

*Aus der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie*

des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Bildqualität und Umsetzbarkeit der mDixon Methode  
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit  
in der 3 Tesla Magnetresonanztomographie

Image quality and feasibility of the mDixon method in peripheral  
arterial occlusive disease  
in 3 Tesla magnetic resonance imaging

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karl Jakob Stephan Wolfgang Weiß

Datum der Promotion: 03.03.2023



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung .....	4
1.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit .....	4
1.2 Diagnostische Verfahren bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit .....	7
1.3 Magnetresonanzangiographie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit ..	8
1.4 Die modifizierte Dixon Methode .....	10
2 Methodik .....	14
2.1 Patientenkollektiv und MRT Sequenzen .....	14
2.2 Analyse der subjektiven Bildqualität .....	15
2.3 Analyse des Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrasts .....	16
2.4 Analyse des Signal-zu-Rausch Verhältnisses .....	17
2.5 Statistische Auswertung .....	17
3. Ergebnisse .....	19
3.1 Patientenkollektiv .....	19
3.2 Auswertung der Bildqualität .....	19
3.3 Auswertung des Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast .....	24
3.4 Auswertung des Signal-zu-Rausch Verhältnis .....	26
4. Diskussion .....	28
4.1 Bildqualität .....	28
4.2 Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast .....	31
4.3 Signal-zu-Rausch Verhältnis .....	32
4.4 Limitationen der Studie und weiterführende Fragestellungen .....	32
5. Schlussfolgerungen .....	35

---

Literaturverzeichnis.....	36
Eidesstattliche Versicherung .....	43
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	44
Auszug aus der Journal Summary List .....	45
Druckexemplar der Publikation .....	49
Lebenslauf .....	61
Komplette Publikationsliste .....	63
Danksagung.....	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Fontaine und Rutherford Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit .....	6
<b>Tabelle 2:</b> Subjektive Bildqualität für die mDixon und die Subtraktionsmethode, gemittelt für beide Untersucher.....	21
<b>Tabelle 3:</b> Subjektive Bildqualität pro Tischposition und Untersucher aufgeschlüsselt nach stenotischen und normalen Gefäßen.....	22
<b>Tabelle 4:</b> Subjektive Bildqualität pro Tischposition und Untersucher.....	23
<b>Tabelle 5:</b> Mittlerer Gefäß-Hintergrund-Kontrast pro Tischposition.....	26
<b>Tabelle 6:</b> Rauschwerte und mittlerer SNR-Gewinn durch die mDixon- Methode im Vergleich zur herkömmlichen Subtraktionsmethode.....	27
<b>Tabelle 7:</b> Echozeiten pro Tischposition und jeweilige SNR-Gewinne durch die Wasser-Fett-Trennung (SNR) und zusätzlich durch Eliminieren der Subtraktion (Gesamt SNR).....	27

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Automatisierte Segmentierung einer rechten Oberschenkelarterie in einem mDixon-Bild.....	25
<b>Abbildung 2:</b> Detail angulierter Maximalintensitätsprojektionen.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

In alphabetischer Reihenfolge:

A	Arteria
Aa	Arteriae
ABI	Knöchel-Arm-Index (englisch „ankle-brachial index“)
B0	Externes Magnetfeld
B <sub>eff</sub>	Effektives Magnetfeld
BMI	Body-Mass-Index
CTA	Computertomographische Angiographie
DUS	Duplex-Ultraschall
FOV	Sichtfeld (englisch „field of view“)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IQR	Interquartilsabstand
KG	Körpergewicht
KM-MRA	Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanztomographie
mDixon	modifizierte Dixonmethode
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Milisekunden
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Ppm	Partikel pro Millionen (englisch „parts per million“)
p	p-Wert
ROI	Region-of-Interest
S	Signalintensität

---

SD	Standardabweichung (englisch „standard deviation“)
SENSE	Sensitivity encoding
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis (englisch „signal-to-noise ratio“)
T	Tesla
TBI	Zehen-Brachial-Index (englisch „toe-brachial index“)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VBC	Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast (englisch, „vessel-to-background contrast“)
$\gamma$	Gyromagnetisches Verhältnis
$\kappa$	Kappa- Wert
$\omega$	Präzessionsfrequenz

## Zusammenfassung

### Hintergrund:

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) stellt eine Erkrankung der Gefäße mit einer hohen Prävalenz dar und geht für die Patienten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Um die Komplikationen invasiver Methoden zu vermeiden, hat die nicht-invasive Bildgebung mittels Magnetresonanz-angiographie (MRA) einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Therapieplanung. Bei der klassischen Methode werden die Bilder in drei Tischpositionen (abdominell, Oberschenkel, Unterschenkel) vor und nach einmaliger Kontrastmittelgabe erstellt und anschließend voneinander subtrahiert. Hierbei kann es zu einer Einschränkung der Bildqualität durch Bildrauschen, sowie Patientenbewegungen zwischen den Aufnahmen kommen. Bei der modifizierten Dixon Methode (mDixon) erfolgt eine Unterdrückung des Hintergrundes dagegen durch Auslöschung des Fett-Signals. Die Methode konnte bereits erfolgreich bei einer Feldstärke von 1,5 T angewendet werden. Ob diese Methode trotz der möglicherweise erhöhten Anfälligkeit für Artefakte und bei im klinischen Alltag sinnvollen Bildgebungsparametern auch bei 3 T eine gute Bildqualität liefert, ist dagegen unklar.

### Methodik:

Zehn Patienten mit entsprechender klinischer Indikation wurden mit beiden Methoden in einem 3 Tesla (T) Scanner untersucht und hinsichtlich subjektiver Bildqualität bewertet. Hierzu wurden 23 klinisch relevante Gefäßabschnitte im Vorfeld definiert und von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Ergänzend wurde die Übereinstimmung der Ergebnisse unter den Untersuchern gemessen. Als objektive Parameter der Bildqualität wurden das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR), sowie der Kontrast zwischen Gefäß und Hintergrund (VBC) an jeweils 3 Punkten pro Segment ausgewertet. Zur Auswertung des Kontrastes wurde ein semi-automatisierter Prozess mit eigens programmiertem Algorithmus verwendet.

### Ergebnisse:

Alle Patienten konnten erfolgreich gescannt werden. Die Bildqualität der mDixon Methode war bei 3 T durchgehend diagnostisch und in allen Tischpositionen besser als bei der

klassischen Subtraktionsmethode. Eine relevante Zunahme von Artefakten zeigte sich nicht. Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern war bei der mDixon Methode in allen Tischpositionen signifikant verbessert. Das SNR zeigte sich gegenüber der klassischen Methode insgesamt, sowie abdominell und im Oberschenkelbereich signifikant verbessert und nahe an den theoretisch zu erreichenden Werten. Der VBC nahm insgesamt, sowie abdominell und im Oberschenkelbereich signifikant zu. Der erstellte Algorithmus konnte bei allen Patienten erfolgreich angewendet werden.

### **Schlussfolgerung:**

Die mDixon Methode liefert auch bei 3 T unter klinisch sinnvollen Bildgebungsparametern eine subjektive und objektive Verbesserung der Bildqualität und zeigt eine hohe Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern. Der Effekt ist ausgeprägter bei den proximalen Gefäßabschnitten. Die Implementierung semi-automatischer Auswertungsalgorithmen war erfolgreich und könnte potentiell die Auswertung großer Datenmengen erleichtern.

### **Abstract**

#### **Background:**

Peripheral arterial disease constitutes a disease with a high prevalence and is associated with an increased morbidity and mortality for patients. To avoid the complications of invasive methods, noninvasive imaging using magnetic resonance angiography (MRA) is highly valued in diagnosis and treatment planning. For the classical method, images are obtained in three table positions (abdominal, upper leg, lower leg) before and after a single administration of contrast agent and then subtracted. Here, image quality may be limited by noise propagation, as well as patient movement between images. For the modified Dixon method (mDixon), on the other hand, background suppression is achieved by canceling out the fat signal. This method has already been successfully applied at 1.5 T field strength. However, it is unclear whether this method also provides good image quality at 3 T despite a possibly increased susceptibility to artifacts and with imaging parameters that are useful in clinical practice.

**Methods:**

Ten patients with an appropriate clinical indication were examined with both methods at 3 T and evaluated concerning subjective image quality. For this purpose, 23 clinically relevant vessel segments were defined in advance and evaluated by two independent examiners. In addition, the agreement between the examiners was measured. As objective parameters of image quality, the signal-to-noise ratio (SNR), as well as the contrast between vessel and background (VBC) were evaluated at 3 points per segment. A semi-automated process with a custom programmed algorithm was used to evaluate the contrast.

**Results:**

All patients were successfully scanned. The image quality of the mDixon method was consistently diagnostic at 3T and better than for the classical subtraction method in all table positions. There was no relevant increase in artifacts. Inter-observer agreement was significantly improved with the mDixon method in all table positions. SNR was significantly improved compared to the classical method, with abdominal and thigh regions nearly reaching theoretically achievable values. The VBC increased significantly overall, as well as abdominal and in the thigh region. Our algorithm could be successfully applied in all patients.

**Conclusion:**

The mDixon method provides a subjective and objective improvement in image quality at 3T, using clinically meaningful imaging parameters. It shows high agreement between different examiners. The effect is more prominent in proximal vessel sections. The implementation of semi-automatic evaluation algorithms was successful and could potentially facilitate the evaluation of large data sets.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Als periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität bezeichnet man eine Verengung oder Okklusion der Arterien dieser Region. In vielen Fachgesellschaften wird eine Erkrankung der Becken- und Beinarterien von Erkrankungen der Nierenarterien, sowie der Arterien der oberen Extremitäten getrennt betrachtet.<sup>1,2</sup>

Zunächst beschreibt der Begriff lediglich das Vorhandensein verengender Veränderungen der Arterien der unteren Extremität, ohne genauer bezüglich der Genese einzuschränken, sodass ebenfalls seltenere Krankheitsbilder wie Vaskulitiden und die fibromuskuläre Dysplasie miteingeschlossen sind. Die weitaus häufigste Genese stellt mit über 90% der Fälle jedoch die Arteriosklerose der unteren Extremität dar und häufig werden die Begriffe synonym verwendet.<sup>3</sup>

Die arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität ist eine häufige kardiovaskuläre Erkrankung. Sie betrifft alleine in den USA geschätzte 8,5 Millionen und weltweit über 200 Millionen Menschen.<sup>4,5</sup> Die Inzidenz der Erkrankung ist altersabhängig, mit einer Zunahme ab dem 50. Lebensjahr und betrifft ca. 20% der über 80-jährigen in den USA, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen. Alle klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sind bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit von Bedeutung, wobei insbesondere Diabetes Mellitus (zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko), sowie aktiver oder sistierter Nikotinabusus (bis zu 20-30 Jahre nach Beginn der Abstinenz) mit einem erhöhten Risiko einhergehen.<sup>4,5</sup> Zudem werden verschiedene genetische, soziale und ethnische prädisponierende Faktoren diskutiert.<sup>5</sup>

Die Arteriosklerose betrifft als systemische Erkrankungen häufig mehr als nur ein Gefäßgebiet und viele Patienten mit einer Arteriosklerose der unteren Extremität haben ebenfalls koronare oder zerebrovaskuläre Manifestationen und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall (Relatives Risiko (RR) 1,35 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,10–1,65]), koronare Herzerkrankung (RR 1,45 [95% KI 1,08–1,93]) und Myokardinfarkt (etwa 5% in 30 Monaten).<sup>4,6</sup> Bis zu 10% der Patienten mit symptomatischer pAVK versterben innerhalb von 5 Jahren an kardiovaskulären Todesursachen.<sup>7</sup>

Klinisch wird die Erkrankung anhand der Fontaine-Klassifikation oder der Rutherford-Klassifikation in Stadien eingeteilt, nach denen sich auch die Indikationsstellung einer

konservativen, medikamentösen oder interventionellen Therapie richtet.<sup>1,2,8</sup> Eine Übersicht der Klassifikationen findet sich in Tabelle 1. Als kritische Ischämie werden die Stadien III und IV (Fontaine) beziehungsweise die Kategorien 4–6 (Rutherford) bezeichnet. Diese geht mit einem erhöhten Risiko für Amputation (30% in einem Jahr gegenüber 1,3% in fünf Jahren) und erhöhter Mortalität einher, wobei nur ca. 5% der pAVK-Patienten eine kritische Ischämie entwickeln.<sup>7</sup> In 70-90% der betroffenen Patienten verläuft die Erkrankung asymptomatisch oder mit atypischen Symptomen und stellt damit eine weiterhin unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit dar.<sup>4,5</sup> Erschwerend kommt hinzu, dass fehlende oder atypische Symptome eher Ausdruck eines bewegungsarmen Lebensstils, als einer geringen Krankheitsausprägung sein können.<sup>7</sup> Da auch asymptomatische Patienten mit pAVK eine deutlich erhöhte und mit symptomatischen Patienten vergleichbare Morbidität und Mortalität vorweisen können, kommt diagnostischen Verfahren, die eine sichere Diagnose ermöglichen, eine hohe Bedeutung zu.<sup>9</sup>

Tabelle 1: Fontaine und Rutherford Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

<b>Fontaine</b>		<b>Rutherford</b>		
Stadium	Klinik	Grad	Kategorie	Klinik
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	Leichte CI
II b	Gehstrecke < 200 m		2	Mäßige CI
			3	Schwere CI
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
			6	großflächige Nekrose

Legende: m: Meter, CI: Claudicatio intermittens. Die Unterschiede zwischen milder, mäßiger und schwerer Claudicatio intermittens werden in der Rutherford Klassifikation nicht präzisiert. Modifizierte Zusammenführung aus den Originalpublikationen.<sup>10-12</sup>

## 1.2 Diagnostische Verfahren bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Als einfach durchzuführendes und weit verfügbares Verfahren wird zum Screening der pAVK die Erhebung des Knöchel-Arm Indexes (englisch „ankle-brachial index“, ABI) für beide Beine, dem Quotienten aus dem systolischen Knöcheldruck geteilt durch systolischen Brachialisdruck empfohlen.<sup>1,2</sup> Ein ABI von  $\leq 0,9$  hat dabei eine Sensitivität etwa 57-79%, sowie eine Spezifität von 83-99% für das Vorliegen einer angiographisch relevanten pAVK. Eine Verhärtung der arteriellen Gefäßwände, wie bei der Mediasklerose, die insbesondere bei Patienten mit Diabetes Mellitus oder chronischer Nierenerkrankung häufig ist, kann zu hohen ABI-Werten führen und die Sensitivität des ABI bei diesen relevanten Risikopopulationen erheblich einschränken.<sup>13</sup> Es wird empfohlen, die Diagnostik durch Duplex-Ultraschall (DUS), sowie die Erhebung des Zehen-Brachial-Indexes (englisch „toe-brachial index“, TBI) zu optimieren, insbesondere bei ABI Werten  $\geq 1,4$ .<sup>1,13</sup> Bei einigen Patienten führen erst Belastungsuntersuchungen zur Detektion der pAVK, wobei viele Patienten diese nicht adäquat durchführen können oder wollen.<sup>14</sup> Ein weiterer Nachteil des ABI und des DUS liegt in der ungenauen anatomischen Charakterisierung bezüglich Lokalisation und Ausmaß der Stenosierung, sowie der Beurteilung voran- oder nachgeschalteter Gefäßgebiete und möglicher Kollateralen. Diese ist notwendig, um optimal die Indikationstellung und Planung einer interventionellen oder operativen Revaskularisierung durchführen zu können.<sup>1,2,14</sup> Der Goldstandard, die digitale Subtraktionsangiographie, wurde aufgrund seiner komplikationsträchtigen und invasiven Natur inzwischen weitgehend durch nicht-invasive Bildgebungsverfahren ersetzt. Die computertomographische Angiographie (CTA) ist ein sensitives Verfahren zur Diagnose der pAVK und erlaubt eine 3D Rekonstruktion des Gefäßsystems, geht jedoch mit einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung einher. Zudem ist das verwendete jodhaltige Kontrastmittel dosisabhängig nephrotoxisch und kann in seltenen Fällen allergische Reaktionen auslösen.<sup>1,2</sup> Die Magnetresonanztomographie (MRA) stellt daher eine wertvolle nicht-invasive Alternative dar, die ebenfalls eine umfassende anatomische Beurteilung des gesamten Gefäßgebietes, sowie eine 3D- Rekonstruktion ermöglicht, ohne ionisierende Strahlung oder jodhaltige Kontrastmittel zu verwenden.<sup>1,2,15</sup>

### 1.3 Magnetresonanzangiographie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Während kontrastmittelfreie MRA Verfahren bei der pAVK geringere Auflösungen bieten und Anfällig für Artefakte sind, zeichnet sich die Kontrastmittel-gestützte Magnetresonanzangiographie (KM-MRA) in der Literatur durch eine hohe Sensitivität von 94,7% (95% KI 92,1% -96,4%) und Spezifität von 95,6% (95% KI 94,0% - 96,8%) in der Diagnostik der pAVK aus.<sup>1,16,17</sup> Die Magnetresonanzangiographie (MRA) gilt als sicheres Verfahren, relevante Nebenwirkungen sind bei Beachtung der Kontraindikationen nicht bekannt.<sup>18</sup> Die Applikation von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel ist je nach Untersuchungstechnik und Fragestellung notwendig und gut verträglich. Bei starker Einschränkung der Nierenfunktion steigt die Wahrscheinlichkeit für eine systemische nephrogene Fibrose, wobei die Einführung zyklisch konfigurierter Kontrastmittel die Inzidenzen in den letzten Jahren deutlich gesenkt hat.<sup>19,20</sup> Es gibt zudem Hinweise auf eine Ablagerung im Gehirn bei hoher kumulativer Dosis, auch wenn diesbezüglich noch keine absoluten Aussagen zur Schädlichkeit gemacht werden können.<sup>21</sup> Insgesamt liegt die in der Literatur beschriebene Rate ernster und leichter adverser Reaktionen mit 0,76% und 0,03% deutlich unter denen für jodhaltige Kontrastmittel.<sup>20</sup>

