

Aus dem Experimental and Clinical Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Tauglichkeit von Echtzeit Flussmessungen in der  
Kardialen Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lennart Wurche

aus Bremen

Datum der Promotion: 23. Juni 2019

# Vorwort

Zu diesem Thema existiert eine Veröffentlichung unter der Autorenschaft von Herrn Dr. Julius Traber und der Koautorenschaft meinerseits (*Traber J, Wurche L, Dieringer MA, Utz W, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Greiser A, Jin N, Schulz-Menger J Real-time phase contrast magnetic resonance imaging for assessment of haemodynamics: From phantom to patients. Eur Radiol, 26, 2016.*).

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b>	<b>5</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>7</b>
1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie . . . . .	7
1.1.1 Klinische Anwendung . . . . .	7
1.1.2 Phasenkontrast-Sequenz als diagnostisches Werkzeug . . . . .	8
1.1.3 Herzrhythmusstörung als limitierender Faktor . . . . .	9
1.2 Aortenklappeninsuffizienz . . . . .	10
1.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie . . . . .	10
1.2.2 Klinik . . . . .	12
1.2.3 Diagnostik . . . . .	12
1.2.4 Verlauf . . . . .	13
1.3 Physikalischer Hintergrund . . . . .	14
1.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie . . . . .	14
1.3.2 Prinzip der Phasenkontrast-Flussmessung . . . . .	16
1.3.3 Echtzeit-Technik . . . . .	17
1.4 Zielsetzung der Arbeit . . . . .	18
<b>2 Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Phasenkontrast-Sequenzen . . . . .	19
2.2 In vitro Methodik . . . . .	19
2.2.1 Flussphantom . . . . .	20
2.2.2 Aufbau und Durchführung . . . . .	20
2.2.3 Auswertung . . . . .	20
2.3 In vivo Methodik . . . . .	21
2.3.1 Wahl des Probanden- und Patientenkollektivs . . . . .	21
2.3.2 Durchführung der Messungen . . . . .	22
2.3.3 Auswertung . . . . .	23
2.4 Statistische Analysen . . . . .	23
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>25</b>

3.1	In vitro Ergebnisse . . . . .	25
3.1.1	Flussgeschwindigkeit . . . . .	25
3.1.2	Flussvolumen . . . . .	26
3.2	In vivo Ergebnisse . . . . .	26
3.2.1	Probanden . . . . .	26
3.2.2	Patienten mit Sinusrhythmus . . . . .	27
3.2.3	Patienten mit Vorhofflimmern . . . . .	28
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>29</b>
4.1	In vitro Messungen . . . . .	29
4.1.1	Flussgeschwindigkeit . . . . .	29
4.1.2	Flussvolumen . . . . .	30
4.2	In vivo Messungen . . . . .	33
4.2.1	Probanden . . . . .	33
4.2.2	Patienten mit Sinusrhythmus . . . . .	35
4.2.3	Patienten mit Vorhofflimmern . . . . .	36
4.3	Anwendungs- und Optimierungsmöglichkeiten der RT- Sequenzen . . . . .	37
4.4	Weitere Ansätze zur Realisierung von Echtzeittechnik . . . . .	39
4.5	Limitationen . . . . .	40
4.6	Schlussfolgerung . . . . .	41
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>
	<b>Abbildungsanhang</b>	<b>53</b>
	<b>Tabellenanhang</b>	<b>72</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>77</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>79</b>

# Abstrakt

**Zielsetzung:** Segmentierte Phasenkontrast-Sequenzen zur Flussmessung sind Teil der klinischen Routine bei der Diagnostik verschiedener Herzerkrankungen. Sie sind jedoch auf rhythmische Herzfrequenzen beschränkt. Echtzeit-Sequenzen könnten das diagnostische Spektrum der Flussmessung auf Patienten mit Herzrhythmusstörung erweitern. Die Durchführbarkeit von Sequenzen zur Echtzeit-Phasenkontrastflussmessung und die Übereinstimmung mit der konventionellen segmentierten Sequenz zur Phasenkontrastflussmessung sollen am Phantom, an Probanden und Patienten gezeigt werden. **Methoden:** Zwei mit Shared-Velocity-Encoding beschleunigte Echtzeit-Sequenzen wurden mit der konventionellen segmentierten Sequenz verglichen. Die Messungen wurden im Phantom, an Probanden (n=59), an Patienten mit Klappenvitien und Sinusrhythmus (n=55) sowie Vorhofflimmern (n=15) durchgeführt. Die Messungen wurden in der Aorta ascendens, dem Truncus pulmonalis und der Vena cava superior durchgeführt. Die bestimmten Messgrößen waren Flussgeschwindigkeit, Schlagvolumen und Regurgitationsfraktion. **Ergebnisse:** Im Phantom befanden sich die gemessenen Flussgeschwindigkeiten im Bereich von  $11,3 \pm 1,0 - 206,8 \pm 9,9 \frac{cm}{s}$ , die gemessenen Flussvolumina bei  $30,1 \pm 4,4 - 240,5 \pm 1,2 \frac{ml}{s}$ . Beide Echtzeit-Sequenzen stimmten mit der segmentierten Sequenz überein. Bei Probanden und Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz stimmten die Echtzeit-Sequenzen mit der segmentierten Sequenz überein. Bei Patienten mit Vorhofflimmern waren die Echtzeit-Sequenzen durchführbar. **Schlussfolgerung:** Die Echtzeit-Sequenzen lieferten im klinischen Rahmen verlässliche und mit der segmentierten Sequenz vergleichbare Messergebnisse. Bei Patienten mit Vorhofflimmern lieferten die Echtzeitsequenzen valide und reproduzierbare Ergebnisse. Die Echtzeit-Sequenzen könnten zukünftig in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Herzkrankheiten hilfreich sein.

**Objective:** Segmented phasecontrast-sequences for flow-assessment are routinely used in the diagnostics of cardiac diseases, though they are limited to a rhythmic heart rate. Realtime-Sequences could enable flow-assessment in patients with arrhythmia. Feasability of realtime-phasecontrast-sequences and the agreement with segmented sequences should be demonstrated using a phantom flow model, assessment in volunteers, patients with aortic valve disease and patients with atrial fibrillation. **Methods:** Two shared-velocity-encoding boosted realtime-sequences were compared with a segmented sequence. Measurements were performed in a phantom model, in volunteers (n=59), patients with aortic valve disease (n=55) and patients with atrial fibrillation (n=15). Measu-

rements were performed in ascending aorta, pulmonary trunc and superior vena cava. We quantified flow-velocity, stroke volume and regurgitant fraction. **Results:** In the phantom model the measured flow velocity was  $11,3 \pm 1,0 - 206,8 \pm 9,9 \frac{cm}{s}$ , the flow volume  $30,1 \pm 4,4 - 240,5 \pm 1,2 \frac{ml}{s}$ . Both realtime-sequences were in agreement with the segmented. In volunteers and patients with aortic regurgitation realtime-sequences agreed with the segmented. In patients with atrial fibrillation flow assessment using realtime-sequences was feasible. **Conclusion:** In a clinical setting and in comparison to segmented-sequences realtime-sequences provide reliable data. In patients with atrial fibrillation realtime-sequences provided valid and reproducible results. Realtime-sequences may become useful in the diagnostics and monitoring of heart diseases.

# 1. Einführung

## 1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

### 1.1.1 Klinische Anwendung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein nichtinvasives Verfahren zur umfassenden Untersuchung der Struktur und Funktion von Herz und Gefäßen. Die CMR bietet die Möglichkeit, durch die Wahl bestimmter technischer Parameter verschiedene Gewebekontraste zu erzeugen. Die Gesamtheit dieser Parameter wird als Sequenz bezeichnet. So kann beispielsweise mit einer Phasenkontrast-Sequenz die Geschwindigkeit des Blutflusses visualisiert werden [1] oder mit einer „steady-state free precession“ Sequenz die Herzfunktion ermittelt werden [2]. Ebenfalls ist es möglich mit dem gezielten Einsatz kontrastmittelverstärkter „spin-echo“ und „gradient-echo“ Sequenzen eine Myokarditis diagnostisch zu untermauern oder zurückzuweisen [3]. Entsprechend sind die Indikationen für eine CMR-Untersuchung sehr vielfältig. Sie reichen von Einsätzen in der Vitalitäts- und Ischämiediagnostik bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) über die Inflammationsdiagnostik bei einer Myokarditis oder einer Autoimmunkrankheit bis hin zu seltenen Diagnosen wie kardiale Tumoren. Einen Überblick verschafft eine Konsensempfehlung von 2012 seitens der Deutschen Röntgengesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie [4].

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren hat die CMR unabhängig von der jeweiligen Indikation Vorteile. Sie nutzt keine Röntgenstrahlung und ist daher bezüglich strahleninduzierter Spätfolgen unbedenklich. Zudem ist die Bildqualität nicht wie bei der Ultraschalluntersuchung durch Schallfenster begrenzt. Im Gegensatz zur Herzkatheteruntersuchung ist die CMR ein nicht-invasives Verfahren.

Nachteilig sind - je nach Indikation - eine tendenziell längere Untersuchungsdauer, die höheren Anschaffungskosten sowie die geringere Verfügbarkeit von MRTs. Des Weiteren können im Körper vorhandene Metalle Bildartefakte verursachen. Eine ausreichende Konstitution der Patienten für Atemmanöver ist aufgrund der Entwicklung schnellerer Sequenzen immer seltener notwendig. Kontraindikationen des MRTs sind v.a. nicht MRT-fähige Implantate (Schrittmacher, Prothesen)

und Klaustrophobie. Allerdings gibt es auch bei aktiven Implantaten in Einzelfällen Lösungen [5–7] und eine Klaustrophobie lässt sich häufig durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. eine Sedierung, coupieren. Bezüglich der KHK wurde jedoch bereits gezeigt, dass die CMR im Vergleich zur SPECT in Deutschland [8] sowie anderen Ländern [9, 10] insgesamt kosteneffektiver ist. Ausschlaggebend dafür sind u.a. Krankheitsprävalenz, unterschiedliche Teststärke der Verfahren, die Verfahrenskosten und deren Komplikationen [8].

### **1.1.2 Phasenkontrast-Sequenz als diagnostisches Werkzeug**

Mit der oben erwähnten Phasenkontrast (PC)- Sequenz kann ein Untersucher die Flussgeschwindigkeit und das Flussvolumen differenziert in vorwärts- und rückwärtsgerichtete Anteile eines Blutstroms quantifizieren [1, 11]. Die exakte Funktionsweise wird im „Physikalischen Hintergrund“ eingehend erklärt. Aus dieser Eigenschaft der PC-Sequenz ergeben sich eine Reihe klinischer Anwendungen in der Kardiologie.

Anhand dieser Flussmessungen in Aorta oder Truncus pulmonalis (TP) kann eine Insuffizienz der Aorten- bzw. Pulmonalklappe zuverlässig quantifiziert werden [12, 13]. Die PC-Sequenz unterliegt einer geringeren Intra- und Interobservervariabilität als die Echokardiografie, was insbesondere für Verlaufsbeurteilungen entscheidend sein kann [14]. Eine Untersuchung von Cawley et al. zeigte, dass bei der Betrachtung der Intraobservervariabilität die transthorakale Echokardiografie (TTE) bei Messung der Regurgitationsfraktion (RF) einen Variationskoeffizienten von 31,4% und die CMR einen Variationskoeffizienten von 3,3% hatte. Bei der Interobservervariabilität erreichte die TTE bei Betrachtung der RF einen Variationskoeffizienten von 51,6%, die CMR einen Variationskoeffizienten von 6,1% [14].

Grundsätzlich kann auch eine Aortenklappenstenose mit der PC-Sequenz untersucht werden [15]. Dabei kann über das Schlagvolumen (SV) und die Maximalflussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) des stenotischen Jets der transvalvuläre Druckgradient bestimmt werden. Eine Herausforderung besteht darin, dass für eine genaue Messung der  $V_{max}$  die Messebene senkrecht zum stenotischen Jet und nicht zum Gefäß stehen sollte [16]. Eine weitere Anwendung ist bei accelerierten Flüssen die Quantifizierung von Aortenisthmusstenosen [17, 18]. Allerdings tendieren PC-Sequenzen aufgrund von Signalverlusten dazu, bei turbulenten Flüssen mit hohen Flussgeschwindigkeiten diese in ihrer Größe zu unterschätzen und keine sichere Messung des SV und der  $V_{max}$  zu gewährleisten [19]. Zu diesen Signalverlusten kommt es durch Dephasierung der Kernspins innerhalb eines Voxels sowie Signalsättigung durch rezirkulierende und waagrecht zur Messebene gerichtete Flüsse (in-plane) [20]. Schnelle und turbulente Flüsse führen allerdings bei anderen bildgebenden Verfahren ebenso zu einer Messunsicherheit. So ist der Doppler-Ultraschall anfällig für Fehler, verursacht durch eine nicht-orthogonale Lage der Achsen von Schallkopf und dem zu messenden Fluss sowie durch das Flussprofil selbst [21].

Durch einen Vergleich der SV beider Herzkammern oder die direkte Messung des Shunts können mit Hilfe der PC-Sequenz Shuntquantifizierungen durchgeführt werden [22–25]. Bei atrialen Shunts zeigte die PC-Sequenz im Vergleich zur Katheteroxymetrie eine bessere Reproduzierbarkeit und korrelierte besser mit der Größe des Shunts [22].

Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass die Untersuchung von Flussmustern durch die PC-Sequenz hilfreich bei der Diagnostik von erhöhtem pulmonalem Gefäßwiderstand und diastolischer Funktion sein kann [26, 27]. Weitere mögliche Anwendungen von PC-Sequenzen sind die Untersuchung des koronararteriellen Blutflusses oder der myokardialen Kinetik [28]. Die Qualität der Messung des koronararteriellen Blutflusses ist vor allem durch die Größe der Koronararterien, deren gewundenen Verlauf sowie deren Bewegung im Laufe des Herzzyklus begrenzt.

Eine Anwendung von PC-Flussmessungen, die in mehreren aktuellen Publikationen diskutiert wird, ist 4D-Flow. Bei 4D-Flow werden Geschwindigkeiten im dreidimensionalen Raum kodiert. Das erlaubt die a posteriori-Berechnung des Blutflusses in allen drei räumlichen Dimensionen im Verlauf der Zeit (4D im Sinne von den 3-räumlichen Dimensionen plus zeitlicher Dimension) [29]. 4D-Flussmessungen ermöglichen die Untersuchung von komplexen Flussmustern und deren Veränderung sowohl bei Klappeninsuffizienzen [30] als auch bei Stenosen [31]. Die Bestimmung von Flussvolumen und –Geschwindigkeiten gelingt ebenfalls genauer im Vergleich zu den konventionellen Flussmessungen in einer Ebene (2D) [32]. 4D-Flow Anwendungen sind in der Datenakquise und Rekonstruktion derzeit noch zeitaufwändiger als 2D-Anwendungen [33]. Mehrere Methoden zur Beschleunigung bei 4D-Flow Aufnahmen, wie Compressed Sensing [34] oder ein Bayes-Ansatz [35] wurden bereits vorgeschlagen.

### **1.1.3 Herzrhythmusstörung als limitierender Faktor**

Die Schwäche der zurzeit etablierten segmentierten Methode (SEG) der PC-Sequenz liegt darin, dass über mehrere Herzschläge einzelne zeitliche Abschnitte des Herzzyklus gesammelt und zu einem einzelnen Herzschlag zusammengefügt werden. Dabei werden Daten interpoliert, sodass kurze hämodynamische Ereignisse u.U. nicht erfasst werden. Außerdem muss das Herz über ein EKG mit dem Scanner zeitlich abgestimmt werden, um jeden Abschnitt einem Teil des Herzzyklus zuordnen zu können, sog. Cardiac gating. Die Voraussetzung dafür ist ein rhythmisch schlagendes Herz. Ist dies nicht der Fall, können mit der segmentierten Methode (SEG) keine zuverlässig nutzbaren Messungen durchgeführt werden. Das heißt, dass bei Patienten mit bspw. einem Vorhofflimmern (VHF), die SEG nicht angewendet werden kann. Ein Ansatz, um diese Hürde zu meistern, sind Echtzeitsequenzen (RT, engl. „realtime“). Echtzeitsequenzen müssen letztendlich eine so schnelle Datenakquise erreichen, dass cardiac gating und Interpolation nicht mehr notwendig sind. Durch das Fehlen von cardiac gating und Interpolation können Echtzeitsequenzen auch bei Arrhythmien Flussmessungen vornehmen. Schnellere Sequenzen wie „fast spin echo“ oder „echo

planar imaging“ und Beschleunigungstechniken wie „parallel imaging“, die allein nicht in der Lage sind, Echtzeitmessungen zu realisieren, sind bereits in der klinischen Routine verankert [36, 37]. Es gab bereits Anstrengungen, diese vorhandenen Techniken modifiziert für Echtzeitmessungen zu verwenden. Bei einem Sinusrhythmus mit einzelnen Extrasystolen kann bereits eine Arrhythmiedetektion angewandt werden, bei der die Daten von auffällig langen oder kurzen Herzzyklen verworfen werden. Die Grenzwerte dafür müssen selbst gewählt werden. Die Untersuchungszeit kann durch dieses Verfahren erheblich verlängert werden [28, 38, 39].

Ein vielversprechender Ansatz, um konventionelle Sequenzen nochmals zu beschleunigen, ist Shared-Velocity-Encoding (SVE) [40]. Durch eine besondere Codierung ist SVE in der Lage, zusätzliche Bildinformationen zu rekonstruieren und damit die Geschwindigkeit der konventionellen Sequenzen zu verdoppeln. SVE Sequenzen könnten dadurch die bisherigen Limitationen der SEG Sequenz überwinden und das diagnostische Spektrum von PC-Sequenzen auf Patienten mit Arrhythmien erweitern. Nennenswert sind dabei die Quantifizierung einer Aortenklappeninsuffizienz (AI), eines Shuntvitiums oder der Arrhythmie selbst vor allem bei unzureichenden Schallfenstern. Zudem ist die Diagnostik von Klappenvitien häufig durch VHF erschwert [41, 42].

## **1.2 Aortenklappeninsuffizienz**

Diese Arbeit soll durch einen Sequenzvergleich ausschließlich die Grundlage für weitere Studien schaffen. Da sich die RT-Sequenz in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bestimmter Erkrankungen als nützlich erweisen könnte, soll die AI als eine dieser Erkrankungen hier beispielhaft skizziert werden.

Die AI ist eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Taschenklappe zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens (Ao Asz).

### **1.2.1 Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Ursachen der AI, sowohl der akuten als auch der chronischen, sind vielfältig. Die häufigste Ursache einer akuten AI bei nativen und prothetischen Herzklappen ist eine infektiöse Endokarditis. Bei einer natürlichen Aortenklappe kann eine Endokarditis durch Perforation der Taschen, Prolaps der Taschen durch Zerstörung des Aortenringes oder durch einen unvollständigen Klappenschluss aufgrund der infektiösen Besiedelung eine AI verursachen. Bei prothetischen Herzklappen kann die Endokarditis ebenfalls zu einem unvollständigen Klappenschluss führen. Weitere Mechanismen bei Endokarditis sind eine Zersetzung der prothetischen Klappe oder paravalvuläre Leckagen. Eine proximale Aortendissektion, eine Dysfunktion der prothetischen Klappe sowie eine iatrogene

Schädigung können ebenfalls Ursachen einer AI sein. Zu den selteneren Ursachen gehören stumpfe Traumata. [43]

Bei der akuten AI führt der plötzliche Rückfluss aus der Aorta zu einer drastisch erhöhten enddiastolischen Volumen- und Druckbelastung des linken Ventrikels (LV). Der LV, der durch den plötzlichen Eintritt der akuten AI nicht kompensatorisch dilatieren kann, ist trotz Frank-Starling-Mechanismus und reaktiver Tachykardie meistens nicht in der Lage, ein hohes SV und ein suffizientes Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten. Im schwersten Fall kann dies zu einem kardiogenen Schock führen. Zudem verstärkt sich die Symptomatik bei Patienten mit einem hypertrophen LV (bspw. durch arterielle Hypertonie). Nähert sich der enddiastolische Druck im LV dem diastolischen Druck in Aorta und Koronararterien an, verringert sich zusätzlich die subendokardiale Perfusion. Dies kann im Zusammenhang mit dem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens zu einer schweren kardialen Ischämie führen. [43]

Zu den wichtigsten Ursachen der chronischen AI im Erwachsenenalter gehören die aortoannuläre Ektasie durch Degeneration sowie als kongenitales Vitium die bikuspidale Aortenklappe [44, 45]. Weitere Ursachen sind andere angeborene Klappenvitien, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, infektiöse Endokarditiden, arterieller Hypertonus, myxomatöse Degeneration und das Marfan-Syndrom. Seltener Ursachen sind Lues, Osteogenesis imperfecta und das Ehlers-Danlos-Syndrom [46]. Außerdem wurde die AI im Zusammenhang mit Anorektika und Dopamin-Agonisten beschrieben [47,48]. Die genaue Ursache einer AI kann nicht immer sicher geklärt werden [49].

Durch die langsamere Krankheitsprogredienz bei der chronischen AI kann sich das Herz an die veränderte Hämodynamik anpassen und so den Zustand einer insuffizienten Aortenklappe durch verschiedene Mechanismen länger und besser kompensieren. Das erhöhte diastolische Volumen führt durch einen Zuwachs an Muskelfasern zu einer exzentrischen Hypertrophie des LV [50]. Der exzentrisch hypertrophe Ventrikel ist in der Lage größere SV bei physiologischer Sarkomerauslastung zu erzeugen [51]. Daher bleiben Ejektionsphasenparameter wie die Ejektionsfraktion (EF) und systolische Verkürzungsfraktion vorerst gleich [46]. Allerdings führen der vergrößerte Ventrikel und die erhöhte Nachlast zu einer erhöhten systolischen Druckbelastung des Ventrikels, was eine weitere Hypertrophie und im Verlauf eine schlechtere Pumpleistung zur Folge hat [50, 52]. Als mögliche Ursachen für die Progredienz der Erkrankung werden einerseits die Limitation der Kompensationsmechanismen diskutiert [53–55], andererseits kann es auch mit einer weiteren Verschlechterung der Ursache zusammenhängen (bspw. dilatierender Aortenwurzel) [56]. Entscheidend ist letztendlich eine Abnahme der EF unter einen physiologischen Wert in Ruhe [46], sodass sich eine Herzinsuffizienz entwickelt.

## 1.2.2 Klinik

Klinisch fällt ein Patient mit akuter AI durch Dyspnoe und hämodynamische Instabilität auf [57]. Trügerisch ist dabei, dass klassische körperliche Untersuchungsbefunde, wie der hohe systolische und niedrige diastolische Blutdruck oder typische Auskultationsbefunde, aufgrund der veränderten Pathophysiologie, anders oder weniger stark imponieren können als bei der chronischen AI [46].

Die chronische AI kann häufig schon anhand der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung diagnostiziert werden. Neben klassischen Herzinsuffizienzzeichen gibt es weitere spezifischere Symptome und Untersuchungsbefunde. Durch das hohe SV und die hohe RF kommt es zu einer Diskrepanz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Dies kann in der Inspektion durch pulsatorische Phänomene (sichtbare Pulsationen in Karotiden, pulssynchrones Kopfnicken und Pulsationen der Uvula, etc.), in der Palpation (Pulsus celer, durus, altus) und letztendlich bei der Blutdruckmessung auffallen. Zusätzlich kann ein verlagertes Herzspitzenstoß durch die exzentrische Hypertrophie palpirt werden. In der Auskultation sind drei Herzgeräusche beschrieben: Ein Decrescendogeräusch in der Diastole (hervorgerufen durch den Rückfluss aus der Aorta), ein dritter Herzton (Folge des erhöhten SV) und das Austin-Flint-Geräusch (erst bei schwerer AI) [58]. Die Auskultation ist spezifisch, aber wenig sensitiv [59]. Eine Quantifizierung verschiedener krankheitsbezogener Parameter, v.a. durch bildgebende Verfahren, ist allerdings zur Einschätzung der Schwere, des Verlaufs und des Therapiebedarfs unerlässlich [42, 46, 60].

## 1.2.3 Diagnostik

In der Akutsituation ist nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinien die transthorakale Echokardiografie (TTE) aufgrund der Verfügbarkeit und Geschwindigkeit das maßgebliche diagnostische Werkzeug, um Vorhandensein, Schweregrad und Ätiologie einer AI festzustellen [42]. Bei einer Aortendissektion als Ursache einer akuten AI kann ebenso eine transösophageale Echokardiografie (TEE) oder ein Kontrastmittel-CT eingesetzt werden [42, 61].

In der Diagnostik von Patienten mit chronischer AI ist die TTE nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinien das Mittel der ersten Wahl bei Diagnosestellung, Ursachenfindung, Graduierung und Verlaufsbeurteilung [42, 60]. Die TTE ist nach AHA/ACC-Leitlinien ebenso dazu geeignet, um den richtigen Zeitpunkt einer operativen Intervention zu bestimmen [42]. Die TEE kann nach den ESC-Leitlinien präoperativ eingesetzt werden, um die Aortenklappe sowie die Ao Asz zu bewerten, und sie ist bei einer Aortenklappenreparatur intraoperativ verpflichtend, um das Ergebnis zu bewerten und Risikopatienten zu identifizieren [60].

Die CMR ist nach AHA/ACC-Leitlinien zur Quantifizierung und Schweregradeinteilung bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer AI indiziert, wenn die Echokardiografie keine optimalen Bilder liefert. Außerdem kann sie angewandt werden, wenn es Unstimmigkeiten zwischen

der klinischen und echokardiografischen Schweregradeinteilung gibt. Die Schweregradeinteilung der AI durch die CMR korreliert dabei exzellent mit der Schweregradeinteilung durch TTE [12]. Zusätzlich hat die CMR eine geringe Variabilität in der Bewertung des Schweregrades bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen sowie eine geringere Intra- und Interobservervariabilität als die Echokardiografie, was die CMR u.U. für die Verlaufsbeurteilung prädestiniert [14, 62]. Nach den ESC-Leitlinien wird ebenfalls die CMR oder das Multi-Slice CT zur Ursachenfindung empfohlen, falls bereits durch TTE eine vergrößerte Aorta oder ein Marfan-Syndrom, insbesondere mit einer bikuspiden Aortenklappe, bekannt ist [60]. Dabei sind CMR und Multi-Slice CT ebenfalls zur Quantifizierung geeignet [63].

Eine Herzkatheteruntersuchung wird nach AHA/ACC-Leitlinien empfohlen, wenn die klinischen und die echokardiografischen Einschätzungen der AI nicht einstimmig sind und eine CMR Untersuchung nicht verfügbar ist oder Kontraindikationen bestehen [42].

Die entscheidenden hämodynamischen Parameter sind in den AHA/ACC-Leitlinien die Breite des Insuffizienzjets, die Breite der Vena contracta, die RF und das Regurgitationsvolumen, die effektive Klappenöffnungsfläche, die Ejektionsfraktion und das Ausmaß der linksventrikulären Dilatation [42].

#### **1.2.4 Verlauf**

Der Verlauf einer akuten AI ist schwierig zu generalisieren, da es eine Vielzahl von Einflussfaktoren gibt. Dazu gehören v.a. die Ursache (bspw. infektiöse Endokarditis oder Aortendissektion), die Zeit bis zur Intervention, u.U. die Komplexität der Operation, die Erfahrung des Operateurs, die Komplikationen und die Komorbidität des Patienten [57].

