappe mittels Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) in sagittal-oblique und coronar-oblique. Die räumliche Auflösung der CINE-

Sequenzen betrug $1.7 \times 1.3 \times 6.0$ (mm)³ bei einem FOV von 340mm \times 340mm. Pro Herzzyklus wurden 25 Bilder rekonstruiert. Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR) betragen 1.4ms beziehungsweise 3.8ms, der Flipwinkel (α) 52°. Die zeitliche Auflösung betrug 34ms.

3.4 4D Flow Sequenzen

Im Anschluss wurden die sogenannten 4D Flow Sequenzen (zeitlich aufgelöste dreidimensionale Phasenkontrast-Sequenzen mit drei-direktionaler Geschwindigkeitskodierung) in sagittaler Orientierung unter Erfassung des ganzen Herzens sowie der thorakalen Aorta geplant. Zur Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses (signal to noise ratio (SNR)) der 4D Flussmessungen, wie von Hess et al beschrieben (59), wurde allen Probanden intravenöses Kontrastmittel verabreicht. Alle 4D Flow Sequenzen erfolgten 20 Minuten nach intravenöser Gabe von 0,1 mmol/Kilogramm Körpergewicht Gadavist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland). Die Bildakquisition erfolgte unter retrospektiver EKG-Synchronisierung und freier Atmung bei prospektivem Atemgating. Hierzu wurde ein Gating-Fenster an der Leber/Lungengrenze zur Erfassung der Diaphragmaposition platziert. Konventionelle GRAPPA Sequenzen und mittels Compressed Sensing beschleunigte Sequenzen (CS) wurden in zufälliger Reihenfolge aufgenommen.

Für die CS 4D Flowaufnahmen wurde eine unter (13) beschriebene Prototyp Pulssequenz verwendet. Diese verwendete ein atmungsgesteuertes adaptives k-Raum Reordering. Hierbei wurde mithilfe der diaphragmalen Position die zentralen Bereiche des k-Raums in end-expiratorischer Atemposition erfasst, während die peripheren Bereiche in Inspiration erfasst wurden. Die Untererfassung des k-Raums erfolgte mithilfe eines spiralen Phyllotaxis Musters mit variabler Dichte. Dieses Erfassungsmuster rotierte während der Aufnahme der aufeinanderfolgenden Bilder des Herzzyklus für eine möglichst vollständige Erfassung des zentralen k-Raums.

Die Bildrekonstruktion erfolgte iterativ mithilfe einer zeitlich-räumlichen l1-Regularisierung auf dem regulären klinischen Scanner, welcher mit zwei Grafikprozessoren ausgestattet war (Tesla K10, NVIDIA, Santa Clara, Vereinigte

Staaten). Die konventionellen GRAPPA Sequenzen und die mittels CS beschleunigten Sequenzen wurden in derselben Position und Orientierung aufgenommen, die dabei verwendeten typischen Pulssequenzparameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1: Parameter 4D Flow Sequenzen		
	Konventionell	Compressed Sensing
Räumliche Auflösung (mm) ³	2.4 × 3.5 × 3.8	2.4 × 3.5 × 3.6
Aufgenommene Matrixgröße (mm)	160 × 80 × 20	160 × 102 × 18
Anzahl Bilder pro Herzzyklus	20	18-20
TE (ms)	2.28	2.36
TR (ms)	4.83	5.06
Zeitliche Auflösung (ms)	38.64	40.48
Flipwinkel (°)	15	15
Pixel Bandbreite (Hz/pixel)	495	460
VENC (cm/s)	150	150
Beschleunigungsfaktor	3	7.7

3.5 Bildauswertung

Das Post-Processing erfolgte von zwei geschulten Untersuchern mittels einer speziellen Anwendung für 4D Flow Analyse (CAAS MR Solutions v5.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande). Beide Untersucher werteten die konventionellen und CS 4D Flow Sequenzen unabhängig voneinander aus, ohne die Ergebnisse des jeweils anderen zu kennen. Zunächst wurden die konventionellen 4D Flow Datensätze in zufälliger Reihenfolge ausgewertet. Nach einer Pause von zwei Wochen zur Verminderung der Erinnerungsverzerrung (recall bias) erfolgte die Auswertung der mittels CS beschleunigten Datensätze. Zur Bestimmung der Intra-Rater Reliabilität wurden nach einer erneuten Pause von 14 Tagen 10 zufällige Datensätze erneut ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine Errechnung weiterer kardiologischer Parameter wie links- und rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen (HZV), links- und rechtsventrikuläres Schlagvolumen (SV) beziehungsweise Schlagvolumenindex, die enddiastolischen und -systolischen Volumina und Indizes

beider Ventrikel sowie die Ejektionsfraktion beider Ventrikel aus den CINE Sequenzen. Dies erfolgte automatisch durch den eingebauten Algorithmus einer weiteren Post-Processing Software (Circle cvi42 v5.11.5, Alberta, Kanada) unter zusätzlicher Verwendung der Kurzachsensequenzen.

Das Vorgehen zur Analyse der 4D Fluss Datensätze in der speziellen Software wird im Folgenden genauer beschrieben.

Zunächst wurden 4D Flow Datensätze und bSSFP CINE Sequenzen zu einem anatomisch kohärenten Bild angepasst (siehe Abbildung 6). Phase Aliasing-Effekte, Phasenverschiebungseffekte sowie transplanare Bewegungen wurden mithilfe eines eingebauten Algorithmus automatisch korrigiert.

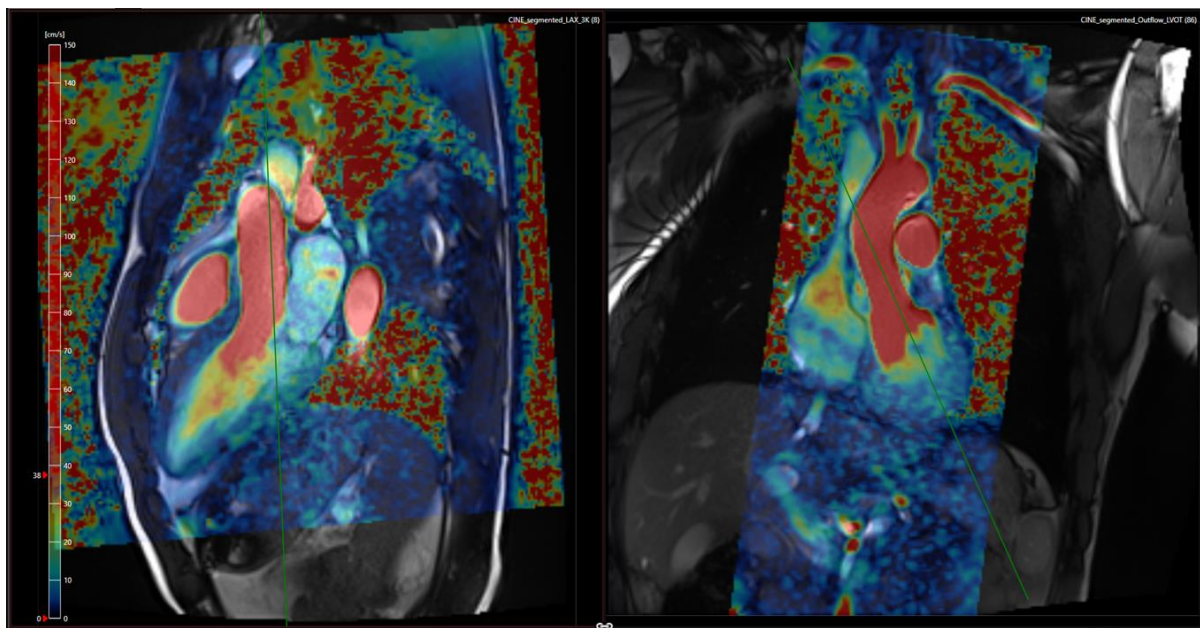


Abbildung 6: Anpassung des 4D-Flow Datensatzes an die CINE-Sequenzen

Anschließend erfolgte ein semiautomatisches Klappen Tracking (auch Valve Tracking genannt). Hierzu wurde in den zuvor beschriebenen für die jeweilige Klappe passenden CINE Sequenzen (beispielweise Dreikammerblick und LVOT für AV) die Klappenposition in jeweils einem Bild mittels zweier Punkte markiert (Siehe Abbildung 7 und 8). Die Software errechnete hieraus die Klappenposition für die restlichen Bilder pro Herzzyklus. Gegebenenfalls wurde die Klappenposition in den einzelnen Bildern manuell korrigiert.

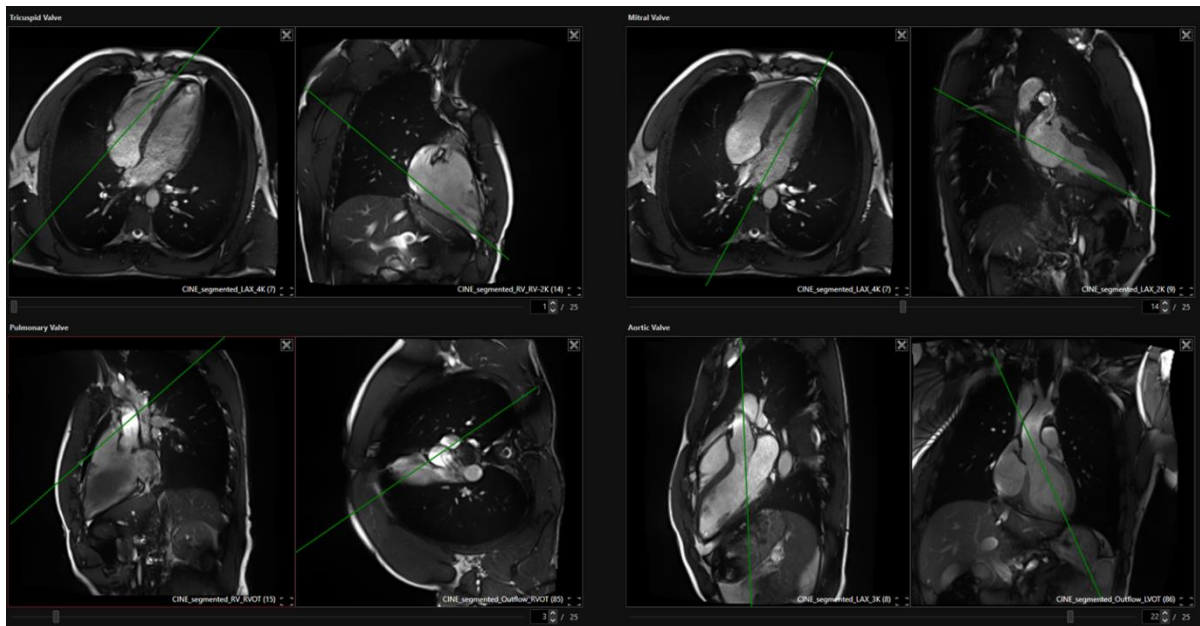


Abbildung 7: Übersicht der CINE-Sequenzen

(links oben Vierkammerblick und rechtsventrikulärer Zweikammerblick zum Tracking der Trikuspidalklappe, links unten zwei orthogonale RVOT Sequenzen zum Tracking der Pulmonalklappe, rechts oben Vierkammerblick und Zweikammerblick zum Tracking der Mitralklappe, rechts unten Dreikammerblick und LVOT zum Tracking der Aortenklappe)

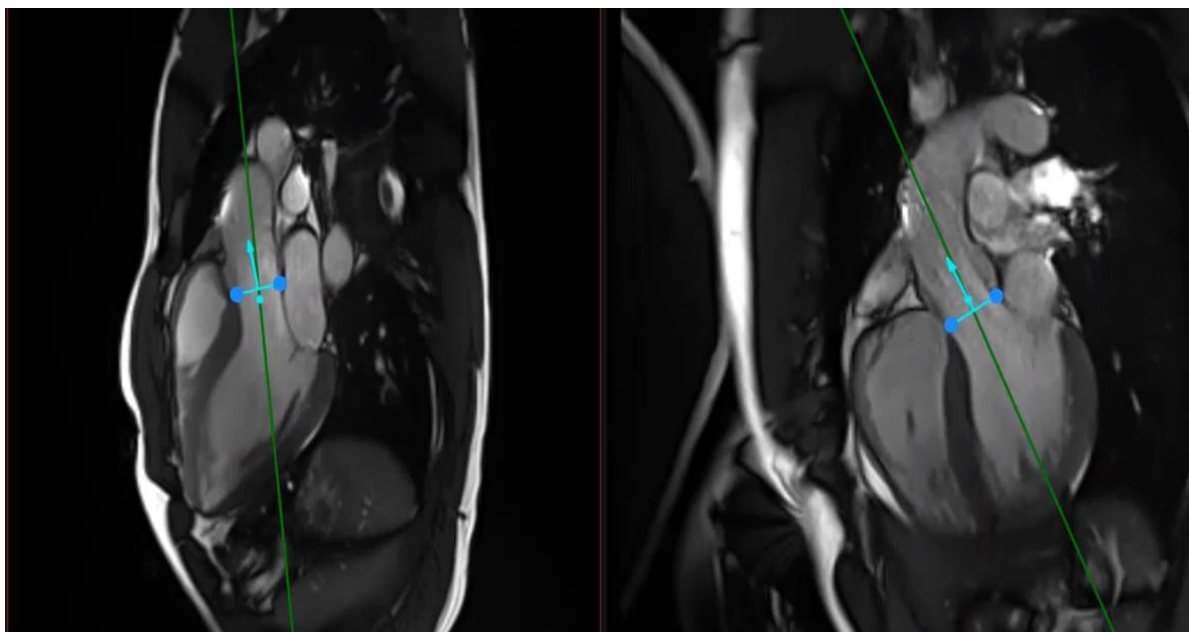


Abbildung 8: Semiautomatisches Tracking der Aortenklappe mittels Markierung zweier Punkte in jeder CINE-Sequenz

Mithilfe der Klappenposition errechnete die Software aus den 4D Flow Datensätzen für jedes Bild pro Herzzyklus eine sich in der jeweiligen Klappenebene befindliche sogenannte Velocity Map. Im Gegensatz zu 2D Flussmessungen wurde also kein Fluss durch eine statische Ebene gemessen. Stattdessen ermöglichte das Valve Tracking eine Fokussierung der transplanaren Ebene auf die anatomische Klappenebene zu jedem gegebenen Zeitpunkt des Herzzyklus. Hierbei stellte jeder Bildpunkt der Velocity Map farbkodiert die Flussgeschwindigkeit der korrespondierenden Volumeneinheit dar. In dieser Velocity Map wurde für jedes einzelne Bild pro Herzzyklus die Klappenkontur manuell umrandet wie beschrieben in (46) (siehe Abbildung 9).