Das Ziel der MRA bei der pAVK ist dabei, eine möglichst optimale Kontrastierung des Gefäßlumens gegenüber dem Hintergrund (vessel-to-background contrast, VBC) zu erreichen. Dieser Parameter, uneinheitlich in der Literatur bezeichnet, stellt einen Schlüsselparameter zur Beurteilbarkeit der Gefäßsegmente dar.<sup>22,23</sup> Für einen optimalen Kontrast ist ein ideales Zusammenspiel aus Kontrastmittelanflutung, der Bildakquisition und der Unterdrückung des Hintergrundes notwendig. Gadolinium-Kontrastmittel allein erzeugt keine ausreichende Kontrastierung des Gefäßlumens, insbesondere von fetthaltigem Hintergrundgewebe. Die Aufnahme von Fettsättigungspulsen in die MRA-Sequenz würde mit einer Verlängerung der Akquisitionszeiten einhergehen, wodurch wiederum die Gefahr venöser Kontrastierung steigt.<sup>24</sup>

Das Standardprotokoll der Magnetresonanzangiographie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit beruht daher auf einer Bilderfassung vor Kontrastmittelgabe und während der arteriellen Kontrastierung durch das Kontrastmittel.<sup>15</sup> Aus der Subtraktion der in beiden Aufnahmen erfassten Umgebungsstrukturen resultiert ein Verbleib der kontrastierten Gefäßabschnitte. Diese Subtraktionsmethode wird zur Darstellung der gesamten

Becken- und Beingefäße mit einer Bewegung des Untersuchungstisches und des darauf liegenden Patienten während der Untersuchung erreicht. Typischerweise erfolgt dabei eine Bilderfassung in drei Positionen während der ersten arteriellen Anflutung („first-pass“), zunächst im abdominellen Gefäßgebiet kurz nach intravenöser Applikation des Kontrastmittels. Im Anschluss folgen, analog zur Ausbreitung des Kontrastmittels im Körper des Patienten, die Aufnahmen im Bereich des Oberschenkels, sowie abschließend auf Höhe der Unterschenkel und Füße.<sup>15,25,26</sup> Die Methode erlaubt auch die Darstellung von Gefäßsegmenten die bereits mit Stents versorgt wurden, wobei zu beachten ist, dass die verwendete Legierung, die Ausrichtung zum Magnetfeld und die Stentgeometrie die Signalintensität innerhalb des Stentlumens beeinflussen können.<sup>27</sup> Nachteile dieser Methode liegen insbesondere in einer Anfälligkeit gegenüber Artefakten, die durch Bewegungen des Patienten oder interner Organe, wie beispielsweise der Darmmotilität, zwischen den beiden zur Subtraktion verwendeten Aufnahmen entstehen.<sup>23</sup> Ein weiterer Nachteil der Subtraktionsmethode entsteht durch die ungünstige Wirkung auf das Signal-zu-Rausch Verhältnis („signal-to-noise ratio“, SNR).<sup>28</sup> Dieses beschreibt das Verhältnis von gewünschter Signalintensität zu Bildrauschen und wird durch bei der konventionellen Subtraktionsmethode durch die Subtraktion zweier Bilder mit jeweils zufällig verteiltem Rauschen verstärkt.<sup>28</sup> Wenn  $S_1$  die Signalintensität vor und  $S_2$  die Signalintensität nach Kontrastmittel und  $\sigma$  die Standardabweichung des Rauschens darstellt, kann das  $SNR_S$  der Subtraktion wie folgt berechnet werden:

$$SNR_S = \frac{S_2 - S_1}{\sqrt{2}\sigma}$$

Somit ergibt sich auch im günstigsten Fall, wenn von einer vernachlässigbaren intraluminalen prä- Kontrastmittel Signalintensität ausgegangen wird, für die Gefäßdarstellung bei der Subtraktionsmethode eine  $SNR_S$  von  $\sqrt{2}$  welcher der VBC abträglich ist. Umgekehrt lässt sich schlussfolgern, dass alternative Methoden der Unterdrückung des Hintergrundes gegenüber der Subtraktionsmethode eine verbesserter VBC bei vergleichbaren oder geringeren Kontrastmitteldosen ermöglichen und die Gefahr von Bewegungsartefakten umgehen könnten.<sup>28</sup>

## 1.4 Die modifizierte Dixon Methode

Da Fett aufgrund der kurzen T1- Relaxationszeiten ein starkes Hintergrundsignal bei den in der KM-MRA verwendeten T1-gewichteten Aufnahmesequenzen liefert, die klinisch relevante Information bei der pAVK jedoch in dem stark wasserhaltigen Gefäßlumen liegt, ist eine teilweise oder vollständige Unterdrückung des Fettsignals eine wichtige Möglichkeit zur Unterdrückung des Hintergrundes bei der Magnetresonanztomographie (MRT), wobei viele Fettunterdrückungsverfahren mit einer Reduktion der Bildqualität oder Verlängerung der Akquisitionszeiten einhergehen.<sup>29,30</sup> Grundlage für Bildgebung mittels Dixon Methode beruht auf der chemischen Verschiebung, dem sogenannten „Chemical Shift“ ( $\Delta f$ ).

Wenn das externe Magnetfeld ( $B_0$ ) eines Magnetresonanztomographen an Gewebe angelegt wird, wird die Präzessionsfrequenzen ( $\omega$ ) der Kerne einerseits von dem für eine Kernspezies spezifischen gyromagnetischen Verhältnis ( $\gamma$ ), sowie von der Stärke dieses externen Magnetfelds in Tesla (T) bestimmt, wie in der Larmor- Gleichung beschrieben ist:

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

Zusätzlich übt die lokale Mikroumgebung durch Elektronenhüllen-Wechselwirkungen jedes Kerns mit denen der umgebenden Moleküle Einfluss auf die lokale magnetische Abschirmung der Protonen und erzeugt eine „reale“ effektive lokale magnetische Feldstärke ( $B_{eff}$ ), die wiederum die effektive Präzessionsfrequenz ( $\omega_{eff}$ ) bestimmt und durch die modifizierte Larmor- Gleichung beschrieben ist:<sup>31</sup>

$$\omega_{eff} = \gamma \times B_{eff}$$

Bei ausreichend unterschiedlicher chemischer Mikroumgebung kann eine Verschiebung der Präzessionsfrequenzen der Kerne auftreten, die in messbaren Änderungen der MRT-Signalphase und damit detektierbaren Unterschieden zwischen menschlichen Lipid - und Wasser- Hydrogenprotonen im Gewebe resultiert. Diese beiden Gewebe sind von besonderer Bedeutung, da sich aufgrund ihrer chemischen Struktur eine relativ große chemische Verschiebung ergibt. Zu beachten ist, dass die zur Berechnung herangezogenen

Moleküle Methylen ( $[\text{CH}_2]_n$ ) und Methyl ( $[\text{CH}_3]_n$ ) zwar die häufigsten, aber nicht die einzigen Bestandteile von humanen Lipiden darstellen, und im Menschen somit in Wirklichkeit ein breites Spektrum an chemischen Lipid/Wasser Verhältnissen besteht, deren gemittelte Frequenzverschiebung  $\Delta f_{\text{lw}}$  gegenüber dem Wasserstoffprotonensignal in der Literatur mit 3,3- 3,5 parts per million (ppm) angegeben wird.<sup>31,32</sup> In Abhängigkeit von der angelegten Feldstärke lassen sich so chemische Verschiebungen zwischen Lipid und Wasser mit der Formel

$$\Delta f_F = \omega_0 \times \Delta f_{\text{lw}}$$

berechnen (Als Beispielrechnung für 1,5 T.:  $\Delta f_F = (64 \text{ MHz}) \times (3,3 \text{ ppm}) = (64 \times 10^6 \text{ Hz})(3,3 \times 10^{-6}) = 211,2 \text{ Hz}$ ; für 3T  $\Delta f_F = (127,74 \text{ MHz}) \times (3,3 \text{ ppm}) = 421,5 \text{ Hz}$ ).

Die Dixon Methode nutzt in der einfachsten Anwendung die Tatsache, dass aufgrund der chemischen Verschiebung die Wasser- und Lipidprotonen zu verschiedenen Zeiten in- (i) und außerhalb Phase (a) sind und sich ihre Signalintensitäten (S). addieren oder subtrahieren. Hieraus ergibt sich:

$$S_i = S_{\text{Wasser}} + S_{\text{Fett}}$$

und

$$S_a = S_{\text{Wasser}} - S_{\text{Fett}}$$

Die Auswahl der Echozeiten (TE) folgt dabei der Phasenzykluslänge berechnet aus  $\Delta f_F$  entsprechend der Feldstärke (Bei 3 T  $1/\Delta f_F = 1/421,5 \text{ Hz} \approx 2,4 \text{ Sekunden}$ , in-Phase TE bei etwa 2,4 und 4,8 Sekunden, außer-Phase TE bei 1,2 und 3,6 Sekunden). Durch Verrechnung lassen sich reine Wasser- oder Fettbilder erstellen.<sup>33</sup>

$$\frac{1}{2} [S_i + S_a] = \frac{1}{2} [(S_{\text{Wasser}} + S_{\text{Fett}}) + (S_{\text{Wasser}} - S_{\text{Fett}})] = \frac{1}{2} [2S_{\text{Wasser}}] = S_{\text{Wasser}}$$

und

$$\frac{1}{2} [S_i - S_a] = \frac{1}{2} [(S_{\text{Wasser}} + S_{\text{Fett}}) - (S_{\text{Wasser}} - S_{\text{Fett}})] = \frac{1}{2} [2S_{\text{Fett}}] = S_{\text{Fett}}$$

Modifizierte Versionen dieser Technik werden inzwischen von allen gängigen Herstellern angeboten, die sich durch die Anzahl der Echos (Punkte) und durch den Wegfall der Einschränkungen bezüglich der Echozeiten TE unterscheiden.<sup>30</sup>

Eine Weiterentwicklung der Zwei-Punkte-Methode, die modifizierte Dixon Methode (mDixon), erlaubt eine flexiblere Wahl der Echozeiten außerhalb der vom Phasenzyklus vorgegebenen Zeiten. Der Vorteil liegt in einer bezüglich den verfügbaren Gradienten und der gewünschten Auflösung optimalen Selektion.<sup>34</sup> Ein weiterer Vorteil liegt bei einer vorteilhaften Beeinflussung des SNR, der bei der Dixon Methode von den Echozeiten abhängt. Eine mDixon Sequenz mit zwei Echozeiten  $TE_1$  und  $TE_2$  vorausgesetzt, wobei  $\Delta TE$  den Abstand der Echozeiten zwischen  $TE_1$  und  $TE_2$  bezeichnet, ergibt für den SNR:

$$SNR_D = \frac{S}{\sigma} \sqrt{1 - \cos(2\pi \Delta TE \Delta f_F)}$$

Aufgrund der zweifachen, nicht-korrelierten Messung bei verschiedenen Echozeiten ergibt sich im Idealfall ein theoretisch denkbarer Gewinn des SNR gegenüber der Subtraktionsmethode von  $\sqrt{2}$ , wenn  $\Delta TE$  möglichst nah an  $1/(2 \times \Delta f_F)$  gewählt werden kann und, wie oben beschrieben, ein weiter Gewinn von  $\sqrt{2}$  durch den Wegfall der Subtraktion. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der Tatsache, dass durch die optimierte SNR ein höherer VBC bei gleichen oder niedrigeren Kontrastmitteldosen erreicht werden könnte und keine Bewegungsartefakte entstehen können.

Eine erfolgreiche Implementierung einer modifizierten Dixon Methode bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit konnte bereits bei einer Feldstärke von 1,5 T gezeigt werden. Vorteile konnten gegenüber der Subtraktionsmethode in Bezug auf die subjektive Bildqualität, sowie weiterer quantitativer Parameter, insbesondere des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses gezeigt werden.<sup>28</sup> Da, wie oben beschrieben, bei Erhöhung der Feldstärke mit kürzeren Echozeiten gearbeitet werden kann, ist eine weitere Steigerung des Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erwarten.<sup>35</sup> Dieses konnte auch bereits in der Theorie nachgewiesen werden.<sup>36</sup> Im Vergleich zu 1,5 T ist bei 3 T jedoch zunehmend die Bildung von Artefakten denkbar.<sup>37</sup> Bei Erhöhung der Feldstärke kommt es zu einer proportional verstärkten Ausprägung von Suszeptibilitäts-Artefakten.<sup>37</sup> Diese entstehen

durch die Magnetisierung der im Magnetfeld  $B_0$  befindlichen Materialien. Fast alle biologischen Gewebe (Muskel, Fett, Wasser) sind schwach suszeptibel, wobei die stärksten Veränderungen bei eisen-, kobalt- oder nickelhaltigen Festkörpern (wie beispielsweise Prothesen) zu erwarten sind. Diese Magnetisierung kann wiederum zu Inhomogenität im Hauptfeld  $B_0$  führen, die eine Signalabschwächung, sowie eine weniger effektive Unterdrückung des Fettsignals verursachen können.<sup>37</sup> Eine höhere Anfälligkeit gegenüber Störungen des Magnetfeldes, durch Wirbelstürme die bei Gradientenschaltungen auftreten, ist zudem bei den bei 3T gewählten kürzeren Echozeiten beschrieben, sodass insgesamt eine höhere Fehlerquote bei der Wasser-Fett Separation zu erwarten ist.<sup>32</sup> Durch lokale Beeinflussung der Phasenzyklen durch die Feldinhomogenität kann es zudem zu Umkehrung des Wasser und des Fettsignals kommen („Fat-water swapping artifact“).<sup>32</sup>

Unklar ist daher, ob sich die modifizierte Dixon Methode auch bei 3 T, mit der damit einhergehenden abweichenden Wahl sinnvoller Echozeiten TE1 und TE2, in der klinischen Anwendung etablieren lässt. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wollten wir anhand subjektiver und objektiver Kriterien die Bildqualität und die Machbarkeit der mDixon Methode bei 3T bewerten.<sup>38</sup>

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv und MRT Sequenzen

Zehn erwachsene Patienten mit bekannter oder vermuteter pAVK und bestehender Indikation zur MRA wurden auf einem 3T-Scanner (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande) untersucht. Patienten wurden nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher und mündlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt (Antragsnummer EA4/138/20). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Herzschrittmacher oder Defibrillator, Implantation von Gefäßstents innerhalb der letzten 72 Stunden, ferromagnetischen Metallclips wie beispielsweise nach Carotis- Thrombendarteriektomie, Kunstherzen, sonstigen metallischen Implantaten, wie beispielsweise Cochlea- Implantate oder Gelenkprothesen weniger als 6 Wochen nach Implantation, großflächigen Tätowierungen und auch Patienten während der Schwangerschaft, sowie mit bekannter Klaustrophobie oder Unverträglichkeit gegenüber Gadolinium- Kontrastmitteln oder mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate, (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ).<sup>35,39</sup>

Um einen objektiven Vergleich einer Subtraktionsangiographie mit der mDixon-Methode zu ermöglichen, wurden vor Kontrastmittelinjektion unter Verwendung einer T1-gewichteten Spoiled-Gradient dual- Echosequenz an drei Tischpositionen Bilder mit jeweils einem Sichtfeld (field of view, FOV) von  $430 \times 400 - 450 \times 180 - 200 \text{ mm}^3$  aufgenommen, mit einem TE1 / TE2 / TR (Repetitionszeit) von 1,48-1,58 / 2,84 - 2,88 / 4,4 - 4,7 ms. Hilfreich zeigt sich hier die flexible Wahl der Echozeiten bei der modifizierten Dixon Methode (mDixon). Die räumliche Auflösung stieg von  $1,3 \times 1,3 \times 1,7 \text{ mm}$  (Voxel =  $2,9 \text{ mm}^3$ ) bei der ersten Position (abdominell) auf  $1,0 \times 1,0 \times 1,5 \text{ mm}$  (=  $1,5 \text{ mm}^3$ ) bei der dritten Position (Unterschenkel). Radiofrequenz- „Shimming“, eine Methode zur Optimierung von Feldinhomogenitäten wurde an jeder Position einzeln durchgeführt.

Mit der identischen Sequenz wurden anschließend korrespondierende kontrastmittelverstärkte Bilder in den identischen Tischpositionen aufgenommen. Als Kontrastmittel kam eine einheitliche Dosis von 10 ml Gadovist (1 mmol/ml, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) mit 0,5 ml/s zu Einsatz. Unter Verwendung der mDixon Methode mit einem Multi-Peak-Spektralmodell von Fett wurden die reinen Wasserbilder aus den kontrastverstärkten Bildern rekonstruiert, die Subtraktionsbilder wurden aus den ersten Gradienten-

Echo (TE<sub>1</sub>)-Bildern vor und nach Kontrastmittelgabe erzeugt.<sup>34</sup> Zur Visualisierung wurden Maximumintensitätsprojektionen (maximum intensity projection, MIP) für jede Position berechnet und zusammengefügt, um ein virtuelles Sichtfeld mit einer Länge von 1210 mm zu erreichen. Zur Kalkulation der SNR Werte erfolgte eine zusätzliche Untersuchung ohne Exzitationspulse und Kontrastmittel an einem freiwilligen Probanden.

