

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie  
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Felix Berger

## **Habilitationsschrift**

# **Validierung und Anwendung der 4D Fluss MRT Methode bei angeborenen Herzfehlern und deren Nutzung für individualisierte Therapieplanung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Sarah Nordmeyer**

**Eingereicht: August/2021**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Sven Dittrich, Erlangen**
- 2. Gutachterin: Prof. Dr. Ina Michel-Behnke, Wien**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Flussmessungen per Magnetresonanztomographie, 2D versus 4D	6
1.2 Flussmessungen bei Patienten mit fehlmündenden Lungenvenen	8
1.3 Flussmessungen bei Patienten mit univentrikulärer Physiologie	9
1.4 Flussmessungen bei Patienten mit komplexen Flussprofilen	10
1.5 Virtuelle Therapieplanung	10
1.6 Zielsetzungen	12
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>13</b>
2.1 Vergleich der Blutflussquantifizierung zwischen der 2D und der 4D Fluss MRT Methode in arteriellen und venösen Gefäßen bei Probanden und bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern	13
2.2 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Vereinfachung und Verbesserung der Diagnostik bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlmündung	22
2.3 Quantifizierung von aortopulmonalem Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulären Herzen mithilfe der 4D Fluss MRT Methode	32
2.4 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Verbesserung der Quantifizierung von Aortenklappen- und Pulmonalklappenstenosen	45
2.5 Möglicher Einsatz der 4D Fluss MRT Methode in der Therapieplanung: Modellierung des hämodynamischen Ergebnisses nach Aortenklappenersatz	56
<b>3. Diskussion</b>	<b>70</b>
3.1 Validierung der 4D Fluss MRT Methode	70
3.2 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlmündung	71
3.3 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Quantifizierung von Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie	73
3.4 Verbesserung der diagnostischen Möglichkeit bei komplexen Flussprofilen unter Verwendung der 4D Fluss MRT Methode	75
3.5 Vorhersage von postoperativen Flussprofilen nach Aortenklappenersatz unter Verwendung von 4D Fluss MRT basierten numerischen Strömungsanalysen	77
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>Danksagungen</b>	<b>89</b>
<b>Erklärung</b>	<b>90</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

2D – zweidimensional

3D – dreidimensional

4D – vierdimensional

AKE – Aortenklappenersatz

CFD – computational fluid dynamics

EKG – Elektrokardiogramm

MRT – Magnetresonanztomographie

PAPVD – partial anomalous pulmonary venous drainage

TAPVD – total anomalous pulmonary venous drainage

SVD – Sinus venosus Defekt

Vmax – maximale Geschwindigkeit

# 1. Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine wichtige Rolle bei der medizinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern<sup>1</sup>. Im Rahmen eines multimodalen diagnostischen Ansatzes erlaubt die kardiale MRT als nicht-invasives, dreidimensionales (3D) Bildgebungsverfahren eine aussagekräftige und gleichzeitig risikoarme Diagnostik. In Ergänzung zu anderen diagnostischen Modalitäten wie der Elektrokardiographie (EKG), Echokardiographie und Spiroergometrie ermöglicht die kardiale MRT die präzise Beurteilung komplexer anatomischer Strukturen des Herz- Kreislauf- Systems und erlaubt eine quantitative Analyse des Herzmuskels und der Herzfunktion, sowie die Quantifizierung von Blutflussvolumina und –geschwindigkeiten<sup>2, 3</sup>. Die so erhobenen Befunde liefern wichtige Informationen, die für die weitere Therapieplanung notwendig sind<sup>4</sup>. Eine aussagekräftige nicht-invasive Diagnostik mittels MRT kann darüberhinaus zu einer Reduktion invasiver Diagnostik, wie zum Beispiel der Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung, führen<sup>5</sup>. Die kardiale MRT hat somit als schonende Diagnostik einen besonderen Stellenwert für Patientinnen und Patienten mit angeborenen Herzfehlern, da diese im Laufe ihres Lebens ohnehin durch eine Vielzahl von Untersuchungen und Interventionen belastet sind<sup>6</sup>.

In Europa kommen angeborene Herzfehler bei ca 0,8% aller lebendgeborenen Kinder vor<sup>7, 8</sup>. Durch verbesserte Therapien und somit einer Reduktion der Sterblichkeit steigt die Anzahl der Kinder und letztlich auch die Anzahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern immer weiter an, und somit steigt der Bedarf an qualitativ hochwertiger und gleichzeitig schonender Diagnostik. Angeborene Herzfehler gehen häufig einher mit komplexen vaskulären Besonderheiten, einer veränderten Hämodynamik und veränderten Blutflussprofilen. Daher ist insbesondere die Quantifizierung von Blutflussgeschwindigkeiten

und -volumina mittels zweidimensionaler (2D) Phasenkontrast Flussmessung als Standardmethode der kardialen MRT zu einem festen Bestandteil der klinischen Untersuchungs-Routine geworden<sup>9</sup>.

Kardiale MRT Flussmessungen dienen der Quantifizierung von Herzklappenundichtigkeiten, der Diagnostik von Shuntvitien (u.a. atriale oder ventrikuläre Septumdefekte, Fehlmündung von Lungenvenen etc.), der Beurteilung von Flussverteilungen zwischen Pulmonalgefäßen, sowie der Quantifizierung von Kollateralfluss<sup>10-12</sup>. Die daraus erhobenen Befunde werden genutzt, um weitere Therapieentscheidungen, zum Beispiel in Bezug auf einen möglichen interventionellen Verschluss von Kollateralgefäßen, für die Patientinnen und Patienten treffen zu können.

Die Verwendung der 2D Fluss MRT Methode ist jedoch bei Notwendigkeit von Messungen in vielen Gefäßen sehr zeitaufwendig und komplex in der Planung. Ausserdem bestehen technische Limitationen bei komplexen Flüssen, da damit nur Blutströme in einer Flussrichtung erfasst werden können. Diese Limitation überkommt die innovative 4D Fluss MRT Methode, die Flussgeschwindigkeits- und Flussvolumeninformation in drei Richtungen zeitlich aufgelöst (4D) in einem leicht planbaren dreidimensionalen (3D) Volumen erfasst. Weiterhin ist dadurch nicht nur die Quantifizierung von Blutflussparametern möglich, sondern auch noch die Visualisierung der Blutflussmuster und -verläufe und eine Auswertung in jeder Ebene in diesem 3D Volumen auch nach Abschluß der Untersuchung<sup>13-15</sup>. Diese Vorteile spielen insbesondere in der Diagnostik der angeborenen Herzfehler eine große Rolle, die sich auszeichnet durch häufig abnorme Flussverhältnisse meist in mehreren Gefäßen gleichzeitig.

In der vorliegenden Habilitationsschrift wird die initiale Validierung in arteriellen und venösen Gefäßen beschrieben und daraufhin die Anwendung dieser innovativen 4D Fluss MRT Methode zur Quantifizierung und Visualisierung von Blutflüssen bei angeborenen

Herzfehlern und deren diagnostischer Wertigkeit beleuchtet<sup>14, 16-18</sup>. Als weitere zukunftssträchtige Anwendung der 4D Fluss MRT Methode wird eine 4D Fluss basierte Simulation mittels numerischer Strömungsanalyse (engl. *computational fluid dynamics, CFD*) für die individualisierte Therapieplanung bei Patienten mit Aortenklappenerkrankungen vorgestellt<sup>19</sup>.

## **1.1 Flussmessungen per Magnetresonanztomographie, 2D versus 4D**

Flussmessungen per Magnetresonanztomographie werden konventionell per zweidimensionaler (2D) Phasenkontrast MRT Bildgebung vorgenommen<sup>20</sup>. Dabei werden während der Untersuchung des Patienten Regionen ausgewählt, an denen Flussvolumina und –geschwindigkeiten in einer Richtung (= senkrecht zur Messebene) vorgenommen werden können<sup>21</sup>. Um die Messebene korrekt senkrecht zur angenommenen Flussrichtung zu treffen, müssen die zu messenden Gefäße von unterschiedlichen Seiten visualisiert werden, was bei komplexen anatomischen Gegebenheiten zeitaufwendig und kompliziert zu planen ist.