Bei dem Großteil der Patienten, die an chronischer AI leiden, verläuft die Erkrankung langsam progredient [42], in deren Verlauf das Herz Mechanismen entwickelt, um ein suffizientes Herzminutenvolumen aufrecht zu erhalten. In einer Langzeitstudie [64], die 104 asymptomatische Patienten mit AI und normaler linksventrikulärer Funktion über durchschnittlich 8 Jahre begleitete, entwickelten 19 Patienten Symptome, 4 eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion und 2 verstarben. Entsprechend erhielten 23 Patienten einen Aortenklappenersatz. Die Autoren der Studie betonten dabei die Prägnanz der Verlaufsbeobachtung mit nicht-invasiven Diagnoseverfahren, da etwa ein Viertel der Patienten (6 von 25) ein kardiales Ereignis ohne vorherige Symptome entwickelten.

Durch die Quantifizierung von SV und RF durch die RT-Flussmessung wäre es denkbar, bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen die AI zu diagnostizieren, deren Verlauf zu kontrollieren und damit den richtigen Zeitpunkt zur Intervention zu bestimmen, wenn Ultraschalluntersuchungen und herkömmliche segmentierte Flussmessungen keine eindeutigen Ergebnisse liefern. Dieser mögli-

che Nutzen für die AI müsste in weiteren Studien gezeigt werden. Das gilt ebenfalls für andere denkbare Erkrankungen und Anwendungen, wie etwa die Shuntquantifizierung bei Herzrhythmusstörungen oder die Quantifizierung einer Herzrhythmusstörung selbst, für die die AI hier nur beispielhaft steht.

## **1.3 Physikalischer Hintergrund**

Im Folgenden sollen die Grundlagen des MRTs, der Phasenkontrastflussmessung und der Echtzeit-Techniken dargestellt werden. Insbesondere werden die Vorzüge der neuen SVE-Echtzeittechnik im Vergleich zu der konventionellen Technik gezeigt.

### **1.3.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Grundlagen wurden mit dem Lehrbuch „Wie funktioniert MRI?“ 5. Auflage ausgearbeitet [65]. Das klinische MRT verwendet zur Bildgebung Protonen, die durch ein starkes Magnetfeld ausgerichtet und durch Hochfrequenzimpulse angeregt werden. Die Spins (Drehung der Protonen um die eigene Achse) präzedieren („pendeln“) im Magnetfeld um die Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld. Diese Präzessionsbewegung hat eine spezifische Frequenz (gen. Larmorfrequenz), die abhängig vom gemessenen Element und der Flussdichte des Magnetfeldes ist. Hochfrequenzimpulse können nur die Protonen anregen, deren Larmorfrequenz der eigenen Frequenz entspricht. Die angeregten Protonen erzeugen das MR-Signal.

Das MR-Signal zerfällt allerdings nach kurzer Zeit aufgrund der T1- und T2-Relaxation. Die T1-Relaxation beruht darauf, dass die Spins nach der Anregung ihre Energie (und damit die Energie des MR-Signals) an die Umgebung abgeben. Die T2-Relaxation resultiert aus dem Verlust der sog. Phasenkohärenz: Die Spins präzedieren in angeregtem Zustand weiter um die Ausrichtung der Protonen. Ist dabei ein Spin einem anderen Spin in der Präzessionsbewegung um einen bestimmten Winkel voraus, wird dieser Winkel Phase genannt. Direkt nach dem Hochfrequenzimpuls präzessieren alle Spins ohne einen Winkelunterschied. Die Spins sind phasenkohärent. Die Phasenkohärenz nimmt durch Wechselwirkungen der Spins und die Inhomogenität des Magnetfeldes schnell ab. Dadurch heben sich die einzelnen MR-Signale der Protonen gegenseitig auf.

Ein Gewebe wird i.d.R. mehrmals nacheinander angeregt. Die Zeit zwischen den Anregungen nennt man Repetitionszeit (TR). Die Wahl der TR hat einen Einfluss darauf, welches Gewebe signalintensiv dargestellt wird. Hat ein Gewebe beispielsweise eine kurze T1-Relaxation, kann es mit einer schnellen TR häufiger angeregt werden und mehr Signal abgeben. Wird die TR hingegen lang gewählt sind alle Gewebe (auch die mit langer T1-Relaxation) anregbar und es entstehen keine Unterschiede in der Signalabgabe. Eine Sequenz mit kurzer TR ist stark „T1-gewichtet“.

Die Zeit, die zwischen Anregung und Messung des MR-Signals liegt, wird Echozeit (TE) genannt. Eine kurze TE sorgt dafür, dass Gewebe, egal ob sie eine lange oder kurze T2-Relaxation besitzen, relativ viel Signal abgeben. Ist die TE länger gewählt, haben Gewebe, die ihr Signal schneller verlieren (kurze T2-Relaxation), bereits eine deutlich geringere Signalintensität im Vergleich zu Geweben, die ihr Signal langsamer verlieren (lange T2-Relaxation). Auf diese Weise entsteht ein Kontrast zwischen den Geweben. Eine Sequenz mit langer TE ist stark „T2-Gewichtet“.

Die Ortskodierung im MRT beruht darauf, dass die Larmorfrequenz abhängig von der Flussdichte des Magnetfeldes ist und ein Spin nur mit einem Hochfrequenzimpuls angeregt werden kann, dessen Frequenz der eigenen Larmorfrequenz entspricht. Um nun selektiv einen Bereich darzustellen, werden zusätzlich zum Magnetfeld des MRTs weitere Gradienten (ebenfalls Magnetfelder) auf komplexe Weise zugeschaltet. Die Gradienten haben eine abnehmende bzw. zunehmende Flussdichte entlang der menschlichen Körperachsen. Das hat zur Folge, dass bspw. entlang der Longitudinalachse eines Menschen die Flussdichte des Magnetfeldes von kranial nach kaudal abnimmt und so nur ein Bereich mit einem Hochfrequenzimpuls angeregt werden kann. Die Höhe der Bildgebung auf der Longitudinalachse, die „Schicht“, wird entsprechend des Gradienten durch die Frequenz des Hochfrequenzimpulses bestimmt. Die Höhe der Sagittalachse, die „Zeile“, wird durch die Phasenkodierung bestimmt. Dazu wird kurz nach einer Anregung ein Gradient (genannt Phasengradient) hinzu geschaltet, dessen Stärke sich von ventral nach dorsal verändert. Durch den Phasengradienten präzedieren die Spins von ventral nach dorsal unterschiedlich schnell, sodass nach Abschalten desselben ein Unterschied der Phasen vorhanden ist (vgl. Phasenkohärenz). Diese Phasenverschiebung wird zur Identifizierung der Zeile genutzt. Die Höhe der Transversalachse, die „Spalte“, wird durch die Frequenzkodierung bestimmt. Dazu wird vor der Messung des MR-Signals ein Gradient (gen. Frequenzgradient) entlang der Transversalachse gelegt. Dies bewirkt ebenfalls eine Zunahme der Präzessionsgeschwindigkeit entlang der Transversalachse. Dadurch entsteht ein Frequenzspektrum im MR-Signal, bei dem jede Zeile frequenzkodiert ist.

Mit einer Fouriertransformation (FT) kann jede Frequenz innerhalb des MR-Signals bestimmt werden. Die Frequenz ist zuerst die Angabe über die Höhe des Signals auf der Transversalachse. Um die Höhe des Signals auf der Sagittalachse eindeutig festzustellen, muss die Messung mehrmals wiederholt werden. Bei jeder Messwiederholung wird zur Phasenkodierung ein unterschiedlich starkes Gradientenfeld verwendet. Aus dem Zusammenhang von Flussdichte des Gradientenfeldes und Frequenzspektrum lässt sich mit einer weiteren FT das Volumenelement (Voxel) eindeutig ermitteln. Die Durchführung der zwei FTs heißt 2D FT-Rekonstruktion.

Die Signaldaten werden im K-Raum gesammelt. Der K-Raum ist der mathematische Raum der Wellenvektoren. Im K-Raum sind die Frequenzrichtungen horizontal ( $K_x$ ) und die Phasenrichtungen vertikal ( $K_y$ ) ausgerichtet. Klassischerweise entspricht jede Zeile einer Messung und aus dem K-Raum wird mit einer 2D FT-Rekonstruktion ein Bild gewonnen.

### 1.3.2 Prinzip der Phasenkontrast-Flussmessung

Auch die Prinzipien der Phasenkontrast-Flussmessung wurden mit dem Lehrbuch „Wie funktioniert MRI?“ 5. Auflage ausgearbeitet [65]. Bei der PC-Flussmessung wird ein zusätzlicher Gradient zur Geschwindigkeitskodierung genutzt. Dieser Gradient hat zeitlich versetzt einen positiven und einen negativen Anteil. Die Anteile gleichen sich in Flussdichte und Dauer. Ist ein Spin während der gesamten Zeit des Gradienten stationär, erfährt er keine Phasenverschiebung (die Geschwindigkeitsveränderung der Präzession gleicht sich durch die gleichstarken Anteile des Gradienten aus). Hat sich ein Spin zwischen dem Umschalten des Gradienten bewegt, gleichen sich die positive und die negative Präzessionsbeschleunigung der Spins nicht mehr aus, da an der neuen Position eine andere Flussdichte auf die Präzession des Spins einwirkt. So entsteht zwischen bewegten und unbewegten Spins eine Phasenverschiebung und die gemessenen Daten sind damit geschwindigkeitskodiert ( $K_c$ ).

Zur Flussmessung muss nun ein weiteres Referenzbild ohne den zusätzlichen Gradienten aufgenommen werden ( $K_0$ ). Aus der Subtraktion des Referenzbildes von dem geschwindigkeitskodierten Bild ( $K_c - K_0$ ) erhält man eine „velocity map“. Die velocity map spiegelt somit die gemessenen Phasenkontraste, die proportional zur Geschwindigkeit der Spins sind, wider. Dabei besitzen stationäre Spins keinen Phasenkontrast, bewegte Spins hingegen einen Phasenkontrast, der proportional zur Geschwindigkeit ist.

Vor der Messung muss der Messbereich mit einem Parameter skaliert werden (velocity encoding, VENC). Der VENC repräsentiert den nominellen Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Phasenverschiebung und sollte den zu erwartenden Geschwindigkeiten angepasst werden. Wird der VENC zu groß gewählt, verstärkt sich das Rauschen und die Messung wird unpräzise. Wird der VENC zu klein gewählt, kommt es zum Aliasing. Beim Aliasing wird ein zu großer Phasenvorsprung (über  $180^\circ$ ) als negative Bewegung interpretiert. Ein Phasenvorsprung von  $190^\circ$  würde als Rückstand von  $-170^\circ$ , somit als negative Geschwindigkeit, interpretiert werden.

Einer Erweiterung dieser Methode, die für 3D-Phasenkontrastmessungen vorgestellt wurde, wendet einen bipolaren Gradienten an. Dabei entstehen zwei Datensätze, die positiv und negativ, d.h. in entgegengesetzte Richtungen kodiert sind:  $k_+$  und  $k_-$ . Die entstehende Folge von Datensatzpaaren,  $[k_+; k_-]_1$ ,  $[k_+; k_-]_2$ ,  $[k_+; k_-]_3$  usw. ergeben eine velocity map. Diese ist ebenfalls eine direkte Messung der Geschwindigkeit, solange die Phasenverschiebung kleiner als  $90^\circ$  ist [66, 67]. Diese Technik wird two-sided-encoding genannt gegenüber dem zuvor dargestellten one-sided-encoding.

Die Vorteile der PC-Flussmessung liegen in der hohen Empfindlichkeit und einem guten Gefäß-Gewebe-Kontrast schon bei geringen Flussgeschwindigkeiten. Nachteilig sind hingegen die zeitaufwändigere Bildrekonstruktion sowie die verlängerte Messzeit durch die zweifache Bildakquisition. Außerdem ist die Flussmessung nur entlang des Gradienten, also entlang einer Achse, empfindlich. Andere Techniken zur Flussmessung, z.B. die Time-of-Flight-Angiographie, beruhen u.a.

auf Vorsättigung und Messungen in verschiedenen Schichten.

### 1.3.3 Echtzeit-Technik

Cardiac gating ermöglicht es, gemessene Signale jeweils einem Zeitpunkt des Herzzyklus zuzuordnen. Das ist sinnvoll, wenn der K-Raum segmentiert wird. Anstatt mit einem, wird der K-Raum nun durch mehrere Messintervalle über mehrere Herzschläge gefüllt. Es wird jedes Mal ein Teil der Herzbewegung aufgenommen, die durch das cardiac gating zeitlich zugeordnet werden kann. Aus den gewonnenen Daten kann ein zusammenhängender Herzzyklus errechnet werden, wobei dieser Herzzyklus teilweise interpoliert wird. Eine Voraussetzung ist, dass sich das Herzgewebe nach gleicher Zeit am möglichst gleichen Ort wie im vorherigen Zyklus befindet. Das Herz muss dazu rhythmisch schlagen. Wenn dies nicht der Fall ist, werden aufeinanderfolgende Segmente des K-Raumes mit unterschiedlichen und nicht aufeinanderfolgenden Intervallen des Herzzyklus gefüllt. Herzrhythmusstörungen fallen damit aus dem Spektrum des cardiac gating heraus. Wenn Sequenzen so stark beschleunigt werden, dass Bildartefakte durch Bewegungen des Herzens nicht mehr auftreten, wird cardiac gating redundant, und das Anwendungsspektrum erweitert sich auf arrhythmische Herzzyklen.

Zur Echtzeit-Bildgebung werden i.d.R. bereits schnelle Messsequenzen (hohe zeitliche Auflösung) wie die Gradientenecho-Sequenz (GRE) bzw. Modifikationen derer wie „EPI“ oder „FLASH“ benutzt.

Bei einer GRE-Sequenz werden die Gradienten zur Erzeugung eines MR-Signals genutzt. Dazu wird nach dem HF-Impuls und dem Phasengradienten der Frequenzgradient zuerst mit negativer, anschließend mit positiver Polarität zugeschaltet. Damit bewirkt der Frequenzgradient erst eine schnelle Dephasierung und direkt darauf eine Rephasierung. Dadurch wird ein Echo induziert, was dem MR-Signal entspricht. Durch die schnelle De- und Rephasierung können sehr kleine TR erreicht werden. Bei Sequenzen mit sehr kurzen TR (bis zu  $2ms$ ) muss das MR-Signal der vorherigen Anregung durch zusätzliche Gradienten- oder Hochfrequenzimpulse zerstört werden. Dieser Vorgang wird Spoiling genannt. Die Wichtung hängt dabei von der TE ab. Bei einer möglichst kurzen TE erhält man eine T1-Wichtung, bei einer höheren TE eine T2-Wichtung.

Schnelle GRE-Sequenzen erreichen vor allem durch schnelleres Umschalten der Sequenz bessere Akquisitionszeiten. Dabei werden mathematische Verfahren wie die unvollständige K-Raum Abtastung (Fractional Echo, Partial Fourier) genutzt. Schnelle gespoilte Sequenzen verwenden dabei meist Flip Angle  $< 45^\circ$ .

Echoplanare-Sequenzen (EPI) beruhen auf GRE-Sequenzen. Dabei wird der Frequenzgradient häufiger umgeschaltet. So entstehen mehrere Echos, die das MR-Signal darstellen. Das Auftreten mehrerer Echos wird als Echo Train bezeichnet. Die Anzahl der Echos wird mit der Echo

Train Length (ETL) angegeben. EPI-Sequenzen sind sehr schnelle Sequenzen, die in Verbindung mit anderen Techniken geradezu ein „Filmen“ des Gewebes erlauben. Das schnelle Umschalten der Gradienten bewirkt allerdings eine zusätzliche Magnetfeldinhomogenität, die das MR-Bild verzerren.

SVE ist ein Ansatz, der bei dem two-sided encoding angewandt wird. SVE nutzt zusätzlich zu den ursprünglichen Datensatzpaaren  $[k_+; k_-]_{1,2,3\dots}$  den positiven Datensatz eines jeweils folgenden Datensatzpaares mit dem negativen Datensatz des vorherigen Datensatzpaares als Referenz. Also  $[k_+]_2$  mit  $[k_-]_1$  und  $[k_+]_3$  mit  $[k_-]_2$  usw. Dadurch rekonstruiert SVE neue zeitliche Phasen. Obwohl diese zeitlichen Phasen Geschwindigkeitsinformationen mit den benachbarten zeitlichen Phasen teilen, enthalten sie trotzdem auch eigene einzigartige Daten. Die Daten stellen eine Geschwindigkeitsmessung zwischen den zeitlichen Phasen der ursprünglichen Datensatzpaare dar. SVE verdoppelt dadurch die zeitliche Auflösung [40]. Da SVE einen gesamten K-Raum auswertet, werden keine Daten interpoliert.

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der Studie ist es, Shared-Velocity-Encoding-Phasenkontrast-Echtzeitsequenzen mit der konventionellen segmentierten Methode zu vergleichen. Dies wurde in vitro mit einem Flussphantom und in vivo an gesunden und erkrankten Probanden untersucht (die erkrankten Probanden werden im Folgenden Patienten genannt). Außerdem soll die Durchführbarkeit der neuen Sequenzen bei an Vorhofflimmern erkrankten Probanden gezeigt werden. Die Hypothese der Studie lautet: Die Messwerte der Shared-Velocity-Encoding-Phasenkontrast-Echtzeitsequenzen stimmen mit den Messwerten der konventionellen segmentierten Methode überein.

## 2. Methoden

Für die Studie wurden sowohl in vitro als auch in vivo Messungen durchgeführt. Gemessen wurde in einem 1,5 T System (MAGNETOM Avanto, Siemens AG Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit einer 12 Kanal Phased-Array Spule.

### 2.1 Phasenkontrast-Sequenzen

Die Flussmessungen wurden mit zwei verschiedenen RT-EPI-PC-Sequenzen ausgeführt und mit Hilfe von SVE codiert. Außerdem wurde Temporal Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition (TGRAPPA) mit einem Beschleunigungsfaktor von 3 angewandt, um die Bildakquisition weiter zu beschleunigen. Dies ergab insgesamt eine zeitliche Auflösung von  $39,7ms$ . Ein  $30^\circ$  rapid binomial water excitation Puls in Verbindung mit einem EPI readout verringerte fat off-resonance Artefakte. Die beiden RT-Sequenzen (RT1, RT2) unterschieden sich in verschiedenen Parametern, unter anderem TR, TE, ETL und der räumlichen Basisauflösung.

Als Vergleich wurde eine SEG-GRE-PC-Sequenz angewandt, die mittels EKG getriggert wurde (cardiac gating). Es wurden 5 K-Raum-Zeilen pro Segment gefüllt, was in einer zeitlichen Auflösung von  $47,7ms$  resultierte. Die Flussgeschwindigkeit wurde orthogonal zur Schnittebene kodiert. Alle Spezifika der Sequenzen sind in Tabelle 1 einsehbar.

### 2.2 In vitro Methodik

Die Vergleichbarkeit der Sequenzen sollte zuerst in einer kontrollierbaren und reproduzierbaren Umgebung, die keiner biologischen Variabilität unterliegt, gezeigt werden. Dazu wurde der Blutfluss in einem Aortenbulbus durch ein Flussphantom nachgebildet und gemessen.

### 2.2.1 Flussphantom

Das Flussphantom [68, 69] besteht aus einer Pumpe, einem Reservetank und einem flexiblen Schlauchsystem, die zusammen einen Kreislauf von etwa 11m Länge bilden. Die Pumpe ist über einen Drehzahlsteller stufenlos regelbar und erzeugt einen kontinuierlichen Fluss. In dieser Konstellation erbringt die Pumpe eine maximale Förderleistung von ca.  $306 \frac{ml}{s}$ . Zu dem Schlauchsystem gehört ein Plexiglaskolben, dessen Hohlraum den menschlichen Aortenbulbus nachahmt (Abb. 1).

Am Einlass des Kolbens befindet sich eine Vorrichtung, um Stenosen oder künstliche Klappen einzusetzen. Die drei verwendeten Stenosen haben jeweils eine Öffnungsfläche von  $0,6cm^2$ ,  $1,3cm^2$  und  $2,0cm^2$ . Die Öffnungsform der engsten Stenose ist sternförmig und die größeren nähern sich immer mehr einem gleichschenkeligen Dreieck an (Abb. 2). Damit sollen die Formen von tatsächlichen Stenosen (hochgradig bis gering) leicht idealisiert imitiert werden.

Um der Viskosität des Blutes gerecht zu werden, wurde das Phantom mit einem Gemisch aus 60% Leitungswasser und 40% Glycerin gefüllt. Dabei ist anzumerken, dass es sich bei dem Glycerin-Wassergemisch um eine Newtonsche Flüssigkeit handelt, während Blut eine Nicht-Newtonsche Flüssigkeit ist. Trotzdem ist anzunehmen, dass das gemessene Flussvolumen und die Flussgeschwindigkeit davon unbeeinträchtigt oder für jede Messart gleichermaßen verändert sind [68].

### 2.2.2 Aufbau und Durchführung

Während die Pumpe selbst im Kontrollraum stand, war der Plexiglaskolben im magnetischen Isozentrum des MRTs positioniert (schematische Darstellung in Abb. 3).

Für die Messungen wurde der VENC auf  $500cm/s$ , festgelegt um Aliasing unter allen Testbedingungen zu vermeiden. Die Herzfrequenz für die SEG PC-Messung wurde mit 60 Schlägen pro Minute simuliert. Es wurde jeweils in einer Ebene  $65mm$  vor und  $25mm$  hinter der Stenose gemessen. Für alle 3 Stenosen wurde das Messprotokoll mit 3 verschiedenen Leistungen (20, 50 und 100% der Maximalleistung der Pumpe) und 3 Messungen durchgeführt. In Abbildung 4 und 5 ist beispielhaft eine SEG Messung dargestellt sowie die Lokalisation der Messungen vor und hinter der Stenose.

### 2.2.3 Auswertung

Die Messungen wurden mit Hilfe von cvi42 (Version 4.1.5, adaptiert, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) ausgewertet. Dabei wurden die regions of interest (ROI(s); Fläche,

in der Flussvolumen und Flussgeschwindigkeit gemessen wird) im Magnitudenfenster dem Lumen des Phantoms entsprechend gezeichnet (s. Abb. 4). Die Hintergrundphasenverzerrung wurde über die Backgroundphase-Correction Option des Programms und der entsprechenden Serie evaluiert. Das Flussvolumen wurde zeitlich gemittelt und in  $\frac{ml}{s}$  bestimmt. Die Maximalgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) wurde sowohl räumlich als auch zeitlich gemittelt und in der Einheit  $\frac{cm}{s}$  angegeben. Das räumliche Mittel der  $V_{max}$  wurde über ein quadratisches Pixelfeld festgelegt. Dabei wurden für die SEG Messungen  $3 \times 3$  Pixel gewählt und für die beiden RT-Messungen  $2 \times 2$ . Dies wurde so gewählt, um die geringere Auflösung der RT-Sequenzen auszugleichen. So ergibt sich bei dieser Pixelwahl eine Mittelungsfläche für die SEG Sequenz von  $31,68mm^2$ , für die RT1 eine von  $33,32mm^2$  und die RT2 eine von  $24,12mm^2$ . Zeitlich wurde die durchschnittliche  $V_{max}$  bestimmt, indem aus allen Messwerten einer Serie das arithmetische Mittel errechnet wurde.

## 2.3 In vivo Methodik

### 2.3.1 Wahl des Probanden- und Patientenkollektivs

Da die Vergleichbarkeit der Techniken umfassend gezeigt werden sollte, wurden die Sequenzen auf ein breites Spektrum an Flussgeschwindigkeiten und -volumina sowie verschiedenen Flussmodalitäten (akzeleriert, dezeleriert, rhythmisch, arrhythmisch) angewandt. Hierfür wurden Messungen bei Probanden und Patienten an Ao Asz, TP und Vena Cava superior (VCS) durchgeführt. Die Methodik wurde aus Traber et al. [70] modifiziert übernommen.

Die Studienteilnehmer wurden wie folgt eingeteilt und untersucht:

1. Probanden, bei denen wir Messungen mit der SEG und den RT Sequenzen in Ao Asz, TP sowie VCS durchführten.
2. Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe und SR, bei denen wir Messungen mit der SEG und den RT Sequenzen in der Ao Asz durchführten.
3. Patienten mit VHF, bei denen bei denen wir ausschließlich Messungen mit den RT Sequenzen durchführten.

Zur Bewertung der Variabilität und Reproduzierbarkeit wurden in jeder Gruppe Messungen wiederholt.

Da der Fluss in der VCS weder einem SV eines Ventrikels entspricht noch eine echte Regurgitation durch eine Klappe stattfindet, werden im Folgenden die Begriffe Vorwärtsfluss und Rückwärtsfluss für die VCS verwendet. Dabei ist der Vorwärtsfluss der Fluss in Richtung Herz, der Rückwärtsfluss beschreibt den Fluss vom Herzen weg.

Die Teilnehmer der Studie wurden konsekutiv aufgenommen, eingeteilt und untersucht. Bei Vorliegen einer Klappenerkrankung wurde diese nach den derzeitigen ACC/AHA Kriterien klassifiziert [42]. Die Ausschlusskriterien beschränkten sich auf die MRT-spezifischen Kontraindikationen. Patienten mit Koronarstents und/oder biologischen Klappenprothesen wurden mit eingeschlossen.

### 2.3.2 Durchführung der Messungen

Bei der MRT-Untersuchung wurde ein Protokoll befolgt, das die folgenden Schritte umfasste:

1. Eine localizer-Sequenz zur Planung der Ebenen
2. Eine cine-imaging-Sequenz (balanced steady-state free precession mit einer zeitlichen Auflösung von  $34,7ms$ , TE von  $1,2ms$ , einer Voxelgröße  $1,8mm \times 1,8mm \times 6mm$  und 30 Phasen) wurde für einen Zwei-, Drei- und Vier-Kammer-Blick nach Myerson verwendet, um die Ventrikelfunktion und die Klappenöffnungsfläche zu beurteilen.
3. Die PC-Flussmessungen

In der CMR hängt die Messgenauigkeit von einer exakten Positionierung im Isozentrum des MRT-Magnetfeldes ab [71]. Um zum Beispiel für Verlaufsuntersuchungen eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, muss die Schichtpositionierung eindeutig definiert sein. Entscheidend ist die Verwendung von Landmarks. So empfiehlt man z.B. für die Quantifizierung der RF einer Aortenklappe, die Messebene in dem sinutubulären Übergang zu positionieren [71].

Für die PC-Flussmessung in der Ao Asz wurde eine Double-angled-approach Methode nach Myerson [72], ausgehend vom Drei-Kammer-Blick, genutzt. Gemessen wurde am sinutubulären Übergang. Bei dem Truncus pulmonalis wurde ebenfalls eine Double-angled-approach Methode, ausgehend von einer localizer Aufnahme in Sagittalebene, verwendet, die den Truncus pulmonalis selber sowie den Ausflusstrakt des rechten Ventrikels zeigt. Die Ebene wurde  $20mm$  hinter der Pulmonal-klappe orthogonal zum Verlauf des Gefäßes gelegt. Zur Quantifizierung des Flusses in der Vena cava superior wurde in einer Transversalebene über der rechten Pulmonalarterie gemessen. Abbildungen 6, 7 und 8 zeigen Planung und Schnittebene einer Messung in Ao Asz, TP und VCS. In Abbildung 9 sind Messungen der Ao Asz mit allen drei Sequenzen vergleichend dargestellt.

Mit der SEG Sequenz wurde jeweils ein Herzschlag als cine-image quantifiziert. Für die RT-Sequenzen wurde eine Akquisitionszeit von  $12s$  festgelegt. Alle Aufnahmen wurden unter Atemstillstand erzeugt.