## 2.2 Analyse der subjektiven Bildqualität

Zur Beurteilung der subjektiven Bildqualität wurden bei jedem der 10 Patienten die identischen, im Voraus festgelegten, 23 klinisch relevanten Gefäßsegmente von zwei Untersuchern mit jeweils drei und sechs Jahren Erfahrung in der kardiovaskulären Bildgebung anhand einer vier Punkte Skala bewertet. Beide Untersucher waren jeweils verblindet gegenüber der Bewertung des anderen Untersuchers und der Diagnosestellung durch die behandelnden Ärzte. Die Skala war wie folgt konfiguriert: 0 = nicht auswertbar, keine Arterien sichtbar (nicht diagnostisch); 1 = schlechte bis mäßige Qualität, nicht alle arteriellen Segmente bewertbar aufgrund von Rauschen, heterogener Gefäßanreicherung oder schlechter Fettunterdrückung (teilweise nicht diagnostisch); 2 = akzeptable Qualität, aber etwas Rauschen oder heterogenes Signal, alle arteriellen Segmente für diagnostische Zwecke auswertbar; 3 = gute Qualität, alle arteriellen Segmente diagnostisch auswertbar ohne Artefakte. Die zur Beurteilung herangezogenen Gefäße beinhalteten dabei: Arteria (A.) abdominalis (infrarenalis), Arteriae (Aa.) iliacae communes, Aa. iliacae internae, Aa. iliacae externae, Aa. femorales communes, Aa. femorales profundae, Aa. femorales superficiales, Aa. popliteae, Aa. tibiales posteriores, Aa. tibiales anteriores, Aa. fibulares. Stents, Stenosen oder Okklusionen in einem Gefäßgebiet wurden im identischen System bewertet, bei Unklarheiten wurde die Bildqualität als nicht diagnostisch (0 Punkte) oder teilweise nicht diagnostisch (1 Punkt) bewertet. Zur Bewertung wurden die dreidimensionalen MIPs unter zwingender Hinzunahme der axialen, sagittalen und koronaren Rekonstruktionen verwendet.<sup>40</sup>

### 2.3 Analyse des Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrasts

Die Kontrastierung des Gefäßlumens vor dem Hintergrund (VBC) ist ein entscheidender Parameter für die Verwendbarkeit der MRA Bilder für die Klinik. Allerdings ist eine manuelle Auswertung von VBC anhand benutzerdefinierter Regions-of-Interest (ROIs) in den Angiogrammen sehr umständlich und intrinsisch benutzerabhängig.<sup>22</sup> Um den Arbeitsablauf zu vereinfachen und die Benutzerabhängigkeit zu reduzieren, etablierten wir eine Algorithmus- basierte halbautomatische VBC Analyse der ROIs. Die volumetrischen Daten wurden in die axiale Ansicht umformatiert und auf dem Hauptgefäß zentrierte zylindrische ROIs wurden manuell definiert und entsprechend dem jeweiligen Gefäßsegment beschriftet. Alle 23 Gefäßsegmente wurden jeweils mit 3 verschiedenen ROIs entlang des Gefäßbaums gemessen, was insgesamt 69 ROIs pro Patient und insgesamt 690 ROIs ergab, sodass nach Übertragung auf die Subtraktionsbilder 1380 ROIs analysiert wurden. Der Algorithmus zur Auswertung der Intensitätsdaten innerhalb der jeweiligen ROIs beinhaltete mehrere Schritte. Zur Identifikation der zum Gefäß gehörenden Bildvoxel wurde zunächst der Rauschpegel auf 10 % der maximalen Signalintensität festgelegt. Zur Ausgliederung benachbarter signalintensiver Strukturen, wie beispielsweise parallel verlaufender Gefäße wurden bis zu 10 lokale Nebenmaxima identifiziert, sofern ihre Intensitäten signifikant (Faktor 2) über dem Rauschpegel lagen, dabei wurden benachbarte Maxima innerhalb eines Abstands kleiner als 3 Voxel zu einem Maxima verschmolzen. Als Ausgangspunkt für eine Segmentierung des Zielgefäßes wurde das lokale Maximum mit dem kleinsten Radius vom ROI- Isozentrum identifiziert. Das Lumen des Zielgefäßes wurde dann unter Verwendung eines Füllalgorithmus vom Saatpunkt bis zu dem Radius, bei dem die Signalintensität unter 50% der maximalen Intensität fiel, bestimmt. Verbleibende lokale Maxima, die sich typischerweise auf den Rand des Hauptgefäßes, beispielsweise kleine Gefäßäste, bezogen, wurden unter Verwendung eines Füllalgorithmus von den lokalen Maxima bis zum Radius, wo die Signalintensität unter einen Schwellenwert fiel, (Faktor 2 über dem Rauschpegel) ebenfalls von der Berechnung des Hintergrundes ausgeschlossen. Alle verbleibenden Voxel, die weder dem Zielgefäß noch den ausgegliederten Strukturen zugeordnet waren, wurden als Hintergrundsignal betrachtet und damit in die Analyse des Signal- bzw. Kontrast/Rauschabstands einbezogen. Der Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast wurde dann über die Subtraktion der mittleren Signalintensität im Zielgefäß ( $S_{\text{Gefäß}}$ ) und im Hintergrundbild ( $S_{\text{Hintergrund}}$ ) dividiert durch die

Standardabweichung im Hintergrundbild ( $\sigma_{\text{Hintergrund}}$ ) bestimmt, wie in der folgenden Gleichung beschrieben ist:

$$VBC = \frac{\mu_{S_{\text{Gefäß}}} - \mu_{S_{\text{Hintergrund}}}}{\sigma_{\text{Hintergrund}}}$$

## 2.4 Analyse des Signal-zu-Rausch Verhältnisses

Zur Bestimmung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses (SNR) existieren verschiedene in der Literatur beschriebene Methoden, wobei eine numerische Analyse des SNR anhand der tatsächlichen Angiogramme bei wie hier verwendeten parallelen bildgebenden Rekonstruktion fehlerbehaftet ist und einer angemessen großen ROI Bedarf.<sup>41</sup> Dies ist insbesondere bei den distalen Tischpositionen mit vielen kleinen anatomischen Strukturen schwer zu gewährleisten und birgt die Gefahr einer starken Benutzerabhängigkeit.<sup>28</sup> Unter der Annahme dass sich die intravaskuläre Signalintensität von Postkontrastaufnahmen nicht zwischen der mDixon- und der Subtraktionsmethode unterscheidet und dass das Signal von Präkontrastaufnahmen vernachlässigbar ist wurde der SNR der Subtraktions- und der mDixon Methode anhand eines zusätzlichen Scans bei einem gesunden erwachsenen Probanden untersucht, bei dem identische Sequenzparameter verwendet wurden.<sup>28</sup> Um reine Rauschbilder zu erhalten, wurde auf Exzitationen verzichtet und kein Kontrastmittel verabreicht. Da der Rauschpegel von den jeweiligen lokalen Sequenzparameter, wie räumlicher Auflösung und Beschleunigungsfaktor und der Homogenität des Magnetfeldes beeinflusst wird, ist eine Messung des SNR an den klinisch relevanten Punkten sinnvoll.<sup>41,42</sup> Wir haben daher eine der für die VBC Bestimmung verwendeten ROI Masken angelegt, um den relativen SNR- Gewinn an typischen Gefäßsegmentpositionen zu bewerten.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Werte wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet.<sup>43</sup> Normalverteilte Werte wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben und mittels Student-t-Test verglichen.<sup>44</sup> Nicht-normalverteilte Variablen wurden als Me-

dian  $\pm$  Interquartilsabstand (IQR) angegeben und mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.<sup>45,46</sup> Der Interquartilsabstand wird hierbei durch Angabe des 25. und 75. Perzentil angegeben. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern bezüglich der Bildqualitätsanalyse (Interrater- Reliabilität) wurde in quadratisch gewichteten Kappa-Werten ( $\kappa$ ) ausgedrückt.<sup>47</sup> Ein  $\kappa$ -Wert von 0 zeigte eine fehlende Übereinstimmung an; 0,01–0,20 geringe Übereinstimmung; 0,21–0,40 mäßige Übereinstimmung; 0,41–0,60 akzeptable Zustimmung; 0,61–0,80 gute Übereinstimmung und 0,81– 1,0 eine ausgezeichnete Übereinstimmung. Bei  $p$ -Werten kleiner als 0,05 wurde eine Signifikanz angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 27.0 (IBM, New York, NY, USA) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden zehn Patienten untersucht, davon vier weiblichen und sechs männlichen Geschlechts. Bei fünf Patienten war bereits eine pAVK bekannt, bei vier Patienten waren bereits mindestens ein Stent im Bereich der Becken- und Beinarterien implantiert, davon drei Patienten mit jeweils einem Stent (A. femoralis communis, A. iliaca externa und A. iliaca communis) und ein Patient mit drei Stents (Aa. femoralis communis, profunda und superficialis). Bei sieben Patienten zeigten sich relevante Stenosen, bei einem Patienten ohne bekannte pAVK wurde die Verdachtsdiagnose in der MRA nicht bestätigt. Das mediane Patientenalter betrug 69 Jahre (IQR 68 - 74 Jahre). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug  $29,0 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$  SD, sodass bei der universal verwandten Dosis von 10 ml Gadovist die mittlere verabreichte Kontrastmitteldosis  $0,123 \text{ mmol/kg Körpergewicht (KG)} \pm 0,013 \text{ mmol/kg KG SD}$  betrug und somit einer gegenüber den Herstellerempfehlungen reduzierten Dosierung entsprach.<sup>48</sup>

Mit einer bis zu 8-fachen Beschleunigung durch SENSE (sensitivity encoding) und einem partiellen Fourierfaktor von 0,7 reichten die Scanzeiten von 17 Sekunden für die erste Position bis 23 Sekunden für die dritte Position. Ein Patient erhielt aufgrund von nicht vorbekannter Klaustrophobie 3 mg Diazepam und wurde darauf hingewiesen, in den kommenden 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen zu dürfen.

#### 3.2 Auswertung der Bildqualität

Bei allen zehn Patienten wurden die resultierenden MIPs im überwiegenden Teil der jeweils 23 Gefäßsegmente von beiden Untersuchern als diagnostisch gewertet. Bei der Subtraktionsmethode bewertete ein Untersucher 7 von 230 Gefäßsegmenten (3,04%) als teilweise (fünf Segmente) oder vollständig (zwei Segmente) nicht diagnostisch. Der andere Untersucher bewertete zehn Gefäßsegmente als teilweise nicht diagnostisch (4,35%). Alle betroffenen Segmente betrafen die Unterschenkelarterien. Bemerkenswert ist, dass von den 14 (3,04%) von 460 Segmenten, die von mindestens einem Untersucher

als nicht vollständig diagnostisch eingestuft wurden, nur drei Segmente von beiden Lesern übereinstimmend so bewertet wurden. Gründe für eine Einstufung als nicht-diagnostisch waren Bewegungsartefakte (zehn Segmente, 2,17%) venöse Kontrastierung (zwei Segmente, 0,43%) und geringe Kontrastmittelanflutung (zwei Segmente, 0,43%). Bei der mDixon Methode wertet ein Untersucher alle Gefäßsegmente für diagnostisch auswertbar. Der andere Untersucher wertete drei Gefäßsegmente als nicht diagnostisch (0,65%). Nichtdiagnostische Gefäßabschnitte wurden ausschließlich in der Unterschenkelposition gefunden, zwei aufgrund von Fehlregistrierungsartefakten (0,43%) und eins bei übermäßigem Hintergrundrauschen (0,22%) in den subtrahierten Bildern. 55 von 230 (23,91%) Segmenten wurden in einer der Methoden als stenotisch oder okkludiert gewertet, davon 26 abdominell, 8 im Oberschenkel und 21 im Unterschenkel. Insgesamt neun (3,91%) Gefäße wurden in Subtraktionsbildern als stenotisch oder verschlossen, in entsprechenden mDixon-Bildern jedoch als durchgängig bewertet, davon acht in Unterschenkelposition und eines im Oberschenkel (im Bereich eines Stents), wobei die Einteilung der Stenosierungsgrade nur von einem Untersucher durchgeführt wurde.

Die gemittelten Gesamtwerte der Bildqualität zeigte eine signifikante bessere Beurteilung für die mDixon Methode ( $2,88 \pm 0,32$  SD) gegenüber der Subtraktionsmethode ( $2,57 \pm 0,48$  SD,  $p < 0,001$ ). In einer getrennten Analyse der drei untersuchten Tischpositionen zeigte sich eine signifikante Verbesserung für die mDixon Methode der Bildqualität in allen Tischpositionen wie in Tabelle 2 aufgeführt. Im Mittel wurde die Bildqualität von den Untersuchern bei beiden Methoden in der Unterschenkelposition im Vergleich zur Oberschenkelposition (mDixon:  $2,60 \pm 0,50$  SD (Unterschenkel) versus  $2,97 \pm 0,15$  SD (Oberschenkel),  $p < 0,001$ ; Subtraktion:  $2,13 \pm 0,60$  SD (Unterschenkel) versus  $2,68 \pm 0,37$  SD (Oberschenkel),  $p < 0,001$ ) und Abdominalposition (mDixon:  $2,99 \pm 0,08$  SD,  $p < 0,001$ ; Subtraktion:  $2,75 \pm 0,28$  SD,  $p < 0,001$ ) signifikant schlechter bewertet. Zwischen Abdominal- und Oberschenkelposition zeigte sich für keine der Methoden ein signifikanter Unterschied der Bildqualität (Subtraktion:  $p = 0,177$ ; mDixon  $p = 0,260$ ). Bei gesonderter Beurteilung der stenotierten und nicht-stenotierten Gefäßabschnitte ergibt sich insgesamt, sowie für alle drei Tischpositionen eine signifikant bessere subjektive Bildqualität für die mDixon Methode, wie in Tabelle 3 aufgeführt. Hier zeigt sich für beide Methoden, dass die Bildqualität insgesamt in stenotierten Bereichen als signifikant schlechter bewertet wird, als in nicht-stenotierten (Subtraktionsmethode  $2,26 \pm 0,73$  vs.  $2,67 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$  und mDixon  $2,80 \pm 0,47$  vs.  $2,90 \pm 0,30$ ,  $p = 0,012$ ), wobei sich dieser Effekt bei

der Subtraktionsmethode für die Abdominal- und Unterschenkelposition auch gesondert betrachtet bestätigt, bei der mDixon Methode jedoch nicht.

Tabelle 2: Subjektive Bildqualität für die mDixon und die Subtraktionsmethode, gemittelt für beide Untersucher

Tischposition	Bildgebungs- methode	Bildqualität (Mittelwert $\pm$ SD)	<i>p</i> -Wert
Gesamt	mDixon	2,88 $\pm$ 0,32	
	Subtraktion	2,57 $\pm$ 0,48	<0,001
Abdominelle Position	mDixon	2,99 $\pm$ 0,08	
	Subtraktion	2,75 $\pm$ 0,28	<0,001
Oberschenkel Position	mDixon	2,97 $\pm$ 0,15	
	Subtraktion	2,68 $\pm$ 0,37	<0,001
Unterschenkel Position	mDixon	2,60 $\pm$ 0,50	
	Subtraktion	2,13 $\pm$ 0,60	<0,001

Legende: SD: Standardabweichung; Punktzahl: 0 = nicht auswertbar, keine Arterien sichtbar (nicht-diagnostisch); 1 = schlechte bis mäßige Qualität, nicht alle arteriellen Segmente auswertbar aufgrund von Rauschen, heterogenem vaskulärem Enhancement oder schlechter Fettunterdrückung (teilweise nicht-diagnostisch); 2 = akzeptable Qualität, aber etwas Rauschen oder heterogenes Signal, alle arteriellen Segmente auswertbar für diagnostische Zwecke; 3 = gute Qualität, alle arteriellen Segmente auswertbar für diagnostische Zwecke ohne Artefakte. Tabelle adaptiert von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

Tabelle 3: Subjektive Bildqualität pro Tischposition und Untersucher aufgeschlüsselt nach stenotischen und normalen Gefäßen

Tischposition	Gefäßtyp	Bildgebungsmethode		<i>p</i> -Wert
		Subtraktion (Mittelwert ± SD)	mDixon (Mittelwert ± SD)	
Gesamt	stenotisch	2,26 ± 0,73	2,80 ± 0,47	< 0,001
	normal	2,67 ± 0,49	2,90 ± 0,30	< 0,001
<i>p</i> -Wert		< 0,001	0,012	
Abdominelle Position	stenotisch	2,60 ± 0,50	2,96 ± 0,20	< 0,001
	normal	2,80 ± 0,40	2,99 ± 0,07	< 0,001
<i>p</i> -Wert		0,003	0,090	
Oberschenkel Position	stenotisch	2,56 ± 0,56	2,94 ± 0,25	0,012
	normal	2,70 ± 0,46	2,98 ± 0,15	< 0,001
<i>p</i> -Wert		0,273	0,384	
Unterschenkel Position	stenotisch	1,74 ± 0,73	2,42 ± 0,7	< 0,001
	normal	2,33 ± 0,55	2,65 ± 0,48	< 0,001
<i>p</i> -Wert		< 0,001	0,054	

Legende: SD: Standardabweichung; *K* Wert: gewichtetes (quadratisches) Cohen's Kappa.

Die Auswertung der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern (Interrater-reliability) separat für jede Tischposition (abdominell, Oberschenkel und Unterschenkel) zeigte bei der Subtraktionsmethode eine geringe Übereinstimmung bei der abdominalen Position ( $\kappa$ -Wert 0.09, ein Untersucher bewertete die durch intestinale Bewegungen eingeschränkte Subtraktion des Hintergrundes als der Bildqualität abträglicher als der andere Untersucher), sowie eine mäßige Übereinstimmung in der Oberschenkelposition ( $\kappa$ -Wert 0.30) und eine akzeptable Übereinstimmung in der Unterschenkelposition ( $\kappa$ -Wert 0.55).