Als eine Limitation der 2D Phasenkontrast Messung wird zum Beispiel die Unterschätzung maximaler Flussgeschwindigkeiten beschrieben<sup>22</sup>. Bei dieser konventionellen Methode gibt es, im Gegensatz zur Doppler-Echokardiographie, nämlich keine standardisierte Möglichkeit, die höchste Flussgeschwindigkeit in einem Gefäß während der MRT Untersuchung zu identifizieren (sog. Zielregion, oder engl. *target region*), um dort die Messung vorzunehmen. Folglich führt eine Messung an einer anderen Stelle als der Zielregion, an der dann nicht die maximale Geschwindigkeit vorliegt, zwangsläufig zu einer Unterschätzung der Flussgeschwindigkeit. Ein weiterer Grund für unterschätzte Flussgeschwindigkeiten kann sein, dass die Standard 2D Phasenkontrast Messungen den Blutfluss nur in einer Flussrichtung aufzeichnet und Messungen zulässt. Dies kann aber bei komplexen Blutflüssen, die nicht parallel zur Gefäßwand verlaufen, zu Fehlmessungen führen<sup>22</sup>. Eine weitere

Limitation der konventionellen 2D Phasenkontrast MRT bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist, dass im Rahmen der diagnostischen Routine Flussmessungen in mehreren Gefäßen notwendig sind und somit ein hoher Zeitaufwand für die Planung und Durchführung der Untersuchung zu berücksichtigen ist, insbesondere bei der hohen Variabilität der vorliegenden anatomischen Verhältnisse.

Die innovative 4D Fluss MRT Methode bietet bei der Flussmessung einige Vorteile. Ein technisch bedeutsamer Vorteil besteht darin, dass Flussvolumina und -geschwindigkeiten in drei Richtungen und nicht mehr nur in einer Richtung aufgenommen werden. Dazu werden diese Informationen in einem leicht planbaren 3D Volumen aufgezeichnet<sup>13, 14</sup>. Dieses 3D Volumen ist leicht anhand von sagittal und transversalen Übersichtsaufnahmen zu planen. Im Nachhinein können alle Regionen innerhalb dieses Volumens ausgewertet werden, wenn der Patient das MRT bereits verlassen hat<sup>15</sup>. Somit gibt es die Möglichkeit, Flussmessungen innerhalb eines Gefäßes an den verschiedensten Stellen vorzunehmen und nicht nur an einer Stelle, die während der Untersuchung ausgewählt wurde. Weiterhin kann in dem 3D Volumen die Flussgeschwindigkeit entlang des gesamten Gefäßes visualisiert werden, um dann an der Stelle der maximalen Geschwindigkeit (sog. Zielregion, bzw. *target region*), die Messungen vorzunehmen.

Die Flussmessung in einem 3D Volumen ist meist zeitaufwendiger als die Einzelmessung einer Region in einem Gefäß. Sind im Rahmen der geplanten diagnostischen Routine jedoch mehrere Messungen in unterschiedlichen Gefäßen notwendig, dann kann die Aufnahme des 3D Volumens für den Patienten sogar insgesamt weniger Zeit in Anspruch nehmen, als die einzelnen Flussmessungen mittels konventioneller 2D Phasenkontrast MRT zusammengenommen. Neben der bereits klinisch etablierten Flussquantifizierung, bietet die 4D Fluss MRT Methode aber auch zusätzliche diagnostische Optionen für die Evaluation weiterer, bisher klinisch noch nicht validierter Parameter, wie der Blutflussbeschreibung der

„Exzentrizität“, „Helizität“ oder „Vortizität“, welche eine detaillierte Analyse von Flussprofilen und deren möglicher pathophysiologischer Bedeutung ermöglichen<sup>23-25</sup>. Dadurch besteht die Möglichkeit, beispielsweise prädiktive Parameter für die krankheitsspezifische Progression einer Gefäßdilataion zu erarbeiten, die ggf. bei der individualisierten Indikationsstellung einer notwendigen Therapie behilflich sein können<sup>24</sup>.

## **1.2 Flussmessungen bei Patienten mit fehlmündenden Lungenvenen**

Die MRT Diagnostik hat sich mittlerweile als nicht-invasive Alternative zur Herzkatheterdiagnostik bei der Diagnoseverifizierung von partiell oder total fehlmündenden Lungenvenen (sog. PAPVD oder TAPVD) als zuverlässig erwiesen und klinisch etabliert<sup>5, 26</sup>,<sup>27</sup>. Dabei wird bei der MRT Diagnostik zumeist eine MR-Angiographie mit Gadoliniumhaltigem Kontrastmittel genutzt, um die anatomische Lagebeziehung der fehlmündenden Lungenvene(n) zu intrakardialen Strukturen zu evaluieren<sup>26</sup>. Für die Sicherung der Diagnose, sowie der Indikationsstellung und Planung von therapeutischen Maßnahmen liefert die MRT Diagnostik hierbei relevante Informationen.

Die Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel ist, nach derzeitigem Stand, zwar gesundheitlich unbedenklich, jedoch sollte insbesondere im Kindesalter jegliche Gabe von Kontrastmittel auf das Nötigste beschränkt werden<sup>28</sup>. Die 4D Fluss MRT Methode ermöglicht nun mithilfe selektiver Darstellung von Blutflüssen, den Verlauf und die Einmündung von fehlmündenden Lungenvenen ortsgenau zu visualisieren, auch ohne die Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel<sup>15</sup>. Weiterhin ermöglicht die 4D Fluss MRT Methode eine weiterführende Diagnostik, da sogar Flussvolumina in einzelnen Gefäßen quantifiziert werden können<sup>15</sup>. Insbesondere bei Vorliegen von multiplen fehlmündenden Lungenvenen kann hierbei eine selektive Darstellung und Quantifizierung der Flussvolumina in einzelnen

Lungenvenen hilfreich für die Festlegung des operativen Vorgehens sein, beispielsweise im Sinne der Priorisierung des Gefäßes mit der höchsten klinischen Relevanz.

### **1.3 Flussmessungen bei Patienten mit univentrikulärer Physiologie**

Bei Patienten mit univentrikulärer Physiologie vor oder nach Glenn- oder Fontanoperation besteht häufig ein aortopulmonaler Kollateralfluss<sup>29</sup>. Dieser Kollateralfluss ist mit einer Volumenbelastung für den Univentrikel, sowie mit ggf. hinderlicher Hämodynamik im Sinne von kompetitivem pulmonalarteriellem Blutfluss verbunden<sup>11</sup>. Andere Studien hingegen beschreiben keine Auswirkung von aortopulmonalem Kollateralfluss auf Morbidität und Langzeitergebnisse bei Fontanpatienten<sup>30</sup>. Bisher veröffentlichte Studien nutzten häufig unterschiedliche Methoden an relativ kleinen Populationen, was eine klinische Interpretation anhand dieser Datenlage erschwert<sup>11,30,31</sup>.

Die Quantifizierung des aortopulmonalen Kollateralflusses per MRT Flussmessung (2D oder 4D) erfolgt, indem man entweder das Lungenvenen-Flussvolumen von dem pulmonalarteriellen-Flussvolumen abzieht, oder aber das kumulierte Hohlvenen-Flussvolumen aus unterer und oberer Hohlvene vom aortalen Flussvolumen<sup>11</sup>. In beiden Fällen sind Flussmessungen in multiplen Gefäßen notwendig.

Die 4D Fluss MRT Methode könnte aufgrund der technischen Vorteile gegenüber der konventionellen 2D Phasenkontrast MRT solche Messungen vereinfachen und somit eine Grundlage für größer angelegte Studien zur Bestimmung der klinischen Relevanz des Kollateralflusses bei Patienten mit univentrikulärer Physiologie bilden.

### **1.4 Flussmessungen bei Patienten mit komplexen Flussprofilen**

Flussmessungen mittels 2D Phasenkontrast MRT basieren auf der idealisierten Annahme eines parabolischen Flussprofils mit einer einzigen Flussrichtung, welche parallel zur

Gefäßwand verläuft<sup>20</sup>. Dieser Umstand ist jedoch nur bei ungestörten anatomischen Verhältnissen der großen Gefäße sowie einer ungestörten Herzklappenfunktion zu finden. Insofern ergeben sich Limitationen dieser konventionellen Methode in der klinischen Anwendung. Im Falle von kongenital abnormal konfigurierten Herzklappensegeln oder im Laufe der Zeit kalzifiziert veränderten Herzklappensegeln liegt beispielsweise ein veränderter Blutfluss vor, welcher von der idealisierten Annahme eines parabolischen Flussprofils abweicht<sup>22</sup>. Dieser veränderte Blutfluss zeichnet sich durch erhöhte Flussgeschwindigkeiten und durch abgelenkte Flüsse von der Hauptstromrichtung, sogenannten turbulenten Flüssen, aus und kann insofern als „komplexes Flussprofil“ beschrieben werden. Standard 2D Flussmessungen werden an Standardebenen durchgeführt, die sich an anatomischen Regionen orientieren. Dabei werden Flussgeschwindigkeiten und –profile nicht dargestellt und somit auch nicht für die Lokalisation der Messebene herangezogen. Die 4D Fluss MRT Methode kann aufgrund der technischen Vorteile, Flussgeschwindigkeiten in drei Richtungen zeitlich aufgelöst aufzunehmen und Flussgeschwindigkeiten und Flussprofile zu visualisieren, bei der Evaluation und Quantifizierung komplexer Flussprofile behilflich sein<sup>32</sup>.