### 2.3.3 Auswertung

Die Messungen wurden ebenfalls mit Hilfe von cvi42 (Version 4.1.5, adaptiert, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) ausgewertet. Die ROIs wurden in einem Bild der Serie im Magnitudenfenster dem Gefäßlumen gemäß konturiert und automatisch auf die restlichen Bilder der Serie übertragen. Dann wurde jedes Bild der Serie überprüft und das ROI, wenn nötig, angepasst. Bei der SEG wurden das SV, die RF und die Vmax festgestellt. Bei den RT-Sequenzen wurden (da mehrere Herzschläge quantifiziert wurden) das mittlere SV, die mittlere RF, und die mittlere Vmax sowie das größte und kleinste SV und die höchste und niedrigste Vmax erfasst. Außerdem wurden die Anzahl der gemessenen Herzschläge sowie evtl. Kommentare zu den Aufnahmen notiert.

## 2.4 Statistische Analysen

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corporation, Armonk, United States of America, Version 21) durchgeführt. Die Daten wurden durch den Kolmogorow-Smirnow-Test auf eine Normalverteilung hin überprüft. Eine Korrelationsanalyse wurde visuell mit Streudiagrammen und rechnerisch nach Pearson sowie mit dem Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten (ICC) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  gewählt. Weiterhin wurde eine Bland-Altman-Analyse als Diagramm angefertigt. Dieses Diagramm kann eingesetzt werden, um visuell ein neues Messverfahren mit einem Goldstandard zu vergleichen [73, 74]. Bei den Bland-Altman-Diagrammen wurden die Werte der SEG Flussmessung als Referenzwerte definiert. Bei den zutreffenden Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der Bias mit den unteren und oberen Übereinstimmungsgrenzen (LoA) angegeben. Es wurden mehrere Vergleichsmethoden gewählt, da jede Methode gewisse Schwächen aufweist: Ein Korrelationskoeffizient untersucht, ob Messwerte voneinander unabhängig sind. Bei einem Vergleich von Messverfahren, die dasselbe messen, ist daher zwingend eine Korrelation vorhanden, ohne dass übereinstimmende Ergebnisse geliefert werden müssen. Außerdem ist der Korrelationskoeffizient abhängig von der Stichprobe (höhere Spannweite der Stichproben führt zu höherer Korrelation) [75]. Der ICC bewertet die Übereinstimmung von zwei oder mehreren Beurteilern (in diesem Falle Sequenzen). Allerdings nimmt der ICC trotz hoher Übereinstimmung kleinere Werte an, wenn die Streuung zwischen den Messmethoden klein, die Streuung innerhalb einer Messmethode im Verhältnis jedoch groß ist [75]. Das Bland-Altman-Diagramm untersucht die Übereinstimmung von Messmethoden anhand der durchschnittlichen Differenz der gelieferten Messwerte (Verzerrung) und anhand der Streuung der Differenz einzelner Messwertpaare. Dabei wird der Mittelwert eines Messwertepaares als bestmögliche Schätzung des unbekanntes wahren Wertes benutzt. Ist mindestens eines der beiden Messverfahren von Messfehlern behaftet, weist das Bland-Altman-Diagramm eine falsch hohe Übereinstimmung aus [75]. Anhand der Übereinstimmung der Messverfahren bzw. deren

Diskrepanz muss schließlich klinisch bewertet werden, ob das untersuchte neue Messverfahren sinnvoll zum Einsatz kommen könnte.

## 3. Ergebnisse

Ein Teil der Daten, maßgeblich alle Daten der SEG und der RT1, wurden bereits von Traber et al. [70] publiziert.

### 3.1 In vitro Ergebnisse

Insgesamt wurden an dem Phantom 162 Messungen gemäß der Methode im MRT durchgeführt (jeweils eine Messung vor und hinter der Stenose, drei verschiedenen Stenostypen, drei Leistungsniveaus, drei Messungen pro Sequenz und drei Sequenzen). Alle Messwerte wurden entsprechend der Methode ausgewertet und sind im Folgenden dargestellt.

#### 3.1.1 Flussgeschwindigkeit

Alle gemessenen Geschwindigkeiten befanden sich im Bereich von  $11,3 \pm 1,0 - 206,8 \pm 9,9 \frac{cm}{s}$  (SEG).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab für die RT1 im Vergleich mit der SEG Sequenz einen Koeffizienten von 0,995. Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,0005$  zweiseitig signifikant. Der ICC-Koeffizient liegt ebenfalls bei 0,995 mit einer Signifikanz von  $p < 0,0005$ . Die Berechnung des Bland-Altman-Diagramms ergab einen Bias von  $-1,83$  mit LoA bei  $-16,14$  und  $12,48$ . Im Bland-Altman-Diagramm stimmen die Messwerte der Methoden im Bereich  $< 100 \frac{cm}{s}$  überein; in Messbereichen ab  $150 \frac{cm}{s}$  gibt es eine größere Streuung, wobei 4 Messungen außerhalb der LoA liegen (Abb. 11).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab für die RT2 im Vergleich mit der SEG Sequenz einen Koeffizienten von 0,996. Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,0005$  zweiseitig signifikant. Der ICC-Koeffizient liegt bei 0,997 mit einer Signifikanz von  $p < 0,0005$ . Die Berechnung des Bland-Altman-Diagramms ergab einen Bias von  $2,59$  mit LoA bei  $-8,03$  und  $13,21$ . Im Bland-Altman-Diagramm liegen 3 Werte außerhalb der LoA, eine Messung bei  $100 \frac{cm}{s}$  und zwei weitere bei  $200 \frac{cm}{s}$  (Abb. 11).

### 3.1.2 Flussvolumen

Alle gemessenen Flussvolumina befanden sich im Bereich von  $30,1 \pm 4,4 - 240,5 \pm 1,2 \frac{ml}{s}$  (SEG).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab für die RT1 im Vergleich mit der SEG einen Koeffizienten von 0,982. Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,0005$  zweiseitig. Der ICC-Koeffizient liegt ebenfalls bei 0,985 mit einer Signifikanz von  $p < 0,0005$ . Die Berechnung des Bland-Altman-Diagramms ergab einen Bias von 11,76 mit LoA bei -15,5 und 39,02. Im Bland-Altman-Diagramm fällt eine gleichmäßige Streuung über alle Flussvolumina auf. Zwei Messungen liegen bei etwa  $200 \frac{ml}{s}$  außerhalb der LoA (Abb. 12).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab für die RT2 im Vergleich mit der SEG Sequenz einen Koeffizienten von 0,971. Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,0005$  zweiseitig signifikant. Der ICC-Koeffizient liegt ebenfalls bei 0,985 mit einer Signifikanz von  $p < 0,0005$ . Die Berechnung des Bland-Altman-Diagramms ergab einen Bias von 1,39 mit LoA bei -33,15 und 35,15. Auch hier ist eine gleichmäßige Streuung über alle Flussvolumina gegeben. Bei ca.  $150 \frac{ml}{s}$  liegen zwei Messungen außerhalb der LoA (Abb. 12). Ebenfalls fällt auf, dass der Bias 8,5-mal kleiner ist als bei der RT1 (Bias der RT1: 11,76 vs. RT2: 1,39; s. Tab. 2).

Die Evaluation der Hintergrundphasenverzerrung veränderte die Messergebnisse der In vitro Messungen nicht signifikant. In Tabelle 2 sind alle In vitro Ergebnisse detailliert dargestellt.

## 3.2 In vivo Ergebnisse

Es wurden nacheinander 132 Probanden und Patienten in die Studie eingeschlossen. Zwei Patienten wurden aufgrund technischer Fehler ausgeschlossen, die nicht mit den Sequenzen verbunden waren. Bei einem Patienten mit AS (KÖF  $1,7 cm^2$ ) versagte die RT-Aufnahme. Insgesamt wurden die Messdaten von 129 Patienten und Probanden ausgewertet (Tab. 3 enthält eine Auflistung der biometrischen Daten derselben).

### 3.2.1 Probanden

Bei 59 Probanden wurden erfolgreich 177 Messungen in der Ao Asz, 157 im TP und 101 in der VCS durchgeführt. Die gemessenen Vmax und SV respektive Vorwärtsfluss (SEG) befanden sich im Bereich von:

- Ao Asz:  $63,8 - 222,7 \frac{cm}{s} (121,9 \pm 24 \frac{cm}{s})$ ,  $27,9 - 146,5 ml (82,2 \pm 21,1 ml)$
- TP:  $46,6 - 126,1 \frac{cm}{s} (79,3 \pm 18,5 \frac{cm}{s})$ ,  $45,4 - 136,6 ml (80,8 \pm 22,6 ml)$

- VCS:  $15,0 - 50,9 \frac{cm}{s}$  ( $33,2 \pm 10,1 \frac{cm}{s}$ ),  $8,5 - 43,2 ml$  ( $25,5 \pm 9,1 ml$ ).

In der Ao Asz wurden 51 Messungen mit der SEG (12 Messwiederholungen), 51 Messungen mit der RT1 (12 Messwiederholungen) und 39 (11 Messwiederholungen) mit der RT2 durchgeführt. Beide RT-Sequenzen korrelierten ( $p < 0,05$ ) und stimmten in allen Parametern in der Ao Asz mit der SEG überein (Abb. 13, 16). Allerdings fiel auf, dass die RF beider RT-Sequenzen in der Ao Asz mit Korrelationskoeffizienten von  $\approx 0,7$  deutlich weniger mit der SEG korrelierten als es bei der Vmax und dem SV der Fall war. Dort lagen die Korrelationskoeffizienten fast ausschließlich über 0,9.

Im TP wurden 28 Messungen mit der SEG (25 Messwiederholungen), 28 Messungen mit der RT1 (25 Messwiederholungen) und 27 (24 Messwiederholungen) mit der RT2 durchgeführt. Die Werte der RT-Sequenzen korrelierten ( $p < 0,05$ ) und stimmten in allen Parametern mit der SEG überein (Abb. 14, 17). Die Korrelationskoeffizienten der RF waren, im Gegensatz zur Ao Asz, auf gleich hohem Niveau ( $> 0,9$ ) wie die Vmax oder das SV.

In der VCS wurden 17 Messungen mit der SEG (17 Messwiederholungen), 17 Messungen mit der RT1 (17 Messwiederholungen) und 17 (16 Messwiederholungen) mit der RT2 durchgeführt. Auch in der VCS war die Korrelation und Übereinstimmung der Werte der RT-Sequenzen und der SEG gegeben (Abb. 15, 18). Wie im TP fielen die Korrelationskoeffizienten des Rückflusses in der VCS nicht aus dem Raster, sondern liegen bei  $> 0,9$ .

Die RT-Sequenzen korrelieren und stimmen in allen Parameter und an allen Messpositionen mit der SEG überein. Auffällig ist die Messung der RF in der Ao Asz, bei der die Korrelationskoeffizienten mit  $\approx 0,7$  geringer ausfallen.

Alle Korrelations- und Übereinstimmungsparameter der Untersuchungen bei Probanden sind in Tab. 4 einsehbar.

Die Reproduzierbarkeit

### 3.2.2 Patienten mit Sinusrhythmus

Bei 55 Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe und SR wurden erfolgreich 176 Messungen in der Ao Asz durchgeführt.

Bei Patienten mit AS oder kombiniertem Vitium ( $n = 25$ , KÖF:  $1,2 \pm 0,4 cm^2$ ) befanden sich die gemessenen Vmax im Bereich von  $201,8 - 372,7 \frac{cm}{s}$  ( $270,9 \pm 50,1 \frac{cm}{s}$ ). Die gemessenen SV befanden sich im Bereich von  $23,5 - 133,9 ml$  ( $70,5 \pm 26,5 ml$ ). Die RT1 korrelierte und stimmte in allen Parametern mit der SEG signifikant überein ( $p < 0,05$ , Abb. 20). In den Bland Altman-Diagrammen fällt auf, dass bei hohen Flussgeschwindigkeiten die RT1 im Vergleich zur SEG die Vmax unterschätzt. Die RT2 korrelierte nur bei Betrachtung der Vmax mit der SEG, in der

Betrachtung von SV und RF zeigte sich keine ausreichende Signifikanz ( $p > 0,05$ ) der Korrelation und keine Übereinstimmung (Abb. 22).

Bei Patienten mit AI ( $n = 30$ , RF:  $19,1 \pm 13,5\%$ ) befanden sich die gemessenen Vmax im Bereich von  $83,0 - 269,4 \frac{cm}{s}$  ( $151,3 \pm 51,0 \frac{cm}{s}$ ). Für die RT1 (Abb. 19) und RT2 (Abb. 21) waren Korrelationen und Übereinstimmungen mit der SEG in allen Parametern vorhanden ( $p < 0,05$ ).

In Tabelle 5 sind alle Ergebnisse detailliert aufgeführt.

Die Reproduzierbarkeit für die RT1 war in beiden Patientenkollektiven bei allen Parametern gegeben. Die RT2 zeigte keine Reproduzierbarkeit für die Messung der Vmax bei AS, während alle restlichen Parameter reproduzierbar waren. Die SEG war bei der Bestimmung der Vmax bei AS und der RF nicht reproduzierbar. Aufgrund der teilweise kleinen Untergruppen war nicht jede Korrelation signifikant. In Tabelle 8 sind die Daten aufgeführt.

### 3.2.3 Patienten mit Vorhofflimmern

Bei 15 Patienten mit VHF wurden erfolgreich

- 48 Messungen in der Ao Asz (RT1: 14, RT2: 13, Wiederholung bei 11 bzw. 10 (RT2))
- 40 im TP (RT1: 11, RT2: 11, Wiederholung bei 9)
- 34 in der VCS (RT1: 9, RT2: 9, Wiederholung bei 8) durchgeführt.

Durch die Arrhythmie konnte die SEG nicht als Vergleichssequenz genutzt werden. Die gemessenen Werte in der Ao Asz befanden sich bei Patienten mit AS ( $n = 5$ , KÖF:  $1,2 \pm 0,2 cm^2$ ) im Bereich mit der RT1:  $103,7 - 253,6 \frac{cm}{s}$  ( $194,5 \pm 60,2 \frac{cm}{s}$ );  $18,7 - 77,4 ml$  ( $56,3 \pm 22,6 ml$ );  $2 - 19\%$  ( $7,7 \pm 6,4\%$ ) und RT2:  $102,0 - 250,0 \frac{cm}{s}$  ( $171,0 \pm 57,0 \frac{cm}{s}$ );  $2 - 64,7 ml$  ( $31,2 \pm 25,5 ml$ );  $2 - 90\%$  ( $24,6 \pm 37,0\%$ ). Bei Patienten ohne AS (RT1:  $n = 9$ ; RT2:  $n = 8$ ) im Bereich von RT1:  $93,8 - 289,7 \frac{cm}{s}$  ( $146,2 \pm 59,8 \frac{cm}{s}$ );  $47,1 - 95,1 ml$  ( $70,1 \pm 15,6 ml$ );  $3 - 26\%$  ( $13,1 \pm 8,3\%$ ) und RT2:  $79,1 - 163,3 \frac{cm}{s}$  ( $117,3 \pm 24,0 \frac{cm}{s}$ );  $40,0 - 90,0 ml$  ( $68,3 \pm 17,6 ml$ );  $2 - 17\%$  ( $8,5 \pm 5,4\%$ ). Dabei war bei beiden Sequenzen die Schlagvolumenvariabilität bei Patienten mit VHF größer als bei Probanden oder Patienten mit SR. Die mit der RT1 gemessenen Schlagvolumenvariabilität war dabei signifikant ( $p < 0,05$ ) größer mit  $19,8 \pm 13,1 ml$  (VHF) im Vergleich zu  $10,4 \pm 9,1 ml$  (SR). Die Schlagvolumenvariabilität betrug für die RT2 bei Patienten mit VHF  $18,2 \pm 12,0 ml$  und bei Probanden oder Patienten mit SR  $12,9 \pm 10,9 ml$ . Dabei war der Unterschied nicht nach dem üblichen Niveau signifikant ( $p < 0,12$ ). Im TP wurden Vmax, SV und RF von RT1:  $76,5 \pm 10,9 \frac{cm}{s}$  RT2:  $80,1 \pm 13,9 \frac{cm}{s}$ , RT1:  $67,8 \pm 11,4 ml$ , RT2:  $69,5 \pm 16,0 ml$  und RT1:  $2,66 \pm 1,8\%$ , RT2:  $2,4 \pm 2,1\%$  gemessen. In der VCS wurden Vmax und SV von RT1:  $33,1 \pm 6,0 \frac{cm}{s}$  RT2:  $37,8 \pm 8,5 \frac{cm}{s}$  und RT1:  $19,8 \pm 5,8 ml$ , RT2:  $20,0 \pm 4,2 ml$  gemessen. Die RT-Messungen waren bei Patienten mit VHF reproduzierbar (6).

## 4. Diskussion

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass die RT-Flussmessung unter klinischen Bedingungen durchführbar und reproduzierbar sowie mit der SEG-Flussmessung vergleichbar ist. Abhängig von der Sequenz und Messposition wurden hohe Korrelations- und Übereinstimmungswerte in allen Messparametern ermittelt. Außerdem wurde die Durchführbarkeit der RT-Flussmessung bei Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt, sodass eine klinische Anwendung zur Evaluation von Herzklappeninsuffizienzen und anderen Erkrankungen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen denkbar ist.

### 4.1 In vitro Messungen

#### 4.1.1 Flussgeschwindigkeit

Bei der Messung der  $V_{max}$  lieferten beide RT-Sequenzen mit der SEG-Sequenz vergleichbare und übereinstimmende Werte.

Auffällig ist der negative Bias der RT1 im Vergleich zum positiven Bias der RT2. Ob dieser Unterschied technischer Natur oder zufällig bedingt ist, lässt sich nicht sicher sagen. Der Unterschied ist im Vergleich zu den gemessenen Geschwindigkeiten gering und nicht von klinischer Relevanz. Eine denkbare technische Ursache für dieses Phänomen wäre die im Vergleich zur SEG und RT2 höhere Pixelgröße bzw. niedrigere Auflösung der RT1. Die Pixelgröße der RT1 beträgt  $2,9 \times 2,8 \text{ mm}^2$ , während die der RT2  $2,4 \times 2,1 \text{ mm}^2$  beträgt. Durch die niedrigere Auflösung könnte die RT1 nicht in der Lage sein, räumlich begrenzte Geschwindigkeitsspitzen von dem umgebenden geringeren Fluss zu unterscheiden, und so niedrigere  $V_{max}$  messen. Allerdings wurde diesem Phänomen bereits in der Auswertung begegnet, indem die  $V_{max}$  über  $2 \times 2$  bzw.  $3 \times 3$  Voxel gemittelt wurde. Dass ein geringer Effekt durch die Pixelgröße trotz des arithmetischen Mittels verbleibt, ist nicht auszuschließen.

Bei beiden RT-Sequenzen waren die Werte, die außerhalb der LoA lagen, Messungen hinter der Stenose bei kleiner oder mittlerer Klappenöffnungsfläche und maximalem Flussvolumen. Dies legt

einen Zusammenhang der Abweichung mit dem accelerierten, turbulenten Fluss hinter der Stenose nahe. Bereits sehr früh wurden Messfehler aufgrund von Signalverlust bei poststenotischen Flüssen beobachtet, dabei wurde unter anderem ein Zusammenhang mit der TE festgestellt [15,76]. O'Brien et al. hat die Ursachen von Messfehlern der PC-Flussmessung bei stenotischen und turbulenten Strömungen eingehend untersucht [19]. Er untersuchte dies mithilfe von Flussphantomen, die einen kontinuierlichen Fluss erzeugten, und Patienten mit moderater bis schwerer AS. Dabei wurden PC-Sequenzen mit verschiedenen Parametern genutzt, die vergleichbar mit unserer SEG sind. Die Phantomexperimente in dieser Studie wurden mit und ohne Stenosen durchgeführt. Der Goldstandard bei den Phantommessungen wurde mit einem elektromagnetischen Flussmesser quantifiziert. Die Autoren konnten zeigen, dass nicht-stenotischer Fluss, trotz Signalverlust, bis  $587 \pm 14 \frac{cm}{s}$  Vmax sicher mit den genutzten PC Flussmessungen quantifizierbar war. Bei stenotischen Flüssen hingegen trat zusätzlich zum Signalverlust ein Messfehler auf. Die Stärke des Messfehlers hing dabei mit der TE der genutzten Sequenz zusammen. Es wurden Sequenzen mit TEs von 2,0 bis 4,8ms bei Vmax bis etwa  $450 \frac{cm}{s}$  eingesetzt. Je höher die TE und je schneller der Fluss, desto höher war der Messfehler: Die Sequenz mit einer TE von 2,0ms hat bei einer errechneten Vmax von  $447 \frac{cm}{s}$  die Vmax mit bis zu  $497 \pm 48 \frac{cm}{s}$  und einem Flussvolumenfehler von  $-8,8 \pm 6,6\%$  im Vergleich zum Goldstandard-Flussmesser angegeben. Die Sequenz mit einer TE von 4,4ms hat die Vmax bei gleichen Umständen hingegen mit  $857 \pm 26 \frac{cm}{s}$  und einem Flussvolumenfehler von  $-166 \pm 29\%$  im Vergleich zum Goldstandard-Flussmesser angegeben. Dass dieser Zusammenhang von hoher TE und Messfehlern bei schnellen, stenotischen und turbulenten Strömungen die abweichenden Werte in unseren Phantomexperimenten verursachte, ist plausibel. Die poststenotische Flussgeschwindigkeit ist in unserem Phantommodell mit  $206,8 \pm 9,9 \frac{cm}{s}$  zwar geringer als bei O'Brien et al., allerdings haben die von uns genutzten RT-Sequenzen längere TEs mit RT1: 5,6ms und RT2: 7,41ms. Ein Messfehler der RT-Sequenzen aufgrund der stenotischen und turbulenten Strömung ist daher plausibel. Ein Messfehler der von uns genutzten SEG-Sequenz ist aufgrund der niedrigen TE von 2,31 und den niedrigeren Vmax unwahrscheinlich.

Aus denen im Flussphantom gewonnen Daten zur Flussgeschwindigkeit ergeben sich Hinweise, dass die RT-Sequenzen durch die jeweils höheren TEs und ETLs anfälliger für Messfehler bei accelerierten und Turbulenten Strömungen sein könnten. Demnach müsste die RT2 mit der höchsten ETL und TE am ehesten zu Messfehlern neigen.

#### 4.1.2 Flussvolumen

Beide RT-Sequenzen lieferten mit der SEG Sequenz vergleichbare und übereinstimmende Werte bei der Messung des Flussvolumens. Im Vergleich zur Messung der Flussgeschwindigkeit zeigte sich im Bland-Altman Diagramm bei beiden RT-Sequenzen eine gleichmäßige Verteilung des Messunterschiedes über alle Flussvolumina.

Wie bei der Messung der Flussgeschwindigkeit sind bei beiden RT-Sequenzen alle Werte, die außerhalb der LoA auftraten, Messungen hinter Stenosen mit kleiner oder mittlerer Klappenöffnungsfläche und maximalem Fluss. Es ist anzunehmen, dass bei diesen Messungen ebenfalls der poststenotische Fluss in Verbindung mit den hohen TEs für einen Messfehler der RT-Sequenzen verantwortlich war [19].

Weiterhin ist der deutlich erhöhte Bias der RT1 (11,76) im Vergleich zur RT2 (1,39) auffällig. An dieser Stelle ist ein Zusammenhang mit poststenotischem Fluss und hoher TE nicht plausibel, da die RT2 eine um  $1,81\text{ms}$  längere TE als die RT1 hat. Außerdem ist aus dem Bland-Altman-Diagramm ersichtlich, dass nicht einzelne, stark abweichende Messungen für den Bias verantwortlich waren, sondern dass die RT1 in diesem Phantomexperiment generell dazu tendierte, den Fluss im Vergleich zur SEG leicht zu überschätzen. Ein weiterer Unterschied, der bei Betrachtung der Sequenzeigenschaften von RT1 und RT2 auffällt, ist die räumliche Auflösung. Es gibt bekannte Phänomene, die bei zu geringer räumlicher Auflösung zu Messfehlern führen:

Sogenannte „Partial-Volume Effects“ entstehen, wenn ein Voxel mehrere Signal-erzeugende Komponenten enthält. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn ein Voxel sowohl das Lumen, als auch die Wand eines Gefäßes und das dahinter liegende Gewebe abdeckt. Unabhängig davon, ob der Voxel in die Flussmessung miteinbezogen wird oder nicht, entsteht ein Fehler in der Flussmessung [77]. Tang et al. [77] hat Partial-Volume Effects anhand von Computersimulationen und Phantomexperimenten untersucht und kam zu der Schlussfolgerung, dass mindestens 16 Voxel ein Gefäßlumen abdecken müssen, um einen Messfehler  $< 10\%$  im Vergleich zum tatsächlichen Fluss zu erreichen. Beide RT-Sequenzen übersteigen diesen Wert allerdings deutlich. Die RT1 würde selbst an der engsten Stelle des Phantoms das Lumen mit etwa 50 Voxeln abdecken und die RT2 selbiges mit etwa 80 Voxeln.

Ein weiteres Phänomen, die sogenannte „Intravoxel Phase Dispersion“, hat zur Ursache, dass die Geschwindigkeiten der verschiedenen Spins innerhalb eines Voxels nicht unabhängig voneinander detektiert, sondern nur als Nettovektor des Voxels gemessen werden können. Nach Tang et al. ist dieser Effekt bei großen Gefäßen wie der Aorta allerdings weniger entscheidend als Partial-Volume Effects. Da bei Tang et al. nur mit laminaren Strömungen sowie Pfropfenströmung und nicht mit stenotischen oder turbulenten Strömungen gearbeitet wurde, lässt sich diese Erkenntnis nicht sicher auf unser Phantomexperiment übertragen. Insgesamt kann die geringere Auflösung der RT1 mit dem größeren Bias im Vergleich zur RT2 in Verbindung stehen, allerdings zeigte sich kein evidenter Zusammenhang in unserem Phantomexperiment. Limitierend wäre das Phänomen, in dem Ausmaß, wie es in unserem Versuch aufgetreten ist, für klinische Anwendungen nicht. Die LoA beider RT-Sequenzen im Vergleich zur SEG waren interessanterweise vergleichbar groß.

Lin et al. [40], die Arbeitsgruppe, die SVE vorgestellt hat, untersuchte SVE-Sequenzen bereits in Computersimulationen sowie im Vergleich zu einer SEG-Sequenz und Ultraschallmessungen, anhand von Phantommessungen und Messungen an gesunden Probanden. Die in der Studie genutzte

SVE-Sequenz unterschied sich in einigen Parametern von unseren: TR: 13,75ms; TE: 2,5ms; Flip angle: 25°; räumliche Auflösung: 160 × 120. Die Messungen wurden ebenfalls in einem 1,5T-System (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Malvern, PA) durchgeführt. Das genutzte Flussphantom bestand aus einer starren Röhre mit einem Innendurchmesser von etwa 1,32cm (0,52 Zoll), die an ein Cardioflow 5000-System angeschlossen war. Das System erzeugte einen pulsativen Fluss. Der Zyklus bestand aus einem Intervall von 0,512s Fluss mit einem Maximum von 100  $\frac{ml}{s}$  und anschließend einem Intervall von 0,512s, in dem kein Fluss erzeugt wurde. Jeweils eine SVE und eine nicht-SVE, beide allerdings RT-Sequenzen, wurden anhand des Phantoms mit Ultraschallmessungen verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied des medianen Phantomflusses und der medianen Vmax zwischen SVE-Sequenz und Referenzmessung. In den Bland-Altman-Diagrammen ist die Übereinstimmung vergleichbar mit unseren Messungen. Interessanterweise war der Bias der SVE-Sequenz von Lin et al. im Vergleich zur Referenz bei der Messung des Flussvolumens mit -9,49ml bei Betrachtung des Betrags ähnlich hoch wie der der RT1 im Vergleich zur SEG, allerdings negativ. Das heißt, die SVE-Sequenz gab bei Lin et al. weniger Fluss als die Ultraschall-Referenz an, während die RT1 bei uns mehr Fluss als die MR-Referenz angab. Für segmentierte PC Messung ist die Unterschätzung des Flusses im Vergleich zu Ultraschall bekannt und führte bereits zu MR-spezifischen Toleranzgrenzen [12, 14]. Eine Untersuchung, inwiefern segmentierte oder SVE Messungen den tatsächlichen Fluss im Vergleich messen, beispielsweise anhand einer Ultraschallreferenz oder einer elektromagnetischen Sonde, wäre sinnvoll. Wenn sich dort ebenfalls ein genereller Unterschied von SVE-Sequenzen im Sinne einer Über- oder Unterschätzung des Flusses zeigt, wären eigene Toleranzgrenzen der SVE-Sequenzen für Krankheiten denkbar. Diese müssten natürlich in krankheitsspezifischen Studien bestätigt werden.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse des Phantomversuches von Lin et al. mit unseren überein, wenn man die Übereinstimmung der SVE mit einer Referenzmessung betrachtet. Anzumerken ist, dass es Unterschiede im Versuchsaufbau gab: Pulsatives Flussphantom mit geringerem Durchmesser und ohne Stenosen, Ultraschall als Referenz anstatt einer segmentierten MR-Sequenz sowie eine andere Wahl der technischen Parameter der SVE-Sequenz.