Bei einer für jede Tischposition separaten Analyse zeigte sich für die mDixon Methode sowohl für die Oberschenkelposition als auch für die Unterschenkelposition mit  $\kappa$ -Wert - Werten von 0,66 bzw. 0,72 eine gute Übereinstimmung, sowie eine sehr gute Übereinstimmung bei der Abdominalposition. Alle Werte sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Aufgrund der in der abdominellen Tischposition vorliegenden, extremen Übereinstimmung lässt sich hier kein  $\kappa$ -Wert berechnen.<sup>49</sup>

Tabelle 4: Subjektive Bildqualität pro Tischposition und Untersucher

Untersucher	Abdominelle Position		Oberschenkel Position		Unterschenkel Position	
	A	B	A	B	A	B
	mDixon	2,98	2,99	2,96	2,98	2,53
(Mittelwert $\pm$ SD)	$\pm 0,13$	$\pm 0,09$	$\pm 0,19$	$\pm 0,14$	$\pm 0,60$	$\pm 0,48$
K Wert		-*		0,66		0,72
Subtraktion	2,88	2,63	2,81	2,56	2,20	2,05
(Mittelwert $\pm$ SD)	$\pm 0,32$	$\pm 0,49$	$\pm 0,40$	$\pm 0,50$	$\pm 0,71$	$\pm 0,65$
K Wert		0,09		0,30		0,55
$p$ -Wert	0,002	<0,001	0,014	<0,001	0,006	<0,001

Legende: Die quadratisch gewichteten  $K$  Werte stellen die Zuverlässigkeit zwischen den Beobachtern dar, die  $p$ -Werte sind für Unterschiede in der Bildqualität zwischen der mDixon- und der Subtraktionsmethode angegeben. Legende: SD: Standardabweichung;  $K$  Wert: gewichtetes (quadratisches) Cohen's Kappa; \* Die Berechnung eines plausiblen Kappa-Wertes ist aufgrund extremer Spannen durch extreme Übereinstimmung nicht möglich, Die berechneten Kappa-Werte für die abdominelle Position sind negativ und in den Tabellen 3b und 3c der Originalpublikation zusammen mit den tatsächlichen Bewertungen von beiden Untersuchern aufgeführt. Tabelle adaptiert von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

### 3.3 Auswertung des Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast

Bei allen zehn Patienten konnten pro Gefäßabschnitt drei ROIs platziert werden. Der zur Segmentierung verwendete Algorithmus konnte erfolgreich bei allen ROIs angewendet werden, sodass sowohl für die mDixon Methode als auch die Subtraktionsmethode insgesamt 1380 ROIs analysiert werden konnten. Ein Beispiel für die Segmentierung findet sich in Abbildung 1 a-d, inklusive eines vom Algorithmus erkannten und aussortierten, parallel verlaufenden Begleitgefäßes (kleiner weißer Pfeil, Abbildung 2a). Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die höchsten Kontraste zeigten sich für beide Methoden in der Oberschenkelregion und waren in der Unterschenkelregion am schwächsten. Insgesamt verstärkte sich der VBC um den Faktor 1,22 ( $19,0 \pm 8,4$  für die Subtraktion und  $23,16 \pm 8,4$  für die mDixon,  $p < 0.01$ ), wobei der Gewinn am stärksten in der Oberschenkelposition (Faktor 1,39,  $p < 0.01$ ) ausgeprägt war und in der Unterschenkelposition keine signifikante Verbesserung (Faktor 1,00,  $p = 0,91$ ) festzustellen war.

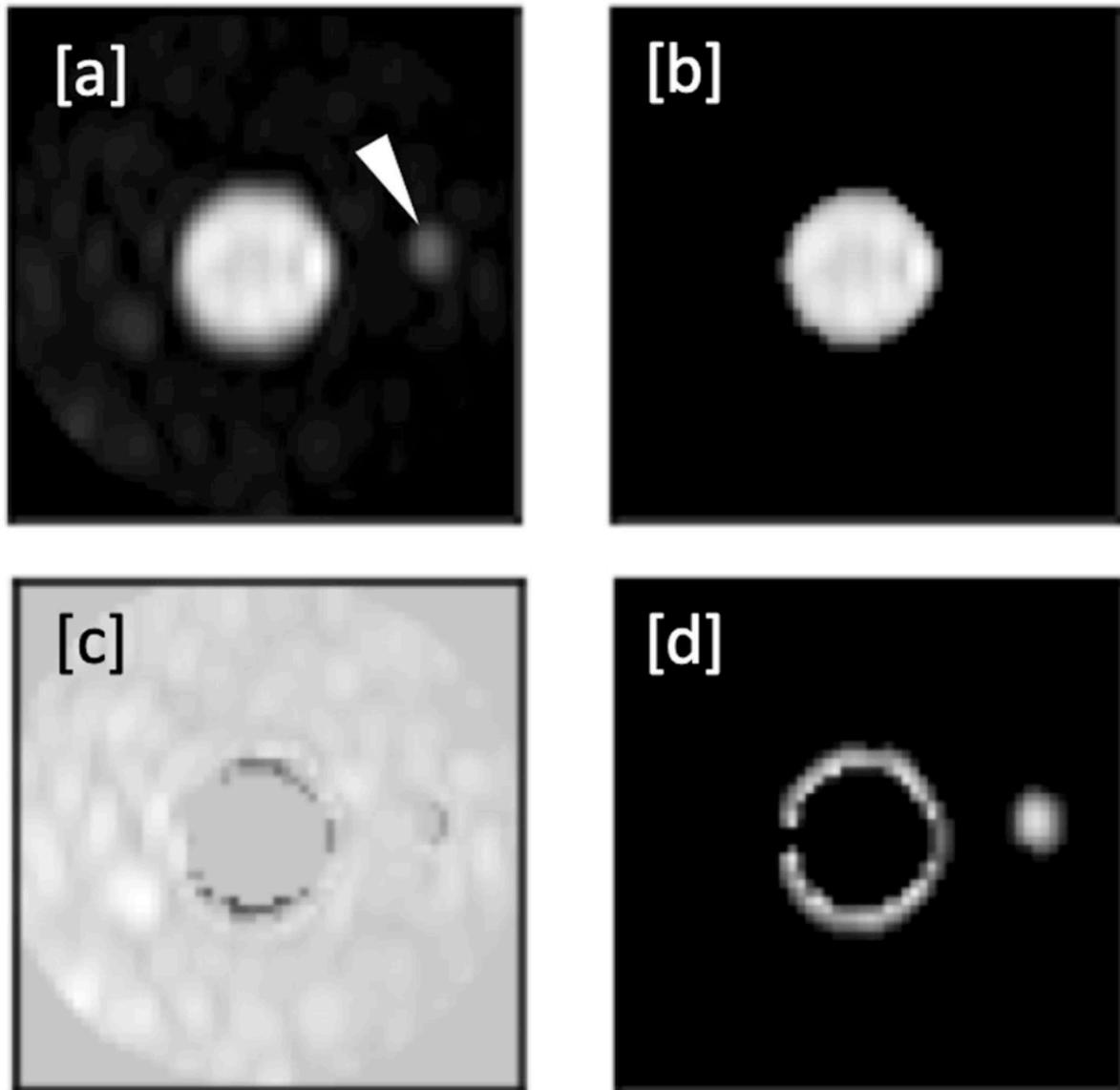


Abbildung 1: Automatisierte Segmentierung einer rechten Oberschenkelarterie in einem mDixon-Bild. Legende: a) zeigt die ROI mit der Oberschenkelarterie in der Mitte und einem kleineren angrenzenden Gefäß rechts (Pfeilspitze in a). b) zeigt die volle Ausdehnung des Gefäßes, wie es durch den Flood-Fill-Algorithmus identifiziert wurde. Die resultierende Maske, die für die Berechnung des Hintergrundsignals verwendet wird, ist in c) dargestellt, während d) die verworfenen lokalen Maxima einschließlich des korrekt identifizierten sekundären Gefäßes zeigt. Bild von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

Tabelle 5: Mittlerer Gefäß-Hintergrund-Kontrast pro Tischposition

	Tischposition			
	Gesamt	Abdominelle Position	Oberschenkel Position	Unterschenkel Position
mDixon (Mittelwert $\pm$ SD)	23,16 $\pm$ 8,4	23,69 $\pm$ 6,8	31,33 $\pm$ 6,3	15,60 $\pm$ 4,2
Subtraktion (Mittelwert $\pm$ SD)	19,00 $\pm$ 8,1	18,98 $\pm$ 8,5	22,60 $\pm$ 4,3	15,56 $\pm$ 4,4
Faktor	1,22	1,25	1,39	1,00
<i>p</i> -Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,91

Legende: SD: Standardabweichung; Faktor: Mittlere Zunahme des Gefäß-Hintergrund-Kontrasts mit mDixon im Vergleich zur Subtraktionsmethode. Tabelle adaptiert von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

### 3.4 Auswertung des Signal-zu-Rausch Verhältnis

Für die Auswertung des SNR standen pro Gefäßposition 3 ROIs und somit insgesamt 138 ROIs für die mDixon und die Subtraktionsmethode zur Verfügung (Abdominalposition 78 ROIs, Oberschenkelposition 24 ROIs, Unterschenkelposition 36 ROIs). Für beide Methoden zeigten sich signifikant höheres Rauschen gegenüber der Abdominalposition (Subtraktion  $127,78 \pm 27,4$  und mDixon  $81,56 \pm 17,3$ ), sowohl in der Oberschenkelposition (Subtraktion  $253,72 \pm 43,96$ ,  $p < 0,01$  und mDixon  $129,69 \pm 22,81$ ,  $p < 0,01$ ), als auch in der Unterschenkelposition (Subtraktion  $271,26 \pm 39,98$ ,  $p < 0,01$  und mDixon  $130,95 \pm 17,03$ ,  $p < 0,01$ ). Es zeigten sich signifikante höhere Rausch Werte für die Subtraktionsmethode gegenüber der mDixon Methode sowohl insgesamt, als auch für jede einzelne Tischposition gesondert betrachtet (Tabelle 6), wobei das SNR insgesamt um den Faktor 1,82 verbessert werden konnte. Die hier gemessenen Werte liegen somit nahe an den theoretisch erreichbaren Werten wie in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 6: Rauschwerte und mittlerer SNR-Gewinn durch die mDixon-Methode im Vergleich zur herkömmlichen Subtraktionsmethode

	Tischposition			
	Gesamt	Abdominelle Position	Oberschenkel Position	Unterschenkel Position
mDixon (Mittelwert $\pm$ SD)	102,81 $\pm$ 30,33	81,56 $\pm$ 17,3	129,69 $\pm$ 22,81	130,95 $\pm$ 17,03
Subtraktion (Mittelwert $\pm$ SD)	187,11 $\pm$ 76,21	127,78 $\pm$ 27,41	253,72 $\pm$ 43,96	271,26 $\pm$ 39,98
Faktor	1,82	1,57	2,07	1,95
$p$ -Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,091

Legende: SD: Standardabweichung; Faktor: Mittlerer Gewinn im Signal-zu-Rausch Verhältnis mit der mDixon-Methode im Vergleich zur Subtraktionsmethode. Tabelle adaptiert von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

Tabelle 7: Echozeiten pro Tischposition und jeweilige SNR-Gewinne durch die Wasser-Fett-Trennung (SNR) und zusätzlich durch Eliminieren der Subtraktion (Gesamt SNR)

Tischposition	TE1 / TE2 (ms)	SNR	Gesamt SNR
Abdominelle Position	1,48 / 2,84	1,38	1,95
Oberschenkel Position	1,51 / 2,83	1,39	1,97
Unterschenkel Position	1,58 / 2,88	1,40	1,98

Legende: TE1 / TE2: Echozeiten in Millisekunden; SNR: Signal-zu-Rausch Verhältnis durch Trennung; Gesamt-SNR: Gesamtverstärkung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses im Vergleich zur Subtraktion. Tabelle adaptiert von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

## 4. Diskussion

### 4.1 Bildqualität

Bei der vorliegenden Arbeit sollte Anhand subjektiver und objektiver Kriterien die Bildqualität und die Machbarkeit der mDixon Methode bei 3T in Hinblick auf eine mögliche klinische Anwendung bei Patienten mit vermuteter oder bekannter pAVK untersucht werden.

Die subjektive Bildqualität in unserer Studie wurde von beiden Untersuchern als hoch eingeschätzt, unabhängig von Methode oder Tischposition, dennoch zeigte sich eine signifikante Verbesserung durch die mDixon Methode gegenüber der Subtraktionsmethode. Die Bewertung der Bildqualität war weniger Untersucher- abhängig als bei der konventionellen Bildgebung.

Entsprechend wurde die Gefäßdarstellung der mDixon Bilder von beiden Untersuchern als zu 99,35% diagnostisch und signifikant besser als bei der konventionellen Subtraktionsmethode bewertet, insbesondere bei den klinisch relevanten stenosierten Gefäßabschnitten. Ein Vorteil der mDixon Methode in dieser Hinsicht ist die Eliminierung von Bewegungsartefakten, die in dieser Studie bei der Subtraktion sowohl in der Ober- und Unterschenkelposition, hauptsächlich durch Bewegungen des Patienten verursacht, als auch in der Bauchposition, durch Motilität der inneren Organe, auftraten. Die von uns festgestellte Rate an Bewegungsartefakten (zehn Segmente, 2,17%) ist vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Raten von 3%.<sup>50</sup> Die venöse Kontrastierung stellt ein häufiges Problem, insbesondere bei Patienten mit pAVK, dar und wird in der Literatur in 5-30% der Fälle angegeben.<sup>24,50</sup> In unserer Studie verhinderte trotz kurzer TEs in 0,43% der Segmente venöse Kontrastierung eine diagnostisch verwertbare Bildgebung, vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen 1% der Fälle.<sup>50</sup> Durch Wegfall der Subtraktion und damit einhergehender Verkürzung der Akquisitionszeiten könnte eine weitere Reduktion dieses Artefakts erhofft werden, wobei in dieser Studie für jeden Patienten prä- und postkontrast Bilder aufgenommen wurden und somit anhand der vorliegenden Daten keine Aussage hierzu getroffen werden kann.<sup>23,50</sup>

Von einem Untersucher wurden sieben, vom anderen Untersucher sogar zehn Gefäßsegmente bei der Subtraktionsmethode in Unterschenkelposition als nicht diagnostisch angesehen, aber von ausreichender Bildqualität, um eine Stenosebeurteilung bei der

mDixon-Methode zu ermöglichen. Vergleichbare Ergebnisse liefert die mDixon Methode auch auch bei 1,5 T.<sup>28</sup> Ein Beispiel findet sich in Abbildung 2 (a-b). Neun Gefäße wurden beim Betrachten von Subtraktionsbildern als verschlossen oder stenotisch beurteilt, aber in den mDixon-Bildern eindeutig durchgängig. Hierzu passend konnte bei gesonderter Betrachtung der stenosierten Gefäßabschnitte eine signifikant bessere Bildqualität bei der mDixon Methode gezeigt werden, was in Anbetracht der möglichen Artefakte durch Flussveränderungen der Kontrastmittelanflutung bei seitendifferent stenosierten Gefäßsystemen klinisch bedeutsam scheint.<sup>23,24</sup> Ergänzend sehen wir durch Wegfall der Subtraktion, einen Gewinn an subjektiver Bildqualität aufgrund einer detaillierteren Darstellung anatomischer Orientierungspunkte im Hintergrundgewebe (wie beispielsweise knöcherne Strukturen) und kleinerer Begleitgefäße, wie bereits für die mDixon Methode in anderen Zusammenhängen beschrieben.<sup>51</sup> Im Vergleich zur Darstellung bei 1,5 T traten trotz der kürzeren TEs und der höheren Feldstärke lediglich bei zwei Gefäßsegmenten (0,65%) störende Artefakte wie Feldinhomogenitäten oder Swapping- Artefakte auf.<sup>28</sup> Die Akquisitionsgeschwindigkeit war durch höher faktorierte SENSE (bis zu 8 statt bis zu 6) trotz leicht verbesserter räumlicher Auflösung (abdominell 2,9 mm<sup>3</sup> statt 4,7 mm<sup>3</sup>) vergleichbar.<sup>28</sup>