## **1.5 Virtuelle Therapieplanung**

Die innovative 4D Fluss MRT Methode kann auch zur virtuellen Therapieplanung eingesetzt werden<sup>33</sup>. Im Rahmen der sogenannten Präzisionsmedizin (engl. *precision medicine*) werden hierbei individuelle Patientendaten verwendet, um virtuell Therapieoptionen anzuwenden<sup>34</sup>.<sup>35</sup> Ziel der virtuellen Therapie, auch unter Verwendung von numerischen Strömungsanalysen (CFD) ist es, unterschiedliche Therapien auf ihr Ergebnis hin zu prüfen und ggf. patientenspezifische Therapieentscheidungen zu ermöglichen.

Der chirurgisch durchgeführte, operative Aortenklappenersatz (AKE) ist eine häufig angewendete Therapie bei Aortenklappenerkrankungen im Erwachsenenalter<sup>36</sup>. Dabei werden

für den Aortenklappenersatz (AKE) entweder biologische oder mechanische Klappenprothesen verwendet und zusätzlich – bei vorliegender signifikanter Dilatation der Aorta ascendens – die Aorta ascendens gerafft oder ersetzt. Bisher vorliegende Studien zu den postoperativ bestehenden Blutflussprofilen in der Aorta ascendens nach erfolgreich durchgeführtem operativem AKE zeigten immer noch abnorme Flussprofile<sup>37, 38</sup>. Dieser Befund ist insofern klinisch relevant, da abnorme Flussprofile mit der Progression einer Aorta ascendens-Dilatation in Verbindung gebracht werden, welche wiederum ein Risiko für eine lebensbedrohliche Aortendissektion darstellt<sup>24, 25</sup>. Weiterhin ist bekannt, dass ein erhöhter Gradient über der eingesetzten Aortenklappenprothese, Morbidität und Mortalität der Patienten negativ beeinflusst<sup>39</sup>. Ziel sollte es daher sein, mit dem operativen AKE einen möglichst geringen Gradienten über der Aortenklappe und ein möglichst normales Blutflussprofil in der Aorta ascendens zu generieren. Ein solches Blutflussprofil zu generieren ist jedoch von verschiedenen Parametern abhängig, z.B. der Beschaffenheit der Klappenprothesen, aber auch der Anatomie des linksventrikulären Ausflusstraktes, sowie der Konfiguration der Aorta ascendens.

Patientenspezifische Anatomien und 4D Fluss MRT basierte Daten können für numerische Strömungsanalysen genutzt werden, um virtuelle Therapien durchzuführen und um Vorhersagen über postoperative Ergebnisse machen zu können. Somit könnte ggf. die patientenspezifische Entscheidungsfindung für die Wahl der optimalen Therapie erleichtert werden.

## 1.6 Zielsetzungen

Die Ziele der in der Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

- Validierung einer neuen 4D Fluss MRT Methode zur Blutflussquantifizierung in arteriellen und venösen Gefäßen
- Anwendung der 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit partieller Fehlmündung von Lungenvenen
- Quantifizierung von Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie per 4D Fluss MRT Methode
- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeit bei komplexen Flussprofilen unter Verwendung der 4D Fluss MRT Methode
- Vorhersage von postoperativen Flussprofilen nach Aortenklappenersatz unter Verwendung von 4D Fluss MRT basierten numerischen Strömungsanalysen (CFD)

## **2. Eigene Arbeiten**

### **2.1 Vergleich der Blutflussquantifizierung zwischen der 2D und der 4D Fluss MRT Methode in arteriellen und venösen Gefäßen bei Probanden und bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

**Sarah Nordmeyer, Eugénie Riesenkampff, Gerard Crelier, Alireza Khasheei, Bernhard Schnackenburg, Felix Berger and Titus Kuehne**

*Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2010; 32(3):677-83*

Mit dem Ziel, die 4D Fluss MRT Methode zu validieren, erfolgte zunächst der Vergleich zwischen dem Goldstandard der 2D Fluss MRT und der neuen 4D Fluss MRT Methode. Dies erfolgte in arteriellen und venösen Gefäßen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

Der nachfolgende Text entspricht inhaltlich dem Abstrakt der oben genannten Publikation als Übersetzung durch die Autorin:

„Patienten mit angeborenen Herzfehlern bedürfen diagnostisch häufig einer Blutflussquantifizierung in mehreren Gefäßen, was per 2D Phasenkontrast Magnetresonanztomographie (MRT) technisch und zeitlich aufwendig ist. Die 4D Fluss MRT Methode bietet die Möglichkeit, Flusssignale innerhalb eines leicht planbaren 3D Volumens, also in mehreren Gefäßen gleichzeitig, aufzuzeichnen, die dann im Nachhinein in jeder Ebene innerhalb dieses 3D Volumens ausgewertet werden können. In der aktuellen Studie haben wir Flussmessungen in Gefäßen von 7 Probanden und von 10 Patienten mit angeborenen Herzfehlern per 2D und 4D Fluss MRT Methode miteinander verglichen. Diagnostisch entscheidend bei der Blutflussquantifizierung sind die gemessenen Schlagvolumina in Aorta ascendens und Arteria pulmonalis, um möglichen Shuntfluss zu quantifizieren. Außerdem

relevant bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist die Quantifizierung der Rückflussrate bei undichten Herzklappen. Weiterhin haben wir untersucht, ob es bezüglich der Schlagvolumina und Rückflussraten Unterschiede zwischen atemnavigierter und nicht-atemnavigierter Datenakquisition gibt.

Bland-Altman Statistik zeigte eine gute Vergleichbarkeit der Blutflussanalyse zwischen der standardmäßig durchgeführten 2D und der atemnavigierten und nicht-atemnavigierten 4D Fluss MRT Methode bei herzgesunden Probanden und bei Patienten mit kongenitalen Vitien.

Somit kann man zusammenfassen, daß sich die 4D Fluss MRT Methode dazu eignet, um Blutflüsse in arteriellen und venösen thorakalen Gefäßen bei normalen, aber auch bei pathologischen Flussverhältnissen und auch ohne Atemnavigation zuverlässig zu quantifizieren.“

Verweis auf Originalarbeit 1 (Seiten 15-21 der Habilitationsschrift)

Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2010 Sep;32(3):677-83.  
<https://doi.org/10.1002/jmri.22280>

**Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study.**

Nordmeyer, S., Riesenkampff, E., Crelier, G., Khasheei, A., Schnackenburg, B., Berger, F., Kuehne, T.

## **2.2 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Vereinfachung und Verbesserung der Diagnostik bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlmündung**

**Sarah Nordmeyer, Felix Berger, Titus Kuehne and Eugénie Riesenkampff**

*Cardiology in the Young. 2011 Oct;21(5):528-35*

Nachdem eine Validierung der neuen 4D Fluss MRT Methode verlässliche Flussmessungen ergab, wurde die 4D Fluss MRT Methode auf das Krankheitsbild der partiellen Lungenvenenfehlmündung angewandt.

Der nachfolgende Text entspricht inhaltlich dem Abstract der oben genannten Publikation als Übersetzung durch die Autorin:

„Für die Diagnosestellung der partiellen Lungenvenenfehlmündung wird die Magnetresonanztomographie (MRT) zu Hilfe genommen. Dabei wird meist Kontrastmittel verwendet, um die anatomische Lage aller Lungenvenen darzustellen. Eine Nachverfolgung des Blutflusses ist bisher jedoch nicht möglich. In der aktuellen Studie wollten wir prüfen, ob sich die 4D Fluss MRT Methode eignet, um die Diagnosestellung der fehlmündenden Lungenvenen zu erleichtern.

Mithilfe der 4D Fluss MRT Methode konnte in unserer Studie bei allen Patienten (n=6) eine bestehende Lungenvenenfehlmündung auch ohne Kontrastmittel-Angiographie diagnostiziert werden. Zusätzlich konnte bei Patienten mit mehreren fehlmündenden Lungenvenen die einzelnen Blutflüsse genauer beschrieben werden. Nicht nur die Richtung und der Verlauf des Blutflusses in den einzelnen Lungenvenen konnte sichtbar gemacht werden, sondern auch die hämodynamische Relevanz jeder einzelnen fehlmündenden Lungenvene über eine selektive Flussquantifizierung und Bestimmung des individuellen Shuntvolumens überprüft werden. Diese Art der zusätzlichen Informationen sind für die Planung der operativen

Korrektur wichtig. Die neue 4D Fluss MRT Methode hat bei der Diagnosestellung der Lungenvenenfehlöffnung eine vergleichbare Aussagekraft gegenüber der herkömmlichen MRT Diagnostik, verbessert jedoch insgesamt die diagnostische Qualität, da neben der anatomischen Darstellung auch eine funktionelle Charakterisierung der fehlöffnenden Lungenvenen ermöglicht wird. Weiterhin ist bei der 4D Fluss MRT Methode eine Kontrastmittelapplikation nicht zwingend nötig.“

Verweis auf Originalarbeit 2 (Seiten 24-31 der Habilitationsschrift)

Cardiology in the Young. 2011 Oct;21(5):528-35.