Mit dem Phantomexperiment konnten wir zeigen, dass SVE-Sequenzen mit konventioneller segmentierter Technik unter in vitro Bedingungen vergleichbar und übereinstimmend sind. Dabei war das Spektrum der Flussgeschwindigkeit vergleichbar mit dem Fluss in der Ao asz. gesunder Probanden. Das Phantomexperiment gab Hinweise darauf, dass stenotische und turbulente Strömungen zu Messfehlern seitens der RT-Sequenzen führen können. Ebenfalls könnte das Verhältnis von Gefäßgröße und räumlicher Auflösung der Sequenz Auswirkungen auf die Verlässlichkeit von SVE-Messungen haben. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit bisher veröffentlichten Daten.

## 4.2 In vivo Messungen

### 4.2.1 Probanden

Anhand des Probandenkollektivs konnte die Durchführbarkeit von SVE- RT Sequenzen in vivo bei verschiedenen Gefäßgrößen, Flussgeschwindigkeiten und -volumina gezeigt werden. Beide RT-Sequenzen lieferten an allen Messpositionen und in allen Parametern mit der SEG vergleichbare und übereinstimmende Werte.

Wir konnten mit den RT-Sequenzen eine physiologische Variation des SV des linken Ventrikels erkennen (Abb. 10) [70]. Diese Variation wird v.a. durch die Herzfrequenz, die Atmung und die Ventrikelfüllung moduliert und kann bis zu 30ml von Schlag zu Schlag betragen [78, 79]. Die RT-Sequenzen könnten bezüglich der Untersuchung des SV der SEG überlegen sein, da anstatt eines interpolierten SV mehrere Schlagvolumina und deren physiologische Variation während einer Untersuchung gemessen werden kann. Dieser Vorteil der RT-Sequenzen würde sich auch gegenüber den ansonsten überlegenen 4D-Flussmessungen erhalten. Eine Studie, die die Messung des SV durch RT-Sequenzen im Vergleich mit anderen Echtzeitmessungen wie Echokardiografie oder Herzkatheter genauer untersucht, wäre erstrebenswert. Auch eine in vitro Untersuchung mit einem pulsativen Flussphantom mit genau definierbarer Schlagvolumenvariabilität ist denkbar. Bis jetzt können wir nur annehmen, dass die von uns gemessenen Schlagvolumenvariabilitäten auch der Realität entsprechen bzw. dass die Messung der Schlagvolumenvariabilitäten zuverlässig ist.

Die RF in der Ao Asz korrelierte bei beiden RT-Sequenzen sowohl nach Pearson- Korrelation als auch nach ICC mit  $\approx 0,7$  deutlich weniger als die Vmax und das SV in der Ao Asz sowie die RF bzw. der Rückfluss in TP und VCS. Die Pearson-Korrelation und der ICC sind in ihrem Ergebnis stark abhängig vom gemessenen Wertebereich: Bei einer kleinen Spannweite der Stichprobenwerte wie der RF bei herzgesunden Probanden, fällt die Korrelation automatisch niedriger aus [75]. Dies würde die geringere Korrelation der RF in der Ao Asz im Vergleich zur Vmax und zum SV an gleicher Stelle erklären. Allerdings müssten erwartungsgemäß die Korrelationskoeffizienten der RF im TP ebenfalls geringer ausfallen. Dass die Korrelationen der RF im TP höher ausgefallen ist, könnte sowohl der hohen Dynamik, der die Aortenwurzel physiologischerweise unterliegt [80], als auch dem Koronararterienfluss, der Phasenkontrastflussmessungen in der Ao Asz beeinflusst [81], geschuldet sein. Ein zusätzlicher Einfluss der Interpolation ist ebenfalls denkbar, denn die Reproduzierbarkeit der RF in der Ao Asz ist mit den RT- Sequenzen zuverlässiger als mit der SEG. Insgesamt lässt sich die Ursache der geringeren Korrelationskoeffizienten der RF in der Ao Asz nicht identifizieren. Die Übereinstimmung in den Bland-Altman-Diagrammen der RF in Ao Asz war hingegen vergleichbar mit der Übereinstimmung der RF im TP. Beide RT-Sequenzen überschätzten die RF im Vergleich zur SEG in der Ao Asz und im TP. Allerdings hätte sich bei keinem unserer Probanden ein falsch-positiver Befund für eine AI aufgrund der mit den RT-Sequenzen gemessenen

Werten im Vergleich zur SEG ergeben. Trotzdem ist die generelle leichte Überschätzung der RF bei Gesunden durch die RT-Sequenzen ein Argument für krankheitsspezifische Studien bezüglich der Klappeninsuffizienzen.

Die Reproduzierbarkeit war ebenfalls an allen Messpositionen und bei allen Parametern für jede Sequenz gegeben. Dabei war die Reproduzierbarkeit von RT-Sequenzen und SEG vergleichbar. Auffällig ist die geringere Reproduzierbarkeit der RT1 und der SEG in der VCS im Vergleich zur RT2 bei der Messung des Vorwärts- und Rückwärtsflusses, was an anderen Messpositionen nicht zu beobachten war. Für die geringere Reproduzierbarkeit der RT1 könnten die gröbere räumliche Auflösung und dadurch entstehende Partial Volume Effects im Vergleich zur RT2 ursächlich sein. Der Einfluss von Partial Volume Effects konnte bereits bei der Flussvolumenmessung in vitro nicht ausgeschlossen werden. Die SEG hingegen ist zwar höher auflösend als die RT2, allerdings keine Echtzeit-Sequenz. Die Segmentierung könnte durch die obligate Interpolation zwischen den einzelnen Segmentmessungen einen Fehler verursacht haben. Der Fluss in der VCS ist besonders atemabhängig [82]. Eine Veränderung der Atemlage zwischen den Messungen könnte einen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der SEG gehabt haben [70]. Ein respiratory gating wäre eine Möglichkeit gewesen, um einen Zusammenhang nachzuweisen. Respiratory gating sollte in zukünftigen Studien bei ähnlichen Fragestellungen berücksichtigt werden.

Lin et al. [40] führte Messungen an 13 herzgesunden Probanden durch. Dabei wurde in jedem Probanden der Fluss in der Ao. Asz. und im TP gemessen. Die Messebene wurde unmittelbar distal der jeweiligen Klappen angelegt. Es wurden hintereinander 3 PC-Messungen durchgeführt, zuerst eine klinisch gängige segmentierte Sequenz, dann eine RT-Sequenz, dann erneut die segmentierte Sequenz. Die RT-Sequenz hat dabei über die Länge von 8-15 Herzzyklen bei Atemstillstand der Probanden gemessen. Die RT-Daten wurden mit und ohne SVE rekonstruiert. Die Übereinstimmung der SVE RT-Sequenz und einer konventionellen segmentierten Sequenz war vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Interessanterweise war die Übereinstimmung des SV bei Lin et al. etwas niedriger (Bias: -8,93; LoA: 9,97;-27,82), während die der Vmax höher war (Bias:0,46; LoA: 10,95;-10,07). Dies ist möglicherweise Folge der technisch unterschiedlichen SVE-RT-Sequenzen oder der Sequenzparameter. Einen weiteren Einfluss könnte die Wahl der Messebene direkt hinter der Klappe und nicht am aortoannulären Übergang, wie in unserer Studie, sein. Außerdem wurden die Messungen in Ao Asz und TP nicht gesondert betrachtet.

Anhand der Messungen im Probandenkollektiv konnten wir zeigen, dass SVE-Sequenzen mit konventionellen segmentierten Sequenzen in vivo unter physiologischen Bedingungen vergleichbar sind. Bereits bei rhythmischen Herzzyklen konnten wir mit der SVE-Sequenz physiologische Variationen im SV messen, die mit einer segmentierten Sequenz generell nicht quantifizierbar sind. Unsere RT-Sequenzen überschätzten die RF bei gesunden Probanden. Es gab Hinweise darauf, dass bei SVE-Sequenzen eine geringere Auflösung zu Gunsten anderer Parameter die Reproduzierbarkeit in kleinen Gefäßen beeinflussen kann. Unsere Ergebnisse der Untersuchungen an Probanden

stehen in Einklang mit den bisher veröffentlichten Daten.

#### 4.2.2 Patienten mit Sinusrhythmus

Die Untersuchung von Patienten mit Klappenvitien und SR zeigte die Vergleichbarkeit und Übereinstimmung von RT1 und RT2 mit der SEG bei Patienten, die ausschließlich an AI erkrankt waren. Bei Patienten die an AS oder kombinierten Vitien erkrankt waren, war nur die RT1 mit der SEG in allen Punkten vergleichbar, zeigte hier allerdings eine schlechtere Vergleichbarkeit als bei der Untersuchung von Patienten mit AI. Die RT2 zeigte bei Patienten mit AS oder kombinierten Vitien keine Vergleichbarkeit oder Übereinstimmung mit der SEG bei der Messung des SV und der RF. Allerdings war bei der Messung der Vmax eine Vergleichbarkeit mit der SEG gegeben. Es fielen bei der RT2 einzelne, beim lebenden Menschen unmögliche, niedrige oder negative SV auf.

Ursächlich für die Ergebnisse der RT2 bei Patienten mit AS oder kombinierten Vitien ist am ehesten die Messunsicherheit durch Dephasierung und Signalverlust, die im Zusammenhang mit hoher TE, hoher ETL und turbulenten Strömungen auftreten [70]. Dieser Umstand wurde bereits im Phantomexperiment beobachtet. In vitro lieferten allerdings beide RT-Sequenzen trotz Messunsicherheit valide Ergebnisse im Vergleich zur SEG. Vermutlich sind die verschärften Umstände in vivo, im Sinne von höheren Vmax bis  $372,7 \frac{cm}{s}$  und turbulenteren Strömungen aufgrund von kleineren VOA bis  $0,6 cm^2$ , und die deutlich höhere TE der RT2 im Vergleich zur RT1 für den Messfehler der RT2 bei Patienten mit AS oder kombinierten Vitien verantwortlich. Dabei ist die Messung des SV und der RF deutlich stärker durch eine Addition des Messfehlers betroffen als die Messung der Vmax.

Dass die Messung der Vmax bei der RT2, trotz eines eindeutigen großen Messfehlers in anderen Parametern, konsistent scheint, liegt wahrscheinlich an dem Prinzip der Vmax-Bestimmung. Die Vmax ist in der Phasenkontrastmessung definiert als die einzelne maximale Flussgeschwindigkeit, die während des Zeitraumes der Aufnahme auftritt. Da bei der Messung der Vmax nur die selbige berücksichtigt wird, fallen abnorme, bspw. negative, Geschwindigkeitswerte, die den Messfehler widerspiegeln würden, aus der Betrachtung heraus. Die hohe Vergleichbarkeit und Übereinstimmung der Vmax der RT2 mit der SEG im Patientenkollektiv mit AS oder einem kombinierten Vitium ist somit eher ein technisches Phänomen. Die Flussgeschwindigkeitsmessung mit der RT2 ist bei stenotischen Flüssen nicht verwertbar.

Bei der Bestimmung des SV und der RF wird hingegen nicht ein maximaler Wert betrachtet, sondern es wird aus der Voxelgröße und den Voxeln zugewiesenen Flussgeschwindigkeiten ein Fluss errechnet. Dabei werden alle Voxel und damit alle Flussgeschwindigkeiten innerhalb des ROIs berücksichtigt, auch die durch Dephasierung und Signalverlust verfälschten Flussgeschwindigkeiten. Das SV und die RF spiegeln daher den Messfehler im Gegensatz zur Vmax wider. Die Dephasierung und der Signalverlust erklären ebenfalls die aufgetretenen extrem niedrigen oder

negativen SV. In Abb. 23 ist der Zusammenhang von Messfehler des SV und Grad der AS grafisch verdeutlicht: Auf der X-Achse ist die Klappenöffnungsfläche aufgetragen, während auf der Y-Achse der Messunterschied des SV der RT-Sequenzen im Vergleich zur SEG als prozentualer Anteil des segmentierten Ergebnisses aufgetragen ist. Die RT1 unterschätzt bei kleineren Klappenöffnungsflächen bis zu einem Messunterschied von etwa  $-50\%$  im Vergleich zur SEG. Dieser Trend ist bei der RT2 deutlich ausgeprägter mit einem maximalen Messunterschied von  $-150\%$ . Dass bei Patienten mit AS oder kombinierten Vitien der Messfehler der RT1 geringer ist als der Messfehler der RT2, hängt wie in den In Vitro Untersuchungen bereits beschrieben, am ehesten mit der geringeren TE und ETL der RT1 zusammen [19].

Die Messung der RF bei Patienten mit AI gelang mit der RT1 im Vergleich zur SEG ebenfalls genauer als mit der RT2 (Bias RT1:  $-1,58$ ; RT2:  $-3,56$ ). Im Gegensatz zur RF bei Probanden unterschätzten die RT-Sequenzen die RF im Vergleich zur SEG bei Patienten mit AI. Dies spricht gegen eine generelle Unter- oder Überschätzung der RF seitens der RT-Sequenzen. Anscheinend gibt es einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der RF bzw. einer AI. Dies spricht wiederum für die Durchführung von krankheitsspezifischen Studien mit den RT Sequenzen, falls es zu einem breiteren klinischen Einsatz derselben kommen sollte.

Mithilfe der Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die Messwerte der RT-Sequenzen mit SEG-Sequenzen unter klinischen Bedingungen bei Patienten mit AI und SR vergleichbar sind. Bei Patienten mit kombinierten Vitien oder isolierter AS zeigte sich hingegen, dass die Vergleichbarkeit stark von den Parametern der Sequenz und dem Grad der Stenose abhängig ist. Während die RT1 eingeschränkt vergleichbar ist, zeigte die RT2 keine klinischen Anforderungen genügende Vergleichbarkeit. Ein Einsatz von SVE-Sequenzen bei Patienten mit AI und SR, ergänzend zur SEG-Sequenz, ist durchaus denkbar, da dadurch mehrere Herzzyklen ohne Interpolation mit einer Messung quantifiziert werden könnten. Ob sich dadurch ein Vorteil für die Diagnostik ergibt, müsste in weiteren Studien untersucht werden. Auch ein Einsatz bei kombinierten Vitien könnte, mit Bedacht auf die Fehleranfälligkeit und je nach Ausprägung des Vitiums, sinnvoll sein. Da gerade bei der Quantifizierung von AS mit PC-Flussmessung eine niedrige TE entscheidend ist [83], würden SVE Sequenzen bei Patienten mit AS und SR aufgrund des Messfehlers höchstwahrscheinlich keinen weiteren Vorteil erbringen, zumal für Quantifizierung der AS bei Patienten mit SR weitere Alternativen in der CMR zur Verfügung stehen [84].

### **4.2.3 Patienten mit Vorhofflimmern**

Die RT-Sequenzen waren bei jedem Patienten mit VHF durchführbar. Es konnten alle Messungen wie geplant in der Ao Asz, dem TP und der VCS durchgeführt und reproduziert werden.

Die mit den RT-Sequenzen erhobenen Werte für  $V_{max}$ , SV und RF liegen mit der RT1 dabei in Bereichen, die für die Erkrankungen der jeweiligen Patienten plausibel sind. Die RT2 zeigt bei

Patienten mit AS teilweise abnorme Werte (SV von  $2ml$  und eine RF von 90%). Dass die RT2 bei Patienten mit AS unzuverlässig ist, zeigte sich schon bei Patienten mit SR.

In den Fluss-Zeit-Diagrammen fielen eine deutlich höhere Variabilität der SV sowie eine arrhythmische Verteilung der Herzzyklen auf (exemplarisches Beispiel in Abb. 10). Die höhere Schlagvolumenvariabilität ließ sich für die RT1 signifikant nachweisen, bei der RT2 ( $p < 1,2$ ) nicht auf dem üblichen Signifikanzniveau. Dass die RT2 keinen signifikanten Unterschied bot, lag rechnerisch an der Standardabweichung der Schlagvolumenvariabilität, die für Patienten mit VHF (12,0) und ohne VHF (10,9) im Vergleich zu den Mittelwerten von  $18,2ml$  und  $12,9ml$  ähnlich hoch lagen. Die hohe Standardabweichung der Schlagvolumenvariabilität der RT2 bei Probanden und Patienten mit SR kommt durch die Unzuverlässigkeit der RT2 zustande.

Sowohl die erhöhte Variabilität des SV als auch die charakteristischen Fluss-Zeit-Diagramme stehen im Einklang mit Studien, die Patienten mit VHF mit Hilfe einer Kathetersonde invasiv untersucht haben [85, 86]: variable Ejektionsfraktionen und Schlagvolumina, deren Größen von dem enddiastolischen Volumen, der mechanischen Restitution, der postextrasystolischen Verstärkung der Kontraktion und der Nachlast abhängig sind. Unsere Messungen können allerdings nur begrenzt auf diese Charakteristika überprüft werden, da die Flussmessungen keinem Elektrokardiogramm zugeordnet wurden und auch die Ejektionsfraktion nicht mit PC-Flussmessungen gemessen werden können.

Wir konnten mit den Messungen nachweisen, dass RT-PC-Flussmessungen bei Patienten mit VHF reliabel durchführbar sind [70]. Die RT-Sequenzen bieten damit bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen ähnliche Möglichkeiten wie die Echokardiografie. Vergleichbarkeitsstudien mit der Echokardiografie oder dem Herzkatheter bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen wären wünschenswert, um eine Übereinstimmung zu beweisen oder eventuelle Unterschiede (Überschätzung / Unterschätzung) aufzudecken.

### **4.3 Anwendungs- und Optimierungsmöglichkeiten der RT-Sequenzen**

Anhand der Erkenntnisse unserer Studie lassen sich eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten für SVE-Sequenzen ableiten, die im Folgenden diskutiert werden. Für jede dieser Anwendungsmöglichkeiten müssen in Zukunft noch eigene Studien durchgeführt werden, da diese Studie als Sequenzvergleich lediglich die technische Vergleichbarkeit der RT-SVE-Sequenzen zur konventionellen Methode belegt.

Zur Risikoeinschätzung des VHF gehört die Bewertung der Herzfunktion [87]. SVE-Sequenzen könnten dabei durch die Quantifizierung des SV bei VHF helfen. Die Echokardiografie ist derzeit

das essentielle Werkzeug bei der Untersuchung des VHF [87]. Die TTE kann dabei durch Schallfenster begrenzt sein und die Akquise von mehreren repräsentativen Herzzyklen erschweren. Die TEE kann mit Komplikationen verbunden sein, sodass bei Vorhandensein von Risikofaktoren das Ausweichen auf ein anderes bildgebendes Verfahren sinnvoll sein kann [88]. Insgesamt könnten SVE-Sequenzen helfen, zusammen mit anderen Anwendungen der CMR [89–92], die CMR als ein ergänzendes Werkzeug in der Diagnostik des VHF weiter zu etablieren.

Mit PC-Sequenzen können kardiale Shunts entweder indirekt [93], über den Flussquotienten aus Ao Asz und TP, oder direkt durch „en face“ Messung des Shunts bestimmt werden [94]. Die indirekte Bestimmung ist bei kleinen Shuntvolumen ungenauer und kann durch Klappenregurgitation und Koronararterienfluss verfälscht werden [95]. Die direkte Bestimmung von Shunts hat eine höhere Korrelation mit invasiver Pulsoxymetrie [94]. Durch SVE-Sequenzen könnte das Spektrum auf Patienten mit Herzrhythmusstörungen erweitert werden. Die Bestimmung des Flussquotientens bei Erwachsenen mit SVE-Sequenzen müsste, aufgrund unserer Erkenntnisse, übereinstimmend und vergleichbar mit SEG gelingen. Ein Einsatz von SVE-Sequenzen könnte, aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung, in der Pädiatrie oder bei der „en face“-Messung je nach Alter des Kindes oder Größe des Shunts problematisch sein. Wie das Beispiel der RT2 zeigt, könnte durch eine Änderung der Sequenzparameter eine RT-Sequenz mit höherer Auflösung für dieses Feld optimiert werden. Die höheren Atem- und Herzfrequenzen führen bei der Untersuchung von Kindern zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit [22]. Während die kleineren Gefäße und höheren Flussgeschwindigkeiten bei SVE mehr Messfehler verursachen würden, könnten SVE u.U. besser mit der höheren Atem- und Herzfrequenz umgehen. Eigene Studien auf diesen Feldern müssen herausfinden, ob und inwiefern SVE-Sequenzen in der Pädiatrie und zur „en-face“ Messung von Shunts bei Erwachsenen geeignet sind.

Die Einschätzung einer AI mit PC-Flussmessungen ist bereits Teil des klinischen Alltags und Bestandteil mehrerer aktueller Leitlinien [42, 60, 96]. Im Gegensatz zum Ultraschall, dem derzeit gängigen Verfahren zur Beurteilung einer AI, haben PC-Flussmessungen eine geringere Intra- und Interobservervariabilität und sind nicht von Schallfenstern abhängig. Durch SVE-Sequenzen könnten diese Vorteile auf Patienten mit Herzrhythmusstörungen und AI übertragen werden. Die exzellente Übereinstimmung, insbesondere der RT1 mit der etablierten SEG, unterstützt diese Überlegung. Die aktuelle Empfehlung der ESC ist es, bei einem Patienten mit AI und SR 2-3 Herzzyklen, bei Patienten mit AI und VHF respektive 3-5 Herzzyklen zu analysieren [97]. Segmentierte Sequenzen sind generell nicht dazu in der Lage, mehrere aufeinanderfolgende komplette Herzzyklen aufzuzeichnen. SVE-Sequenzen könnten zur Beurteilung einer AI bei SR oder VHF Vorteile gegenüber dem Ultraschall und der derzeit etablierten segmentierten 2D-PC-Methode sowie den neuen 4D-Flussmessungen haben.

Bereits bei unserer Arbeit mit zwei SVE-Sequenzen fiel auf, dass auch kleinere Veränderungen der technischen Parameter wie der TE (5,6ms vs. 7,41ms) oder der räumlichen Auflösung (RT1:

128 × 88 vs. RT2: 160 × 128) entscheidende Unterschiede im Verhalten der Sequenzen verursachen können. Je nach Anforderung, etwa turbulente Flüsse oder kleinere Organstrukturen, könnten andere Eigenschaften der Sequenz gewünscht sein. Zukünftige Studien sollten dies beachten und ggf. SVE-Sequenzen mit verschiedenen Parametern bei der Untersuchung bestimmter Krankheitsbilder zum Einsatz bringen.

Um die Auswertung von SVE-Messungen dem Anwender zu erleichtern, sollten Anpassungen in der Auswertungssoftware vorgenommen werden. Da die Software bisher nur auf die Auswertung einzelner Herzzyklen ausgerichtet war, nun aber Folgen von 10-12 Herzzyklen ausgewertet werden, musste die Messung von Vmax, SV und RF individuell und manuell vom Anwender auf einzelne Herzzyklen begrenzt und notiert werden. Das könnte, ähnlich wie bei der Echokardiografie, mit einer automatisierten Erkennung von Herzzyklen, durch z.B. ein EKG-Trigger, vereinfacht werden. Eine Verbesserung bzw. Anpassung der automatischen Gefäßerkennung bei dem Übertragen der ROIs von einem Bild auf die gesamte Serie aller Herzzyklen könnte ebenfalls im klinischen Kontext dem Anwender als Zeitersparnis zu Gute kommen. Diese vorgeschlagenen Verbesserungen der Auswertungssoftware kämen auch zukünftigen RT-Messungen mit grundlegend anderer MR-Technik zugute.

## 4.4 Weitere Ansätze zur Realisierung von Echtzeittechnik

Ein weiterer Ansatz, RT-PC-Flussmessung zu realisieren, besteht in der Nutzung von 3T-Scannern. Eine Studie hat in einem 3T-Scanner eine FLASH-Sequenz mit geregelter nicht-linearer Inversion rekonstruiert und so eine zeitliche Auflösung von unter 50ms erreicht. Dabei wurden Messungen im Phantom und Probanden durchgeführt [39]. Aufbauend auf dieser Studie wurden in einer weiteren Studie 10 Probanden mit derselben Technik untersucht [99] [98]. Es wurde eine zeitliche Auflösung von 40ms mit einer deutlich höheren räumlichen Auflösung (Pixelgröße 1,3 × 1,3mm) im Vergleich zu SVE (Pixelgröße RT2: 2,4 × 2,1mm) erreicht. Der Einsatz von „asymmetric radial gradient echoes“ verringerte weiter die Fehleranfälligkeit der genutzten FLASH-Sequenzen im 3T-Scanner, auch in Anwesenheit von turbulenten Strömungen [99]. Dennoch gibt es bisher keine Studien, die diese Methoden in einem breiten klinischen Spektrum testen. Ein weiteres Problem ist die Verfügbarkeit. Neben einem 3T-Scanner werden teils zusätzliche Spulen oder zusätzliche Computerhardware benötigt [39, 98, 99].

Compressed Sensing ist ein Signalverarbeitungsverfahren, das generell auf alle Signal-Empfänger-Systeme übertragbar ist. Vereinfacht ausgedrückt wird nur ein Bruchteil von Signalen empfangen und aufgrund bestimmter Annahmen werden die fehlenden Signale daraus errechnet. Es gibt bereits präklinische Studien, die erfolversprechende Ergebnisse lieferten [100]. Dabei wurde ebenfalls mit einem 1,5T-Scanner gearbeitet. Die Datenakquise könnte durch Compressed Sensing um den Faktor 5 bis Faktor 20 beschleunigt werden, was einer verbesserten räumlichen Auflösung

oder der Beschleunigung von 4D-Flow zu Gute kommt [101]. Sun et al. präsentiert bereits Ergebnisse von Compressed Sensing GRE-PC-Sequenzen [102]. Dabei wurden in einem 3T-MRT mit einer 32-Kanal-Spule sowohl ein Flussphantom als auch gesunde Probanden untersucht. Dadurch konnte, wie in den bereits erwähnten 3T-Studien, eine deutlich höhere räumliche Auflösung von  $1,8 \times 1,8\text{mm}$  erreicht werden. Compressed Sensing ermöglichte auch eine deutlich bessere zeitliche Auflösung von  $18\text{ms}$  (RT1:  $39,7\text{ms}$  und RT2:  $52,2\text{ms}$ ). Im Vergleich zu unseren Sequenzen wird allerdings ein 3T-MRT benötigt. Des Weiteren wurden nur herzgesunde Patienten untersucht. Ob sich Compressed Sensing PC-Sequenzen auch bei Klappenerkrankung bewähren, ist noch nicht untersucht. SVE kann ohne zusätzliche Spulen in einem konventionellem 1,5T-Scanner realisiert werden. Eine gewisse Rechenleistung zur Auswertung der mit SVE gewonnenen Bilder könnte allerdings im klinischen Alltag Zeit sparen. Bei unseren Untersuchungen war es lediglich für die Bilderserie der Phantomstudie, deren Datengröße im klinischen Alltag nicht vorkommt, notwendig, eine 64-bit Version von cvi42 zu nutzen.