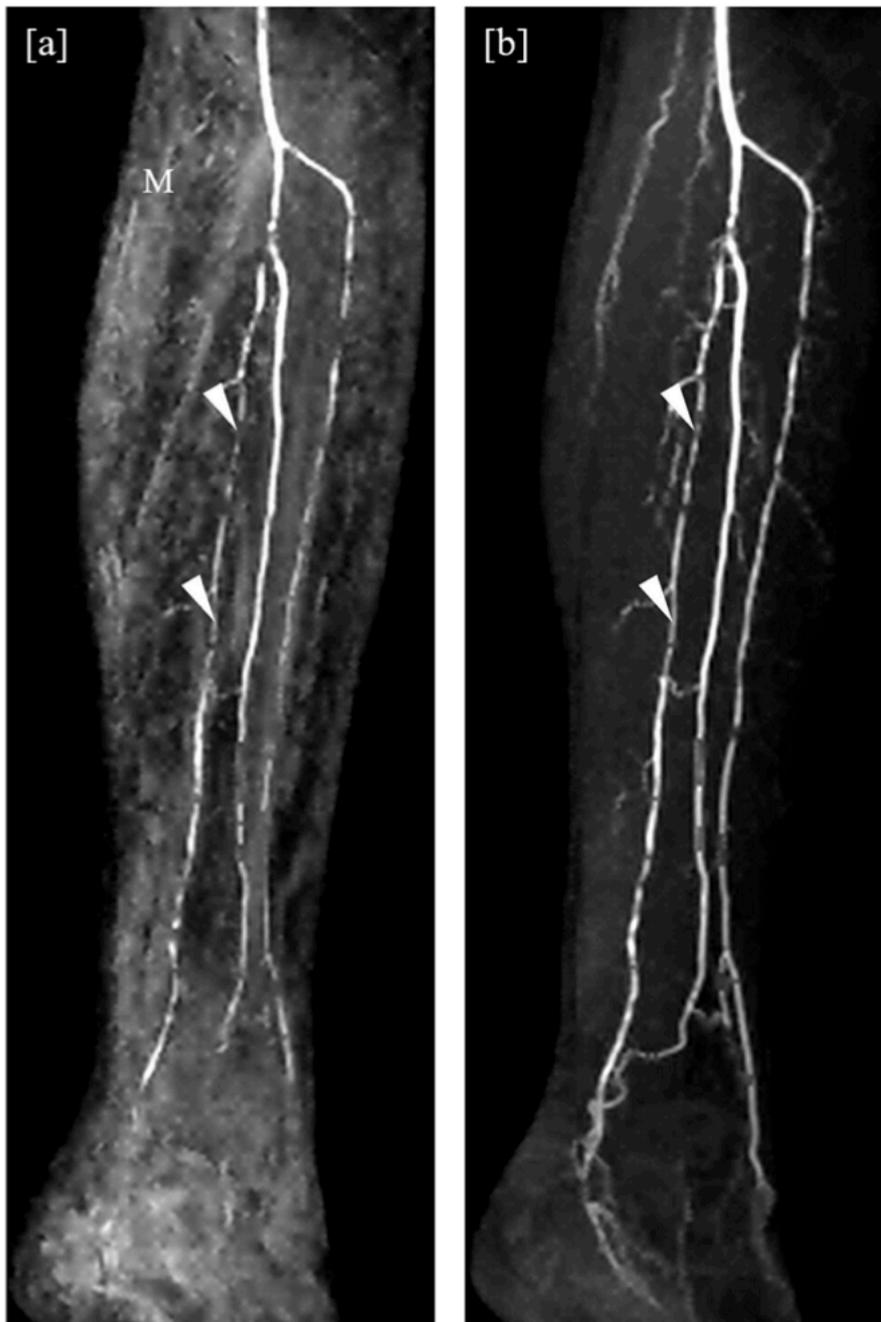


Abbildung 2: Detail angulierter Maximalintensitätsprojektionen. Legende: Detail angulierter koronarer Maximalintensitätsprojektionen, die mit der Subtraktionsmethode (a) und der subtraktionslosen mDixon-Methode (b) erhalten wurden. In der Subtraktionsaufnahme sind im Vergleich zur mDixon-Aufnahme erhebliche Fehlregistrierungsartefakte (M) zu erkennen, die möglicherweise auf die Bewegung des Patienten zurückzuführen sind. Beachten Sie die bessere Darstellung der distalen Arterien des Unterschenkels in der mDixon-Methode. Die Arteria tibialis posterior ist eindeutig durchgängig, wenn auch stenotisch, während sie im Subtraktionsbild aufgrund der eingeschränkten Bildqualität als nicht eindeutig verschlossen eingestuft wurde (Pfeilspitzen). Bild von der Originalpublikation übernommen.<sup>35</sup>

## 4.2 Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast

Der Gefäßlumen-zu-Hintergrund Kontrast konnte insgesamt um 22% gegenüber der Subtraktionsmethode verbessert werden, wobei einschränkend anzumerken ist, dass für die Unterschenkelregion keine signifikante Verbesserung festgestellt werden konnte. Diese Tatsache ist angesichts der jeweiligen Verbesserungen der subjektiven Bildqualität und des SNR in der Unterschenkelposition auffällig. Als mögliche Erklärung kann das erhöhte Hintergrundsignal teilweise auf eine erhöhte Kontrastanreicherung im Hintergrundgewebe im späten Aufnahmestadium im Unterschenkel zurückgeführt werden und somit als Folge der sukzessiven Bildgebung in drei Tischpositionen bei einmaliger Kontrastmittelgabe gewertet werden.<sup>26,52</sup> Wie oben beschrieben, kann ein geringes verbleibendes Hintergrundsignal der an das Gefäß grenzenden Strukturen die Sichtbarkeit anatomischer Orientierungspunkte verbessern und als Vorteil angesehen werden. Da dies dennoch die Akzeptanz des subtraktionslosen Ansatzes einschränken könnte, können Algorithmen angewandt werden, die eine Anpassung des verbleibenden Hintergrundsignals in der Nachbearbeitung ermöglichen, ohne die Akquisitionszeiten zu verlängern.<sup>53</sup> Für jede Tischposition liegt der VBC Gewinn gegenüber der Subtraktionsmethode bei 3T unter den für 1,5 T berichteten Werten, außer bei der Oberschenkelposition (abdominell 25% vs. 30,3%, Oberschenkel 39% vs. 36,6%, Unterschenkel 0% vs. 35%).<sup>28</sup> Die durch die Erhöhung der Feldstärke bedingte erhöhte Signalintensität bei 3 T kann hierbei eine Rolle spielen, indem Sie zu einer Verbesserung der Gadolinium-basierten Kontrastierung des Lumens unabhängig von der Methode der Hintergrundunterdrückung führt.<sup>17,54</sup>

Ein direkter Vergleich der gemessenen Signalintensitäten ist aufgrund der unterschiedlichen Methoden der Messung des VBC nicht möglich, wobei kritisch angemerkt werden muss, dass daher auch Verfälschungen durch den semi-automatisierten Prozess der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden können.<sup>28,38</sup> Für die Magnetresonanztangiographie wurden bereits für andere Fragestellungen halbautomatische Verfahren zur Bestimmung der Gefäßausdehnung und Segmentierung beschrieben und zeigten der manuellen Segmentierung vergleichbare Ergebnisse.<sup>55</sup> Nach unserer Kenntnis wurde jedoch ein solches Verfahren in der Magnetresonanztangiographie der peripheren Arterien der unteren Extremität zum ersten Mal in dieser Studie erfolgreich eingesetzt. Es ermöglicht die standardisierte Analyse einer großen Anzahl von Segmenten, wodurch die Belastbarkeit der Ergebnisse verbessert wird. In der vorliegenden Arbeit wurden pro Me-

thode 690 Segmente analysiert, wobei für eine konventionelle Analyse von VBC mindestens 2 ROIs pro Segment erforderlich sind, was den Aufwand und damit potentiell die Fehleranfälligkeit einer rein manuellen Auswertung deutlich erhöht.<sup>56</sup>

### 4.3 Signal-zu-Rausch Verhältnis

Das Signal-zu-Rausch Verhältnis konnte gegenüber der Subtraktionsmethode im Mittel über alle betrachteten Gefäßgebiete um 82% verbessert werden, wobei die praktisch gemessenen Werte angemessen nah an den theoretisch berechneten maximal möglichen Werten liegen, wie sie in Tabelle 7 aufgeführt sind. Tatsächlich bietet die mDixon- Angiographie bei 3 T ein verbessertes SNR nicht nur aufgrund der mit der Erhöhung der Feldstärke imminente Optimierung.<sup>57</sup> Hinzu kommt, dass gegenüber den Messungen bei 1,5 T bei 3 T eine Wahl der Echozeiten möglich ist, bei dem das  $\Delta TE$  dem für das SNR optimale  $1/(2 \times \Delta f_F)$  nahe kommt (entspricht 1,18 ms wenn  $\Delta f_F = 421,5 \text{ Hz}$ , in dieser Studie 1,36 ms abdominell, Oberschenkel 1,32 ms und Unterschenkel 1,3 ms).<sup>28</sup> Es ist eine relevante Frage, ob durch Investition des gewonnenen SNR eine weitere Erhöhung der räumlichen Auflösung oder eine höhere Erfassungsgeschwindigkeit möglich gewesen wäre, da diese Größen in Beziehung miteinander stehen.<sup>32</sup> In dieser Arbeit haben wir uns jedoch auf den direkten Vergleich zwischen mDixon und Subtraktionsangiographie konzentriert und daher Bildgebungsparameter eingehalten, die für beide Bildgebungsvarianten gut funktionieren. Die hier gemessene Verbesserung des SNR übersteigt den Gewinn durch Wegfall der Subtraktion bei 1,5 T. Ein direkter Vergleich des SNR- Gewinns zwischen 1,5 T und 3 T ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Messverfahren zur Bestimmung des SNR nicht möglich.<sup>28,38</sup>

### 4.4 Limitationen der Studie und weiterführende Fragestellungen

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Die hier vorliegende Studie konzentrierte sich auf einen direkten Vergleich zwischen der subtraktionsbasierten MR- Angiographie und der subtraktionslosen mDixon Methode. Die beiden Methoden wurden nicht mit dem Goldstandard, der Digitalen Subtraktionsangiographie oder einer perkutanen Angiographie verglichen und es wurde keine invasive Vermessung des Stenose- Schweregrades

durchgeführt. Somit lässt sich auch keine direkte Aussage darüber treffen ob die verbesserte Bildqualität der mDixon Methode mit einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit gegenüber invasiven Verfahren einhergeht. Die KM-MRA hat sich jedoch insbesondere bei 3 T als zuverlässiges bildgebendes Verfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erwiesen, sodass wir in Anbetracht vorliegenden Ergebnisse nicht von einer Unterlegenheit der Methode ausgehen.<sup>16,17,20</sup> Zukünftige Studien mit einem direkten Vergleich invasiver und mDixon Bildgebungsverfahren sind zur Beantwortung dieser Frage notwendig, sowie ob sich daraus Änderungen bezüglich der unmittelbaren Therapie oder der Prognose der Patienten ergeben.

Unser Protokoll gab für alle Patienten, unabhängig von Gewicht und Größe, eine identische Kontrastmitteldosis vor, daher können die Ergebnisse eventuell nicht uneingeschränkt auf gewichtsadjustierte Bildgebungsprotokolle übertragen werden. Hierin besteht auch eine wichtige Einschränkung hinsichtlich des Vergleichs zu den Ergebnissen der mDixon Methode bei 1,5T.<sup>28</sup> Angesichts der eher niedrigen gemittelten Kontrastmitteldosis im Vergleich zu in der Literatur empfohlenen Dosierungen gehen wir jedoch bei potentiell höheren Kontrastmitteldosierungen nicht von einer Einschränkung der Bildqualität oder des VBC aus.<sup>39,40</sup> Umgekehrt folgt aus der trotz geringerer verwendeter Kontrastmitteldosen verbesserten VBC als interessante Fragestellung für zukünftige Studien, ob durch die mDixon Methode eine weitere Reduktion der Kontrastmitteldosis möglich ist ohne der Bildqualität abträglich zu sein.

Eine wichtige Einschränkung unserer halbautomatischen Analyse des VBC besteht in der weiterhin manuellen Erstellung von ROIs, da dies mit einer potentiellen Variabilität zwischen den Untersuchern einer Studie, sowie zwischen verschiedenen Studien einhergeht. Daher ist die Vergleichbarkeit der hier ermittelten Werte zu publizierten Vergleichswerten eingeschränkt.<sup>28</sup> Ob unsere Methode im direkten Vergleich zu einem vollständig manuellen Ansatz die Variabilität reduzieren kann, muss in zukünftigen Studien beantwortet werden. Die automatisierte Auswertung von MRT- Bilddaten ist eine sich rasch weiterentwickelnde Technik, die in vielfältigen Gebieten der kardiovaskulären MRT- Bildgebung erforscht wird und teils weit über den hier verwendeten Algorithmus hinausgehen.<sup>58,59</sup> Weitere Forschung ist notwendig, um vollständig den Wert automatisierter Bildanalyse für die klinische Routine beurteilen zu können.

Eine weitere Limitation unserer Studie besteht darin, dass wir die SNR Werte nicht in allen Patienten gemessen haben, sondern die Zunahme des SNR durch die mDixon gegenüber der Subtraktionsmethode durch Auswertung identischer ROIs bei einer mit identischen Bildparametern erstellten Untersuchung eines gesunden Probanden abgeleitet haben. Dies ist eine Einschränkung hinsichtlich bereits publizierter Werte der mDixon Methode bei 1,5 T, wo Phantom-Untersuchungen zur Bestimmung verwendet wurden.<sup>28</sup> In der Literatur sind zur Bestimmung des SNR verschiedene Verfahren zur Bestimmung des SNR beschrieben, ohne dass bisher eine einheitliche Empfehlung besteht.<sup>41,42,60</sup> Aus diesen Gründen haben wir zum Vergleich von mDixon und Subtraktionangiographie zusätzlich den oben genannten VBC- Parameter evaluiert, welcher ein gutes Maß für die Qualität der Abgrenzung des Gefäßes gegenüber dem Hintergrundsignal darstellt.

Um auf eine zweifache Kontrastmittelgabe zu verzichten, wurden bei allen Probanden mit einer einmaligen Kontrastmittelgabe gearbeitet und die Bildgebungsparameter hinsichtlich einer Durchführbarkeit beider Methoden anhand der prä- und postkontrast Bilder gewählt. Unsere Studie kann daher keine Aussage darüber treffen, welche Auswirkungen und Grenzen eine weitere Optimierung der Bildgebungsparameter bei alleiniger Gewinnung von mDixon Bildern hätte.<sup>34</sup> Hierzu wäre die Durchführung weiterer Studien mit getrennten Patientenkollektiven, idealerweise prospektiv randomisiert, notwendig. Ob der Wegfall der prä- kontrast Aufnahme und die damit einhergehende Verkürzung der Akquisitionszeiten, sowie weitere Optimierung der Bildgebungsparameter hinsichtlich kürzerer Akquise oder höherer räumlicher Auflösung zu einer Reduktion von Artefakten und optimierter diagnostischer Bildqualität einhergeht, stellt eine Fragestellung mit klinischer Relevanz für zukünftige Studien dar.<sup>37</sup> Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Studie zunächst die Beurteilung der Durchführbarkeit der Methode anhand eines limitierten Patientenkollektivs zum Ziel hatte. Ein Bias kann bei der Selektion der Patienten nicht ausgeschlossen werden. Relevante Artefakte traten in unserem Kollektiv bei der mDixon Bildgebung nicht auf, jedoch bedarf es für eine adäquate Abschätzung der Häufigkeit solcher Artefakte größerer Patientenkollektive für zukünftige Studien.<sup>24</sup>

## 5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich anhand der hier durchgeführten Untersuchungen an zehn Probanden schlussfolgern, dass die mit einmaliger Kontrastmittelgabe unterstützte Magnetresonanzangiographie der unteren Extremität nach der modifizierten Zweipunkt-Dixon-Methode bei 3 Tesla durchführbar ist und der Subtraktionsmethode hinsichtlich der Bildqualität, sowie der Robustheit gegenüber Artefakten nicht unterlegen ist. Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass diese Studie Hinweise für die mögliche Anwendung der mDixon Methode bei 3 T in der klinischen Routine bei der Untersuchung von Patienten mit bekannter oder vermuteter pAVK liefert, wobei einschränkend auf die geringe Fallzahl verwiesen werden muss. Die vorliegenden Ergebnisse liefern jedoch eine ermutigende Argumentationsgrundlage für weiterführende Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven und anderen, insbesondere invasiven, diagnostischen Modalitäten als Vergleich.

## Literaturverzeichnis

- 1 Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018; **39**:763–816.
- 2 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; **135**:e726–e779.
- 3 Takahara M. Diabetes Mellitus and Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *JMA J* 2021; **4**:225–231.
- 4 Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang N-Y, Tsao CW, null null. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation* 2021; **143**:e254–e743.
- 5 Polonsky TS, McDermott MM. Lower Extremity Peripheral Artery Disease Without Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Review. *JAMA* 2021; **325**:2188–2198.

- 6 Olivier CB, Mulder H, Hiatt WR, Jones WS, Fowkes FGR, Rockhold FW, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Norgren L, Blomster J, Patel MR, Mahaffey KW. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the EUCLID Trial. *JAMA Cardiology* 2019; **4**:7–15.
- 7 Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ* 2018; **360**. doi:10.1136/bmj.j5842.
- 8 Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Intervent Radiol* 2014; **31**:378–388.
- 9 Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2009; **120**:2053–2061.
- 10 Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* 1954; **21**:499–533.
- 11 Rutherford RB, Flanigan DP, Gupta SK, Johnston KW, Karmody A, Whittmore AD, Baker JD, Ernst CB, Jamieson C, Mehta S. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 1986; **4**:80–94.
- 12 Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal of Vascular Surgery* 1997; **26**:517–538.
- 13 Abouhamda A, Alturkstani M, Jan Y. Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review. *SAGE Open Med* 2019; **7**:2050312119835038.
- 14 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007; **45**:S5–S67.
- 15 Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, Powell AJ, Raman SV, Pennell DJ. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; **22**:76.