<https://doi.org/10.1017/S1047951111000369>

**Flow-sensitive four-dimensional magnetic resonance imaging facilitates and improves the accurate diagnosis of partial anomalous pulmonary venous drainage.**

Nordmeyer, S., Berger, F., Kuehne, T., Riesenkampff, E.

## **2.3 Quantifizierung von aortopulmonalem Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulären Herzen mithilfe der 4D Fluss MRT Methode**

**Israel Valverde\*, Sarah Nordmeyer\*, Sergio Uribe, Gerald Greil, Felix Berger, Titus Kuehne and Philipp Beerbaum (\* shared)**

*Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012 Apr 27;14:25*

Für die Quantifizierung von Kollateralfluss bedarf es Flussmessungen in vielen Gefäßen. Die 4D Fluss MRT Methode bietet die Möglichkeit, Flüsse in mehreren Gefäßen gleichzeitig aufzunehmen und somit möglicherweise Zeit für den Patienten einzusparen. Es erfolgte die Anwendung der 4D Fluss Methode bei Patienten mit univentrikulären Herzen, da diese häufig Kollateralfluss aufweisen.

Der nachfolgende Text entspricht inhaltlich dem Abstract der oben genannten Publikation als Übersetzung durch die Autorin:

„Aortopulmonaler Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulären Herzen ist mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität assoziiert. Für eine Bestimmung des Kollateralfluss-Volumens ist mit der herkömmlichen zweidimensionalen (2D) Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (MRT) eine Flussmessung in mindestens fünf verschiedenen Gefäßen notwendig, was technisch aufwendig und zeitintensiv ist. Die 4D Fluss MRT Methode bietet die Möglichkeit, ein leicht planbares 3D Volumen aufzunehmen, und in diesem Datensatz die Flussmessungen im Nachhinein vorzunehmen. In dieser Studie wurde die 4D Fluss MRT Methode gegenüber der 2D Fluss MRT Methode verglichen. 29 Patienten mit univentrikulären Herzen (n=14, Glenn-Anastomose; n=15, Fontan-Zirkulation) und 20 gesunde Probanden wurden untersucht. Der aortopulmonale Kollateralfluss kann über zwei Wege berechnet werden: 1) Flussvolumen in der Aorta - Flussvolumen in den Hohlvenen oder 2) Flussvolumen in den Lungenvenen - Flussvolumen in den

Pulmonalarterien). Die Bland-Altman Statistik zeigte eine gute Übereinstimmung in der Flussquantifizierung zwischen der 2D und der 4D Fluss MRT Methode. Die 4D Flussmessung war signifikant kürzer als die Einzelmessungen per 2D Fluss MRT (12 min versus 17 min,  $p < 0,01$ ). Bei den Patienten mit univentrikulären Herzen konnte ein relevanter Kollateralfluss nachgewiesen werden (Glenn-Patienten:  $0,8 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>, Fontan-Patienten:  $0,6 \pm 0,8$  l/min/m<sup>2</sup>). Weiterhin gab es eine inverse Korrelation zwischen dem aortopulmonalen Kollateralfluss und dem seitenbezogenen, antegraden pulmonalarteriellen Blutfluss ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,01$ ). Diese inverse Korrelation spricht entweder für ein konkurrierendes Verhältnis zwischen antegradem Pulmonalfluss und Kollateralfluss oder für einen Kompensationsmechanismus, welcher bei reduziertem antegraden Pulmonalfluss durch Kollateralfluss gewährleistet wird. Insgesamt liefert die 4D Fluss MRT Messung eine vergleichbare Quantifizierung aortopulmonalen Kollateralfusses bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie in kürzerer MRT-Messzeit.“

Verweis auf Originalarbeit 3 (Seiten 34-44 der Habilitationsschrift)

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2012 Apr 27;14:25.  
<https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-25> [\*shared]

**Systemic-to-pulmonary collateral flow in patients with palliated univentricular heart physiology: measurement using cardiovascular magnetic resonance 4D velocity acquisition.**

Valverde, I.\* , Nordmeyer, S.\* , Uribe, S., Greil, G., Berger, F., Kuehne, T., Beerbaum, P.

## **2.4 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Verbesserung der Quantifizierung von Aortenklappen- und Pulmonalklappenstenosen**

**Sarah Nordmeyer, Eugénie Riesenkampff, Daniel Messroghli, Siegfried Kropf,**

**Johannes Nordmeyer, Felix Berger and Titus Kuehne**

*Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013; 37(1):208-16*

Die 4D Fluss MRT Methode zeigt nicht nur Vorteile bei der Messung von Flüssen in mehreren Gefäßen gleichzeitig, sondern unterscheidet sich von der Standard 2D Fluss Methode auch durch die Möglichkeit, zusätzlich Flussprofile darzustellen und Flussdaten in drei Geschwindigkeitsrichtungen aufzunehmen. Mit der 4D Fluss MRT Methode könnte also die Flussmessung bei sehr abgelenkten Flussverläufen akkurater werden. Die Untersuchung erfolgte an Patienten mit Klappenstenosen.

Der nachfolgende Text entspricht inhaltlich dem Abstract der oben genannten Publikation als Übersetzung durch die Autorin:

„Aortenklappen- oder Pulmonalklappenstenosen gehen einher mit beschleunigten, komplex verlaufenden Blutflüssen. Unter diesen Bedingungen kann es bei der 2D Fluss MRT Methode zu einer Unterschätzung der maximalen Blutflussgeschwindigkeit kommen und auch die Flussvolumen-Quantifizierung kann fehlerhaft sein. Ziel dieser Studie war es, den Einsatz der 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit beschleunigten und komplexen Blutflüssen zu evaluieren. Die maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) und die Schlagvolumina (SV) wurden bei 8 Patienten mit Aortenklappenstenose, 10 Patienten mit Pulmonalklappenstenose und bei 7 gesunden Probanden gemessen. Blutflüsse wurden kurz oberhalb der Klappenebene und an mehreren prä-definierten Ebenen im Truncus pulmonalis bzw. der Aorta durchgeführt. Bei den Patienten wurde zusätzlich mithilfe der 4D Fluss MRT Methode die Verteilung der Blutflussgeschwindigkeit entlang des Gefäßes dargestellt, wodurch die Identifikation der

Region mit maximaler Flussgeschwindigkeit ermöglicht wurde. Die an diesen Stellen gemessenen Flussgeschwindigkeiten wurden als  $V_{\text{max-targeted}}$  bezeichnet. Die im MRT gemessenen Geschwindigkeiten wurden mit Doppler-Echokardiographie Messungen verglichen, wobei die 4D Fluss MRT Messungen (bei den Patienten) in den gleichen Ebenen signifikant höhere Flussgeschwindigkeiten als die 2D Fluss MRT Messungen ( $2,7 \pm 0,6$  versus  $2,4 \pm 0,5$  m/s,  $p < 0,03$ ) zeigten und somit näher an den echokardiographisch erhobenen Messwerten ( $2,8 \pm 0,7$  m/s) lagen. Die insgesamt höchsten Flussgeschwindigkeiten wurden mit der 4D Fluss MRT Methode im Bereich der  $V_{\text{max-targeted}}$  gemessen ( $3,1 \pm 0,6$  m/s).

Bei der Messung der Schlagvolumina zeigten sich bei den Patienten mit beschleunigten und komplexen Blutflüssen signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Ebenen, wohingegen bei den gesunden Probanden mit laminaren Flussprofilen lediglich minimale Unterschiede festgestellt werden konnten ( $p = 0,004$ ).

Die 4D Fluss MRT Methode ermöglicht eine umfassendere Diagnostik von Flussgeschwindigkeiten und -volumina als die 2D Fluss MRT Methode bei Patienten mit komplexen Flussprofilen.“

Verweis auf Originalarbeit 4 (Seiten 47-55 der Habilitationsschrift)

Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013 Jan;37(1):208-16.  
<https://doi.org/10.1002/jmri.23793>

**Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow.**

Nordmeyer, S., Riesenkampff, E., Messroghli, DR., Kropf, S., Nordmeyer, J., Berger, F., Kuehne, T.