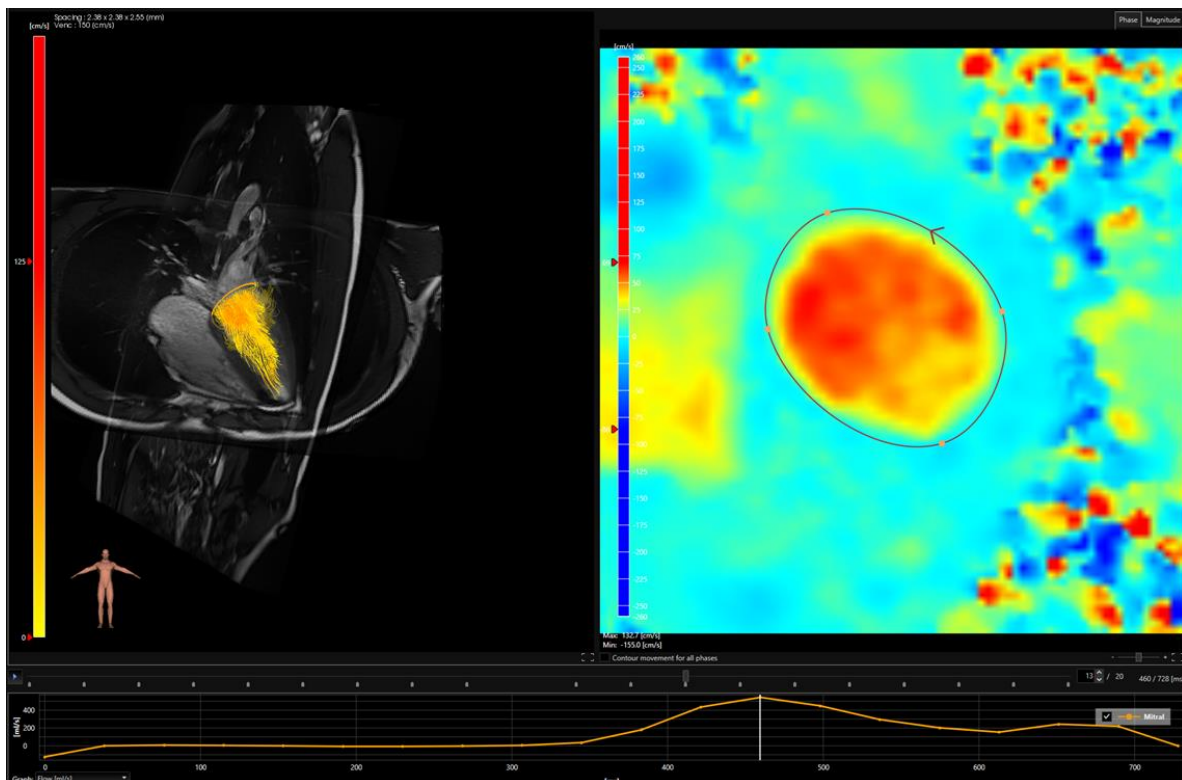


Abbildung 9: Konturierung der Mitralklappe in der Velocity Map während der frühdiaastolischen E-Welle

Nach der Konturierung der Klappen errechnete die Software automatisch für alle vier Herzklappen das Vorwärtsvolumen (ml), Rückwärtsvolumen (ml), Nettovorwärtsvolumen (NVV = Differenz von Vorwärtsvolumen und Rückwärtsvolumen, ml) und die Regurgitationsfraktion (%). Zur Berechnung des

Verhältnisses aus pulmonalem und systemischem Fluss (Q_p/Q_s) wurde das pulmonale NVV durch das aortale NVV dividiert. Zusätzlich wurden zwei Parameter zur Bewertung der diastolischen linksventrikulären Funktion bestimmt: Das Verhältnis aus frühdiastolischen und enddiastolischen maximalen Strömungsgeschwindigkeiten über der Mitralklappe (E/A-Quotient) sowie das Verhältnis aus frühdiastolischer maximaler Strömungsgeschwindigkeit und Geschwindigkeit der frühdiastolischen Bewegung des Mitralklappenannulus (E/e'-Quotient). Abschließend wurden automatisch die Spitzenflussgeschwindigkeiten über die einzelnen Klappen in (cm/s) errechnet sowie die bereits mithilfe der CINE Sequenzen bestimmten HZV (l/min) beider Ventrikel, indem die für die jeweiligen Sequenzen bestimmten Herzfrequenzen mit dem pulmonalen NVV beziehungsweise aortalen NVV multipliziert wurden.

Der prozentuale Fehler der CS 4D Flussmessungen im Verhältnis zu den konventionellen 4D Flussmessungen wurde wie folgt berechnet:

$$\delta (\%) = \left| \frac{v_{CS} - v_{Konventionell}}{v_{Konventionell}} \right| \times 100$$

Hierbei steht v_{CS} für einen beliebigen Parameter, welcher mit den CS 4D Flow Messungen bestimmt wurde und $v_{Konventionell}$ für den korrespondierenden mittels GRAPPA 4D Flow Messungen ermittelten Wert. Prozentuale Fehler wurden ebenso für die Abweichungen zwischen den beiden Untersuchern berechnet.

Als interne Validierung und Maß für die Konsistenz der Daten wurde wie in (2) beschrieben das NVV aller vier Herzklappen bestimmt und verglichen. Die Differenz der NVV (ΔNVV) der Herzklappen wurde für jede einzelne Herzklappe wie folgt berechnet:

$$\Delta NVV_i (ml) = NVV_i - \text{Mittelwert}(NVV_j), \quad j \neq i, \quad j = 1 - 4, \quad i = 1 - 4$$

Wobei NVV_i für das Nettovorwärtsvolumen einer beliebigen Klappe steht und $\text{Mittelwert}(NVV_j)$ für den Mittelwert der NVV der jeweils drei anderen Herzklappen.

Im Anschluss wurde der Variationskoeffizient aller vier Herzklappen mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Variationskoeffizient NVV (\%)} = \frac{\sigma_{\Delta NVV_i}}{\text{Mittelwert NVV}_i} \times 100, \quad i = 1 - 4$$

Hierbei steht $\sigma_{\Delta NVV_i}$ für die Standardabweichung der Differenz der NVV und Mittelwert NVV_i für den Mittelwert der NVV aller vier Herzklappen.

Zur Validierung der Vorwärtsvolumina (VV) der Trikuspidalklappe wurde die Differenz zwischen den Vorwärtsvolumina der Trikuspidalklappe und dem Mittelwert der Vorwärtsvolumina der anderen drei Klappen gebildet und anschließend durch die Vorwärtsvolumina der Trikuspidalklappe geteilt:

$$\text{Differenz VV TV (\%)} = \frac{VV\ TV - \text{Mittelwert VV}_{\text{restliche Klappen}}}{VV\ TV} \times 100,$$

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS v25 (IBM Corporation, Armonk, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests wurden stetige Merkmale auf Normalverteilung überprüft. Im Folgenden werden stetige Variablen mit Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, während nicht normalverteilte Daten als Median mit Interquartilsabständen angegeben werden. Bei kategorialen Variablen wird der Modalwert angegeben. Die mithilfe konventioneller und CS Technik bestimmten Werte wurden je nach Verteilung im Zweistichproben-t-Test oder im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Die beiden Messmethoden wurden zusätzlich im Bland-Altman-Diagramm graphisch dargestellt. Hierbei wurden die Differenzen der jeweiligen Werte der konventionellen und CS Messungen in einem Punktdiagramm gegenüber deren Mittelwerten aufgetragen. Unjustierte zweifaktorielle, justierte zweifaktorielle und einfaktorielle Intraklassenkorrelationen wurden berechnet, um die Übereinstimmungen der zahlreichen volumetrischen Messungen zu beurteilen. Die Retest-Reliabilität und Interrater-Reliabilität wurden ebenfalls mithilfe von Intraklassenkorrelation beurteilt. Intraklassenkorrelationskoeffizienten wurden dabei wie folgt kategorisiert: 0,0-0,3 keine Übereinstimmung; 0,31-0,5 schwache Übereinstimmung; 0,51-0,7 moderate Übereinstimmung; 0,71-0,9 starke Übereinstimmung; 0,91-1,0 sehr starke Übereinstimmung. Darüber hinaus wurde die

Pearson Korrelation als Maß für die Korrelation zwischen den beiden Messtechniken bestimmt und als Pearson-Koeffizient r angegeben. P-Werte von unter 0,05 wurden als signifikant betrachtet. Für alle Werte, abgesehen von denen zur Bestimmung der Inter-Rater und Intra-Rater Reliabilität, wurden die Werte beider Untersuchungen gemittelt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Das Studienkollektiv bestand aus 50 gesunden Probanden (mittleres Alter 28.0 ± 7.1 Jahren) im Alter von 20-58 Jahren. 24 Probanden waren männlich (48%), 26 Probanden weiblich (52%). Der BMI betrug $23.0 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$. Alle weiteren in Tabelle 2 angegebenen Parameter wurden wie im Abschnitt 3.5 beschrieben aus den CINE-Sequenzen berechnet. Der Median des linksventrikulären Herzzeitvolumens betrug $6,8 [5.9 - 8.0] \text{ l/min}$, die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) $60,6 \pm 5.1\%$ und das mittlere linksventrikuläre Schlagvolumen $96,8 \pm 19.6 \text{ ml}$. Die weiteren errechneten Parameter sind in der folgenden Tabelle angegeben. Alle errechneten Parameter befinden sich laut einer Arbeit von Kawel-Boehm et al. im Normbereich (60).

Tabelle 2: Parameter Studienpopulation

Alter (Jahren)	28.0 ± 7.1
Geschlecht (männlich)	24 / 50 (48%)
BMI (kg/m^2)	23.0 ± 2.7
KO (m^2)	1.9 ± 0.2
LV EDV (ml)	160.5 ± 33.4
LV EDV/KO (ml/m^2)	85.0 ± 10.6
LV ESV (ml)	63.7 ± 17.4
LV ESV/KO (ml/m^2)	33.7 ± 7.1
LV SV (ml)	96.8 ± 19.6
LV SV/KO (ml/m^2)	51.3 ± 6.1
LV EF (%)	60.6 ± 5.1
LV Masse (g)	99.1 ± 27.4
LV Masse/KO (g/m^2)	52.1 ± 10.0
LV HZV (l/min)	$6.8 [5.9 - 8.0]$
LV HZV/KO (l/min/m^2)	$3.5 [3.2 - 4.3]$
RV EDV (ml)	$160.7 [145.0 - 213.1]$
RV EDV/KO (ml/m^2)	94.1 ± 16.6
RV ESV (ml)	$76.0 [68.1 - 105.5]$
RV ESV/KO (ml/m^2)	45.0 ± 11.2

RV SV (ml)	92.1 ± 25.5
RV SV/KO (ml/m ²)	49.1 ± 10.1
RV EF (%)	51.5 [49.6 – 56.1]
RV HZV (l/min)	6.3 [5.5 – 7.7]
RV HZV/ KO (l/min/ m ²)	3,6 [2,9 – 4,0]

BMI, Body Mass Index; KO, Körperoberfläche; LV, linker Ventrikel; EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion; HZV, Herzzeitvolumen; RV, rechter Ventrikel
 Alle angegebenen kardiologischen Parameter mithilfe der Cine Sequenzen bestimmt

4.2 4D Flow Aufnahmen und Akquisition

Die mittlere Akquisitionszeit der regulären und mittels CS beschleunigten 4D Flussmessungen betrug 12.0 ± 1.3 respektive 6.7 ± 1.3 Minuten ($p < 0.0001$), was einer zeitlichen Effizienzsteigerung von 44% entspricht. Alle 50 Datensätze der konventionellen und CS 4D Fluss Messungen konnten für die Auswertung verwendet werden, Phase-Aliasing Phänomene wurden nicht beobachtet.

4.3 Vorwärts und Rückwärtsvolumina sowie NVV

Die Vorwärts-, Rückwärts- und Nettovorwärtsvolumina der vier Herzklappen sind in der folgenden Tabelle angegeben. Die großen Volumina (Vorwärtsvolumen und NVV) wurden durch die mittels CS beschleunigten Sequenzen um zwischen 3,3% und 9,5% unterschätzt (gemessen an den konventionellen Sequenzen). Gleichzeitig wurde mittels Intraklassenkorrelation und Pearson Korrelation eine starke bis sehr starke Übereinstimmung zwischen den durch die beiden Techniken bestimmten großen Volumina für alle Klappen festgestellt (siehe Abbildung 10) (ICC 0,83-0,97; $r > 0,81$; alle $p < 0,01$). Hierbei fiel auf, dass die Übereinstimmungen zwischen den beiden Techniken bei den Taschenklappen etwas höher war als bei den Segelklappen (ICC 0,95-0,97; r 0,90-0,94 gegenüber ICC 0,83-0,92; r 0,81-0,85). Insbesondere die Trikuspidalklappe zeigte sowohl die höchste Unterschätzung der großen Volumina durch die CS Technik als auch die niedrigsten Übereinstimmungen in der Intraklassen- und Pearson Korrelation. Die Bland-Altman-Diagramme zeigten

ebenfalls eine Unterschätzung der großen Volumina, allerdings ohne eine systematische Verzerrung.

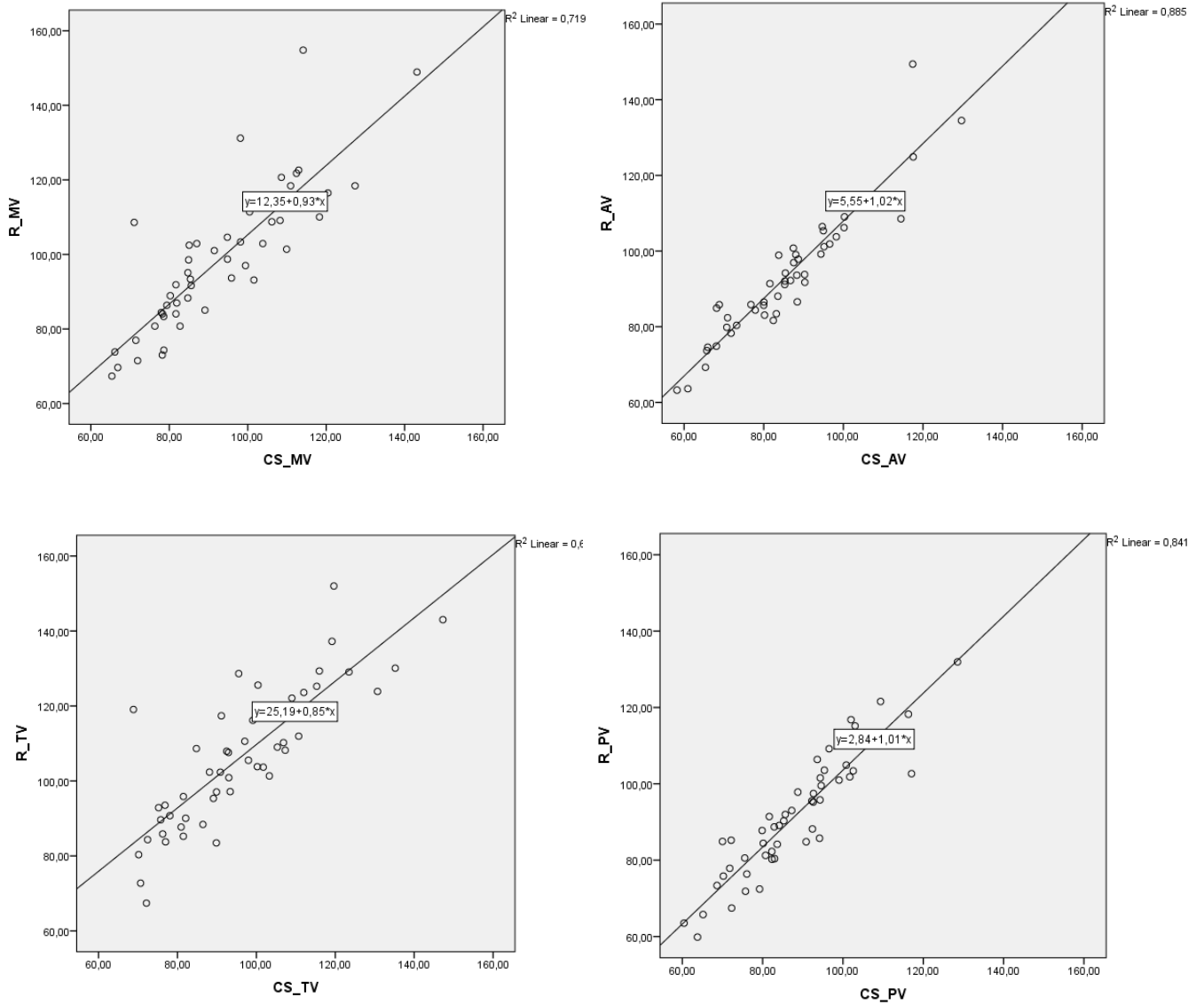


Abbildung 10: Streudiagramme der NVV

oben links: Mitralklappe, oben rechts: Aortenklappe, unten links Trikuspidalklappe, unten rechts: Pulmonalklappe

Die mittleren Unterschiede der sowie [unteren/oberen “Limits of Agreement”] der NVV betragen für die Aorten-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappe 7.3 ml [-19.7; 5.1], -4.5 ml [-24.3; 15.3], -3.2 ml [-15.7; 9.2], and -8.7 ml [-29.6; 12.3]. Folgend werden die Bland-Altman-Diagramme für die NVV der einzelnen Herzklappen dargestellt.

