

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Optimierung und Evaluierung alternativer Methoden der Magnetresonanzangiographie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Gesine Knobloch

Eingereicht: Februar/2022
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. Max Seidensticker
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Thorsten Bley

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1 Einleitung	4
1.1 Rolle der Magnetresonanzangiographie (MRA) in der Medizin.....	4
1.2 Kontrastmittelbedingte Hürden	5
1.3 Artefaktbedingte Hürden	6
1.3.1 Lösungsansatz 1: Kontrastmittelfreie Sequenztechniken	8
1.3.2 Lösungsansatz 2: Gadoliniumfreie Kontrastmittel	11
1.3.3 Lösungsansatz 3: Sequenztechniken mit ultra-kurzer Echozeit	11
1.4 Zielsetzung.....	13
2 Eigene Arbeiten	14
2.1 Evaluierung kontrastmittelfreier MRA Sequenztechniken für die pAVK Diagnostik.....	14
2.1.1 Originalarbeit 1: Initiale Ergebnisse der QISS-MRA bei 3 Tesla.....	14
2.1.2 Originalarbeit 2: Vergleich der QISS-MRA zur digitalen Subtraktionsangiographie	23
2.1.3 Originalarbeit 3: Vergleich der QISS-MRA und FSE-MRA am Unterschenkel.....	35
2.1.4 Originalarbeit 4: Untersuchungszeiten und diagnostische Genauigkeit von QISS- und FSE-MRA für die gesamte Becken-Bein Etage.....	47
2.2 Optimierung und Evaluierung der UTE-MRA mit Blut-Pool Kontrastmitteln.....	58
2.2.1 Originalarbeit 5: Ferumoxylol verstärkte UTE-MRA für die pulmonale Diagnostik.....	59
2.2.2 Originalarbeit 6: Gadofosveset verstärkte UTE-MRA zur Darstellung von Cava-Filtern	72
3 Diskussion	85
3.1 Synopsis und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse.....	86
3.2 Klinische Signifikanz der vorgestellten Arbeiten	91
3.3 Limitationen	92
3.4 Ausblick	93
4 Zusammenfassung.....	95
5 Liste der eingebrachten Originalarbeiten.....	98
6 Literaturverzeichnis	99
7 Danksagung.....	109

Abkürzungen

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
ASL	Arterial Spin Labeling
bSSFP	Balanced Steady-State-Free-Precession
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
eGFR	Estimated (geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
EK	Europäische Kommission
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelbehörde
FDA	Food and Drug Administration, US-amerikanische Arzneimittelbehörde
FSE	Fast Spin-Echo, schnelle Spin-Echo
GBCA	Gadolinium-Based Contrast Agent, Gadolinium-basierte Kontrastmittel
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	Intravenös
KM	Kontrastmittel
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NATIVE SPACE	Non-contrast Angiography of Arteries and Veins Sampling Perfection with Application Optimized Contrast by using different flip angle Evolution
NSF	Nephrogenic Systemic Fibrosis, nephrogene systemische Fibrose
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
QISS	Quiescent Interval Single Shot
RF	Radiofrequenz
SAR	Specific Absorption Rate, spezifische Absorptionsrate
SNR	Signal-to-Noise Ratio, Signal zu Rausch Verhältnis
SOR	Standard Of Reference, Referenzstandard
SPIO	SuperParamagnetic Iron Oxide, superparamagnetisches Eisenoxid
T	Tesla
T1w, T2w	T1 gewichtet, T2 gewichtet
TE	Time to Echo, Echozeit
TOF	Time-Of-Flight
TR	Time to Repeat, Repetitionszeit
TRICKS	Time-Resolved Imaging of Contrast Kinetics
TSE	Turbo Spin-Echo
TWIST	Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories
USPIO	Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide, ultrakleines superparamagnetisches Eisenoxid
w	Weighting, Wichtung

1 Einleitung

1.1 Rolle der Magnetresonanzangiographie (MRA) in der Medizin

Die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie (KM-MRA) ist ein methodenreiches bildgebendes Verfahren zur nichtinvasiven Beurteilung von Gefäßen und Flussverhältnissen im Körper. Die KM-MRA bietet dabei im Gegensatz zur kontrastverstärkten computertomographischen Angiographie (KM-CTA) einen exzellenten Weichteilkontrast bei gleichzeitig hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, ganz ohne den Einsatz ionisierender Strahlung oder jodhaltiger Kontrastmittel. Durch diese Eigenschaften hat sich die KM-MRA seit Mitte der 1990iger Jahre [\[1\]](#) als attraktive Alternative zur KM-CTA etabliert, insbesondere bei jüngeren Patienten oder bei Unverträglichkeiten gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln. Der Indikationsbereich der KM-MRA umfasst zahlreiche vaskuläre Fragestellungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems: So zum Beispiel zur Diagnostik und Therapieplanung angeborener Herzfehler und sonstiger Gefäßmalformationen [\[2-4\]](#), arterieller Stenosen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) [\[5-7\]](#) oder auch zur Abklärung pulmonaler Embolien [\[8, 9\]](#) oder zentralvenöser Thromben [\[10-12\]](#).

Die für die konventionelle kontrastverstärkte Gradientenecho (GRE)-MRA üblicherweise verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (Englisch: GBCA; gadolinium-based contrast agent) sind die weltweit mit Abstand gebräuchlichste Klasse zugelassener Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT). Mehr als 450 Millionen Dosen dieser Präparate wurden seit der Markteinführung der ersten GBCAs gegen Ende der 1980er Jahre verabreicht [\[13\]](#). Der große Erfolg der GBCAs beruht dabei auf ihrer allgemein sehr guten Verträglichkeit bei gleichzeitig unverzichtbarem diagnostischen Wert [\[13\]](#).

Gadolinium (Gd) ist ein Metall mit paramagnetischen Eigenschaften. Aufgrund der toxischen Eigenschaften werden die Gd-Ionen eines GBCA in einer linearen oder makrozyklischen Molekülstruktur gebunden. Der kontrastverstärkende Effekt der GBCAs wird durch das zentrale Gadolinium (III) Ion im Chelatkomplex hervorgerufen. Treten angeregte Protonen im Magnetfeld in Interaktion mit dem Gd-Ion, führt dies zu einer Verkürzung ihrer longitudinalen Relaxationszeit. Diese Protonen werden dann in T1 gewichteten (w) MRT Aufnahmen signalreicher dargestellt als jene die nicht in Interaktion mit dem Gd-Ion standen. Aus den unterschiedlichen Relaxationszeiten der Protonen resultiert dann eine Verstärkung des Bildkontrastes in bestimmten Geweben.

Bis auf wenige Ausnahmen gehören die meisten GBCAs zur Gruppe der extrazellulären Kontrastmittel. Nach intravenöser (i.v.) Applikation diffundieren sie schnell vom Gefäßsystem in das Interstitium und werden anschließend renal ausgeschieden [14-16]. Dieser Vorgang führt zu einem raschen Signalabfall in den Gefäßen innerhalb weniger Minuten nach KM-Applikation [17]. Im Gegensatz zu den extrazellulären Kontrastmitteln zeichnen sich sogenannte „Blut-Pool“ Kontrastmittel durch eine deutlich längere Blut-Halbwertszeit (HWZ) aus. So hatte das seinerzeit einzige kommerziell erhältliche Blut-Pool GBCA, Gadofosveset trisodium (Ablavar, Lantheus, N. Billerica, MA) durch seine transiente Bindung an Albumin eine Verteilungs-HWZ von circa einer halben Stunde, bzw. eine Eliminierungs-HWZ von circa 16 Stunden [18]. Durch die lange intravaskuläre Zirkulation des Präparates ermöglichte es die Aufnahme von MRT Sequenzen mit langen Akquisitionszeiten bei gleichbleibend hohem Kontrast, im sogenannten „steady-state“. Gadofosveset wurde jedoch im Jahr 2016 aufgrund niedriger Verkaufszahlen vom Markt zurückgezogen.

1.2 Kontrastmittelbedingte Hürden

Nephrogene Systemische Fibrose

Der bedenkenlose Einsatz gadoliniumhaltiger Kontrastmittel änderte sich, als ab 2006 die Verabreichung der GBCAs mit einem neuen Krankheitsbild in Verbindung gebracht wurde: der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) [19, 20]. Diese seltene, jedoch potenziell tödlich endende fibrosierende Erkrankung der Haut und inneren Organe trat fast ausschließlich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min/1,73m²) auf, wobei das Risiko mit der kumulativen Gd-Dosis zu korrelieren schien [21, 22]. Als Reaktion auf die neuen Erkenntnisse verordnete die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2007 verpflichtende Warnhinweise in den Packungsbeilagen aller GBCAs für die Anwendung in Risiko-Patienten [23, 24]. Im Jahr 2010 definierte die Europäische Arzneimittelbehörde, EMA, NSF Risikoklassen für GBCAs. Darin wurden makrozyklische Präparate aufgrund ihrer höheren Stabilität mit dem geringsten Risiko zur Entwicklung einer NSF gekennzeichnet [25]. Die konsequente Umstellung der klinischen Anwendung der GBCAs unter Berücksichtigung der Risikoklassen führte in den Folgejahren zu einem nahezu vollständigen Verschwinden der NSF [26-28]. Derzeit wird das Risiko zur Entwicklung einer NSF durch die Verabreichung makrozyklischer GBCAs als sehr niedrig eingestuft und liegt in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Grad IV-V laut einer aktuellen Metaanalyse bei unter 0,07% [24].

Gadolinium im Gehirn und anderen Geweben

Nach dem Abklingen der NSF berichteten Kanda et al. im Jahr 2013 erstmals von einem möglichen Zusammenhang zwischen erhöhten Signalintensitäten in den tiefen zerebralen Kerngebieten in nativen T1w MRT Aufnahmen und der wiederholten Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel [29]. Die Ergebnisse einer weltweiten Publikationswelle der Folgejahre zeigten, dass die Signalerhöhungen nach wiederholter Gabe von mindestens 5-6 Standarddosen *linearer* GBCAs auftraten [30], unabhängig von der Nierenfunktion. Die weit überwiegende Zahl an Publikationen zur Untersuchung der GBCAs mit *makrozyklischer* Molekülstruktur zeigten diese Signalerhöhungen nicht [31-33]. Aus massenspektroskopischen post-mortem Untersuchungen ist mittlerweile bekannt, dass Gadolinium im Gehirn sowohl nach der Gabe linearer als auch makrozyklischer GBCAs nachweisbar ist. Die höchsten Gadolinium Konzentrationen fanden sich in Patienten, die die als weniger stabil geltenden linearen GBCAs erhalten hatten; die niedrigsten Konzentrationen nach der Gabe makrozyklischer Präparate [34]. Zudem konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass die Gd-Konzentrationen im Gehirn nach Applikation linearer GBCAs über einen Beobachtungszeitraum von 5-52 Wochen nahezu konstant bleiben. Hingegen ist für makrozyklische GBCAs eine kontinuierliche Abnahme nachweisbar [35, 36]. Obwohl die Ablagerungen bislang mit keinen klinischen Symptomen oder histopathologischen Veränderungen in Verbindung gebracht werden konnten [37, 38], untersagte die Europäische Kommission (EK) im Jahr 2017 vorsorglich den Einsatz einiger linearer GBCAs in der Europäischen Union. Hingegen beschlossen die Arzneimittelbehörden der USA, Kanada und Japan lediglich die Einführung ausführlicher Ergänzungen der Packungsbeilagen, unter grundsätzlicher Beibehaltung der positiven Nutzen-Risiko Bewertung aller GBCAs [30]. Erhöhte Gd-Konzentrationen in Zusammenhang mit GBCAs konnten zudem auch in Haut, Knochen und Leber nachgewiesen werden [39-42]. Während Ablagerungen in der Haut rote Plaques ähnlich zu denen der NSF verursachen können, so sind bislang keine klinischen Symptome durch Ablagerungen in Knochen und Leber bekannt [34].

1.3 Artefaktbedingte Hürden

Jenseits des Diskurses über Kontrastmittel bleibt die MRT ein physikalisch komplexes Verfahren und damit anfällig für eine Reihe von Interferenzen in der Bildrekonstruktion. Für MRA Untersuchungen sind dabei drei Arten von Bildartefakten besonders relevant: 1) Bolus Timing Artefakte, 2) Bewegungsartefakte und 3) Suszeptibilitätsartefakte.

Bolus Timing Artefakte

Für eine optimal kontrastierte MRA sollte die Ankunft des Kontrastmittelbolus im Zielgefäß exakt mit der für den Kontrast kodierenden zentralen K-Raum Auslese synchronisiert werden [17, 43]. Wird die Bildakquisition zu früh gestartet (und ist somit das K-Raum Zentrum erreicht bevor sich der KM-Bolus

vollständig im Zielgefäß befindet), so kann eine ungenügende Gefäßkontrastierung resultieren. Wird das K-Raum Zentrum hingegen im Moment des Einfließens – also im aufsteigenden Teil der KM-Bolus Kurve akquiriert, so kann die abrupte Kontraständerung während der Bildakquisition zu Ringartefakten in den Gefäßen führen (Synonyme aus dem Englischen: Gibbs ringing oder truncation artifact). Diese können unter Umständen als Embolien fehlinterpretiert werden [17, 44]. Wird die Aufnahme andererseits zu spät gestartet so besteht die Gefahr von Artefakten durch venöse Überlagerung, was ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der diagnostischen Beurteilbarkeit führen kann.

Bewegungsartefakte

Im Gegensatz zur CT ist die MRT aufgrund ihrer verhältnismäßig langen Bildakquisitionszeiten anfällig für Patientenbewegung. Die während der MR-Phasenkodierung bewegten Körperteile werden im K-Raum in falscher Lokalisation gespeichert [43]. Sie zeigen sich dann im rekonstruierten Bild häufig als signalreiche parallel verlaufende „Geister“ (Englisch: Ghosting) Artefakte in Phasenkodierrichtung. MRT Aufnahmen von Thorax und Abdomen sind naturgemäß besonders anfällig für atembedingte Bewegungsartefakte. Auch wenn thorakale oder abdominelle MRT Sequenzen meist unter Atemanhaltung akquiriert werden, sind artefaktüberlagerte MR-Aufnahmen durch ein ungenügendes Luftanhalten des Patienten ein häufiges Problem in der klinischen Praxis [17].

Suszeptibilitätsartefakte

Eine weitere häufig anzutreffende Art von Bildfehlern sind Suszeptibilitätsartefakte. Suszeptibilität beschreibt die unterschiedlich starke Magnetisierbarkeit verschiedener Gewebe im Körper [43]. Wasser und die meisten im Körper vorkommenden organischen Gewebe gelten als diamagnetisch da sie zu einer leichten lokalen Schwächung des Magnetfeldes führen (vormals parallel verlaufende Magnetfeldlinien divergieren). Hingegen zeichnen sich paramagnetische Substanzen wie Titan, Luft, GBCAs oder auch oxygeniertes Blut durch eine leichte Verstärkung des Magnetfeldes aus (Magnetfeldlinien konvergieren). Ferromagnetische Stoffe wie Eisen, Kobalt oder Nickel verstärken ein äußeres Magnetfeld beträchtlich (starkes Konvergieren der Magnetfeldlinien). In der Umgebung von metallischen Implantaten aus ferromagnetischen Stoffen kann dies bis hin zur Bildung lokaler Gradientenfelder, mit geometrischen Verzerrungen und Signalauslöschungen führen [43]. Suszeptibilitätsartefakte können zudem an Grenzflächen von Geweben mit sehr unterschiedlicher Magnetisierbarkeit entstehen – typischerweise zu beobachten an der Grenze von luftgefüllter Lunge oder Darm zu umgebendem Weichteilgewebe. Generell gilt, dass es mit steigender Magnetfeldstärke zwar zu einer Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses im MRT Bild kommt. Jedoch ist die Bildgebung bei höheren Feldstärken auch anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte aufgrund

zunehmender B0 (Haupt-) und B1 (Gradienten-) Magnetfeldinhomogenitäten. Die Ausprägung der Artefakte ist außerdem sequenzabhängig. Während GRE Sequenzen sehr anfällig für Suszeptibilitätsartefakte sind, so zeigen sich Spin-Echo (SE) Sequenzen aufgrund ihrer Rephasierungspulse deutlich robuster [43].