## **2.5 Möglicher Einsatz der 4D Fluss MRT Methode in der Therapieplanung: Modellierung des hämodynamischen Ergebnisses nach Aortenklappenersatz**

**Markus Kelm, Leonid Goubergrits, Jan Bruening, Pablo Yevtushenko, Joao Felipe  
Fernandes, Simon Suendermann, Felix Berger, Volkmar Falk, Titus Kuehne,  
CARDIOPROOF group and Sarah Nordmeyer**

*Scientific Reports. 2017, Aug 29;7(1):9897*

Der Vorteil der 4D Fluss MRT Methode, Flüsse in drei Geschwindigkeitsrichtungen messen zu können, bietet die Möglichkeit, kardiovaskuläre Computer-Modelle zu verbessern. Patientenspezifische anatomische und 4D Fluss MRT Daten wurden für eine individualisierte Therapieplanung und die Vorhersage möglicher postoperativer Ergebnisse bei Patienten mit Aortenklappenstenose und chirurgischem Aortenklappenersatz genutzt.

Der nachfolgende Text entspricht inhaltlich dem Abstract der oben genannten Publikation als Übersetzung durch die Autorin:

„Die individualisierte Therapieplanung soll dem Ziel dienen, Therapieergebnisse für jeden einzelnen Patienten zu verbessern. Computer-Modellierungen können zur Simulation und Vorhersage von postoperativen Ergebnissen eingesetzt werden. Das Ziel der hier vorliegenden Studie war es, die Ergebnisse der postoperativen Vorhersage einer 4D Fluss MRT basierten Computer-Modellierung des chirurgischen Aortenklappenersatzes zu validieren. 10 Patienten mit Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz erhielten eine 4D Fluss MRT basierte Computer-Modellierung (virtuelle Behandlung) zusätzlich zu ihrem tatsächlichen chirurgischen Aortenklappenersatz, und die Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

Die Ergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe zwischen der virtuellen Behandlung und der postoperativen Messung waren vergleichbar ( $3\pm 1$  versus  $2,7\pm 0,7$  m/s,  $p=0,4$ ). Bei weiterführenden Untersuchungen verschiedener Blutströmungseigenschaften zeigten sich ebenfalls vergleichbare Werte (*Wandschubspannung*:  $17\pm 12$  versus  $17\pm 17$  Pa,  $p=0,8$ ; Grad der Sekundärströmung:  $0,44\pm 0,3$  versus  $0,49\pm 0,2$ ,  $p=0,3$ ), wobei sich überdies auch eine hoch signifikante Korrelation zwischen den vorhergesagten und den postoperativ gemessenen Werten zeigte ( $p<0,001$ ). Auch die Blutflussmuster zeigten zwischen den beiden Gruppen von Daten eine gute Übereinstimmung (*Helizität*:  $p=0,9$ , *Vortizität*:  $p=0,2$ , *Exzentrizität*,  $p=0,3$ ).

Die 4D Fluss MRT basierte Computer-Modellierung konnte die postoperativ gemessenen Flussgeschwindigkeiten und Blutströmungseigenschaften nach chirurgischem Aortenklappenersatz gut vorhersagen. Diese neue Methodik ermöglicht einen vielversprechenden Ansatzpunkt zur individualisierten Therapieplanung.“

Verweis auf Originalarbeit 5 (Seiten 58-69 der Habilitationsschrift)

Scientific Reports. 2017 Aug 29;7(1):9897.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-03693-x>

**Model-Based Therapy Planning Allows Prediction of Haemodynamic Outcome after Aortic Valve Replacement.**

Kelm, M., Goubergrits, L., Bruening, J., Yevtushenko, P., Fernandes, JF., Suendermann, SH., Berger, F., Falk, V., Kuehne, T., Nordmeyer, S., CARDIOPROOF group.

### **3. Diskussion**

Die Ziele der in dieser Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren die Validierung und Anwendung einer neuen 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die 4D Fluss MRT Methode wurde zunächst in arteriellen und venösen Gefäßen validiert<sup>14</sup> und dann folgendermaßen angewendet: 1) zur Diagnostik bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlöffnung<sup>17</sup>, 2) zur Quantifizierung von Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie<sup>18</sup>, 3) zur Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten bei komplexen Flussprofilen<sup>16</sup> und 4) zur Vorhersage von postoperativen Flussprofilen nach Aortenklappenersatz unter Verwendung von 4D Fluss MRT basierten numerischen Strömungsanalysen zur Entwicklung individualisierter Therapieplanung<sup>19</sup>.

#### **3.1 Validierung der 4D Fluss MRT Methode**

In einer single-center Studie konnte gezeigt werden, dass die 4D Fluss MRT Methode zur Flussquantifizierung in arteriellen und venösen Gefäßen vergleichbare Werte ergab wie die Standard 2D Flussmessung bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit pathologischen Flussprofilen bei Aorten- und Pulmonalklappenerkrankungen<sup>14</sup>. Die 4D Flussmessung ohne Atemnavigation benötigte eine signifikant kürzere Aufnahmezeit als die 4D Flussmessung mit Atemnavigation bei vergleichbaren Flussquantifizierungswerten im Vergleich zu 2D Flussmessungen. Für eine Implementierung der 4D Flussmessung in den klinischen Alltag ist eine Validierung im Vergleich zum aktuellen Goldstandard (2D Flussmessung) notwendig und hilfreich. Unsere Studie war die erste Validierungsstudie, die die 4D Flussmessung gleichzeitig in arteriellen und venösen Gefäßen, in Probanden und Patienten mit Klappenerkrankungen und mit und ohne Atemnavigation durchgeführt hat.

Andere Validierungsstudien hatten sich auf arterielle Gefäße konzentriert und hatten ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit zum Goldstandard (2D Flussmessung) gezeigt<sup>40-42</sup>. In arteriellen Gefäßen fließt das Blut mit einer höheren Geschwindigkeit als in venösen Gefäßen; bei der 4D Flussmessung war bisher jedoch die Einstellung von nur einer maximalen Geschwindigkeit möglich, die so hoch gewählt sein musste, damit es bei hohen Geschwindigkeiten nicht zu Signalverlusten kommt. Das kann jedoch dazu führen, dass ein Signalverlust und somit eine Unterschätzung des Flussvolumens in den venösen Gefäßen auftritt<sup>43</sup>. Die Ergebnisse unserer Flussmessungen ergaben jedoch nur eine Unterschätzung des Flussvolumens in venösen Gefäßen von weniger als 3% des Mittelwertes der gemessenen Flussvolumina, was aus klinischer Sicht vertretbar ist.

In einer neueren publizierten Arbeit wurden technische Weiterentwicklungen der 4D Fluss MRT Sequenzen präsentiert, die mit mehreren Geschwindigkeitseinstellungen gleichzeitig verwendet werden können (sog. multi-venc)<sup>44</sup>. Es zeigten sich hier vielversprechende Ergebnisse, um die Limitationen der 4D Fluss MRT Messungen bei gleichzeitig auftretenden sehr hohen und sehr niedrigen Geschwindigkeiten zu optimieren<sup>44</sup>.

### **3.2 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlmündung**

Bei Patienten mit fehlmündenden Lungenvenen konnte die 4D Fluss MRT Methode die akkurate Diagnose von fehlmündenden Lungenvenen erleichtern und verbessern<sup>17</sup>. Dies wurde durch die Visualisierung des Blutflusses und der gefäßselektiven Blutflussquantifizierung ermöglicht.

Die Diagnosestellung von fehlmündenden Lungenvenen per Standard MRT Bildgebung ist aufgrund sehr naher räumlicher Lagebeziehung von Lungenarterien und -venen kompliziert<sup>26</sup>. Zumeist wird versucht, die Gefäßverläufe mithilfe von Kontrastmitteln

darzustellen, doch auch damit ist eine enge Lagebeziehung zweier Gefäße nicht eindeutig von der tatsächlichen Fehlmündung eines Gefäßes zu unterscheiden<sup>5</sup>. Mit der 4D Fluss MRT Methode gelang es, den Blutfluss in den Lungenvenengefäßen und somit auch indirekt den Gefäßverlauf, sowie die Mündung des Blutflusses darzustellen. Normalerweise münden die Lungenvenen in den linken Vorhof, bei den Lungenvenenfehlmündungen hingegen münden einzelne, mehrere oder alle fehl, zum Beispiel in die obere oder untere Hohlvene oder über ein Verbindungsgefäß (Vena verticalis) in die Vena anonyma<sup>45</sup>. Mit der standardmäßigen kontrastmittelgestützten Angiographie werden blutgefüllte Strukturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten visualisiert<sup>26</sup>. Mit Hilfe der 4D Fluss MRT Methode ist es nun möglich, wie in einer selektiven Darstellung im Herzkatheter, einzelne Gefäße und ihre Verläufe und Blutflusseinmündungen darzustellen. Diese Flussverläufe, die bisher nur angenommen werden konnten, können nun mit der 4D Fluss MRT Methode für das Auge eindeutig sichtbar gemacht werden<sup>17</sup>. Ein weiterer Vorteil der 4D Fluss MRT Methode zur Diagnostik der fehlmündenden Lungenvenen ist, dass auf Kontrastmittelgabe verzichtet werden kann. Die Anwendung von Kontrastmittel ist bei Kindern zwar zugelassen und gilt als sicher, jedoch sind mögliche Langzeitwirkungen bisher nicht untersucht worden<sup>28</sup>.