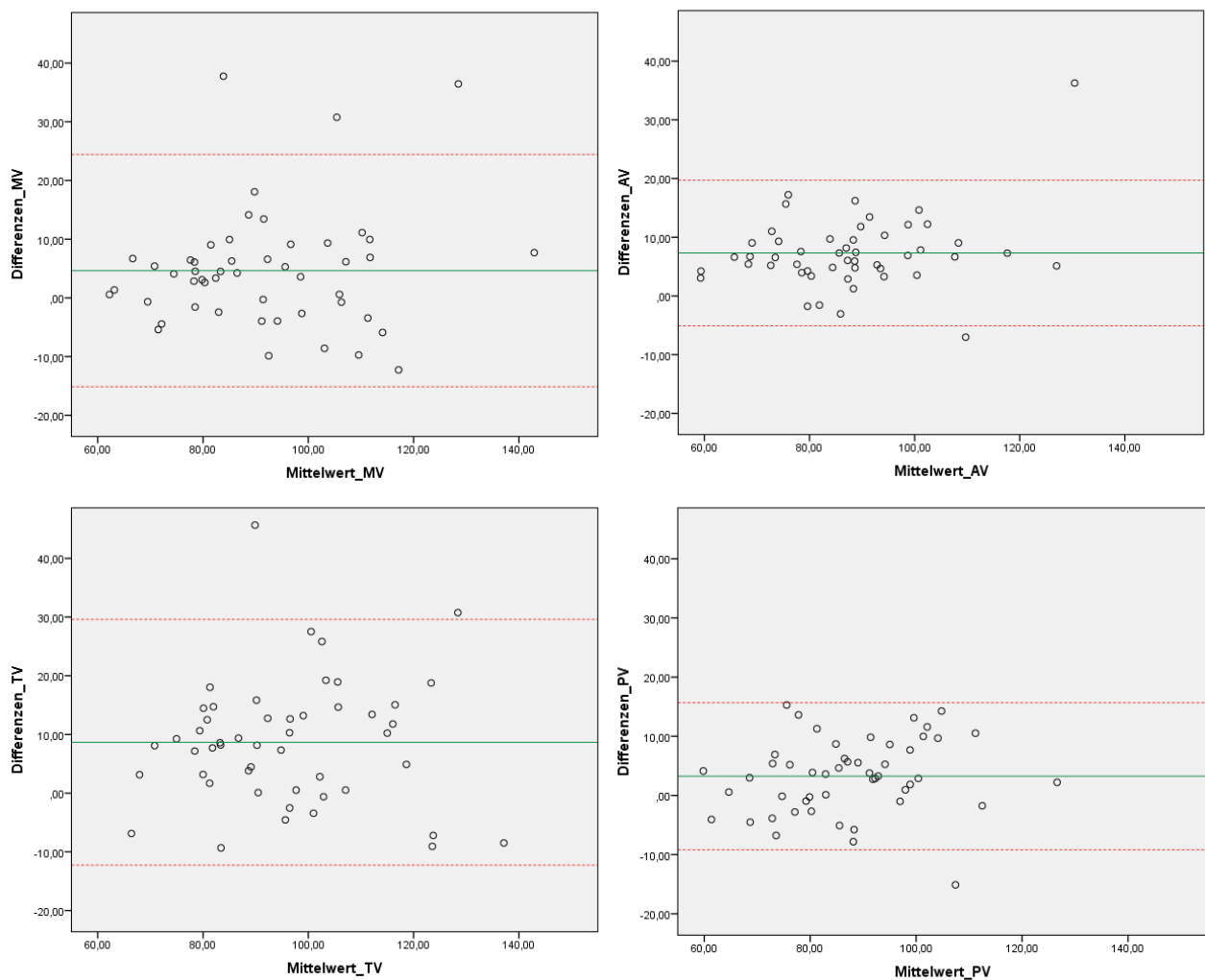


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramme der NVV

oben links: Mitralklappe, oben rechts: Aortenklappe, unten links Trikuspidalklappe, unten rechts: Pulmonalklappe

Tabelle 3: Vorwärts-, Rückwärts- und Nettovolumina

	Konventionell	CS	P	ICC	r	Δ %
Aortenklappe						
Vorwärtsvolumen (ml)	94.3 ± 16.7	86.6 ± 15.4	< 0.001	0.97	0.94**	8.0
Rückwärtsvolumen (ml)	3.0 ± 1.4	2.6 ± 1.3	0.133	0.64	0.47**	25.4
Nettovolumen (ml)	91.3 ± 16.5	83.9 ± 14.8	< 0.001	0.96	0.92**	7.8
Regurgitationsfraktion (%)	3.1 ± 1.4	3.0 ± 1.4	0.679	0.58	0.41**	36.0
Mitralklappe						
Vorwärtsvolumen (ml)	98.8 ± 19.1	93.0 ± 17.4	< 0.001	0.92	0.85**	5.3
Rückwärtsvolumen (ml)	4.7 [3.3 – 5.6]	3.4 [2.7 – 4.2]	< 0.001	0.70	0.54**	18.4
Nettovolumen (ml)	94.0 ± 18.4	89.3 ± 17.2	0.002	0.91	0.84**	4.4
Regurgitationsfraktion (%)	5.0 [3.5 – 6.0]	4.0 [3.0 – 5.0]	0.004	0.60	0.43**	11.5
Pulmonalklappe						
Vorwärtsvolumen (ml)	91.3 ± 15.7	87.9 ± 14.3	< 0.001	0.96	0.92**	3.4
Rückwärtsvolumen (ml)	1.9 [1.2 – 3.1]	1.9 [1.1 – 3.0]	0.132	0.79	0.67**	6.6
Nettovolumen (ml)	89.0 ± 14.8	85.7 ± 13.8	0.001	0.95	0.90**	3.3
Regurgitationsfraktion (%)	2.5 [1.5 – 3.0]	2.0 [1.5 – 3.0]	0.202	0.73	0.58**	6.6
Trikuspidalklappe						
Vorwärtsvolumen (ml)	105.9 ± 18.5	95.5 ± 18.0	< 0.001	0.83	0.83**	9.5
Rückwärtsvolumen (ml)	5.7 ± 2.9	4.0 ± 1.9	< 0.001	0.60	0.47**	16.4
Nettovolumen (ml)	100.2 ± 17.4	91.6 ± 17.1	< 0.001	0.89	0.81**	8.3
Regurgitationsfraktion (%)	5.3 ± 2.5	4.1 ± 1.7	0.001	0.49	0.34*	6.4

*signifikant auf 0,05 Niveau ** signifikant auf 0,01 Niveau

Alle angegebenen Parameter aus 4D Flow Sequenzen errechnet

Rückwärtsvolumina wurden durch die CS Technik mit 6,6%-25,4% deutlich stärker unterschätzt als Vorwärts- beziehungsweise Nettovorwärtsvolumina. Auch die Übereinstimmungen zwischen den verschiedenen Techniken fielen mit moderaten bis starken Intraklassen-Korrelationen deutlich geringer aus (ICC 0,60-0,70; r 0,47-0,67). Es zeigte sich, dass bei der Pulmonalklappe sowohl die nominal geringsten Regurgitationsfraktionen aller Klappen gemessen wurden als auch die höchste

Übereinstimmung zwischen den beiden Techniken vorlag. Der Median in konventioneller Technik betrug 2,5 [1.5 – 3.0] %, in CS Technik 2 [1.5 – 3.0] %: Prozentualer Unterschied 6,6%, ICC und Pearson betragen 0,73; respektive 0,58. Die konventionellen und CS Werte für Rückwärtsvolumina und Regurgitationsfraktion der Trikuspidalklappe waren mit im Mittel $5,7 \pm 2.9$ ml und $5,3 \pm 2.5$ % in konventioneller Technik beziehungsweise $4,0 \pm 1.9$ ml und $4,1 \pm 1.7$ % nominell am höchsten. Gleichzeitig zeigten sie die geringste Übereinstimmung von allen vier Klappen, die höchste Unterschätzung der beiden Parameter trat bei den Werten der Aortenklappe auf.

Das Vorwärtsvolumen über der Trikuspidalklappe wurde mit dem Mittelwert der Vorwärtsvolumina über die anderen Klappen verglichen. Dabei zeigte sich, dass dieses mit im Mittel $10,4 \pm 5,0$ % durch die konventionellen Messungen etwas stärker überschätzt als in den Compressed Sensing Messungen mit einem Median von 8,1 [-1,3 - 17,5] %. Gleichzeitig bestand eine höhere Korrelation für die VV von Trikuspidalklappe und Aortenklappe beziehungsweise Mitralklappe und Aortenklappe in den konventionellen Messungen als in den CS Messungen.

Tabelle 4: Validierung Trikuspidalklappe und Mitralklappe

	Konventionell	Compressed Sensing
Differenz zwischen Vorwärtsvolumen TV und Mittelwert restlicher Klappen / Vorwärtsvolumen TV (%)	10,4 ($\pm 5,0$)	8,1 [-1,3 - 17,5]
r Vorwärtsvolumen TV und AV	0,94	0,82
ICC Vorwärtsvolumen TV und AV	0,97	0,89
r Vorwärtsvolumen MV und AV	0,96	0,85
ICC Vorwärtsvolumen MV und AV	0,97	0,91

Alle r auf 0,01 Signifikanzniveau
Alle angegebenen Parameter aus 4D Flow Sequenzen errechnet

4.4 Hämodynamische Parameter

Tabelle 5: Hämodynamische Parameter						
	Konventionell	CS	p	ICC	r	Δ %
Herzfrequenz (bpm)	70,0±9,8	76,9 ± 11,9	< 0.001			
Qp/Qs	0.98 ± 0.06	1.02 ± 0.05	< 0.001	0.62	0.59**	5.0
E/A	2.2 [1.9 – 2.4]	2.3[2.0 – 2.6]	0.158	0.82	0.69**	3.2
E/e'	4.6 [3.9 – 5.4]	3.8[3.4 – 4.3]	< 0.001	0.89	0.83**	17.6
LV HZV (l/min)	6.1 [5.5 – 7.0]	6.2[5.6 – 7.0]	0.739	0.92	0.88**	1.7
RV HZV (l/min)	5.9 [5.4 – 7.2]	6.3[5.6 – 7.1]	< 0.001	0.89	0.85**	6.6
MV (cm/s)	78,9(69,7-86,4)	71,1(65,1- 77,6)	< 0.001	0,79	0,61	9,9
AV (cm/s)	126,2(115,0-137,0)	121,5(113,3- 129,4)	0.056	0,84	0,71	2,2
TV (cm/s)	56,5(52,2-60,8)	48,8(46,3- 53,1)	< 0.001	0,57	0,4	10,5
PV (cm/s)	86,8(80,3-92,8)	89,3(81,5- 96,8)	0.043	0,84	0,72	-2,9
ΔNVV AV (ml)	-4.6 ± 4.9	-4.8 ± 6.5	0.757			
ΔNVV MV (ml)	0.3 ± 5.2	2.2 ± 7.4	0.100			
ΔNVV PV (ml)	-6.1 ± 5.7	-2.5 ± 7.0	0.001			
ΔNVV TV (ml)	5.1 ± 4.5	5.2 ± 7.9	0.947			
ΔNVV Variation (%)	5.5 ± 0.8	8.9 ± 0.4	0.011			

*signifikant auf 0,05 Niveau ** signifikant auf 0,01 Niveau
 Alle angegebenen Parameter aus 4D Flow Sequenzen errechnet

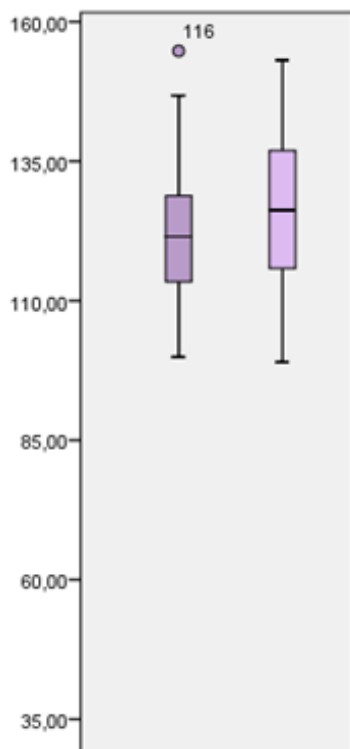
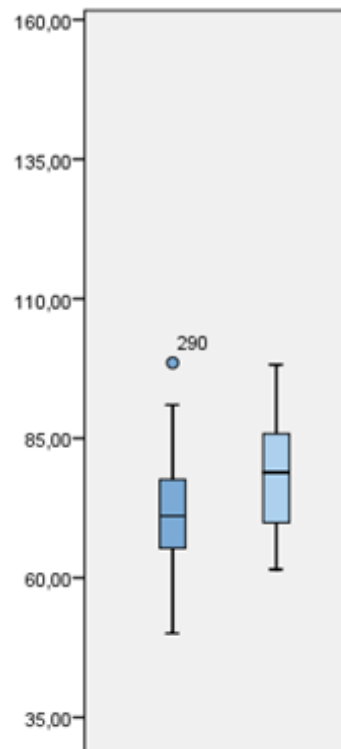
Die in CS Technik erfassten Herzfrequenzen lagen mit im Mittel 76,9 bpm signifikant über den in konventionellen Sequenzen erfassten Herzfrequenzen (70,0 bpm). Gleichzeitig bestand für das linksventrikuläre Herzzeitvolumen kein signifikanter Unterschied zwischen den durch die verschiedenen Techniken ermittelten Werten (im Median 6,1 [5.5 – 7.0] l/min bei den konventionellen Werten, 6,2 [5.6 – 7.0] l/min

bei CS Werten) bei einer starken Übereinstimmung (ICC 0,92, $r = 0,88$). Beide lagen jedoch unter den mithilfe der CINE-Sequenzen errechneten linksventrikulären Herzzeitvolumina (im Median 6,8 [5.9 – 8.0] l/min). Die in konventioneller Technik bestimmten rechtsventrikulären Herzzeitvolumina lagen wiederum mit im Median 5,9 [5.4 – 7.2] l/min signifikant unter den durch CS ermittelten rechtsventrikulären Herzzeitvolumina (im Median 6,3 [5.6 – 7.1] l/min). Zwischen beiden bestand gute Übereinstimmung (ICC 0,89, $r = 0,85$). Das rechtsventrikuläre Herzzeitvolumen betrug in den mithilfe der CINE-Sequenzen bestimmten Werten im Median ebenfalls 6,3 [5.5 – 7.7] l/min. Das Verhältnis von systemischem und pulmonalem Blutfluss betrug in einer gesunden Probandenpopulation bei erwarteten Werten von 1 in den konventionellen Messungen im Mittel 0,98, in den CS Messungen 1,02.