Zukünftig werden sich höchstwahrscheinlich aufgrund der umfassenderen Untersuchungsergebnisse mit Compressed Sensing beschleunigte 4D-Flow Sequenzen auch klinisch etablieren. Allerdings lasten 4D-Flow-Sequenzen auch mit Compressed Sensing die derzeit mögliche Datenakquise aus und fundieren auf Dateninterpolation [103]. Inwiefern der Bayes-Ansatz RT-Sequenzen und 4D-Flow-Sequenzen beeinflusst, muss abgewartet werden [35].

## 4.5 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie ist das Fehlen eines Goldstandards für die Quantifizierung von Blutflüssen in vivo. Da in dieser Studie ein Sequenzvergleich durchgeführt wurde, betrifft diese Limitation beide Techniken und beeinflusst nicht den Vergleich per se.

Die durchgeführten Messungen setzen sich nicht mit Optimierung von Flussmessungen bei acceleriertem Fluss auseinander. Dies ist weiteren Studien vorbehalten.

Alle Messungen wurden an einem Zentrum durchgeführt, sodass unsere Studie nicht die Kriterien einer multizentrischen Studie erfüllt.

## 4.6 Schlussfolgerung

Shared-Velocity-Encoding-Phasenkontrast-Echtzeitsequenzen stimmen mit den segmentierten Phasenkontrastsequenzen bei der Quantifizierung von Flüssen im Flussphantom und in großen herznahen Gefäßen bei Probanden sowie Patienten überein. Die genutzten Echtzeitsequenzen waren bei Vorhofflimmern durchführbar und lieferten reproduzierbare Ergebnisse. Limitationen der Shared-Velocity-Encoding-Sequenzen sind stenotische Flüsse und eine beschränkte räumliche und zeitliche Auflösung.

Shared-Velocity-Encoding-Sequenzen könnten in Zukunft bei der Diagnostik von Krankheiten bei Menschen mit und ohne Herzrhythmusstörungen hilfreich sein. In weiteren Studien müssen die vermuteten Vorteile der Sequenzen im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden gezeigt und ihr diagnostischer Wert in krankheitsspezifischen Studien belegt werden. Eine Anpassung der Sequenzparameter für bestimmte Anwendungsgebiete kann sich als sinnvoll erweisen.

# Literaturverzeichnis

- [1] M. O'Donnell. Nmr blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Med Phys*, 12(1):59–64, 1985.
- [2] K. Alfakih, S. Plein, H. Thiele, T. Jones, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan. Normal human left and right ventricular dimensions for mri as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*, 17(3):323–9, 2003.
- [3] H. Abdel-Aty, P. Boye, A. Zagrosek, R. Wassmuth, A. Kumar, D. Messroghli, P. Bock, R. Dietz, M. G. Friedrich, and J. Schulz-Menger. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 45(11):1815–22, 2005.
- [4] S. Achenbach, J. Barkhausen, M. Beer, P. Beerbaum, T. Dill, J. Eichhorn, S. Fratz, M. Gutberlet, M. Hoffmann, A. Huber, P. Hunold, C. Klein, G. Krombach, K. F. Kreitner, T. Kühne, J. Lotz, D. Maintz, H. Marholdt, N. Merkle, D. Messroghli, S. Miller, I. Paetsch, P. Radke, H. Steen, H. Thiele, S. Sarikouch, and R. Fischbach. Konsensusempfehlungen der drg/dgk/dgpk zum einsatz der herzbildgebung mit computertomographie und magnetresonanztomographie. *Der Kardiologe*, 6(2):105–125, 2012.
- [5] M. J. W. Götte, I. K. Rüssel, G. J. de Roest, T. Germans, R. F. Veldkamp, P. Knaapen, C. P. Allaart, and A. C. van Rossum. Magnetic resonance imaging, pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: current situation and clinical perspective. *Netherlands Heart Journal*, 18(1):31–37, 2010.
- [6] M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, P. Bordachar, G. Boriani, O. A. Breithardt, J. Cleland, J. C. Deharo, V. Delgado, P. M. Elliott, B. Gorenek, C. W. Israel, C. Leclercq, C. Linde, L. Mont, L. Padeletti, R. Sutton, P. E. Vardas, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P. A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, P. Kirchhof, C. Blomstrom-Lundqvist, L. P. Badano, F. Aliyev, D. Bansch, H. Baumgartner, W. Bsata, P. Buser, P. Charron, J. C. Daubert, D. Do-

- breanu, S. Faerstrand, D. Hasdai, A. W. Hoes, J. Y. Le Heuzey, H. Mavrakis, T. McDonagh, J. L. Merino, M. M. Nawar, J. C. Nielsen, B. Pieske, L. Poposka, F. Ruschitzka, M. Tendra, I. C. Van Gelder, and C. M. Wilson. 2013 esc guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the european society of cardiology (esc). developed in collaboration with the european heart rhythm association (ehra). *Eur Heart J*, 34(29):2281–329, 2013.
- [7] P. Nordbeck, G. Ertl, and O. Ritter. Magnetic resonance imaging safety in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients: how far have we come? *European Heart Journal*, 36(24):1505–1511, 2015.
- [8] J. Boldt, A. W. Leber, K. Bonaventura, C. Sohns, M. Stula, A. Huppertz, W. Haverkamp, and M. Dorenkamp. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary artery disease in germany. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15:30, 2013.
- [9] S. Walker, F. Girardin, C. McKenna, S. G. Ball, J. Nixon, S. Plein, J. P. Greenwood, and M. Sculpher. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the ce-marc study. *Heart*, 99(12):873–81, 2013.
- [10] K. Moschetti, D. Favre, C. Pinget, G. Pilz, S. E. Petersen, A. Wagner, J. B. Wasserfallen, and J. J. Schwitter. Comparative cost-effectiveness analyses of cardiovascular magnetic resonance and coronary angiography combined with fractional flow reserve for the diagnosis of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16:13, 2014.
- [11] D. N. Firmin, G. L. Nayler, R. H. Klipstein, S. R. Underwood, R. S. Rees, and D. B. Longmore. In vivo validation of mr velocity imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 11(5):751–6, 1987.
- [12] E. V. Gelfand, S. Hughes, T. H. Hauser, S. B. Yeon, L. Goepfert, K. V. Kissinger, N. M. Rofsky, and W. J. Manning. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 8(3):503–7, 2006.
- [13] T. Wittlinger, O. Dzemali, F. Bakhtiary, A. Moritz, and P. Kleine. Hemodynamic evaluation of aortic regurgitation by magnetic resonance imaging. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 16(4):278–83, 2008.
- [14] P. J. Cawley, C. Hamilton-Craig, D. S. Owens, E. V. Krieger, W. E. Strugnell, L. Mitsumori, C. L. D’Jang, R. G. Schwaegler, K. Q. Nguyen, B. Nguyen, J. H. Maki, and C. M. Otto. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(1):48–57, 2013.

- [15] L. Sondergaard, P. Hildebrandt, K. Lindvig, C. Thomsen, F. Stahlberg, E. Kassis, and O. Henriksen. Valve area and cardiac output in aortic stenosis: quantification by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*, 126(5):1156–64, 1993.
- [16] Byeong-Gull Kim, Do-Yun Kim, Kyung-Soo Kim, Soon-Bae Kim, Kyung-Rae Dong, Woon-Kwan Chung, and Jong-Woong Lee. Diagnosing aortic stenosis using phase contrast mri: Comparison with echocardiography depending on the image plane. *Applied Magnetic Resonance*, 42(2):239–249, 2012.
- [17] P. J. Kilner, D. N. Firmin, R. S. Rees, J. Martinez, D. J. Pennell, and R. H. Mohiaddin. Valve and great vessel stenosis: assessment with mr jet velocity mapping. *Radiology*, 178, 1991.
- [18] J. N. Oshinski, W. J. Parks, C. P. Markou, H. L. Bergman, B. E. Larson, and D. N. Ku. Improved measurement of pressure gradients in aortic coarctation by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 28, 1996.
- [19] K. R. O’Brien, B. R. Cowan, M. Jain, R. A. Stewart, A. J. Kerr, and A. A. Young. Mri phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets. *J Magn Reson Imaging*, 28(1):210–8, 2008.
- [20] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, Burlington, MA, 2004.
- [21] Robert W. Gill. Measurement of blood flow by ultrasound: Accuracy and sources of error. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 11(4):625–641, 1985.
- [22] A. J. Powell and T. Geva. Blood flow measurement by magnetic resonance imaging in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 21(1):47–58, 2000.
- [23] Prabhakar Rajiah and Jeffrey P. Kanne. Cardiac mri: Part 1, cardiovascular shunts. *American Journal of Roentgenology*, 197(4):W603–W620, 2011.
- [24] K. Debl, B. Djavidani, S. Buchner, N. Heinicke, F. Poschenrieder, S. Feuerbach, G. Riegger, and A. Luchner. Quantification of left-to-right shunting in adult congenital heart disease: phase-contrast cine mri compared with invasive oximetry. *Br J Radiol*, 82(977):386–91, 2009.
- [25] P. Beerbaum, H. Korperich, P. Barth, H. Esdorn, J. Gieseke, and H. Meyer. Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry. *Circulation*, 103(20):2476–82, 2001.
- [26] E. Mousseaux, J. P. Tasu, O. Jolivet, G. Simonneau, J. Bittoun, and J. C. Gaux. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded mr imaging—preliminary experience. *Radiology*, 212(3):896–902, 1999.

- [27] B. P. Paelinck, H. J. Lamb, J. J. Bax, E. E. Van der Wall, and A. de Roos. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*, 144(2):198–205, 2002.
- [28] P. D. Gatehouse, J. Keegan, L. A. Crowe, S. Masood, R. H. Mohiaddin, K. F. Kreitner, and D. N. Firmin. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular mri. *Eur Radiol*, 15(10):2172–84, 2005.
- [29] M. Markl, A. Frydrychowicz, S. Kozerke, M. Hope, and O. Wieben. 4d flow mri. *J Magn Reson Imaging*, 36(5):1015–36, 2012.
- [30] Raluca G. Chelu, Annemien E. van den Bosch, Matthijs van Kranenburg, Albert Hsiao, Allard T. van den Hoven, Mohamed Ouhlous, Ricardo P. J. Budde, Kirsten M. Beniest, Laurens E. Swart, Adriaan Coenen, Marisa M. Lubbers, Piotr A. Wielopolski, Shreyas S. Vasanaawala, Jolien W. Roos-Hesselink, and Koen Nieman. Qualitative grading of aortic regurgitation: a pilot study comparing cmr 4d flow and echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 32:301–307, 2016.
- [31] M. Kadbi, M. Negahdar, J. W. Cha, M. Traughber, P. Martin, M. F. Stoddard, and A. A. Amini. 4d ute flow: a phase-contrast mri technique for assessment and visualization of stenotic flows. *Magn Reson Med*, 73(3):939–50, 2015.
- [32] M. Markl, S. Schnell, C. Wu, E. Bollache, K. Jarvis, A. J. Barker, J. D. Robinson, and C. K. Rigsby. Advanced flow mri: emerging techniques and applications. *Clinical radiology*, 71(8):779–795, 2016.
- [33] Nicholas S. Burriss and Michael D. Hope. 4d flow mri applications for aortic disease. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 23(1):15–23, 2015.
- [34] A. Hsiao, M. Lustig, M. T. Alley, M. Murphy, F. P. Chan, R. J. Herfkens, and S. S. Vasanaawala. Rapid pediatric cardiac assessment of flow and ventricular volume with compressed sensing parallel imaging volumetric cine phase-contrast mri. *AJR Am J Roentgenol*, 198, 2012.
- [35] A. Rich, L. C. Potter, N. Jin, J. Ash, O. P. Simonetti, and R. Ahmad. A bayesian model for highly accelerated phase-contrast mri. *Magn Reson Med*, 76(2):689–701, 2016.
- [36] Jeffrey Tsao. Ultrafast imaging: Principles, pitfalls, solutions, and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(2):252–266, 2010.
- [37] Jeffrey Tsao and Sebastian Kozerke. Mri temporal acceleration techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(3):543–560, 2012.

- [38] R. H. Mohiaddin, D. Gatehouse e, J. C. Moon, M. Youssuffidin, G. Z. Yang, D. N. Firmin, and D. J. Pennell. Assessment of reactive hyperaemia using real time zonal echo-planar flow imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*, 4(2):283–7, 2002.
- [39] Arun A. Joseph, Klaus-Dietmar Merboldt, Dirk Voit, Shuo Zhang, Martin Uecker, Joachim Lotz, and Jens Frahm. Real-time phase-contrast mri of cardiovascular blood flow using undersampled radial fast low-angle shot and nonlinear inverse reconstruction. *NMR in Biomedicine*, 25(7):917–924, 2012.
- [40] H. Y. Lin, J. A. Bender, Y. Ding, Y. C. Chung, A. M. Hinton, M. L. Pennell, K. K. Whitehead, S. V. Raman, and O. P. Simonetti. Shared velocity encoding: a method to improve the temporal resolution of phase-contrast velocity measurements. *Magn Reson Med*, 68(3):703–10, 2012.
- [41] R. B. Schnabel, L. M. Sullivan, D. Levy, M. J. Pencina, J. M. Massaro, R. B. D’Agostino, C. Newton-Cheh, J. F. Yamamoto, J. W. Magnani, T. M. Tadros, W. B. Kannel, T. J. Wang, P. T. Ellinor, P. A. Wolf, R. S. Vasan, and E. J. Benjamin. Development of a risk score for atrial fibrillation (framingham heart study): a community-based cohort study. *Lancet*, 373(9665):739–45, 2009.
- [42] Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin, Robert A. Guyton, Patrick T. O’Gara, Carlos E. Ruiz, Nikolaos J. Skubas, Paul Sorajja, Thoralf M. Sundt, and James D. Thomas. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart diseasea report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(22):e57–e185, 2014.
- [43] N. A. Mokadam, K. K. Stout, and E. D. Verrier. Management of acute regurgitation in left-sided cardiac valves. *Tex Heart Inst J*, 38(1):9–19, 2011.
- [44] W. G. Daniel, H. Baumgartner, C. Gohlke-Barwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mugge, H. J. Schafers, and F. A. Flachskampf. [aortic stenosis]. *Clin Res Cardiol*, 95(11):620–41, 2006.
- [45] Hans-Joachim Schäfers and Michael Böhm. Ursachen und behandlungsstrategien der aortenklappeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl International*, 101(37):2475–, 2004.
- [46] R. O. Bonow, B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon, D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O’Gara, R. A. O’Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines

- (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). endorsed by the society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 52(13):e1–142, 2008.
- [47] Heidi M. Connolly, Jack L. Crary, Michael D. McGoon, Donald D. Hensrud, Brooks S. Edwards, William D. Edwards, and Hartzell V. Schaff. Valvular heart disease associated with fenfluramine–phentermine. *New England Journal of Medicine*, 337(9):581–588, 1997.
- [48] René Schade, Frank Andersohn, Samy Suissa, Wilhelm Haverkamp, and Edeltraut Garbe. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 356(1):29–38, 2007.
- [49] W. C. Roberts, J. M. Ko, T. R. Moore, and 3rd Jones, W. H. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single us tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation*, 114(5):422–9, 2006.
- [50] W. Grossman, D. Jones, and L. P. McLaurin. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 56(1):56–64, 1975.
- [51] Jr. Ross, J. and W. H. McCullagh. Nature of enhanced performance of the dilated left ventricle in the dog during chronic volume overloading. *Circ Res*, 30(5):549–56, 1972.
- [52] Thomas Wisenbaugh, James F. Spann, and Blase A. Carabello. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 3(4):916–923, 1984.
- [53] William C. Roberts, Andrew G. Morrow, Charles L. McLntosh, Michael Jones, and Stephen E. Epstein. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis: Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement. *The American Journal of Cardiology*, 47(2):206–209, 1981.
- [54] W. H. Gaasch. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol*, 43(6):1189–94, 1979.
- [55] A. Nitenberg, J. M. Foult, I. Antony, F. Blanchet, and M. Rahali. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 11(3):478–86, 1988.
- [56] L. R. Padial, A. Oliver, A. Sagie, A. E. Weyman, M. E. King, and R. A. Levine. Two-dimensional echocardiographic assessment of the progression of aortic root size in 127 patients with chronic aortic regurgitation: role of the supraaortic ridge and relation to the progression of the lesion. *Am Heart J*, 134(5 Pt 1):814–21, 1997.

- [57] K. K. Stout and E. D. Verrier. Acute valvular regurgitation. *Circulation*, 119(25):3232–41, 2009.
- [58] A. Flint. Classics in cardiology: on cardiac murmurs (part 1). *Heart Views*, 12(4):185–90, 2011.
- [59] C. H. Attenhofer Jost, J. Turina, K. Mayer, B. Seifert, F. W. Amann, M. Buechi, M. Facchini, H. P. Brunner-La Rocca, and R. Jenni. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med*, 108(8):614–20, 2000.
- [60] A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Iung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, and M. Zembala. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33(19):2451–96, 2012.
- [61] C. Sebastia, E. Pallisa, S. Quiroga, A. Alvarez-Castells, R. Dominguez, and A. Evangelista. Aortic dissection: diagnosis and follow-up with helical ct. *Radiographics*, 19(1):45–60; quiz 149–50, 1999.
- [62] M. C. Dulce, G. H. Mostbeck, M. O’Sullivan, M. Cheitlin, G. R. Caputo, and C. B. Higgins. Severity of aortic regurgitation: interstudy reproducibility of measurements with velocity-encoded cine mr imaging. *Radiology*, 185(1):235–40, 1992.
- [63] C. Goffinet, V. Kersten, A. C. Pouleur, J. B. le Polain de Waroux, D. Vancraeynest, A. Pasquet, J. L. Vanoverschelde, and B. L. Gerber. Comprehensive assessment of the severity and mechanism of aortic regurgitation using multidetector ct and mr. *Eur Radiol*, 20(2):326–36, 2010.
- [64] R. O. Bonow, E. Lakatos, B. J. Maron, and S. E. Epstein. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*, 84(4):1625–35, 1991.
- [65] D. Weishaupt, J.M. Froehlich, D. Nanz, V.D. Köchli, K.P. Prüßmann, and B. Marincek. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. Springer Berlin Heidelberg, 2006.
- [66] C. L. Dumoulin, S. P. Souza, R. D. Darrow, N. J. Pelc, W. J. Adams, and S. A. Ash. Simultaneous acquisition of phase-contrast angiograms and stationary-tissue images with hadamard encoding of flow-induced phase shifts. *J Magn Reson Imaging*, 1(4):399–404, 1991.
- [67] R. Hausmann, J. S. Lewin, and G. Laub. Phase-contrast mr angiography with reduced acquisition time: new concepts in sequence design. *J Magn Reson Imaging*, 1(4):415–22, 1991.

- [68] Matthias Dieringer. Verbesserung der mr- flussmessung und flussdarstellung bei aortenklappenstenosen. Technische Fachhochschule Berlin, 2008.
- [69] Matthias Dieringer, Andreas Greiser, and Jeanette Schulz-Menger. *Influence of slice thickness on MR flow quantification in turbulent jets*, volume 13. 2011.
- [70] J. Traber, L. Wurche, M. A. Dieringer, W. Utz, F. Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Greiser, N. Jin, and J. Schulz-Menger. Real-time phase contrast magnetic resonance imaging for assessment of haemodynamics: From phantom to patients. *Eur Radiol*, 26, 2016.
- [71] Sohrab Fratz, Taylor Chung, Gerald F. Greil, Margaret M. Samyn, Andrew M. Taylor, Emanuela R. Valsangiacomo Buechel, Shi-Joon Yoo, and Andrew J. Powell. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: Scmr expert consensus group on congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(1):1–26, 2013.
- [72] S. G. Myerson. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14:7, 2012.
- [73] J. M. Bland and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476):307–10, 1986.
- [74] J. M. Bland and D. G. Altman. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 8(2):135–60, 1999.
- [75] U. Grouven, R. Bender, A. Ziegler, and S. Lange. Vergleich von messmethoden. *Dtsch med Wochenschr*, 132(S 01):e69–e73, 2007.
- [76] R. P. Spielmann, O. Schneider, F. Thiele, M. Heller, and E. Bucheler. Appearance of poststenotic jets in mri: dependence on flow velocity and on imaging parameters. *Magn Reson Imaging*, 9(1):67–72, 1991.
- [77] C. Tang, D. D. Blatter, and D. L. Parker. Accuracy of phase-contrast flow measurements in the presence of partial-volume effects. *J Magn Reson Imaging*, 3(2):377–85, 1993.
- [78] A. Guz, J. A. Innes, and K. Murphy. Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed doppler ultrasound. *J Physiol*, 393:499–512, 1987.
- [79] K. Toska and M. Eriksen. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol*, 472:501–12, 1993.
- [80] Magdi H. Yacoub, Philip J. Kilner, Emma J. Birks, and Martin Misfeld. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68(3):S37–S43, 1999.

- [81] Krishna S. Nayak, Jon-Fredrik Nielsen, Matt A. Bernstein, Michael Markl, Peter D. Gatehouse, Rene M. Botnar, David Saloner, Christine Lorenz, Han Wen, Bob S. Hu, Frederick H. Epstein, John N. Oshinski, and Subha V. Raman. Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1):71, 2015.
- [82] N. Kunichika, N. Miyahara, M. Harada, and M. Tanimoto. Respiratory variation in superior vena cava flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease: estimation of pulmonary hypertension using doppler flow index. *J Am Soc Echocardiogr*, 15(10 Pt 2):1165–9, 2002.
- [83] Kieran R. O’Brien, Ruvim S. Gabriel, Andreas Greiser, Brett R. Cowan, Alistair A. Young, and Andrew J. Kerr. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 11(1):1–12, 2009.
- [84] P. J. Cawley, J. H. Maki, and C. M. Otto. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*, 119(3):468–78, 2009.
- [85] D. M. Clark, V. J. Plumb, A. E. Epstein, and G. N. Kay. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 30(4):1039–45, 1997.
- [86] A. T. Gosselink, P. K. Blanksma, H. J. Crijns, I. C. Van Gelder, P. J. de Kam, H. L. Hillege, M. G. Niemeijer, K. I. Lie, and F. L. Meijler. Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution of frank-starling mechanism after short rather than long rr intervals. *J Am Coll Cardiol*, 26(6):1516–21, 1995.
- [87] Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joaquin E. Cigarroa, Jr Joseph C. Cleveland, Jamie B. Conti, Patrick T. Ellinor, Michael D. Ezekowitz, Michael E. Field, Katherine T. Murray, Ralph L. Sacco, William G. Stevenson, Patrick J. Tchou, Cynthia M. Tracy, and Clyde W. Yancy. 2014 aha/acc/hrs guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21):2246–2280, 2014.
- [88] J. N. Hilberath, D. A. Oakes, S. K. Shernan, B. E. Bulwer, M. N. D’Ambra, and H. K. Eltzschig. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23(11):1115–27; quiz 1220–1, 2010.
- [89] Nazem Akoum, Marcos Daccarett, Chris McGann, Nathan Segerson, Gaston Vergara, Suman Kuppahally, Troy Badger, Nathan Burgon, Thomas Haslam, Eugene Kholmovski, R. O. B. Macleod, and Nassir Marrouche. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient

- and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: A de-mri guided approach. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 22(1):16–22, 2011.
- [90] C. Mahnkopf, M. Mitlacher, and J. Brachmann. [relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 25(4):252–7, 2014.
- [91] Marcos Daccarett, Chris J. McGann, Nazem W. Akoum, Rob S. MacLeod, and Nassir F. Marrouche. Mri of the left atrium: predicting clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Expert review of cardiovascular therapy*, 9(1):105–111, 2011.
- [92] K. Higuchi, M. Akkaya, N. Akoum, and N. F. Marrouche. Cardiac mri assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart*, 100(7):590–6, 2014.
- [93] A. J. Powell, B. Tsai-Goodman, A. Prakash, G. F. Greil, and T. Geva. Comparison between phase-velocity cine magnetic resonance imaging and invasive oximetry for quantification of atrial shunts. *Am J Cardiol*, 91(12):1523–5, A9, 2003.
- [94] L. E. Thomson, A. L. Crowley, J. F. Heitner, P. J. Cawley, J. W. Weinsaft, H. W. Kim, M. Parker, R. M. Judd, J. K. Harrison, and R. J. Kim. Direct en face imaging of secundum atrial septal defects by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance in patients evaluated for possible transcatheter closure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 1(1):31–40, 2008.
- [95] Z. J. Wang, G. P. Reddy, M. B. Gotway, B. M. Yeh, and C. B. Higgins. Cardiovascular shunts: Mr imaging evaluation. *Radiographics*, 23 Spec No:S181–94, 2003.
- [96] M. B. Schneider H. J. Schäfers J. Breuer, A. Uebing. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen fachgesellschaften. s2k leitlinien pädiatrische kardiologie: Aortenklappeninsuffizienz bei kindern und jugendlichen. 2013.
- [97] P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff, L. Moura, B. A. Popescu, E. Agricola, J. L. Monin, L. A. Pierard, L. Badano, and J. L. Zamorano. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11(3):223–44, 2010.
- [98] A. Joseph, J. T. Kowallick, K. D. Merboldt, D. Voit, S. Schaetz, S. Zhang, J. M. Sohns, J. Lotz, and J. Frahm. Real-time flow mri of the aorta at a resolution of 40 msec. *J Magn Reson Imaging*, 2013.
- [99] Markus Untenberger, Zhengguo Tan, Dirk Voit, Arun A. Joseph, Volkert Roeloffs, K. Dietmar Merboldt, Sebastian Schätz, and Jens Frahm. Advances in real-time phase-contrast flow mri using asymmetric radial gradient echoes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(5):1901–1908, 2016.

- [100] Yongjun Kwak, Seunghoon Nam, Mehmet Akçakaya, Tamer A. Basha, Beth Goddu, Warren J. Manning, Vahid Tarokh, and Reza Nezafat. Accelerated aortic flow assessment with compressed sensing with and without use of the sparsity of the complex difference image. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 70(3):851–858, 2013.
- [101] Michael Lustig, David Donoho, and John M. Pauly. Sparse mri: The application of compressed sensing for rapid mr imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(6):1182–1195, 2007.
- [102] Aiqi Sun, Bo Zhao, Yunduo Li, Qiong He, Rui Li, and Chun Yuan. Real-time phase-contrast flow cardiovascular magnetic resonance with low-rank modeling and parallel imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1):19, 2017.
- [103] Umar Tariq, Albert Hsiao, Marcus Alley, Tao Zhang, Michael Lustig, and Shreyas S. Vasanawala. Venous and arterial flow quantification, are equally accurate and precise with parallel imaging compressed sensing 4d phase contrast mri. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 37(6):1419–1426, 2013.

# Abbildungsanhang

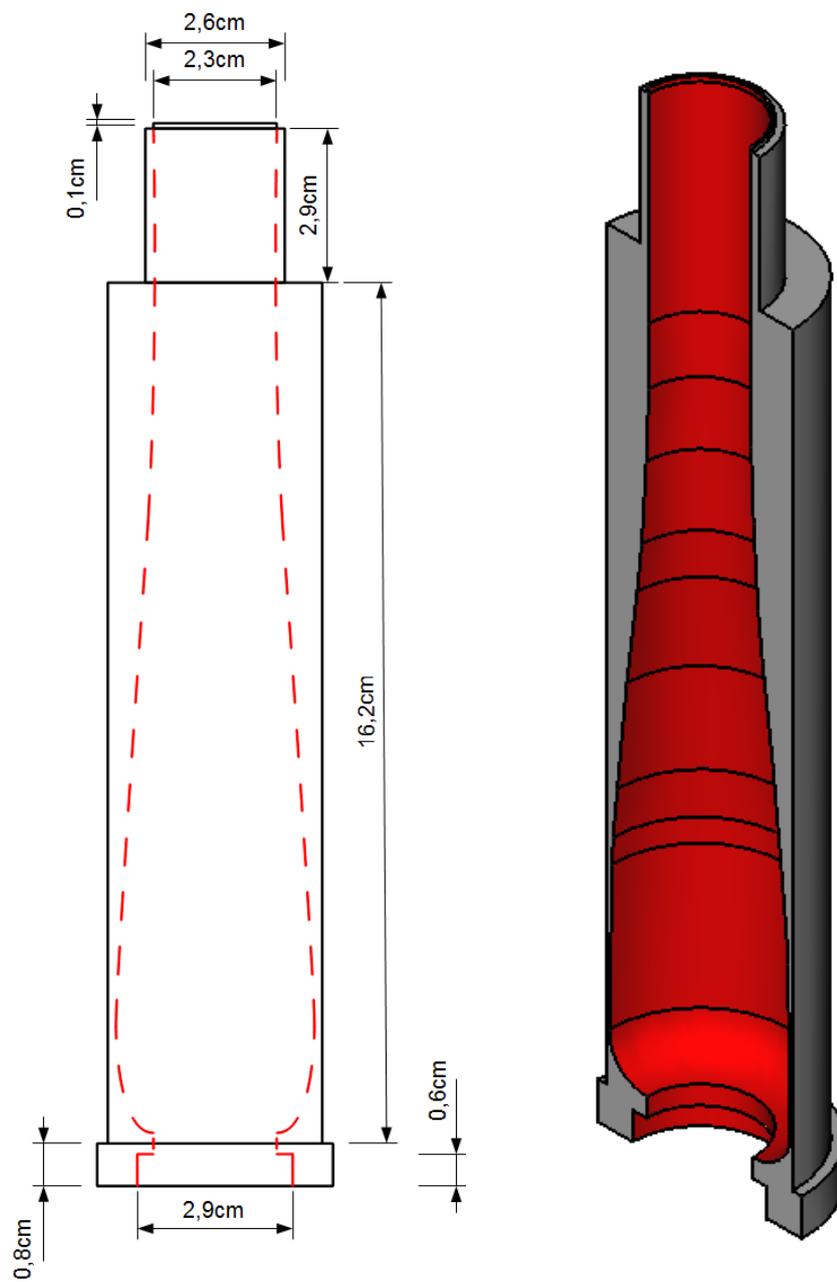


Abbildung 1: Plexiglasbulbus des Flussphantoms.

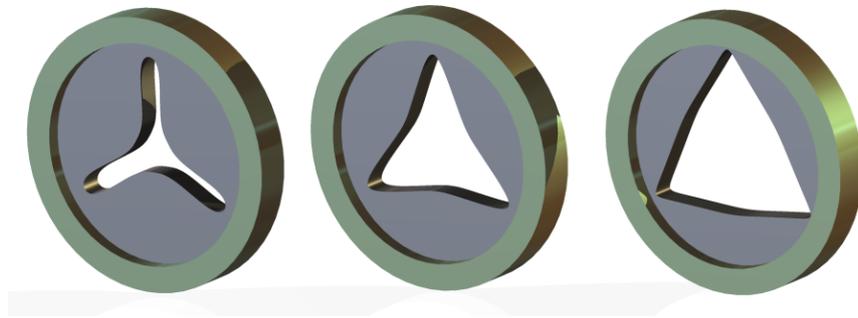


Abbildung 2: Stenosen des Flussphantoms.

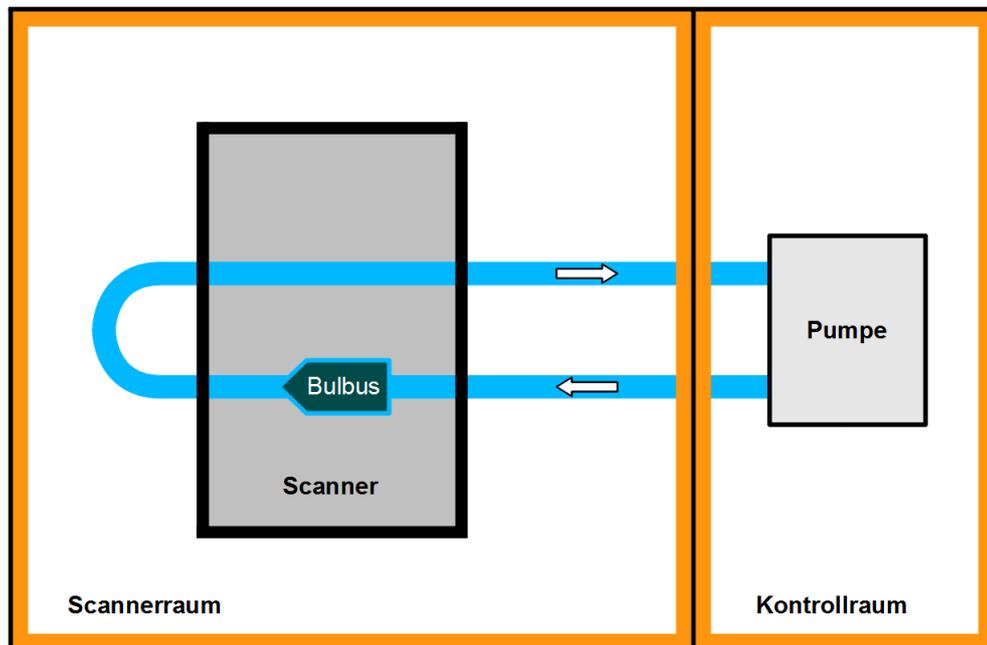


Abbildung 3: Aufbau des in vitro Versuchs.

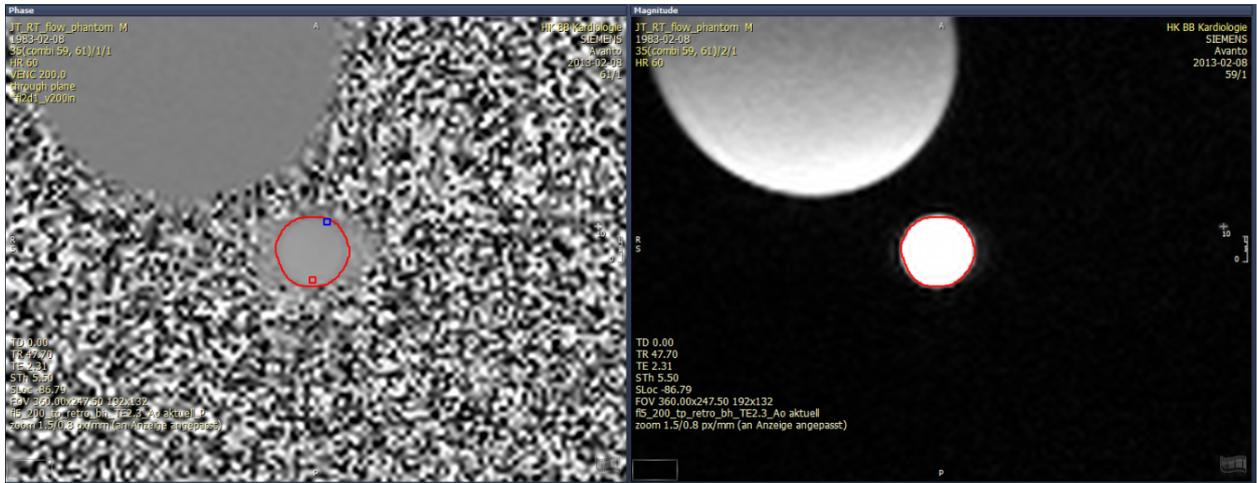


Abbildung 4: SEG Messung des Phantoms vor der Stenose. Der rote Kreis im Magnitudenfenster (rechts) entspricht dem ROI.

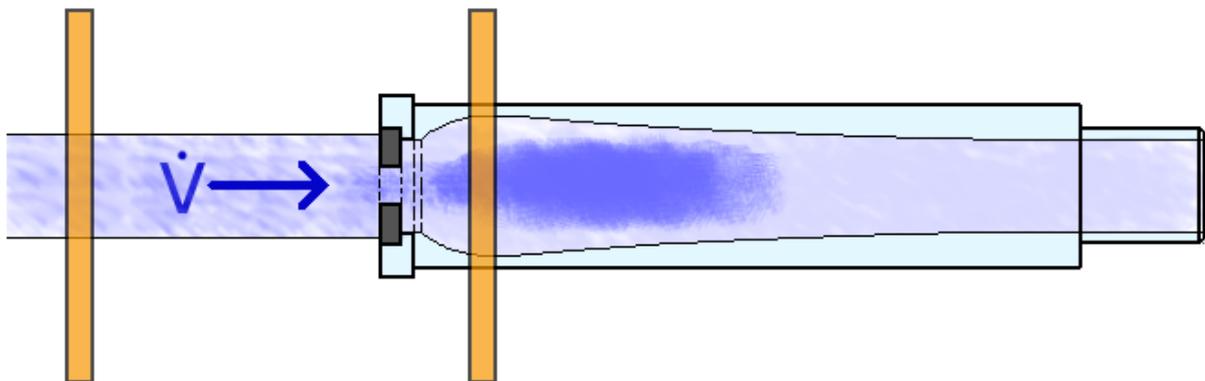


Abbildung 5: Die Lokalisation der Messungen vor und hinter der Stenose.

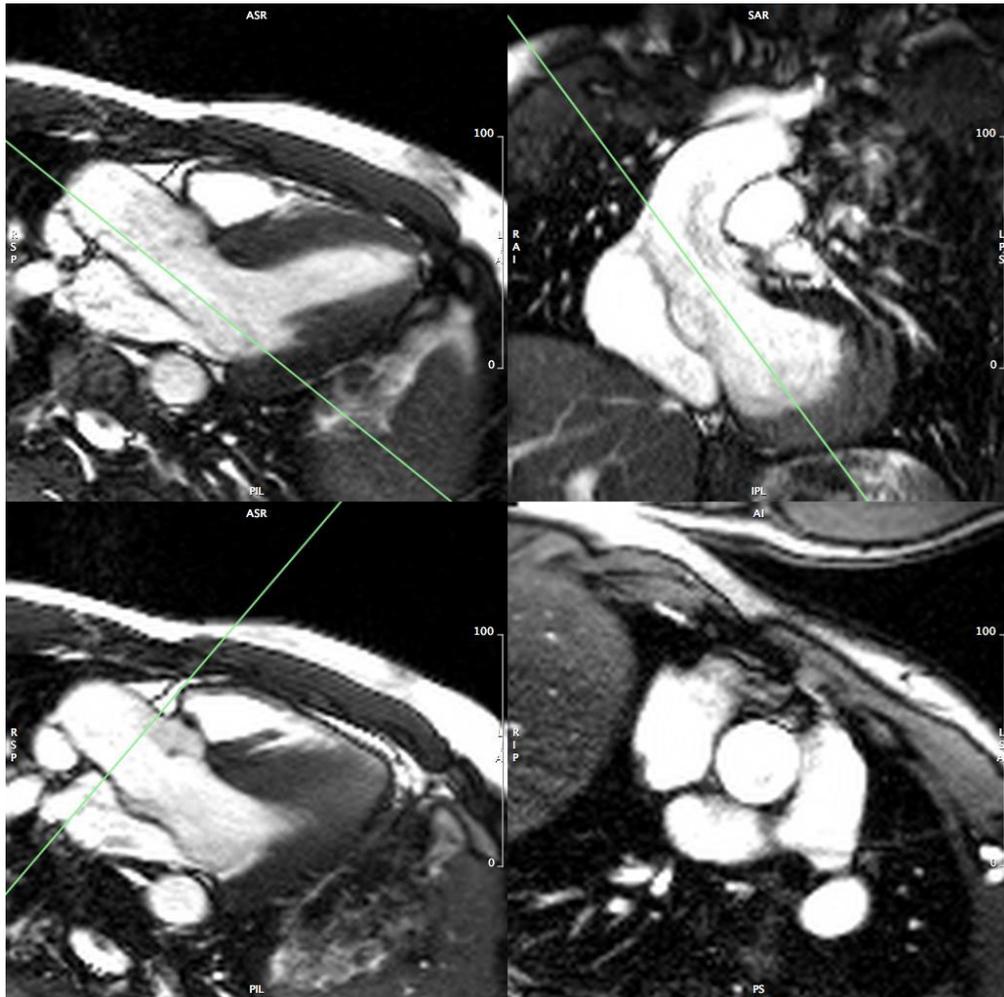


Abbildung 6: Die Lokalisation und Planung der Messung in AA (SEG).

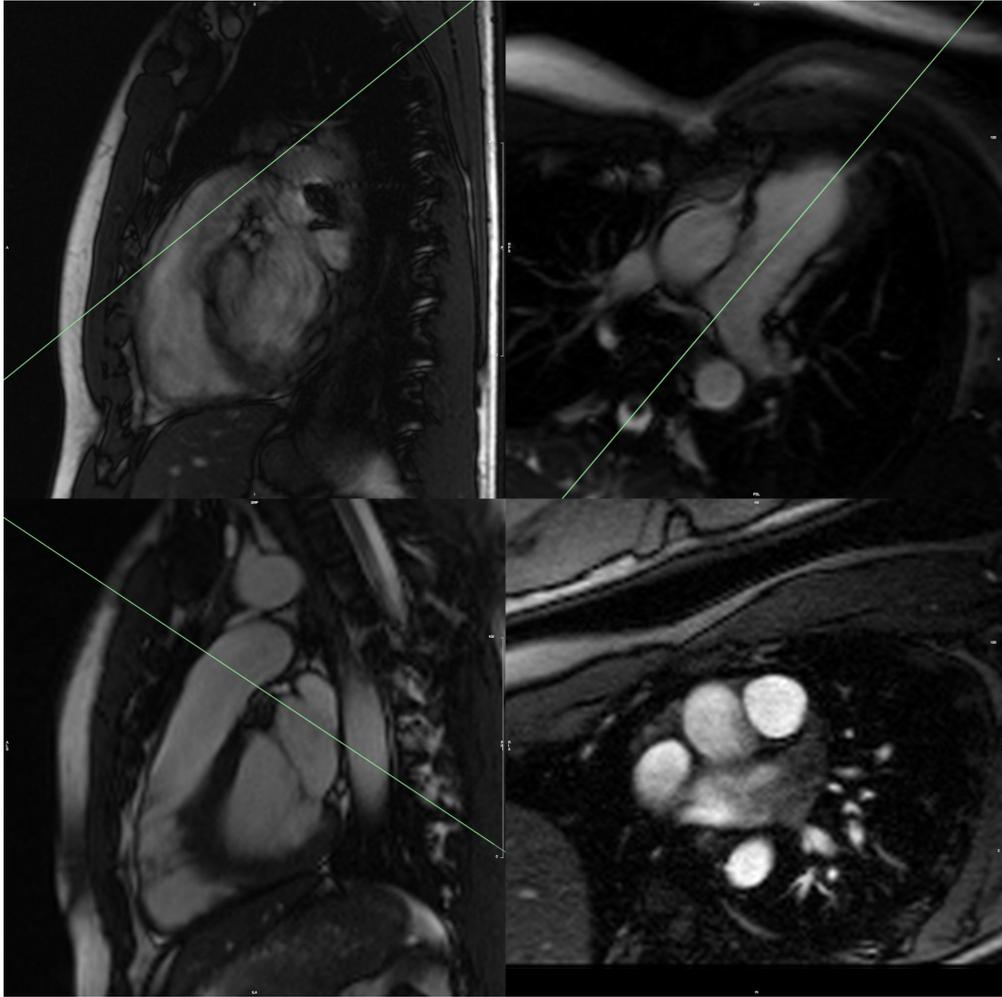


Abbildung 7: Die Lokalisation und Planung der Messung in TP (SEG).

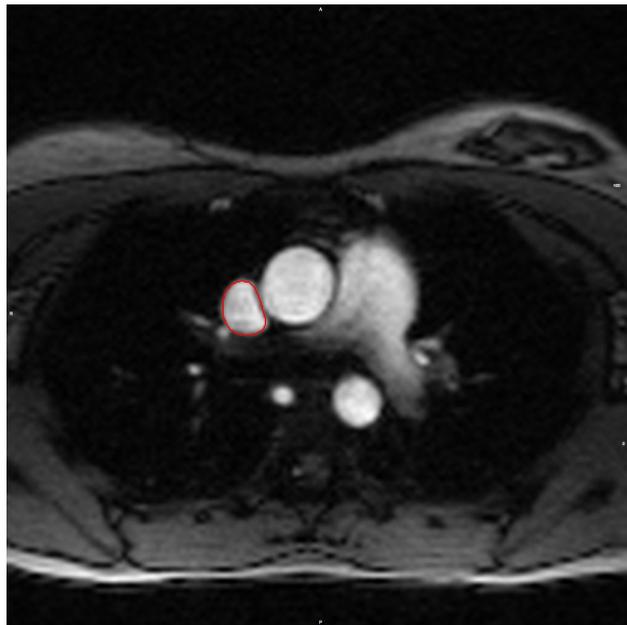


Abbildung 8: Die Lokalisation der Messung in VCS (SEG).

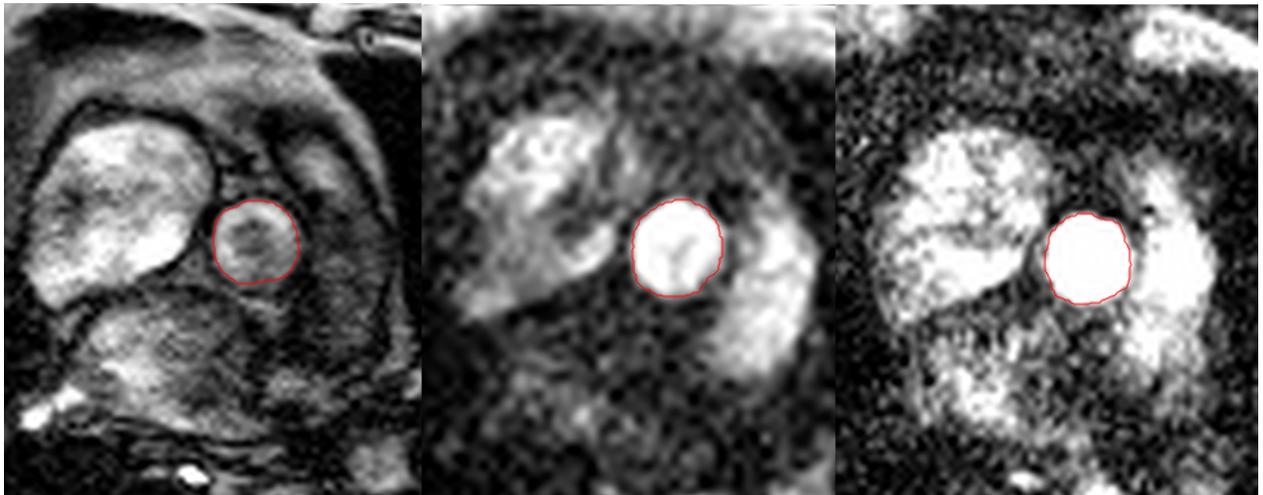


Abbildung 9: Messungen in der AA (makiert) vergleichend dargestellt. Von links nach rechts SEG, RT1, RT2.

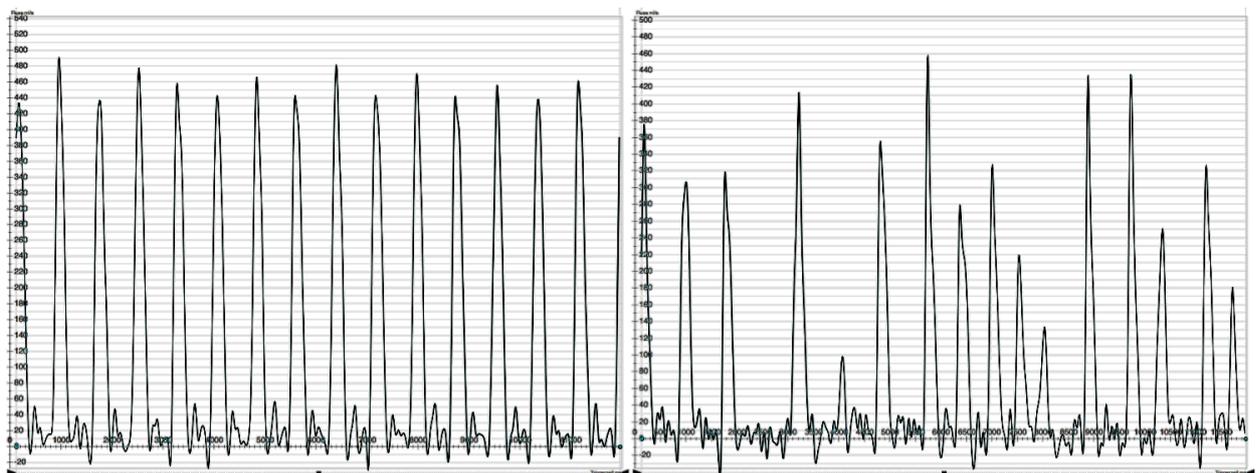


Abbildung 10: Links (Proband mit Sinusrhythmus): Trotz Sinusrhythmus ist eine Variabilität der SV vorhanden.

Rechts (Patient mit VHF): Der Volumen-Zeit-Verlauf zeigt eine deutlich höhere Variabilität der SV bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Probanden mit SR.

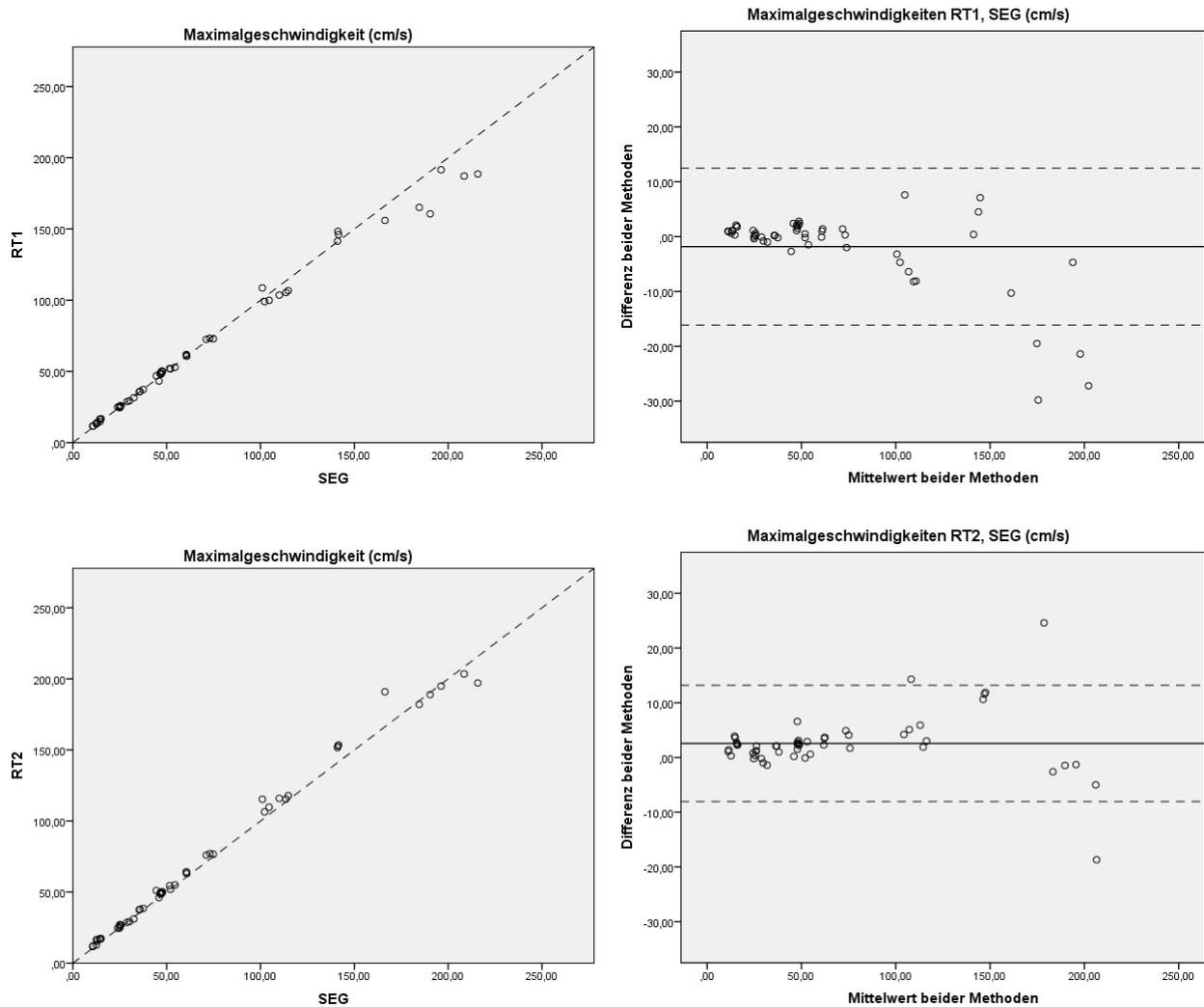


Abbildung 11: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Maximalgeschwindigkeiten der In vitro Messungen mit der RT1 und RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

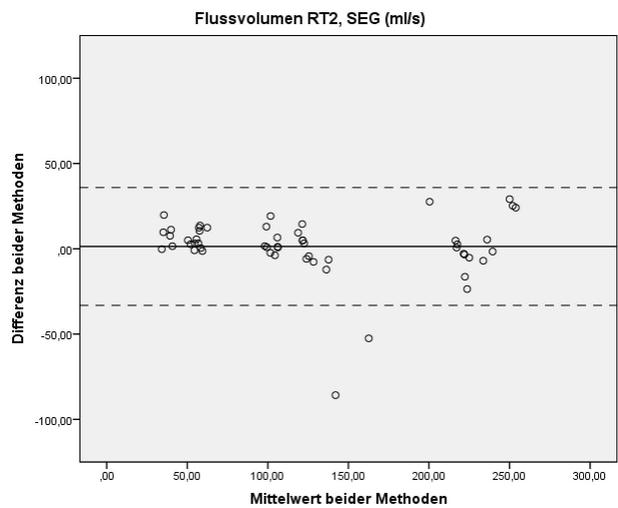
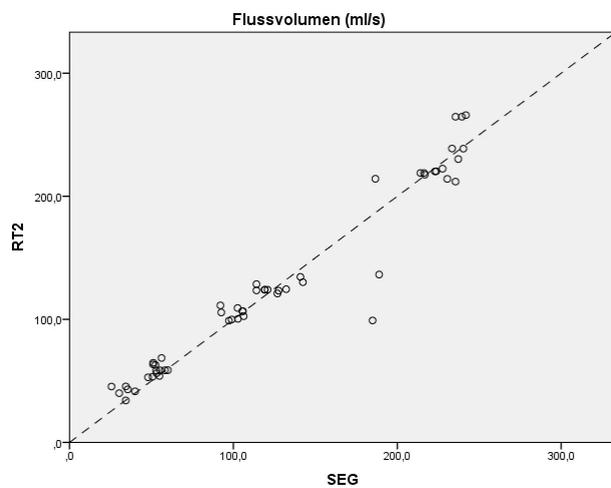
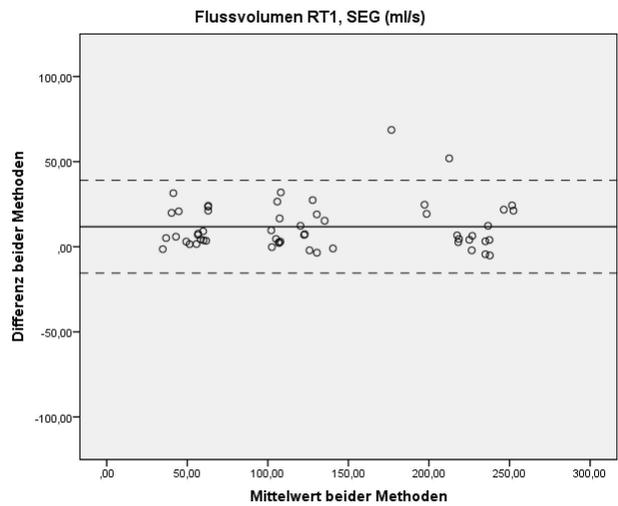
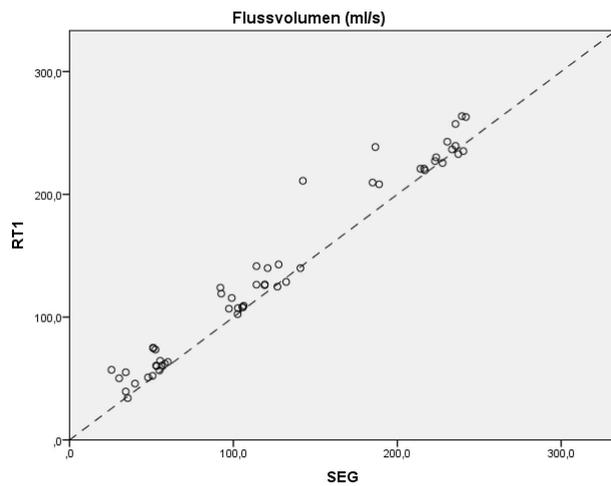


Abbildung 12: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Flussvolumina der In vitro Messungen mit der RT1 und RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

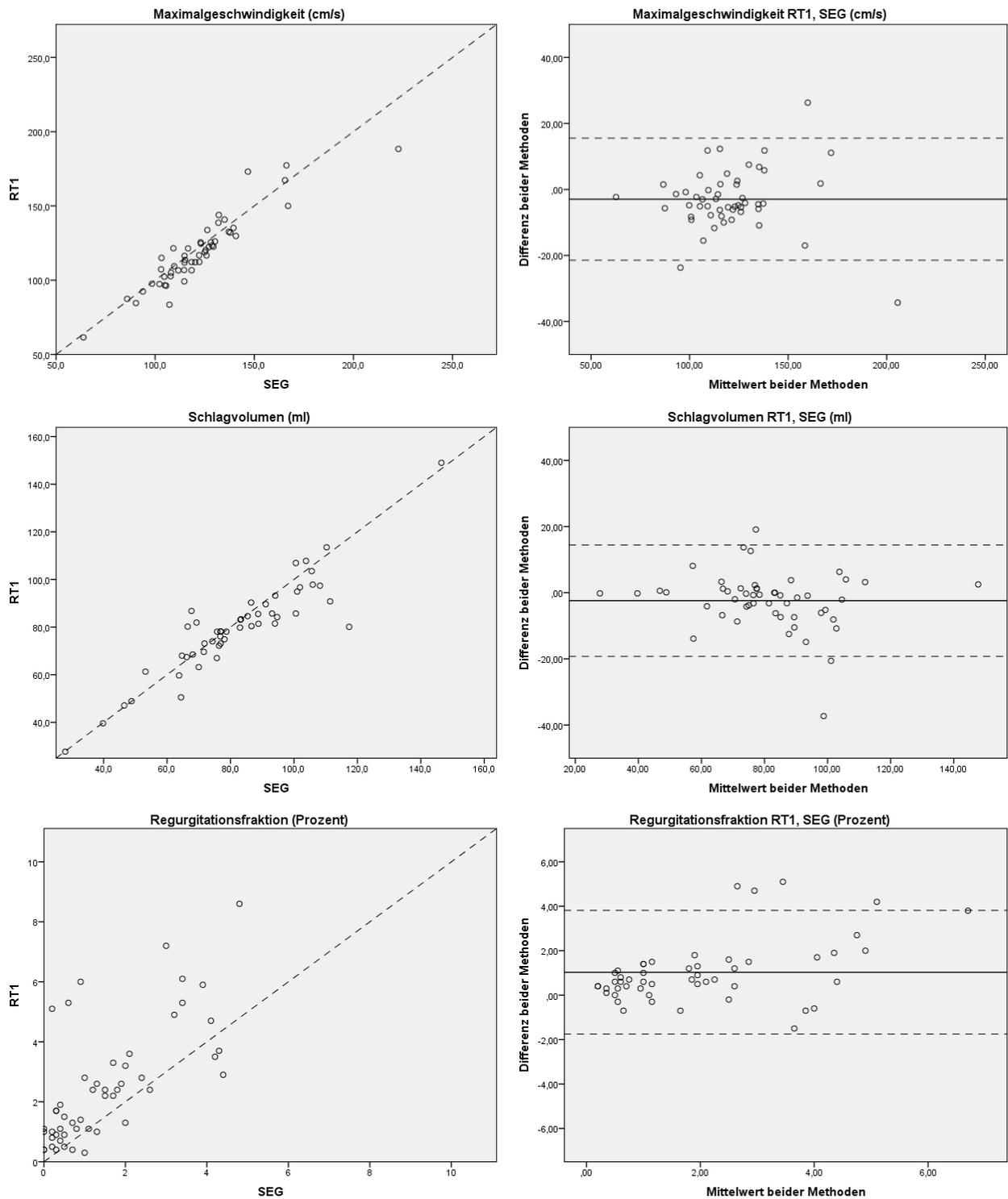


Abbildung 13: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Probanden mit der RT1. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

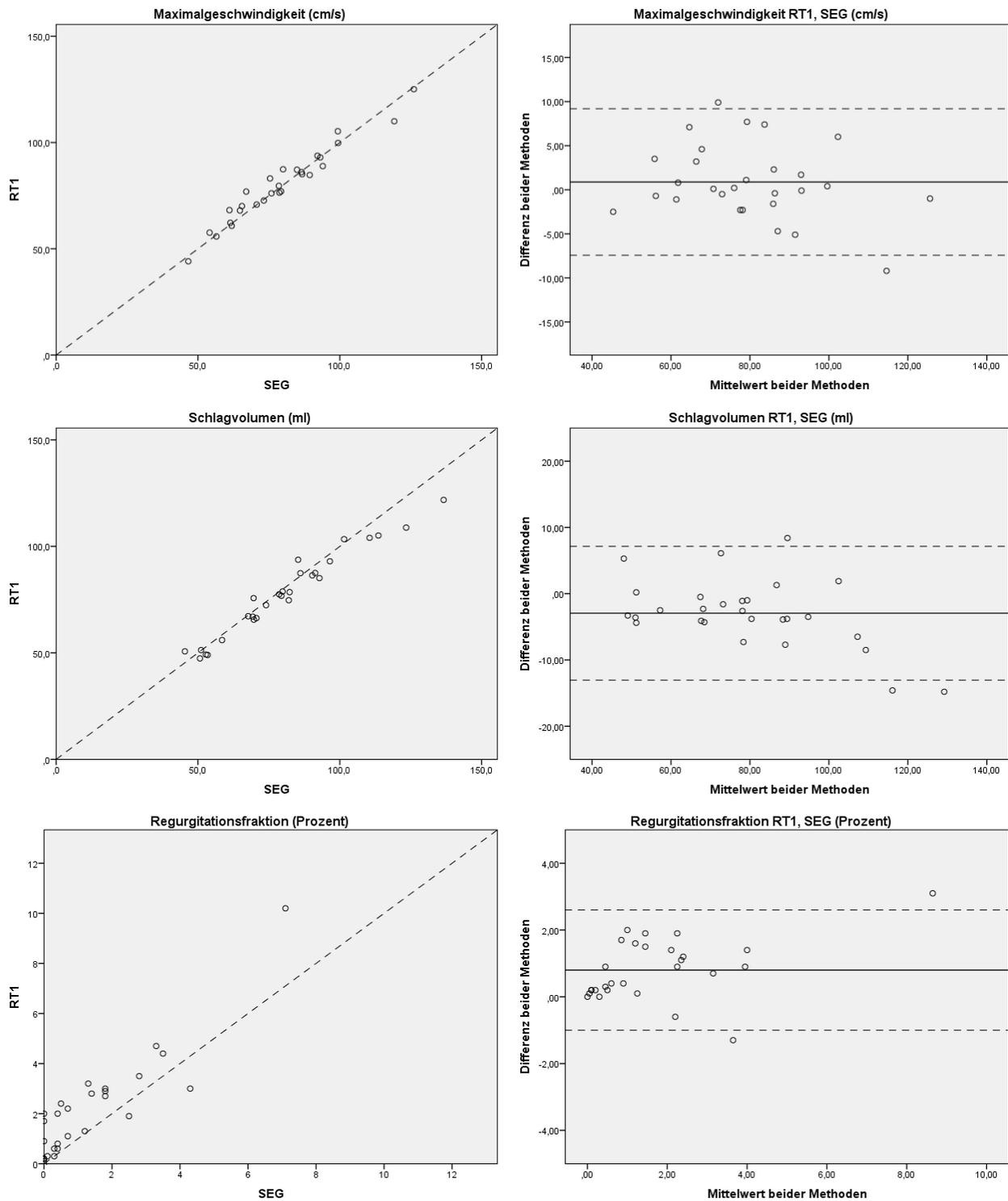


Abbildung 14: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen im TP bei Probanden mit der RT1. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

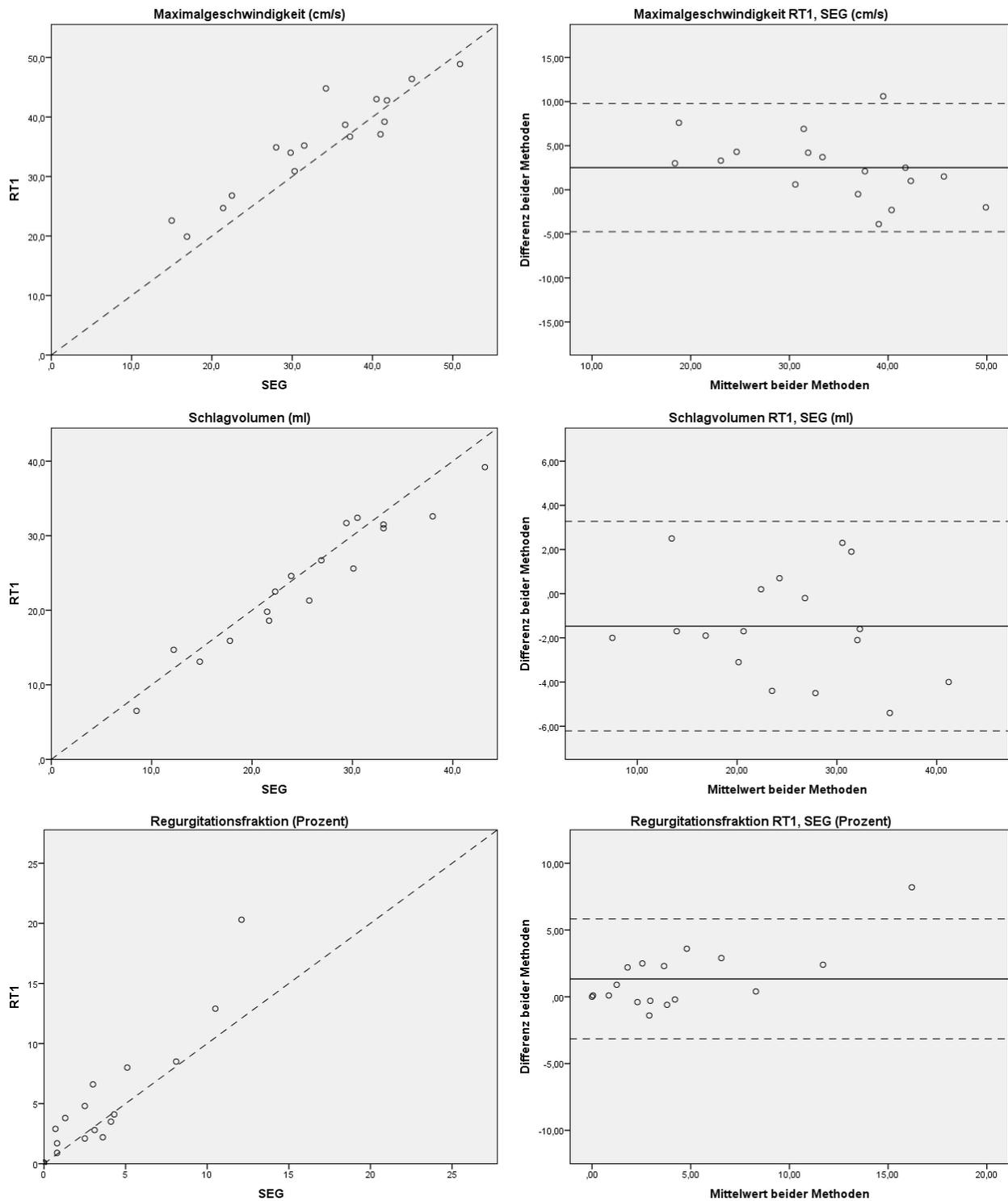


Abbildung 15: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der VCS bei Probanden mit der RT1. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

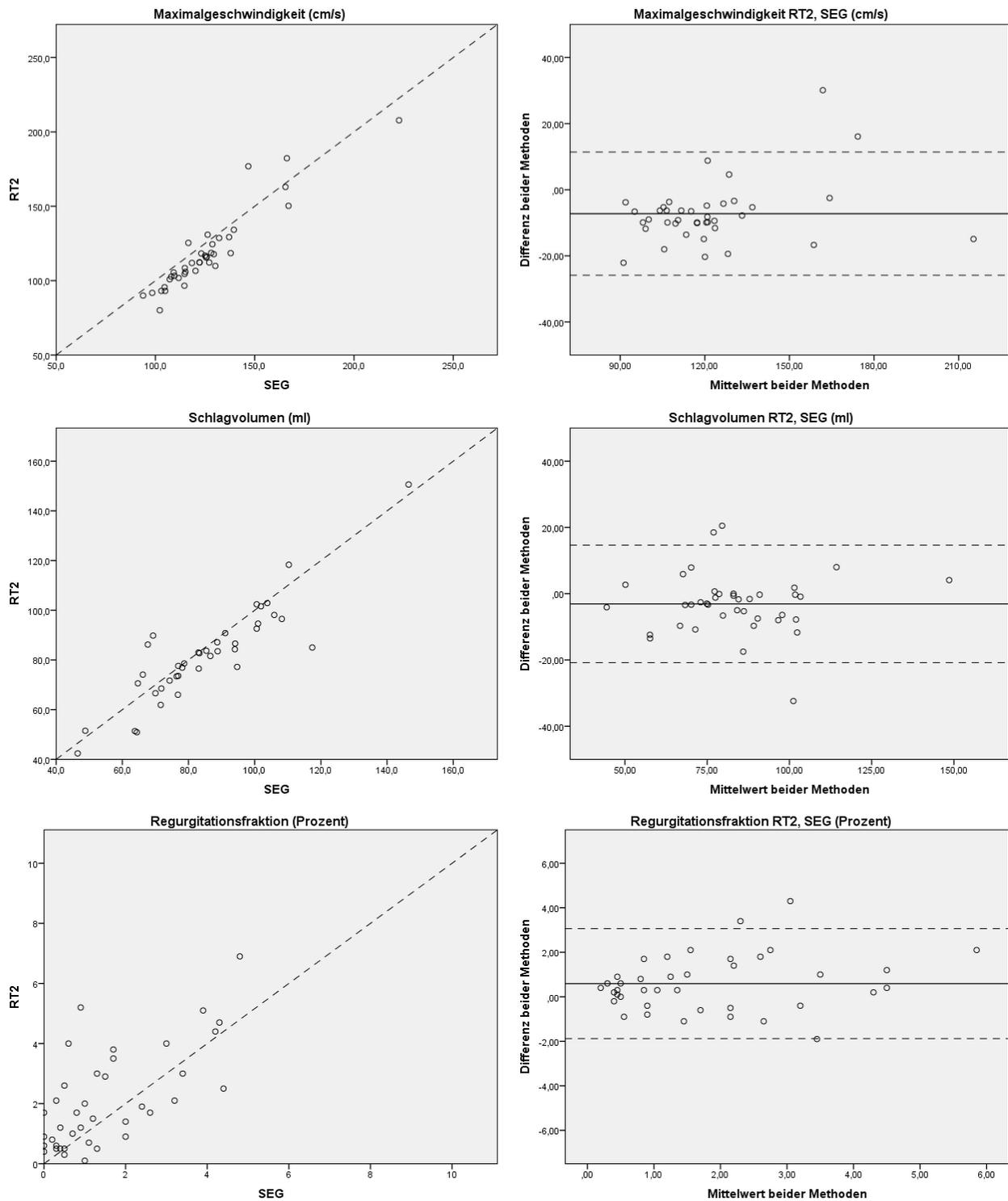


Abbildung 16: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Probanden mit der RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

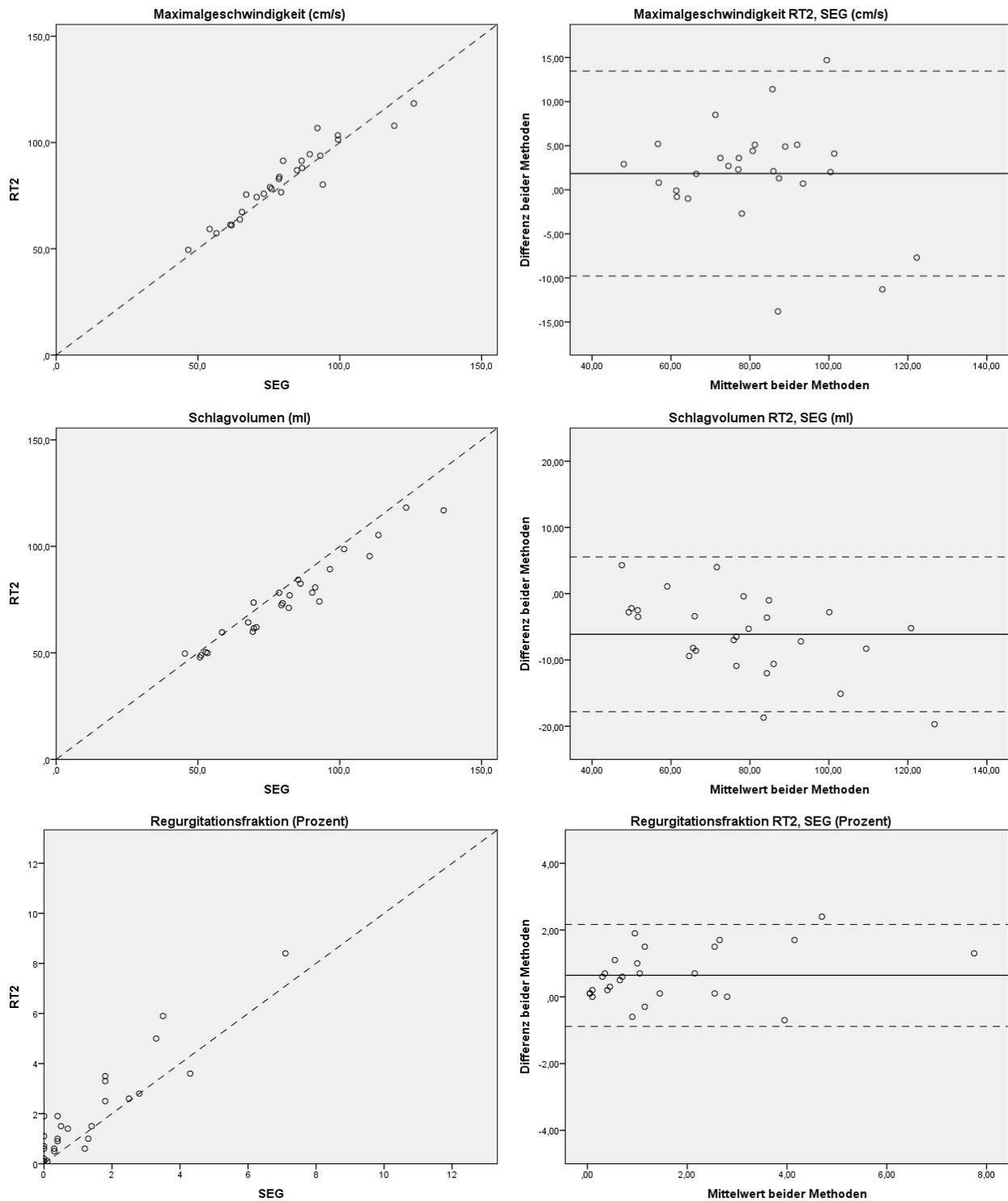


Abbildung 17: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen im TP bei Probanden mit der RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

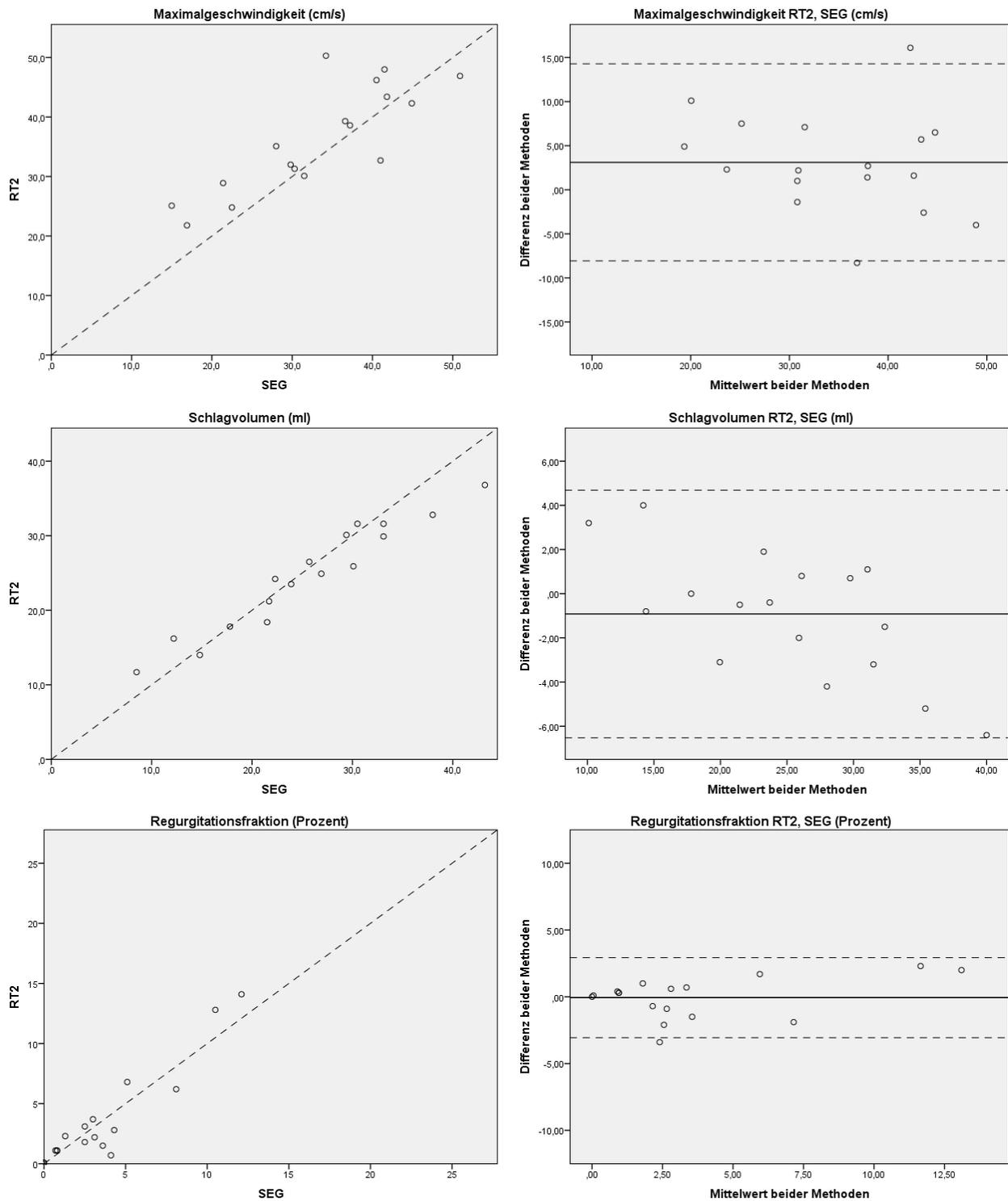


Abbildung 18: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der VCS bei Probanden mit der RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

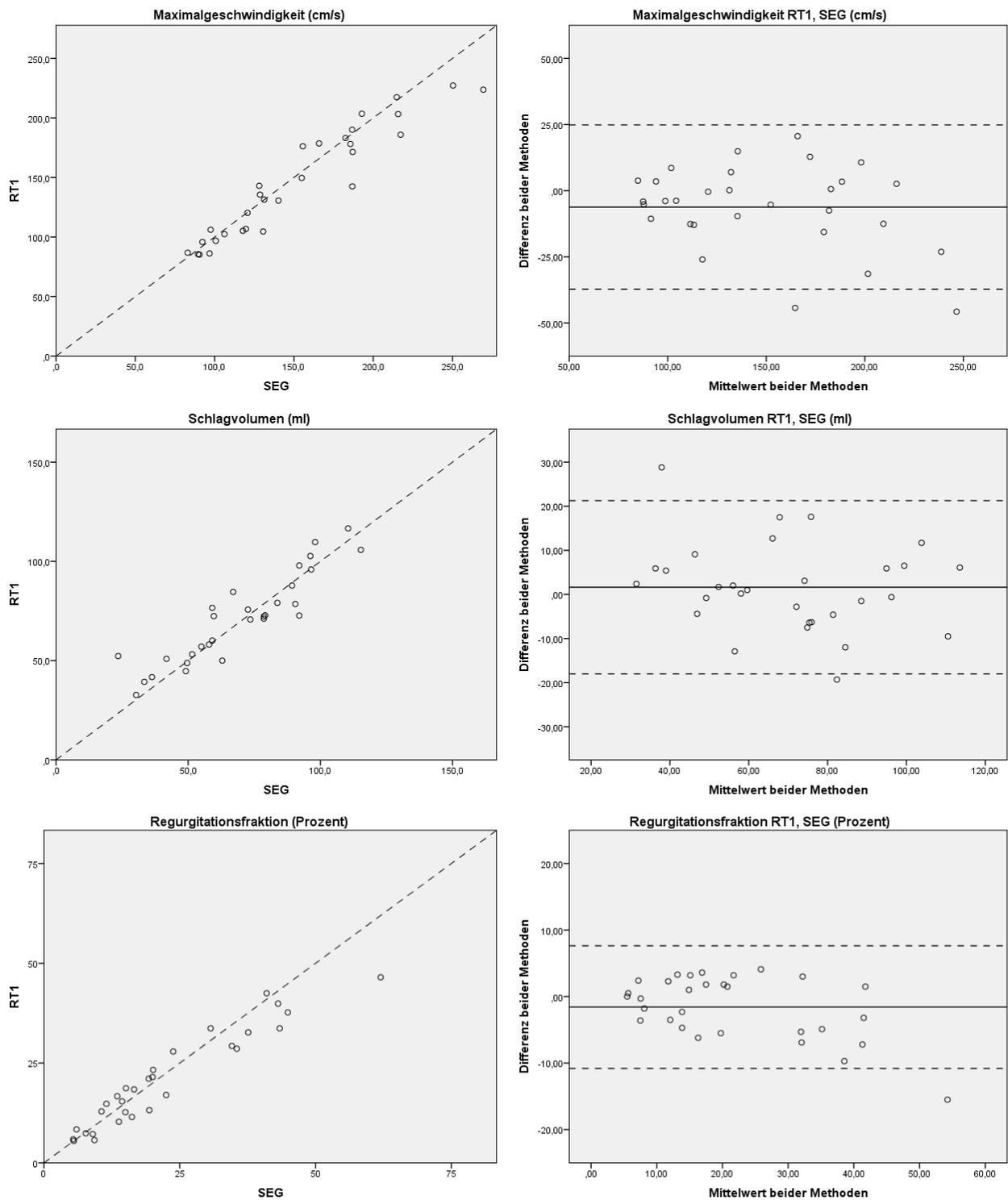


Abbildung 19: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Patienten mit AI und Sinusrhythmus mit der RT1. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

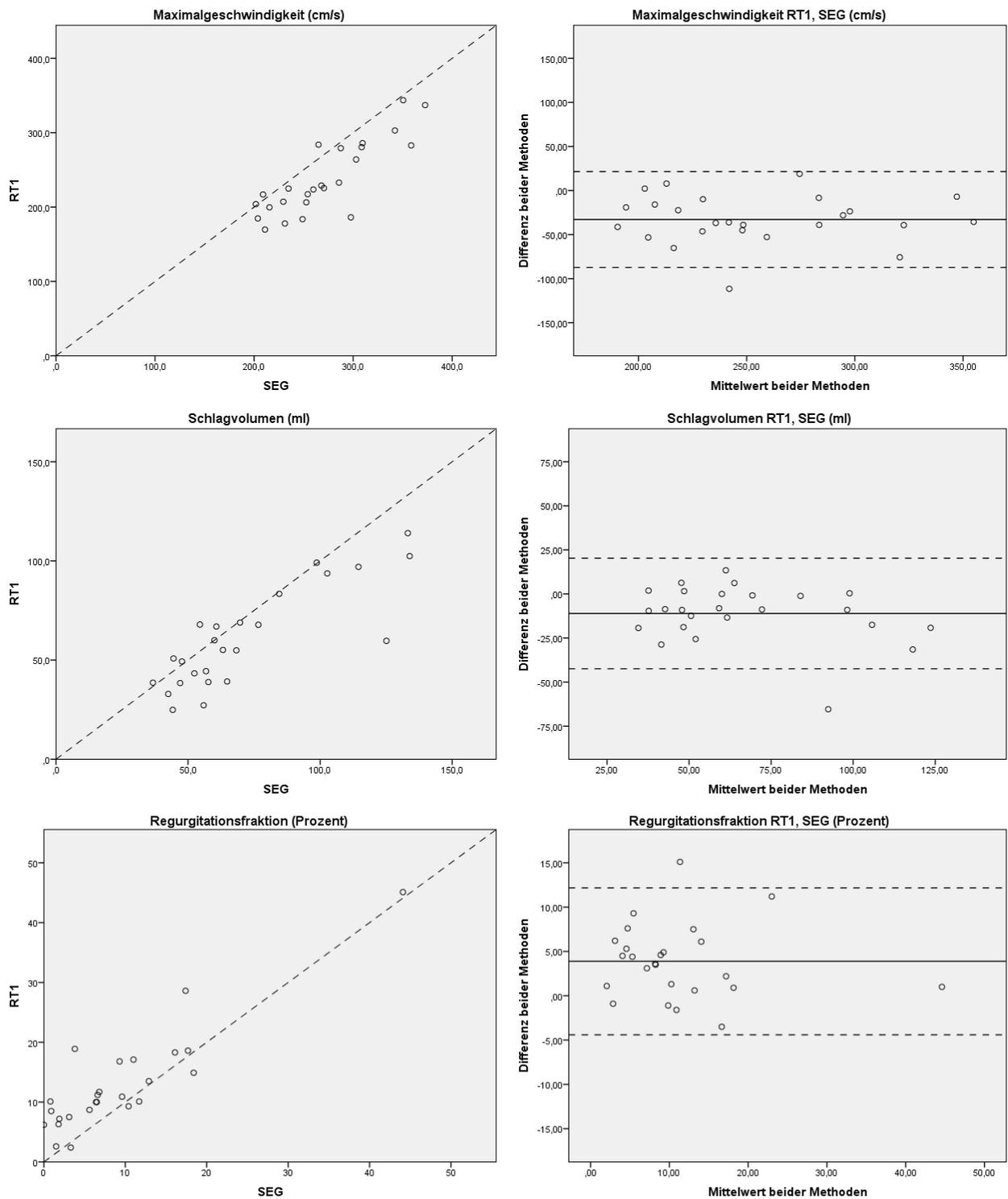


Abbildung 20: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Patienten mit AS sowie kombinierten Vitien und Sinusrhythmus mit der RT1. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

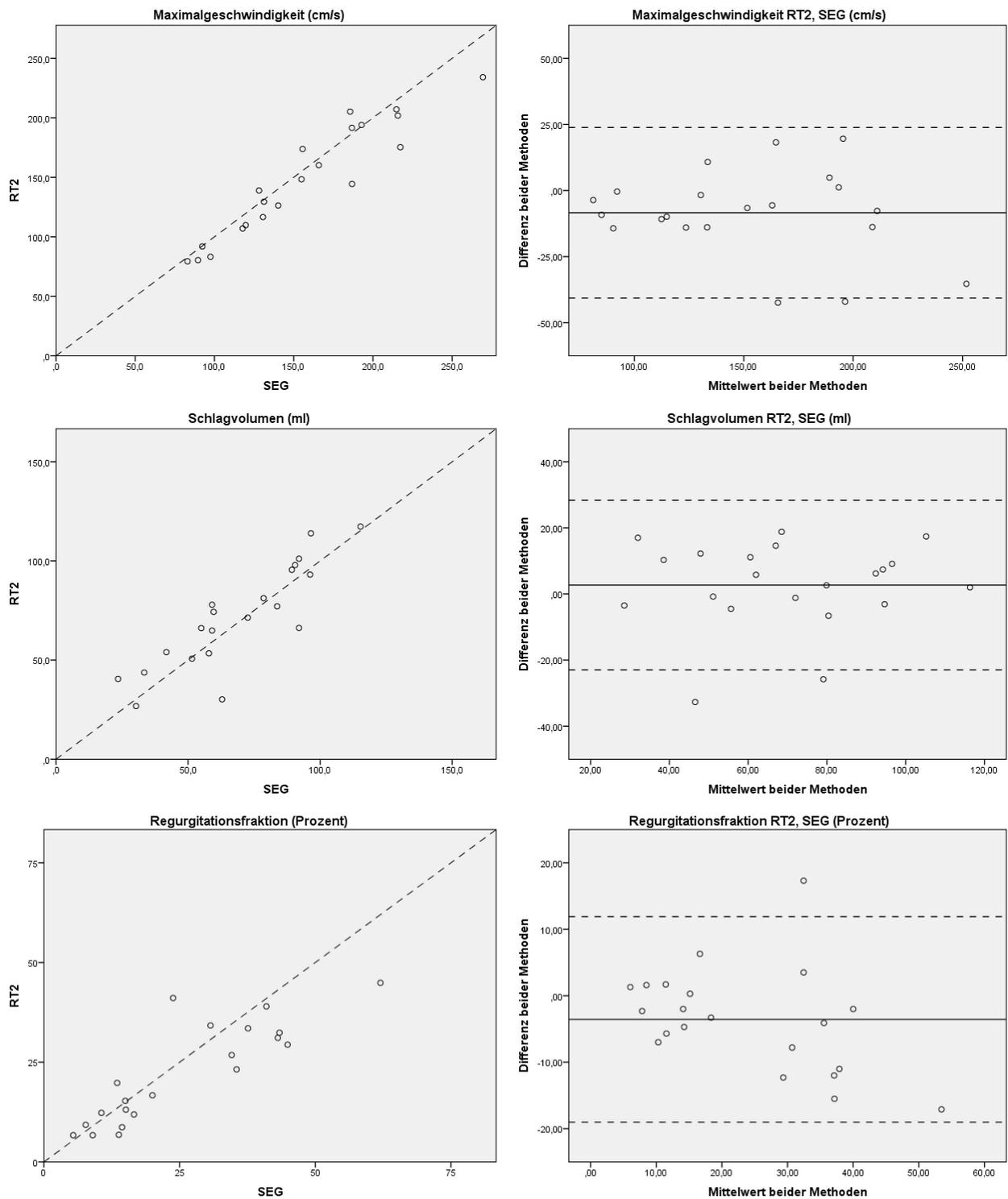


Abbildung 21: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Patienten mit AI und Sinusrhythmus mit der RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

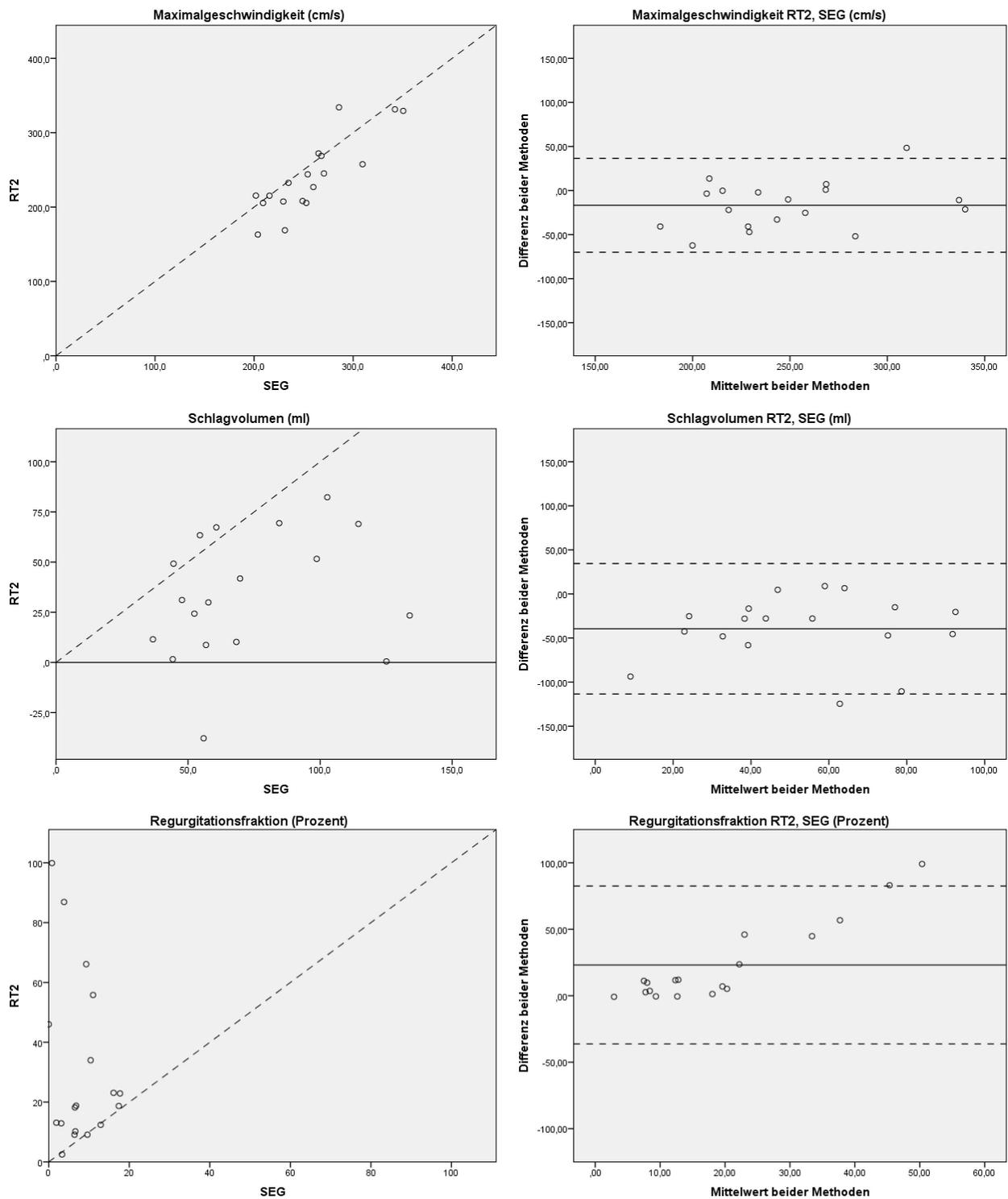


Abbildung 22: Streudiagramme (links) und Bland-Altman-Diagramme (rechts) der Messungen in der AA bei Patienten mit AS sowie kombinierten Vitien und Sinusrhythmus mit der RT2. In den Streudiagrammen wurde zur Orientierung eine Winkelhalbierende eingezeichnet (gestrichelt). In den Bland-Altman-Diagrammen spiegelt die durchgezogene Linie den Bias wider, die gestrichelten jeweils die oberen und unteren LOAs.

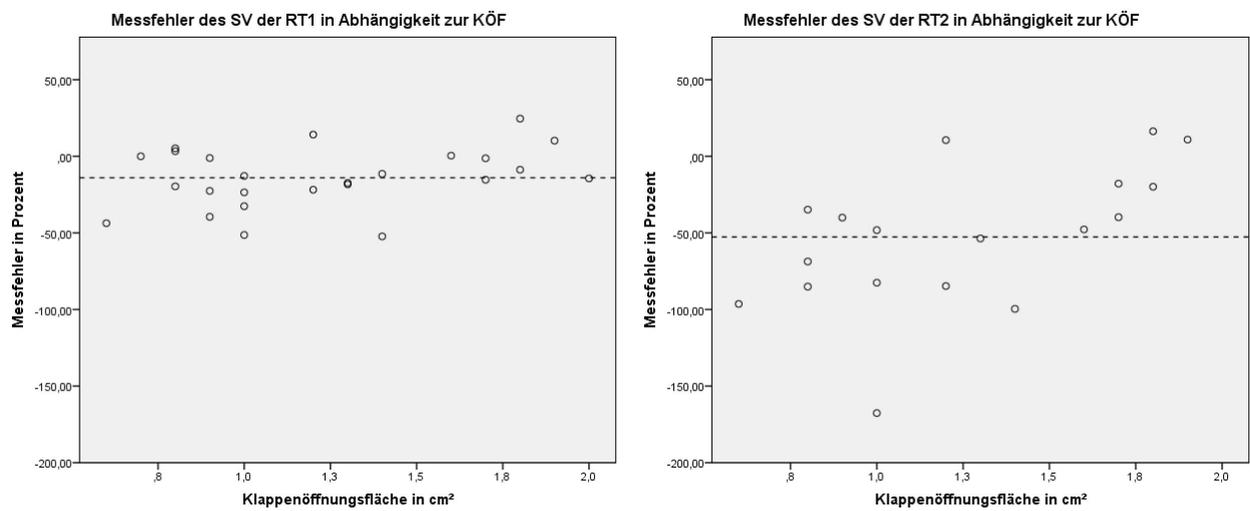


Abbildung 23: Der Messfehler des SV der RT-Sequenzen im Vergleich zur SEG in Abhängigkeit zur KÖF aufgezeichnet. Die gestrichelte Linie stellt jeweils den durchschnittlichen Messfehler dar.

# Tabellenanhang

Tabelle 1: Eigenschaften der Sequenzen

Sequenzen	SEG	RT1	RT2
Zeitliche Auflösung (ms)	47,7	39,7	52,2
Velocity encoding- Typ	one-sided	two-sided	two-sided
Beschleunigung	GRAPPA (I-PAT)	GRAPPA (T-PAT), SVE	GRAPPA (T-PAT), SVE
ETL	5	7	9
PAT Faktor	2	3	3
Field of view (mm2)	360x247,5	360x247,5	330x264
Räumliche Auflösung (Px)	192x132	128x88	160x128
Pixelgröße (mm2)	1,9x1,9	2,9x2,8	2,4x2,1
Schichtdicke (mm)	5,5	10	10
TR/TE (ms)	47,7/2,31	79,36/5,6	104,4/7,41
Bandbreite (Hz/Px)	372	3005	2404
Flipwinkel	30	30	30

Tabelle 2: Ergebnisse der In vitro Messungen

Messgröße	Sequenzen	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
Maximalgeschwindigkeit	RT1, SEG	0,995	0,995	-1,83; -16,14; 12,48
	RT2, SEG	0,996	0,997	2,59; -8,03; 13,21
Flussvolumen	RT1, SEG	0,982	0,985	11,76; -15,50; 39,02
	RT2, SEG	0,971	0,985	1,39; -33,15; 35,93

Tabelle 3: Charakteristische Daten der Probanden und Patienten

	Probanden	Patienten mit Vitium	Patienten mit VHF
n	59	AS 9 / AR 30 / kombiniert 16	15
Geschlecht (w/m)	27 / 32	11 / 44	3 / 12
Alter (Jahre)	52,6±18,6	64,5±16,4	71,5±9,9
BMI	26,5±4,6	27,3±3,9	28,9±3,2
LVEF (%)	58,4±9,8	57,5±13,0	n.a.
VOA (cm2)	n.a.	1,2±0,4 (0,6-2,0)	1,2±0,2 (0,8-1,4)
RF (%)	n.a.	19,1±13,5 (5- 62)	n.a.

Tabelle 4: Ergebnisse der Messungen bei Probanden ohne Erkrankungen der Aortenklappe mit Sinusrhythmus

Messgröße	Position	Sequenzen	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
$v_{max}$	AA	RT1, SEG	0,922	0,957	-2,95; -21,43; 15,53
		RT2, SEG	0,934	0,943	-7,23; -25,85; 11,39
	TP	RT1, SEG	0,974	0,986	0,88; -7,43; 9,19
		RT2, SEG	0,948	0,970	1,84; -9,78; 13,46
	VCS	RT1, SEG	0,936	0,943	2,51; -4,76; 9,78
		RT2, SEG	0,828	0,881	3,11; -8,06; 14,28
SV	AA	RT1, SEG	0,913	0,950	-2,40; -19,26; 14,46
		RT2, SEG	0,891	0,937	-3,09; -20,81; 14,63
	TP	RT1, SEG	0,978	0,981	-2,95; -13,04; 7,14
		RT2, SEG	0,972	0,961	-6,13; -17,81; 5,55
	VCS	RT1, SEG	0,964	0,975	-1,47; -6,21; 3,27
		RT2, SEG	0,966	0,967	-0,92; -6,53; 4,69
RF	AA	RT1, SEG	0,701	0,717	1,03; -1,75; 3,81
		RT2, SEG	0,673	0,768	0,59; -1,88; 3,06
	TP	RT1, SEG	0,901	0,895	0,80; -1,00; 2,60
		RT2, SEG	0,921	0,925	0,64; -0,89; 2,17
	VCS	RT1, SEG	0,928	0,910	1,34; -3,15; 5,83
		RT2, SEG	0,933	0,961	-0,06; -3,06; 2,94

Tabelle 5: Ergebnisse der Messungen bei Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe und Sinusrhythmus (\* die Messungen waren nicht auf einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant)

Messgröße	Gruppierung	Sequenzen	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
$v_{max}$	AI	RT1, SEG	0,952	0,970	-6,19; -37,87; 25,49
		RT2, SEG	0,944	0,964	-8,41; -41,33; 24,51
	AS & Kombinierte	RT1, SEG	0,845	0,821	-32,87; -88,39; 22,65
		RT2, SEG	0,846	0,884	-16,72; -71,10; 37,66
SV	AI	RT1, SEG	0,911	0,952	1,63; -18,41; 21,67
		RT2, SEG	0,867	0,929	2,68; -23,50; 28,86
	AS & Kombinierte	RT1, SEG	0,839	0,870	-11,08; -43,10; 20,94
		RT2, SEG	0,238*	0,234*	-39,51; -115,05; 36,03
RF	AI	RT1, SEG	0,953	0,965	-1,58; -10,98; -7,82
		RT2, SEG	0,866	0,904	-3,56; -19,34; 12,22
	AS & Kombinierte	RT1, SEG	0,892	0,901	3,88; -4,58; 12,34
		RT2, SEG	-0,255*	-0,128*	23,12; -37,50; 83,74

Tabelle 6: Ergebnisse der Messungen bei Patienten mit VHF

Messgröße	Position	Sequenzen	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
$v_{max}$	AA	RT1, RT1 (Wdh.)	0,994	0,995	0,49; -18,52; 19,50
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,986	0,990	-1,18; -20,84; 18,48
	TP	RT1, RT1 (Wdh.)	0,962	0,980	-0,04; -5,70; 5,62
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,918	0,944	-3,09; -12,34; 6,16
	VCS	RT1, RT1 (Wdh.)	0,895	0,947	-0,05; -6,52; 6,42
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,961	0,972	-1,54; -7,40; 4,32
SV	AA	RT1, RT1 (Wdh.)	0,893	0,941	-1,59; -15,88; 12,70
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,972	0,987	0,90; -12,02; 13,82
	TP	RT1, RT1 (Wdh.)	0,958	0,980	-0,38; -7,61; 6,85
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,978	0,986	-1,85; -8,51; 4,81
	VCS	RT1, RT1 (Wdh.)	0,926	0,961	0,58; -3,10; 4,26
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,945	0,965	0,84; -2,39; 4,07
RF	AA	RT1, RT1 (Wdh.)	0,981	0,990	0,42; -2,85; 3,69
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,984	0,965	-0,46; -17,83; 16,91
	TP	RT1, RT1 (Wdh.)	0,975	0,980	0,33; -0,67; 1,33
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,975	0,953	-0,19; -1,78; 1,40
	VCS	RT1, RT1 (Wdh.)	0,774	0,881	-0,28; -5,24; 4,68
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,844	0,886	-0,89; -5,22; 3,44

Tabelle 7: Ergebnisse der Messwiederholungen bei Probanden

Messgröße	Position	Sequenz	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
<i>v<sub>max</sub></i>	AA	SEG, SEG (Wdh.)	0,907	0,932	-0,75; -18,23; 16,73
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,958	0,975	-1,08; -15,60; 13,44
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,983	0,987	1,43; -9,49; 12,35
	TP	SEG, SEG (Wdh.)	0,975	0,987	0,00; -7,72; 7,72
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,982	0,989	-0,92; -7,35; 5,51
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,988	0,992	-0,56; -6,24; 5,12
	VCS	SEG, SEG (Wdh.)	0,874	0,934	0,18; -9,48; 9,84
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,915	0,958	0,06; -6,74; 6,86
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,981	0,987	-1,05; -4,36; 2,26
SV	AA	SEG, SEG (Wdh.)	0,963	0,976	-2,14; -9,29; 5,01
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,971	0,980	0,58; -6,18; 4,59
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,934	0,964	0,55; -9,43; 10,53
	TP	SEG, SEG (Wdh.)	0,970	0,980	-1,12; -13,04; 10,80
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,981	0,989	-0,70; -8,66; 7,26
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,981	0,986	-0,10; -8,82; 8,62
	VCS	SEG, SEG (Wdh.)	0,871	0,917	1,27; -7,61; 10,15
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,771	0,877	-0,09; -11,52; 11,34
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,920	0,955	-0,94; -6,27; 4,39
RF	AA	SEG, SEG (Wdh.)	0,808	0,888	0,27; -1,51; 2,05
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,977	0,984	-0,07; -0,85; 0,71
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,979	0,963	-0,27; -1,37; 0,83
	TP	SEG, SEG (Wdh.)	0,937	0,962	0,15; -1,16; 1,46
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,954	0,968	-0,15; -1,52; 1,22
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,952	0,975	0,14; -1,13; 1,41
	VCS	SEG, SEG (Wdh.)	0,724	0,826	-0,64; -5,46; 4,18
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,862	0,899	-0,93; -6,20; 4,34
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,904	0,946	0,55; -2,31; 3,41

Tabelle 8: Ergebnisse der Messwiederholungen bei Patienten mit Sinusrhythmus (\* die Messungen waren nicht auf einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant)

Messgröße	Vitium	Sequenz	Pearson	ICC	Bland-Altman (Bias; untere LoA; obere LoA)
$v_{max}$	AI	SEG, SEG (Wdh.)	1	0,987	7,70; -15,60; 31,00
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,991*	0,992	-4,33; -23,60; 14,94
		RT2, RT2 (Wdh.)	1	0,999	-2,53; -6,94; 1,88
	AS & Kombinierte Vitien	SEG, SEG (Wdh.)	0,462*	0,658*	-7,23; -83,79; 69,33
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,957	0,957	-8,77; -32,45; 14,91
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,104*	0,169*	-21,7; -124,6; 81,20
SV	AI	SEG, SEG (Wdh.)	0,992*	0,994	2,97; -3,83; 9,77
		RT1, RT1 (Wdh.)	1	0,989	0,03; -13,67; 13,73
		RT2, RT2 (Wdh.)	1	0,999	0,77; -2,56; 4,10
	AS & Kombinierte	SEG, SEG (Wdh.)	0,956	0,971	-1,78; -22,71; 19,15
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,959	0,972	4,67; -10,56; 19,90
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,978	0,985	4,02; -7,68; 15,72
RF	AI	SEG, SEG (Wdh.)	1	0,923*	-1,03; -5,52; 3,46
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,899*	0,964*	0,07; -3,05; 3,19
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,998	0,963*	0,17; -5,02; 5,36
	AS & kombinierte	SEG, SEG (Wdh.)	0,692*	0,838	0,47; -5,96; 6,90
		RT1, RT1 (Wdh.)	0,973	0,927	-1,23; -6,03; 3,57
		RT2, RT2 (Wdh.)	0,997	0,980	-6,45; -24,31; 11,41

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lennart Wurche, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Tauglichkeit von Echtzeit Flussmessungen in der Kardialen Magnetresonanztomographie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum: 19.09.2018

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lennart Wurche hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Traber J, Wurche L, Dieringer MA, Utz W, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Greiser A, Jin N, Schulz-Menger J, Real-time phase contrast magnetic resonance imaging for assessment of haemodynamics: from phantom to patients., European Radiology, 2016

Das Studiendesign wurde mit meiner Beteiligung konzipiert. Die Studienteilnehmer wurden teilweise von mir akquiriert. Bei den durchgeführten Messungen am Phantom, am Probanden sowie am Patienten habe ich teilgenommen. Sämtliche Messungen wurden von mir ausgewertet. Dabei auftretende Hürden kommunizierte ich mit meinen Kollegen Dr. Traber und Dr. Dieringer sowie mit den technischen Ansprechpartnern bei Circle Cardiovascular Imaging Inc. Hierzu gehörte in erster Linie die Identifikation von auffälligen Messungen und die begleitende Ursachenfindung. Punkte die sich hieraus ergaben waren z.B. das Aliasing, die Hintergrundphasenkorrektur und der Umgang mit den verschiedenen Auflösungen der Sequenzen. Der Publikationstext wurde von mir vidiert. Die Abbildungen der Publikation zum Versuchsaufbau habe ich beigesteuert (Fig. 1).

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# **Lebenslauf**

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

# Danksagung

Von Herzen danke ich Frau Prof. Jeanette Schulz-Menger und Herrn Dr. Julius Traber für die Einführung in das Thema der kardialen Magnetresonanztomographie und die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens, für die Zusammenarbeit während der Bearbeitung des Themas und insbesondere für die unermüdliche und andauernde Betreuung eines in der Bearbeitung seiner Monographie unsteten Doktoranden.

Darüber hinaus danke ich Dr. Matthias Dieringer für seine Beiträge bezüglich interdisziplinärer Fragestellungen zwischen den Bereichen Medizin und Physik. Ich danke weiterhin allen Mitdoktoranden und Mitwirkenden der AG Kardiale MRT für die professionelle und gedeihliche Atmosphäre, in der ich das Vergnügen hatte meine erste wissenschaftliche Arbeit verfassen zu dürfen.

Ebenfalls gilt mein Dank den professionellen Wissenschaftlern und Beratern von Circle Cardiovascular Imaging Inc. und Siemens Healthineers AG, die uns in technischen Fragen unterstützt haben.