Die 4D Fluss MRT Methode bietet eine Möglichkeit der kontrastmittelfreien und akkuraten Diagnostik von fehlmündenden Lungenvenen und könnte in der Zukunft die aktuell gängige Praxis (2D Flussmessungen und Kontrastmittelgabe) verändern. Unsere Studie wurde 2011 publiziert und war die erste Studie neben einer Fallvorstellung<sup>46</sup>, in der die 4D Fluss MRT Methode für die Diagnostik von fehlmündenden Lungenvenen eingesetzt wurde. 2015 konkludiert eine weitere Studie, dass die 4D Fluss MRT Methode die Diagnostik der Lungenvenenfehlmündung erleichtert und verbessert<sup>47</sup>.

### **3.3 Anwendung der 4D Fluss MRT Methode zur Quantifizierung von Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie**

In einer prospektiven, internationalen Studie an zwei Zentren verwendeten wir die 4D Fluss MRT Methode 2012 erstmalig für die pulmonale Blutflussquantifizierung bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie<sup>18</sup>. Im Vergleich zur Goldstandard 2D Flussmessung konnte gezeigt werden, dass die 4D Fluss MRT Methode zur Blutflussquantifizierung von aortopulmonalem Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie vergleichbar akkurat und dabei einfacher für den Untersucher zu planen und kürzer in der Durchführung der MRT Untersuchung ist<sup>18</sup>.

Aortopulmonaler Kollateralfluss bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie ist assoziiert mit einer Volumenbelastung des Univentrikels und Druckbelastung des pulmonalen Kreislaufes<sup>11</sup>. Da eine einheitliche Quantifizierung des aortopulmonalen Kollateralflusses aktuell noch nicht Teil der klinischen Routine ist, ist auch die klinische Bedeutung eines unterschiedlichen Ausmaßes des Kollateralflusses nicht hinreichend bekannt. Eine einfache und akkurate Messung des Kollateralflusses wäre wünschenswert, um diese Art der Diagnostik standardmäßig bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie anzuwenden und dadurch die klinische Bedeutung des Kollateralflusses bei diesem Krankheitsbild besser beleuchten zu können sowie die Indikationsstellung für den Verschluss der Kollateralen zu standardisieren.

Die 4D Fluss MRT Methode zeigt in Bezug auf diagnostische Möglichkeiten einige Vorteile im Vergleich zur Diagnostik per 2D Flussmessung: 1) alle Gefäße können in einer leicht zu planenden einzelnen Aufnahme erfaßt werden, 2) Messungen können nach Beendigung der Untersuchung durchgeführt werden an Stellen, die man initial eventuell gar nicht per 2D aufgenommen hätte, 3) Messungen in dem aufgenommenen 3D Volumen können entfernt

von Artefakten durch Stents oder Aliasing ausgewertet werden, die bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie häufig vorhanden sind.

Erste Ergebnisse aus unserer Studie zeigten keinen relevanten Kollateralfluss bei den gesunden Probanden, ähnlich zu einer Studie, die 6,6% des Herzzeitvolumens als Kollateralfluss bei Gesunden beschrieben hat<sup>48</sup>. Bei Patienten mit Glenn- und Fontananatomie zeigte sich hingegen ein relevanter Kollateralfluss mit ungefähr 26% bei Glenn- und 18-21% bei Fontanpatienten in Bezug auf den gesamten aortalen Vorwärtsfluss. Eine Korrelation der Menge des Kollateralflusses zu Ventrikelgröße oder -funktion konnten wir nicht nachweisen im Gegensatz zu einer Publikation von Whitehead et al.<sup>11</sup>. Jedoch wurden in ihrer Studie nur Glennpatienten untersucht und diese zeigten einen deutlich höheren Kollateralfluss mit 37% des aortalen Vorwärtsflusses<sup>11</sup>. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass klinische Auswirkungen, wie die Zunahme der Ventrikelgröße, auch erst bei einem gewissen Grad an Kollateralfluss auftreten. Die Durchführung longitudinaler Beobachtungsstudien mit mehrzeitiger Quantifizierung des Kollateralflusses wäre wünschenswert.

Weiterhin zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem antegraden pulmonalarteriellen Blutfluss und der Menge des Kollateralflusses. Dies kann bedeuten, dass sich mehr Kollateralfluss bildet, wo weniger antegrader pulmonaler Fluss besteht oder dass mehr Kollateralfluss den antegraden pulmonalarteriellen Fluss behindert. Dies ist jedoch in unserer Studie nicht zu klären und bedarf ebenfalls eines longitudinalen Studiendesigns.

Unsere Studie wurde 2012 publiziert und war die erste, in der die 4D Fluss MRT Methode zur Quantifizierung des aortopulmonalen Kollateralflusses verwendet wurde<sup>18</sup>. 2020 zeigte eine longitudinal angelegte Studie, dass Fontanpatienten mit rechten Systemventrikeln einen persistierenden aortopulmonalen Kollateralfluss und eine Zunahme der Ventrikelgröße im Verlauf aufweisen<sup>49</sup>.

### **3.4 Verbesserung der diagnostischen Möglichkeit bei komplexen**

#### **Flussprofilen unter Verwendung der 4D Fluss MRT Methode**

Bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen ist das Auftreten von komplexen Flussprofilen und damit einhergehenden technischen Messschwierigkeiten von Flussvolumina und -geschwindigkeiten bekannt<sup>50</sup>. Die Anwendung der 4D Fluss MRT Methode bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen zeigte drei Hauptergebnisse: 1) Messungen per 4D Fluss MRT ergaben höhere maximale Geschwindigkeiten als Messungen per 2D Fluss MRT bei Patienten mit Aortenklappenstenosen. 2) Die Visualisierung der Blutflussgeschwindigkeit konnte genutzt werden, um den Ort der maximalen Geschwindigkeit für die Messung zu verwenden. 3) Schlagvolumenmessungen an unterschiedlichen Ebenen der Aorta ascendens und der Arteria pulmonalis bei Patienten mit Klappenstenosen und komplexen Flussprofilen zeigten eine höhere Variabilität als bei Probanden mit laminaren Flussprofilen.

2D Flussmessungen sind zwar der Goldstandard für Flussmessungen in der Kardiologie, jedoch ist bekannt, dass es bei komplexen, nicht laminaren Flüssen, wie bei Patienten mit Taschenklappenstenosen, zu Unterschätzungen der maximalen Geschwindigkeiten kommen kann<sup>20, 51, 52</sup>. In unserer Studie haben wir höhere Flussgeschwindigkeiten per 4D Fluss MRT Methode gemessen im Vergleich zur 2D Fluss MRT Methode und Echokardiographie. Eine Ursache könnte darin liegen, dass bei der 4D Fluss MRT Methode Blutflussgeschwindigkeiten in drei Raumrichtungen akquiriert werden und nicht nur in einer Richtung wie bei der 2D Fluss MRT Methode; dies könnte Vorteile erbringen bei multidirektionalen Flüssen innerhalb eines Gefäßes wie es bei Klappenstenosen der Fall ist, um die maximalen Flussgeschwindigkeiten zu detektieren<sup>15</sup>. Weiterhin konnte durch die Visualisierung des Blutflusses, die es nur bei der 4D und nicht bei der 2D Fluss MRT Methode gibt, die Stelle der maximalen Geschwindigkeit gefunden werden und gezielt an der

Stelle gemessen werden. Diese gezielten Messungen ergaben die höchsten Geschwindigkeitswerte, die gut mit denen aus der Echokardiographie korrelierten.

Komplexe Flussprofile können technisch zu Signalverlusten und somit auch zu Fehlmessungen der Flussvolumina führen, die zum Beispiel wichtig sind für die Quantifizierung von Klappeninsuffizienzen<sup>22</sup>. Dies ist zum Beispiel der Fall bei steil verlaufenden Geschwindigkeitsprofilen und bei bidirektionalem Fluss innerhalb eines Voxels<sup>53, 54</sup>. Da es für diese technische Limitation noch keine Lösung gibt, könnte jedoch die Visualisierung der Blutflussprofile per 4D Fluss MRT Methode helfen, Stellen innerhalb eines Gefäßes für die Blutflussquantifizierung zu finden und auszuwählen, an der der Fluss am wenigsten komplex ist.

In unserer Studie zeigten Flussmessungen an unterschiedlichen Stellen in der Aorta ascendens und der Arteria pulmonalis bei gesunden Probanden mit normalen Flussprofilen gut vergleichbare Flussvolumenwerte. Bei Patienten mit Aorten- oder Pulmonalklappenstenosen hingegen zeigten Messungen an unterschiedlichen Stellen desselben Gefäßes relevante Unterschiede in den Werten für Vorwärts- und Rückwärtsflüsse, was für die klinische Interpretation von signifikanter Bedeutung sein kann. Für 2D Flussmessungen wurde ein Signalverlust bei Messungen in komplexen Flüssen beschrieben<sup>22</sup>.