Bei dem E/A-Verhältnis bestand kein signifikanter Unterschied in den mit den beiden Techniken ermittelten Werten (konventionell im Median 2,2 [1.9 – 2.4]; CS im Median 2,3 [2.0 – 2.6]; das E/e'-Verhältnis wurde durch die CS-Technik mit 3,8 [3.4 – 4.3] bei guter Übereinstimmung deutlich geringer eingeschätzt als in den konventionellen 4D Fluss Sequenzen (Median 4,6 [3.9 – 5.4]; ICC 0,89; $r = 0,83$). Alle Werte der beiden Parameter zur Abschätzung der diastolischen Funktion befanden sich einer Arbeit von D'Andrea et al. zufolge im Normbereich für Gesunde unter 40 Jahren (61). In dem geschlossenen System des Blutkreislaufs wäre bei gesunden Probanden über alle Klappen ein gleiches Vorwärtsvolumen zu erwarten. Als Maß zur internen Validierung wurde daher für jede Klappe die Differenz zwischen den Nettovorwärtsvolumina der jeweiligen Klappe und dem Mittelwert der restlichen Klappen bestimmt. Betrachtet man nun diese Differenzen der Nettovorwärtsvolumina, so fiel auf, dass die Taschenklappen gemessen an den restlichen Klappen in beiden Techniken unterschätzt wurden, während sie bei den Segelklappen überschätzt wurden. Insbesondere die Trikuspidalklappe wurde mit im Mittel $5,1 \pm 4,5$ ml beziehungsweise $5,2 \pm 7,9$ ml deutlich überschätzt. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Techniken bestand allerdings nur für die Pulmonalklappe, welche in den konventionellen Sequenzen mit im Mittel $6,1 \pm 5,7$ ml am stärksten von allen Klappen unterschätzt wurde, in den CS Sequenzen mit $2,5 \pm 7,0$ ml jedoch deutlich weniger. Die Variation der NVV zeigte, dass die Werte der einzelnen Klappen bei den CS Sequenzen mit $8,9 \pm 0,4\%$ stärker um den jeweiligen Mittelwert streuten als in den konventionellen Sequenzen mit $5,5 \pm 0,8\%$.

Bei Betrachtung der Spitzenflussgeschwindigkeiten der einzelnen Klappen zeigte sich zunächst, dass alle Klappen in beiden Messtechniken laut „Kardiologie compact“ von Mewis et al. den echokardiographisch ermittelten Normwerten bei Gesunden entsprechen (62). Für die Taschenklappen zeigte sich eine gute Übereinstimmung für beide Messtechniken (ICC 0,84; r 0,71+0,72). Die Spitzenflussgeschwindigkeit der Pulmonalklappe wurde in der CS Messung im Vergleich zur konventionellen Messung von im Mittel 2,9% überschätzt. Die der Aortenklappe wurde im Mittel um 2,2% unterschätzt. Die Spitzenflussgeschwindigkeiten der Segelklappen hingegen zeigten deutlich stärkere Abweichungen zwischen beiden Messtechniken. So wurden die Spitzenflussgeschwindigkeiten der Mitralklappe im Mittel um 9,9% durch die CS-Technik unterschätzt, die der Trikuspidalklappe um 10,5%. Die beiden Sequenzen zeigten für die Werte der Mitralklappe eine gute Übereinstimmung, für die Werte der Trikuspidalklappe eine moderate Übereinstimmung (ICC 0,79 r 0,61 gegenüber ICC 0,57 r 0,4)

Die durch die beiden Techniken ermittelten Spitzenflussgeschwindigkeiten sind in der folgenden Kastengrafik dargestellt:

**A****B**

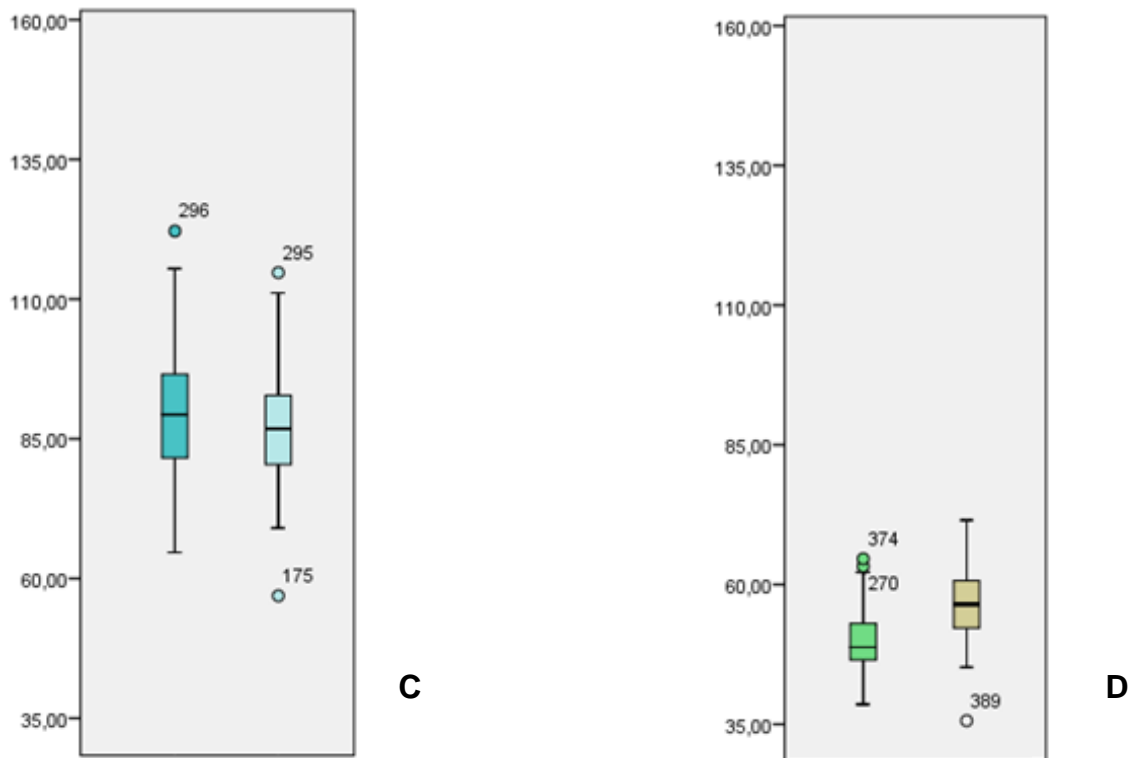


Abbildung 12: Kastengrafik Spitzenflussgeschwindigkeiten in cm/s

A: Aortenklappe, B: Mitralklappe, C: Pulmonalklappe, D: Trikuspidalklappe. Jeweils links beziehungsweise dunkel schattiert in Compressed Sensing Technik gemessen, rechts beziehungsweise hell in konventioneller Technik

4.5 Inter-Rater Vergleich NVV

Der Vergleich zwischen den Werten für die Nettovolumina beider Untersucher zeigte, dass Untersucher 1 alle Klappen bei beiden Techniken etwas höher einschätzte als Untersucher 2. Zwischen den beiden Untersuchern bestanden bei den konventionellen Werten des Nettovorwärtsvolumens hierbei mit im Mittel 1,4% etwas geringere Differenzen als bei den durch die CS-Technik ermittelten Werten (2,5%). Hierbei unterschied sich in den konventionellen Messungen die Mitralklappe mit 0,5% am wenigsten zwischen beiden Untersuchern, die Pulmonalklappe mit 2,1% am stärksten. In den Compressed Sensing-Werten zeigten die Werte der Aortenklappe mit 1,5% den geringsten Unterschied zwischen beiden Untersuchern, die Trikuspidalklappe mit 4,5% den stärksten. Die Korrelationen zwischen den Messwerten der beiden Untersucher werden im nächsten Abschnitt behandelt.

Die folgende Kastengrafik stellt die Unterschiede zwischen den Nettovorwärtsvolumina für beide Untersucher dar.

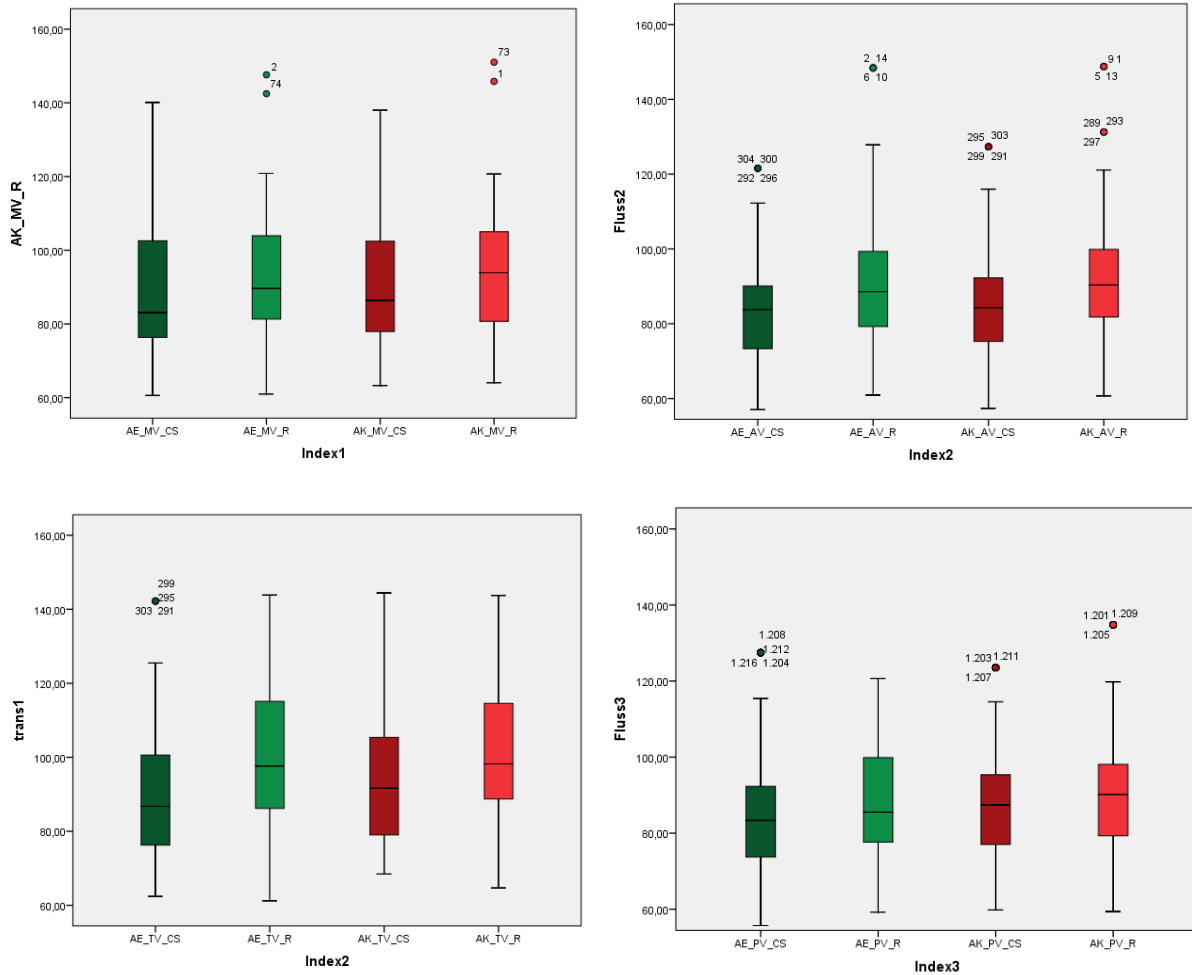


Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede zwischen den Werten für der Nettovorwärtsvolumina der einzelnen Klappen.

Die Werte für Untersucher 2 werden hierbei grün dargestellt, die Werte für Untersucher 1 rot. Dunkel schattiert sind die in CS-Technik ermittelten Werte, hell die in konventioneller Technik. Links oben Mitralklappe, rechts oben Aortenklappe. Links unten Trikuspidalklappe, rechts unten Pulmonalklappe.

Tabelle 6: Inter-Rater-Vergleich Nettovorwärtsfluss

Klappe (%)	Wert U 1 (ml)	Wert U 2 (ml)	Differenz (ml)	r	Δ
Gesamt	92,6(82,3-105,0)	90,34(81,2-103,1)	1,3	0,97	1,4
konventionell					
MV konventionell	93,9(80,5-105,1)	89,6(81,2-104,8)	0,5	0,97	0,5
AV konventionell	90,4(81,7-100,8)	88,5(79,2-99,7)	1,2	0,99	1,3
TV konventionell	98,2(88,6-114,6)	97,7(86,0-115,2)	1,6	0,96	1,6
PV konventionell	90,1(79,2-98,3)	85,5(77,2-100,0)	2,1	0,96	2,3
Gesamt CS	86,3(77,1-99,0)	84,4(75,1-96,2)	2,7	0,95	2,5
MV CS	86,4(77,8-103,4)	83,1(76,3-102,8)	2,4	0,98	2,7
AV CS	84,2(74,7-92,7)	83,7(72,4-90,9)	1,5	0,98	1,8
TV CS	91,7(79,0-105,4)	86,8(76,1-100,7)	4,5	0,92	4,8
PV CS	87,4(76,8-95,7)	83,4(73,5-92,8)	2,2	0,95	2,6

MV: Mitralklappe; AV: Aortenklappe; TV: Trikuspidalklappe; PV: Pulmonalklappe U: Untersucher
 Alle angegebenen Parameter aus 4D Flow Sequenzen errechnet

4.6 Inter-Rater und Intra-Rater Korrelation

Die Werte für alle großen Volumina zeigten eine sehr starke Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern (ICC 0,94-0,99). Auch zwischen den wiederholten Messungen und den ursprünglichen Ergebnissen des einen Untersuchers zeigten sich für alle großen Volumina abgesehen von denen der Pulmonalklappe sehr hohe Übereinstimmungen (ICC 0,95-0,99 gegenüber 0,86-0,90). Die Übereinstimmungen für das Rückwärtsvolumen und die Regurgitationsfraktion fielen im Inter-Rater Vergleich deutlich geringer aus. Für die Taschenklappen zeigten sich starke Übereinstimmungen bei beiden Parametern in den konventionellen Messungen und moderate bis starke Korrelationen in den CS Messungen (ICC 0,75-0,90 in den konventionellen; 0,70-0,75 in den CS Sequenzen). Im Intra-Rater Vergleich zeigten sich für beide Parameter der Taschenklappen moderate bis sehr starke Übereinstimmungen in den konventionellen Messungen und starke bis sehr starke Übereinstimmungen in den CS Sequenzen (ICC 0,70-0,95 gegenüber 0,85-0,99). Die

Werte der Mitralklappe zeigten eine schwache Übereinstimmung für beide Parameter der beiden Untersucher in der konventionellen- sowie eine moderate bis starke Übereinstimmung in der CS Messung (ICC 0,31+0,48 gegenüber 0,65+0,72). Bei der Trikuspidalklappe dagegen zeigten das konventionell ermittelte Rückwärtsvolumen und die Regurgitationsfraktion starke Übereinstimmungen, während in den CS Messungen überhaupt keine bis moderate Übereinstimmungen bestanden. Die Taschenklappen zeigten im Intra-Rater-Vergleich starke Übereinstimmungen für die beiden Parameter in den konventionellen Sequenzen, während in den CS-Sequenzen moderate bis sehr starke Übereinstimmungen bestanden (ICC 0,71-0,78 gegenüber 0,58-0,91). Für das E/A-Verhältnis zeigten sich im Intra- und Inter-Rater Vergleich für konventionelle und CS Messungen sehr starke Übereinstimmungen, für das E/e'-Verhältnis starke Übereinstimmungen in den konventionellen sowie starke bis sehr starke Übereinstimmungen in den CS-Messungen.