- 16 Menke J. Meta-analysis: Accuracy of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Assessing Steno-occlusions in Peripheral Arterial Disease. *Ann Intern Med* 2010; **153**:325.
- 17 Attenberger UI, Haneder S, Morelli JN, Diehl SJ, Schoenberg SO, Michaely HJ. Peripheral arterial occlusive disease: evaluation of a high spatial and temporal resolution 3-T MR protocol with a low total dose of gadolinium versus conventional angiography. *Radiology* 2010; **257**:879–887.
- 18 Panych LP, Madore B. The physics of MRI safety. *J Magn Reson Imaging* 2018; **47**:28–43.
- 19 Beam AS, Moore KG, Gillis SN, Ford KF, Gray T, Steinwinder AH, Graham A. GBCAs and Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Literature Review. *Radiol Technol* 2017; **88**:583–589.
- 20 Mathew RC, Kramer CM. Recent advances in magnetic resonance imaging for peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018; **23**:143–152.
- 21 Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017; **16**:564–570.
- 22 Leiner T, de Weert TT, Nijenhuis RJ, Vasbinder GB, Kessels AG, Ho KY, van Engelshoven JM. Need for background suppression in contrast-enhanced peripheral magnetic resonance angiography. *J Magn Reson Imaging* 2001; **14**:724–733.
- 23 Malcolm PN, Craven P, Klass D. Pitfalls and artefacts in performance and interpretation of contrast-enhanced MR angiography of the lower limbs. *Clin Radiol* 2010; **65**:651–658.
- 24 Welman CJ, Harrison C, Low RS. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the peripheral arteries: technique, tips, pitfalls and problems. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; **57**:125–140.
- 25 Ho KY, Leiner T, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: evaluation with moving-bed infusion-tracking MR angiography. *Radiology* 1998; **206**:683–692.
- 26 Meaney JFM, Ridgway JP, Chakraverty S, Robertson I, Kessel D, Radjenovic A, Kouwenhoven M, Kassner A, Smith MA. Stepping-Table Gadolinium- enhanced Digital

Subtraction MR Angiography of the Aorta and Lower Extremity Arteries: Preliminary Experience. *Radiology* 1999; **211**:59–67.

27 Lenhart M, Völk M, Manke C, Nitz WR, Strotzer M, Feuerbach S, Link J. Stent appearance at contrast-enhanced MR angiography: in vitro examination with 14 stents. *Radiology* 2000; **217**:173–178.

28 Leiner T, Habets J, Versluis B, Geerts L, Alberts E, Blanken N, Hendrikse J, Voncken E-J, Eggers H. Subtractionless first-pass single contrast medium dose peripheral MR angiography using two-point Dixon fat suppression. *Eur Radiol* 2013; **23**:2228–2235.

29 Nyman R, Ericsson A, Hemmingsson A, Jung B, Sperber G, Thuomas KA. T1, T2, and relative proton density at 0.35 T for spleen, liver, adipose tissue, and vertebral body: normal values. *Magn Reson Med* 1986; **3**:901–910.

30 Del Grande F, Santini F, Herzka DA, Aro MR, Dean CW, Gold GE, Carrino JA. Fat-Suppression Techniques for 3-T MR Imaging of the Musculoskeletal System. *Radiographics* 2014; **34**:217–233.

31 Hood MN, Ho VB, Smirniotopoulos JG, Szumowski J. Chemical Shift: The Artifact and Clinical Tool Revisited. *RadioGraphics* 1999; **19**:357–371.

32 Eggers H, Börnert P. Chemical shift encoding-based water–fat separation methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2014; **40**:251–268.

33 Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; **153**:189–194.

34 Eggers H, Brendel B, Duijndam A, Herigault G. Dual-echo Dixon imaging with flexible choice of echo times. *Magn Reson Med* 2011; **65**:96–107.

35 Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; **22**. doi:10.1186/s12968-020-00607-1.

36 Stinson EG, Trzasko JD, Weavers PT, Riederer SJ. Dixon-Type and Subtraction-Type Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography: A Theoretical and Experimental Comparison of SNR and CNR. *Magn Reson Med* 2015; **74**:81–92.

37 Dietrich O, Reiser MF, Schoenberg SO. Artifacts in 3-T MRI: Physical background and reduction strategies. *European Journal of Radiology* 2008; **65**:29–35.

- 38 Weiss KJ, Eggers H, Stehning C, Kouwenhoven M, Nassar M, Pieske B, Stawowy P, Schnackenburg B, Kelle S. Feasibility and Robustness of 3T Magnetic Resonance Angiography Using Modified Dixon Fat Suppression in Patients With Known or Suspected Peripheral Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2020; **7**:208.
- 39 Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013; **15**:91.
- 40 Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; **22**:19.
- 41 Sergunova KA, Akhmad ES, Potrakhov NN. A Method for Evaluating the Signal-to-Noise Ratio in Magnetic Resonance Images. *Biomed Eng* 2019; **53**:207–210.
- 42 Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: Influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007; **26**:375–385.
- 43 SHAPIRO SS, WILK MB. An analysis of variance test for normality (complete samples)†. *Biometrika* 1965; **52**:591–611.
- 44 Student. The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 1908; **6**:1–25.
- 45 Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics* 1947; **18**:50–60.
- 46 Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1945; **1**:80–83.
- 47 Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 1968; **70**:213–220.
- 48 Gadovist® 1,0 mmol/ml. <https://radiologie.bayer.de/mrt/mrt-kontrastmittel/gadovist> (accessed 2 Sep2021).

- 49 Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa: I. the problems of two paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology* 1990; **43**:543–549.
- 50 Low G, Mizzi A, Ong K, Lau PF, McKinstery J. Technical inadequacies of peripheral contrast-enhanced magnetic resonance angiography: incidence, causes and management strategies. *Clin Radiol* 2006; **61**:937–945.
- 51 Kourtidou S, Jones MR, Moore RA, Tretter JT, Ollberding NJ, Crotty EJ, Rattan MS, Fleck RJ, Taylor MD. mDixon ECG-gated 3-dimensional cardiovascular magnetic resonance angiography in patients with congenital cardiovascular disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019; **21**:52.
- 52 Koziel K, Attenberger UI, Lederle K, Haneder S, Schoenberg SO, Michaely HJ. Peripheral MRA with continuous table movement: imaging speed and robustness compared to a conventional stepping table technique. *Eur J Radiol* 2011; **80**:537–542.
- 53 Eggers H, Leiner T. Adjustable Suppression of Water Signal in the Background in Subtractionless First-Pass Peripheral Angiography with Dual-Echo Dixon Imaging. In: *Traditional Poster Session, Cardiovascular, CV Image Processing & Other at ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition*. International Society for Magnetic Resonance in Medicine: Salt Lake City, Utah, USA, 2013<https://www.ismrm.org/13/tp01.htm> (accessed 14 Oct2021).
- 54 Rinck PA, Muller RN. Field strength and dose dependence of contrast enhancement by gadolinium-based MR contrast agents. *Eur Radiol* 1999; **9**:998–1004.
- 55 Ziegler M, Good E, Engvall J, Warntjes M, de Muinck E, Dyverfeldt P. Towards Automated Quantification of Vessel Wall Composition Using MRI. *J Magn Reson Imaging* 2020; **52**:710–719.
- 56 Haneder S, Attenberger UI, Schoenberg SO, Loewe C, Arnaiz J, Michaely HJ. Comparison of 0.5 M gadoterate and 1.0 M gadobutrol in peripheral MRA: a prospective, single-center, randomized, crossover, double-blind study. *J Magn Reson Imaging* 2012; **36**:1213–1221.
- 57 Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magn Reson Med* 1986; **3**:604–618.

- 58 Arimura H, Li Q, Korogi Y, Hirai T, Katsuragawa S, Yamashita Y, Tsuchiya K, Doi K. Computerized detection of intracranial aneurysms for three-dimensional MR angiography: feature extraction of small protrusions based on a shape-based difference image technique. *Med Phys* 2006; **33**:394–401.
- 59 Chen L, Canton G, Liu W, Hippe DS, Balu N, Watase H, Hatsukami TS, Waterton JC, Hwang J-N, Yuan C. Fully automated and robust analysis technique for popliteal artery vessel wall evaluation (FRAPPE) using neural network models from standardized knee MRI. *Magn Reson Med* 2020; **84**:2147–2160.
- 60 Firbank MJ, Coulthard A, Harrison RM, Williams ED. A comparison of two methods for measuring the signal to noise ratio on MR images. *Phys Med Biol* 1999; **44**:N261-264.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karl Jakob Stephan Wolfgang Weiß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Bildqualität und Umsetzbarkeit der mDixon Methode bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit in der 3 Tesla Magnetresonanztomographie (Image quality and feasibility of the mDixon method in peripheral arterial occlusive disease in 3 Tesla magnetic resonance imaging) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Karl Jakob Stephan Wolfgang Weiß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Karl Jakob Weiss, Holger Eggers, Christian Stehning, Marc Kouwenhoven, Mithal Nassar, Burkert Pieske, Philipp Stawowy, Bernhard Schnackenburg, Sebastian Kelle, Feasibility and Robustness of 3T Magnetic Resonance Angiography Using Modified Dixon Fat Suppression in Patients With Known or Suspected Peripheral Artery Disease, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020

### Beitrag im Einzelnen

Die Festlegung der zu messenden Bildpunkte innerhalb des Gefäßsystems und die Einzeichnung von „Region of Interests“ (ROIs) anhand der Patientenanatomie wurde sämtlich durch mich anhand eines Bilddatensatzes vom durch die Arbeitsgruppe von Prof. Kelle erhobenen MRT- Untersuchungen durchgeführt. Die Messung der Signalintensitäten erfolgte automatisiert durch ein von Dr. Stehning erstelltes Script. Die qualitative Analyse der Bildqualität aller anonymisierten Datensätze erfolgte durch mich, sowie zusätzlich verblindet durch Mithal Nassar. Die Zusammenführung der so erhobenen Daten, sowie sämtliche statistische Auswertung und Analyse der Ergebnisse erfolgte durch mich. Sämtliche in der Publikation enthaltenen Tabellen sind aus meiner statistischen Auswertung entstanden und von mir erstellt worden.

Das Manuskript der Publikation ist von mir erstellt worden. Insbesondere für die Unterabschnitte „Theory“ (Theorie) und „MR Sequence and Patient Cohort“ (MRT Sequenz und Patientenkohorte) des Abschnitts „Methods and Materials“ (Methoden und Material) haben Dr. Christian Stehning und Dr. Holger Eggers eng beratend zur Seite gestanden. Alle in der Publikation enthaltenen Figuren sind von mir aus den Bilddatensätzen ausgewählte Ausschnitte, die von mir mit erläuternden Elementen (Pfeile, Nummerierungen und Legenden) versehen wurden.

Der Publikationsprozess inklusive Beantwortung der Fragen der Reviewer, sowie entsprechende Überarbeitungen sind federführend, nach Austausch mit den Ko- Autoren, durch mich erfolgt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Auszug aus der Journal Summary List**

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: "**CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS**" Selected  
 Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 138 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

## **Druckexemplar der Publikation**



# Feasibility and Robustness of 3T Magnetic Resonance Angiography Using Modified Dixon Fat Suppression in Patients With Known or Suspected Peripheral Artery Disease

Karl Jakob Weiss<sup>1,2</sup>, Holger Eggers<sup>3</sup>, Christian Stehning<sup>4</sup>, Marc Kouwenhoven<sup>5</sup>, Mithal Nassar<sup>1,6,7</sup>, Burkert Pieske<sup>1,2,8</sup>, Philipp Stawowy<sup>1,2</sup>, Bernhard Schnackenburg<sup>4</sup> and Sebastian Kelle<sup>1,2,8\*</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Steffen Erhard Petersen,  
Queen Mary University of London,  
United Kingdom

### Reviewed by:

Tim Leiner,  
University Medical Center  
Utrecht, Netherlands  
Emmanuel Androulakis,  
Royal Brompton & Harefield NHS  
Foundation Trust, United Kingdom

### \*Correspondence:

Sebastian Kelle  
kelle@dhzb.de

### Specialty section:

This article was submitted to  
Cardiovascular Imaging,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

**Received:** 30 July 2020

**Accepted:** 24 September 2020

**Published:** 30 October 2020

### Citation:

Weiss KJ, Eggers H, Stehning C,  
Kouwenhoven M, Nassar M, Pieske B,  
Stawowy P, Schnackenburg B and  
Kelle S (2020) Feasibility and  
Robustness of 3T Magnetic  
Resonance Angiography Using  
Modified Dixon Fat Suppression in  
Patients With Known or Suspected  
Peripheral Artery Disease.  
*Front. Cardiovasc. Med.* 7:549392.  
doi: 10.3389/fcvm.2020.549392

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine/Cardiology, German Heart Institute Berlin, Berlin, Germany, <sup>2</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany, <sup>3</sup> Philips Research, Hamburg, Germany, <sup>4</sup> Philips Healthcare, Hamburg, Germany, <sup>5</sup> Philips Healthcare, Best, Netherlands, <sup>6</sup> Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, <sup>7</sup> Department of Cardiology, Rabin Medical Center - Beilinson Hospital, Petach Tikva, Israel, <sup>8</sup> Department of Internal Medicine/Cardiology, Charité Virchow Klinikum, Berlin, Germany

**Objective:** Contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) is a well-established non-invasive imaging technique for the assessment of peripheral artery disease (PAD). A subtractionless method using modified Dixon (mDixon) fat suppression showed superior image quality at 1.5T over the common subtraction method, using a three-positions stepping table approach with a single dose of contrast agent. The aim of this study was to investigate the feasibility of subtractionless first-pass peripheral MRA at 3T in patients with known or suspected PAD and to compare the performance in terms of vessel-to-background contrast (VBC), signal-to-noise ratio (SNR), and subjective image quality to conventional subtraction MRA.

**Methods:** Ten patients [mean age 69 years  $\pm$  12 standard deviation (SD)] with known or suspected PAD were examined on a clinical 3T scanner (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands) at three table positions using subtractionless and subtraction first-pass peripheral MRA. Two readers rated image quality on a four-point scale. Interobserver agreement was expressed in quadratic weighted  $\kappa$  values. VBC was assessed with a semi-automated process and SNR was compared in a healthy volunteer.

**Results:** Subjective image quality was significantly better with the subtractionless method overall (mean image quality for mDixon imaging:  $2.88 \pm 0.32$  SD vs. for subtraction imaging:  $2.57 \pm 0.48$  SD;  $P < 0.001$ ) and per table position (abdominal position:  $2.88 \pm 0.32$  vs.  $2.57 \pm 0.48$  SD;  $P < 0.001$ ); upper leg position:  $(2.97 \pm 0.15$  SD vs.  $2.68 \pm 0.37$  SD;  $P < 0.001$ ); lower leg position:  $2.60 \pm 0.50$  SD vs.  $2.13 \pm 0.60$  SD;  $P < 0.001$ ). Vessel-to-background contrast increased by 22% with the subtractionless

method overall (mean VBC for mDixon imaging:  $23.16 \pm 8.4$  SD vs. for subtraction imaging:  $19.00 \pm 8.1$  SD; factor 1.22,  $P < 0.001$ ). SNR was 82% higher with the subtractionless method (overall SNR gain 1.82;  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated the feasibility and robustness of subtractionless first-pass peripheral MRA at 3T in patients with known or suspected PAD using a three-positions stepping table approach with a single dose of contrast agent. It showed increased image quality compared to the conventional subtraction method and superior performance in terms of SNR and vessel-to-background contrast.

**Keywords:** magnetic resonance angiography, peripheral artery disease, 3 Tesla, modified Dixon (mDixon), image quality, signal-to-noise ratio, vessel-to-background contrast, fat suppression MRI

## INTRODUCTION

Contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) is a well-established, highly trusted imaging technique for the non-invasive assessment of peripheral artery disease (PAD) (1–3). It involves corresponding 3D acquisitions before and during the initial arterial passage of a contrast agent to suppress background signal by subtraction, typically at three or four table positions to cover the vascular tree from the infrarenal aorta down to the feet (4, 5).

This stepping table subtraction method is available for clinical use from all major vendors of MR systems but suffers from several intrinsic drawbacks. First, a subtraction for background suppression is prone to misregistration artifacts resulting from patient movement, including involuntary (such as peristaltic) motion (6). Furthermore, a subtraction is intrinsically associated with a decrease in signal-to-noise ratio (SNR) by a factor of  $\sqrt{2}$  because of unfavorable noise propagation (7).

Recently, a clinical study employing a subtractionless method was performed at 1.5T in patients with suspected PAD (8), which involves a modified Dixon (mDixon) sequence with a multigradient echo acquisition and a relatively flexible choice of echo times (TEs) (9). This method uses reconstructed water-only images to reduce background signal which originates predominantly from lipid signals. Advantages of the subtractionless method over the subtraction method were shown in terms of SNR and vessel-to-background contrast (VBC), robustness to motion, and scan time, in both theory and practice (8).

Due to the large chemical shift between water and lipids at 3T, a better selection of echo times that allows for both short scan times and efficient water-fat separation is possible. In theory, this may yield a further improvement in SNR, as the reconstruction of water-only images uses data from two independent echoes in an approximately optimal fashion.

**Abbreviations:** CE-MRA, Contrast-enhanced magnetic resonance angiography; PAD, Peripheral artery disease; mDixon, modified Dixon; MR, Magnetic resonance; MRA, Magnetic resonance angiography; SNR, Signal-to-noise ratio; VBC, Vessel-to-background contrast; T, Tesla; TE, Echo time; TR, Repetition time; ROI, Region of interest;  $\Delta f_f$ , Offset of resonance frequency of fat relative to water; FOV, Field of view; RF, Radiofrequency; SENSE, Sensitivity encoding; MIP, Maximum intensity projection.

The depiction of the vessel lumen against the background is key in all CE-MRA variants. However, a manual evaluation of VBC based on user-defined regions-of-interest (ROIs) in angiograms is very cumbersome and, to some extent, user-dependent. In order to simplify the workflow and reduce user dependence, a tool for semi-automated VBC analysis was developed and employed.

The purpose of this work was hence to investigate the feasibility of subtractionless first-pass peripheral MRA at 3T in patients with known or suspected PAD using a three-positions stepping table approach with a single dose of contrast agent and to evaluate the performance in terms of SNR and VBC, as well as subjective image quality, compared to the conventional subtraction method.

## METHODS AND MATERIALS

### Theory

The resulting SNR in a subtraction image is given by

$$SNR_S = \frac{S_2 - S_1}{\sqrt{2}\sigma}$$

where  $S_1$  and  $S_2$  are the signal and  $\sigma$  is the standard deviation of the noise in the pre- and post-contrast images, respectively. Since the noise in the pre- and post-contrast images is uncorrelated, the standard deviation of the noise simply scales with the square root of two in the subtraction image. However, unlike in averaging, the signal does not double. At best, the signal in the vasculature in the pre-contrast image is negligible due to the long T1 of unenhanced blood and the short TR and high flip angle employed, leading to strong signal saturation. In an exemplary measurement in the abdominal aorta the pre-contrast signal intensity was below 10% of the post-contrast signal intensity and was therefore considered negligible. Consequently, the subtraction decreases the SNR by at least the square root of two, or more if the pre-contrast signal intensity is significant, or if a complex subtraction is employed and the signal phases of the pre- and post-contrast images interact in an unfavorable fashion.

In contrast, the gain in SNR in a water-only image reconstructed with a subtractionless method involving two post-contrast acquisitions at different echo times  $TE_1$  and  $TE_2$  is

**TABLE 1** | Echo times per anatomical location and respective SNR gains by the water-fat separation (SNR) and by eliminating the subtraction (Total SNR).

Anatomical location	TE1/TE2 (ms)	SNR	Total SNR
Abdominal position	1.48/2.84	1.38	1.95
Upper leg position	1.51/2.83	1.39	1.97
Lower leg position	1.58/2.88	1.40	1.98

TE1/TE2, Echo times in millisecond; SNR, Signal-to-noise ratio by separation; Total SNR, total gain in signal-to-noise ratio compared with subtraction method.

given by

$$SNR_D = \frac{S}{\sigma} \sqrt{1 - \cos(2\pi \Delta TE \Delta f_F)}$$

where  $\Delta TE = TE_2 - TE_1$  denotes the echo spacing and  $\Delta f_F$  denotes the offset of the resonance frequency of fat relative to water, which is  $\sim -421.5$  Hz at 3T, and  $S$  denotes a representative signal in the post-contrast images (9). Depending on the chosen  $\Delta TE$ , the SNR may increase at most by the square root of two. In terms of SNR, this renders the behavior of the water-fat separation comparable to that of averaging. Noteworthy, the noise propagation in the water-fat separation is, in the present application, much more favorable at 3T than at 1.5T, as typical echo times spacings, which are mostly defined by the desired resolution and available gradient performance, are close to the optimum of  $1/(2 * \Delta f_F)$ , yielding an SNR increase approximately equal to the square root of two.

Overall, the achievable gain in SNR using a subtractionless mDixon reconstruction instead of a conventional subtraction reconstruction amounts to a factor of 2. This factor is composed of a  $\sqrt{2}$  gain by omitting the subtraction and a  $\sqrt{2}$  gain by the water-fat separation and an appropriate choice of echo times. The theoretical SNR gains obtained for each table position with the employed sequence parameters are summarized in Table 1.

### MR Sequence and Patient Cohort

Ten patients with known or suspected PAD and clinically indicated MRA were examined on a clinical 3T scanner (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Netherlands). Exclusion criteria included common contraindications for magnetic resonance angiography as well as refusal or inability of the patients to get through the examination. During and after injection of 10 ml Gadovist (Bayer Healthcare, Berlin, Germany) at 0.5 ml/s, contrast-enhanced images were acquired successively at three table positions, each with a field of view (FOV) of  $430 \times 400\text{--}450 \times 180\text{--}200$  mm<sup>3</sup>, using a 3D T1-weighted spoiled dual-gradient-echo sequence with a TE1/TE2/TR of 1.5–1.6/2.8–2.9/4.4–4.7 ms. The measured spatial resolution increased from  $1.3 \times 1.3 \times 17$  mm<sup>3</sup> at the first, abdominal position to  $1.0 \times 1.0 \times 1.5$  mm<sup>3</sup> at the third, lower leg position. Scan times ranged from 17 s for the first position to 23 s for the third position, with an up to 8-fold acceleration by SENSE and a partial Fourier factor of 0.7. RF shimming was performed individually at each position. A direct comparison between the subtraction and subtractionless methods was enabled by additionally collecting

corresponding non-contrast-enhanced images before injection using the same sequence.

Water images were reconstructed from the contrast-enhanced images using mDixon with a multi-peak spectral model of fat (9) and subtraction images were generated from the first gradient-echo (TE<sub>1</sub>) images before and after contrast administration. For visualization, coronal MIPs were calculated for each position and were stitched together to reach a virtual FOV of 1,210 mm in FH direction. One healthy volunteer was additionally examined without administration of contrast agent or radiofrequency pulses for SNR analysis.

All image acquisition was part of routine clinical practice. Conduct and reporting of this study were carried out in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2013. The studies involving human participants were reviewed and approved by the ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin. Both the institutional data protection office and the local ethics committee waived the need for informed consent and provided permission to analyse the anonymized images obtained with the imaging protocol as described below.

### Image Quality Analysis

We prespecified 23 clinically relevant vessel segments that were assessed with regard to image quality by two cardiologists (3 and 6 years of experience, respectively), each blinded to the rating of the other. Segments were rated based on a four-point scale: 0 = not evaluable, no arteries visible (non-diagnostic); 1 = poor to moderate quality, not all arterial segments evaluable due to noise, heterogeneous vascular enhancement or poor fat suppression (partly non-diagnostic); 2 = acceptable quality but some noise or heterogeneous signal, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes; 3 = good quality, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes without artifacts.

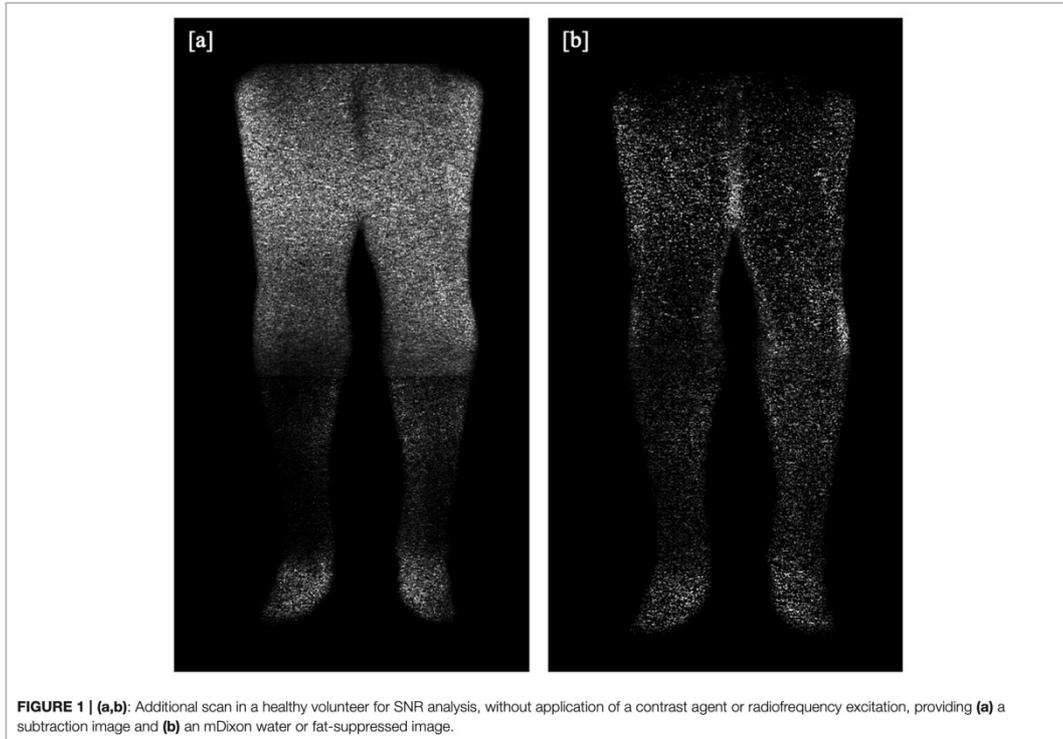
### Vessel-to-Background Contrast Analysis

The volumetric data was reformatted into the axial view, and cylindrical regions of interest (ROIs) centered on the main vessels were manually defined in the mDixon images and labeled according to the respective vessel segment. For each of the 23 vessel segments, 3 different ROIs were evaluated resulting in a total of 69 ROIs per patient and a total of 690 ROIs. The ROIs were copied across to the corresponding subtraction images without modification.

In order to simplify the workflow and reduce user dependence, an automated algorithm to derive the VBC from each ROI was employed, where the VBC was defined as:

$$VBC = \frac{\text{mean}_{\text{vessel}} - \text{mean}_{\text{background}}}{\sigma_{\text{background}}}$$

The algorithm segmented each ROI in the mDixon images into vessel and background by first searching for the 10 most intense local maxima, where the maxima were sorted by distance to the ROI isocenter and the innermost maximum was identified as a seed point for the vessel. The vessel lumen was then determined and grouped using a flood fill algorithm. From the



**FIGURE 1 | (a,b):** Additional scan in a healthy volunteer for SNR analysis, without application of a contrast agent or radiofrequency excitation, providing (a) a subtraction image and (b) an mDixon water or fat-suppressed image.

remaining voxels, vessel branches, and other hyperintense areas were removed in order to approximate the background. The resulting segmentation was identically applied to the mDixon and the subtraction images.

### Signal-to-Noise Ratio Analysis

As described in previous studies (8), a numerical analysis of the SNR based on the actual angiograms is difficult, user-dependent, and strongly depends on the measurement location, especially in images produced with a parallel imaging reconstruction (10). We assumed that the intravascular signal intensity of post-contrast images does not differ between the mDixon and the subtraction method (8) and that the signal of pre-contrast images is negligible. Therefore, the gain in SNR was estimated based on an additional scan in a healthy adult volunteer, in which typical CE-MRA sequence parameters were employed, except that the radiofrequency excitation was disabled, and no contrast agent was administered in order to obtain noise-only images (11). As shown in **Figures 1a,b**, the noise level is highly dependent on location and other sequence parameters (e.g., spatial resolution and acceleration factor of the respective imaging position). We measured the SD of noise using the exact same ROIs as in one of the patients to evaluate the relative SNR gain at typical vessel segment locations. We then calculated mean SD for each method

and the relative SNR gain which corresponds to the ratio of standard deviations in the noise-only images was determined over all locations.

### Statistical Analysis

Values were tested for normal distribution using Shapiro–Wilk test. Normally distributed values such as VBC, SNR, and image quality scores are reported as means  $\pm$  standard deviation and Student's *t*-test was used to compare means. Non-normally distributed variables are reported as median  $\pm$  interquartile range and compared using Mann–Whitney *U*-test. Agreement regarding image quality analysis was expressed in quadratic weighted kappa values ( $\kappa$ ) (12). A  $\kappa$ -value of 0 indicated poor agreement; 0.01–0.20 slight agreement; 0.21–0.40 fair agreement; 0.41–0.60 moderate agreement; 0.61–0.80 good agreement; 0.81–1.0 excellent agreement. Significance was assumed at *P*-values smaller than 0.05. All statistical analyses were performed using SPSS 27.0 (IBM, New York, NY, USA).

## RESULTS

### Image Quality and Feasibility

All 10 patients (4 female, 6 male) were successfully scanned. Median patient age was 69 years (interquartile range 68–74

**TABLE 2** | Subjective image quality for the mDixon and subtraction methods averaged for both readers.

Anatomical location	Imaging method	Mean score $\pm$ SD	P-value
Total	mDixon	2.88 $\pm$ 0.32	
	Subtraction	2.57 $\pm$ 0.48	<0.001
Abdominal position	mDixon	2.99 $\pm$ 0.08	
	Subtraction	2.75 $\pm$ 0.28	<0.001
Upper leg position	mDixon	2.97 $\pm$ 0.15	
	Subtraction	2.68 $\pm$ 0.37	<0.001
Lower leg position	mDixon	2.60 $\pm$ 0.50	
	Subtraction	2.13 $\pm$ 0.60	<0.001

SD, Standard deviation; Score: 0, not evaluable, no arteries visible (non-diagnostic); 1, poor to moderate quality, not all arterial segments evaluable due to noise, heterogeneous vascular enhancement or poor fat suppression (partly non-diagnostic); 2, acceptable quality but some noise or heterogeneous signal, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes; 3, good quality, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes without artifacts.

years), mean body mass index was  $29.0 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup>, resulting in a mean contrast agent dose of  $0.123 \pm 0.013$  mmol/kg per patient. The overall mean image quality score  $\pm$  standard deviation was  $2.88 \pm 0.32$  for the mDixon method and  $2.57 \pm 0.48$  for the subtraction method ( $P < 0.001$ ). The mean image quality score was significantly worse in the lower leg position compared with the abdominal and upper leg position for both methods ( $P < 0.001$ ). Throughout all table positions, the mean image quality score was significantly better with the mDixon method than with the subtraction method (Table 2).

For the subtraction method, one reader rated 7 of 230 vessel segments (3.04%) to be partly (five segments) or completely (two segments) non-diagnostic, the other reader rated 10 vessel segments to be partly non-diagnostic (4.35%). Noticeably, of the 14 segments that were rated with a score of 1 or 0 by at least one reader, only 3 segments were deemed partly or completely non-diagnostic by both readers.

For the mDixon method, one reader considered all vessel segments evaluable for diagnostic purpose, whereas the other reader rated three vessel segments to be non-diagnostic (1.3%). Non-diagnostic vessel segments were predominantly found in the lower leg table position, mostly due to misregistration artifacts (see Figures 2, 3) and excessive background noise in the subtracted images. A total of nine vessels were rated as stenotic or occluded in subtraction images, but as patent in corresponding mDixon images, eight of which were in the lower leg position and one in the upper leg position. An example is shown in Figure 3.

Overall, interobserver agreement with regard to subjective image quality showed moderate agreement with a  $\kappa$  value of 0.534 and an acceptable reliability with a Cronbach's alpha of 0.704 (13). On a per table position analysis, agreement for the mDixon method was good for both the upper leg position and the lower leg position with kappa values of 0.66 and 0.72, respectively. Mean image quality and interrater agreement for all table positions is presented in detail in Table 3a. Both raters showed very high agreement for the abdominal position images

obtained by the mDixon method; however, the resulting kappa value was very low, possibly due to high congruence of the two ratings (14). Actual ratings are presented in Table 3b. For the subtraction method, interobserver agreement was considerably lower, with an actual disagreement embodied by a negative kappa value for the abdominal position (Table 3c).

### Vessel-to-Background Analysis

ROI placement was feasible in all prespecified vessel segments. Segmentation into vessel and background was successfully carried out in all ROIs. An example of this segmentation is shown in Figures 4a–d. Overall mean VBC was significantly better in mDixon images ( $23.16 \pm 8.4$  SD in mDixon images vs.  $19.00 \pm 8.14$  SD in subtraction images;  $P < 0.001$ ), resulting in a gain of 22% compared with subtraction images.

The values for VBC were heterogeneous between patients and table positions, with the best results in the upper leg position, followed by the abdominal position (Table 4). The gain of vessel-to-background contrast was highest in the upper leg position, amounting to 39%. For the lower leg position both methods showed the least VBC with near identical values for both the mDixon and the conventional subtraction method ( $p = 0.91$ ).

### Signal-to-Noise Ratio Analysis

Mean gain in signal-to-noise ratio was 1.82 or 82% in the mDixon images as compared to the subtracted images. It was highest in the upper leg position (2.07) and gradually less pronounced in the lower leg position (1.95) and the abdominal position (1.57). Detailed results are summarized in Table 5.

## DISCUSSION

Contrast-enhanced magnetic resonance angiography with a single dose of contrast agent using the two-point modified Dixon method is feasible at 3T and reliably provides good image quality in patients with known or suspected peripheral artery disease. We did not encounter disturbing field inhomogeneity or water-fat swapping artifacts despite the relative closeness of the TEs to in- and out-of-phase echo times at 3T (15). This potential gain of image quality with the mDixon method over the conventional subtraction method might be further appreciated when acquisition time is taken into account. Since there is no need for acquiring pre-contrast images per position anymore, examination length can be reduced significantly in comparison to subtraction imaging, which additionally renders the mDixon method less prone to motion artifacts.

Subjective image quality was high in our study, regardless of method, table positions, or reader. However, we found that uniformly, independent of reader or anatomical position, image quality ratings were higher with the mDixon method. A prominent advantage of the mDixon method in this regard is its elimination of misregistration artifacts. Depending on the reader, seven or ten vessel segments were considered non-diagnostic in the subtraction method in the lower leg position, but of sufficient image quality to allow stenosis assessment in the mDixon method (Figure 5). We encountered this phenomenon in subtraction



images both in the upper and the lower leg position, where it was mostly due to patient movement, as well as in the abdominal position, where the motility of the internal organs reduced image quality. Nine vessels were judged to be occluded or stenotic when looking at subtraction images, but clearly patent in the mDixon images. This was likely due to artifacts in the subtraction images or to low VBC caused by noisy subtraction images. Similarly, we believe to see an overall gain in subjective image quality compared to the subtraction methods due to a better depiction of small vessels and to a residual depiction of background structures

(such as anatomical landmarks) without being able to objectively measure this.

In accordance with the visually assessed image quality improvement with the mDixon method, our study showed an increase in VBC of 22% and in SNR of 82% compared to the conventional subtraction method. The measured SNR gain is in good agreement with the predicted values at the selected echo times. Semi-automated VBC evaluation was successfully carried out in all patients. We substantially reduced the expenditure and complexity of defining the true background signal surrounding



a vessel by automatically eliminating adjacent vessels and other local signal intensive structures. The fact that we could not show a significant improvement for vessel-to-background contrast in the lower leg position is somewhat contradictory, given the respective improvements in subjective image quality and signal-to-noise ratio. This may in part be attributed to an increased contrast accumulation in the background tissue at the late acquisition stage in the lower leg, which generally renders the calculation of a true background signal difficult. While some, including the authors of this study, consider an elevated background signal as an advantage, because the visibility of anatomical landmarks is

preserved, it may hamper the acceptance of the subtractionless approach by others. Advanced post-processing algorithms were presented (16) that permit tailoring the extent of background signal remaining in the MIPs, especially in the legs and the pelvis, to individual preferences.

In our work, the overall gain in SNR was 1.82, thus reasonably close to the theoretically possible values as described in the methods section, which supports the hypothesis that at 3T, the noise propagation in the water-fat separation in the present application is even more favorable than at 1.5T. For the desired resolution, the available gradient performance, and the

**TABLE 3a** | Subjective image quality per anatomical location and observer.

	Anatomical location					
	Abdominal position		Upper leg position		Lower leg position	
	Rater 1	Rater 2	Rater 1	Rater 2	Rater 1	Rater 2
mDixon (mean ± SD)	2.98 ± 0.13	2.99 ± 0.09	2.96 ± 0.19	2.98 ± 0.14	2.53 ± 0.60	2.67 ± 0.48
K-value					0.66	0.72
Subtraction (mean ± SD)	2.88 ± 0.32	2.63 ± 0.49	2.81 ± 0.40	2.56 ± 0.50	2.20 ± 0.71	2.05 ± 0.65
K-value			0.09		0.30	0.55
P-value	0.002	<0.001	0.014	<0.001	0.006	<0.001

Quadratic weighted K-values represent inter-rater reliability, p-values are given for differences in image quality between the mDixon and subtraction methods. SD, Standard deviation; K-value: weighted (quadratic) Cohen's kappa; \*Calculation of a plausible kappa value is not possible due to extreme margins caused by extreme agreement. The calculated kappa values for the abdominal position are negative and shown in **Tables 3b,c** together with actual ratings by both raters.

**TABLE 3b,c** | Subjective image quality scores as given by both raters for mDixon images (3b) and subtraction images (3c) of the abdominal position.**Table 3b**

K-value = -0.011	Score rater 1 (n=)		
		2	3
Score rater 2 (n=)	2	0	2
	3	1	115

**Table 3c**

K-value = -0.093	Score rater 1 (n=)		
		2	3
Score rater 2 (n=)	2	3	11
	3	41	63

Extreme agreement is shown for the mDixon method with only 3 vessels rated differently (2.54%) in **3b**. The calculated K-value is negative, however, thus falsely indicating disagreement. This is possibly due to the extreme skewness of the data, resulting in a very low expected disagreement. On the contrary, as shown in **3c**, there is actual disagreement in images obtained with the subtraction method, as correctly identified by a negative kappa value. K-value: weighted (quadratic) Cohen's Kappa; 0, not evaluable, no arteries visible (non-diagnostic); 1, poor to moderate quality, not all arterial segments evaluable due to noise, heterogeneous vascular enhancement or poor fat suppression (partly non-diagnostic); 2, acceptable quality but some noise or heterogeneous signal, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes; 3, good quality, all arterial segments evaluable for diagnostic purposes without artifacts.

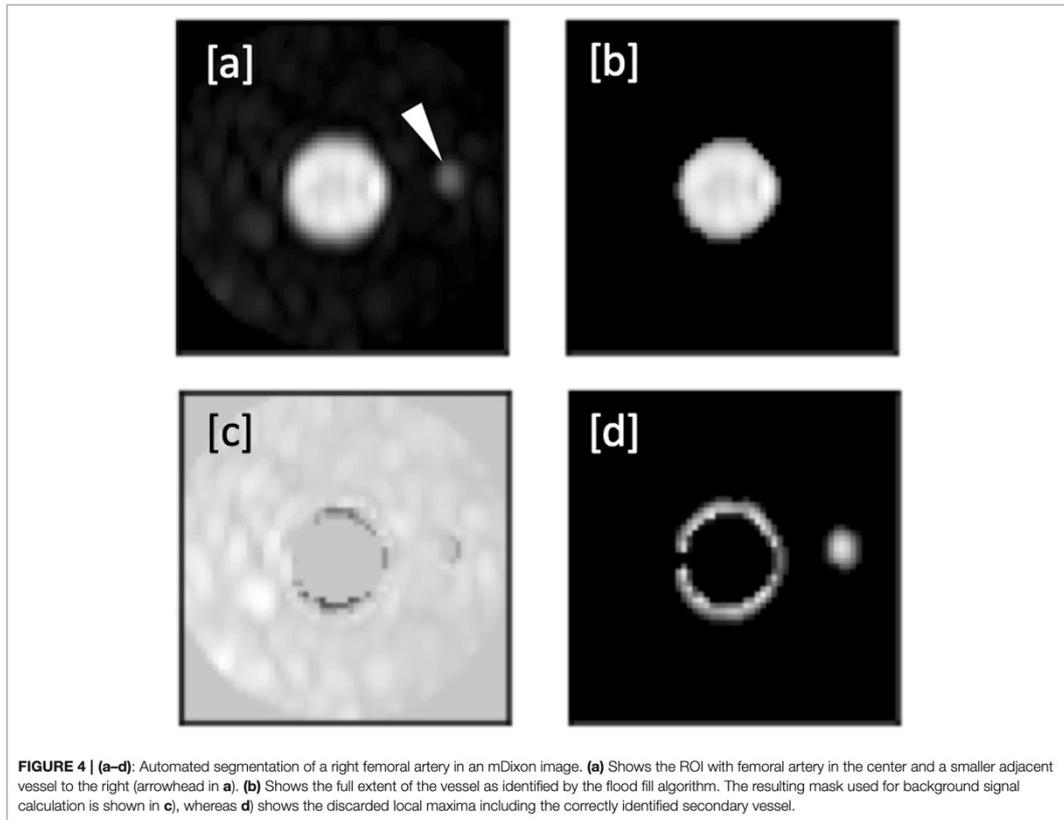
predominant importance of speed, the resulting echo spacing of ~1.2–1.4 ms is much closer to the, from an SNR perspective, optimal  $1/(2 * \Delta f_T)$  at 3T than at 1.5T.

Our study is focussed on a direct comparison between subtraction and mDixon angiography, where acquisition times and spatial resolution were very similar to those obtained in prior studies at 1.5T (8). However, the observed gain in SNR may translate into improved spatial resolution, or increased scan acceleration factors and reduced acquisition time per station to reduce venous contamination, which merits further investigation.

The feasibility of single-dose contrast-enhanced magnetic resonance imaging for peripheral arteries has been shown before, as well as the feasibility of using the mDixon method at 1.5 T to achieve substantial improvements in image quality, VBC and SNR (8). We successfully transferred this approach to 3T with better overall image quality and interrater agreement for the mDixon method and conducted a visual and quantitative assessment of SNR, VBC and image quality in comparison to conventional subtraction angiography.

Semi-automated processes to define the extents of vessels and to derive VBC have been described before for magnetic resonance angiography (17), but to our knowledge this is the first time that such a method is successfully employed in peripheral artery magnetic resonance angiography. It allows for an analysis of large numbers of segments and subjects, improving the confidence of the results. In the present work, a total number of 690 segments have been analyzed, where at least 2 ROIs per segment are required for a conventional analysis of VBC, which would render a manual evaluation cumbersome and prone to errors.

Our study has several limitations. First of all, we did not compare the images to the gold standard digital subtraction angiography and no invasive measurement of stenosis severity was employed. Our reference method, CE-MRA, has however been proven to be a reliable imaging method with a high diagnostic accuracy for peripheral artery disease detection (3, 18, 19). To ultimately assess diagnostic accuracy of the subtractionless modified Dixon method, a direct comparison to an independent method such as invasive angiography or digital subtraction angiography would be preferable. Secondly, our protocol stipulated an identical dose of contrast agent for all patients, regardless of weight, or height. Thus, we cannot generalize our findings for weight-adjusted imaging protocols. An important limitation of our semi-automated vessel-to-background analysis consists of the manual setting of ROIs, as this allows for interobserver variability. However, in direct comparison to an entirely manual approach, our method might reduce variability. Further research is necessary to fully



**FIGURE 4 | (a–d):** Automated segmentation of a right femoral artery in an mDixon image. **(a)** Shows the ROI with femoral artery in the center and a smaller adjacent vessel to the right (arrowhead in **a**). **(b)** Shows the full extent of the vessel as identified by the flood fill algorithm. The resulting mask used for background signal calculation is shown in **c**, whereas **d** shows the discarded local maxima including the correctly identified secondary vessel.

**TABLE 4 |** Mean vessel to background contrast total and per anatomical location.

	Total	Anatomical location		
		Abdominal position	Upper leg position	Lower leg position
mDixon (mean $\pm$ SD)	23.16 $\pm$ 8.4	23.69 $\pm$ 6.8	31.33 $\pm$ 6.3	15.60 $\pm$ 4.2
Subtraction (mean $\pm$ SD)	19.00 $\pm$ 8.1	18.98 $\pm$ 8.5	22.60 $\pm$ 4.3	15.56 $\pm$ 4.4
Factor	1.22	1.25	1.39	1.00
P-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.91

SD, Standard deviation; Factor, Mean gain in vessel to background contrast with mDixon as compared to the subtraction method.

**TABLE 5 |** Noise and mean SNR gain by the mDixon method as compared with the conventional subtraction method.

	Total	Anatomical location		
		Abdominal position	Upper leg position	Lower leg position
mDixon (mean $\pm$ SD)	102.81 $\pm$ 30.33	81.56 $\pm$ 17.3	129.69 $\pm$ 22.81	130.95 $\pm$ 17.03
Subtraction (mean $\pm$ SD)	187.11 $\pm$ 76.21	127.78 $\pm$ 27.41	253.72 $\pm$ 43.96	271.26 $\pm$ 39.98
Factor	1.82	1.57	2.07	1.95
P-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.091

SD, Standard deviation; Factor, Mean gain in signal to noise ratio with the mDixon method as compared to the subtraction method.

assess its value for clinical routine. We did not measure direct SNR values and instead derived the gain in SNR with the mDixon over the subtraction method from an additional scan in a healthy volunteer. Given the multitude of approaches to

measure SNR and their respective intrinsic drawbacks, we argue that by our indirect method we avoid common pitfalls in SNR calculation (10). Lastly our patient cohort comprises only 10 patients. Despite our success to show a statistically significant



**FIGURE 5 |** Detail of angulated coronal maximum intensity projections obtained by the subtraction method (a) and the subtractionless mDixon method (b). Extensive misregistration artifacts (M) can be seen in the subtraction image as compared to the mDixon image, possibly due to movement of the patient. Note the better depiction of the distal arteries of the lower leg in the mDixon method. The posterior tibial artery is clearly patent, albeit stenotic, whereas it was rated inconclusive regarding occlusion in the subtraction image due to limited image quality (arrowheads).

improvement in image quality, further studies with larger patient samples are needed.

In conclusion, this study demonstrated the feasibility of subtractionless first-pass peripheral MRA at 3T in patients with known or suspected PAD using a three-positions

stepping table approach with a single dose of contrast agent and conducted a comprehensive comparison with conventional subtraction angiography. Our results indicate that the predicted increase in SNR for the given echo time selection at 3T, as well as its robustness against

motion artifacts translates well into improved image quality in clinical practice.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## REFERENCES

- Mathew RC, Kramer CM. Recent advances in magnetic resonance imaging for peripheral artery disease. *Vasc Med Lond Engl*. (2018) 23:143–52. doi: 10.1177/1358863X18754694
- Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelsehoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology*. (2000) 217:105–14. doi: 10.1148/radiology.217.1.r00c11105
- Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. (2010) 153:325–34. doi: 10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00007
- Ho KY, Leiner T, de Haan MW, Kessels AG, Kitslaar PJ, van Engelsehoven JM. Peripheral vascular tree stenoses: evaluation with moving-bed infusion-tracking MR angiography. *Radiology*. (1998) 206:683–92. doi: 10.1148/radiology.206.3.9494486
- Meaney JFM, Ridgway JP, Chakraverty S, Robertson I, Kessel D, Radjenovic A, et al. Stepping-Table Gadolinium-enhanced Digital Subtraction MR Angiography of the Aorta and Lower Extremity Arteries: Preliminary Experience. *Radiology*. (1999) 211:59–67. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap1859
- Welman CJ, Harrison C, Low RS. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the peripheral arteries: technique, tips, pitfalls and problems. *J Med Imaging Radiat Oncol*. (2013) 57:125–40. doi: 10.1111/1754-9485.12027
- Stinson EG, Trzasko JD, Weavers PT, Riederer SJ. Dixon-type and subtraction-type contrast-enhanced magnetic resonance angiography: a theoretical and experimental comparison of SNR and CNR. *Magn Reson Med*. (2015) 74:81–92. doi: 10.1002/mrm.25374
- Leiner T, Habets J, Versluis B, Geerts L, Alberts E, Blanken N, et al. Subtractionless first-pass single contrast medium dose peripheral MR angiography using two-point Dixon fat suppression. *Eur Radiol*. (2013) 23:2228–35. doi: 10.1007/s00330-013-2833-y
- Eggers H, Brendel B, Duijndam A, Herigault G. Dual-echo Dixon imaging with flexible choice of echo times. *Magn Reson Med*. (2011) 65:96–107. doi: 10.1002/mrm.22578
- Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging*. (2007) 26:375–85. doi: 10.1002/jmri.20969
- Sergunova KA, Akhmad ES, Potrakhov NN. A method for evaluating the signal-to-noise ratio in magnetic resonance images. *Biomed Eng*. (2019) 53:207–10. doi: 10.1007/s10527-019-09910-3
- Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. (1968) 70:213–20. doi: 10.1037/h0026256
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. (1951) 16:297–334. doi: 10.1007/BF02310555
- Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa: I. the problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. (1990) 43:543–9. doi: 10.1016/0895-4356(90)90158-L
- Eggers H, Börmert P. Chemical shift encoding-based water-fat separation methods. *J Magn Reson Imaging*. (2014) 40:251–68. doi: 10.1002/jmri.24568
- Eggers H, Leiner T. Adjustable suppression of water signal in the background in subtractionless first-pass peripheral angiography with dual-echo Dixon imaging. In: *Proceedings of the 21st Annual Meeting of ISMRM*. Salt Lake City, UT (2013). p. 1346.
- Merx MAG, Bescós JO, Geerts L, Bosboom EMH, Vosse FN van de, Breeuwer M. Accuracy and precision of vessel area assessment: manual versus automatic lumen delineation based on full-width at half-maximum. *J Magn Reson Imaging*. (2012) 36:1186–93. doi: 10.1002/jmri.23752
- Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. (2007) 334:1257. doi: 10.1136/bmj.39217.473275.55
- Burbelko M, Augsten M, Kalinowski MO, Heverhagen JT. Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease. *J Magn Reson Imaging JMRI*. (2013) 37:1427–35. doi: 10.1002/jmri.23944

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

HE, BS, MK, and SK conceived and planned the image acquisition. KW, CS, and MN performed the measurements. SK, PS, and BP were involved in planning and supervised the work. KW and SK processed the experimental data, performed the analysis, drafted the manuscript, and designed the figures. HE and MK implemented and optimized the modified Dixon MRA technique. CS implemented the algorithms for semiautomated calculations. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the technicians Corinna Else, Gudrun Grosser, and Janina Dentzer for their work on this study.

**Conflict of Interest:** HE was employed by the company Philips Research, Hamburg, Germany. CS and BS were employed by the company Philips Healthcare, Hamburg, Germany. MK was employed by the company Philips Healthcare, Best, Netherlands.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Weiss, Eggers, Stehning, Kouwenhoven, Nassar, Pieske, Stawowy, Schmackenburg and Kelle. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **Lebenslauf**

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



## Komplette Publikationsliste

**Weiss KJ**, Eggers H, Stehning C, Kouwenhoven M, Nassar M, Pieske B, Stawowy P, Schnackenburg B, Kelle S. Feasibility and Robustness of 3T Magnetic Resonance Angiography Using Modified Dixon Fat Suppression in Patients With Known or Suspected Peripheral Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* 2020; **7**:549392.

Schöppenthau D, **Weiß KJ**, Estepa-Martinez M, Hommel M, Miera O, Schoenrath F, Hübler S, Obermeier M, Pieske B, Stawowy P. Preventing SARS-CoV-2 In-Hospital Infections in Cardiovascular Patients and Medical Staff: An Observational Study From the German Heart Center Berlin. *Front Med (Lausanne)* 2020; **7**:616648.

Tanacli R, Doeblin P, Götze C, Zieschang V, Faragli A, Stehning C, Korosoglou G, Erley J, **Weiss J**, Berger A, Pröpper F, Steinbeis F, Kühne T, Seidel F, Geisel D, Cannon Walter-Rittel T, Stawowy P, Witzernath M, Klingel K, Van Linthout S, Pieske B, Tschöpe C, Kelle S. COVID-19 vs. Classical Myocarditis Associated Myocardial Injury Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance and Endomyocardial Biopsy. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**:737257.

**Weiss KJ**, Nasser SB, Bigvava T, Doltra A, Schnackenburg B, Berger A, Anker MS, Stehning C, Doeblin P, Abdelmeguid M, Talat M, Gebker R, E-Naggar W, Pieske B, Kelle S. Long-term prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *ESC Heart Fail* 2021. doi:10.1002/ehf2.13736.

## **Danksagung**

Ich danke Prof. Sebastian Kelle für die Heranführung an die Thematik, sowie ihm und Prof. Philipp Stawowy für die Betreuung, Ausbildung, Anleitung und die Unterstützung während der gesamten Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei Dr. Christian Stehning, sowie Dr. Holger Eggers für die geduldige, zuverlässige und teils kreative Unterstützung sehr bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein unendlicher Dank meiner Familie, insbesondere meiner Frau, deren Geduld und Unterstützung diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.