In unserer Studie zeigten sich vergleichbare Werte für Blutflussvolumina zwischen 2D und 4D Fluss MRT Methode bei Messung an gleicher anatomischer Ebene bei Patienten mit Klappenstenosen und komplexen Flussprofilen. In Bezug auf die Flussvolumina scheint es daher zwischen 2D und 4D Fluss MRT Methode weniger Unterschiede zu geben als bei der Quantifizierung der Flussgeschwindigkeiten. Bei den 2D Flussmessungen hat man aber nur die Möglichkeit, an unterschiedlichen anatomischen Bereichen Messungen vorzunehmen, um ggf. die Flussvolumina korrekt bestimmen zu können. Bei den 4D Flussmessungen hingegen, kann man die Visualisierung der Flussprofile zu Hilfe nehmen und versuchen, eine

Messstelle zu finden, an der die Flussprofile am wenigsten komplex verlaufen, um somit die Möglichkeit der Fehlmessung zu verringern.

Unsere Studie erschien 2013 und war damals die erste, die sich mit der Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten und Flussvolumina per 4D Fluss MRT Methode bei komplexen Flussprofilen befasst hat<sup>16</sup>. 2015 erschien eine Arbeit an 50 Patienten mit komplexen Flussprofilen, die vergleichbare Ergebnisse beschreibt<sup>55</sup>.

### **3.5 Vorhersage von postoperativen Flussprofilen nach Aortenklappenersatz unter Verwendung von 4D Fluss MRT basierten numerischen Strömungsanalysen**

Eine individualisierte Therapieplanung bei Patienten mit Aortenklappenerkrankungen könnte das postoperative Ergebnis der Patienten verbessern. An 10 Patienten zeigte unser modellbasierter Ansatz unter Verwendung präoperativer anatomischer und 4D Fluss spezifischer Daten eine gute Vorhersage postoperativer, hämodynamischer Ergebnisse<sup>19</sup>. Eine akkurate Vorhersage des postoperativen Ergebnisses nach Aortenklappenersatz ist relevant für die Entwicklung der individualisierten Therapieplanung bei Patienten mit Aortenklappenerkrankungen, um virtuell unterschiedliche Therapieoptionen testen zu können.

Mit einem durchgehend nicht-invasiven Ansatz kann somit die Simulation einer geplanten Operation vorgenommen werden, um hilfreiche Informationen zu liefern in Bezug auf Klappentyp, Klappengröße, Position und Veränderung der Aorta ascendens Anatomie.

Nach chirurgischem Aortenklappenersatz gibt es klappenassoziierte Risikofaktoren, die die postoperative Morbidität und Mortalität erhöhen. Dazu gehören der Restgradient über die neu eingesetzte Klappe<sup>39</sup>; aber auch ekzentrische Flussprofile, zum Beispiel, stehen im Verdacht,

eine Progression einer Ascendensdilatation mit potentieller Gefahr der Aortendissektion zu begünstigen<sup>24, 56-58</sup>. Bekannt ist bereits, dass unterschiedliche Aortenklappenprothesen auch unterschiedliche Flussprofile in der Aorta ascendens erzeugen<sup>37, 38, 59</sup>. In unserer Studie konnten sowohl die Flussgeschwindigkeit über der operativ eingesetzten Aortenklappe, als auch das postoperative Ausmass der abgelenkten Flussprofile in der Aorta ascendens valide vorhergesagt werden. Diese Möglichkeit der Vorhersage von Hämodynamik und Flussprofilen kann in zukünftigen Arbeiten dazu führen, dass unterschiedliche Therapiemethoden virtuell getestet werden können, um die bestmögliche Therapie für den individuellen Patienten zu finden. Somit könnte man präoperativ zum Beispiel eine Klappenprothese finden, mit der der Patient den geringsten Gradienten über der Aortenklappe und die physiologischsten Blutflussprofile in der Aorta aufweist, um dadurch postoperative Komplikationen zu minimieren und das Langzeitergebnis für den Patienten zu verbessern. Die aktuelle Studie an 10 Patienten dient zunächst einem ersten Validierungsschritt auf dem Weg zur Entwicklung der virtuellen Therapieplanung für Patienten mit Aortenklappenstenosen.

## **4. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden die Inhalte von fünf wissenschaftlichen Arbeiten zu dem Thema 4D Fluss MRT bei kardiovaskulären Erkrankungen vorgestellt. Es erfolgte zunächst die Validierung der 4D Fluss MRT Methode und daraufhin deren Anwendung bei Patienten mit partieller Lungenvenenfehlmündung und Patienten mit univentrikulärer Anatomie<sup>14, 17, 18</sup>. Desweiteren wurde die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeit bei komplexen Flussprofilen durch die 4D Fluss MRT Methode und die Vorhersage von postoperativen Flussgeschwindigkeiten und -profilen nach Aortenklappenersatz unter Verwendung von 4D Fluss MRT basierten numerischen Strömungsanalysen (CFD) beschrieben<sup>16, 19</sup>.

Die 4D Fluss MRT Methode hat somit das Potenzial, gezielte klinische Anwendung bei kardiovaskulären Erkrankungen zu finden, die Diagnostik zu verbessern und dazu beizutragen, Therapien und somit Therapieergebnisse zu optimieren.

## Literaturverzeichnis

1. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitter J, Helbing WA, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Rosa J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: An expert consensus paper of the imaging working group of the aepc and the cardiovascular magnetic resonance section of the eacvi. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:281-297
2. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, Leismann B, Kelter-Kloeping A, Koerperich H, Kuehne T, Beerbaum P. Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac mri: Assessment by steady-state free-precession and phase-contrast mri flow. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:65-76
3. Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac mr: A study of the german competence network congenital heart defects. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:1028-1039
4. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kuhne T, Lotz J, Maintz D, Mahrholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. [consensus recommendations of the german radiology society (drg), the german cardiac society (dgg) and the german society for pediatric cardiology (dgpk) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. *Rof*. 184:345-368

5. Festa P, Ait-Ali L, Cerillo AG, De Marchi D, Murzi B. Magnetic resonance imaging is the diagnostic tool of choice in the preoperative evaluation of patients with partial anomalous pulmonary venous return. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:685-693
6. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the european society of cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31:794-805
7. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-1900
8. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123:841-849
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metreveli I, Moons P, Pieper PG, Pilosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. Esc guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957
10. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Higgins CB. Cardiovascular shunts: Mr imaging evaluation. *Radiographics*. 2003;23 Spec No:S181-194

11. Whitehead KK, Gillespie MJ, Harris MA, Fogel MA, Rome JJ. Noninvasive quantification of systemic-to-pulmonary collateral flow: A major source of inefficiency in patients with superior cavopulmonary connections. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:405-411
12. Devos DG, Kilner PJ. Calculations of cardiovascular shunts and regurgitation using magnetic resonance ventricular volume and aortic and pulmonary flow measurements. *Eur Radiol*. 2010;20:410-421
13. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4d flow mri. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1015-1036
14. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Crelier G, Khasheei A, Schnackenburg B, Berger F, Kuehne T. Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: A validation study. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:677-683
15. Markl M, Chan FP, Alley MT, Wedding KL, Draney MT, Elkins CJ, Parker DW, Wicker R, Taylor CA, Herfkens RJ, Pelc NJ. Time-resolved three-dimensional phase-contrast mri. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17:499-506
16. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, Kropf S, Nordmeyer J, Berger F, Kuehne T. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37:208-216
17. Nordmeyer S, Berger F, Kuehne T, Riesenkampff E. Flow-sensitive four-dimensional magnetic resonance imaging facilitates and improves the accurate diagnosis of partial anomalous pulmonary venous drainage. *Cardiol Young*. 2011;21:528-535
18. Valverde I, Nordmeyer S, Uribe S, Greil G, Berger F, Kuehne T, Beerbaum P. Systemic-to-pulmonary collateral flow in patients with palliated univentricular heart

- physiology: Measurement using cardiovascular magnetic resonance 4d velocity acquisition. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:25
19. Kelm M, Goubergrits L, Bruening J, Yevtushenko P, Fernandes JF, Sundermann SH, Berger F, Falk V, Kuehne T, Nordmeyer S. Model-based therapy planning allows prediction of haemodynamic outcome after aortic valve replacement. *Sci Rep*. 2017;7:9897
  20. Firmin DN, Nayler GL, Klipstein RH, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. In vivo validation of mr velocity imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:751-756
  21. Powell AJ, Geva T. Blood flow measurement by magnetic resonance imaging in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:47-58
  22. O'Brien KR, Cowan BR, Jain M, Stewart RA, Kerr AJ, Young AA. Mri phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:210-218
  23. Frydrychowicz A, Markl M, Harloff A, Stalder AF, Bock J, Bley TA, Berger A, Russe MF, Schlensak C, Hennig J, Langer M. [flow-sensitive in-vivo 4d mr imaging at 3t for the analysis of aortic hemodynamics and derived vessel wall parameters]. *Rofo*. 2007;179:463-472
  24. Burris NS, Sigovan M, Knauer HA, Tseng EE, Saloner D, Hope MD. Systolic flow displacement correlates with future ascending aortic growth in patients with bicuspid aortic valves undergoing magnetic resonance surveillance. *Invest Radiol*. 2014;49:635-639
  25. Hope MD, Hope TA, Crook SE, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, Higgins CB. 4d flow cmr in assessment of valve-related ascending aortic disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:781-787