Tabelle 7: Inter-Rater und Intra-Rater Korrelation				
	Inter-Rater		Intra-Rater	
	Konventionell	CS	Konventionell	CS
Qp/Qs	0.87	0.70	0.57	0.45
Aortenklappe				
Vorwärtsvolumen	0.99	0.99	0.99	0.99
Rückwärtsvolumen	0.90	0.70	0.95	0.99
NVV	0.99	0.99	0.99	0.99
Regurgitationsfraktion	0.85	0.70	0.91	0.97
HZV	0.99	0.99	0.99	0.99
Mitralklappe				
Vorwärtsvolumen	0.99	0.99	0.99	0.99
Rückwärtsvolumen	0.48	0.72	0.74	0.89
NVV	0.98	0.98	0.99	0.99
Regurgitationsfraktion	0.31	0.65	0.78	0.91
E/A	0.95	0.92	0.92	0.98
E/e'	0.87	0.86	0.75	0.98
Pulmonalklappe				
Vorwärtsvolumen	0.98	0.97	0.86	0.89
Rückwärtsvolumen	0.81	0.75	0.71	0.85
NVV	0.98	0.97	0.87	0.90
Regurgitationsfraktion	0.75	0.72	0.70	0.85
RV HZV	0.99	0.99	0.94	0.98
Trikuspidalklappe				
Vorwärtsvolumen	0.99	0.96	0.97	0.96
Rückwärtsvolumen	0.77	0.51	0.71	0.58
NVV	0.98	0.94	0.95	0.95
Regurgitationsfraktion	0.73	0.23	0.73	0.67
Inter-Rater (n=50) und Intra-Rater (n=10) Korrelation der verschiedenen Flussparameter, dargestellt als Intraklassenkorrelation				
Alle angegebenen Parameter aus 4D Flow Sequenzen errechnet				

>

5 Diskussion

In der zuvor beschriebenen Studie wurde gezeigt, dass mittels Compressed Sensing beschleunigte 4D Flussmessungen zur Erfassung intrakardialer Flussparameter genutzt werden können. Hierbei wurde gezeigt, dass eine signifikante Korrelation und eine starke bis sehr starke Übereinstimmung für Vorwärtsvolumina und NVV besteht zwischen regulären und CS Messungen. Diese werden um weniger als 10% durch Compressed Sensing Messungen unterschätzt. Für Rückwärtsvolumina bestand ebenfalls eine signifikante Korrelation und moderate bis starke Übereinstimmung zwischen beiden Techniken bei einer mittleren Unterschätzung von 17%. Auch für die Parameter der diastolischen Funktion, der links- und rechtsventrikulären Herzzeitvolumina sowie der Spitzenflussgeschwindigkeiten bestanden moderate bis sehr starke Korrelationen. Die zeitliche Effizienz der mittels Compressed Sensing beschleunigten Bildakquisition konnte in dieser Studie unter Beweis gestellt werden, auf die Unterschätzung einiger Flussparameter durch die CS 4D Fluss Technik soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

5.1 Praktikabilität und Zeitersparnis durch Compressed Sensing

Durch Compressed Sensing kann, wie in dieser Studie gezeigt, eine relevante Verkürzung der Akquisitionszeit erreicht werden. In dieser Arbeit wurde ein Beschleunigungsfaktor von 7.7 gewählt. Dieser ist mit anderen Arbeiten zu Compressed Sensing 4D Flussmessung in vivo vergleichbar, in denen ebenfalls Beschleunigungsfaktoren von 7.7 oder 8 gewählt wurden (13, 14, 48, 57, 63). Einige dieser Arbeiten untersuchten zusätzlich höhere Beschleunigungsfaktoren von 10.2 respektive 13. Diese untersuchten die Aortenklappe oder Aorta thoracalis und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die Messungen über die Aortenklappe in dieser Studie (Mittlere Unterschiede des Nettoflusses 5,0/2,3% mittlerer Unterschied der Spitzenflussgeschwindigkeit beziehungsweise Spitzenfluss 4,0/3,3% bei R=10,2 (48) /R=13 (57) gegenüber 7,8% für den Nettofluss und 2,2% für die Spitzenflussgeschwindigkeit über die Aortenklappe in dieser Studie. Auch bei anderen Arbeiten zu beschleunigten 4D Flow mit alternativen Beschleunigungsstrategien wie k-t-PCA (principal component analysis) wurde ein

Beschleunigungsfaktor von $R=8$ verwendet (64, 65). Mittels 4D-EPI, 4D k-t-BLAST und 4D-SPGR beschleunigte 4D Flussmessungen des linken Herzens (siehe Abschnitt „Alternative Beschleunigungsmethoden“) erreichten in einer Arbeit von Garg et al. Akquisitionszeiten von 8 ± 2 min und jeweils 9 ± 3 min und waren damit zeitaufwändiger als die mittels CS beschleunigten Messungen des ganzen Herzens und der Aorta dieser Studie (6.7 ± 1.3 min) (66).

Trotz einiger im Folgenden beschriebenen Nachteile kann durch die kürzere Akquisitionszeit einer der größten Einschränkungen für den Einsatz konventioneller 4D Flussmessungen adressiert werden. Denn eine lange Messzeit verhindert, dass 4D Flussmessungen Teil klinischer Standardprotokolle werden und erschwert den Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter Compliance wie beispielsweise bei Kindern.

5.2 Flussparameter

Compressed Sensing 4D Flussmessungen haben in dieser Studie Vorwärts- und Rückwärtsvolumina unterschätzt. Allerdings betrug diese Unterschätzung für Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina zwischen 3,3% und 9,5%. Eine systematische Verzerrung dieser Unterschätzung wurde zudem in den Bland-Altman-Diagrammen nicht beobachtet. Eine solche Unterschätzung durch CS beschleunigte Messungen wurde bereits in anderen Arbeiten in der thorakalen Aorta beschrieben. In der Arbeit von Neuhaus et al. (14) wurde die Aorta thoracalis in einem gesunden Probandenkollektiv mit mehreren Beschleunigungsfaktoren von $R=4-10$ in der CS 4D Flow Technik untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl Nettofluss als auch Spitzenfluss mit zunehmenden Beschleunigungsfaktoren stärker unterschätzt wurden. Gleichzeitig wurde demonstriert, dass bis zu einem Beschleunigungsfaktor von 6 keine signifikanten Unterschiede in den Flussparametern zwischen CS Messungen und regulären Messungen zu erkennen waren. Auch in dieser Arbeit wurde der Nettofluss über alle Klappen durch CS unterschätzt. Im Gegensatz dazu wurden die Spitzenflussgeschwindigkeiten der zitierten Studie durch die CS Messungen überschätzt, was die Autoren einem höheren Bildrauschen bei zunehmenden Beschleunigungsfaktoren zuschrieben. Insgesamt wurde argumentiert, dass die Unterschiede zwischen CS und regulären 4D

Flussmessungen womöglich durch örtliche und zeitliche Glättungseffekte infolge örtlicher und zeitlicher Regularisierung bei der Rekonstruktion und dem verstärkten Bildrauschen erklärt werden könnten. In der vorliegenden Studie wurden allerdings abgesehen von der Pulmonalklappe die Spitzenflussgeschwindigkeiten aller Klappen unterschätzt. In weiteren Arbeiten zu 4D Flussmessungen mit anderen Beschleunigungsverfahren wie PEAK GRAPPA, k-t-GRAPPA und k-t-BLAST zeigte sich ebenfalls eine Unterschätzung von Spitzenflussgeschwindigkeiten in den beschleunigten Messungen (63, 67, 68). Auch in einer weiteren Studie wurde unter Verwendung des k-t-BLAST Algorithmus bei einem Beschleunigungsfaktor von $R=5$ eine Unterschätzung des Spitzenflusses in der Aorta und den Pulmonalarterien festgestellt (69).

5.2.1 Vorwärtsvolumina und Nettovorwärtsvolumina

Es ließen sich starke bis sehr starke Übereinstimmungen zwischen beiden Messtechniken für Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina aller Klappen in den Pearson und Intra-Klassen Korrelationen beobachten. Allerdings war die Übereinstimmung zwischen beiden Techniken für die beiden Taschenklappen relevant höher als für die Segelklappen, insbesondere die Trikuspidalklappe wies mit Intraklassenkorrelationen für Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumen von 0,83 und 0,81 zwar starke aber dennoch deutlich niedrigere Korrelationen auf als die anderen Klappen, diese wurde mit im Mittel 9,5% am stärksten durch Compressed Sensing unterschätzt. In der Literatur wurde die kardiale Flussquantifizierung mittels CS 4D Flussmessungen im Vergleich zu regulären Messungen lediglich für die Aorta oder Aortenklappe beschrieben (in einer Arbeit wurden auch Flussmessungen in den Pulmonalarterien beschrieben, allerdings nicht gesondert neben der Aorta aufgeführt (58)). Daten für den Vergleich zwischen beiden Methoden für die anderen drei Herzklappen liegen bislang nicht vor. Die schlechtere Übereinstimmung für die Trikuspidalklappe kann womöglich zumindest teilweise durch die schwierigere Quantifizierung aufgrund ihrer komplexen funktionellen Anatomie erklärt werden. Während des Herzzyklus ändern sich sowohl Achsausrichtung, Position und Durchmesser des Trikuspidalklappenannulus (70). In anderen Arbeiten zu 4D Flow Messungen der Trikuspidalklappe und Mitralklappe wurde ohne korrektes

Klappentracking das Vorwärtsvolumen über die beiden Klappen überschätzt (41, 71). In dieser Studie waren die Werte für das Vorwärtsvolumen über die Trikuspidalklappe für die GRAPPA Sequenzen im Mittel 10,4% höher als über die anderen drei Klappen gemittelt, für die Compressed Sensing Messungen im Median 8,1%. Auch in einer anderen Arbeit wurde in mittels k-t-BLAST und EPI beschleunigten 4D Flussmessungen ohne Valve Tracking das Vorwärtsvolumen über die Mitralklappe überschätzt (66) Gleichzeitig zeigten Juffermans et al, dass erschwertes Valve Tracking und erschwerte Konturierung (in der Arbeit durch nur eine statt zwei orthogonalen CINE bSSFP Sequenzen pro Klappe) sich auf die Qualität der ermittelten Flussparameter auswirkt (40). Andererseits wurde in (41) zur Validierung der Werte für Vorwärtsvolumen über Mitralklappe und Trikuspidalklappe die Korrelation dieser Werte mit dem aortalen systolischen Schlagvolumen (ASSV) betrachtet, welches bei Gesunden annähernd dem Vorwärtsvolumen über die Aortenklappe entspricht. Die Korrelation zwischen dem Vorwärtsvolumen über die Aortenklappe und die Mitralklappe und Trikuspidalklappe war in dieser Studie in den konventionellen Messungen ($r=0,94$, $ICC=0,97$ für TV, $r=0,96$ $ICC=0,97$ für MV) relevant höher als in den Compressed Sensing Messungen ($r=0,82$ $ICC=0,89$ für TV, $r=0,85$ $ICC=0,91$ für MV).

5.2.2 Rückwärtsvolumina

Im Rahmen der vorliegenden Studie innerhalb eines gesunden Probandenkollektivs wurden lediglich geringe, physiologisch vorkommende Rückwärtsvolumina erwartet. Für diese Rückwärtsvolumina wurde eine moderate bis starke Übereinstimmung zwischen den beiden Techniken gefunden, für die Regurgitationsfraktionen schwache bis starke Übereinstimmungen. Beide Parameter zeigten einen hohen prozentualen Fehler durch CS gemessen an den regulären Werten. Diese Differenzen können womöglich durch die, wie bereits vermutet, vernachlässigbaren Regurgitationsvolumina des gesunden Probandenkollektivs erklärt werden, welche die Konturierung eines Regurgitationsjets in der Flusskarte erschwert. Dies wird zusätzlich dadurch untermauert, dass zwar hohe prozentuale Fehler für die Regurgitationsvolumina und -fraktionen der Taschenklappen bestehen, sich die Werte von regulären und CS Messungen aber gleichzeitig bei p-Werten von 0.133

bis 0.679 nicht signifikant unterscheiden. Die hohen Unterschiede zwischen den beiden Techniken (bis zu 36%) und Untersuchern (bis zu 64%) erklären die moderaten Übereinstimmungen, allerdings beziehen sich die hohen relativen Unterschiede auf absolute Volumina von unter 3 ml. Wie in (10) gezeigt, besteht eine hohe Übereinstimmung für die Bestimmung der Regurgitation über die Mitral- und Trikuspidalklappe für 4D und 2D Fluss Messungen bei Patienten mit einer relevanten (29-42%) Regurgitationsfraktion. Allerdings korrelieren 4D Flussmessungen etwas schlechter mit den durch bSSFP ermittelten Werten für Regurgitationsvolumina und Fraktionen als 2D Fluss Messungen.

5.2.3 Hämodynamische Parameter

In den regulären und den mittels Compressed Sensing beschleunigten 4D Flussmessungen wurden vergleichbare Werte für das Herzzeitvolumen ermittelt. Hierbei waren die Werte für das rechtsventrikuläre Herzzeitvolumen für Compressed Sensing Messungen aufgrund der höheren Herzfrequenzen bei geringerem Schlagvolumen signifikant höher als in den regulären Messungen. Für den linken Ventrikel bestand kein signifikanter Unterschied. Beide Techniken unterschätzten das Herzzeitvolumen gemessen an den durch die bSSFP CINE Bilder ermittelten Werten, ähnlich wie zuvor bereits in einer Tierstudie gezeigt (72). Gleichzeitig bestanden für 4D Fluss Messungen höhere Übereinstimmungen und geringere Abweichungen in Bezug auf eine Quantifizierung mit invasiven Flussmessungen (71).

Die Auswertung des häufig in Phasenkontrastmessungen ermittelten Quotienten aus pulmonalem und systemischem Fluss Q_p/Q_s als klinischem Parameter ergab zwar signifikante, aber klinisch irrelevante Unterschiede. Trotz einer kleinen Untererfassung der Flussparameter und moderater Korrelation deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die Erfassung von Flussquotienten auch mit Compressed sensing Messungen möglich ist. Die Varianz der Nettovorwärtsflüsse wurde in dieser Studie mangels eines Goldstandards für Flussmessungen als Parameter für die interne Konsistenz der Flussmessungen bestimmt. Hierbei zeigten sich für beide Techniken vergleichbare Werte in einer auch durch andere Studien mit konventionellen 4D Flussmessungen beschriebenen Größenordnung (40, 46). Daher kann davon ausgegangen werden, dass das Prinzip

der physiologischen Massenerhaltung im geschlossenen System des Blutkreislaufs durch 4D Flussmessungen auch bei Beschleunigung durch Compressed Sensing zu einem klinisch akzeptablen Grad erfüllt wird.

Es bestanden starke Übereinstimmungen für die Spitzenflussgeschwindigkeiten über den Klappen zwischen den CS Messungen und regulären Messungen mit Ausnahme der Trikuspidalklappe, für welche moderate Übereinstimmungen bestanden. Gleichzeitig wurde die Spitzenflussgeschwindigkeiten, abgesehen von denen über der Pulmonalklappe, durch Compressed Sensing unterschätzt. Eine solche Unterschätzung wurde auch durch andere Arbeiten durch Compressed Sensing Messungen der Aorta beschrieben (57). Genau wie bei den Vorwärtsvolumina und den Nettovorwärtsvolumina bestanden für die Taschenklappen gleichzeitig höhere Übereinstimmungen zwischen beiden Techniken als bei den Segelklappen sowie eine geringere prozentuale Abweichung der Compressed Sensing Messungen von den konventionellen Messungen. Dies kann womöglich analog zu den anderen Parametern teilweise durch das schwierigere Klappen-Tracking und die schwierigere Konturierung in der Velocity Map erklärt werden. Darüber hinaus besteht bei einem VENC von 150 cm/s für beide Techniken eine bereits zuvor beschriebene höhere Ungenauigkeit für niedrigere Flussgeschwindigkeiten (29) und die Spitzenflussgeschwindigkeiten der beiden Taschenklappen (126,2 cm/s und 121,5 cm/s für AV; 86,8 cm/s und 89,3 cm/s für PV) sind höher als jene der Segelklappen (78,9 cm/s und 71,1 cm/s für MV; 56,5 cm/s und 48,8 cm/s für TV). Die angegebene Spitzenflussgeschwindigkeit über eine jeweilige Klappe setzt sich in Phasenkontrastmessungen aus den durch die Konturierung ausgewählten Voxeln, welche jeweils eine Flussgeschwindigkeit kodieren, zusammen. Demnach wäre zu erwarten, dass das durch die Untererfassung und Rekonstruktion von CS entstandene Bildrauschen (14), welches sich bei Phasenkontrastmessungen in Form von falschen Geschwindigkeitswerten in einigen Voxeln äußert, bei niedrigeren Flussgeschwindigkeiten stärker ins Gewicht fällt. In-vitro Studien zeigten zudem, dass eine erhöhte räumliche Auflösung von 4D Flussmessungen präzisere Geschwindigkeitsmessungen ermöglicht (73, 74). Dieser Effekt wurde allerdings in unserer Studie nicht untersucht. Darüber hinaus führt eine Angabe der Abweichung in Relation zu den Flussgeschwindigkeiten zu größeren prozentualen Fehlern, wenn geringe Geschwindigkeiten gemessen werden. Dies ist selbst bei konstanten absoluten Abweichungen der Fall.

In (57) wurde zudem ein Zusammenhang zwischen der zeitlichen Auflösung von Compressed Sensing 4D Flussmessungen und der Übereinstimmung mit 2D Fluss Messungen beschrieben. So wurde gezeigt, dass mit einer höheren Anzahl von rekonstruierten Phasen („cardiac time frames“) CS 4D Flussmessungen eine höhere Korrelation und geringere Abweichung für die Spitzenflusswerte der Aorta bestimmt durch 2D Fluss Messungen zeigen. Dieser Einfluss wurde allerdings in dieser Studie nicht untersucht. Ein weiterer Ansatz zur Erhöhung der Genauigkeit von beschleunigten 4D Fluss Sequenzen besteht in der Erfassung mehrerer VENC in einer Messung. Für solche multi-VENC 4D Fluss Messungen wurde in (75) gezeigt, dass diese geringere Abweichungen zwischen den in der Aorta ascendens und im Truncus pulmonalis gemessenen Schlagvolumina aufweisen als 4D Flussmessungen mit nur einem VENC. Dem Prinzip der Massenerhaltung folgend, würden in einer idealen Messung keine Abweichungen auftreten.

5.3 Inter-Rater und Intra-Rater Vergleich

Die sehr starken Übereinstimmungen für die Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina sowie das rechts- und linksventrikuläre Herzzeitvolumen im Inter-Rater Vergleich zeigen, dass Compressed Sensing 4D Fluss Messungen aller vier Herzklappen unabhängig vom Untersucher reproduzierbare Ergebnisse liefern. Auch die Abweichung von unter 5% zwischen beiden Untersuchern bei der Bestimmung der Nettovorwärtsvolumina unterstreicht dies.

Der Inter-Rater Vergleich der Rückwärtsvolumina zeigte schwache bis starke Übereinstimmungen für die konventionellen Sequenzen und moderate bis starke Übereinstimmung für die CS Messungen. Für die Regurgitationsfraktion zeigten sich keine bis starke Übereinstimmungen bei CS- sowie schwache bis starke Übereinstimmungen bei konventionellen Messungen. Wie bereits zuvor beschrieben eignet sich diese Studie aufgrund des gesunden Probandenkollektivs nur begrenzt für eine Aussage zur Zuverlässigkeit in der Bestimmung von Rückwärtsvolumina und Regurgitationsfraktion mittels Compressed Sensing 4D Flussmessungen. Die diastolische Funktion des linken Ventrikels in Form von E/A-Ratio sowie E/e'-Ratio wurde bei hoher bis sehr hoher Übereinstimmung von beiden Untersuchern in beiden Techniken zuverlässig als gesund eingeschätzt.

Die hohe Retest-Reliabilität von 4D Fluss Messungen wurde durch die sehr starken Übereinstimmungen für die Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina sowie rechts- und linksventrikuläres HZV, abgesehen von starken Übereinstimmungen bei der Pulmonalklappe, im Intra-Rater Vergleich demonstriert.

Insgesamt wurde gezeigt, dass Compressed Sensing 4D Fluss Messungen eine robuste Methode zur Bestimmung von Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumen aller vier Klappen sowie des rechts- und linksventrikulären Herzzeitvolumens sind und untersucherunabhängig und zeitlich konstant reproduzierbare Ergebnisse liefern.

5.4 Alternative Beschleunigungsmethoden für 4D Flussmessungen

Neben der Compressed Sensing Technik wurden noch einige weitere Beschleunigungsverfahren für 4D Flussmessungen entwickelt. Deutlich untererfasste 3D Phasenkontrastmessungen mit Rekonstruktion in isotroper Projektion (3D phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction (PC-VIPR)) sind ein Verfahren, welches hauptsächlich in cerebralen Gefäßen, der Arteria carotis communis/intera sowie in abdominalen Gefäßen wie der Arteria mesenterica superior validiert wurde (76-78). Gu et al. zeigten, dass PC-VIPR 4D Flow Messungen des Circulus arteriosus Willisii selbst bei hoher Beschleunigung ($R=17$ - $R=60$) eine gute Bildqualität bieten, allerdings Flussparameter um etwa 6% unterschätzen (79). Eine weitere Arbeit von Dunås et al. demonstrierte für mehrere cerebrale Gefäße, dass kein mittlerer Unterschied und eine sehr hohe Korrelation von $r=0,97$ zwischen PC-VIPR 4D Flow Messungen und 2D Phasenkontrastmessungen bestand (78). Für k-t principal component analysis (65) wurde demonstriert, dass es bei 8-facher Beschleunigung hohe Übereinstimmung mit 2D Phasenkontrastmessungen gibt. Den Fluss in der Aorta wird allerdings mit 5% ähnlich unterschätzt (64). Gleichzeitig demonstrierten Gottwald et al., dass Compressed Sensing 4D Fluss Messungen bei einem Beschleunigungsfaktor von 13 besser mit 2D Phasenkontrastmessungen korrelieren und geringere Abweichungen für den Nettofluss, die Spitzenflussgeschwindigkeiten und den Spitzenfluss zeigen als k-t-PCA Messungen mit einem Beschleunigungsfaktor von 8 (57). Eine weitere Studie mit einem k-t beschleunigten 4D Flow Algorithmus ohne Atemgating unter Verwendung eines erweiterten und gemittelten GRAPPA Algorithmus (mit einem Beschleunigungsfaktor

von 5) demonstrierte ein zweiminütiges Protokoll zur Erfassung der Aorta. Der Spitzenfluss wurde mit 4,7%, der Nettofluss mit 11% und die Spitzenflussgeschwindigkeit mit 22% moderat unterschätzt. Die Abweichung des Spitzenfluss war höher als in den Messungen über die Aortenklappe in dieser Studie. Ein weiterer Beschleunigungsalgorithmus unter Anwendung des Bayes-Theorems wurde in vitro und in vivo validiert für 4D Fluss Messungen der Aorta innerhalb eines Atemkommandos bei Beschleunigungsfaktoren bis zu 27 (80). Unter Verwendung einer mittels k-adaptiven t-autokalibrierenden Rekonstruktionsalgorithmus für kartesische Untererfassung (kt-ARC) beschleunigten 4D Flussequenz wurde in (81) für Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie in einem 5-Minuten Scan links- und rechtsventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion erfasst. Hierfür zeigten sich im Vergleich zu bSSFP CINE-Sequenzen gute Übereinstimmungen für endsystolische- und diastolische Volumina sowie moderate Übereinstimmungen für die Ejektionsfraktion sowie sehr starke Übereinstimmungen für die Volumina im Inter-Rater Vergleich und moderate bis starke Übereinstimmungen für die Ejektionsfraktion. Wie zuvor beschrieben verglichen Garg et al. in (66) drei Beschleunigungstechniken für 4D Flussmessungen des linken Herzens. Hierbei konnten mittels 4D-echo-planar-imaging (4D-EPI), segmented 4D-spoiled-gradient-echo (4D-SPGR) und 4D-k-t Broad-use Linear Acquisition Speed-up Technique (4D-k-t BLAST) Akquisitionszeit von 8 respektive 9 und 9 Minuten erreicht werden. Für 4D-EPI zeigten sich hierbei auch die besten Korrelationen mit 2D Phasenkontrastmessungen für die Spitzenflussgeschwindigkeiten und Nettovorwärtsvolumina ($r=0,94$ für das Nettovorwärtsvolumen der Aortenklappe, $r=0,78$ für die Spitzenflussgeschwindigkeit der Aortenklappe, $0,71$ für die der Mitralklappe). In dieser Arbeit bestanden für das Nettovorwärtsvolumen mit $r=0,94$ sowie für die Spitzenflussgeschwindigkeiten der Aorten- und Mitralklappe mit jeweils $r=0,71$ beziehungsweise $0,61$ etwas niedrigere Korrelationen zwischen den CS 4D Fluss Messungen und den regulären Messungen. Ähnlich wie in dieser Studie wurden Spitzenflussgeschwindigkeiten und Nettovorwärtsvolumina durch die beschleunigten Sequenzen unterschätzt. In einer weiteren Arbeit wurde ein neuer Algorithmus vorgestellt, der mittels Phyllotaxis Untererfassung das ganze Herz in mehreren Atempositionen in dreidirektionaler Geschwindigkeitskodierung (5D Flow) in einem 7,65 Minuten Scan erfassen konnte (82). Dieser wurde in vitro und in vivo validiert, bei guten in vitro Ergebnissen wurde allerdings nur eine moderate in vivo

Korrelation mit konventionellen 4D Fluss Messungen für die Aorta demonstriert bei Abweichungen von bis zu 26% für das Nettovorwärtsvolumen und 12% für die Spitzenflussgeschwindigkeit.

5.5 Compressed Sensing: eine sinnvolle Alternative

In der Literatur wurde der Einsatz von Compressed Sensing für quantitative und qualitative Flussanalysen in den Gefäßen und für qualitative intrakardiale Anwendungen beschrieben. In (83) wurde ein durch eine Kombination aus paralleler Bildgebung und Compressed Sensing beschleunigte 4D Flussmessung bei pädiatrischen Patienten mit intrakardialen Shunts beschrieben. Die hohe interne Konsistenz dieses Algorithmus wurde durch die sehr starke Übereinstimmung zwischen arteriellen und venösen Flussmessungen der oberen und unteren Extremität sowie zwischen den NVV von Aorta ascendens und Truncus pulmonalis demonstriert. In einer anderen Arbeit wurde gezeigt, dass „stack of stars“ Compressed Sensing 4D Flussmessungen (siehe Literaturteil) abdomineller Gefäße bei einem Beschleunigungsfaktor von $R=6$ den Fluss über diese im Vergleich zu kartesischen GRAPPA 4D Fluss Messungen um 1,8ml/s unterschätzen (84). In einer weiteren Arbeit wurde dargestellt, dass eine Poisson-disc Untererfassung basierende Compressed Sensing 4D Flow Sequenz die Sensitivität für die Erkennung hämodynamisch relevante Shunts und Klappeninsuffizienzen gegenüber konventionellen kardialen MRT Sequenzen verbessert (85). So wurde gezeigt, dass für milde Klappeninsuffizienzen eine Sensivität von 75-82% und eine Spezifität von 95-97% bestanden gemessen an der Echokardiographie, für mittlere und hochgradige Insuffizienzen bestand eine Sensivität von 100% bei einer Spezifität von 87-91%. Allerdings wurden in dieser Studie keine quantitativen intrakardialen Flussanalysen vorgenommen.

Wie bereits zuvor berichtet, wird in der Literatur häufig eine Unterschätzung von Flussparametern beschrieben. Ähnliche Unterschätzungen wurden auch in dieser Studie aufgezeigt. Eine solche Unterschätzung wird womöglich durch die zeitliche Untererfassung des Compressed Sensing Algorithmus verursacht, welche typisch für

hohe Beschleunigungsfaktoren ist (13). Weitere bereits zuvor beschriebene Erklärungsansätze bestehen aus örtlichen und zeitlichen Glättungseffekten durch die örtliche und zeitliche Regularisierung bei der Rekonstruktion sowie in einem erhöhten Bildrauschen, welches sich bei Phasenkontrastmessungen in Form von falschen Geschwindigkeitswerten in einigen Voxeln äußert und damit zu falschen Geschwindigkeitswerten sowie einer ungenauen Flussquantifizierung führt. Trotz dieser Untererfassung bieten stark beschleunigte Compressed Sensing Messungen signifikante Vorteile, wie bereits für CINE bSSFP Sequenzen der Vorhöfe und Ventrikel (86, 87) gezeigt. Hier konnte dargestellt werden, dass bei trotz einer hohen Reduktion der Akquisitionszeit von 69% starke bis sehr starke Übereinstimmungen zwischen den in CS Technik und regulärer Technik bestimmten Parametern bestehen und beide Techniken eine hohe Inter- und Intra-Rater-Reliabilität aufweisen. Auch Perfusionsmessungen (88) zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses konnten erfolgreich mittels Compressed Sensing $R=5$ beschleunigt werden. MR Angiographien abdominaler Aortenaneurysmata konnten mittels Compressed Sensing um 41% beschleunigt werden und zeigten starke bis sehr starke Übereinstimmungen zu regulären Sequenzen für die Bestimmung der Gefäßdurchmesser und Größe des intraluminalen Thrombus sowie für die jährliche Wachstumsrate (89). Compressed Sensing Beschleunigung verkürzt die Akquisitionszeit und verbessert damit womöglich die Compliance von Patienten. Außerdem werden Messungen mit Atemkommandos bei Patienten ermöglicht, welche den Atem nur begrenzt anhalten können. Wie bereits für Flussmessungen der Aorta und abdominaler Gefäße demonstriert, können mithilfe von CS zeitaufwändige Messungen bei freier Atmung durch kurze Messungen mit einmaligem Atemkommando ersetzt werden (80, 84). Bei einer verstärkten Verfügbarkeit von Compressed Sensing Messungen kann womöglich die Auslastung von Scannern infolge der verkürzten Messzeit erhöht werden. Dies könnte wiederum zu einem höheren Patientenumsatz führen, die generelle Verfügbarkeit von MRT Diagnostik verbessern und gleichzeitig die Kosten pro MRT Untersuchungen senken. Aktuell sind Compressed Sensing Messungen noch kein Standard in der klinischen Routine. Diese Studie trägt jedoch zur stetig wachsenden Literatur bei, welche diesen Einsatz in der Zukunft befördert.

5.6 Limitationen der Studie und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Obwohl im Vergleich zu den hier zitierten Studien eine mit 50 Probandinnen und Probanden eher große Kohorte untersucht wurde, limitiert die Auswahl eines gesunden Probandenkollektivs die Übertragbarkeit auf Patienten in der klinischen Routine. So konnte der Compressed Sensing Algorithmus aufgrund der hier vernachlässigbaren Regurgitation nicht ausreichend für Rückwärtsvolumina und Regurgitationsfraktionen validiert werden. Weitere Untersuchungen an Patienten mit relevanten Klappeninsuffizienzen sind hierfür notwendig. Des Weiteren konnte der Einsatz von Compressed Sensing 4D Flussmessungen nicht für den Einsatz bei Patienten mit Shunts oder kongenitalen Herzfehlern untersucht werden. Die Bildgebung bei diesen Krankheiten mithilfe der Echokardiographie erfordert besonders erfahrene Untersucher (90). Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der kardialen MRT wird sie bereits jetzt in der Leitlinie der American Heart Association als primäres bildgebendes Verfahren für pädiatrische Patienten mit der Notwendigkeit regelmäßiger Bildgebung empfohlen (91). Compressed Sensing 4D Flussmessungen können die Quantifizierung von Flussparametern bei diesen Krankheitsbildern verbessern, weitere Studien sind hierfür notwendig. Auch wenn in dieser Studie E/A-Ratio und E/e'-Ratio durch den Compressed Sensing 4D Flussalgorithmus zuverlässig als gesund eingeschätzt wurde, sind weitere Untersuchungen an Patienten mit diastolischer Dysfunktion notwendig, um diese zu validieren. Da bei dieser Arbeit das Herz und die Aorta untersucht wurden, war ein relativ hoher VENC-Wert von 150 cm/s notwendig, was womöglich zu einem verstärkten Bildrauschen geführt hat. Multi-VENC Messungen oder Messungen mit höherer zeitlicher Auflösung könnten womöglich die Genauigkeit der Geschwindigkeitsmessungen erhöhen.

Außerdem wurden in dieser Studie signifikant unterschiedliche Herzfrequenzen durch die beiden 4D Flusstechniken gemessen, welche sich eventuell auf die gemessenen Flussparameter ausgewirkt haben. Abschließend wurde auch nicht der Effekt von Gadolinium Kontrastmittelgabe im Vergleich zu nativen Scans für Compressed Sensing 4D Flussmessungen untersucht. Patienten mit Kontrastmittelallergie oder stark eingeschränkter Nierenfunktion können von nativen Compressed Sensing 4D Flussmessungen profitieren. In der klinischen Routine werden jedoch

Flussmessungen ohnehin häufig nach Kontrastmittelgabe am Ende des Protokolls bei einem breiten Patientenspektrum durchgeführt. Für 4D Flussmessungen konnte außerdem demonstriert werden, dass Kontrastmittelgabe die Signal-to-Noise-Ratio und Velocity-to-Noise-Ratio erhöht (59, 92).

Neben den in dieser Studie ermittelten Flussparametern wie Vorwärtsfluss, Rückwärtsfluss, Regurgitationsfraktion und Spitzenflussgeschwindigkeit lassen sich auch neuere Parameter mittels 4D Fluss Messungen bestimmen. So untersuchten Guzzardi et al. beispielsweise mittels 4D Flow die Wandscherspannung in einem Patientenkollektiv mit bikuspider Aortenklappe (93). Hierbei zeigte sich, dass eine erhöhte Wandspannung in den 4D Flussmessungen mit pathologischen Veränderungen der Extrazellulärmatrix in histologischen Proben der Aorta ascendens korrelierte. Darüber hinaus konnte in zwei longitudinalen Studien gezeigt werden, dass die mittels 4D Flow bestimmte Wandscherspannung als ein unabhängiger Prädiktor für eine zunehmende Dilatation der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe genutzt werden kann (94, 95). Kauhanen et al. zeigten auch für Patienten mit dilatierter Aorta ascendens und trikuspider Aortenklappe, dass diese mit erhöhter Wandscherspannung und einem erhöhten Anteil exzentrischen Flusses (englisch Flow Displacement) assoziiert waren (96). Eine weitere Arbeit demonstrierte, dass mittels 4D Fluss bestimmte kinetische Energie im linken Vorhof bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern selbst in der Sinusphase gegenüber einer gematchten Kontrollgruppe reduziert war (97). Dies könnte womöglich zu einer weiteren Risikostratifizierung vor einer antikoagulatorischen Therapie genutzt werden. Bei Patienten mit korrigierter Fallot Tetralogie wurde demonstriert, dass die kinetische Energie in den Ventrikeln gegenüber gesunden Probanden weiterhin verändert war (98). Darüber hinaus zeigte sich auch eine Korrelation für veränderte kinetische Energie mit Thrombusbildung im linken Ventrikel bei Patienten nach einem Myokardinfarkt (99)

Diese neueren Parameter wurden alle mit herkömmlichen 4D Flussmessungen untersucht und könnten womöglich ebenfalls von einer mittels Compressed Sensing verkürzten Akquisitionszeit profitieren. Dies könnte noch in zukünftigen Studien untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, mittels Compressed Sensing beschleunigte 4D Fluss Sequenzen für Flussmessungen über die vier Herzklappen mit konventionellen GRAPPA 4D Fluss Sequenzen zu vergleichen. Ähnliche Vergleiche wurden bisher nur für Flussmessungen über die Aorta vorgenommen, sodass Daten zur Praktikabilität intrakardialer CS Flussanalysen fehlen.

Es wurden 50 gesunde Probanden an einem 3T-Scanner untersucht, hierbei wurden konventionelle 4D Fluss Messungen und unter Compressed Sensing beschleunigte Messungen in zufälliger Reihenfolge aufgenommen. Anschließend wurden die Daten von zwei gegeneinander verblindeten Untersuchern mittels einer speziellen Post-Post Processing Software analysiert. Hierbei wurde mithilfe von semiautomatischem Klappentracking die Position aller Klappen in jeder rekonstruierten Phase während des Herzzyklus festgehalten. Anschließend wurde in einer aus dem 4D Flow Datensatz erstellten Velocity Map die Klappenöffnungsfläche konturiert. Nach mindestens zwei Wochen zeitlichem Abstand wurden zehn zufällig ausgewählte Datensätze erneut analysiert, um die Retest-Reliabilität von CS 4D Flussmessungen zu überprüfen. Hierbei wurden die Vorwärts- Rückwärts- und Nettovorwärtsvolumina sowie die Spitzenflussgeschwindigkeiten der jeweiligen Klappen bestimmt. Zudem wurden hämodynamische Parameter wie die Qp/Qs-Ratio, links- und rechtsventrikuläres HZV und die E/A und E/e'-Ratio analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass Compressed Sensing Messungen mit 44% kürzerer Akquisitionszeit eine signifikante Zeitersparnis bewirken. Gleichzeitig bestanden starke bis sehr starke Übereinstimmungen zwischen den in beiden Techniken bestimmten Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina aller Klappen bei einer Unterschätzung von 3,3-8,3% durch CS. Auch für das links- und rechtsventrikuläre HZV bestanden starke bis sehr starke Übereinstimmungen, wobei die Werte beider Techniken etwas geringer waren als die in den bSSFP Sequenzen bestimmten Herzzeitvolumina. Für die Spitzengeschwindigkeit bestanden moderate bis starke Übereinstimmungen zwischen den beiden Techniken, wobei die Werte der beiden Techniken für die Segelklappen etwas schlechter korrelierten und mit 9,9% und 10,5% deutlich stärker durch die Compressed Sensing Messungen unterschätzt wurden als die Taschenklappen. Die Robustheit und Reproduzierbarkeit von intrakardialen CS Messungen in dieser Studie konnten durch die starken bis sehr

starken Übereinstimmungen in der Inter-Rater und Intra-Rater Analyse für die Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina aller Klappen sowie für das links- und rechtsventrikuläre HZV gezeigt werden. Auch die Abweichungen der Werte für die NVV von unter 5% zwischen beiden Untersuchern unterstrichen die hohe Inter-Rater Reliabilität.

Die Aussagekraft der Studie zur Anwendbarkeit von CS 4D Flow zur Bestimmung von Rückwärtsvolumina und Regurgitationsfraktionen sowie E/A und E/e'-Ratio wurde durch die Auswahl eines gesunden Probandenkollektivs mit vernachlässigbarer Regurgitation und intakter diastolischer Funktion eingeschränkt. So bestanden keine bis moderate Überstimmungen für die Regurgitationsvolumina und -fraktionen der Klappen bei relativen Abweichungen von bis zu 25%. Allerdings bezogen sich diese Abweichungen auf Volumina von zum Teil unter 3ml. Zwar konnten durch die CS 4D Flow Messungen die diastolische Funktion aller Probanden zuverlässig als gesund eingeschätzt werden, diese Studie erlaubt allerdings keine Aussage zur korrekten Einschätzung von pathologischen diastolischen Funktionen.

Insgesamt konnte in dieser Studie demonstriert werden, dass auch intrakardiale Compressed Sensing 4D Flussmessungen eine zuverlässige Methode zur Flussquantifikation sind. Insbesondere die Vorwärts- und Nettovorwärtsvolumina sowie Herzzeitvolumina konnten reproduzierbar untersucht werden. Auch die Bestimmung der Spitzenflussgeschwindigkeiten über alle Klappen in einer Messung konnte durch Compressed Sensing 4D Flow mit akzeptabler Genauigkeit vorgenommen werden. In der Zukunft könnten ergänzende Arbeiten an Patienten mit Herzklappenerkrankungen zur Validierung von Compressed Sensing 4D Flow Messungen von Regurgitationsvolumina und -fraktionen dienen. Multi-VENC Messungen und zeitlich höher aufgelöste Sequenzen könnten womöglich für eine noch präzisere Spitzenflussgeschwindigkeitsanalyse sorgen, dies könnte ebenfalls in zukünftigen Studien untersucht werden. Außerdem könnte CS auch für weitere Flussparameter wie Wandschwerspannung, Anteil des exzentrischen Flusses sowie kinetische Energie betrachtet werden

7 Literaturverzeichnis

1. Kamphuis VP, van der Palen RLF, de Koning PJH, Elbaz MSM, van der Geest RJ, de Roos A, et al. In-scan and scan-rescan assessment of LV in- and outflow volumes by 4D flow MRI versus 2D planimetry. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(2):511-22.
2. Wigström L, Ebberts T, Fyrenius A, Karlsson M, Engvall J, Wranne B, et al. Particle trace visualization of intracardiac flow using time-resolved 3D phase contrast MRI. *Magn Reson Med*. 1999;41(4):793-9.
3. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat*. 2020;237(2):209-24.
4. Knio ZO, Montealegre-Gallegos M, Yeh L, Chaudary B, Jeganathan J, Matyal R, et al. Tricuspid annulus: A spatial and temporal analysis. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):599-605.
5. Stoll VM, Loudon M, Eriksson J, Bissell MM, Dyverfeldt P, Ebberts T, et al. Test-retest variability of left ventricular 4D flow cardiovascular magnetic resonance measurements in healthy subjects. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):15.
6. Crandon S, Elbaz MSM, Westenberg JJM, van der Geest RJ, Plein S, Garg P. Clinical applications of intra-cardiac four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2017;249:486-93.
7. van der Geest RJ, Garg P. Advanced Analysis Techniques for Intra-cardiac Flow Evaluation from 4D Flow MRI. *Curr Radiol Rep*. 2016;4:38.
8. Markl M, Schnell S, Wu C, Bollache E, Jarvis K, Barker AJ, et al. Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clin Radiol*. 2016;71(8):779-95.
9. Hanneman K, Sivagnanam M, Nguyen ET, Wald R, Greiser A, Crean AM, et al. Magnetic resonance assessment of pulmonary (QP) to systemic (QS) flows using 4D phase-contrast imaging: pilot study comparison with standard through-plane 2D phase-contrast imaging. *Acad Radiol*. 2014;21(8):1002-8.
10. Feneis JF, Kyubwa E, Atianzar K, Cheng JY, Alley MT, Vasanaawala SS, et al. 4D flow MRI quantification of mitral and tricuspid regurgitation: Reproducibility and consistency relative to conventional MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(4):1147-58.
11. Demirkiran A, van Ooij P, Westenberg JJM, Hofman MBM, van Assen HC, Schoonmade LJ, et al. Clinical intra-cardiac 4D flow CMR: acquisition, analysis, and clinical applications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):154-65.
12. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll CJ, Ebberts T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):72.
13. Ma LE, Markl M, Chow K, Huh H, Forman C, Vali A, 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):3675-90.
14. Neuhaus E, Weiss K, Bastkowski R, Koopmann J, Maintz D, Giese D. Accelerated aortic 4D flow cardiovascular magnetic resonance using compressed sensing: applicability, validation and clinical integration. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):65.
15. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):e25-e197.
16. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
17. Moellmann HF, C; Ensminger, S; Beyersdorf, F;. *Deutscher Herzbericht 2020 _ Herzklappenerkrankungen2021* [cited 2022 19.10]. Available from: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>.
18. Kaneko H, Kiriya H, Kamon T, Itoh H, Kodera S, Fujiu K, et al. Percutaneous Mitral Valve Intervention Using MitraClip for Functional Mitral Regurgitation and Heart Failure. *Int Heart J*. 2021;62(1):4-8.

19. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2019;34(12):1577-90.
20. Varga-Szemes A, Halfmann M, Schoepf UJ, Jin N, Kilburg A, Dargis DM, et al. Highly Accelerated Compressed-Sensing 4D Flow for Intracardiac Flow Assessment. *J Magn Reson Imaging.* 2022.
21. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. *Radiologe.* 2007;47 Suppl 1:S7-23; quiz S4-5.
22. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? . Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7th ed. 2014 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2014.
23. Martinez GV. Introduction to MRI Physics. *Methods Mol Biol.* 2018;1718:3-19.
24. Schwab J, Mahrholdt H, Bilger J, Bär I, Pauschinger M. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditisiagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134(16):E1-9; quiz E10-3.
25. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *Radiol Med.* 2020;125(11):1040-55.
26. Schulte B. MRT des Herzens und der Gefäße. Boldt A, Beyer D, editors. Heidelberg u.a.: Springer Verlag; 2005.
27. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):19.
28. Ismail TF, Strugnell W, Coletti C, Božić-Iven M, Weingärtner S, Hammernik K, et al. Cardiac MR: From Theory to Practice. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:826283.
29. Soulat G, McCarthy P, Markl M. 4D Flow with MRI. *Annu Rev Biomed Eng.* 2020;22:103-26.
30. Moran PR. A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging.* 1982;1(4):197-203.
31. Oechtering TH. 4D Fluss MRT zur Analyse der thorakalen aortalen Flusscharakteristika bei Patienten mit Sinusprothese. Lübeck: Universität zu Lübeck; 2016.
32. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7th ed. 2014 ed. Abbildung 11.4 Schematische Darstellung einer Phasenkontrast-MRA-Sequenz p 802014.
33. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(2):173-92.
34. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(5):1015-36.
35. Markl M, Harloff A, Bley TA, Zaitsev M, Jung B, Weigang E, et al. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(4):824-31.
36. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging, Figure 2: Schematic illustration of Cartesian 4D flow MRI of the thoracic aorta.* 2012;36(5):1015-36.
37. Soulat G, McCarthy P, Markl M. 4D Flow with MRI. *Annu Rev Biomed Eng, Figure 1: data acquisition and image acceleration strategies used in 4D Flow MRI.* 2020;22:103-26.
38. Chelu RG, van den Bosch AE, van Kranenburg M, Hsiao A, van den Hoven AT, Ouhlous M, et al. Qualitative grading of aortic regurgitation: a pilot study comparing CMR 4D flow and echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(2):301-7.
39. Horowitz MJ, Kupsy DF, El-Said HG, Alshawabkeh L, Kligerman SJ, Hsiao A. 4D Flow MRI Quantification of Congenital Shunts: Comparison to Invasive Catheterization. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021;3(2):e200446.
40. Juffermans JF, Minderhoud SCS, Wittgren J, Kilburg A, Ese A, Fidock B, et al. Multicenter Consistency Assessment of Valvular Flow Quantification With Automated Valve Tracking in 4D Flow CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(7):1354-66.

41. Westenberg JJ, Roes SD, Ajmone Marsan N, Binnendijk NM, Doornbos J, Bax JJ, et al. Mitral valve and tricuspid valve blood flow: accurate quantification with 3D velocity-encoded MR imaging with retrospective valve tracking. *Radiology*. 2008;249(3):792-800.
42. Yao X, Hu L, Peng Y, Feng F, Ouyang R, Xie W, et al. Right and left ventricular function and flow quantification in pediatric patients with repaired tetralogy of Fallot using four-dimensional flow magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):161.
43. Maderwald S, Ladd ME. Parallele Bildgebung in der Magnetresonanztomographie. *Radiologie up2date*. 2005;5(02):113-36.
44. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*. 2002;47(6):1202-10.
45. Ebel S, Dufke J, Köhler B, Preim B, Rosemeier S, Jung B, et al. Comparison of two accelerated 4D-flow sequences for aortic flow quantification. *Sci Rep*. 2019;9(1):8643.
46. Kamphuis VP, Roest AAW, Ajmone Marsan N, van den Boogaard PJ, Kroft LJM, Aben JP, et al. Automated Cardiac Valve Tracking for Flow Quantification with Four-dimensional Flow MRI. *Radiology*. 2019;290(1):70-8.
47. Liu J, Koskas L, Faraji F, Kao E, Wang Y, Haraldsson H, et al. Highly accelerated intracranial 4D flow MRI: evaluation of healthy volunteers and patients with intracranial aneurysms. *Magma*. 2018;31(2):295-307.
48. Pathrose A, Ma L, Berhane H, Scott MB, Chow K, Forman C, 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):2174-87.
49. Stankovic Z, Fink J, Collins JD, Semaan E, Russe MF, Carr JC, et al. K-t GRAPPA-accelerated 4D flow MRI of liver hemodynamics: influence of different acceleration factors on qualitative and quantitative assessment of blood flow. *Magma*. 2015;28(2):149-59.
50. Jaspan ON, Fleysler R, Lipton ML. Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150487.
51. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(4):966-87.
52. Zhang Z, Deng X, Weng D, An J, Zuo Z, Wang B, et al. Segmented TOF at 7 T MRI: Technique and clinical applications. *Magn Reson Imaging, Fig 6 Images of conventional TOF without venous saturation and segmented TOF with venous saturation*. 2015;33(9):1043-50.
53. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(6):1182-95.
54. Forman C, Piccini D, Grimm R, Hutter J, Hornegger J, Zenge MO. High-resolution 3D whole-heart coronary MRA: a study on the combination of data acquisition in multiple breath-holds and 1D residual respiratory motion compensation. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2014;27(5):435-43.
55. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging, Figure 5: 3D Cartesian sampling, in which the k-space sampling in the ky-kz plane is segmented into multiple interleaves rotated by a golden-angle*. 2017;45(4):966-87.
56. Elster AD. Compressed Sensing 2021 abgerufen am 01.07.2022. Available from: <https://mriquestions.com/compressed-sensing.html>.
57. Gottwald LM, Peper ES, Zhang Q, Coolen BF, Strijkers GJ, Nederveen AJ, et al. Pseudo-spiral sampling and compressed sensing reconstruction provides flexibility of temporal resolution in accelerated aortic 4D flow MRI: A comparison with k-t principal component analysis. *NMR Biomed*. 2020;33(4):e4255.
58. Pruitt A, Rich A, Liu Y, Jin N, Potter L, Tong M, et al. Fully self-gated whole-heart 4D flow imaging from a 5-minute scan. *Magn Reson Med*. 2021;85(3):1222-36.
59. Hess AT, Bissell MM, Ntusi NA, Lewis AJ, Tunnicliffe EM, Greiser A, et al. Aortic 4D flow: quantification of signal-to-noise ratio as a function of field strength and contrast enhancement for 1.5T, 3T, and 7T. *Magn Reson Med*. 2015;73(5):1864-71.

60. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):87.
61. D'Andrea A, Vriz O, Ferrara F, Cocchia R, Conte M, Di Maio M, et al. Reference Ranges and Physiologic Variations of Left E/e' Ratio in Healthy Adults: Clinical and Echocardiographic Correlates. *J Cardiovasc Echogr*. 2018;28(2):101-8.
62. Mewis CR, Reimer; Spyridopoulos, Ioakim *Kardiologie compact*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-24312>.
63. Bollache E, Barker AJ, Dolan RS, Carr JC, van Ooij P, Ahmadian R, et al. k-t accelerated aortic 4D flow MRI in under two minutes: Feasibility and impact of resolution, k-space sampling patterns, and respiratory navigator gating on hemodynamic measurements. *Magn Reson Med*. 2018;79(1):195-207.
64. Giese D, Wong J, Greil GF, Buehrer M, Schaeffter T, Kozerke S. Towards highly accelerated Cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):42.
65. Giese D, Schaeffter T, Kozerke S. Highly undersampled phase-contrast flow measurements using compartment-based k-t principal component analysis. *Magn Reson Med*. 2013;69(2):434-43.
66. Garg P, Westenberg JJM, van den Boogaard PJ, Swoboda PP, Aziz R, Foley JRJ, et al. Comparison of fast acquisition strategies in whole-heart four-dimensional flow cardiac MR: Two-center, 1.5 Tesla, phantom and in vivo validation study. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(1):272-81.
67. Schnell S, Markl M, Entezari P, Mahadewia RJ, Semaan E, Stankovic Z, et al. k-t GRAPPA accelerated four-dimensional flow MRI in the aorta: effect on scan time, image quality, and quantification of flow and wall shear stress. *Magn Reson Med*. 2014;72(2):522-33.
68. Stadlbauer A, van der Riet W, Crelier G, Salomonowitz E. Accelerated time-resolved three-dimensional MR velocity mapping of blood flow patterns in the aorta using SENSE and k-t BLAST. *Eur J Radiol*. 2010;75(1):e15-21.
69. Carlsson M, Töger J, Kanski M, Bloch KM, Ståhlberg F, Heiberg E, et al. Quantification and visualization of cardiovascular 4D velocity mapping accelerated with parallel imaging or k-t BLAST: head to head comparison and validation at 1.5 T and 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):55.
70. Owais K, Taylor CE, Jiang L, Khabbaz KR, Montealegre-Gallegos M, Matyal R, et al. Tricuspid annulus: a three-dimensional deconstruction and reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1536-42.
71. Driessen MMP, Schings MA, Sieswerda GT, Doevendans PA, Hulzebos EH, Post MC, et al. Tricuspid flow and regurgitation in congenital heart disease and pulmonary hypertension: comparison of 4D flow cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):5.
72. Stam K, Chelu RG, van der Velde N, van Duin R, Wielopolski P, Nieman K, et al. Validation of 4D flow CMR against simultaneous invasive hemodynamic measurements: a swine study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):1111-8.
73. Kweon J, Yang DH, Kim GB, Kim N, Paek M, Stalder AF, et al. Four-dimensional flow MRI for evaluation of post-stenotic turbulent flow in a phantom: comparison with flowmeter and computational fluid dynamics. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3588-97.
74. David A, Le Touze D, Warin-Fresse K, Paul-Gilloteaux P, Bonnefoy F, Idier J, et al. In-vitro validation of 4D flow MRI measurements with an experimental pulsatile flow model. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(1):17-23.
75. Kroeger JR, Pavesio FC, Mörsdorf R, Weiss K, Bunck AC, Baeßler B, et al. Velocity quantification in 44 healthy volunteers using accelerated multi-VENC 4D flow CMR. *Eur J Radiol*. 2021;137:109570.
76. Suzuki K, Takehara Y, Sakata M, Kawate M, Ohishi N, Sugiyama K, et al. Daikenchuto increases blood flow in the superior mesenteric artery in humans: A comparison study between four-dimensional phase-contrast vastly undersampled isotropic projection reconstruction magnetic resonance imaging and Doppler ultrasound. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245878.

77. Sugiyama M, Takehara Y, Kawate M, Oishi N, Terada M, Isoda H, et al. Optimal Plane Selection for Measuring Post-prandial Blood Flow Increase within the Superior Mesenteric Artery: Analysis Using 4D Flow and Computational Fluid Dynamics. *Magn Reson Med Sci*. 2020;19(4):366-74.
78. Dunås T, Holmgren M, Wåhlin A, Malm J, Eklund A. Accuracy of blood flow assessment in cerebral arteries with 4D flow MRI: Evaluation with three segmentation methods. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):511-8.
79. Gu T, Korosec FR, Block WF, Fain SB, Turk Q, Lum D, 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):743-9.
80. Rich A, Potter LC, Jin N, Liu Y, Simonetti OP, Ahmad R. A Bayesian approach for 4D flow imaging of aortic valve in a single breath-hold. *Magn Reson Med*. 2019;81(2):811-24.
81. Vial J, Bouzerar R, Pichois R, Lhostis F, Raad O, Mathiron A, et al. MRI Assessment of Right Ventricular Volumes and Function in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Using kat-ARC Accelerated Sequences. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(4):807-17.
82. Ma LE, Yerly J, Piccini D, Di Sopra L, Roy CW, Carr JC, et al. 5D Flow MRI: A Fully Self-gated, Free-running Framework for Cardiac and Respiratory Motion-resolved 3D Hemodynamics. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(6):e200219.
83. Tariq U, Hsiao A, Alley M, Zhang T, Lustig M, Vasawala SS. Venous and arterial flow quantification are equally accurate and precise with parallel imaging compressed sensing 4D phase contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(6):1419-26.
84. Dyvorne H, Knight-Greenfield A, Jajamovich G, Besa C, Cui Y, Stalder A, et al. Abdominal 4D flow MR imaging in a breath hold: combination of spiral sampling and dynamic compressed sensing for highly accelerated acquisition. *Radiology*. 2015;275(1):245-54.
85. Hsiao A, Lustig M, Alley MT, Murphy MJ, Vasawala SS. Evaluation of valvular insufficiency and shunts with parallel-imaging compressed-sensing 4D phase-contrast MR imaging with stereoscopic 3D velocity-fusion volume-rendered visualization. *Radiology*. 2012;265(1):87-95.
86. Altmann S, Halfmann MC, Abidoye I, Yacoub B, Schmidt M, Wenzel P, et al. Compressed sensing acceleration of cardiac cine imaging allows reliable and reproducible assessment of volumetric and functional parameters of the left and right atrium. *Eur Radiol*. 2021;31(10):7219-30.
87. Vermersch M, Longère B, Coisne A, Schmidt M, Forman C, Monnet A, et al. Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30(1):609-19.
88. Hong K, Collins JD, Freed BH, Fan L, Arai AE, Hsu LY, et al. Accelerated Wideband Myocardial Perfusion Pulse Sequence with Compressed Sensing Reconstruction for Myocardial Blood Flow Quantification in Patients with a Cardiac Implantable Electronic Device. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e190114.
89. Zhu C, Cao L, Wen Z, Ahn S, Raithel E, Forman C, et al. Surveillance of abdominal aortic aneurysm using accelerated 3D non-contrast black-blood cardiovascular magnetic resonance with compressed sensing (CS-DANTE-SPACE). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):66.
90. Malahfji M, Chamsi-Pasha MA. Advanced Cardiac Imaging for Complex Adult Congenital Heart Diseases. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15(2):99-104.
91. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1494-563.
92. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, Bley TA, Burkhardt H, Hennig J, et al. 4D phase contrast MRI at 3 T: effect of standard and blood-pool contrast agents on SNR, PC-MRA, and blood flow visualization. *Magn Reson Med*. 2010;63(2):330-8.
93. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):892-900.

94. Soulat G, Scott MB, Allen BD, Avery R, Bonow RO, Malaisrie SC, et al. Association of Regional Wall Shear Stress and Progressive Ascending Aorta Dilation in Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):33-42.
95. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation*. 2014;129(6):673-82.
96. Kauhanen SP, Hedman M, Kariniemi E, Jaakkola P, Vanninen R, Saari P, et al. Aortic dilatation associates with flow displacement and increased circumferential wall shear stress in patients without aortic stenosis: A prospective clinical study. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(1):136-45.
97. Demirkiran A, Amier RP, Hofman MBM, van der Geest RJ, Robbers L, Hopman L, et al. Altered left atrial 4D flow characteristics in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the absence of apparent remodeling. *Sci Rep*. 2021;11(1):5965.
98. Sjöberg P, Bidhult S, Bock J, Heiberg E, Arheden H, Gustafsson R, et al. Disturbed left and right ventricular kinetic energy in patients with repaired tetralogy of Fallot: pathophysiological insights using 4D-flow MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4066-76.
99. Garg P, van der Geest RJ, Swoboda PP, Crandon S, Fent GJ, Foley JRJ, et al. Left ventricular thrombus formation in myocardial infarction is associated with altered left ventricular blood flow energetics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):108-17.

8 Danksagung

Meinen Dank für die vielfältige Unterstützung möchte ich in erster Linie meiner Familie aussprechen, die mich während des Studiums und meiner Dissertation begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Betreuern, die mir stets für fachliche Fragen zur Seite standen und mich bei der Erarbeitung und Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten unterstützt und gefördert haben.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Ärztliche Tätigkeit

Seit Februar 2024 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz

Ausbildung

August 2007 bis Juli 2015 Gymnasium Eltville
April 2016 bis März 2017 Studium der biomedizinischen Chemie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Seit April 2017 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
März 2017 Erstes medizinisches Staatsexamen, Note 3,0
April 2022 Zweites medizinisches Staatsexamen, Note 2,0
Von April bis September 2022 Forschungssemester im Zuge einer medizinischen Doktorarbeit
November 2023 Drittes medizinisches Staatsexamen, Note 2,0

Wissenschaftliche Erfahrung

Oktober 2020 Vortrag auf dem ESCR Annual Scientific Meeting zum Thema „highly accelerated intra-cardiac 4D flow measurements using Compressed Sensing are highly accurate and equally reproducible compared to conventional 4D flow sequences“

Juli 2021 Co-Autorschaft der Veröffentlichung “Multicenter Consistency Assessment of Valvular Flow Quantification with Automated Valve Tracking in 4D Flow CMR” in *JACC Cardiovascular Imaging* DOI: **10.1016/j.jcmg.2020.12.014**

Mai 2023 Vortrag auf dem Deutschen Röntgenkongress zum Thema „Effekt von Compressed Sensing Bildbeschleunigung auf die Genauigkeit von Spitzen-Fluss und -Geschwindigkeits-messungen in kardialen 4D Flow Untersuchungen“ im Rahmen des Hellste Köpfe Programm der Deutschen Gesellschaft für Radiologie

August 2023

Co-Autorschaft der Veröffentlichung "Highly Accelerated Compressed-Sensing 4D Flow for Intracardiac Flow Assessment" in *Journal of Magnetic Resonance Imaging* DOI: 10.1002/jmri.28484

Berufserfahrung

Januar 2016 bis März 2016	Pflegehilfskraft im von-Buttlar Franseckystift Eltville
Februar 2018 bis Juli 2020 +	Studentische Hilfskraft am MRT in der radiologischen Praxis Radiomed in Wiesbaden
Mai 2022 bis November 2022	
August 2020 bis Januar 2022	Studentische Hilfskraft am MRT in der Klinik und Poliklinik für Radiologie Uniklinik Mainz

Praktisches Jahr

November 2022 bis März 2023	PJ-Tertial Chirurgie am Mitchells Plain District Hospital und George Regional Hospital in Südafrika
März bis Juli 2023	PJ-Tertial Hals-Nasen-Ohren Heilkunde am Marienhof Koblenz
Juli bis Oktober 2023	PJ-Tertial Innere Medizin am Universitätsklinikum Frankfurt