Die hier beschriebenen kontrastmittel- und technisch bedingten Herausforderungen der konventionellen GD-kontrastverstärkten MRA trugen maßgeblich zu einem wiederauflebenden Interesse und einer stetigen Weiterentwicklung alternativer MRA Lösungsansätze bei. Diese werden nun im Folgenden zusammenfassend vorgestellt:

1.3.1 Lösungsansatz 1: Kontrastmittelfreie Sequenztechniken

Die ersten gänzlich kontrastmittelfreien MRA Techniken wurden bereits ab 1985 beschrieben. Sie kamen somit circa 8 Jahre vor der ersten Gd-kontrastverstärkten MRA in „First-Pass“-Technik aus dem Jahr 1993 zum Einsatz [45]. Prinzipiell können die Techniken in flussabhängige, flussunabhängige oder Kombination hieraus eingeteilt werden. Zu den flussabhängigen Methoden werden allgemein die Time-of-Flight, die Phasenkontrast, verschiedene labeling (Inversions- oder Sättigungs-) Pulse und pulsationsabhängige schnelle Spin-Echo Sequenzen gezählt. Zu den flussunabhängigen Methoden zählen beispielsweise balanced-Steady-State-Free-Precession Sequenzen sowie deren Weiterentwicklung, die Quiescent-Interval Single-Shot MRA.

Time-of-Flight MRA

Die Time-Of-Flight (TOF) MRA basiert auf einer Gradientenecho (GRE) Sequenz mit moderaten Repetitionszeiten (TR) zwischen 25-70 Millisekunden [46]. Die repetitiven Radiofrequenz (RF) Pulse der TOF-Sequenz erzeugen eine Sättigung stationärer Spins in der Bildebene (zweidimensionale, 2D-TOF) beziehungsweise im Bildvolumen (dreidimensionale, 3D-TOF), welche daraufhin signalarm erscheinen. Das hohe Gefäßsignal der TOF-MRA stammt von mit dem Blutfluss einströmenden ungesättigten Spins in die Bildebene, beziehungsweise das Bildvolumen. In kleinen Untersuchungsvolumina und Gefäßen mit schnellem Blutfluss ermöglicht die 3D-TOF hochaufgelöste MR-Angiographien (Voxel $<1 \text{ mm}^3$) und hat sich damit überwiegend in der neuro-Bildgebung durchgesetzt [47]. Bei der Akquisition größerer Volumina oder bei langsamem Blutfluss kann es jedoch zu Sättigungsphänomenen in distalen Gefäßsegmenten und damit einhergehenden Signalverlusten kommen. Langstreckigere Gefäße oder Gefäße mit langsamem Blutfluss können besser mit der dünn-schichtigen 2D-TOF Technik dargestellt

werden [48]. Die Methode ist jedoch zeitaufwändig (z.B. >60 min für eine Becken-Bein MRA) und ebenfalls anfällig für Artefakte. So kann es zum Beispiel in Gefäßen mit turbulentem Fluss aufgrund von Phasenunterschieden der unterschiedlich schnell fließenden Spins zu Signalverlusten kommen (intra-Voxel Dephasierung). Signalverluste können zudem auch hier durch Bewegung oder Sättigungseffekte in parallel zur Bildebene verlaufenden Segmenten auftreten, wie zum Beispiel in der proximalen A. tibialis anterior [47, 49].

Phasenkontrast MRA

Die Phasenkontrast MRA (PC-MRA) zählt neben der TOF-MRA zu den ältesten kontrastmittelfreien MRA Methoden. Im Gegensatz zu anderen MRA Techniken bezieht die PC-MRA nicht nur morphologische Magnituden-Informationen der Gewebe ein, sondern auch Informationen zur Phase der Spins im Bildvolumen. Die PC-MRA verwendet hierfür nacheinander gegensätzlich ausgerichtete Gradientenpulse [47]. Bei stationären Spins führen diese Pulse zu einer De- und dann vollständigen Rephasierung, ohne Netto-Phasenverschiebung. Bewegte Spins hingegen werden nicht vollständig rephasiert und erfahren somit eine Phasenverschiebung. Diese ist proportional zu der Geschwindigkeit ihrer Bewegung im Bildvolumen (je schneller die Bewegung entlang des Gradienten, desto höher das Signal) [47, 50]. Die PC-MRA ermöglicht somit durch die Messung der relativen Phasenverschiebungen zwischen stationären und bewegten Spins sowohl eine signalreiche Gefäßdarstellung als auch eine Quantifizierung von Flüssen [50].

Zum Ausgleich von Magnetfeldinhomogenitäten benötigt die PC-MRA einen flusskompensierenden Gradientenpuls. Hinzu kommen für eine dreidimensionale (3D) PC-MRA drei weitere Gradientenpuls Akquisitionen in allen drei Raumrichtungen, entsprechend den möglichen Bewegungs- bzw. Flussrichtungen der Spins. Über die Phaseninformation der Spins erlaubt die 3D-PC-MRA im Gegensatz zur 3D-TOF-MRA die robuste Darstellung von Gefäßen mit langsamem Blutfluss, wie z.B. den intrakraniellen venösen Sinus [51]. Die konventionelle 3D-PC-MRA wird typischerweise ohne EKG-Gating durchgeführt. Die Bilddaten enthalten somit über den Herzzyklus hinweg gemittelte Informationen, wodurch leider die Informationen zu einem dedizierten Zeitpunkt im Herzzyklus verloren gehen [50].

Fast Spin-Echo MRA

Die Fast Spin-Echo MRA (FSE-MRA) gilt als eine mittlerweile klinisch gut etablierte kontrastmittelfreie MRA Sequenztechnik. Sie kann zum Beispiel zur Beurteilung der unteren Extremitäten im Rahmen der pAVK Diagnostik eingesetzt werden [52, 53]. Die Methode bedient sich der Flusssensitivität von T2w

Spin-Echo Sequenzen, in denen langsame Flüsse typischerweise signalreich zur Darstellung kommen, schnelle Flüsse hingegen zu Signalauslöschungen (Englisch: signal voids) führen.

Die Erzeugung eines signalreichen Angiogramms erfolgt durch die Subtraktion zweier koronal akquirierter EKG-getriggter 3D T2w FSE Sequenzen bei unterschiedlichen zeitlichen Verzögerungen (Trigger Delays) nach der R-Zack des Herzzyklus: 1) während der Diastole, wenn sowohl Venen als auch Arterien aufgrund ihres langsamen Blutflusses signalreich zur Darstellung kommen und 2) während des maximalen arteriellen Blutflusses in der Systole, wenn die Arterien hypointens dargestellt werden. Bei der Subtraktion beider Datenakquisitionen resultiert ein signalreiches Angiogramm der Arterien [47, 54]. Zur Bestimmung der optimalen systolischen und diastolischen Trigger Delays müssen bei der Planung der FSE-MRA zusätzliche zeitlich hochaufgelöste EKG-getriggerte 2D axiale „CINE“ Sequenzen in mehreren Etagen akquiriert werden. Durch Einladen dieser Sequenzen in ein Auswertetool und manuelle Einzeichnung der Arterien kann aus diesen Sequenzen das optimale Trigger Delay für die Akquisition der beiden FSE-Sequenzen berechnet werden.

Balanced-Steady-State-Free-Precession und Quiescent-Interval Single-Shot MRA

Die bSSFP-MRA basiert auf einer balanced-Steady-State-Free-Precession (bSSFP) Sequenz. Sie ist eine Form der GRE-Sequenz mit kurzen Echo- und Repetitionszeiten (TE: 1-3 ms, TR: 2-6 ms [47]). Diese dienen der Erzeugung einer konstanten (Steady-State) Längsmagnetisierung. Zusätzliche Phasenkodier-GRE Pulse erzeugen eine balancierte Refokussierung der Quermagnetisierung in allen drei Raumebenen. Hieraus resultiert ein T2/T1-gewichteter Bildkontrast mit hohem Signal-zu-Rausch (SNR) Verhältnis und signalreicher Darstellung des arteriellen und venösen Blutes bei gleichzeitig hoher Robustheit gegenüber Blutflusseffekten [47]. Die Sequenz benötigt jedoch leistungsfähige Gradientenspulen und ist anfällig für Artefakte bedingt durch Magnetfeldinhomogenitäten oder Suszeptibilitätsunterschiede. Klinische Anwendung findet die bSSFP-MRA zum Beispiel als kontrastmittelfreie MRA der Nierenarterien oder der thorakalen Gefäße, inklusive der Pulmonalarterien und Koronarien [55-59].

Eine Weiterentwicklung der kontrastmittelfreien bSSFP-MRA ist die Quiescent-Interval Single-Shot MRA (QISS-MRA). Diese erstmals im Jahr 2010 von Edelman et al. vorgestellte EKG-getriggerte MRA Sequenz [60] verwendet anfängliche schichtselektive Sättigungsimpulse, ca. 100 ms nach der R-Zack des Herzzyklus. Diese unterdrücken das stationäre Hintergrundgewebe einer 2D Untersuchungsschicht. Ein weiterer RF-Sättigungspuls wird direkt distal der Bildebene appliziert.

Dieser sättigt Spins, die mit dem venösen Blut von distal in die Ausleseschicht einfließen. Dieser Magnetisierungsvorbereitung folgt ein sogenanntes Ruheintervall (quiescent interval) ohne jegliche RF-Anregungen, in dem ungesättigte Spins von proximal über den arteriellen Blutfluss in die Bildebene eintreten. Die eigentliche MRA-Akquisition erfolgt dann während des langsamen Blutflusses der Diastole unter Verwendung einer 2D single-shot bSSFP Sequenz mit Kartesischer K-Raum Auslese [60, 61]. Damit ist die 2D QISS-MRA im Gegensatz zur 3D FSE-MRA nicht flusssensitiv und wenig anfällig für Sättigungsartefakte. Im Gegensatz zur FSE-MRA benötigt sie auch keine zusätzlichen patientenindividuellen Sequenzanpassungen [60].

1.3.2 Lösungsansatz 2: Gadoliniumfreie Kontrastmittel

Neben Gadolinium erlauben auch andere Elemente eine potenzielle Nutzung als intravenöses MRT Kontrastmittel. So existierten einst Markzulassungen für superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel (superparamagnetic iron oxide, SPIO: Ferucarbotran und Ferumoxides), oder Mangan-Komplexe (Mangafodipir trisodium) für die Leberbildgebung [62]. Als Nischenprodukte konnten sich diese Kontrastmittel jedoch nicht durchsetzen und wurden folglich wieder vom Markt genommen. Einzig ferucarbotran (Resovist, Bayer AG) ist derzeit noch in Japan erhältlich.

In den vergangenen Jahren wurde das SPIO Ferumoxytol (Rienso[®], Feraheme[®], AMAG, Waltham, MA) zunehmend „off-label“ als alternatives MRT Kontrastmittel zu Studienzwecken eingesetzt [63]. Das eigentlich für die intravenöse Eisensubstitutionstherapie bei renaler Anämie zugelassene Präparat zeichnet sich durch eine hohe T1-Relaxivität (Knobloch et al., 2018 [64]) und lange Bluthalbwertszeit von 10-14 Stunden aus. Diese Eigenschaften erlauben den Einsatz von Ferumoxytol als Blut-Pool Kontrastmittel ähnlich wie Gadofosveset trisodium. Ferumoxytol ermöglicht damit ebenfalls die kontrastverstärkte Diagnostik zahlreicher vaskulärer Fragestellungen im MRT, auch jener mit langen Bildakquisitionszeiten [65-67]. Zudem wäre ein Einsatz des Eisenpräparates als alternatives MRT-Kontrastmittel für die Diagnostik pulmonaler Embolien in schwangeren Patienten denkbar, bei denen die ionisierende Strahlung der CT unerwünscht und die Gabe von GBCAs relativ kontraindiziert sind.

1.3.3 Lösungsansatz 3: Sequenztechniken mit ultra-kurzer Echozeit

Eine vielversprechende Methode zur Reduzierung von Suszeptibilitäts- und Bewegungsartefakten sind MR- Sequenzen mit ultra-kurzen Echozeiten und radialer Auslese des K-Raums [68, 69]. Diese sogenannte UTE-MRA Technik (Englisch: ultra-short TE) ermöglicht über die sehr kurzen Echozeiten

(TE: $\sim 0,1-0,25$ ms) eine rasche Signalauslese noch bevor es zu einem suszeptibilitätsbedingten Signalzerfall kommt.

Unter zusätzlicher Verwendung einer radialen anstatt der konventionell-zeilenweisen (Kartesischen) K-Raum Auslese wird die Methode zudem robuster gegenüber Bewegungsartefakten. Bei der radialen K-Raum Auslese kommt es zu einer Unterabtastung der für Bilddetails kodierenden peripheren K-Raum Anteile während die Bildkontrast-kodierenden zentralen Anteile erhalten bleiben. Auf diese Weise kann die Aufnahme kontrastreicher MRA Sequenzen beschleunigt werden. Bewegungsartefakte werden bei der radialen Auslesetechnik nicht mehr in Phasenkodierrichtung in das Bild hinein gerechnet. Stattdessen verteilen sie sich als sogenannte „streaks“ radspeichenartig über das Bild. Diese Artefaktverteilung wird bei der Diagnostik jedoch häufig als weniger störend empfunden als die parallel über das Bild verlaufenden Ghosting Artefakte der kartesischen Auslesetechniken. Die UTE-MRA mit radialer K-Raum Auslese birgt somit Potenzial für eine verbesserte Darstellung von Knochen, Lunge, Darm oder auch Metallimplantaten im MRT unter freier Atmung.

Als Limitation der Methode gelten jedoch die langen Akquisitionszeiten von 5-6 Minuten für eine thorakale UTE-MRA [69]. Derart lange Akquisitionszeiten für eine MRA erfordern ein Kontrastmittel mit langer Bluthalbwertszeit. Das einzige zugelassene Gd-basierte Blut-Pool Kontrastmittel Gadofosveset trisodium wurde jedoch vor einigen Jahren von der Vermarktung zurückgezogen. Als einzige verfügbare Alternative bietet sich derzeit deswegen die off-label Verwendung von Ferumoxytol als MR Blut-Pool Kontrastmittel an. Die Ferumoxytol kontrastverstärkte UTE-MRA könnte somit insbesondere in jüngeren Patienten oder bei Schwangeren zum Beispiel bei der MR- Diagnostik pulmonaler Embolien oder zur Kontrolle von implantierten Vena cava Filtern eingesetzt werden.

1.4 Zielsetzung

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit war die Optimierung und Evaluierung verschiedener Methoden der MRA als mögliche Alternativen zu den konventionellen GRE-MRA Sequenzen mit extrazellulären GBCAs.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich dabei mit der Evaluierung der zwei vielversprechendsten kontrastmittelfreien MRA Techniken für die Diagnostik der pAVK der unteren Extremitäten: der QISS-MRA und der FSE-MRA (Lösungsansatz 1, Abschnitt 1.3.1). Erste kleinere klinische Studien zur Evaluierung der neuen EKG-getriggerten QISS-MRA existierten bislang nur bei 1,5 T, zeigten jedoch vielversprechende Ergebnisse [70-72]. Obwohl die QISS-MRA bei 3 T von einem höheren Signal- und Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise, SNR und contrast-to-noise, CNR) profitieren könnte, so ist die Anwendung der bSSFP Technik bei hohen Feldstärken auch anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte und Inhomogenitäten des Magnetfeldes – wohlmöglich zu Ungunsten der diagnostischen Beurteilbarkeit der Gefäße. Daten zur diagnostischen Leistung der QISS-MRA bei 3 T fehlten jedoch bislang weitgehend. Demzufolge war das Ziel einer ersten Studie zunächst die Machbarkeitsprüfung der QISS-MRA bei 3 T sowie die Generierung initialer Daten zur diagnostischen Leistung dieser Sequenztechnik in Patienten mit bekannter oder vermuteter pAVK (**Originalarbeit 1**). Das Ziel der Folgearbeit war dann die Evaluierung der diagnostischen Leistung der QISS-MRA im Vergleich zum Goldstandard, der digitalen Subtraktionsangiographie (**Originalarbeit 2**). Aufbauend auf die vielversprechenden Ergebnisse der QISS-MRA bei 3 T insbesondere in den distalen Gefäßsegmenten verfolge die **Originalarbeit 3** anschließend das Ziel, die diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA und FSE-MRA am Unterschenkel mit der konventionellen KM-MRA als Referenzstandard zu vergleichen. Die finale Arbeit zur kontrastmittelfreien MRA hatte schließlich die Zielsetzung, die Untersuchungszeiten und die diagnostische Genauigkeit von QISS-MRA und FSE-MRA für die gesamte Becken-Bein Etage mit der KM-MRA als Referenzstandard zu vergleichen (**Originalarbeit 4**).

Der zweite Teil dieser Schrift beschäftigt sich mit der Optimierung und Evaluierung alternativer Gd-freier und Gd-haltiger Blut-Pool Kontrastmittel in Kombination mit der UTE-MRA (Lösungsansätze 2 und 3, Abschnitt 1.3.2 und 1.3.3). Hier wurde zunächst in einer eigenen Vorarbeit die Relaxivität des alternativen eisenhaltigen Kontrastmittels Ferumoxytol bei 1,5 T und 3 T unter physiologischen Bedingungen bestimmt [64]. Hierauf aufbauend war das Ziel der **Originalarbeit 5** die Machbarkeitsprüfung der Ferumoxytol kontrastverstärkten UTE-MRA des Thorax mit optimierten Scan-Parametern für die gleichzeitige Darstellung pulmonaler Gefäße und nicht-vaskulärer Strukturen des Thorax. Die letzte hier vorgestellte Arbeit (**Originalarbeit 6**) verfolgte schließlich die Ambition, die

Machbarkeit der UTE-MRA für die Darstellung metallischer Vena cava Filter im Patienten bei 3 T zu untersuchen. Darüber hinaus war es auch das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss verschiedener Scan-Protokolle und die Verwendung des Gd-haltigen Blut-Pool Kontrastmittels Gadofosveset trisodium im Vergleich zur konventionellen MRA mit extrazellulären GBCAs zu bewerten.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Evaluierung kontrastmittelfreier MRA Sequenztechniken für die pAVK Diagnostik

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine häufige Gefäßerkrankung, die vorwiegend die Arterien der unteren Extremitäten betrifft und dort eine typische Claudicatio Symptomatik hervorrufen kann. Die Prävalenz der pAVK steigt mit zunehmendem Alter [73]. Ähnlich wie die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße ist die Entwicklung einer pAVK mit Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Bluthochdruck assoziiert [73].

Aufgrund der ebenfalls häufigen Assoziation mit Niereninsuffizienz wäre ein ideales Bildgebungsverfahren für die Diagnostik der pAVK nicht-invasiv und frei von Jod- oder Gd-haltigen Kontrastmitteln. Gegenstand der ersten vier Originalarbeiten war deswegen die Evaluierung der kontrastmittelfreien MRA für die Diagnostik der pAVK der unteren Extremitäten bei 3 T. Die ersten beiden Arbeiten fokussierten sich dabei auf die Evaluierung der neueren QISS-MRA Technik. Die letzten beiden Arbeiten fokussierten auf den Vergleich der diagnostischen Genauigkeit und der benötigten Untersuchungszeiten zwischen QISS-MRA und FSE-MRA.

2.1.1 Originalarbeit 1: Initiale Ergebnisse der QISS-MRA bei 3 Tesla

Knobloch, G., Gielen, M., Lauff, M. T., Romano, V. C., Schmitt, P., Rick, M., Kröncke, T. J., Huppertz, A., Hamm, B., Wagner, M.

ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: Initial experience at 3 T.

Clin Radiol. 2014;69:1092-1093.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.12.006>

Seit der Erstvorstellung der QISS-MRA durch Edelman et al. im Jahr 2010 existierten lediglich initiale Machbarkeitsstudien zur Anwendung der QISS-MRA bei 1,5 T. Klinische Daten in Patienten mit pAVK bei 3 T fehlten weitgehend. Die erste Pilotstudie untersuchte deswegen zunächst die Machbarkeit der QISS-MRA bei 3 T.

Hierfür wurden prospektiv 25 Patienten mit bekannter oder vermuteter pAVK sowohl mit der EKG-getriggerten 2D QISS-MRA als auch einer konventionellen KM-MRA der unteren Extremitäten untersucht. Die KM-MRA bestand aus einer 3D GRE-MRA der Becken-Bein Etage in koronaler „bolus-chase“ Technik mit kontinuierlichem Tischvorschub. Diese wurde anschließend durch eine zeitaufgelöste 3D Angiographie (time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories, TWIST) der Unterschenkel ergänzt, um mögliche diagnostische Einschränkungen der GRE-MRA durch venöse Überlagerungen aufzulösen. Zwei verblindete Radiologen (hier: Reader) bewerteten unabhängig voneinander und segmentweise die Bildqualität der QISS-MRA und KM-MRA (in getrennten Sitzungen) auf einer 4-Punkte Skala hinsichtlich der Güte des arteriellen Gefäßsignals und der Gefäßwandschärfe. Die Reader beurteilten zudem visuell das Vorhandensein signifikanter (<50%) Diameterstenosen je Gefäßsegment. Die qualitativen Bewertungen der QISS-MRA wurden anschließend mit denen der KM-MRA verglichen. Gefäßsegmente mit Stents wurden von der Bewertung ausgeschlossen.

In der Auswertung zeigte die die QISS-MRA eine diagnostische Bildqualität beider Reader in circa 97% der untersuchten Gefäßsegmente, verglichen mit 100% diagnostischer Bildqualität der KM-MRA. Der Großteil der als nicht-diagnostisch gewerteten Gefäßsegmente mit der QISS-MRA befand sich in der Becken Etage, wo gelegentlich luftgefüllte Darmschlingen neben den Iliakalgefäßen zu Suszeptibilitätsartefakten mit Signalverlust in den Arterien führten. In den distalen Gefäßsegmenten der Beine zeigte die QISS-MRA eine gute bis sehr gute Bildqualität, ohne signifikanten Unterschied zur KM-MRA. Bezüglich der Stenoserraten zeigte die QISS-MRA im Vergleich zur KM-MRA als Referenzstandard eine hohe diagnostische Genauigkeit (um 95%; CI: 92,6 - 96,5%), Sensitivität (87,5%; CI: 80,2 – 92,4%) und Spezifität (96.1%; CI: 93,6-97,6%).

Aus dieser Pilotstudie konnte somit geschlussfolgert werden, dass die QISS-MRA für die Beurteilung der pAVK bei 3 T durchführbar ist und sich insbesondere für die Diagnostik der distalen Gefäßsegmente als interessante Alternative zur KM-MRA entwickeln könnte.

2.1.2 Originalarbeit 2: Vergleich der QISS-MRA zur digitalen Subtraktionsangiographie

Wagner, M., **Knobloch, G.**, Gielen, M., Lauff, M.T., Romano, V., Hamm, B., Kröncke, T.

Nonenhanced peripheral MR-angiography (MRA) at 3 Tesla: evaluation of quiescent-interval single-shot MRA in patients undergoing digital subtraction angiography.

Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31:841–850.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0612-3>

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gilt als Goldstandard für die Diagnostik der pAVK. Jedoch ist sie ein invasives Verfahren und verwendet zumeist jodhaltige Röntgenkontrastmittel, die insbesondere bei pAVK Patienten mit Niereninsuffizienz vermieden werden sollten. Die zweite Arbeit zur kontrastmittelfreien MRA untersuchte deswegen die diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA bei 3 T im Vergleich zur DSA als Referenzstandard.

Hierfür wurden 32 Patienten mit klinischer Indikation für eine diagnostische DSA bei bekannter oder vermuteter pAVK prospektiv rekrutiert. Die Patienten erhielten im MRT bei 3 T sowohl eine QISS-MRA der Becken- und Beinarterien als auch die bereits zuvor beschriebene KM-MRA (siehe Abschnitt 2.1.1). Die Durchführung der DSA erfolgte innerhalb von drei Monaten vor oder nach dem MRT. Zwei verblindete Radiologen (Reader) bewerteten unabhängig voneinander und segmentweise die Bildqualität der QISS-MRA und KM-MRA (in getrennten Sitzungen) auf einer 4-Punkte Skala hinsichtlich der Güte des arteriellen Gefäßsignals und der Gefäßwandschärfe. Die Reader beurteilten zudem visuell das Vorhandensein signifikanter (<50%) Diameterstenosen oder Okklusionen je Gefäßsegment. Differenzen in der Bewertung wurden anschließend in einem separaten Konsensus-Read aufgelöst. Ein dritter Reader bewertete die DSA in Bezug auf das Vorhandensein signifikanter Stenosen. In der Auswertung wurde die Bildqualität der QISS-MRA mit der KM-MRA verglichen. Die DSA diente als Referenzstandard für die Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit von QISS-MRA und KM-MRA. Gefäßsegmente mit Stents wurden von der Bewertung ausgeschlossen.

Die Evaluierung der Studienergebnisse von insgesamt 1027 Gefäßsegmenten bestätigte die hohe Rate diagnostischer Bildqualität der QISS-MRA aus der initialen Machbarkeitsstudie bei 3 T (als diagnostisch bewertete Segmente durch die zwei Reader: QISS-MRA: 96,8% und 98,0 %; KM-MRA: 99,3% und 98,4%). Mit der DSA als Referenzstandard zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit zwischen QISS-MRA und KM-MRA (Sensitivität: 83,5 % vs. 82,7 %;

Spezifität: 83,5 % vs. 82,7 %, diagnostische Genauigkeit: 92,4 % vs. 93,8 %; $p > 0,05$). Eine weiterhin beobachtete Limitation der QISS-MRA blieben jedoch die bereits in Originalarbeit 1 beschriebenen Suszeptibilitätsartefakte mit vermehrt nicht-diagnostischer Bildqualität in den proximalen Becken-Beinarterien.

2.1.3 Originalarbeit 3: Vergleich der QISS-MRA und FSE-MRA am Unterschenkel

Knobloch, G., Lauff, M. T., Hirsch, S., Schwenke, C., Hamm, B., Wagner, M.

Nonenhanced magnetic resonance angiography (MRA) of the calf arteries at 3 Tesla: intraindividual comparison of 3D flow-dependent subtractive MRA and 2D flow-independent non-subtractive MRA.

Eur Radiol. 2016;26:4585-4594.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4246-1>

Aufbauend auf den vielversprechenden Ergebnissen der QISS-MRA insbesondere in den distalen Gefäßsegmenten der unteren Extremitäten, war das Ziel der nächsten Studie der dedizierte intraindividuelle Vergleich der QISS-MRA zur klinisch bereits etablierteren FSE-MRA am Unterschenkel.

Hierfür wurden 42 prospektiv rekrutierte pAVK Patienten sowohl mit der flussunabhängigen 2D QISS-MRA als auch mit der flussabhängigen 3D FSE-MRA bei 3 T untersucht. Die Bildgebung wurde abermals durch die eingangs beschriebene KM-MRA ergänzt (siehe Abschnitt 2.1.1), die in dieser Studie als Referenzstandard diente. Die Qualität der arteriellen Gefäßdarstellung und der Grad der Stenosen in QISS-MRA und FSE-MRA wurden unabhängig voneinander, in zufälliger Reihenfolge und segmentweise von zwei verblindeten Radiologen auf einer 5-Punkte Likert Skala bewertet. Bildqualität und Stenosegrade in der KM-MRA wurden im von beiden Radiologen im Konsensus beurteilt.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigten eine Überlegenheit der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA hinsichtlich der Qualität der arteriellen Gefäßdarstellung, mit signifikant weniger nichtdiagnostischen Gefäßsegmenten ($\leq 1\%$ versus 15-29%, $p < 0,05$). Zudem zeigte die QISS-MRA eine höhere diagnostische Leistung für die Detektion signifikanter Gefäßstenosen (Sensitivität: 89% vs. 70%, $p = 0,0153$; Spezifität: 91% vs. 63%, $p < 0,0001$; diagnostische Genauigkeit: 90% vs. 65%, $p < 0,0001$). Die QISS-MRA verzeichnete gelegentlich eine unzureichende Unterdrückung des venösen Gefäßsignals, was jedoch zu keiner relevanten diagnostischen Beeinträchtigung führte. Als Hauptursache für die verminderte diagnostische Qualität der FSE-MRA im Unterschenkel konnten zumeist Bewegungsartefakte oder weiter proximal gelegene arterielle Stenosen identifiziert werden. Die stenosebedingten Flussunterschiede zwischen linkem und rechtem Bein führten dann zu einer einseitig unzureichenden Gefäßkontrastierung.

Zusammenfassend konnte aus dieser Arbeit geschlussfolgert werden, dass die kontrastmittelfreie flussunabhängige 2D QISS-MRA der flussabhängigen 3D FSE-MRA für die Beurteilung der pAVK am

Unterschenkel bei 3 T überlegen ist. Die QISS-MRA zeigte sich weiterhin als vielversprechende und robuste Alternative zur konventionellen KM-MRA.

2.1.4 Originalarbeit 4: Untersuchungszeiten und diagnostische Genauigkeit von QISS- und FSE-MRA für die gesamte Becken-Bein Etage

Knobloch, G.*, Lauff, M. T.*, Hanke, M., Schwenke, C., Hamm, B., Wagner, M.

* beide Autoren haben gleichermaßen beigetragen / geteilte Erstautorenschaft

MRI: Non-contrast-enhanced MR-angiography (MRA) of lower extremity peripheral arterial disease at 3 Tesla: Examination time and diagnostic performance of 2D quiescent-interval single-shot MRA vs. 3D fast Spin-Echo MRA.

Magn Reson Imaging. 2020;76:17-25.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.10.016>

Eine bislang ungeklärte Frage in Bezug auf die kontrastmittelfreie QISS- und FSE-MRA der unteren Extremitäten war der direkte Vergleich der benötigten Untersuchungszeiten und der diagnostischen Genauigkeit für die Stenosedetektion in der gesamte Becken-Bein Etage. Frühere Publikationen deuteten auf eine zum Teil reduzierte diagnostische Leistung der kontrastmittelfreien Sequenzen im Vergleich zur KM-MRA hin, bei gleichzeitig deutlich längeren Untersuchungszeiten. Insbesondere Patienten mit pAVK haben jedoch Schwierigkeiten, über längere Zeit hinweg ruhig im MRT zu liegen. Lange Untersuchungszeiten würden somit das Risiko für Bewegungsartefakte erhöhen. Das Ziel der letzten Originalarbeit zur kontrastmittelfreien MRA der unteren Extremitäten war deswegen der intraindividuelle Vergleich von Untersuchungszeiten und diagnostischen Leistung zwischen QISS-MRA und FSE-MRA für eine vollständige Untersuchung der Becken-Bein Etage bei 3 T.

Hierfür erhielten 45 prospektive rekrutierte Patienten mit pAVK eine kontrastmittelfreie Becken-Bein Angiographie mit der QISS-MRA und FSE-MRA. Die Bildgebung wurde abermals durch eine konventionelle KM-MRA (siehe Abschnitt 2.1.1) ergänzt, die in dieser Studie als Referenzstandard diente. Die Scanzeiten für jeden Untersuchungsschritt (Localizer, CINE Scouts, Planungszeiten, Bestimmung von Trigger Delays, MRA Akquisitionen) und die Gesamtuntersuchungszeiten für jede der drei MRA-Techniken wurden bestimmt. Die Qualität der arteriellen Gefäßdarstellung und der Grad der Stenosen in QISS-MRA und FSE-MRA wurden unabhängig voneinander, in zufälliger Reihenfolge und segmentweise von zwei verblindeten Radiologen auf einer 5-Punkte Likert Skala bewertet. Bildqualität und Stenosegrade in der KM-MRA wurden von beiden Radiologen im Konsensus beurteilt. Hieraus wurden Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit für relevante (> 50%) Stenosen berechnet.

Obwohl die Akquisitionszeit der QISS-MRA durchschnittlich am längsten dauerte, so lag ihre mediane Gesamtuntersuchungszeit (inklusive Planungsphase) mit 27:02 min leicht unter der Gesamtdauer der FSE-MRA (28:37 min) und der KM-MRA (31:22 min). Der Grund hierfür war der signifikant kürzere Planungsbedarf für die QISS-MRA (Localizer, Scouts) im Vergleich zur FSE-MRA und KM-MRA. Die signifikant bessere Bildqualität und diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA konnte auch in dieser Arbeit für die gesamte Becken-Bein Etagen bestätigt werden: nichtdiagnostisch Segmente QISS-MRA vs. FSE-MRA 3% vs. 35-50%, $p \leq 0,0001$; Sensitivität 85% vs. 54%; Spezifität 90% vs. 47%, diagnostische Genauigkeit 89% vs. 48%; $p \leq 0,0001$.

Aus dieser Arbeit konnte geschlussfolgert werden, dass die Gesamtuntersuchungszeiten der kontrastmittelfreien QISS- und FSE- MRA mit jenen der konventionellen KM-MRA vergleichbar sind. Die QISS-MRA zeigte auch bei der Diagnostik der gesamten Becken-Bein Etage eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit als die FSE-MRA.

2.2 Optimierung und Evaluierung der UTE-MRA mit Blut-Pool Kontrastmitteln

Die konventionelle GRE-MRA gilt der CT sowohl für die Darstellung der Lunge bei Verdacht auf pulmonale Embolien als auch bei der Darstellung von Vena cava Filtern unterlegen. Vena cava Filter sollen schwerwiegende Embolien vermeiden, jedoch bestehen sie meist aus Metalllegierungen, die Suszeptibilitätsartefakte im MRT verursachen. Auch die Notwendigkeit für längere Atemkommandos schränken die Anwendung der konventionellen MRA bei Patienten mit Dyspnoe ein. Die CT ist deswegen die Methode der Wahl für die Abklärung pulmonaler Embolien oder filterbedingter Komplikationen.

In selektierten Patientengruppen wäre dennoch ein bildgebendes Verfahren ohne ionisierende Strahlung oder jodhaltige Kontrastmittel wünschenswert: so zum Beispiel in schwangeren Frauen, jungen Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine denkbare Alternative wäre die UTE-MRA mit radialer K-Raum Auslese (siehe Abschnitt 1.3.3). Dieses MRT Verfahren könnte eine Untersuchung der Patienten in freier Atmung ermöglichen und gleichzeitig Suszeptibilitätsartefakte mindern. Jedoch benötigt diese Technik für eine gute Bildqualität lange Akquisitionszeiten. Bei langen Akquisitionszeiten könnte die UTE-MRA von der Anwendung eines Blut-Pool Kontrastmittel profitieren. Die nachfolgend vorgestellten Arbeiten beschäftigen sich mit der Sequenzoptimierung der UTE-MRA in Kombination mit

- 1) Dem alternativen eisenhaltigen Blut-Pool Kontrastmittel Ferumoxytol für die Darstellung des pulmonalen Gefäßsystems und nichtvaskulärer Strukturen, und
- 2) Dem Blut-Pool GBCA Gadofosveset trisodium für die Darstellung von Vena cava Filtern in der Vena cava inferior.

Als Vorarbeit für die Ferumoxytol kontrastverstärkte MRA wurde zunächst die Relaxivität von Ferumoxytol unter physiologischen Bedingungen in Kochsalz, humanem Plasma und humanem Blut bei 1,5 T und 3 T bestimmt (Knobloch et al. 2018, Originalarbeit nicht Teil dieser Habilitationsschrift) [64]. Die Ergebnisse der Relaxivitätsmessungen dienten als Basis für die Sequenzoptimierung der UTE-MRA in der Lunge.

2.2.1 Originalarbeit 5: Ferumoxytol verstärkte UTE-MRA für die pulmonale Diagnostik

Knobloch, G., Colgan, T., Schiebler, M. L., Johnson, K. M., Li, G., Schubert, T., Reeder, S. B., Nagle, S. K. Comparison of gadolinium-enhanced and Ferumoxytol-enhanced conventional and UTE-MRA for the depiction of the pulmonary vasculature.

Magnetic Resonance in Medicine. 2019;82:1660-1670.

DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.27853>

Erste Publikationen zur Evaluierung der UTE-MRA unter freier Atmung am Tiermodell hatten vielversprechende Ergebnisse gezeigt, sowohl für die Diagnostik der Lungengefäße als auch für die verbesserte Darstellung des Lungenparenchyms und anderer nicht vaskulärer Strukturen [69]. Das Ziel der vorliegenden Pilotstudie am Menschen war nun die Optimierung und Machbarkeitsevaluierung von drei verschiedenen MRA Methoden für die Darstellung vaskulärer und nicht vaskulärer Strukturen von Lunge und Thorax.

Hierfür erhielten 20 gesunde prospektiv rekrutierte Probanden eine thorakale MRA in zwei Sitzungen bei 3 T. In der ersten Sitzung wurden die Studienteilnehmer zunächst mit einer konventionellen Gd-kontrastverstärkten mehrphasigen 3D GRE-MRA unter Atemanhaltung untersucht. Diese diente in der Studie als Referenzstandard. Direkt im Anschluss wurde während des Steady-State des GBCAs eine 3D radiale UTE-MRA Sequenz unter freier Atmung bei drei verschiedenen Flipwinkeln akquiriert (6°, 12°, 18°), um die T1 Wichtung zu optimieren. Die zweite Sitzung erfolgte circa vier Wochen später. Hierbei erhielten die Probanden zunächst das Eisenpräparat Ferumoxytol als intravenöse Kurzinfusion. Anschließend erfolgte nacheinander die Akquisition einer atemgehaltenen 3D GRE-MRA und einer 3D radialen UTE-MRA unter freier Atmung bei jeweils vier verschiedenen Flipwinkeln in zufälliger Reihenfolge (6°, 12°, 18°, 24°). Im ersten Schritt der Auswertung dienten relative Kontrastmessungen zwischen pulmonalem Gefäßlumen und paraspinalem Muskelgewebe der Bestimmung des optimalen Flipwinkels für den besten T1 Kontrast. Muskel diente dabei als Surrogat-Gewebe für Thrombusmaterial. Anschließend wurde die Bildqualität der verschiedenen MRA Methoden beim jeweils optimalen Flipwinkel auf einer 4-Punkte Skala von zwei Radiologen im Konsensus evaluiert und zur konventionellen Mehrphasen Gd-verstärkten GRE-MRA als Referenzstandard verglichen.

Der beste T1-Kontrast zeigte sich bei Flipwinkeln zwischen 18°-24°, sowohl für die Ferumoxytol-verstärkte GRE-MRA als auch für beide UTE-MRA-Techniken. Bei optimiertem Flipwinkel wies die Ferumoxytol-verstärkte UTE-MRA eine vergleichbar gute Darstellung der Lungengefäße auf wie die Gd-verstärkten GRE-MRA (98% vs. 97% gute und exzellente Bildqualität; p=0,51). Hingegen zeigte sich das

Angiogramm der im Steady-State akquirierten Gd-verstärkten UTE-MRA bei geringem Gefäßkontrast der Gd-verstärkten GRE-MRA unterlegen. In Hinblick auf die Darstellung nicht-vaskulärer Strukturen wie Lungenparenchym, Bronchien, Ösophagus etc. waren beide UTE-Techniken den GRE-MRA Ansätzen deutlich überlegen.

Es wurde somit geschlussfolgert, dass die UTE-MRA der Lunge unter freier Atmung durchführbar ist. Unter Verwendung eines Blut-Pool Kontrastmittels ermöglicht diese Technik eine vergleichbar gute Darstellung der Lungengefäße wie die konventionelle Gd-verstärkte GRE-MRA bei gleichzeitig überlegener Darstellung des Lungenparenchyms und anderer nichtvaskulärer Strukturen.

2.2.2 Originalarbeit 6: Gadofosveset verstärkte UTE-MRA zur Darstellung von Cava-Filtern

Knobloch, G., Nagle, S., Colgan, T., Schubert, T., Johnson, K. M., Bannas, P., Li, G., Hinshaw, L.,
Holmes, J., Reeder, S. B.

Feasibility and optimization of ultra-short echo time MRI for improved imaging of IVC-filters at 3.0 T.
Abdom Radiol (NY). 2021.46:362-72.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02548-w>

Vena cava Filter wurden in den vergangenen Jahren zunehmend zur Prävention pulmonaler Embolien aus tiefen Beinvenenthrombosen eingesetzt – trotz des Risikos schwerwiegender Komplikationen. Das Ziel dieser Pilotstudie war die Optimierung und Evaluierung der UTE-MRA in Kombination mit einem GD-haltigen Blut-Pool Kontrastmittel für die Darstellung von Vena Cava-Filtern im MRT bei 3 T.

Neun prospektive rekrutierte Patienten mit implantierten Vena cava Filtern wurden mit drei verschiedenen Gadofosveset trisodium kontrastverstärkten thorako-abdominellen MRA Sequenzen untersucht: 1) einer konventionellen Kartesische 3D GRE-MRA unter Atemanhaltung, 2) einer radialen 3D UTE-MRA unter Atemanhaltung, und 3) einer radialen 3D UTE-MRA unter freier Atmung. Die UTE-MRA Sequenzen wurden jeweils bei drei verschiedenen Flipwinkeln gemessen (10°, 15°, 20°), um die T1 Wichtung zu optimieren. Zwei Radiologen bewerteten die UTE-Aufnahmen zunächst im direkten Vergleich im Konsensus, um jenen Flipwinkel zu bestimmen, der den besten T1 Kontrast des Angiogramms aufwies. Anschließend bewerteten die beiden Radiologen unabhängig voneinander die Bildqualität der beiden UTE-MRA Sequenzen beim jeweils besten Flipwinkel auf einer 4-Punkte Skala. Die Ergebnisse wurden mit der konventionellen GRE-MRA als Referenzstandard verglichen.

Kleine Flipwinkel von 10° erzielten den besten Bildkontrast des Angiogramms in beiden UTE-MRA Techniken. Obwohl die Darstellung der Vena cava insgesamt in der GRE-MRA am besten bewertet wurde, so zeigte die UTE-MRA unter freier Atmung gegenüber den anderen Techniken eine exzellente und überlegene Bildqualität hinsichtlich der Darstellung der Vena cava Filter ($p < 0,001$). Auch die atemgehaltene UTE-MRA zeigte signifikant weniger filterbedingte Suszeptibilitätsartefakte als die GRE-MRA (28% bzw. 33% versus 89% für UTE-MRA unter freier Atmung bzw. Atemanhaltung versus konventioneller KM-MRA). Jedoch war die Bildqualität der UTE-MRA unter Atemanhaltung durch ein geringes CNR limitiert. Vena cava Filter mit einer käfigförmigen Geometrie führten in allen untersuchten Techniken zu Signalauslöschungen innerhalb des Filters.

Es zeigte sich folglich, dass die Durchführung der UTE-MRA bei 3 T zur Beurteilung von Vena cava Filtern möglich ist. Längere Akquisitionszeiten unter freier Atmung und in Verbindung mit einem Blut-Pool Kontrastmittel erschienen dabei vorteilhaft. Für die Einschätzung des klinischen Nutzens zur Detektion Filter-bedingter Komplikationen sind jedoch größere Patientenstudien nötig.

3 Diskussion

Diese Habilitationsschrift fasst eigene wissenschaftliche Arbeiten zur Optimierung und Evaluierung verschiedener alternativer Methoden zur konventionellen Gd-kontrastverstärkten GRE-MRA zusammen. Es wurden drei Lösungsansätze vorgestellt, die für sich genommen oder in Kombination einige der grundlegenden Limitationen der konventionellen KM-MRA adressieren. Hierzu zählen:

- Die Vermeidung potenzieller kontrastmittelbedingter Langzeitfolgen, wie der NSF oder Gd-Ablagerungen im Gehirn und anderen Geweben durch die Verwendung gänzlich kontrastmittelfreier MRA Techniken (Lösungsansatz 1, aus dem ersten Teil dieser Arbeit).
- Die Reduzierung von Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakten durch die Verwendung von MRA Sequenzen mit sehr kurzen Echozeiten. Diese sogenannten UTE-MRA Sequenzen wurden in Kombination mit konventionellen extrazellulären GBCAs oder alternativen Blut-Pool Kontrastmitteln auf Eisen- oder Gadolinium-Basis getestet und optimiert (Lösungsansätze 2 und 3, aus dem zweiten Teil dieser Arbeit). Auch Bolus-Timing Artefakte konnten durch diese Technik adressiert werden.

Alle hier vorgestellten Studien involvierten prospektiv rekrutierte Patienten oder Probanden, die eine MRA Untersuchung bei 3 T erhielten. Die Arbeiten lieferten dabei einen Einblick in die Methodenvielfalt der MRT für die Diagnostik von Gefäßen und Gefäßkrankungen. Sie beleuchteten zudem auch einige Vor- und Nachteile verschiedener Techniken sowie Möglichkeiten für weitere Verbesserungen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, welchen Einfluss verschiedene Ansätze der zugrundeliegenden Sequenz- und Atemtechnik, der Flipwinkel oder der verwendeten Kontrastmittel auf die Kontrastverhältnisse, das Auftreten von Artefakten und letztendlich die Bildgüte und die diagnostische Wertigkeit haben. Darüber hinaus lieferten die Arbeiten Erkenntnisse zur klinischen Praktikabilität und dem nötigen Zeitaufwand für die jeweilige MRA Methodik. Diese Faktoren könnten einen relevanten Einfluss auf die klinische Akzeptanz der Techniken haben, sowohl von Seiten des medizinischen Personals als auch der Patientinnen und Patienten. So haben zum Beispiel Patienten mit pAVK oft Schwierigkeiten, über längere Zeit hinweg ruhig im MRT zu liegen. Kontrastmittelfreie MRA-Methoden wären somit nur eine echte Option, wenn sie auch in annehmbaren Untersuchungszeiten erfolgen können.

3.1 Synopsis und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse

Kontrastmittelfreie MRA

In der ersten Pilotstudie zur kontrastmittelfreien MRA konnte zunächst gezeigt werden, dass die Durchführung der QISS-MRA für die Diagnostik von Patienten mit pAVK der unteren Extremitäten bei 3 T möglich ist. Darüber hinaus zeigten die initialen Ergebnisse auch eine hohe Bildqualität der QISS-MRA in den peripher gelegenen Gefäßsegmenten des distalen Oberschenkels und des Unterschenkels. Weiter proximal, in den iliakalen Gefäßsegmenten, deuteten sich hingegen geringe Abstriche mit teils nicht-diagnostischer Bildqualität an. Im Vergleich zur KM-MRA lag die diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA für die Detektion signifikanter Stenosen um 95%, mit Sensitivitäten um 88% und Spezifitäten um 96%.

Nur etwa zwei Jahre vor Beginn unserer eigenen Studien, im Jahr 2010, hatte die Gruppe um Robert R. Edelman die Methodik der QISS-MRA publiziert [60]. Der zweidimensionale technische Ansatz der QISS-MRA Sequenz stand zu jener Zeit im Gegensatz zu den sonst üblicheren 3D Akquisitionsmethoden der FSE-MRA. Diese war als Produktsequenz für die kontrastmittelfreie Diagnostik der pAVK bereits von allen führenden MRT-Geräteherstellern unter verschiedenen Akronymen am Markt verfügbar (Siemens HealthCare: NATIVE-SPACE, Philips: TRANCE, GE: 3D Delta Flow, Toshiba: FBI) [53]. Hingegen existierte die QISS-MRA bislang nur als Entwicklungssequenz der Firma Siemens und war somit noch nicht klinisch etabliert. Aus diesem Grund gab es zur QISS-MRA bis 2011 nur vereinzelte Publikationen mit Ergebnissen zur diagnostischen Leistung bei 1,5 T. So berichteten Edelman et al. in ihrer Studie an 53 Patienten mit bekannter oder vermuteter pAVK von einer Sensitivität der QISS-MRA im Vergleich zur KM-MRA um 88 % (R1: 89,7%; R2: 87%) sowie einer Spezifität um 95% (R1: 96,5%, R2: 94,6%) [60]. Diese Ergebnisse lagen somit in guter Übereinstimmung mit denen unserer ersten Pilotstudie bei 3 T, wohlgleich Edelman et al. eine 3-Etagen KM-MRA, und keine KM-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub verwendeten. Auch in ihrer Subgruppenanalyse im Vergleich zur DSA waren die Ergebnisse der QISS-MRA vielversprechend, mit einer gemittelten Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 96,6%. Aus der gleichen Arbeitsgruppe berichteten Hodnett et al. im Jahr 2011 von ähnlich guten Resultaten mit einer Sensitivität der QISS-MRA im Vergleich zur KM-MRA von 87,4% und 92,1% sowie einer Spezifität von 96,8% and 96,0% [71]. Hingegen beschrieben Klasen et al. in ihrer ersten Studie an 27 Patienten bei 1,5 T erstmals eine signifikant niedrigere Bildqualität der QISS-MRA im Vergleich zur KM-MRA in den proximalen Gefäßsegmenten von der distalen Aorta bis zu den Femoralarterien [72]. Diese Beobachtung passte ebenfalls zu den Ergebnissen unserer Pilotstudie bei 3 T. Nichtsdestotrotz ergaben die weiteren Ergebnisse von Klasen et al. abermals hohe Sensitivitäten

(98,6%), Spezifitäten (96%) und positiv beziehungsweise negativ prädiktive Werte (88,7 und 99,6%) für das Auffinden signifikanter Stenosen mit der QISS-MRA.

In unserer zweiten Studie zur Evaluierung der QISS-MRA in 32 Patienten konnte die hohe Rate diagnostischer Bildqualität bestätigt werden. Mit der DSA als Referenzstandard erwies sich die QISS-MRA der KM-MRA als ebenbürtig, mit vergleichbar hohen Werten für die Sensitivität (83,5 % vs. 82,7 %), Spezifität (83,5 % vs. 82,7 %) und diagnostische Genauigkeit (92,4 % vs. 93,8 %). Insgesamt lagen diese Werte jedoch unter jenen von Edelman et al. bei 1,5 T [60]. Wie sich bereits in unserer initialen Pilotstudie angedeutet hatte, zeigten sich auch in der Folgestudie gehäuft Gefäßsegmente, vornehmlich in den proximalen Becken- und Beinarterien, mit nicht diagnostischer Bildqualität in Form von bandförmigen Signalabfällen. Diese Signalabfälle der QISS-MRA ließen sich auf Offsets (Verschiebungen) in den lokalen Resonanzfrequenzen zurückführen. Solche Phasenverschiebungen der Spins treten verstärkt bei höheren Feldstärken und mit zunehmenden Inhomogenitäten des B0-Magnetfeldes auf. Gleichfalls können diese Artefakte auch durch Chemical-Shift Effekte oder magnetische Suszeptibilität, zum Beispiel angrenzend an luftgefüllte Darmschlingen oder metallische Implantate, hervorgerufen werden [74]. Die hohe Anzahl von Stents mag auch eine Erklärung für das etwas vermehrte Auftreten dieser Artefakte in unserer Arbeit (ca. 2-3%) im Vergleich zu der Publikation von Amin et al. bei 3 T gewesen sein (1,8% bzw. 14/775 Segmente) [75].

Die letzten beiden Arbeiten zur kontrastmittelfreien MRA bei 3 T widmeten sich dem Vergleich der QISS-MRA (2D flussunabhängig) und der FSE-MRA (3D flussabhängig) mit der KM-MRA als Referenzstandard. Hier konnte zunächst am Unterschenkel eine Überlegenheit der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA gezeigt werden, sowohl hinsichtlich der subjektiven Bildqualität als auch der diagnostischen Wertigkeit für das Auffinden relevanter Stenosen. So wies die QISS-MRA im Vergleich zur FSE-MRA signifikant weniger nichtdiagnostische Gefäßsegmente ($\leq 1\%$ versus 15-29%) und höhere Werte für die Sensitivität (89% vs. 70%), Spezifität (91% vs. 63%) und diagnostische Genauigkeit (90% vs. 65%) auf. Ähnlich den Berichten von Haneder et al. [76], zeigte die FSE-MRA nur in 62% der Gefäßsegmente eine gute oder sehr gute Bildqualität (43,8 % in Haneder et al., 2011). Gründe hierfür fanden sich in der höheren Anfälligkeit der FSE-MRA für Bewegungsartefakte während der Bildsubtraktion sowie intravaskulären Signalabfällen, zum Beispiel bei stenosebedingt seitendifferenten Flussgeschwindigkeiten in den Beinarterien. Lim et al. beschrieben darüber hinaus weitere Ursachen für die geringere Leistung der FSE-MRA, wie zum Beispiel hohe systolische Flüsse mit resultierender Spin-Dephasierung in Patienten mit Ulzera oder auch eine unvollständige Dephasierung der Spins während der Systole [77].

Das flussunabhängige und nicht-subtraktive Verfahren der QISS-MRA erwies sich hingegen als sehr robust gegenüber Bewegungsartefakten. Diese Beobachtung konnte auch von anderen Arbeitsgruppen bei 3 T bestätigt werden [75, 78].

Die vierte und somit letzte Arbeit zur kontrastmittelfreien MRA in 45 pAVK Patienten beleuchtete neben der diagnostischen Leistung auch die Untersuchungszeiten der verschiedenen MRA Methoden für die Diagnostik der gesamten Becken-Bein Etage. Interessanterweise konnte hier gezeigt werden, dass die Gesamtuntersuchungszeiten beider getesteter kontrastmittelfreier MRA Verfahren vergleichbar waren mit jenen der konventionellen 3D GRE-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub und anschließender TWIST-MRA des Unterschenkels – im Bereich um 30 Minuten. Die QISS-MRA zeichnete sich hier insbesondere durch ihre hohe Benutzerfreundlichkeit aus, ohne die Notwendigkeit für aufwendige Planungssequenzen oder Anpassungen der Scanparameter [60]. Im Gegensatz hierzu benötigte das subtraktive Verfahren der 3D FSE-MRA vor der Bildakquisition in den drei Etagen (Becken, Oberschenkel, Unterschenkel) zusätzliche Planungssequenzen zur Bestimmung der patientenindividuellen systolischen und diastolischen Trigger Delays. Frühere Berichte zu den Untersuchungszeiten der QISS-MRA und FSE-MRA der unteren Extremitäten zeigten eine schlechte Vergleichbarkeit der Messmethoden und somit eine erhebliche Varianz, von 28 bis 67 Minuten für die FSE-MRA [54, 79, 80] und von unter 5 bis 21 Minuten für die QISS-MRA [60, 70, 72, 75, 78, 81]. Dabei bezogen sich beispielsweise die sehr kurzen Untersuchungszeiten der QISS-MRA lediglich auf die reine Messzeit der bSSFP-Sequenz, ohne Berücksichtigung der benötigten Zeit für Localizer oder Shimming [75].

In Bezug auf die diagnostische Leistung zeigte sich in unseren Ergebnissen für die gesamte Becken-Bein Angiographie abermals ein signifikant besseres Abschneiden der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA (nichtdiagnostisch Segmente QISS-MRA: 3% vs. FSE-MRA: 35-50%; Sensitivität 85% vs. 54%; Spezifität 90% vs. 47%, diagnostische Genauigkeit 89% vs. 48%). Diese Überlegenheit der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA sowie ihre vergleichbar gute diagnostische Genauigkeit mit der konventionellen KM-MRA für die Diagnostik der pAVK wurde auch von zahlreichen anderen Arbeitsgruppen sowohl bei 1,5 T als auch bei 3 T bestätigt [70, 71, 75, 78, 81-83]. Lediglich Hansmann et al. berichteten von einem geringen diagnostischen Wert der QISS-MRA aufgrund hoher Raten nicht-diagnostischer Bildqualität, was wohlmöglich an der von dem Autor verwendeten dünnenschichtigen Sequenztechnik gelegen haben könnte [84]. Tatsächlich berichteten auch zwei kürzlich veröffentlichte Studien bei 1,5 T und 3 T von einer vergleichbar hohen diagnostischen Genauigkeit der QISS-MRA zur kontrastverstärkten CTA [85, 86]. Mit der DSA als Referenzstandard zeigten Varga et al. sogar eine höhere Robustheit der QISS-MRA für die Darstellung von Stenosen in stark verkalkten Gefäßsegmenten, in denen die CTA aufgrund von Aufhärtungsartefakten Limitationen aufwies, [85]. Erwartungsgemäß war die CTA jedoch deutlich

schneller in der Durchführung als die QISS-MRA (ca. 4 min vs. 16-29 Minuten) [85]. Diese Ergebnisse der Literatur untermauern somit, dass die einfach anzuwendende kontrastmittelfreie QISS-MRA weder der KM-MRA noch der KM-CTA wesentlich nachsteht und zudem auch in einer für Patienten und für die klinische Routine annehmbaren Zeit durchführbar ist.

Die FSE-MRA erschien in früheren Publikationen aufgrund ihrer hohen Ortsauflösung besonders geeignet für die Darstellung kleiner Gefäße, zum Beispiel im distalen Unterschenkel, dem Fuß oder den Händen [87, 88]. Nichtsdestotrotz berichteten auch andere Autoren von ähnlichen Limitationen mit hohen Raten nicht-diagnostischer Bildqualität und eingeschränkter diagnostischer Genauigkeit in den unteren Extremitäten [79, 80, 89, 90]. Zur Verbesserung der B1-Magnetfeldhomogenität und Erzeugung gleichförmiger Flipwinkel über das gesamte Bildvolumen wurde jüngst die Verwendung zweier voneinander unabhängiger Radiofrequenz Pulse beschrieben [91]. Mit dieser Technik berichteten Rasper et al. von einer Verbesserung des arteriellen Gefäßsignals der FSE-MRA mit einer nunmehr vergleichbar hoher diagnostischen Genauigkeit zur KM-MRA [91].

UTE-MRA mit verschiedenen Kontrastmitteln

Die Ergebnisse der MRA Studien zu alternativen Kontrastmitteln und Blut-Pool GBCAs in Kombination mit der UTE-MRA zeigten das Potenzial dieser Methode für die Reduzierung von Bewegungs-, Suszeptibilitäts- und Bolus-Timing Artefakten. Alle drei 3D Testsequenzen für eine pulmonale MRA aus Originalarbeit 5 (1. *GBCAs verstärkte radiale UTE-MRA unter freier Atmung*, 2. *Ferumoxytol verstärkte konventionelle 3D GRE-MRA*, 3. *Ferumoxytol verstärkte radiale UTE-MRA unter freier Atmung*) ermöglichten eine Diagnostik der Lungengefäße. Bei optimierten Flipwinkeln (18°-24°) für den besten T1-Kontrast zeigte die Ferumoxytol-UTE-MRA sogar eine vergleichbar gute Qualität des Angiogramms wie die konventionell kontrastverstärkte 3D GRE-MRA, die als Referenzstandard diente. Beide UTE-MRA Methoden zeigten darüber hinaus eine der GRE-MRA überlegene Darstellung nicht vaskulärer Strukturen, wie der Lunge, der Bronchien, der mediastinalen Organe, oder auch der Knochen. Dies lässt sich einerseits durch die sehr kurzen Echozeiten dieser Technik erklären, die in Geweben mit stark unterschiedlicher Magnetisierbarkeit zu einer Reduktion von Suszeptibilitätsartefakten führt. Andererseits bietet die Verwendung einer radialen Akquisitionstechnik eine hohe Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten, wie auch bereits in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte [69, 92]. Darüber hinaus können durch die Akquisition einer MRA-Sequenz in der Steady-State Phase eines Blut-Pool Kontrastmittels Bolus-Timing Artefakte umgangen werden. Die Relevanz solcher Artefakte für die pulmonale MRA wurde bereits 2010 in einer prospektiven multizentrischen Studie verdeutlicht [9]. Hierin berichteten Stein et al. von einer unzureichenden Bildqualität der konventionellen KM-MRA

in 25% der Fälle, aufgrund von Bewegung der oft dyspnoischen Patienten oder suboptimalem Bolus-Timing. In unserer Studie führte die Verwendung eines extrazellulären GBCAs mit einer Blut HWZ um 90 min [15] in Verbindung mit der langen Scanzeit der UTE-MRA außerdem zu einem niedrigen Signal-zu-Rausch Verhältnis aufgrund des raschen Signalabfalls des Kontrastmittels. In Weiterführung der Vorarbeit von Bannas et al. an Hunden [69], stützten die Ergebnisse unserer Machbarkeitsstudie am gesunden Menschen die vielversprechenden Möglichkeiten der Ferumoxylol-verstärkten UTE-MRA für die Diagnostik vaskulärer und nicht vaskulärer Strukturen des Thorax.

Auch bei der Darstellung der zentralen Venen zur Beurteilung implantierter Vena cava Filter zeigte die UTE-MRA vielversprechende Ergebnisse. Im Gegensatz zur pulmonalen UTE-MRA wurden in unserer Pilotstudie an neun Patienten mit Vena cava Filtern zwei radiale 3D UTE-MRA Sequenzen hinsichtlich der Flipwinkel und Atem-Strategie getestet und optimiert. Als Kontrastmittel kam das Blut-Pool GBCA Gadofosveset trisodium zum Einsatz. Die Studienergebnisse zeigten für beide UTE-Testsequenzen, der unter Atemanhaltung und der unter freier Atmung, beste T1- Kontrastverhältnisse bei kleinen Flipwinkeln von 10°. Zudem konnte gezeigt werden, dass beide UTE-Methoden bei optimiertem Flipwinkel annähernd 60% weniger filterbedingte Suszeptibilitätsartefakte aufwiesen als der Referenzstandard der GRE-MRA (ca. 30% filterbedingte Artefakte UTE-MRA versus ca. 90% mit GRE-MRA). Die Stärke der Artefaktreduzierung schien dabei jedoch auch von der Geometrie der Metallfilter abhängig zu sein. Der in unserer Arbeit mit allen Sequenzen beobachtete Abschirm-Effekt mit Signalabfall in einem käfigförmigen Filter könnte jedoch wohlmöglich durch eine Erhöhung der Radiofrequenzleistung reduziert werden [93]. Sowohl die UTE-MRA unter freier Atmung als auch die GRE-MRA zeigten eine gute Qualität des Venogramms, obgleich letztere Methode höher bewertet wurde.

Trotz all der vielversprechenden Ergebnisse der UTE-MRA bleibt deren klinische Anwendung durch das Dilemma der fehlenden Zulassung oder Verfügbarkeit geeigneter Kontrastmittel limitiert: Verwendet man ein konventionell-extrazelluläres GBCA mit kurzer Blut-HWZ, so zwingt einen das kurze Hochkontrast-Zeitfenster zu einer schnellen, stark unterabgetasteten UTE-Akquisition in Atemanhaltung und Einbüßen in puncto SNR, CNR sowie möglichen Streifenartefakten [94]. Unter freier Atmung benötigt die UTE-MRA jedoch lange Akquisitionszeiten von mehreren Minuten [69]. Die Verwendung eines extrazellulären GBCAs erwies sich hier aufgrund des raschen Signalabfalls als nur bedingt geeignet. Stattdessen benötigt die UTE-Bildgebung für beste Ergebnisse des Angiogramms ein Kontrastmittel mit langer Blut-HWZ. Leider ist das Blut-Pool GBCA Gadofosveset trisodium seit 2016 nicht mehr am Markt erhältlich. Das superparamagenetische Eisenoxid Ferumoxylol, könnte als mögliche Alternative in Betracht gezogen werden. Jedoch ist das Präparat nicht für die Verwendung

als MRT-Kontrastmittel zugelassen. Die Anwendung birgt zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock [95]. Ferumoxylol kann deswegen nur langsam als i.v. Kurzinfusion verabreicht werden. Durch die langsame Verabreichung ist eine dynamische Bildgebung wie sie nach einer Bolus-Applikation von GBCAs durchgeführt wird nicht möglich. Stattdessen kann die Bildgebung mit Ferumoxylol nur im Steady-State erfolgen, wenn sowohl Venen als auch Arterien kontrastiert sind.

3.2 Klinische Signifikanz der vorgestellten Arbeiten

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen eine hohe Morbidität und stehen an der Spitze der weltweiten Todesursachen [96]. Unter den vaskulären Erkrankungen zählt die pAVK neben anderen Formen der Arteriosklerose als häufiges Leiden älterer Menschen [73]. Venöse Thromboembolien, zu denen auch pulmonale Embolien gezählt werden, sind die dritthäufigste Gefäßerkrankung nach akuten Myokardinfarkten und Schlaganfällen [97, 98]. Beide Formen vaskulärer Erkrankungen stehen in Assoziation mit Alter und anderen Komorbiditäten, unter anderem auch Fettleibigkeit, Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz [73, 97]. Pulmonale Embolien können zudem auch in jüngeren oder schwangeren Patienten auftreten. Das Klientel vaskulärer Patienten zeichnet sich somit durch einen erhöhten Anteil vulnerabler Populationen aus (niereninsuffiziente, junge und schwangere Patientinnen und Patienten), in denen bildgebende Verfahren ohne jodhaltige Kontrastmittel oder ionisierende Strahlung wünschenswert wären.

Vor diesem Hintergrund haben sich angiographische Bildgebungsverfahren als ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen Medizin entwickelt. Sie dienen der Beurteilung von Ausdehnung und Schweregrad pathologischer Gefäßveränderungen sowie der anatomischen Verhältnisse vor Therapieplanung [99]. Die technische Entwicklung dieser Verfahren hat in den vergangenen 50 Jahren enorme Fortschritte gemacht: Mit der Einführung der DSA in den 1970er Jahren wurde es erstmals möglich in Echtzeit Subtraktionsbilder zu erzeugen, noch während der Kontrastmittelbolus durch das Gefäßsystem floss [100]. Als invasives Röntgenverfahren war und ist die DSA jedoch risikobehaftet und exponiert die Patienten ionisierender Strahlung und meist jodhaltiger Kontrastmittel. Zur Vermeidung dieser Nachteile entstanden deswegen parallel zur Entwicklung der DSA weitere Verfahren für die Gefäßdiagnostik.

In der MRT waren es zunächst die kontrastmittelfreien flussabhängigen Sequenzen, die ab Mitte der 1980er Jahre Eingang in den klinischen Alltag fanden [100, 101]. Obwohl die kontrastmodifizierenden Effekte paramagnetischer Ionen im MRT bereits 1978 von Lauterbur et al. beschrieben wurden [102, 103], so war eine baldige klinische Anwendung dieser Substanzen aufgrund kritischer pharmakologischer und toxikologischer Eigenschaften zunächst fragwürdig. Der Durchbruch der

kontrastverstärkten MRT gelang jedoch bereits wenige Jahre später: 1981 erfanden Weinmann et al. das erste Gadolinium-basierte Kontrastmittel im Chelatkomplex [104]. Im Jahr 1988 folgte dann die Marktzulassung von Gadopentetat dimeglumin unter dem Handelsnamen Magnevist® (Schering AG, Berlin, Germany). In den Folgejahren ab 1990 gewann die kontrastverstärkte MRA an Fahrt und wurde kontinuierlich weiterentwickelt [99, 100] – beginnend mit einer hochaufgelösten 3D Einzelaufnahme, die dann um neue Bolus Detektions- und fluoroskopische Bolus Trigger Techniken ergänzt wurde. Hinzu kamen fortgeschrittene K-Raum Sampling Methoden für die MRA und schnellere Sequenztechniken – alles mit dem Ziel eines verbesserten Bolus Timings, verbesserten T1 Kontrastes und eines höheren zeitlichen Auflösungsvermögens für die Darstellung dynamischer Flussphänomene [100]. Die Weiterentwicklungen der Folgejahre brachten zudem zeitaufgelöste MRA Sequenzen wie die TRICKS-MRA (time-resolved imaging of contrast kinetics; später auch von Siemens unter dem Akronym TWIST bekannt) und weitere fortgeschrittene Beschleunigungsmethoden hervor [100]. Einige grundlegende Hürden der kontrastverstärkten MRA blieben jedoch bestehen.

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien haben einen wissenschaftlichen Beitrag geleistet zur Einschätzung des klinischen Werts und der optimierten Anwendung verschiedener alternativer MRA Verfahren für die klinische Praxis. Es ist jedoch anzunehmen, dass Techniken wie die UTE-MRA ohne Verfügbarkeit eines zugelassenen Blut-Pool Kontrastmittels nur schwerlich den Weg in die routinemäßige klinische Anwendung finden. Mit der Möglichkeit zur Lungenbildgebung in freier Atmung bietet sich die radiale UTE-MRA jedoch als sinnvolle Alternative zur CT für die Verlaufskontrolle junger Patienten mit Cystischen Fibrose oder bei idiopathisch pulmonalen Fibrose an [94].

3.3 Limitationen

Die in dieser Schrift zusammengefassten Studien sind limitiert durch ihren Single-Center explorativen Ansatz mit kleinen Patientenzahlen. Die Patienten oder Probanden wurden allerdings durchweg mit mehreren Testsequenzen untersucht, wodurch ein intraindividuelle Methodenvergleich ermöglicht wurde. Eine Randomisierung der verschiedenen MRA Sequenztechniken und Scan-Parameter war jedoch nicht in jeden Fall möglich oder praktikabel. Sie wurde aber so weit wie möglich umgesetzt. Auch der intra-individuelle Vergleich der kontrastmittelfreien MRA Techniken mit der DSA als invasivem klinischen Goldstandard konnte in 32 pAVK Patienten durchgeführt werden. Da die Pilotstudie zur Optimierung und Evaluierung der UTE-MRA der Lunge an gesunden Probanden durchgeführt wurde, diente paraspinales Muskelgewebe als Surrogat-Marker für pulmonale Thromben. Weiterführende klinische Studien an Patienten mit pulmonalen Embolien sollten daher die hier beschriebenen Ergebnisse validieren. Schlussendlich bleibt als generelle Limitation der UTE-MRA zu erwähnen, dass die für diese Technik notwendigen MR Blut-Pool Kontrastmittel nicht mehr am

Markt verfügbar beziehungsweise nicht zugelassen sind. Die vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten der UTE-MRA bleiben somit leider auf absehbare Zeit eine Nischenindikation oder auf die Forschung beschränkt.

3.4 Ausblick

Die immensen technischen Weiterentwicklungen der MRT der letzten Jahrzehnte finden ihre Fortsetzung in einer kontinuierlichen Verbesserung von Hard- und Software: stärkere und schnellere Gradienten, Multi-Kanal Spulentechnologien und steigende Rechenleistung für die Bildrekonstruktion. Diese Entwicklungen ermöglichen die robuste Anwendung anspruchsvoller und rechenintensiver MRA Sequenzen mit teils dramatischen Scanzeitverkürzungen und verbessertem SNR [105]. Ein Trend scheint dabei auch der Wechsel von konventionell Kartesischen Sampling Methoden hin zu 3D oder gar 4D radialen Techniken. So verwendet auch die jüngst vorgestellte Weiterentwicklung der QISS-MRA für die abdominellen Schichten eine ungegatete bSSFP Sequenz mit Atemtriggerung und radialer K-Raum Auslese [61, 106]. Diese Version der QISS-MRA ermöglicht nunmehr die Akquisition der abdominellen Schichten unter freier Atmung bei gleichzeitig erhöhter Robustheit gegenüber Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakten.

Neuere Entwicklungen im Bereich der Neuro-Bildgebung beschreiben kontrastmittelfreie MRA Ansätze als Kombination aus einer Arterial Spin Labeling (ASL) Technik mit einer bSSFP Auslese [107]. Dieses Verfahren ermöglicht zum Beispiel eine gefäßselektive dynamische MR-Angiographie mit hoher zeitlicher Auflösung zur anatomischen und funktionellen Beurteilung von Flussverhältnissen, Kollateralfüssen und der Blutversorgung in bestimmten Arealen [107].

Auch die Weiterentwicklung der 3D PC-MRA in eine zeitaufgelöste 4D Variante könnte zukünftig durch die zunehmende Verfügbarkeit zugelassener post-processing Software und Analysewerkzeuge eine breitere klinische Anwendung finden. Diese sogenannte 4D-Fluss PC-MRA ermöglicht durch die Akquisition mehrerer über den Herzzyklus verteilter 3D PC-MRA Aufnahmen eine zeitlich aufgelöste Bewertung von Flüssen und Gefäßsignalen. Aus diesen Aufnahmen können dann zusätzliche hämodynamische Parameter, wie Wandschubspannung, Pulswellengeschwindigkeit, Druckgradienten im Gefäß vor und hinter Stenosen und Messungen von Turbulenzen oder Verwirbelungen ausgewertet werden [50]. In Kombination mit einer stark unterabgetasteten radialen K-Raum Auslese kann diese Technik mittlerweile in annehmbaren Untersuchungszeiten von 5-10 Minuten bei gleichzeitig großer Volumenabdeckung durchgeführt werden [105].

Jüngst berichteten Mori et al. sogar von einer räumlich und zeitlich aufgelösten UTE-MRA für die Darstellung viszeraler abdomineller Arterien [108]. In Kombination mit einem rauschreduzierenden

Deep Learning Algorithmus zur Reduktion der Scanzeit ermöglichte die Methode eine zeitaufgelöste MRA unter Beibehaltung der hohen Robustheit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten.

Diese und weitere Weiterentwicklungen bahnen den Weg in eine Form der MR-Angiographie jenseits der „Luminographie“, hin zu einer multiparametrischen Auswertung komplexer Flussverhältnisse: Zum Beispiel für die umfassende Auswertung angeborener Herzfehler, zur OP-Planung und Nachsorge, oder auch zur Aufschlüsselung der Flussverhältnisse in der Leber bei portaler Hypertension [50, 109], bis hin zur prädiktiven Risikostratifizierung möglicher Komplikationen [110]. All diese Entwicklungen verdeutlichen jedoch auch die steigende Komplexität radiologischer Untersuchungen. Diese stellen nicht nur spannende Herausforderungen für die Mediziner von heute und morgen, sondern erfordern auch zunehmende Kompetenzen oder eine weitere Spezialisierung innerhalb der Radiologie.

4 Zusammenfassung

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Originalarbeiten befassen sich allesamt mit verschiedenen technischen Ansätzen in der MRT als Alternative zur konventionellen kontrastverstärkten MR-Angiographie mit extrazellulären GBCAs. Die Schrift fasst dabei drei Lösungsansätze zusammen, die für sich genommen oder in Kombination einige Limitationen der konventionellen MRA im klinischen Alltag adressieren:

- 1) Kontrastmittelfreie MRA Sequenzen und
- 2) Gadoliniumfreie Kontrastmittel zur generellen Vermeidung von GBCAs, sowie
- 3) MRA Sequenztechniken mit hoher Robustheit gegenüber Bewegungs- oder Suszeptibilitätsartefakten.

Der erste Themenkomplex dieser Schrift befasst sich mit der schrittweisen Evaluierung und dem Vergleich zweier kontrastmittelfreier MRA Sequenztechniken (Lösungsansatz 1) für die Evaluierung der pAVK der unteren Extremitäten im MRT bei 3 T: der EKG getriggerten 2D flussunabhängigen Quiescent-Interval Single-Shot (QISS) MRA und der EKG getriggerten 3D flussabhängigen Fast Spin-Echo (FSE) MRA. Zur QISS-MRA existierten zu dieser Zeit lediglich initiale Studienergebnisse bei 1,5 T, während Daten zur Anwendung bei 3 T weitgehend fehlten.

Die erste Pilotstudie zur QISS-MRA diente somit zunächst der generellen Machbarkeitsprüfung dieser neuen Sequenztechnik bei 3 T sowie dem initialen Vergleich der diagnostischen Leistung zur konventionellen KM-MRA. Die Ergebnisse der verblindeten Reader Studie mit zwei Radiologen an 25 prospektive rekrutierten pAVK Patienten konnte hier eine generelle Durchführbarkeit der QISS-MRA bei 3T zeigen. Zudem zeigte die QISS-MRA eine hohe Rate diagnostischer Bildqualität von 97% (vs. 100% KM-MRA) und eine insgesamt vielversprechende diagnostische Genauigkeit für die Detektion signifikanter Stenosen, um 95%.

In der sich hieran anschließenden Originalarbeit 2 wurde die diagnostische Leistung der QISS-MRA bei 3 T tiefergehend im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) als invasivem klinischen Goldstandard bewertet. Die verblindete Reader Studie an 32 prospektiv rekrutierten pAVK Patienten mit stattgehabter DSA als Referenzstandard zeigte annähernd gleich hohe Raten diagnostischer Bildqualität von QISS-MRA und KM-MRA (R1: 96.8%, R2: 98.0 % vs. R1: 99.3%, R2: 98.4%). Die QISS-MRA wies lediglich geringe Einschränkungen in den proximalen Gefäßsegmenten aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten auf. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit von QISS-MRA und KM-MRA (Sensitivität: 83.5 % vs. 82.7 %; Spezifität: 83.5 % vs. 82.7 %, diagnostische Genauigkeit: 92.4 % vs. 93.8 %; $p > 0.05$).

Aufbauend auf den guten Ergebnissen der QISS-MRA insbesondere in den distalen Gefäßsegmenten fokussierte Originalarbeit 3 im Anschluss auf den Vergleich der der QISS-MRA zur FSE-MRA für die pAVK Diagnostik des Unterschenkels im MRT bei 3T. Hier konnte an 42 prospektiv für die MRT rekrutierten pAVK Patienten eine Überlegenheit der QISS-MRA gegenüber der FSE-MRA demonstriert werden. Mit der KM-MRA als Referenzstandard zeigte die QISS-MRA signifikant niedrigere Raten nichtdiagnostischer Bildqualität ($\leq 1\%$ versus 15-29%, $p < 0.05$) und eine höhere diagnostische Leistung als die FSE-MRA (Sensitivität: 89% vs. 70%, $p = 0,0153$; Spezifität: 91% vs. 63%, $p < 0,0001$; diagnostische Genauigkeit: 90% vs. 65%, $p < 0,0001$). Bewegungs- und stenosebedingte Flussartefakte waren die Hauptlimitationen der FSE-MRA.

Originalarbeit 4 verglich schließlich intra-individuell die diagnostische Genauigkeit und die Gesamtuntersuchungszeit der QISS-MRA und der FSE-MRA für die Diagnostik der gesamten Becken-Bein-Etage. Anhand der ausgewerteten Daten von 45 prospektiv für das MRT rekrutierten pAVK Patienten konnte hier gezeigt werden, dass sich die durchschnittlichen Gesamtuntersuchungszeiten beider kontrastmittelfreier MRA Techniken mit einer medianen Dauer von circa 30 min nicht wesentlich von der konventionellen KM-MRA unterschieden (QISS: 27:02 min, FSE-MRA: 28:37 min, KM-MRA als kombinierte 3D GRE-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub und anschließender TWIST des Unterschenkels: 31:22 min). Die QISS-MRA stach in diesem Vergleich positiv durch ihre einfache Bedienbarkeit hervor. Darüber hinaus wurde anhand der verblindeten Reader Studie mit zwei Radiologen gezeigt, dass die QISS-MRA trotz einer gewissen Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte in den proximalen Becken-Bein-Gefäßen eine zur KM-MRA annähernd gleichwertige diagnostische Genauigkeit aufwies. Hingegen war die FSE-MRA der KM-MRA aufgrund von Flussartefakten unterlegen (nichtdiagnostisch Segmente QISS-MRA vs. FSE-MRA 3% vs. 35-50%, $p \leq 0,0001$; Sensitivität 85% vs. 54%; Spezifität 90% vs. 47%, diagnostische Genauigkeit 89% vs. 48%; $p \leq 0,0001$).

Der zweite Themenkomplex dieser Habilitationsschrift befasst sich mit Kombinationen aus den Lösungsansätzen 2) und 3) für die artefaktreduzierte Darstellung vaskulärer und nicht-vaskulärer Strukturen des Thorax und implantierter Metallfilter in der Vena cava. In einer ebenfalls publizierten eigenen Vorarbeit wurde hier zunächst die Relaxivität des alternativen eisenhaltigen Blut-Pool Kontrastmittels Ferumoxytol (FE) unter physiologischen Bedingungen bei 1,5 T und 3 T bestimmt.

Hierauf aufbauend folgte eine Pilotstudie an 20 prospektiv rekrutierten gesunden Probanden (Originalarbeit 5) zur Sequenz-Optimierung und Machbarkeitsevaluierung verschiedener pulmonaler MRA Methoden mit gleichzeitiger Darstellung nichtvaskulärer thorakaler Strukturen. Drei verschiedene Techniken wurden bei unterschiedlichen Flipwinkeln getestet und mit einer

konventionellen mehrphasigen 3D Gd-kontrastverstärkten GRE-MRA unter Atemanhaltung als Referenzstandard vergleichen: 1) eine 3D Gd-kontrastverstärkte UTE-MRA unter freier Atmung, 2) eine 3D FE-GRE-MRA unter Atemanhaltung und 3) eine 3D FE-UTE-MRA unter freier Atmung. Anhand der Studienergebnisse konnte die Machbarkeit der pulmonalen UTE-MRA am Menschen unter freier Atmung demonstriert werden. Ein optimaler T1-Kontrast zwischen Gefäßlumen und Muskel (Surrogat für Thrombusmaterial) ergab sich für alle drei Testsequenzen bei Flipwinkeln zwischen 18°-24°. Bei optimiertem T1-Kontrast und Verwendung des alternativen FE- Blut-Pool Kontrastmittels ermöglichte die UTE-MRA eine vergleichbar gute Darstellung der Lungengefäße wie die konventionelle Gd-GRE-MRA (98% vs. 97% gute und exzellente Bildqualität; $p=0.51$), bei gleichzeitig überlegener Darstellung des Lungenparenchyms und anderer nichtvaskulärer Strukturen wie Knochen oder Ösophagus.

In der letzten hier vorgestellten Arbeit zur optimierten Darstellung von implantierten Vena cava Filtern im MRT bei 3 T (Originalarbeit 6) konnte schließlich gezeigt werden, dass die Anwendung der 3D UTE-MRA mit dem Blut-Pool Kontrastmittel Gadofosvest trisodium möglich ist. In den neun prospektiv rekrutierten Patienten mit verschiedenen metallischen Filter Implantaten zeigten die getesteten UTE-MRA Sequenzen unter Atemanhaltung und freier Atmung signifikant weniger metallbedingte Suszeptibilitätsartefakte als die GRE-MRA (Referenzstandard). Insbesondere die UTE-MRA unter freier Atmung lieferte eine exzellente und der GRE-MRA überlegene Bildqualität für die Darstellung der Metallfilter. Niedrige Flipwinkel von 10° lieferten zudem den besten T1-Kontrast für das UTE-MR-Angiogramm der Vena cava.

Es lässt sich somit zusammenfassen, dass für eine Reihe an klinischen Fragestellungen vielversprechende Alternativen zur konventionellen GBCA kontrastverstärkten GRE-MRA existieren. Die hier vorgestellten Arbeiten haben einen Beitrag geleistet zur Einschätzung des klinischen Nutzens und der optimierten Anwendung verschiedener neuer MRA Verfahren für den Einsatz in der klinischen Praxis.

5 Liste der eingebrachten Originalarbeiten

1. **Knobloch G**, Gielen M, Lauff MT, et al. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. *Clinical Radiology*. 2014;69:485-91. doi:10.1016/j.crad.2013.12.006.
2. Wagner M, **Knobloch G**, Gielen M, et al. Nonenhanced peripheral MR-angiography (MRA) at 3 Tesla: evaluation of quiescent-interval single-shot MRA in patients undergoing digital subtraction angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:841-50. doi:10.1007/s10554-015-0612-3.
3. **Knobloch G**, Lauff MT, Hirsch S, et al. Nonenhanced magnetic resonance angiography (MRA) of the calf arteries at 3 Tesla: intraindividual comparison of 3D flow-dependent subtractive MRA and 2D flow-independent non-subtractive MRA. *Eur Radiol*. 2016;26:4585-94. doi:10.1007/s00330-016-4246-1.
4. **Knobloch G**, Lauff MT, Hanke M, et al. Non-contrast-enhanced MR-angiography (MRA) of lower extremity peripheral arterial disease at 3 tesla: Examination time and diagnostic performance of 2D quiescent-interval single-shot MRA vs. 3D fast Spin-Echo MRA. *Magnetic Resonance Imaging*. 2020;76:17-25. doi:10.1016/j.mri.2020.10.016.
5. **Knobloch G**, Colgan T, Schiebler ML, et al. Comparison of gadolinium-enhanced and Ferumoxytol-enhanced conventional and UTE-MRA for the depiction of the pulmonary vasculature. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019;82:1660-70. doi:10.1002/mrm.27853.
6. **Knobloch G**, Nagle S, Colgan T, et al. Feasibility and optimization of ultra-short echo time MRI for improved imaging of IVC-filters at 3.0 T. *Abdominal Radiology*. 2021;46:362-72. doi:10.1007/s00261-020-02548-w.

6 Literaturverzeichnis

1. Ai T, Morelli JN, Hu X, et al. A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. *Invest Radiol.* 2012;47:725-41. doi:10.1097/RLI.0b013e318272d29f.
2. Warmerdam E, Krings GJ, Leiner T, et al. Three-dimensional and four-dimensional flow assessment in congenital heart disease. 2020;106:421-6. doi:10.1136/heartjnl-2019-315797.
3. Vasanawala SS, Hanneman K, Alley MT, et al. Congenital heart disease assessment with 4D flow MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2015;42:870-86. doi:10.1002/jmri.24856.
4. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31:1321-40; discussion 40-1. doi:10.1148/rg.315105213.
5. Kramer JH, Grist TM. Peripheral MR Angiography. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2012;20:761-76. doi:10.1016/j.mric.2012.08.002.
6. van den Bosch HC, Westenberg JJ, Caris R, et al. Peripheral arterial occlusive disease: 3.0-T versus 1.5-T MR angiography compared with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2013;266:337-46. doi:10.1148/radiol.12112184.
7. Patel MC, Levin DC, Parker L, et al. Have CT and MR Angiography Replaced Catheter Angiography in Diagnosing Peripheral Arterial Disease? *Journal of the American College of Radiology : JACR.* 2015;12:909-14. doi:10.1016/j.jacr.2015.04.020.
8. Schiebler ML, Nagle SK, François CJ, et al. Effectiveness of MR angiography for the primary diagnosis of acute pulmonary embolism: clinical outcomes at 3 months and 1 year. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2013;38:914-25. doi:10.1002/jmri.24057.
9. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Annals of internal medicine.* 2010;152:434-43, w142-3. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008.
10. Kroencke TJ, Taupitz M, Arnold R, et al. Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. *Chest.* 2001;120:1570-6. doi:10.1378/chest.120.5.1570.
11. Goyen M, Barkhausen J, Kuehl H, et al. [Contrast-enhanced 3D MR venography of central thoracic veins: preliminary experience]. *Rofo.* 2001;173:356-61. doi:10.1055/s-2001-12469.
12. Cline B, Hurwitz LM, Kim CY. MR Venography of the Central Veins of the Thorax. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI.* 2017;26:167-74. doi:10.1097/rmr.000000000000139.

13. McDonald JS, McDonald RJ. MR Imaging Safety Considerations of Gadolinium-Based Contrast Agents: Gadolinium Retention and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2020;28:497-507. doi:10.1016/j.mric.2020.06.001.
14. FDA. Gadavist (gadobutrol) Labeling-Package Insert 2011; 2018. Available from: U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
15. FDA. MultiHance (gadobenate dimeglumine) Labeling-Package Insert 2018; 2018. Available from: U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
16. FDA. DOTAREM® (gadoterate meglumine) Labeling-Package Insert 2017; 2018. Available from: U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
17. Ludwig DR, Shetty AS, Broncano J, et al. Magnetic Resonance Angiography of the Thoracic Vasculature: Technique and Applications. 2020;52:325-47. doi:10.1002/jmri.27067.
18. FDA. ABLAVAR (gadofosveset trisodium) Labeling-Package Insert 2013; 2018. Available from: U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.
19. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21:1104-8. doi:10.1093/ndt/gfk062.
20. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet (London, England)*. 2000;356:1000-1. doi:10.1016/s0140-6736(00)02694-5.
21. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology*. 2007;245:168-75. doi:10.1148/radiol.2451070353.
22. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;199:W17-23. doi:10.2214/ajr.11.8144.
23. FDA. FDA Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. 02/06/2018, 2010. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-warnings-using-gadolinium-based-contrast-agents-patients-kidney>. Accessed January 3, 2021.
24. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:223-30. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5284.

25. EMA. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-h-31-1097-assessment-report_en.pdf. Accessed January 3, 2021.
26. Altun E, Martin DR, Wertman R, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Change in Incidence Following a Switch in Gadolinium Agents and Adoption of a Gadolinium Policy—Report from Two U.S. Universities. *Radiology*. 2009;253:689-96. doi:10.1148/radiol.2533090649.
27. Martin DR, Krishnamoorthy SK, Kalb B, et al. Decreased incidence of NSF in patients on dialysis after changing gadolinium contrast-enhanced MRI protocols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;31:440-6. doi:https://doi.org/10.1002/jmri.22024.
28. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology*. 2011;260:105-11. doi:10.1148/radiol.11102340.
29. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology*. 2014;270:834-41. doi:10.1148/radiol.13131669.
30. Schöckel L, Balzer T, Pietsch H. [Increased signal intensities and gadolinium levels in the brain after administration of gadolinium-based MR contrast agents : Clinical observations and results from preclinical research]. *Der Radiologe*. 2019;59:359-68. doi:10.1007/s00117-019-0511-z.
31. Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, et al. No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after More than 20 Serial Injections of Macrocytic Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;282:699-707. doi:10.1148/radiol.2016162241.
32. Radbruch A, Haase R, Kickingereider P, et al. Pediatric Brain: No Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after Consecutive Exposure to a Macrocytic Gadolinium-based Contrast Agent. *Radiology*. 2017;283:828-36. doi:10.1148/radiol.2017162980.
33. Radbruch A. Gadolinium Deposition in the Brain: We Need to Differentiate between Chelated and Dechelated Gadolinium. *Radiology*. 2018;288:434-5. doi:10.1148/radiol.2018180294.
34. ESUR. ESUR Guidelines on Contrast Agents. 2018, 2018. Available at: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf. Accessed 15 Feb 2021.
35. Jost G, Frenzel T, Boyken J, et al. Long-term Excretion of Gadolinium-based Contrast Agents: Linear versus Macrocytic Agents in an Experimental Rat Model. *Radiology*. 2019;290:340-8. doi:10.1148/radiol.2018180135.

36. Robert P, Fingerhut S, Factor C, et al. One-year Retention of Gadolinium in the Brain: Comparison of Gadodiamide and Gadoterate Meglumine in a Rodent Model. 2018;288:424-33. doi:10.1148/radiol.2018172746.
37. Lohrke J, Frisk AL, Frenzel T, et al. Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Invest Radiol.* 2017;52:324-33. doi:10.1097/rli.0000000000000344.
38. Smith APL, Marino D, Roberts J, et al. Clearance of Gadolinium from the Brain with No Pathologic Effect after Repeated Administration of Gadodiamide in Healthy Rats: An Analytical and Histologic Study. *Radiology.* 2017;282:743-51. doi:10.1148/radiol.2016160905.
39. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy. *Investigative Radiology.* 2004;39:138-42. doi:10.1097/01.rli.0000112789.57341.01.
40. Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ, et al. Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics.* 2009;1:479-88. doi:10.1039/B905145G.
41. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016;51:447-53. doi:10.1097/rli.0000000000000252.
42. Roberts DR, Lindhorst SM, Welsh CT, et al. High Levels of Gadolinium Deposition in the Skin of a Patient With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* 2016;51:280-9. doi:10.1097/rli.0000000000000266.
43. Quick HH. *Artifacts Encountered in MRI: Recognizing, Explaining, Eliminating.* Berlin, Germany: Bayer AG; 2018.
44. Bannas P, Schiebler ML, Motosugi U, et al. Pulmonary MRA: differentiation of pulmonary embolism from truncation artefact. *Eur Radiol.* 2014;24:1942-9. doi:10.1007/s00330-014-3219-5.
45. Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, et al. Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 1993;3:877-81. doi:10.1002/jmri.1880030614.
46. Haase A, Frahm J, Matthaei D, et al. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif : 1997).* 2011;213:533-41. doi:10.1016/j.jmr.2011.09.021.
47. Lanzman RS, Schmitt P, Kröpil P, et al. [Nonenhanced MR angiography techniques]. *Rofo.* 2011;183:913-24. doi:10.1055/s-0029-1246111.

48. McCauley TR, Monib A, Dickey KW, et al. Peripheral vascular occlusive disease: accuracy and reliability of time-of-flight MR angiography. *Radiology*. 1994;192:351-7.
49. Suttmeier B, Teichgraber U, Thomas A, et al. Non-invasive ECG-triggered 2D TOF MR angiography of the pelvic and leg arteries in an open 1.0-tesla high-field MRI system in comparison to conventional DSA. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2014;59:29-37. doi:10.1515/bmt-2013-0113.
50. Sierra-Galan LM, François CJ. Clinical Applications of MRA 4D-Flow. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2019;21:58. doi:10.1007/s11936-019-0758-8.
51. Liauw L, van Buchem MA, Spilt A, et al. MR angiography of the intracranial venous system. *Radiology*. 2000;214:678-82. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr41678.
52. Gutzeit A, Matoori S, Froehlich JM, et al. Reduction in respiratory motion artefacts on gadoxetate-enhanced MRI after training technicians to apply a simple and more patient-adapted breathing command. *Eur Radiol*. 2016;26:2714-22. doi:10.1007/s00330-015-4086-4.
53. Miyazaki M, Akahane M. Non-contrast enhanced MR angiography: Established techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35:1-19. doi:10.1002/jmri.22789.
54. Gutzeit A, Sutter R, Froehlich JM, et al. ECG-triggered non-contrast-enhanced MR angiography (TRANCE) versus digital subtraction angiography (DSA) in patients with peripheral arterial occlusive disease of the lower extremities. *Eur Radiol*. 2011;21:1979-87. doi:10.1007/s00330-011-2132-4.
55. Hui BK, Noga ML, Gan KD, et al. Navigator-gated three-dimensional MR angiography of the pulmonary arteries using steady-state free precession. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;21:831-5. doi:10.1002/jmri.20334.
56. Krishnam MS, Tomasian A, Deshpande V, et al. Noncontrast 3D steady-state free-precession magnetic resonance angiography of the whole chest using nonselective radiofrequency excitation over a large field of view: comparison with single-phase 3D contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Invest Radiol*. 2008;43:411-20. doi:10.1097/RLI.0b013e3181690179.
57. Sakuma H, Ichikawa Y, Suzawa N, et al. Assessment of coronary arteries with total study time of less than 30 minutes by using whole-heart coronary MR angiography. *Radiology*. 2005;237:316-21. doi:10.1148/radiol.2371040830.
58. Maki JH, Wilson GJ, Eubank WB, et al. Navigator-gated MR angiography of the renal arteries: a potential screening tool for renal artery stenosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188:W540-6. doi:10.2214/ajr.06.1138.
59. Spuentrup E, Katoh M, Buecker A, et al. Free-breathing 3D steady-state free precession coronary MR angiography with radial k-space sampling: comparison with cartesian k-space sampling and

- cartesian gradient-echo coronary MR angiography--pilot study. *Radiology*. 2004;231:581-6. doi:10.1148/radiol.2312030451.
60. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, et al. Quiescent-interval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: Technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med*. 2010;63:951-8. doi:10.1002/mrm.22287.
 61. Edelman RR, Carr M, Koktzoglou I. Advances in non-contrast quiescent-interval slice-selective (QISS) magnetic resonance angiography. *Clinical radiology*. 2019;74:29-36. doi:10.1016/j.crad.2017.12.003.
 62. Wahsner J, Gale EM, Rodríguez-Rodríguez A, et al. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chemical Reviews*. 2019;119:957-1057. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00363.
 63. Bashir MR, Bhatti L, Marin D, et al. Emerging applications for ferumoxytol as a contrast agent in MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;41:884-98. doi:10.1002/jmri.24691.
 64. Knobloch G, Colgan T, Wiens CN, et al. Relaxivity of Ferumoxytol at 1.5 T and 3.0 T. *Invest Radiol*. 2018;53:257-63. doi:10.1097/rli.0000000000000434.
 65. Hope MD, Hope TA, Zhu C, et al. Vascular Imaging With Ferumoxytol as a Contrast Agent. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;205:W366-73. doi:10.2214/ajr.15.14534.
 66. Li W, Tutton S, Vu AT, et al. First-pass contrast-enhanced magnetic resonance angiography in humans using ferumoxytol, a novel ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based blood pool agent. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;21:46-52. doi:10.1002/jmri.20235.
 67. Ahlström KH, Johansson LO, Rodenburg JB, et al. Pulmonary MR angiography with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles as a blood pool agent and a navigator echo for respiratory gating: pilot study. *Radiology*. 1999;211:865-9. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn10865.
 68. Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, et al. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI. *Magn Reson Med*. 2013;70:1241-50. doi:10.1002/mrm.24570.
 69. Bannas P, Bell LC, Johnson KM, et al. Pulmonary Embolism Detection with Three-dimensional Ultrashort Echo Time MR Imaging: Experimental Study in Canines. *Radiology*. 2016;278:413-21. doi:10.1148/radiol.2015150606.
 70. Hodnett PA, Koktzoglou I, Davarpanah AH, et al. Evaluation of peripheral arterial disease with nonenhanced quiescent-interval single-shot MR angiography. *Radiology*. 2011;260:282-93. doi:10.1148/radiol.11101336.
 71. Hodnett PA, Ward EV, Davarpanah AH, et al. Peripheral arterial disease in a symptomatic diabetic population: prospective comparison of rapid unenhanced MR angiography (MRA) with

- contrast-enhanced MRA. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197:1466-73. doi:10.2214/AJR.10.6091.
72. Klasen J, Blondin D, Schmitt P, et al. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single-shot MRA (QISS-MRA) of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MRA. *Clinical radiology*. 2012;67:441-6. doi:10.1016/j.crad.2011.10.014.
 73. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*. 2015;116:1509-26. doi:10.1161/circresaha.116.303849.
 74. Smith TB, Nayak KS. MRI artifacts and correction strategies. *Imaging in Medicine*. 2010;2:445-57.
 75. Amin P, Collins JD, Koktzoglou I, et al. Evaluating peripheral arterial disease with unenhanced quiescent-interval single-shot MR angiography at 3 T. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202:886-93. doi:10.2214/AJR.13.11243.
 76. Haneder S, Attenberger U, Riffel P, et al. Magnetic resonance angiography (MRA) of the calf station at 3.0 T: intraindividual comparison of non-enhanced ECG-gated flow-dependent MRA, continuous table movement MRA and time-resolved MRA. *European Radiology*. 2011;21:1452-61. doi:10.1007/s00330-011-2063-0.
 77. Lim RP, Fan Z, Chatterji M, et al. Comparison of Nonenhanced MR Angiographic Subtraction Techniques for Infragenual Arteries at 1.5 T: A Preliminary Study. *Radiology*. 2013;267:293-304. doi:doi:10.1148/radiol.12120859.
 78. Thierfelder KM, Meimarakis G, Nikolaou K, et al. Non-contrast-enhanced MR angiography at 3 Tesla in patients with advanced peripheral arterial occlusive disease. *PLoS One*. 2014;9:e91078. doi:10.1371/journal.pone.0091078.
 79. Diop AD, Braidy C, Habouchi A, et al. Unenhanced 3D turbo spin-echo MR angiography of lower limbs in peripheral arterial disease: a comparative study with gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200:1145-50. doi:10.2214/ajr.12.8730.
 80. Mohrs OK, Petersen SE, Heidt MC, et al. High-resolution 3D non-contrast-enhanced, ECG-gated, multi-step MR angiography of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MR angiography. *Eur Radiol*. 2011;21:434-42. doi:10.1007/s00330-010-1932-2.
 81. Ward EV, Galizia MS, Usman A, et al. Comparison of quiescent inflow single-shot and native space for nonenhanced peripheral MR angiography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;38:1531-8. doi:10.1002/jmri.24124.
 82. Hanrahan CJ, Lindley MD, Mueller M, et al. Diagnostic Accuracy of Noncontrast MR Angiography Protocols at 3T for the Detection and Characterization of Lower Extremity Peripheral Arterial

- Disease. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2018;29:1585-94.e2. doi:10.1016/j.jvir.2018.06.015.
83. Offerman EJ, Hodnett PA, Edelman RR, et al. Nonenhanced methods for lower-extremity MRA: a phantom study examining the effects of stenosis and pathologic flow waveforms at 1.5T. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33:401-8. doi:10.1002/jmri.22457.
 84. Hansmann J, Morelli JN, Michaely HJ, et al. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single shot MRA: image quality and stenosis assessment at 3 tesla compared with contrast-enhanced MRA and digital subtraction angiography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;39:1486-93. doi:10.1002/jmri.24324.
 85. Varga-Szemes A, Wichmann JL, Schoepf UJ, et al. Accuracy of Noncontrast Quiescent-Interval Single-Shot Lower Extremity MR Angiography Versus CT Angiography for Diagnosis of Peripheral Artery Disease: Comparison With Digital Subtraction Angiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10:1116-24. doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.030.
 86. Wu G, Yang J, Zhang T, et al. The diagnostic value of non-contrast enhanced quiescent interval single shot (QISS) magnetic resonance angiography at 3T for lower extremity peripheral arterial disease, in comparison to CT angiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:71. doi:10.1186/s12968-016-0294-6.
 87. Lim RP, Hecht EM, Xu J, et al. 3D nongadolinium-enhanced ECG-gated MRA of the distal lower extremities: preliminary clinical experience. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28:181-9. doi:10.1002/jmri.21416.
 88. Lim RP, Storey P, Atanasova IP, et al. Three-dimensional electrocardiographically gated variable flip angle FSE imaging for MR angiography of the hands at 3.0 T: initial experience. *Radiology*. 2009;252:874-81. doi:10.1148/radiol.2531090290.
 89. Partovi S, Rasmus M, Schulte A-C, et al. ECG-triggered non-enhanced MR angiography of peripheral arteries in comparison to DSA in patients with peripheral artery occlusive disease. *Magn Reson Mater Phy*. 2013;26:271-80. doi:10.1007/s10334-012-0352-5.
 90. Altaha MA, Jaskolka JD, Tan K, et al. Non-contrast-enhanced MR angiography in critical limb ischemia: performance of quiescent-interval single-shot (QISS) and TSE-based subtraction techniques. *Eur Radiol*. 2017;27:1218-26. doi:10.1007/s00330-016-4448-6.
 91. Rasper M, Wildgruber M, Settles M, et al. 3D non-contrast-enhanced ECG-gated MR angiography of the lower extremities with dual-source radiofrequency transmission at 3.0 T: Intraindividual comparison with contrast-enhanced MR angiography in PAOD patients. *European Radiology*. 2015:1-10. doi:10.1007/s00330-015-4089-1.

92. Burris NS, Johnson KM, Larson PE, et al. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. *Radiology*. 2016;278:239-46. doi:10.1148/radiol.2015150489.
93. Bartels LW, Bakker CJ, Viergever MA. Improved lumen visualization in metallic vascular implants by reducing RF artifacts. *Magn Reson Med*. 2002;47:171-80. doi:10.1002/mrm.10004.
94. Torres L, Kammerman J, Hahn AD, et al. "Structure-Function Imaging of Lung Disease Using Ultrashort Echo Time MRI". *Academic radiology*. 2019;26:431-41. doi:10.1016/j.acra.2018.12.007.
95. BfArM. Rienso® (Ferumoxytol): Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen. 05 June 2014, 2014. Available at: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2014/RI-rienso.html>. Accessed 15 Feb 2021.
96. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). 17 May 2017, 2021. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed 15 Feb 2021.
97. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet (London, England)*. 2016;388:3060-73. doi:10.1016/s0140-6736(16)30514-1.
98. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34:2363-71. doi:10.1161/atvbaha.114.304488.
99. Carr JC, Carroll TJ. *Magnetic Resonance Angiography*. 1 ed. New York, NY: Springer; 2012.
100. Grist TM, Mistretta CA, Strother CM, et al. Time-resolved angiography: Past, present, and future. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36:1273-86. doi:10.1002/jmri.23646.
101. Wedeen V, Meuli R, Edelman R, et al. Projective imaging of pulsatile flow with magnetic resonance. *Science*. 1985;230:946-8. doi:10.1126/science.4059917.
102. Lauterbur PC, Dias MHM, Rudin AM.

AUGMENTATION OF TISSUE WATER PROTON SPIN-LATTICE RELAXATION RATES BY IN VIVO ADDITION OF PARAMAGNETIC IONS. 1978.

103. Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF. *Trends in Contrast Media*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999.
104. GRIES H, ROSENBERG D, WEINMANN HJ, et al. Paramagnetische Komplexsalze, deren Herstellung und Mittel zur Verwendung bei der NMR-Diagnostik. In: AG S, editor. European Patent Office. A61K49/00; A61K49/06; C07C227/00; C07C229/16; C07C229/26; C07C229/76; C07C67/00; C07F1/00; C07F1/08; C07F11/00; C07F13/00; C07F15/00; C07F15/02; C07F15/04;

- C07F15/06; C07F5/00; C07F9/00; C07F9/02; C07F9/38; G01R33/28; G01R33/56; (IPC1-7): A61K49/00; C07C229/16; ed; 1981.
105. Gu T, Korosec FR, Block WF, et al. PC VIPR: a high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2005;26:743-9.
 106. Varga-Szemes A, Aherne EA, Schoepf UJ, et al. Free-Breathing Fast Low-Angle Shot Quiescent-Interval Slice-Selective Magnetic Resonance Angiography for Improved Detection of Vascular Stenoses in the Pelvis and Abdomen: Technical Development. *Invest Radiol*. 2019;54:752-6. doi:10.1097/rli.0000000000000592.
 107. Okell TW, Schmitt P, Bi X, et al. Optimization of 4D vessel-selective arterial spin labeling angiography using balanced steady-state free precession and vessel-encoding. *NMR Biomed*. 2016;29:776-86. doi:10.1002/nbm.3515.
 108. Mori R, Kassai Y, Masuda A, et al. Ultrashort echo time time-spatial labeling inversion pulse magnetic resonance angiography with denoising deep learning reconstruction for the assessment of abdominal visceral arteries. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2021;53:1926-37. doi:10.1002/jmri.27481.
 109. Roldan-Alzate A, Frydrychowicz A, Said A, et al. Impaired regulation of portal venous flow in response to a meal challenge as quantified by 4D flow MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;42:1009-17. doi:10.1002/jmri.24886.
 110. Motosugi U, Roldán-Alzate A, Bannas P, et al. Four-dimensional Flow MRI as a Marker for Risk Stratification of Gastroesophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis. *Radiology*. 2019;290:101-7. doi:10.1148/radiol.2018180230.

7 Danksagung

Meine Danksagung wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

Datum

Unterschrift