26. Riesenkampff EM, Schmitt B, Schnackenburg B, Huebler M, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Berger F, Kuehne T. Partial anomalous pulmonary venous drainage in young pediatric patients: The role of magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:458-464
27. Beerbaum P, Parish V, Bell A, Gieseke J, Korperich H, Sarikouch S. Atypical atrial septal defects in children: Noninvasive evaluation by cardiac mri. *Pediatr Radiol.* 2008;38:1188-1194
28. Martin DR. Nephrogenic systemic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 2008;38 Suppl 1:S125-129
29. Triedman JK, Bridges ND, Mayer JE, Jr., Lock JE. Prevalence and risk factors for aortopulmonary collateral vessels after fontan and bidirectional glenn procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:207-215
30. McElhinney DB, Reddy VM, Tworetzky W, Petrossian E, Hanley FL, Moore P. Incidence and implications of systemic to pulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1222-1228
31. Grosse-Wortmann L, Al-Otay A, Yoo SJ. Aortopulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary connection or fontan completion: Quantification with mri. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:219-225
32. Ha H, Kim GB, Kweon J, Lee SJ, Kim YH, Kim N, Yang DH. The influence of the aortic valve angle on the hemodynamic features of the thoracic aorta. *Sci Rep.* 2016;6:32316
33. Numata S, Itatani K, Kanda K, Doi K, Yamazaki S, Morimoto K, Manabe K, Ikemoto K, Yaku H. Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:1578-1585

34. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet*. 2016;387:1312-1323
35. Kassab GS, An G, Sander EA, Miga MI, Guccione JM, Ji S, Vodovotz Y. Augmenting surgery via multi-scale modeling and translational systems biology in the era of precision medicine: A multidisciplinary perspective. *Ann Biomed Eng*. 2016;44:2611-2625
36. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD. 2014 aha/acc guideline 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. *Circulation*. 2014;129:e521-643
37. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, Gruettner H, Markl M, Schulz-Menger J. Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement--a pilot study using 4d-flow mri. *Int J Cardiol*. 2014;170:426-433
38. Trauzeddel RF, Lobe U, Barker AJ, Gelsinger C, Butter C, Markl M, Schulz-Menger J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F. Blood flow characteristics in the ascending aorta after tavi compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32:461-467
39. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003;108:983-988
40. Uribe S, Beerbaum P, Sorensen TS, Rasmusson A, Razavi R, Schaeffter T. Four-dimensional (4d) flow of the whole heart and great vessels using real-time respiratory self-gating. *Magn Reson Med*. 2009;62:984-992

41. Brix L, Ringgaard S, Rasmusson A, Sorensen TS, Kim WY. Three dimensional three component whole heart cardiovascular magnetic resonance velocity mapping: Comparison of flow measurements from 3d and 2d acquisitions. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:3
42. Sorensen TS, Beerbaum P, Korperich H, Pedersen EM. Three-dimensional, isotropic mri: A unified approach to quantification and visualization in congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;21:283-292
43. Pelc NJ, Sommer FG, Li KC, Brosnan TJ, Herfkens RJ, Enzmann DR. Quantitative magnetic resonance flow imaging. *Magn Reson Q.* 1994;10:125-147
44. Schnell S, Ansari SA, Wu C, Garcia J, Murphy IG, Rahman OA, Rahsepar AA, Aristova M, Collins JD, Carr JC, Markl M. Accelerated dual-venic 4d flow mri for neurovascular applications. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46:102-114
45. Han F, Kiparizoska S, Campbell W, Richards C, Kogon B, Holloway M, Watson C, Kerut EK, McMullan M. The case of the missing pulmonary vein: A focused update on anomalous pulmonary venous connection in congenital cardiovascular disease. *Echocardiography.* 2019;36:1930-1935
46. Valverde I, Simpson J, Schaeffter T, Beerbaum P. 4d phase-contrast flow cardiovascular magnetic resonance: Comprehensive quantification and visualization of flow dynamics in atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return. *Pediatr Cardiol.* 31:1244-1248
47. Hsiao A, Yousaf U, Alley MT, Lustig M, Chan FP, Newman B, Vasanawala SS. Improved quantification and mapping of anomalous pulmonary venous flow with four-dimensional phase-contrast mri and interactive streamline rendering. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42:1765-1776

48. Goo HW, Al-Otay A, Grosse-Wortmann L, Wu S, Macgowan CK, Yoo SJ. Phase-contrast magnetic resonance quantification of normal pulmonary venous return. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:588-594
49. Latus H, Kruppa P, Hofmann L, Reich B, Jux C, Apitz C, Schranz D, Voges I, Khalil M, Gummel K. Impact of aortopulmonary collateral flow and single ventricle morphology on longitudinal hemodynamics in fontan patients: A serial cmr study. *Int J Cardiol*. 2020
50. O'Brien KR, Gabriel RS, Greiser A, Cowan BR, Young AA, Kerr AJ. Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: The importance of short echo time. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:49
51. Sondergaard L, Hildebrandt P, Lindvig K, Thomsen C, Stahlberg F, Kassis E, Henriksen O. Valve area and cardiac output in aortic stenosis: Quantification by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*. 1993;126:1156-1164
52. Stahlberg F, Sondergaard L, Thomsen C, Henriksen O. Quantification of complex flow using mr phase imaging--a study of parameters influencing the phase/velocity relation. *Magn Reson Imaging*. 1992;10:13-23
53. Tang C, Blatter DD, Parker DL. Accuracy of phase-contrast flow measurements in the presence of partial-volume effects. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3:377-385
54. Tang C, Blatter DD, Parker DL. Correction of partial-volume effects in phase-contrast flow measurements. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5:175-180
55. Gabbour M, Schnell S, Jarvis K, Robinson JD, Markl M, Rigsby CK. 4-d flow magnetic resonance imaging: Blood flow quantification compared to 2-d phase-contrast magnetic resonance imaging and doppler echocardiography. *Pediatr Radiol*. 2015;45:804-813

56. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, Mewhort HE, Svystonyuk DA, Kang S, Verma S, Collins J, Carr J, Bonow RO, Markl M, Thomas JD, McCarthy PM, Fedak PW. Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: Insights from wall shear stress mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:892-900
57. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, Malaisrie SC, McCarthy P, Collins J, Carr J, Markl M. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation.* 2014;129:673-682
58. Vendramin I, Meneguzzi M, Sponga S, Deroma L, Cimarosti R, Lutman C, Daffarra C, Livi U. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm: Should an aortic root replacement be mandatory? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:103-109
59. Hellmeier F, Nordmeyer S, Yevtushenko P, Bruening J, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Kelm M. Hemodynamic evaluation of a biological and mechanical aortic valve prosthesis using patient-specific mri-based cfd. *Artif Organs.* 2018;42:49-

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix Berger für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu habilitieren, und für seine kontinuierliche Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung.

Prof. Titus Kühne danke ich für die Möglichkeit, die Validierung und Anwendung der 4D Fluss MRT Methode ausgiebigst bearbeiten zu können und dies auch aktuell noch weiter zu verfolgen und für seine langjährige Unterstützung.

Weiterhin möchte ich meinen lieben Kolleginnen und Kollegen danken, mit denen ich in den letzten 13 Jahren zusammengearbeitet, diskutiert und gelacht habe: Eugenie Riesenkampf, Daniel Messroghli, Alireza Khasheei, Marie Schafstedde, Franziska Seidel, Nadya Al-Wakeel und Marcus Kelm.

Ich danke auch meinen ärztlichen und pflegerischen Kolleginnen und Kollegen in der Abteilung für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin für die spannende und herzliche Zusammenarbeit.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinem Bruder Philipp für ihre tatkräftige Unterstützung in der Kinderbetreuung, ohne die die Beendigung der Arbeit noch viel länger gedauert hätte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Johannes, der nicht müde geworden ist, mich zu unterstützen, diesen langen Weg zu beschreiten und zu einem guten Ende zu bringen. Von Herzen vielen Dank dafür! Und natürlich danke ich unseren Kindern Maya und Julius, die die Freude meines Lebens sind.

# Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift