

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
(Prof. Dr. med. J. Lotz)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Evaluation eines Echtzeit-Verfahrens
in der kardialen Magnetresonanztomographie
zur Quantifizierung von Aortenklappenstenosen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Paulina Salaske

aus

Hildesheim

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Lotz

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. C. Unterberg-Buchwald

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. hum. biol. Margarete Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Evaluation eines Echtzeit-Verfahrens in der kardialen Magnetresonanztomographie zur Quantifizierung von Aortenklappenstenosen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathophysiologie und Klinik.....	1
1.1.3 Bildgebende Diagnostik: Echokardiographie.....	3
1.1.4 Therapie.....	4
1.2 Flow Imaging: Quantitative Flussmessung in der kardialen Magnetresonanztomographie.....	5
1.2.1 Grundlagen der Phasenkontrast-Flussmessung.....	5
1.2.2 Cine-Flussmessung.....	9
1.2.3 Echtzeit-Flussmessung.....	10
1.2.4 4D-Flussmessung.....	11
1.2.5 Stellenwert der MRT im Management der Aortenklappenstenose.....	12
1.3 Zielsetzung.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenmerkmale und Studiendesign.....	15
2.2 Vergleich von Echtzeit-, Cine- und 4D-MRT-Flussmessung.....	16
2.2.1 Datenerfassung.....	16
2.2.2 Datenanalyse.....	22
2.3 Vergleich mit der transthorakalen Echokardiographie.....	27
2.4 Statistische Analyse.....	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Vergleich von Cine-, Echtzeit- und 4D-MRT-Flussmessung.....	29
3.1.1 Vergleich der Maximalgeschwindigkeit.....	29
3.1.2 Vergleich des Schlagvolumens.....	37
3.1.3 Vergleich der Klappenöffnungsfläche.....	41
3.2 Vergleich mit der Doppler-Echokardiographie.....	42
3.2.1 Vergleich der Maximalgeschwindigkeit.....	42
3.2.2 Vergleich der Klappenöffnungsfläche.....	47
4 Diskussion.....	48
5 Zusammenfassung.....	57
6 Literaturverzeichnis.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildbeispiele einer Phasenkontrast-Flussmessung.....	8
Abbildung 2: Bildfolge einer 4D-Flussmessung	12
Abbildung 3: Untersuchung einer Studienpatientin	18
Abbildung 4: Schema zur Messpositionsbestimmung.....	19
Abbildung 5: Bildbeispiele zur Auswertung der MRT-Flussmessung mit der Software CAIPI	24
Abbildung 6: Ablaufdiagramm.....	28
Abbildung 7: Box-Whisker-Plot zur Maximalgeschwindigkeit V_{max} der Cine-Flussmessungen und Echtzeit(RT)-Flussmessungen, QFlow und CAIPI.....	30
Abbildung 8: Bland-Altman-Plots zum Inter-Software-Vergleich der Maximalgeschwindigkeit. QFlow vs. CAIPI.....	32
Abbildung 9: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine- und Echtzeit(RT)-Flussmessungen	33
Abbildung 10: Box-Whisker-Plots zur Maximalgeschwindigkeit V_{max} . Cine-QFlow, Echtzeit(RT)-QFlow, 4D (SOV) und 4D (STJ) im Vergleich.....	34
Abbildung 11: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine- und 4D-Flussmessungen.....	35
Abbildung 12: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Echtzeit(RT)- und 4D-Flussmessungen	36
Abbildung 13: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Cine- und Echtzeit(RT)-Flussmessungen	38
Abbildung 14: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Cine- und 4D-Flussmessungen.	39
Abbildung 15: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Echtzeit(RT)- und 4D-Flussmessungen.....	40
Abbildung 16: Box-Whisker-Plot zum Schlagvolumen. Cine-QFlow, Cine-CAIPI, RT-QFlow, RT-CAIPI und 4D (STJ) im Vergleich	41
Abbildung 17: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und Cine-Flussmessungen.....	44
Abbildung 18: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und Echtzeit(RT)-Flussmessungen.	45

Abbildung 19: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und 4D-Flussmessungen.....	46
Abbildung 20: Box-Whisker-Plot zur aortalen Klappenöffnungsfläche. Transthorakale Echokardiographie, Cine- und Echtzeit-Verfahren im Vergleich	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	3
Tabelle 2: Verteilung der Studienpatienten nach Schweregrad der Aortenklappenstenose	15
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der Studienpatienten	15
Tabelle 4: Sequenzparameter der verwendeten MRT-Sequenzen	21
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Maximalgeschwindigkeit der Cine- und Echtzeit-Fluss-messungen, ausgewertet mit den beiden Softwares QFlow und CAIPI	29
Tabelle 6: Zeitlicher Abstand zwischen vorbekannten Echokardiographie-untersuchungen und MRT-Untersuchungen in Tagen	42
Tabelle 7: Deskriptive Statistik zur aortalen Klappenöffnungsfläche der Doppler-Messungen und Cine- und Echtzeit-Flussmessungen	47
Tabelle 8: Beispiel zur Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit durch die Echtzeit-Flussmessung	52

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
bSSFP	balanced steady-state free precession
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EKG	Elektrokardiogramm
FLASH	fast low angle shot
GRAPPA	generalized autocalibrating partially parallel acquisition
GRE	Gradienten-Echo
ICD	implantierter Kardioverter-Defibrillator
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
NLINV	nicht-lineare iterative Inversion
PC	Phasenkontrast
RT	real-time
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TrueFISP	true fast imaging with steady state precession
TTE	transthorakale Echokardiographie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
Venc	encoding velocity
Vmax	maximal velocity

1 Einleitung

Der demografische Wandel prägt unsere Gesellschaft und die Medizin: Unsere Bevölkerung altert und mit ihr altern unsere Herzen. Die damit verbundene steigende kardiovaskuläre Morbidität verlangt nach immer besser werdender Diagnostik (Destatis 2015). Durch die enormen technischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte hat sich die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) fest in der kardiovaskulären Bildgebung etabliert und ist ein zukunftssträchtiges Forschungsfeld. Nach ihrer Entdeckung als bildgebende Methode für die Medizin (Lauterbur 1973; Mansfield und Maudsley 1977) überzeugt die nicht-invasive MRT heute – nur rund 40 Jahre später – als Referenzstandard bei der Funktionsanalyse des Herzmuskels (Bauer 2008; Pennell et al. 2004).

Weiterhin kann die MRT zur quantitativen Analyse des Blutflusses eingesetzt werden und ist dadurch auch bei der Beurteilung von Herzklappenerkrankungen ein wertvolles diagnostisches Werkzeug (Nagel et al. 2007). Die vorliegende Arbeit untersucht die Eignung eines neuartigen Echtzeit-Verfahrens der kardialen MRT („real time“) zur Flussmessung bei Patienten mit Aortenklappenstenose.

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) ist mit einem Anteil von 43,1% die häufigste Herzklappenpathologie des Erwachsenen und stellt nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung der westlichen Welt dar (Daniel et al. 2006; Jung et al. 2003).

Die Prävalenz der über 65-Jährigen liegt bei über 3% und nimmt altersabhängig weiter zu (Otto et al. 1999; Soler-Soler und Galve 2000). Im Hinblick auf die alternde Bevölkerung ist somit sicher von einer steigenden Patientenzahl auszugehen. Um ein optimales Management der betroffenen Patienten gewährleisten zu können, ist eine exakte Beurteilung jeder AS von höchster Bedeutung.

1.1.2 Pathophysiologie und Klinik

Die AS ist definiert als eine chronisch fortschreitende Verengung der Taschenklappe zwischen der linken Herzkammer und der sich anschließenden Aorta. Führende

Ursache der Stenose ist der altersbedingte, fibrotisch-kalzifizierende Umbau der Klappe (Vahanian et al. 2012), der dem entzündlichen Prozess der Atherosklerose ähnelt (Olsson et al. 1999; Otto et al. 1994). Die Verkalkung der Klappe schränkt ihre Beweglichkeit ein. Um trotz der Stenose ein ausreichendes Blutvolumen in den Körperkreislauf auszuwerfen, muss die linke Herzkammer mehr Kraft – einen höheren Druck – aufbringen. Die chronisch gesteigerte Druckbelastung wird durch eine Zunahme der Muskelmasse in Form einer konzentrischen Linksherzhypertrophie kompensiert, sodass die Patienten lange asymptomatisch bleiben (Nkomo et al. 2006). Dauerhaft versagt dieser vorübergehende Kompensationsmechanismus und die Pumpleistung des linken Herzens nimmt ab; im Endstadium dilatiert der linke Ventrikel. Es resultiert eine Herzinsuffizienz. Diese kann sich klinisch in Form von Schwindel, Synkopen, Leistungsabfall und Herzrhythmusstörungen äußern. Patienten mit AS entwickeln näherungsweise dreimal so häufig eine Herzinsuffizienz wie Personen mit gesunder Klappe (Otto et al. 1999). Ein weiteres Problem stellt der gesteigerte Sauerstoffbedarf des hypertrophen Herzmuskels selbst dar. Hierin besteht das Risiko pektanginöser Beschwerden bis hin zum ischämischen Myokardinfarkt, den Patienten mit AS nahezu doppelt so häufig erleiden wie Personen mit gesunder Aortenklappe (Otto et al. 1999).

Es gibt verschiedene Formen der AS. Um den Progress der Erkrankung zu beurteilen und die Therapie zum richtigen Zeitpunkt einzuleiten, ist eine Einstufung der AS vonnöten. Diese ist in **Tabelle 1** dargestellt. Sie erfolgt vorrangig anhand folgender Parameter: maximale Klappenöffnungsfläche (KÖF), maximale Blutfluss-geschwindigkeit oberhalb der Stenose (V_{max}) und mittlerer transvalvulärer Druckgradient (mean PG) (Nishimura et al. 2014).

Bei herzinsuffizienten Patienten kann eine sogenannte Low-flow-low-gradient-AS vorliegen, bei welcher trotz flächenmäßig hochgradiger Stenose die maximale Flussgeschwindigkeit und der Druckgradient vergleichbar gering sind (Clavel et al. 2016). In diesem Zusammenhang ist für die Interpretation der Diskrepanz wichtig, ebenfalls Informationen über die Ventrikelfunktion zu erheben. Einerseits kann bei der „klassischen“ Low-flow-low-gradient-AS aufgrund einer reduzierten linksventrikulären Funktion kein ausreichender Druck erzeugt werden, um hohe Druckgradienten wie bei einer hochgradigen AS aufzubauen. Andererseits kann bei der sogenannten paradoxen Low-flow-low-gradient-AS kein hoher Druckgradient aufgebaut werden,

weil dieser direkt proportional vom Schlagvolumen abhängt, welches aufgrund einer diastolischen Dysfunktion reduziert ist, obwohl die Ejektionsfraktion normwertig ist (Clavel und Pibarot 2014). Insofern sollten zur Beurteilung einer AS nicht nur die Klappenöffnungsfläche oder der Druckgradient als einzelne Parameter herangezogen werden, sondern auch die maximale Blutflussgeschwindigkeit und die Ventrikelfunktion bestimmt werden.

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose.

Kenngröße	Aortenklappenstenose			
	Normal	Leicht	Mittel	Schwer
KÖF [cm ²]	2,5 – 4	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Vmax [m/s]	< 2,5	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	> 4,0
Mean PG [mmHg]	kein	< 25	25 – 40	> 40

KÖF = Klappenöffnungsfläche, Vmax = maximale Blutflussgeschwindigkeit oberhalb der Stenose, Mean PG = mittlerer Druckgradient.

1.1.3 Bildgebende Diagnostik: Echokardiographie

Die Methode der Wahl zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der AS ist zurzeit die transthorakale Echokardiographie (TTE) (Baumgartner et al. 2009). Sie ist sowohl zur Initialdiagnostik bei Verdacht auf AS als auch zur regelmäßigen Verlaufskontrolle gut geeignet. Die TTE besteht als nicht-invasive Untersuchung durch eine breite Verfügbarkeit, geringe Kosten, schnelle Durchführbarkeit und ein sehr gutes zeitliches Auflösungsvermögen von unter 5 ms, welches nahezu ein Livebild ermöglicht. In der echokardiographischen Untersuchung ist eine orientierende Beurteilung der Klappenmorphologie und -beweglichkeit möglich (Siegel et al. 2015). Die Dopplerfunktion liefert hämodynamische Informationen: Die Vmax kann direkt in cm/s oder m/s gemessen werden. Der mittlere Druckgradient in mmHg wird anhand der Bernoulli-Gleichung berechnet; die KÖF in cm² wird anhand der Kontinuitätsgleichung berechnet oder (ausschließlich im TEE) planimetrisch ausgemessen (Wilkenhoff und Kruck 2008).

Die Verwendung des CW-Dopplermodus (continuous wave) gestattet die Erfassung der bei der AS vorliegenden hohen Flussgeschwindigkeiten. Durch das kontinuierliche Aussenden und Empfangen von Ultraschall ist die maximal erfassbare Geschwindigkeit anders als beim PW-Doppler (pulse wave) nicht durch eine begrenzte Pulswiederholungsfrequenz begrenzt. Somit treten Aliasing-Phänomene und dadurch bedingte fehlerhafte Vmax-Werte beim CW-Doppler in hohen Geschwindigkeitsbereichen nicht auf (Moltzahn und Zeydabadinejad 2000). Das hohe zeitliche Auflösungsvermögen und die unbegrenzte Geschwindigkeitsmessung ergeben zuverlässige Vmax-Werte. Trotz angemessener Stellung als Methode der Wahl ist die echokardiographische Flussmessung bei der AS nicht unproblematisch und kein allgemeingültiger Referenzstandard. Die generelle Darstellung des Stenosejets kann durch ein eingeschränktes Schallfenster erschwert sein; das Maximum des Jets kann untersucherabhängig anders eingestellt und durch suboptimale Anlotung verpasst werden, was zu niedrigeren Vmax-Werten führt (Hagendorff und Stoebe 2017; Mewis et al. 2006). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in der Doppler-Echokardiographie zur Geschwindigkeitsmessung nur ein Bildvoxel herangezogen (Single-Voxel-Methode) wird. Im Bereich des Anlotungsstrahls wird derjenige Voxel mit der höchsten Geschwindigkeit detektiert. Je nach Anlotung des Stenosejets wird dieser Voxel erfasst oder verpasst und fälschlicherweise ein anderer Voxel mit niedrigerer Geschwindigkeit für denjenigen mit der höchsten Geschwindigkeit gehalten.

Anhand des meist dopplerechokardiographisch festgestellten Schweregrads wird in Kombination mit der individuellen Symptomatik und linksventrikulären Funktion des Patienten in regelmäßigen zeitlichen Abständen entschieden, ob eine operative bzw. interventionelle Therapie indiziert ist (Vahanian et al. 2012).

1.1.4 Therapie

Die AS ist längst die am häufigsten operierte Klappenpathologie (Selzer 1987). Dies hat neben epidemiologischen Gründen auch diesen, dass ein chirurgischer Ersatz der Klappe die einzige effektive Therapieoption darstellt. Ohne Klappenersatz beträgt die mittlere Überlebenszeit ab dem Einsetzen von Symptomen nur noch 3 Jahre (JM Hahn 2013; Ross und Braunwald 1968).

Der offen-chirurgische Aortenklappenersatz ist lang erprobt und verbessert das Langzeitüberleben der Patienten signifikant (Schwarz et al. 1982). Als probate minimalinvasive Alternative hat sich in den letzten Jahren die kathetergestützte Klappenimplantation (TAVI) verbreitet, die bei multimorbiden und alten Patienten mit hohem Operationsrisiko inzwischen häufig präferiert wird (Kondur et al. 2016).

Trotz exzellenter Ergebnisse ist ein Aortenklappenersatz, vor allem der Zeitpunkt des Ersatzes, in jedem Einzelfall abzuwägen. Es besteht das Risiko peri- und postoperativer Komplikationen (Iung et al. 2003); orale Antikoagulation und Endokarditisprophylaxe werden notwendig (Butchart et al. 2005). Die Schlüsselrolle in dieser Entscheidungsfindung für oder wider ein invasives Eingreifen nimmt eine zuverlässige Bildgebung ein, die gleichermaßen alle genannten Aspekte der AS sowie ihre funktionellen Auswirkungen auf das Patientenherz erfasst.

1.2 Flow Imaging: Quantitative Flussmessung in der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Flussmessung in der MRT bietet eine nichtinvasive Möglichkeit, den Blutfluss zuverlässig zu quantifizieren. Sie vermag es, Flussvolumina und –geschwindigkeiten in Größe und Richtung präzise zu erfassen. Grundlage ist die Phasenkontrasttechnik (Firmin et al. 1990). Die Flussmessung mittels Phasenkontrast gilt theoretisch wie klinisch als validiert und ist ein wichtiger Bestandteil der kardiovaskulären Bildgebung geworden. Aktuellen Empfehlungen zufolge ist sie unter anderem die Methode erster Wahl zur Quantifizierung von Shunts bei angeborenen Herzfehlern und von Pulmonalklappeninsuffizienzen (Achenbach et al. 2012).

1.2.1 Grundlagen der Phasenkontrast-Flussmessung

Im Zentrum der Funktionsweise der MRT stehen Wasserstoffatomkerne (Protonen), die ubiquitär im menschlichen Körper vorhanden sind. Sie zeigen eine Eigenrotation - den Kernspin. Als bewegte Ladungen erzeugen sie kleine magnetische Momente. Das Anlegen eines starken homogenen Magnetfelds B_0 in der MRT bewirkt, dass sich die Spins wie kleine Kompassnadeln parallel zu diesem Feld ausrichten. Dabei erzeugen sie eine außen messbare Magnetisierung M_0 in Richtung des angelegten

Magnetfelds. Dabei kreiselt jedes Proton in einer eigenen, ganz bestimmten Frequenz, der Larmor-Frequenz, weiterhin um seine eigene Achse (Präzessionsbewegung). Die Larmorfrequenz ist dabei direkt proportional dem anliegenden äußeren Magnetfeld B_0 . Das Einstrahlen eines kurzen Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls), dessen Frequenz mit der Larmor-Frequenz in Resonanz ist, bewirkt, dass die Spins Energie aufnehmen und entsprechend des HF-Impulses aus ihrer aktuellen Lage zum statischen Magnetfeld B_0 ausgelenkt werden.

Die Stärke des außen angelegten Magnetfelds beeinflusst also im weiteren Sinne die Phase der Spins; je nach Stärke des Magnetfelds werden die Spins unterschiedlich stark aus ihrer Phase ausgelenkt. Auf diesem Prinzip beruht die Gradienten-Echo(GRE)-Technik. Durch Anlegen eines Gradientenmagnetfelds wird eine künstliche Magnetfeldinhomogenität erzeugt. Entlang dieses ortskodierenden Magnetfeldgradienten werden die Spins nach der Anregung durch einen HF-Impuls je nach ihrer Lokalisation entlang des Gradienten zu einem bestimmten Grad aus ihrer Ursprungsphase ausgelenkt (Dephasierung). Stationäre Spins werden durch Einschaltung eines zweiten Gradienten gleicher Amplitude und Dauer, aber umgekehrter Richtung wieder in ihre Ausgangsphase zurückgelenkt (Rephasierung). Hierbei entsteht das Gradienten-Echo, das als MR-Signal registriert wird.

Das hier beschriebene Prinzip der Gradientenumkehr wird bei der Phasenkontrast-Flussmessung folgendermaßen genutzt: Sich während der bipolaren Gradientenschaltung bewegend Spins verlassen die Position im Gradientenmagnetfeld, in der sie zu einem bestimmten Grad aus der Ursprungsphase gelenkt wurden. Sie wandern mit dem Blutstrom entlang des Gradientenfelds und werden an einer anderen Position wieder rephasiert. Die ortsabhängig unterschiedliche Stärke des Magnetfeldgradienten bedingt aber, dass bewegte Spins nicht gleich stark dephasiert und rephasiert werden. Es resultiert ein Phasenfehler (Phasendifferenz) zum angrenzenden stationären Gewebe. Dieser Phasenkontrast wird als Restwinkel in Grad angegeben und kann Werte zwischen -180° und $+180^\circ$ annehmen. Es wurde gezeigt, dass der Phasenkontrast direkt proportional zur Geschwindigkeit der sich bewegenden Spins ist und folglich zur Flussmessung herangezogen werden kann (Moran et al. 1985).

Während Phasenfehler von sich bewegend Spins in der normalen Schnittbildgebung stören und deshalb durch zusätzliche rephasierende Gradientenpaare korrigiert werden (Flusskompensation), werden genau diese

Phasenfehler für die Phasenkontrast-Flussmessung gezielt ausgenutzt (Rummeny und Allkemper 2006).

Phasenkontraste können aber nicht nur durch sich im Blutfluss bewegende Spins hervorgerufen werden, sondern auch durch andere Parameter wie natürliche Inhomogenitäten im Magnetfeld beeinflusst werden. Deshalb ist es notwendig, eine flusskompensierte Referenzmessung durchzuführen. Subtrahiert man die Referenzmessung und die phasenkodierte Messung voneinander, werden nicht-flussinduzierte Phasenfehler egalisiert. Es verbleiben nur Phasenkontraste, die durch die Bewegung der Spins im Gefäßlumen entstanden sind. Aus dieser flussinduzierten Phaseninformation wird ein eigener Datensatz generiert: das Phasenkontrastbild (Hahn 2007). Für jede Phase der Herzaktion wird ein Phasenkontrastbild erzeugt. Zu jedem Phasenkontrastbild wird ein zugehöriges Magnitudenbild generiert, das dem anatomischen Überblick dient. Wie gewohnt entspricht der Grauwert hierbei der Intensität des MR-Signals am jeweiligen Ort.

Auch das Phasenkontrastbild präsentiert sich in Graustufen. Dabei entspricht der Grauwert hierbei der jeweiligen Phasenlage zwischen -180° und $+180^\circ$. Jeder Bildpunkt des Phasenkontrastbilds enthält in Graustufen kodiert die Information über Geschwindigkeit und Richtung des zugehörigen Bildvoxels im Magnitudenbild (**Abbildung 1**, Seite 8). Alle stationären Spins besitzen die gleiche Phasenlage, somit erscheint stationäres Gewebe homogen mittelgrau. Bewegte Substanz erscheint abhängig von der Bewegungsrichtung in sehr hellen Graustufen bis hin zu weiß (Bewegung zum Betrachter hin) oder in sehr dunklen Graustufen bis hin zu schwarz (Bewegung vom Betrachter weg) (Gatehouse et al. 2005). Generell gilt: Je höher die Geschwindigkeit, desto intensiver die Farbabstufung in Richtung weiß oder schwarz.

Gegenwärtig werden zur Phasenkontrast-Flussmessung schnelle 2D-GRE-Sequenzen mit phasenkodierenden Gradientenpaaren entlang der drei Ortsachsen (x, y, z) bevorzugt, um eine besonders hohe Sensibilität für Bewegungen zu erreichen. Dabei erfolgt die Flussmessungskodierung jedoch immer nur in einem Raumrichtungspaar. Für die Magnetfeldgradienten muss im Vorfeld der Messung die obere Grenze des messbaren Geschwindigkeitsbereichs festgelegt werden. Hierzu ist die Kodiergeschwindigkeit V_{enc} (encoding velocity) in $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ zu definieren.

Das Einstellen der V_{enc} birgt für den Untersucher zwei nennenswerte Fehlerquellen. Wird die V_{enc} zu hoch gewählt, wird störendes Rauschen im Bild verstärkt. Wird die

Venc zu niedrig gewählt, resultiert ein Aliasing (Umfaltung) der Geschwindigkeitsinformation innerhalb eines Voxels. Eine solche Umfaltung lässt sich im Phasenbild gemeinhin sofort an der umgekehrten Signalintensität erkennen. Die Venc sollte so gewählt werden, dass sie gerade über der zu erwartenden Maximalgeschwindigkeit im betreffenden Gefäß liegt. Um diese potenzielle Maximalgeschwindigkeit einzuschätzen, empfiehlt es sich, vorab sogenannte Geschwindigkeitsscouts durchzuführen und die Venc zu erhöhen, falls ein Aliasing erkennbar ist. Zusammenfassend gilt die Maxime, die Venc so niedrig wie möglich, so hoch wie nötig voreinzustellen (Lotz 2007).

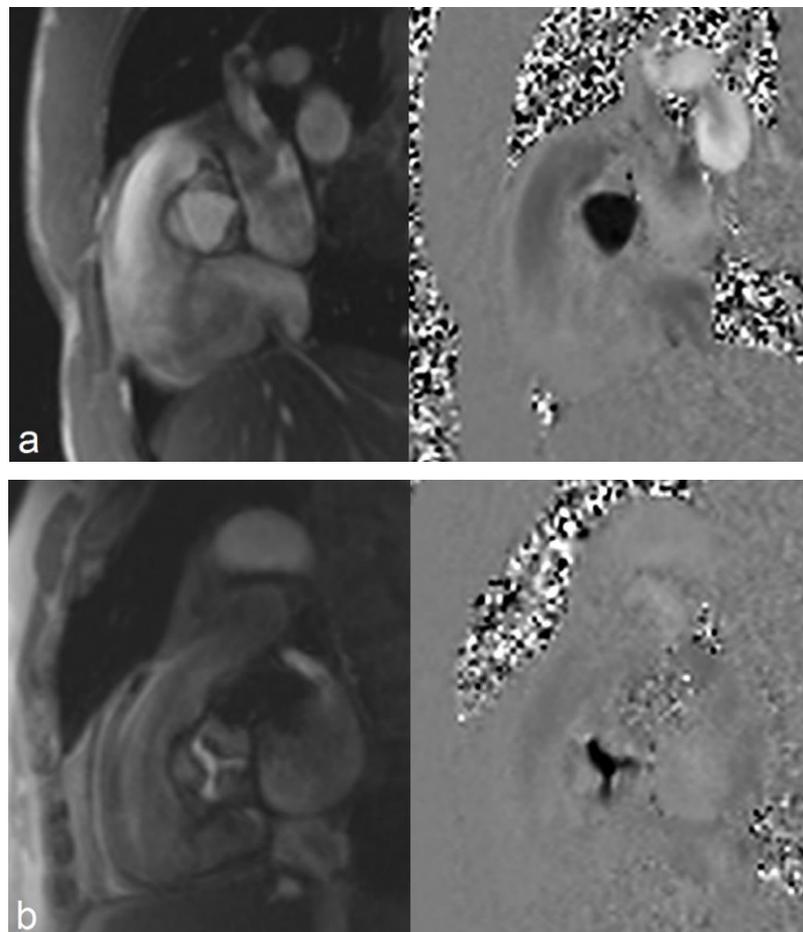


Abbildung 1: Bildbeispiele einer Phasenkontrast-Flussmessung. Magnitudenbilder (links) und Phasenkontrastbilder (rechts) im Cine-Modus in sagittaler Schnittführung. **a)** Gesunder Proband mit weit geöffneter Aortenklappe. **b)** Studienpatient mit Aortenklappenstenose.

Um eine zuverlässige Flussmessung zu erhalten, ist die Schnittebene orthogonal zur Hauptrichtung des zu quantifizierenden Blutflusses anzulegen; das bedeutet im Regelfall senkrecht zum Verlauf des Gefäßes. Folglich wird der gesamte Fluss

gemessen, der sich durch die Schnittebene bewegt (Through-Plane-Messung). Die optimal gewählte Schichtorientierung wird durch einen kreisrunden Gefäßquerschnitt im aufgenommenen Bild bestätigt. Die Schnittebene kann auch parallel zum Gefäßverlauf angelegt werden (In-Plane-Messung). Dadurch kann zu Beginn die Stelle der maximalen Flussgeschwindigkeit genauer aufgesucht werden und anschließend dort eine Through-Plane-Messung durchgeführt werden.

Die Nachverarbeitung und Ergebnisanalyse der Flussdaten findet nach erfolgtem MRT-Scan mit Hilfe spezieller Software statt, die halbautomatisch Zeit-Flussvolumen-Kurven und Zeit-Flussgeschwindigkeit-Kurven erzeugt.

Ein inhärentes Problem jeglicher Flussmessung ist der Umgang mit turbulenter Strömung. Streng physikalisch betrachtet liegt im Blutkreislauf weder eine laminare Strömung vor noch ist Blut eine Newtonsche Flüssigkeit. Laminare Strömung ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Flüssigkeit in gleichförmig geordneten Stromlinien parallel zueinander fortbewegt, und liegt in starren, kreisrunden, glattwandigen Rohren vor (Seibt 2015). Unter physiologischen Bedingungen beim gesunden Probanden wird vereinfachend für alle Messmethoden ein nahezu laminarer Blutfluss angenommen. Nach Überschreiten einer kritischen Strömungsgeschwindigkeit oder durch ein Hindernis in der Strombahn entstehen jedoch Verwirbelungen. Statt wohlgeordneten Stromfäden liegt eine turbulente Strömung mit räumlich und zeitlich ungleichmäßigen Stromanteilen vor (Seibt 2015). Diese Turbulenzen, z.B. nach einer Stenose, weichen zum Teil extrem von den Gegebenheiten des laminaren Flusses ab und stellen mathematisch und physikalisch andere Anforderungen an die Mess- und Auswertungsmethoden.

1.2.2 Cine-Flussmessung

In der klinischen Routine werden hauptsächlich MRT-Sequenzen eingesetzt, die auf der Cine-Technik beruhen. Bei dieser Technik werden über mehrere Herzzyklen hinweg zu verschiedenen Zeitpunkten der Herzaktion Teilbilder aufgenommen. Dies erfordert die Kopplung an das EKG, um die akquirierten Daten einem Zeitpunkt im Herzzyklus zuzuordnen. Die akquirierten Bilder werden zu einem gemittelten Herzzyklus zusammengesetzt und können als Film (Cine-Modus) abgespielt werden, sodass der Eindruck des dynamisch schlagenden Herzens entsteht und eine qualitative Beurteilung der Herzfunktion möglich wird. Der abgebildete Herzzyklus ist

jedoch nicht in Echtzeit aufgenommen, sondern – wie oben beschrieben – aus mehreren Herzzyklen zusammengesetzt. Die Genauigkeit des interpolierten Herzzyklus hängt von der räumlichen und zeitlichen Auflösung der verwendeten Cine-Sequenz sowie der Stabilität der Herzfrequenz ab. Um atembedingte Bewegungsartefakte zu vermeiden, erfordert die Cine-Technik von den Patienten Atemanhaltephasen während der Datenaufnahme. Diese Atemstopps limitieren bislang die Untersuchung von Kindern, Schwerkranken, alten Patienten und solchen mit verminderter Compliance.

In dieser Studie wurde eine klinisch etablierte Cine-bSSFP (balanced Steady-State Free Precession)-Sequenz, i.e. eine TrueFISP (Fast Imaging with Steady-State Precession)-Sequenz verwendet. Diese ist eine sogenannte Bright-Blood-Sequenz, d.h. Blut stellt sich signalreich dar. Die eingesetzte Cine-Sequenz ergibt Bilder mit einem nominellen zeitlichen Auflösungsvermögen von 12 ms (interpoliert) und einem nominellen räumlichen Auflösungsvermögen von $1,8 \times 1,8 \times 6 \text{ mm}^3$.

1.2.3 Echtzeit-Flussmessung

Optimierungen in der MRT-Sequenz- und Gerätetechnik führten zur Entwicklung noch schnellerer Verfahren mit dem Anspruch, den Herzschlag live abbilden zu können. Das bedeutet, die notwendigen Daten werden innerhalb einer Herzaktion vollständig aufgenommen. Der Herzschlag muss im Gegensatz zur Cine-Technik nicht aus mehreren Herzzyklen interpoliert werden. Doch die schlechte räumliche Auflösung und hohe Artefaktanfälligkeit dieser Echtzeit-Verfahren verhinderten bislang ihren Nutzen für die quantitative Flussmessung. Ein innovativer Ansatz aus Göttingen führte zu der Entwicklung eines weiteren, neuartigen Echtzeit-Verfahrens, das die bisherigen Ansätze in zeitlicher und räumlicher Auflösung und in der Bildqualität übertrifft (Uecker et al. 2010). Die hier verwendete Echtzeit-Sequenz ermöglicht die Bildaufnahme mit einem nominellen zeitlichen Auflösungsvermögen von 40 ms (real) und einem nominellen räumlichen Auflösungsvermögen von $1,3 \times 1,3 \text{ mm}^2$. Eine EKG-Synchronisation und Atemkompensation sind nicht erforderlich. Neben der Dokumentation des Herzschlags wurde diese Technik bereits in verschiedensten Bereichen initial eingesetzt; so konnten z.B. in der Darstellung von Gelenkbewegungen, Schluckbewegungen oder Liquorfluss bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden (Dreha-Kulaczewski et al. 2015; Olthoff et al. 2016; Zhang et al. 2010; Zhang et al. 2015). Eine erste erfolgreiche Validierung der Echtzeit-

Methode zur quantitativen Flussmessung erfolgte bei physiologischem Fluss am Flussphantom und an gesunden Probanden (Joseph et al. 2014).

Das hier verwendete, innovative Echtzeit-Verfahren wurde von der Arbeitsgruppe um Professor Jens Frahm, biomedizinische NMR Forschungs GmbH, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, entwickelt und basiert auf einer T1-gewichteten, radial kodierten FLASH (Fast Low Angle Shot) – Sequenz mit einem bewegungskompensierenden Schichtselektionsgradienten und einem flusskodierenden bipolaren Gradienten. Die verwendete FLASH-Sequenz zeichnet sich insbesondere durch die radiale Unterabtastung des Datenraums (sogenannter k-Raum) aus. Der k-Raum wird entlang radialer Trajektorien ausgelesen, die sich wie Radspeichen von der Zentrumsmittle des k-Raums in die Peripherie desselben erstrecken. Die Bewegungsresistenz der Echtzeit-Methode ermöglicht, Untersuchungen ohne EKG-Synchronisation und Atemkompensation durchzuführen. Das macht das verwendete Echtzeit-Verfahren für die Translation in den Klinikalltag äußerst attraktiv.

1.2.4 4D-Flussmessung

Ein weiteres spannendes Verfahren ist die 4D-Flussmessung. Hierbei wird die Datenaufnahme in allen drei Raumrichtungen mit der zeitlichen Dimension kombiniert. In einem einzigen Untersuchungsschritt wird ein zuvor festgelegtes 3D-Datenvolumen in toto aufgenommen. Die letztendliche Zeitauflösung des Blutflusses entsteht durch Mittelung über den minutenlangen Zeitraum der Aufnahme. Die in dieser Studie verwendete 4D-Sequenz geht auf Entwicklungen der Arbeitsgruppe um Professor Michael Markl, Departments of Radiology and Biomedical Engineering, Feinberg School of Medicine, Northwestern University of Chicago, USA, zurück und steht bisher routinemäßig nicht zur Verfügung. Die Sequenz wurde im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation mit Professor Markl zur Implementierung der 4D-Flussmessung am Standort Göttingen zur Verfügung gestellt.

Die Aufnahme des 3D-Volumens erfolgt bei der verwendeten Sequenz in prospektiver Navigator-Technik. Zu Beginn der Untersuchung wird ein sogenannter Navigator (Gating-Fenster) auf Zwerchfellebene platziert und die Expirationsstellung detektiert; dieses Gating-Fenster ist ein dünnes Messvolumen, das die atemabhängige Zwerchfellbewegung trackt (Schulte et al. 2006). In Referenz zu diesem Gating-Fenster in Expirationsposition findet dann die Datenaufnahme statt. So wird die

Bilddatenakquisition beim schlagenden Herzen, das den Atembewegungen folgt, atempositions- und EKG-abhängig synchronisiert. Weicht eine Messschicht atem- und bewegungsabhängig so stark von der Referenzschicht ab, dass sie nicht mehr im Bereich des Gating-Fensters liegt, wird sie verworfen und neu gemessen (Nagel et al. 2014). Das hier eingesetzte prospektive Navigator-Gating basiert auf prospektiver EKG-Triggerung, wodurch nicht der gesamte Herzzyklus aufgenommen wird und Informationen der Enddiastole prinzipiell wegfallen (Nitz 2007). Das gleichzeitige Navigator- und EKG-Gating gehen zu Lasten der Untersuchungszeit, die umso länger andauert, umso mehr Bilddaten aufgrund zu hoher Abweichung von der Referenzschicht verworfen und neu aufgenommen werden müssen (Nagel et al. 2014).

Eine retrospektive Flussanalyse in jeder beliebigen Ebene innerhalb des akquirierten 3D-Volumens ist möglich. Neben der quantitativen Flussanalyse eignet sich die 4D-Flussmessung zur Darstellung der Gefäßmorphologie und zur einzigartigen 3D-Visualisierung komplexer Flussmuster und Wandscherkräfte (Markl et al. 2012; Markl et al. 2007; van Ooij et al. 2016). Der Blutstrom kann in Form von sogenannten Streamlines farblich kodiert im Video nachvollzogen werden (**Abbildung 2**).



Abbildung 2: Bildfolge einer 4D-Flussmessung. Darstellung der Aorta beim gesunden Probanden in sagittaler Ansicht. Farbliche Visualisierung des Blutstroms in sogenannten Streamlines.

1.2.5 Stellenwert der MRT im Management der Aortenklappenstenose

Die Echokardiographie ist im klinischen Alltag die Methode der Wahl in der Diagnostik und im Follow-Up von Patienten mit AS. Die MRT-Flussmessung wird bislang als Alternative (Klasse-II-Indikation) gesehen, die technisch validiert und möglich, jedoch nur in Einzelsituationen indiziert ist (Achenbach 2012; Vahanian et al. 2017). Sie

erleichtert die Diagnostik insbesondere bei inadäquaten Schallbedingungen oder bei diskrepanten Befunden und kann additive Krankheitsinformationen liefern.

Zahlreiche Studien haben jedoch bereits die gute Korrelation zwischen Cine-Flussmessung und Doppler-Echokardiographie in der Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit gezeigt (Kupfahl et al. 2004; Wong et al. 2016). Auch die Planimetrie der KÖF in der MRT ist zuverlässig möglich (Garcia et al. 2011; John et al. 2003).

Prinzipiell erlaubt die MRT in nur einer Untersuchung die Kombination aus Diagnostik der AS und bestmöglicher Beurteilung, wie sich die Stenose funktionell, morphologisch und hämodynamisch auf den Patientenherzmuskel auswirkt. Trotzdem werden die bisherigen Techniken der MRT-Flussmessung von der Echokardiographie in ihrer exzellenten zeitlichen Auflösung übertroffen. Hier könnte die Echtzeit-Flussmessung in Zukunft eine wichtige Alternative werden.

1.3 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation des neu entwickelten Echtzeit-Verfahrens zur quantitativen Flussmessung bei Patienten mit AS. Insbesondere die Zuverlässigkeit bei der Erfassung hämodynamischer Parameter und die dadurch bedingte Eignung der Echtzeit-Methode als Flussmessung für die bildgebende Diagnostik der AS werden untersucht.

Ein beständiges Problem in der Evaluation von quantitativen In-vivo-Flussmessungen ist das Fehlen eines allgemeingültigen Referenzstandards (Lotz et al. 2002). Angaben über die Güte und Genauigkeit einer Methode basieren allein auf Flussmessungen am Phantom oder dem Vergleich mit anderen etablierten, aber letztendlich nicht validierten Techniken. Deshalb dienen die herkömmliche Cine-Flussmessung, die 4D-Flussmessung und die Doppler-Echokardiographie dieser Studie zum Vergleich.

Folgende Fragestellungen sollen geklärt werden:

1. Welche Werte für die hämodynamischen Parameter ergibt die Auswertung der Echtzeit-Flussmessung im Vergleich zur Auswertung der Cine-Flussmessung, die zur Flussmessung am Herzen eine zuverlässige Standardsequenz darstellt?
2. Wie lassen sich die erhobenen Werte insbesondere der Echtzeit-Flussmessung im Vergleich zur Doppler-Echokardiographie einordnen?
3. Welche Schlüsse und Möglichkeiten ergeben sich aus dem Vergleich der erhobenen Werte mit den Ergebnissen der 4D-Flussmessung?
4. Kann das Echtzeit-Verfahren zur Flussmessung – über den Einsatz an gesunden Probanden hinaus – bei Patienten mit Aortenklappenstenose eingesetzt werden?

2 Material und Methoden

Die innovative Echtzeit-Flussmessung wurde bereits experimentell und an gesunden Probanden validiert sowie mit der konventionellen Cine-Flussmessung verglichen (Kowallick et al. 2014). Über die diagnostische Verwertbarkeit der Echtzeit-Flussmessung bei Patienten mit pathologischen Strömungsverhältnissen lässt sich bisher jedoch keine Aussage treffen. Dies ist aber nötig, um die Echtzeit-Flussmessung im klinischen Routinealltag einsetzen zu können.

2.1 Patientenmerkmale und Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive offene, nicht randomisierte Pilotstudie, der vorab von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen stattgegeben wurde. Die Studie wurde entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es wurden 23 Patienten (17 männlich, 6 weiblich; mittleres Alter 77+/-7 Jahre; Range: 65-86 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden aus dem Patientenregister der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) rekrutiert. Es handelte sich um klinisch stabile Patienten, bei welchen zuvor echokardiographisch eine AS festgestellt wurde. Es wurden Patienten unterschiedlichen Schweregrads der AS eingeschlossen. Die Patienten wurden unabhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten in die Studie aufgenommen. Die Verteilung der Schweregrade der AS und weitere Patientencharakteristika sind in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** aufgeführt. Patienten mit Kontraindikationen zur MRT wurden von der Studie ausgeschlossen. Dazu zählen Herzschrittmacher, ICD, CRT und sonstige Metall- oder Elektroimplantate (z. B. Cochleaimplantate, implantierte Insulinpumpen), sowie Klaustrophobie. Außerdem wurden Patienten mit künstlicher Aortenklappe und solche, bei denen die Indikation zum Aortenklappenersatz bereits gestellt wurde, von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 2: Verteilung der Studienpatienten nach Schweregrad der Aortenklappenstenose.

Schweregrad	Total n = 23 (100%)
Leicht	4 (17,4%)
Mittel	16 (69,6%)
Schwer	3 (13,0%)

Einteilung nach Echokardiographie-Befunden.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten der Studienpatienten.

Risikofaktor/Komorbidität	<i>Total n = 23</i>
Arterielle Hypertonie (%)	100
Hyperlipidämie (%)	78,3
Rauchen (%)	39,1
Diabetes mellitus (%)	30,4
KHK (%)	73,9
Kombiniertes Aortenvitium mit Aortenklappeninsuffizienz (%)	65,2

2.2 Vergleich von Echtzeit-, Cine- und 4D-MRT-Flussmessung

Die hier verwendeten Cine- und Echtzeit-Verfahren benutzen die Technik der 2D-Phasenkontrast-Flussmessung. Bei einer 2D-Messung werden einzelne Schichten eines Schichtstapels akquiriert. Dazu werden die Schichten selektiv angeregt und in den zwei Dimensionen der Schichtebene ortskodiert. Beide angewendeten Methoden unterscheiden sich allerdings wesentlich in der Wahl der MRT-Pulssequenz und ihren technischen Parametern. Cine- und Echtzeit-Flussmessungen wurden jeweils mit zwei verschiedenen Softwares zur quantitativen Flussanalyse ausgewertet. Als dritter Ansatz wurde ein Verfahren zur 4D-Phasenkontrast-Flussmessung verwendet. Um einen Vergleich zu erzielen, wurden mit allen Methoden Parameter ermittelt, die für die Beurteilung der AS relevant sind: maximale Blutflussgeschwindigkeit, Klappenöffnungsfläche und Schlagvolumen.

2.2.1 Datenerfassung

Die teilnehmenden Patienten stellten sich zur einmaligen MRT-Untersuchung in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) vor. Die Untersuchungen wurden mit einem 3 Tesla MRT-Scanner (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) im Forschungsgebäude „Kardiovaskuläre MRT“ des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UMG durchgeführt. Die Messungen erfolgten im Zeitraum von drei Monaten.

Jede Untersuchung erfolgte nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Information der Patienten. Zu diesem Zweck erhielt jeder Patient einen studienbezogenen Patienteninformationsbogen und den herkömmlichen Aufklärungsbogen der UMG zur MRT-Untersuchung. Die Patienten wurden auf die Pseudonymisierung ihrer Daten hingewiesen. Jede Untersuchung fand nach schriftlicher Einwilligung des jeweiligen Patienten statt.

Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht. Vor jeder Untersuchung wurde ein MRT-kompatibles Elektrokardiogramm (EKG) entsprechend der Herstellerempfehlung an der vorderen Brustwand des Patienten angebracht (**Abbildung 3**). Aufgrund der hohen Lautstärke des MRT-Geräts erhielten die Patienten einen doppelten Ohrschutz in Form von Ohrstöpseln und Kopfhörern. Zur Sicherheit bekamen die Patienten eine Alarmklingel in die Hand gelegt, welche bei eventuell auftretenden Problemen gedrückt werden konnte. Zudem befand sich der Patient im Untersuchungsraum über ein Mikrofon am Kopfhörer und über eine Freisprechanlage in Kontakt mit dem MRT-Vorraum.

Neben der im Untersuchungstisch integrierten 32-Kanal-Oberflächen-Spule wurde eine anteriore 18-Kanal-Thorax-Spule auf dem Brustkorb des Patienten positioniert (**Abbildung 3**). Während der MRT-Untersuchung wurden Cine-Flussmessung, Echtzeit-Flussmessung und 4D-Flussmessung in der hier genannten standardisierten Reihenfolge nacheinander durchgeführt.

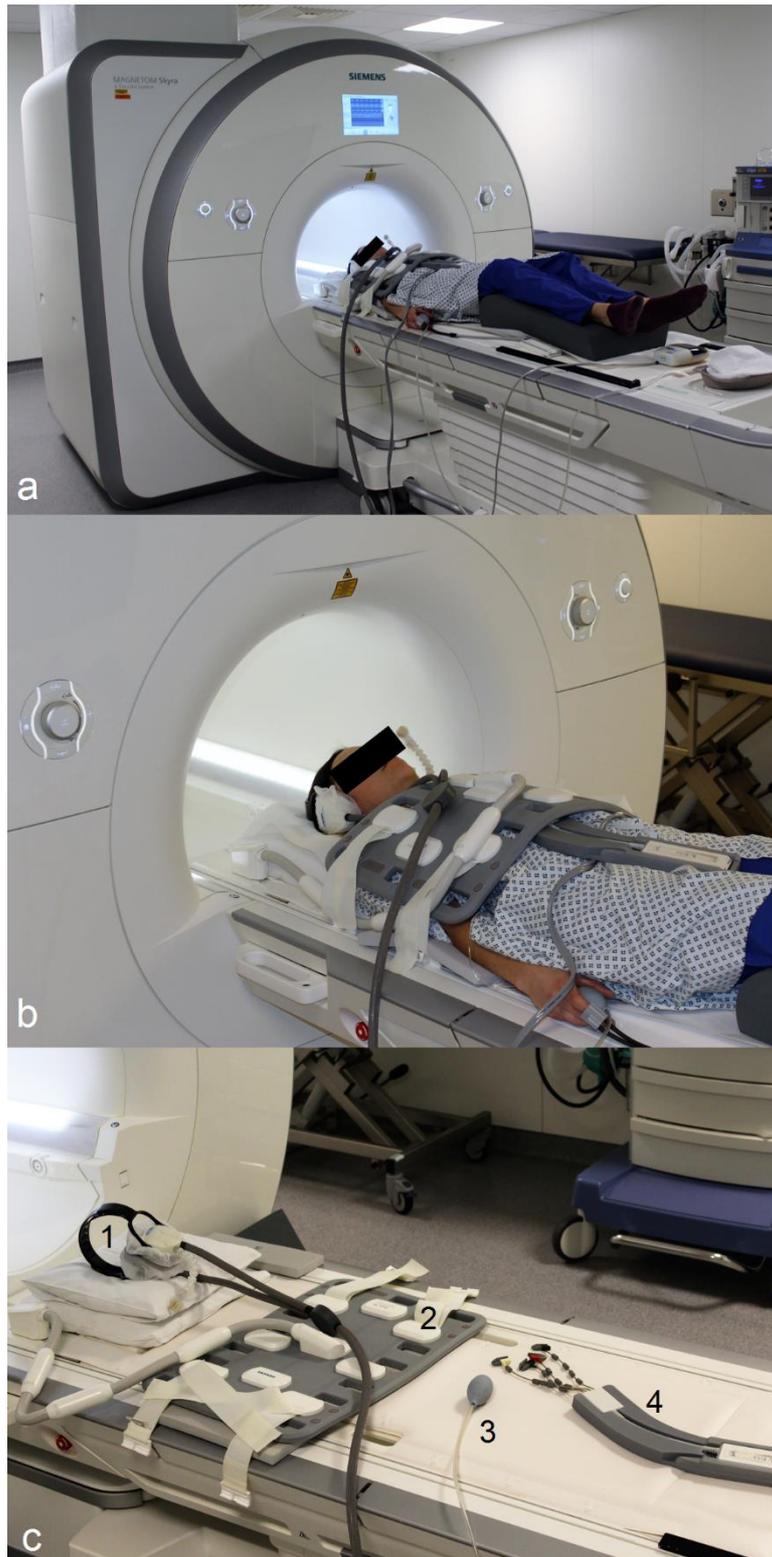


Abbildung 3: Untersuchung einer Studienpatientin. a) 3 T MRT (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Patientin kurz vor der Untersuchung. **b)** Nahaufnahme der vorbereiteten Patientin samt Untersuchungszubehör. **c)** Untersuchungszubehör: Lärmschutzkopfhörer mit Mikrofon (1), 18-Kanal-Thorax-Spule (2), Alarmklingel (3), EKG in Silikoneinbettung (4).

2.2.1.1 Cine-Flussmessung

Die Cine-Flussmessungen wurden jeweils an folgenden drei Messpositionen vorgenommen: unterhalb der Aortenklappe, in der Aortenklappe, oberhalb der Aortenklappe. Zur Schichtplatzierung und Erstellung der Bilder war eine exakte anatomische Orientierung erforderlich. Diese wurde zuvor durch verschiedene Übersichtsbilder (Localizer) erreicht, die eine optimale Einstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes samt Aortenklappe, Aortenbulbus und weiteren Gefäßverlauf ergaben. Hierzu war insbesondere das koronale Übersichtsbild, der anatomisch definierte Bulbusview, geeignet (**Abbildung 4**).

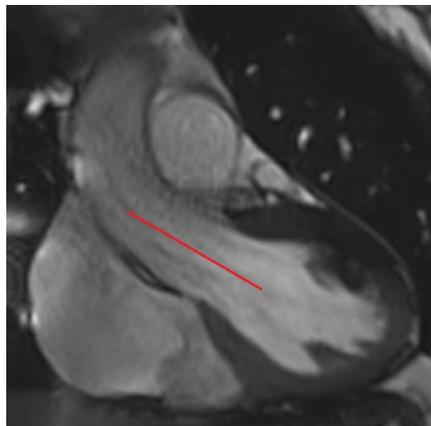


Abbildung 4: Schema zur Messpositionsbestimmung. Aus dem Bulbusview (hier beim gesunden Probanden), der den linken Ventrikel und den Ausfluss in den Aortenbulbus und die Aorta ascendens zeigt, wurden die Schnittebenen senkrecht zum Gefäßverlauf (rote Linie) der Aorta ascendens ausgewählt.

Für die Flussmessung oberhalb der Aortenklappe wurde anhand des Bulbusviews zuerst eine In-Plane-Messung durchgeführt, mit Hilfe derer das Maximum des Stenosejets ermittelt werden kann. In den meisten Fällen entsprach die Richtung des Jets dem Gefäßverlauf. Hierauf beruhend wurde dieselbe Schnittebene oberhalb der Aortenklappe sowohl orthogonal zum Gefäßverlauf als auch orthogonal zum Stenosejet gesetzt und die Flussmessung damit als Through-Plane-Messung durchgeführt. In Fällen, in denen der Stenosejet nicht parallel zum Gefäßverlauf lag, wurde die Messung oberhalb der Aortenklappe zweimalig durchgeführt: mit einer Schnittebene orthogonal zum Gefäßverlauf und mit einer an den Jet angepassten Scanebene (Kupfahl et al. 2004). Für die spätere Auswertung wurde aus diesen beiden Through-Plane-Messungen dann diejenige mit den höheren Vmax-Werten

herangezogen. Die Schnittebenen unterhalb der Aortenklappe und oberhalb der Aortenklappe wurden des Weiteren parallel zur Aortenklappe festgelegt, was einer orthogonalen Schichtplatzierung zum Gefäßverlauf entsprach.

Die drei Messungen an den Messpositionen unterhalb der Aortenklappe, in der Aortenklappe, oberhalb der Aortenklappe wurden in Atemstillstand für eine Dauer von jeweils 15 Sekunden durchgeführt. Aus den in dieser Zeit aufgenommenen Daten wurde ein einzelner Herzzyklus bestehend aus ca. 20-25 Bildern interpoliert, wobei die nominelle zeitliche Auflösung 12 ms (interpoliert) und die nominelle räumliche Auflösung $1,8 \times 1,8 \times 6 \text{ mm}^3$ betrug. Die grundlegenden Messparameter in **Tabelle 4** ersichtlich. Die Rekonstruktion der Cine-Daten erfolgte mittels paralleler Bildgebung (GRAPPA, 24 Referenzlinien).

2.2.1.2 Echtzeit-Flussmessung

In dieser Studie wurden mit der Göttinger Echtzeit-Methode je nach Herzfrequenz über 10-15 aufeinanderfolgende Herzzyklen aufgenommen. Die drei Echtzeit-Flussmessungen an den Messpositionen unterhalb der Aortenklappe, in der Aortenklappe und oberhalb der Aortenklappe wurden in freier Atmung für eine Dauer von jeweils 10-15 Sekunden durchgeführt. Dies ermöglichte bei einem nominellen zeitlichen Auflösungsvermögen von 40 ms und einem nominellen räumlichen Auflösungsvermögen von $1,3 \times 1,3 \text{ mm}^2$ die kontinuierliche Aufnahme von ca. 250-375 Bildern. Weitere Sequenzparameter sind **Tabelle 4** zu entnehmen.

Die Auswahl der 2D-Schnittebenen erfolgte in gleicher Vorgehensweise wie eben beschrieben bei der Cine-Flussmessung. Bereits während der Flussmessung konnten die akquirierten Bilder nahezu zeitgleich auf dem Monitor der MRT-Konsole betrachtet werden. Dieses View-Sharing wird durch die schnelle Online-Rekonstruktion der Echtzeit-Daten per nicht-linearer iterativer Inversion (NLINV) ermöglicht (Uecker et al. 2008). Diese Art der Rekonstruktion wurde auf einem Bypass-Computersystem des MRT-Scanners mit acht parallel rechnenden Hochleistungsgrafikkarten realisiert.

Weil in dieser Studie für die vorgeschalteten Cine-Flussmessungen ein EKG-Signal notwendig war, wurde es auch während der Echtzeit-Flussmessungen aufgezeichnet. Mit Hilfe des EKG-Signals wurden entsprechend der R-Zacken Zeitstempel gesetzt. Diese dienten in der späteren Datenanalyse zur automatischen Unterteilung in einzelne Herzzyklen.

2.2.1.3 4D-Flussmessung

Zusätzlich wurde bei 16 der untersuchten Patienten im Anschluss an die Cine- und Echtzeit-Flussmessungen eine 4D-Flussmessung der Aorta durchgeführt.

Im Gegensatz zur Cine- oder Echtzeit-Technik müssen vor bzw. während der Untersuchung keine 2D-Ebenen zur Flussmessung definiert werden, sondern einzig das gesamte zu scannende 3D-Volumen. Besondere Beachtung hierbei fand die vollständige Erfassung des Aortenbogens samt Aortenklappe. Die Datenaufnahme des 3D-Volumens der Aorta erfolgte unter prospektivem Navigator-Gating zur Kompensation der Zwerchfellbewegung und retrospektivem EKG-Gating, das eine Untersuchung bei normaler Patientenatmung erlaubt, die Untersuchungszeit jedoch verlängerte. Die Rekonstruktion der 4D-Daten erfolgte mittels paralleler Bildgebung (GRAPPA, 24 Referenzlinien). Weitere Sequenzparameter sind **Tabelle 4** zu entnehmen.

Tabelle 4: Sequenzparameter der verwendeten MRT-Sequenzen.

Parameter	Cine	Echtzeit	4D
Nominelle Ortsauflösung	1,8 x 1,8 x 6 mm ³	1,5 x 1,5 x 6 mm ³	2 x 1,7 x 2,2 mm ³
FOV	340 x 340 mm ²	256 x 256 mm ²	320 x 320 mm ²
TR/TE	37,12 ms/2,47 ms	2,86 ms/2,04 ms	40,8 ms/2,53 ms
Flipwinkel	20°	10°	5°
Zeitauflösung	Interpoliert, 12 ms	Real, 40 ms	Interpoliert, 40,8 ms
EKG-Synchronisation	Ja (retrospektiv)	Nein	Ja (retrospektiv)
Atemkompensation	Atemstopp	Freie Atmung	Freie Atmung (Navigator)
k-Raum-Abtastung	Kartesisch (24 Referenzlinien)	Radial (7 Speichen)	Kartesisch (24 Referenzlinien)
Rekonstruktion	GRAPPA*	NLINV†	GRAPPA*
Anzahl rekonstruierter Phasen pro Herzzyklus	25	Abhängig von Herzfrequenz	16

*Generalized autocalibrating partially parallel acquisition.

†Nicht-lineare iterative Inversion.

2.2.2 Datenanalyse

2.2.2.1 Cine-Flussmessung

Die akquirierten MRT-Datensätze wurden zur Archivierung ins abteilungsinterne Forschungs-PACS (Picture Archiving and Communication System) übertragen. Die initiale Weiterverarbeitung der Daten erfolgte an einem externen Workstation-Computer (Mac Pro, Apple, Cupertino, Kalifornien, USA). Dazu wurden die Bilddatensätze aus dem Forschungs-PACS in der Share-Ware Variante des DICOM-Viewers OsiriX für Mac OS X importiert. Mittels OsiriX erfolgte die Sortierung und Sichtung der Daten.

Zur definitiven Auswertung wurden zwei verschiedene Prototyp-Softwares verwendet, die neben der herkömmlichen Analyse der Cine-Flussmessung (1 interpolierter Herzzyklus, 20-25 Bildpaare) auch die Analyse der umfangreicheren Echtzeit-Daten (10-15 Herzzyklen, bis zu 375 Bildpaare) ermöglichen sollen.

Zum einen wurde die 2014 veröffentlichte Software CAIPI Version 1.0 für Mac OS X (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) verwendet. Hierzu wurden die Bilddaten eines Patienten in CAIPI importiert und mit Hilfe des Tools 2D-PC-Analyse quantitativ ausgewertet. Zum anderen erfolgte die Auswertung der Daten mit einem Prototyp der Software QFlow Version 5.4 für Windows (MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) an einem weiteren Computer des Institutes.

Der Arbeitsablauf der quantitativen Flussanalyse war in beiden Softwares nahezu identisch (Bildbeispiel User-Interface Software CAIPI siehe **Abbildung 5**, Seite 24). Der Magnitudenbildsatz und Phasenbildsatz der jeweiligen Cine-Flussmessung wurde in zwei nebeneinander liegende 2D-Viewer der Software importiert. Über Schieberegler konnten die zugehörigen 20-25 Bilder des interpolierten Herzzyklus durchgeblättert werden, wobei die Schieberegler den Zeitpunkt und die Phase des Herzzyklus angaben. Magnituden- und Phasenbildsätze wurden zeitlich synchronisiert angezeigt.

Im Magnitudenbildsatz wurde ein Bild beliebigen Zeitpunktes ausgewählt und mit Hilfe eines Konturwerkzeugs per Computer-Maus eine ROI (region of interest) gezeichnet, die der Randbegrenzung der Aorta ascendens entsprach. Weil die Messebenen in den meisten Fällen orthogonal zum Gefäßverlauf gewählt wurden, zeigte sich der Gefäßquerschnitt annähernd kreisrund.

Anschließend wurde die gesetzte Kontur automatisch auf alle Bilder des Satzes übertragen. Im Folgenden wurde die automatische Konturübernahme auf allen Bildern des Herzzyklus manuell überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Daraufhin wurde die quantitative Flussanalyse für die ausgewählte ROI (Querschnitt Aorta ascendens) mit Hilfe des Tools 2D-PC-Analyse durchgeführt. Die berechneten Ergebnisse wurden sowohl in Zahlenform als auch graphisch angezeigt. Die Abspeicherung der Daten erfolgte in CAIPI in Excel-Format, in QFlow in Form von Textdateien.

Für den Vergleich von Echtzeit- und Cine-Flussmessungen wurden folgende hämodynamische Parameter ermittelt: die maximale Blutflussgeschwindigkeit V_{max} und das Herzschlagvolumen (Flussvolumen pro Herzschlag). Diese Parameter wurden jeweils in den drei genannten Messebenen (unterhalb der Aortenklappe/in der Aortenklappe/oberhalb der Aortenklappe) bestimmt. Der Vergleich dieser Arbeit zielt jedoch auf die Messebene oberhalb der Aortenklappe ab, da sich hohe Flussgeschwindigkeiten und Turbulenzen erst poststenotisch manifestieren und die Maximalgeschwindigkeit nur oberhalb der Stenose gefunden wird.

Für den statistischen Vergleich wurde aus den Cine-Messungen jeweils der interpolierte Wert herangezogen, der einer Mittelung der V_{max} -Werte und einer Mittelung der Schlagvolumenwerte mehrerer Herzzyklen entspricht.

Neben der Maximalgeschwindigkeit und des Herzschlagvolumens oberhalb der Aortenklappe wurde planimetrisch die aortale KÖF auf Aortenklappenebene bestimmt. Die Planimetrie wurde mit CAIPI durchgeführt. Hierzu wurde ein einfaches Flächenmaßwerkzeug benutzt und pro Patientendatensatz in der Scanebene innerhalb der Aortenklappe je das Bild mit der visuell größten KÖF ausgewählt. Dies entsprach in allen Fällen einem midsystolischen Bild.

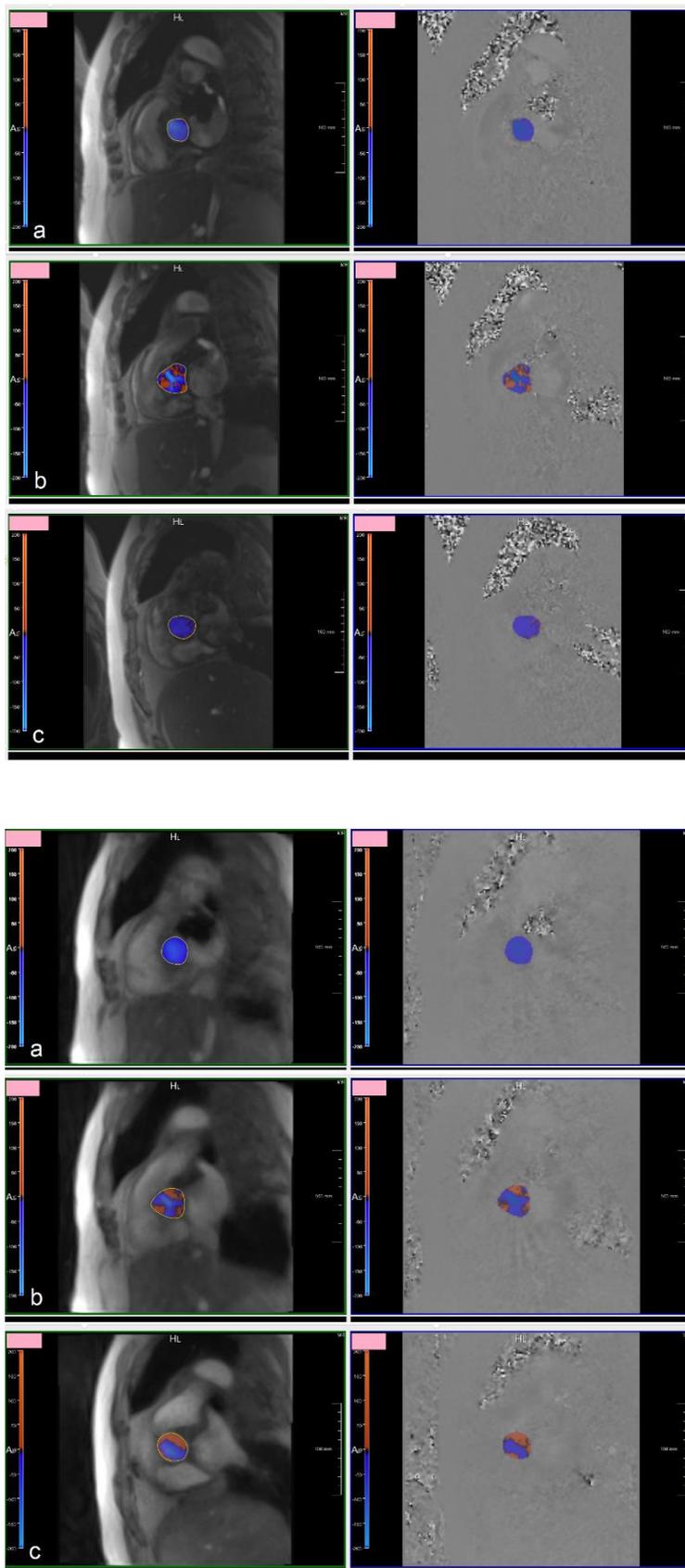


Abbildung 5: Bildbeispiele Auswertung der MRT-Flussmessung mit der Software CAIPI. Screenshot nach Kontursetzung und farblicher Flusskodierung. Oben: Cine-Flussmessung. Unten: Echtzeit-Flussmessung. Jeweils links Magnitudenbilder und rechts Phasenkontrastbilder. Jeweils a) Messebene unterhalb der Klappe. b) Messebene in der Klappe. c) Messebene oberhalb der Klappe.

2.2.2.2 Echtzeit-Flussmessung

Die zwei verwendeten Programmprototypen ermöglichen, wie bereits erwähnt, die Analyse der umfangreicheren Echtzeit-Daten (10-15 Herzzyklen, bis zu 375 Bildpaare). Bisherige kommerzielle Softwares zur Auswertung von MRT-Flussmessungen scheitern bereits am Einladen einer solchen Datenmenge. Die hier verwendeten Programme erlauben das Importieren von bis zu 1.000 Bildpaaren und unterteilen die Echtzeit-Daten automatisch in einzelne Herzzyklen.

Die Bildserien der Echtzeit-Flussmessungen wurden in gleicher Weise verarbeitet und ausgewertet wie die Cine-Flussmessungen (siehe Kapitel 2.2.2.1). Der Unterschied in der Auswertung bestand darin, dass eine Echtzeit-Bildserie eine erheblich höhere Anzahl von Bildern umfasste und nicht nur einen Herzzyklus (250-375 Echtzeit-Aufnahmen pro Serie vs. 20-25 Cine-Aufnahmen pro Serie). Dementsprechend musste die gesetzte Kontur auf 250-375 Bilder übernommen und auf diesen überprüft und gegebenenfalls verbessert werden. Mit Hilfe der 2D-PC-Analyse wurden auch hier die hämodynamischen Parameter ermittelt und abgespeichert.

Analog zu den Cine-Flussmessungen wurden in der Scanebene oberhalb der Aortenklappe folgende hämodynamische Parameter ermittelt: die maximale Blutflussgeschwindigkeit V_{max} und das Herzschlagvolumen (Flussvolumen pro Herzschlag). Für den statistischen Vergleich wurden pro Patientendatensatz der Mittelwert der V_{max} -Werte der aufgenommenen 10-15 Herzzyklen und der Mittelwert der Schlagvolumenwerte der aufgenommenen 10-15 Herzzyklen verwendet. Dieser wird von den Programmen automatisch ausgeworfen und dessen Verwendung erschien für die Untersucherin am ehesten praktikabel, anstatt die ausgeworfenen umfangreichen Wertetabellen manuell nach der höchsten V_{max} und dem höchsten Schlagvolumen des gesamten Aufnahmezeitraums zu durchsuchen.

Neben der Maximalgeschwindigkeit und des Herzschlagvolumens oberhalb der Aortenklappe wurde analog zu den Cine-Bildern planimetrisch die aortale KÖF auf Aortenklappenebene bestimmt. Hierzu wurde in der Scanebene innerhalb der Aortenklappe pro Patientendatensatz je das Bild mit der visuell größten KÖF ausgewählt, welches einem midsystolischen Bild entsprach. Die Planimetrie wurde mit einem einfachen Flächenmaßwerkzeug in CAIPI durchgeführt.

2.2.2.3 4D-Fluss-Daten

Die Auswertung der 4D-Flussmessungen erfolgte im Rahmen meines Forschungsaufenthalts in der Arbeitsgruppe von Professor Michael Markl, Departments of Radiology and Biomedical Engineering, Feinberg School of Medicine, Northwestern University of Chicago, USA. Hierzu wurden die pseudonymisierten Studiendaten mit Hilfe des von seinem Team entwickelten Velomap-Tools Version 2.0 (basierend auf MATLAB, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) vorbereitet. Anschließend erfolgte die Segmentierung der DICOM-Bilder mit der Software Mimics (Materialise, Löwen, Belgien). Für jeden Patienten wurde eine 3D-Maske der patientenspezifischen Aorta erstellt. Nach vollendeter Segmentierung mittels Mimics erfolgte die quantitative Flussanalyse und Visualisierung der Daten mit der Software Enight (CEI, Apex, North Carolina, USA). Die Schichtebenen zur Flussanalyse wurden entsprechend der standardmäßigen Landmarken zur Schichtpositionierung in der Aorta ascendens bei 4D-Flussmessungen gewählt (Hiratzka et al. 2010). Die retrospektive Flussanalyse erfolgte in folgenden Schichtebenen: LVOT (left ventricular outflow tract), SOV (sinus of valsalva), STJ (sinotubular junction).

2.2.2.4 Qualitätsanalyse

Die Datenauswertung der Cine-, Echtzeit- und 4D-Flussmessungen erfolgte im Konsensus-Reading-Verfahren mit mindestens einem in kardiovaskulärer Bildgebung erfahrenen Radiologen.

2.3 Vergleich mit der transthorakalen Echokardiographie

Die in der MRT-Flussmessung gewonnenen Daten wurden mit den Ergebnissen der im Vorhinein durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen verglichen. Hierbei wurde auf den jeweils aktuellsten TTE-Befund der Studienpatienten zurückgegriffen, der aus der elektronischen Datenbank der UMG abgerufen werden konnte. Die Maximalgeschwindigkeit war bei diesen zurückliegenden TTE-Untersuchungen direkt gemessen worden, die aortale KÖF anhand der Kontinuitätsgleichung berechnet worden.

2.4 Statistische Analyse

Es erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 und STATISTICA 12.7 für Windows.

Die Daten wurden visuell mittels Quantile-Quantile-Plots und 2D-Histogrammen auf Normalverteilung überprüft. Die Daten waren nicht normalverteilt, deshalb wurden im Folgenden nicht-parametrische Tests verwendet.

Für den Vergleich der hämodynamischen Parameter wurden Mittelwerte der Maximalgeschwindigkeit und des Schlagvolumens (Cine- Echtzeit- und 4D-Flussmessung) für jeden Patienten verwendet. Ebenso wurden die aus der Doppler-Echokardiographie bekannten Werte herangezogen. Die Werte wurden in Friedman-Tests und Wilcoxon-Tests miteinander verglichen. Box-Plots dienen der visuellen Veranschaulichung. Alle p-Werte von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet. Es wurden Korrelationen nach Spearman durchgeführt und Bland-Altman-Plots zur Ermittlung der Übereinstimmung erstellt.

Für den Vergleich der Klappenöffnungsfläche wurden die in Cine- und Echtzeit-Bildern planimetrisch ermittelten, midsystolisch ausgewählten Werte sowie die per Kontinuitätsgleichung in der Echokardiographie ermittelten Werte verwendet. Die Werte wurden in Friedman- und Wilcoxon-Tests miteinander verglichen. Box-Plots dienen der visuellen Veranschaulichung. Alle p-Werte von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet. Es wurden Korrelationen nach Spearman durchgeführt und Bland-Altman-Plots zur Ermittlung der Übereinstimmung erstellt.

3 Ergebnisse

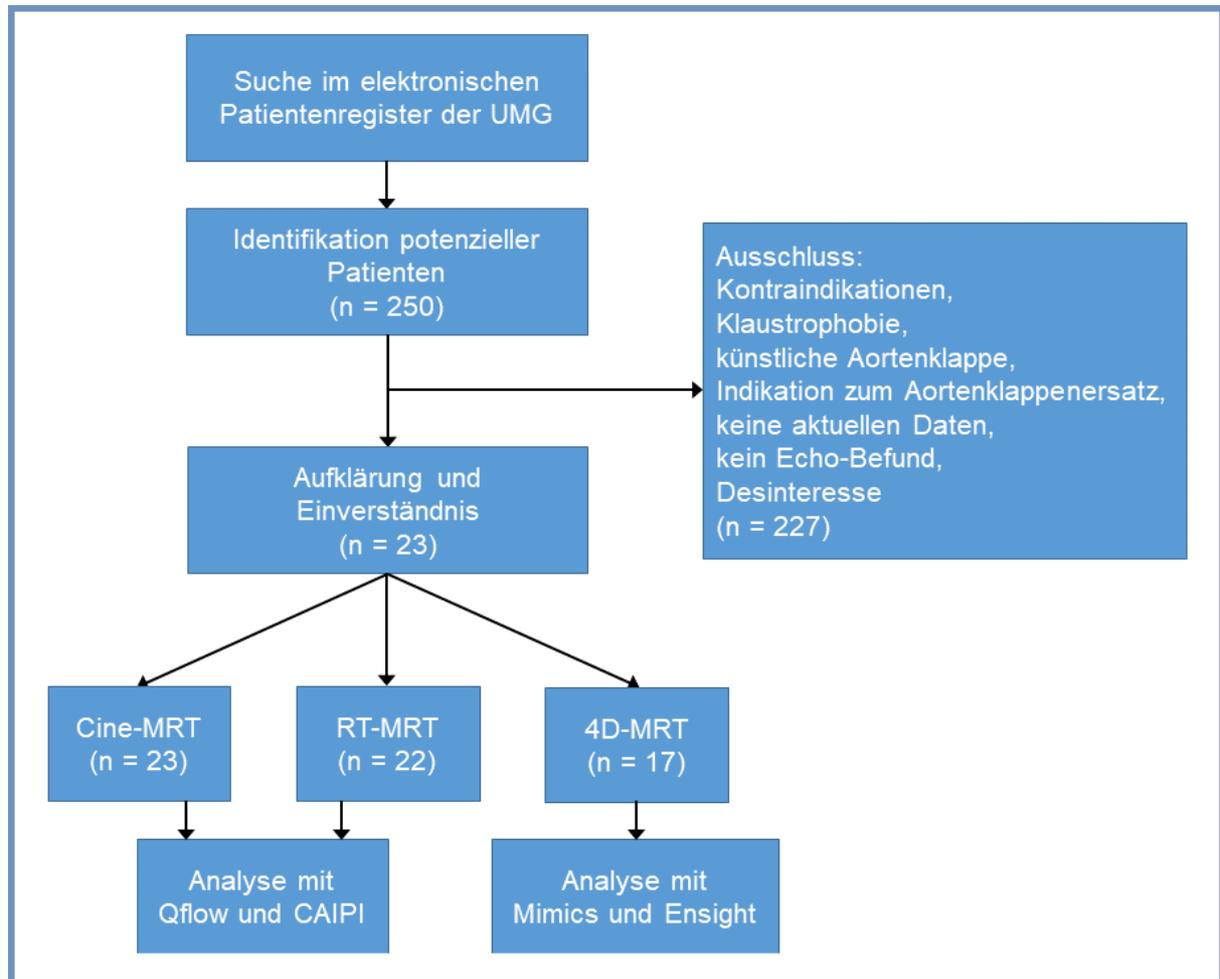


Abbildung 6: Ablaufdiagramm.

23 von 250 initial kontaktierten Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten eine MRT-Untersuchung. Der zeitliche Aufwand einer MRT-Patientenuntersuchung einschließlich Aufklärung und Vorbereitung betrug 60 bis 90 Minuten.

Eine verlängerte Untersuchungszeit wurde bei Patienten mit erheblich vergrößertem Bauchumfang, ungleichmäßiger Atmung oder nicht-rhythmischer Herzaktivität im EKG beobachtet. Bei den ersten 6 untersuchten Patienten konnte die 4D-Flussmessung nicht erfolgreich durchgeführt werden, da aus den eben genannten Gründen das Navigator-Gating problematisch war. Dadurch verlängerte sich die Datenaufnahme maßgeblich, sodass die 4D-Untersuchung nach gewisser Zeit abgebrochen werden musste. Während der Datenaufnahme wurde die noch verbleibende

Untersuchungszeit angezeigt, die nötig gewesen wäre, um Navigator-gestützt Bilddaten für das 3D-Volumen zu akquirieren. Diese bezog sich nach bereits vorher erfolgten Cine- und Echtzeit-Flussmessungen auf weitere 45-60 Minuten.

Aufgrund eines technischen Fehlers wurde die Echtzeit-Flussmessung nur bei 22 von 23 Patienten vollständig durchgeführt.

Des Weiteren waren nicht alle gesammelten Datensätze verwertbar. Dies ist auf Messfehler und die eben genannten patientenabhängigen Faktoren zurückzuführen, die die Bildqualität in einigen Fällen erheblich minderten. Aus diesem Grund wurden 4 Patientendatensätze sekundär von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

3.1 Vergleich von Cine-, Echtzeit- und 4D-MRT-Flussmessung

3.1.1 Vergleich der Maximalgeschwindigkeit

CAIPI vs. QFlow

Cine- und Echtzeit-Flussmessungen wurden mit den beiden Softwares QFlow und CAIPI ausgewertet. Der Vergleich dieser beiden Softwares ergab im Falle der Cine-Flussmessungen ($p < 0,001$) sowie im Falle der Echtzeit(RT)-Flussmessungen ($p < 0,02$) eine signifikante Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit im Programm CAIPI gegenüber der Software QFlow.

Einen Überblick über diese Unterschätzung geben **Abbildung 7** und **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zur Maximalgeschwindigkeit der Cine- und Echtzeit-Flussmessungen, ausgewertet mit den beiden Softwares QFlow und CAIPI.

Methode	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
Cine-QFlow	265,26	275,83	161,19	389,49	60,53
Cine-CAIPI	235,17	235,25	152,99	351,34	52,15
Echtzeit-QFlow	187,39	188,80	122,11	231,18	31,91
Echtzeit-CAIPI	182,09	182,87	128,72	236,22	30,71

Vmax-Werte in cm/s.

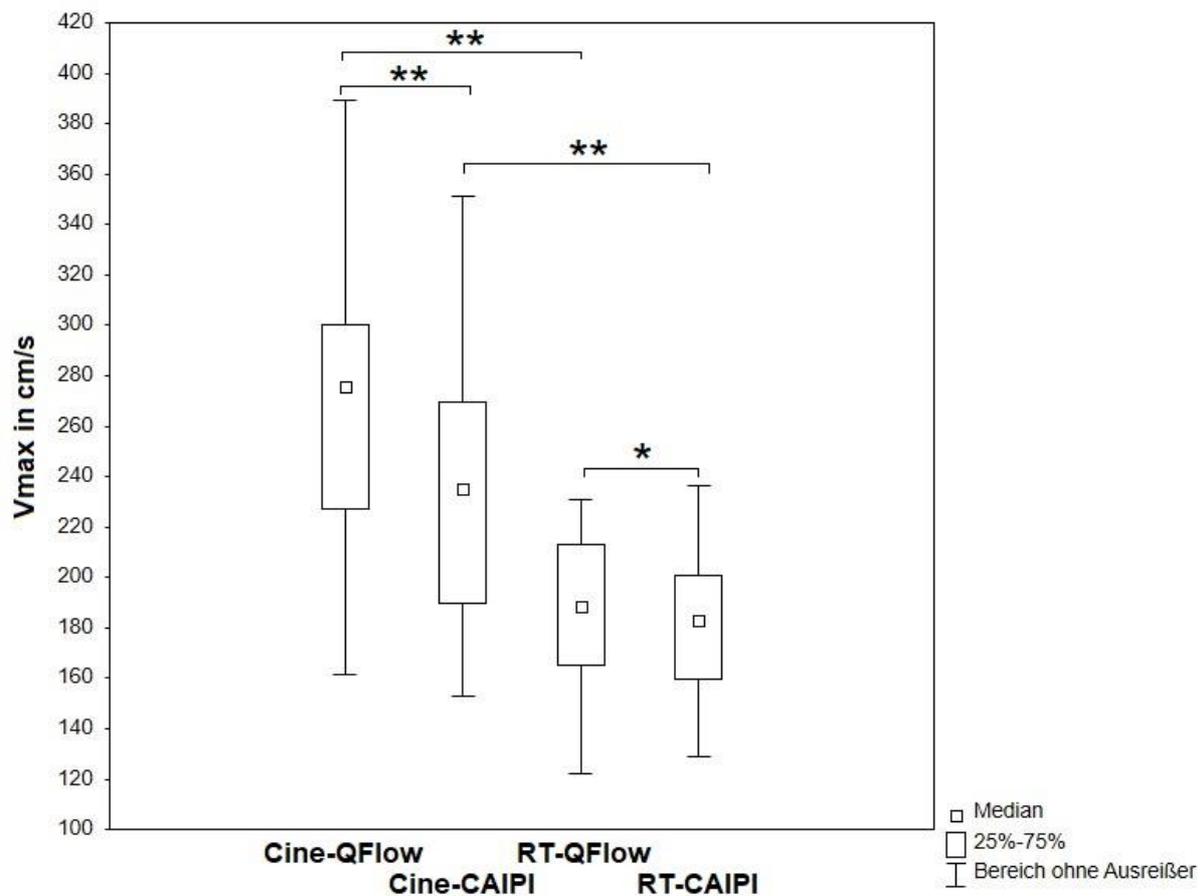


Abbildung 7: Box-Whisker-Plot zur Maximalgeschwindigkeit V_{max} (in cm/s) der Cine-Flussmessungen und Echtzeit(RT)-Flussmessungen, ausgewertet mit den beiden Softwares QFlow und CAIPI. * $p < 0,02$; ** $p < 0,001$.

Der Inter-Software-Vergleich der Maximalgeschwindigkeit der Cine-Flussmessungen zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,87$ zwar einen starken linearen Zusammenhang zwischen beiden verwendeten Programmen, Cine-CAIPI ergab jedoch signifikant niedrigere Werte der Maximalgeschwindigkeit als Cine-QFlow ($p < 0,001$). Die entsprechende Analyse im Bland-Altman-Plot zeigte eine mittlere Abweichung von $-30,1$ cm/s (95%-CI: $-42,0$ cm/s bis $-18,2$ cm/s) mit dem Trend, dass die Abweichung mit steigender Maximalgeschwindigkeit zunahm (**Abbildung 8**).

Ähnlich fiel der Inter-Software-Vergleich der Maximalgeschwindigkeit der Echtzeit-Flussmessungen aus. Es konnte ein positiver Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,71$ gezeigt werden. Wie im Falle der Cine-

Flussmessungen ergab Echtzeit-CAIPI jedoch signifikant niedrigere Werte der Maximalgeschwindigkeit als Echtzeit-QFlow ($p < 0,02$). Die Bland-Altman-Analyse zeigte eine mittlere Differenz von $-5,3$ cm/s (95%-CI: $-18,8$ cm/s bis $+8,2$ cm/s) (**Abbildung 8**).

Cine-Flussmessung vs. Echtzeit-Flussmessung

Im Vergleich mit der Cine-Flussmessung erzielte die Echtzeit-Flussmessung durchweg niedrigere Werte der Maximalgeschwindigkeit (**Abbildung 7**). Je nach Auswertung mit QFlow oder CAIPI konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Cine- und Echtzeit-Flussmessung unterschiedlicher Stärke gezeigt werden ($r = 0,53$ respektive $r = 0,82$). Echtzeit-QFlow ergab signifikant niedrigere Werte der Maximalgeschwindigkeit als Cine-QFlow (mittlere Differenz: $-80,0$ cm/s; 95%-CI: $+54,7$ cm/s bis $+105,2$ cm/s; $p < 0,001$) mit dem Trend, dass die Unterschätzung mit zunehmender Maximalgeschwindigkeit stieg (**Abbildung 9**). Die höchste mit Cine-QFlow gemessene Maximalgeschwindigkeit innerhalb des Patientenkollektivs war mit $389,49$ cm/s rund 1,7-fach so hoch wie die höchste mit Echtzeit-QFlow gemessene Maximalgeschwindigkeit von $231,18$ cm/s (**Tabelle 5**, Seite 29). Auch Echtzeit-CAIPI ergab signifikant niedrigere Werte der Maximalgeschwindigkeit als Cine-CAIPI (mittlere Differenz: $-54,3$ cm/s; 95%-CI: $-72,7$ cm/s bis $-36,0$ cm/s; $p < 0,001$) mit dem Trend, dass die Unterschätzung mit zunehmender Maximalgeschwindigkeit stieg (**Abbildung 9**).

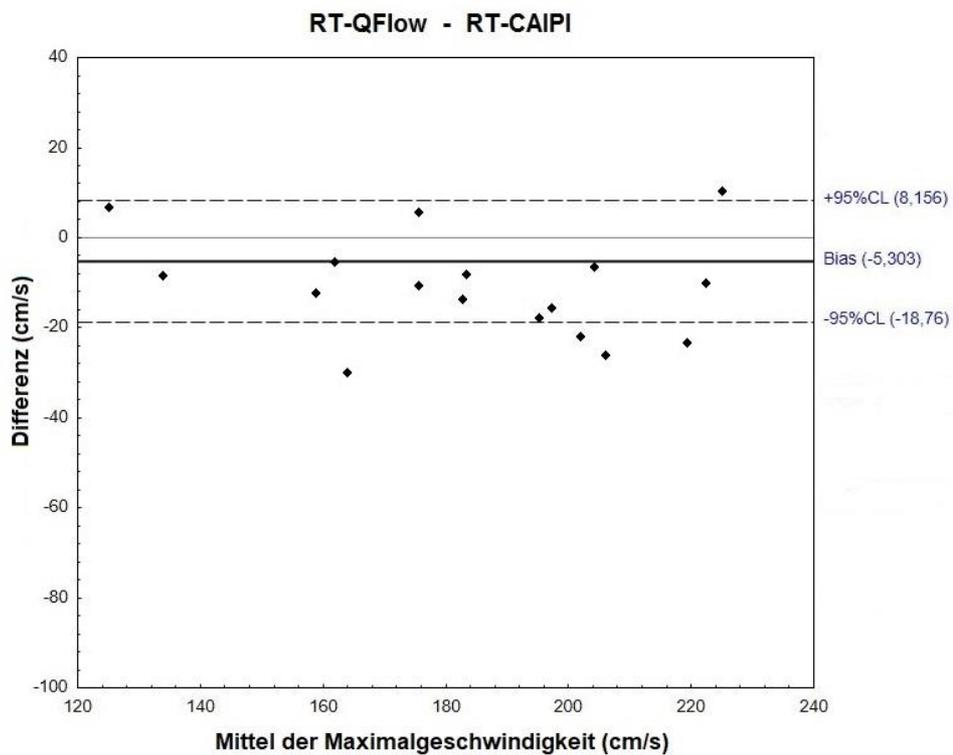
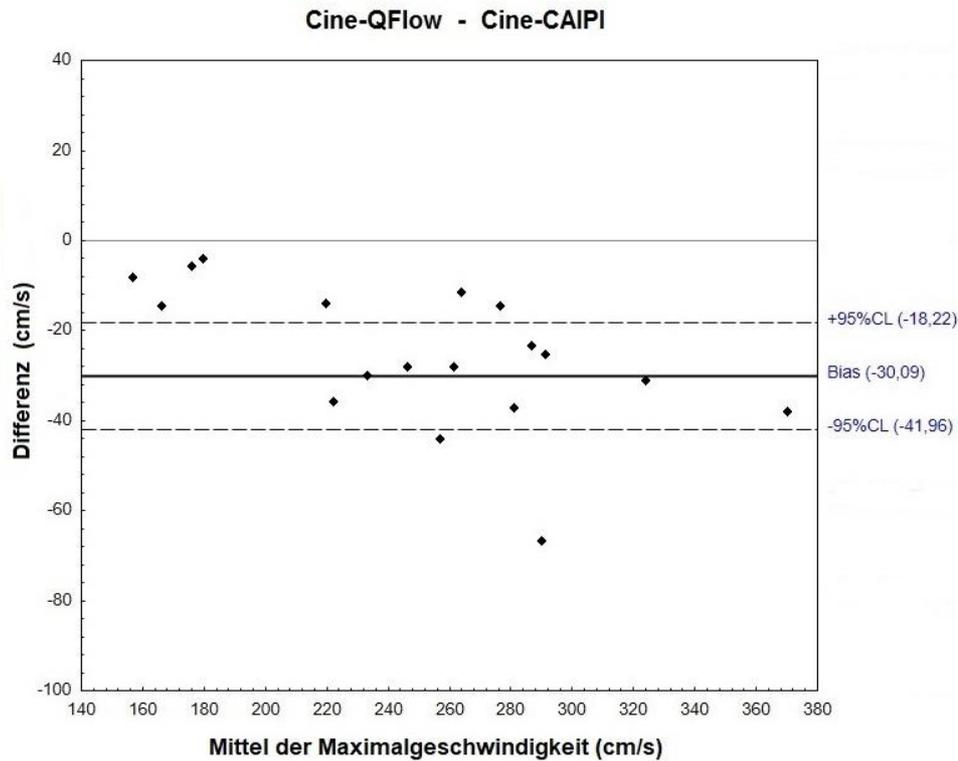


Abbildung 8: Bland-Altman-Plots zum Inter-Software-Vergleich der Maximalgeschwindigkeit. Auswertung der Cine-Flussmessung mit QFlow vs. mit CAIPI; Auswertung der Echtzeit(RT)-Flussmessung mit QFlow vs. mit CAIPI. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias) in cm/s. Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

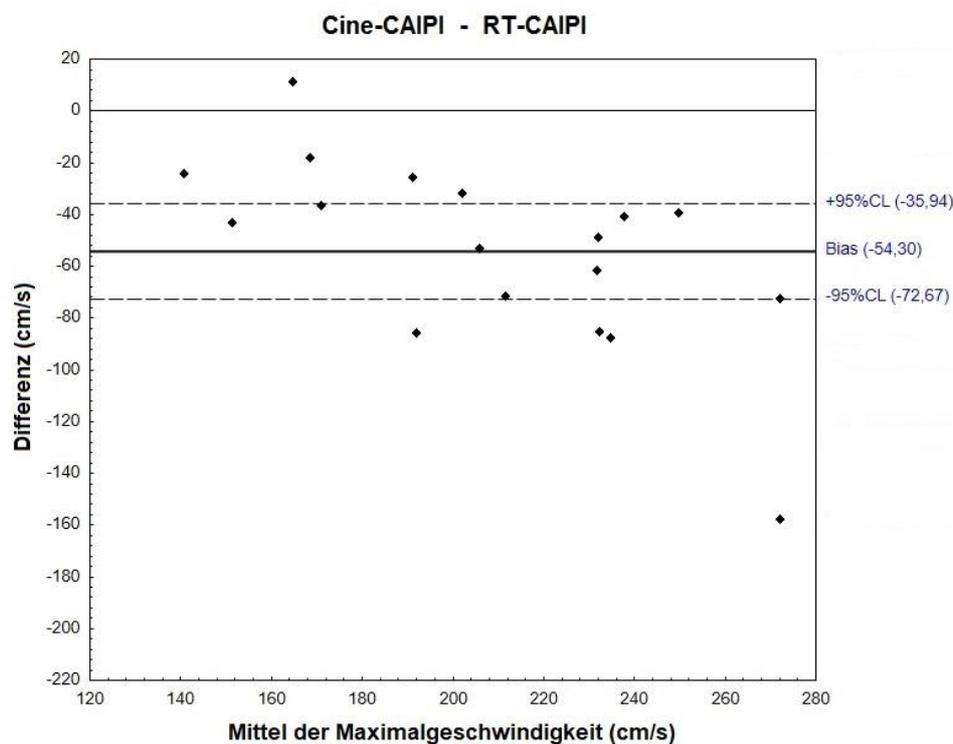
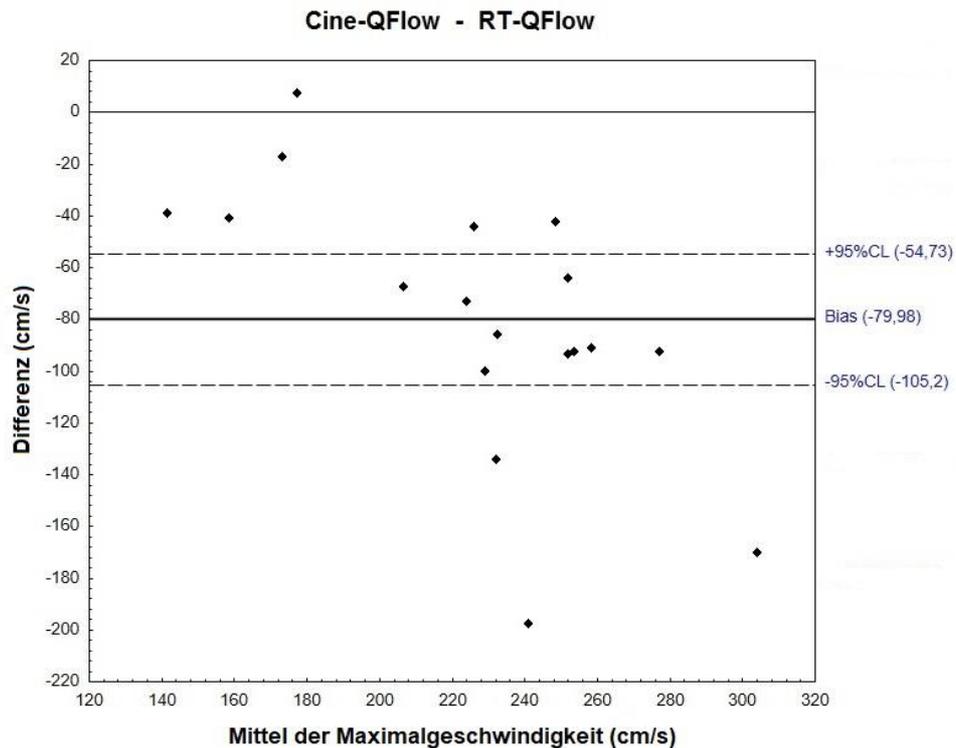


Abbildung 9 : Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine- und Echtzeit(RT)-Flussmessungen. QFlow-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. QFlow-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung; CAIPI-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. CAIPI-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias) in cm/s. Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

Zwischen Cine-QFlow und 4D-Flussmessung konnte eine gute Übereinstimmung ohne signifikante Unterschiede festgestellt werden (**Abbildung 10**), wobei die 4D-Flussmessung eine leichte Überschätzung der Maximalgeschwindigkeit zeigte (4D SOV: $r = 0,86$; mittlere Differenz: $+21,0$ cm/s; 95%-CI: $-2,2$ cm/s bis $+44,2$ cm/s; $p > 0,05$ und 4D STJ: $r = 0,77$; mittlere Differenz: $+9,9$ cm/s; 95%-CI: $-16,4$ cm/s bis $+36,1$ cm/s; $p > 0,05$). Dieses Messverhalten ist in **Abbildung 11** nachvollziehbar.

Echtzeit-QFlow zeigte im Vergleich zur 4D-Flussmessung eine erhebliche Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit (**Abbildung 10**). Diese Unterschätzung stellte sich als signifikant heraus und kann in **Abbildung 12** nachvollzogen werden (4D SOV: mittlere Differenz: $-104,4$ cm/s; 95%-CI: $-50,0$ cm/s bis $-158,7$ cm/s; $p < 0,01$ und 4D STJ: mittlere Differenz: $-96,5$ cm/s; 95%-CI: -135 cm/s bis $-57,9$ cm/s; $p < 0,01$).

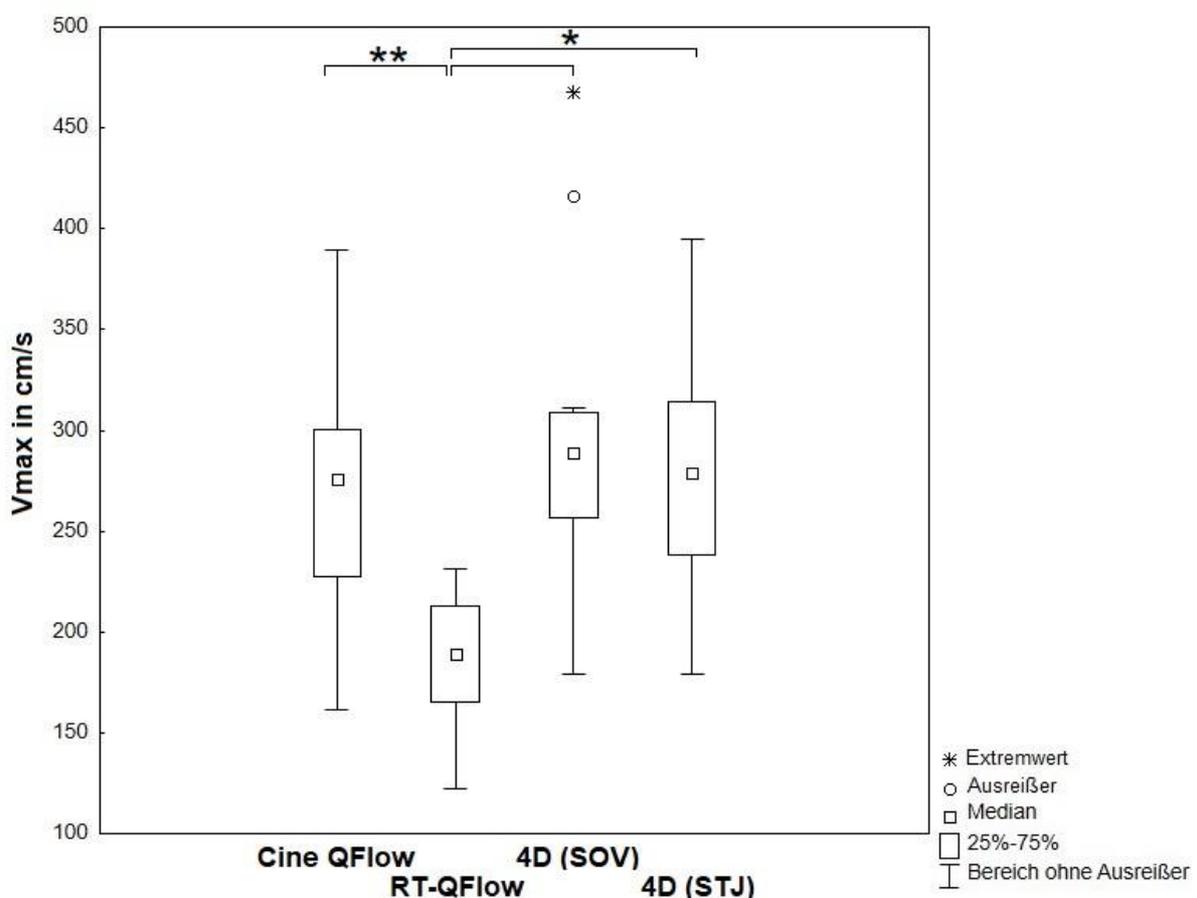


Abbildung 10: Box-Whisker-Plots zur Maximalgeschwindigkeit V_{max} (in cm/s). Cine-QFlow, Echtzeit(RT)-QFlow, 4D (SOV) und 4D (STJ) im Vergleich. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

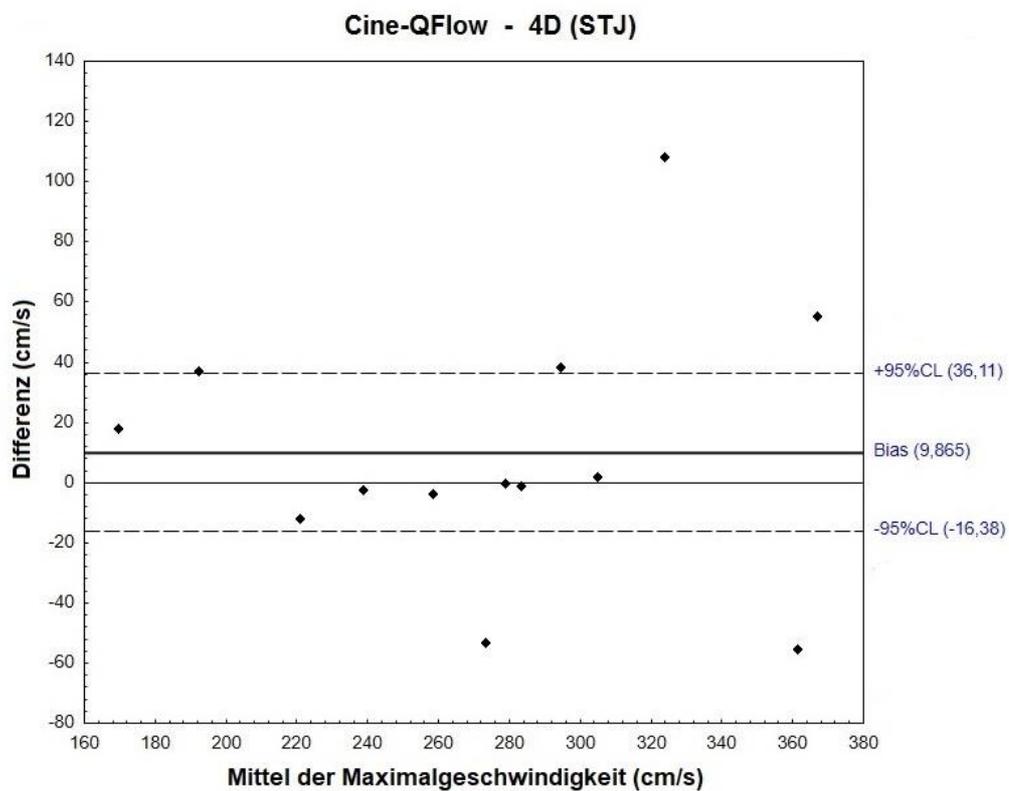
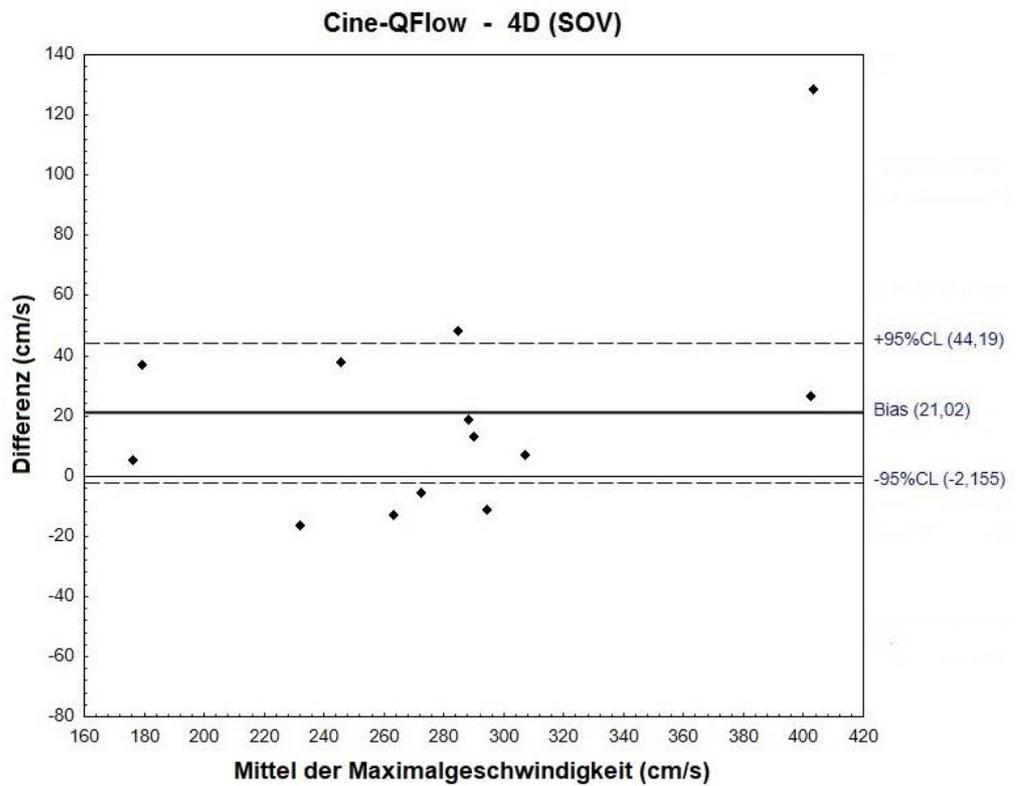


Abbildung 11: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine- und 4D-Flussmessungen. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias) in cm/s. Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

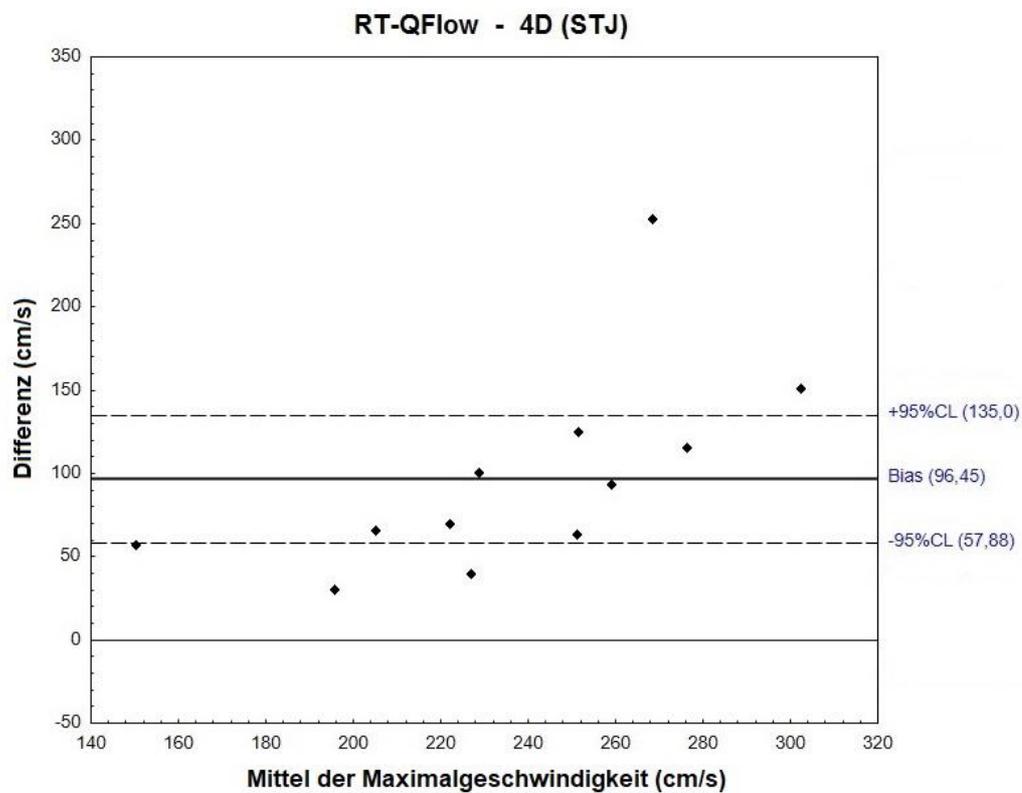
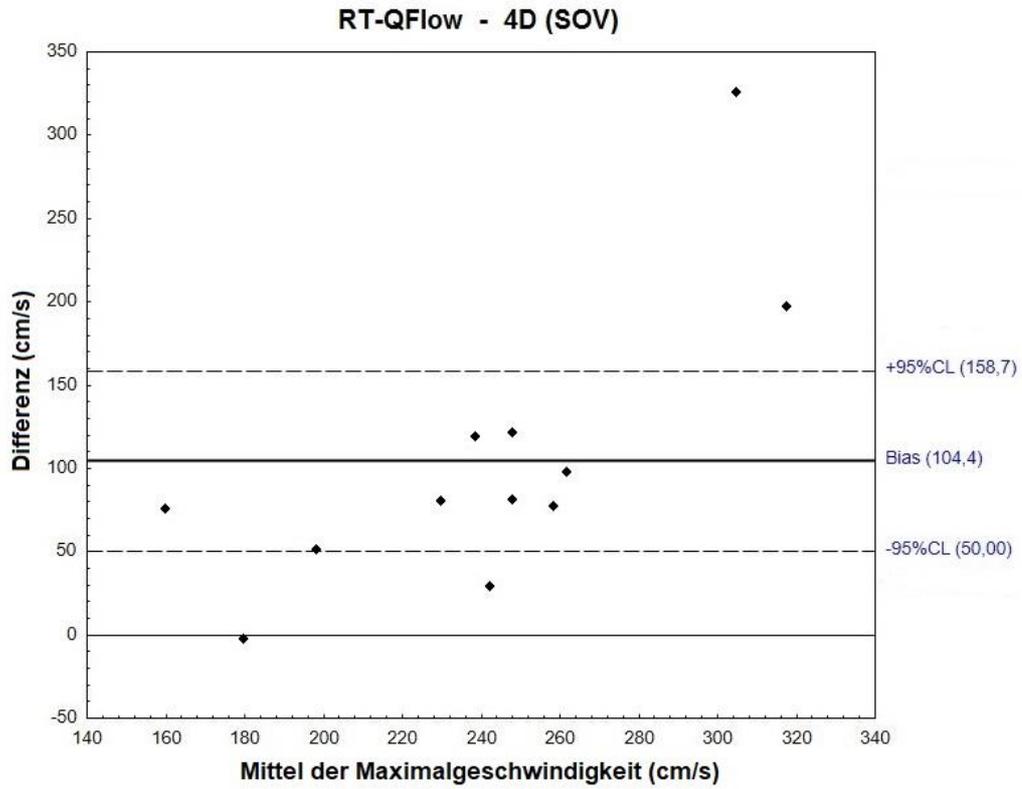


Abbildung 12: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Echtzeit(RT)- und 4D-Flussmessungen. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias) in cm/s. Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

3.1.2 Vergleich des Schlagvolumens

Der Inter-Software-Vergleich des Schlagvolumens (Flussrate/Herzschlag) zeigte für Cine-Flussmessungen sowie Echtzeit-Flussmessungen eine stark positive Korrelation ohne signifikante Unterschiede ($r = 0,95$; $p > 0,05$ respektive $r = 0,96$; $p > 0,05$). CAIPI ergab dabei in beiden Fällen minimal niedrigere Werte des Schlagvolumens als QFlow (Cine-Flussmessungen: mittlere Abweichung: -3,2 ml; 95%-CI: -6,7 ml bis +0,3 ml und Echtzeit-Flussmessungen: mittlere Abweichung: -2,8 ml; 95%-CI: -5,4 ml bis -0,2 ml).

Im Vergleich mit der Cine-Flussmessung zeigte die Echtzeit-Flussmessung in beiden Softwares eine ähnlich leichte Unterschätzung des Schlagvolumens, die sich jeweils als signifikant erwies. Echtzeit-QFlow ergab leicht niedrigere Werte des Schlagvolumens als Cine-QFlow (mittlere Differenz: -21,3 ml; 95%-CI: -35,1 ml bis -7,6 ml; $p < 0,01$); Echtzeit-CAIPI ergab leicht niedrigere Werte als Cine-CAIPI (mittlere Differenz: -16,2 ml; 95%-CI -26,5 ml bis -5,9 ml; $p < 0,05$) (**Abbildung 13**).

Zwischen Cine-QFlow und 4D-Flussmessung (4D STJ) konnte in der Bestimmung des Schlagvolumens eine gute Übereinstimmung ohne signifikante Unterschiede gezeigt werden ($r = 0,78$; $p > 0,05$). Die zugehörige Bland-Altman-Analyse (**Abbildung 14**, Seite 38) zeigte eine geringe Abweichung von -5,8 ml (95%-CI: -16,0 ml bis +4,3 ml). Ebenso gut stimmten Cine-CAIPI und 4D-Flussmessung (4D STJ) überein ($r = 0,78$; mittlere Differenz: -2,3 ml; 95%-CI: -11,6 ml bis +7,0 ml; $p > 0,05$) (**Abbildung 14**, Seite 38).

Demgegenüber zeigte der Vergleich zwischen Echtzeit-QFlow und 4D-Flussmessung (4D STJ) eine schwächere positive Übereinstimmung ($r = 0,40$) mit signifikanten Abweichungen (mittlere Differenz: -16,9 ml; 95%-CI: -30,7 ml bis -3,0 ml; $p < 0,02$) (**Abbildung 15**, Seite 39). Auch Echtzeit-CAIPI zeigte eine schwach positive Korrelation ($r = 0,35$) mit der 4D-Flussmessung (4D STJ). Die mittlere Differenz in der korrespondierenden Bland-Altman-Analyse (**Abbildung 15**, Seite 39) betrug -15,9 ml (95%-CI: -29,6 ml bis -2,3 ml; $p < 0,05$).

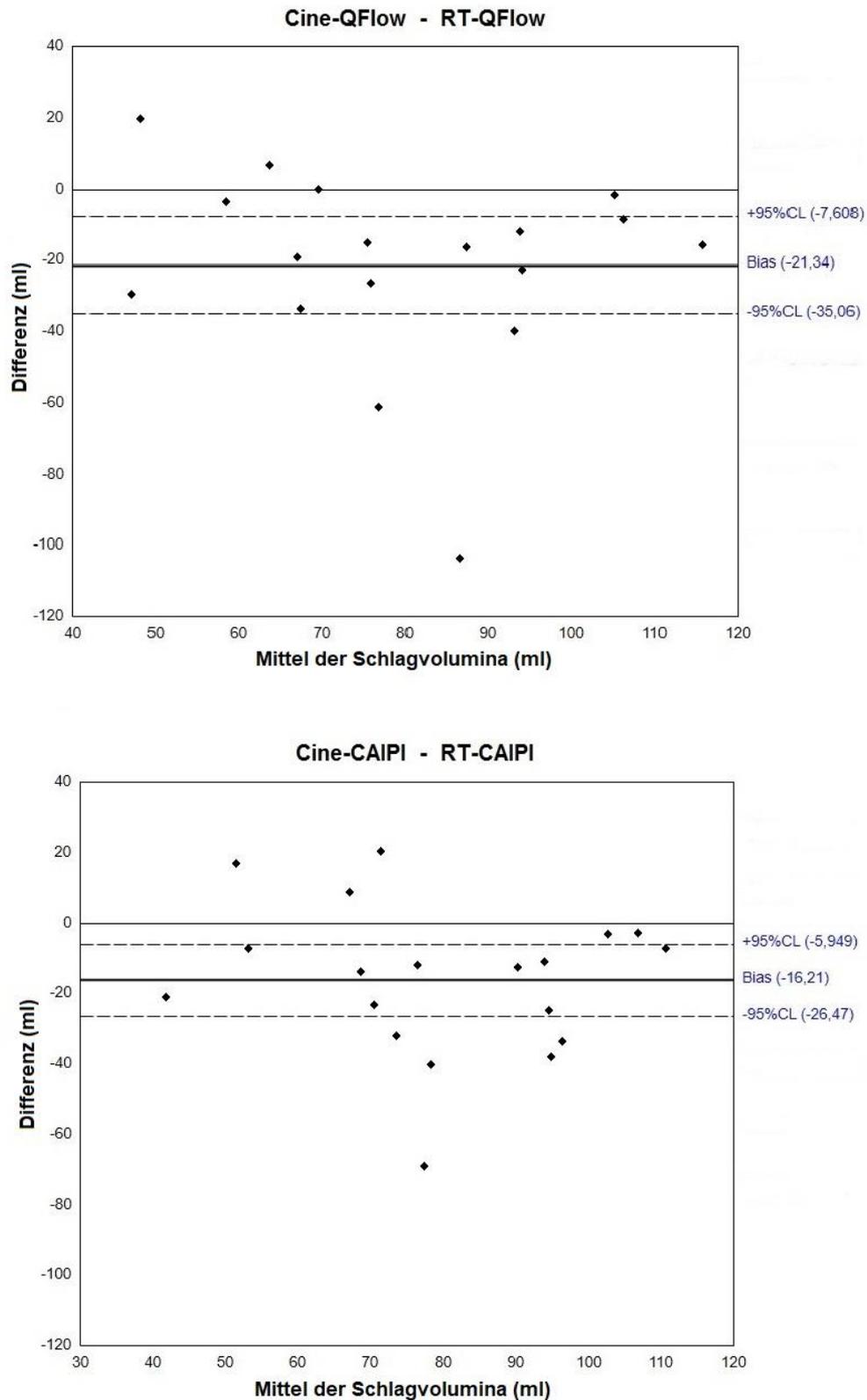


Abbildung 13: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Cine- und Echtzeit(RT)-Flussmessungen. QFlow-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. QFlow-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung; CAIPI-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. CAIPI-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

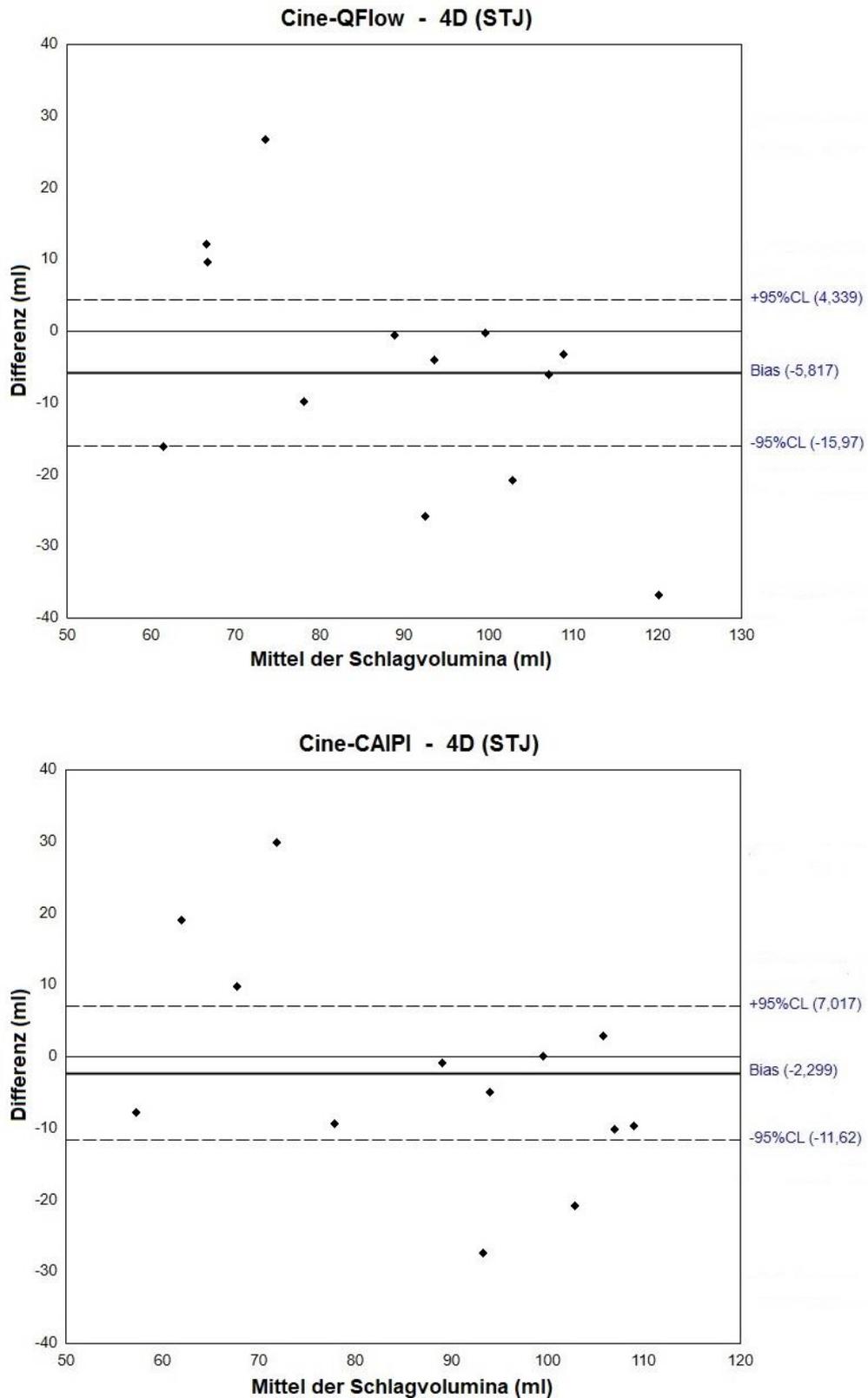


Abbildung 14: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Cine- und 4D-Flussmessungen. QFlow-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. 4D-Flussmessung; CAIPI-Auswertung der Cine-Flussmessung vs. 4D-Flussmessung. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

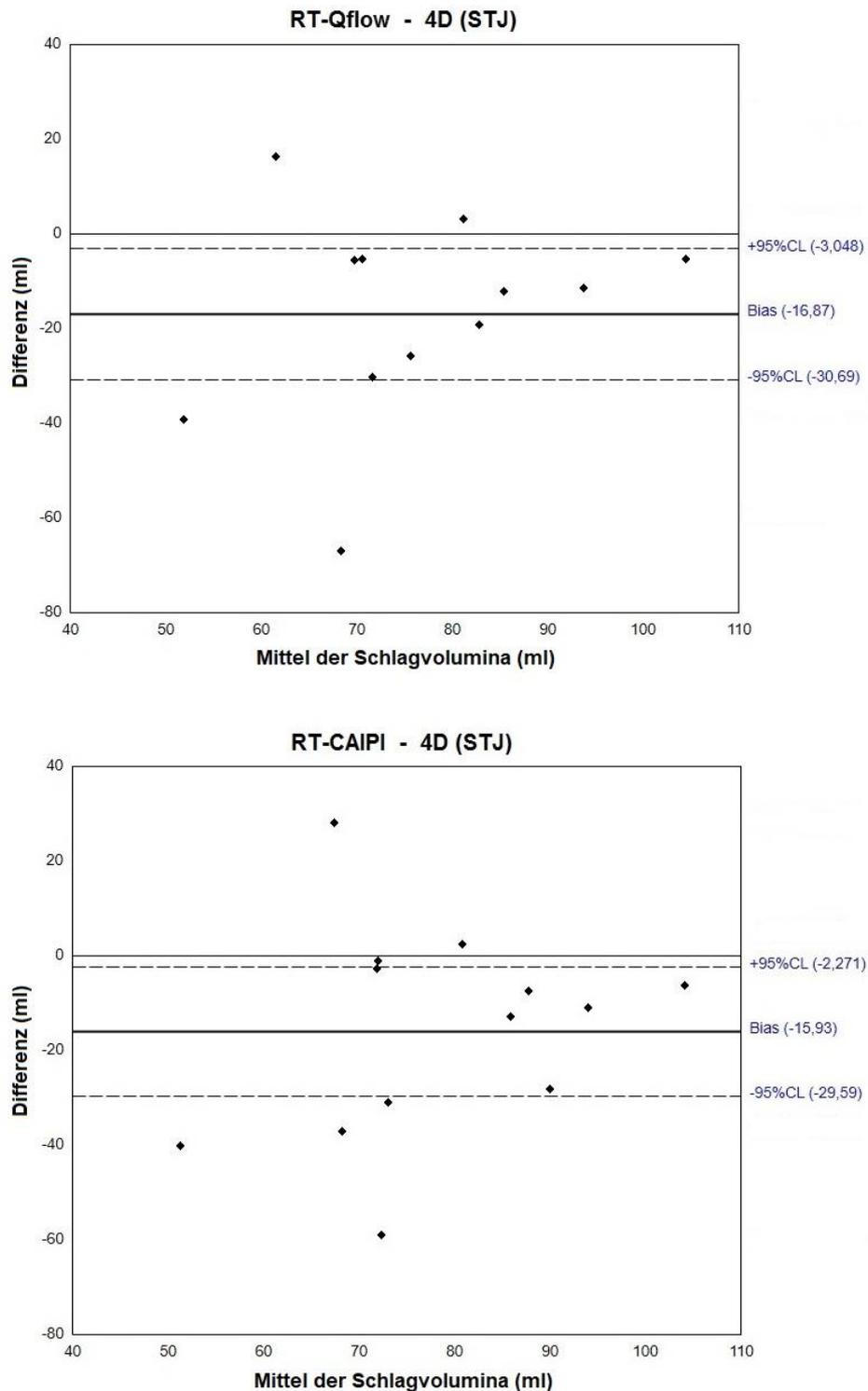


Abbildung 15: Bland-Altman-Plots zum Vergleich des Schlagvolumens zwischen Echtzeit(RT)- und 4D-Flussmessungen. QFlow-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung vs. 4D-Flussmessung; CAIPI-Auswertung der Echtzeit-Flussmessung vs. 4D-Flussmessung. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zum Schlagvolumen in **Abbildung 16** dargestellt.

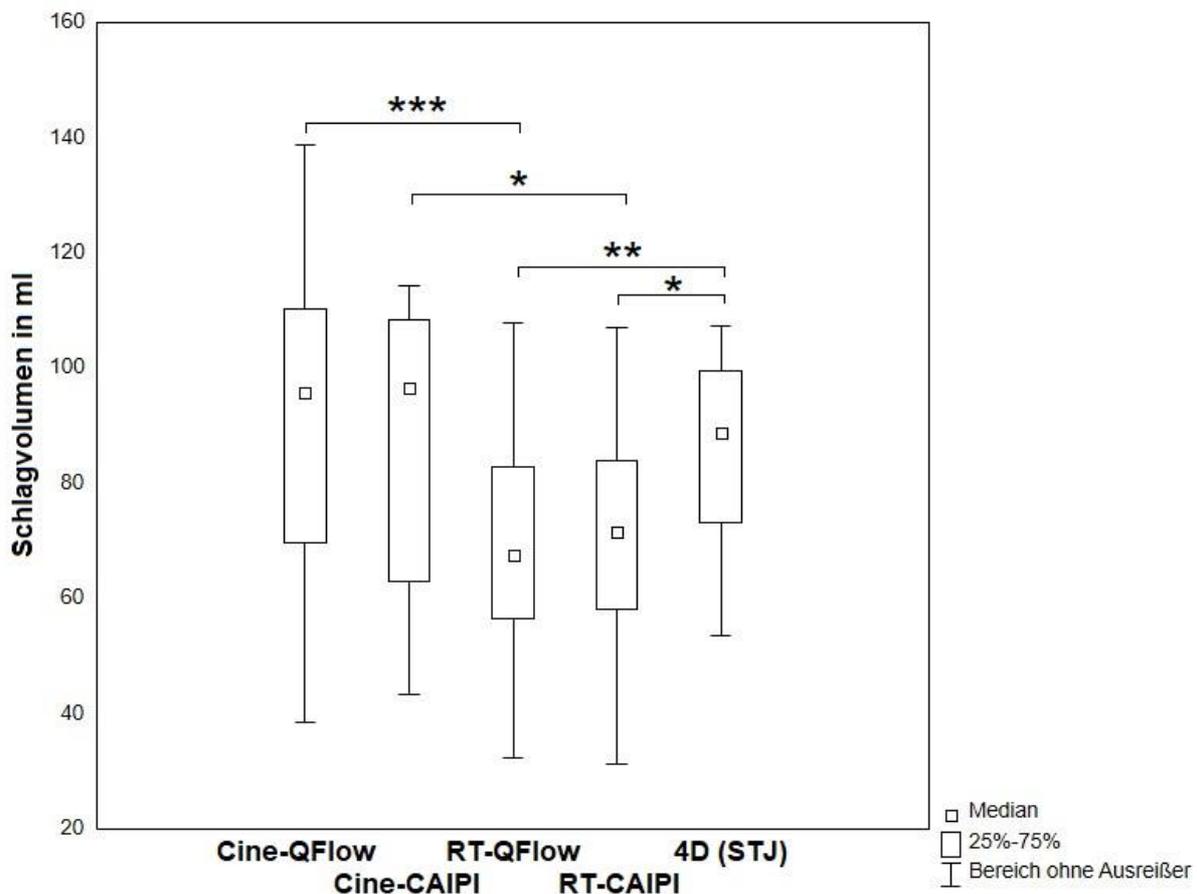


Abbildung 16: Box-Whisker-Plot zum Schlagvolumen (in ml). Cine-QFlow, Cine-CAIPI, RT-QFlow, RT-CAIPI und 4D (STJ) im Vergleich. * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$.

3.1.3 Vergleich der Klappenöffnungsfläche

Der Vergleich der Klappenöffnungsfläche zwischen Cine-Flussmessung und Echtzeit-Flussmessung zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99$ eine stark positive Übereinstimmung beider Methoden ohne signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) (**Abbildung 20**, Seite 46). Die korrespondierende Bland-Altman-Analyse ergab eine minimale Abweichung von $+0,005 \text{ cm}^2$ (95%-CI: $-0,01 \text{ cm}^2$ bis $+0,02 \text{ cm}^2$).

3.2 Vergleich mit der Doppler-Echokardiographie

Bei allen Studienpatienten lagen vergleichende Daten einer vorbekannten TTE-Untersuchung vor. Der zeitliche Abstand zwischen bereits erfolgter TTE-Untersuchung und MRT-Untersuchung differierte (siehe **Tabelle 6**).

Tabelle 6: Zeitlicher Abstand zwischen vorbekannten Echokardiographieuntersuchungen und MRT-Untersuchungen in Tagen.

Patient	Zeitlicher Abstand zwischen Echo und MRT in Tagen	Patient	Zeitlicher Abstand zwischen Echo und MRT in Tagen
1	101	13	825
2	9	14	146
3	13	15	400
4	7	16	141
5	47	17	105
6	13	18	84
7	8	19	840
8	63	20	107
9	221	21	100
10	24	22	932
11	293	23	32
12	0		

3.2.1 Vergleich der Maximalgeschwindigkeit

Der Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine-QFlow und Doppler-Echokardiographie zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,91$ eine stark positive Übereinstimmung beider Methoden ohne signifikante Unterschiede ($p > 0,05$). Cine-QFlow unterschätzte die Werte der Maximalgeschwindigkeit gegenüber der Echokardiographie nur geringfügig (mittlere Differenz: $-7,2$ cm/s; 95%-CI: $+11,4$ cm/s bis $-25,7$ cm/s) (**Abbildung 17**, Seite 43).

Auch zwischen Cine-CAIPI und Doppler-Echokardiographie wurde mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,74$ ein positiv linearer Zusammenhang ohne signifikante Unterschiede gezeigt ($p > 0,05$). Die mittlere Abweichung in der korrespondierenden Bland-Altman-Analyse war hierbei jedoch mit $-37,3$ cm/s (95%-CI: $-14,1$ cm/s bis $-60,5$ cm/s) größer als die von Cine-QFlow (**Abbildung 17**, Seite 43). Die starke Korrelation der Maximalgeschwindigkeit zwischen Cine-QFlow und Doppler-Echokardiographie unterstützt die in der Literatur belegte gute Übereinstimmung beider Methoden.

Der Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen 4D-Flussmessung und Doppler-Echokardiographie zeigte ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit stark positivem linearem Zusammenhang (4D SOV: $r = 0,88$; mittlere Differenz: $+23,5$ cm/s; 95%-CI: $+5,6$ cm/s bis $+41,4$ cm/s; $p < 0,05$ und 4D STJ: $r = 0,86$; mittlere Differenz: $+12,3$ cm/s; 95%-CI: $-10,2$ cm/s bis $+34,8$ cm/s; $p > 0,05$) (**Abbildung 19**, Seite 45).

Zwischen Echtzeit-Flussmessung und Doppler-Echokardiographie zeigte sich eine positive Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,43$ bis $r = 0,51$. Die Bland-Altman-Analysen ergaben eine Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit durch Echtzeit-QFlow gegenüber der Echokardiographie (mittlere Differenz: $-88,0$ cm/s; 95%-CI: $-120,3$ cm/s bis $-55,6$ cm/s), die sich als signifikant herausstellte ($p < 0,0002$), sowie durch Echtzeit-CAIPI gegenüber der Echokardiographie (mittlere Differenz: $-93,3$ cm/s; 95%-CI: $-121,8$ cm/s bis $-64,7$ cm/s), die sich ebenfalls als signifikant darstellte ($p < 0,001$) (**Abbildung 18**, Seite 44).

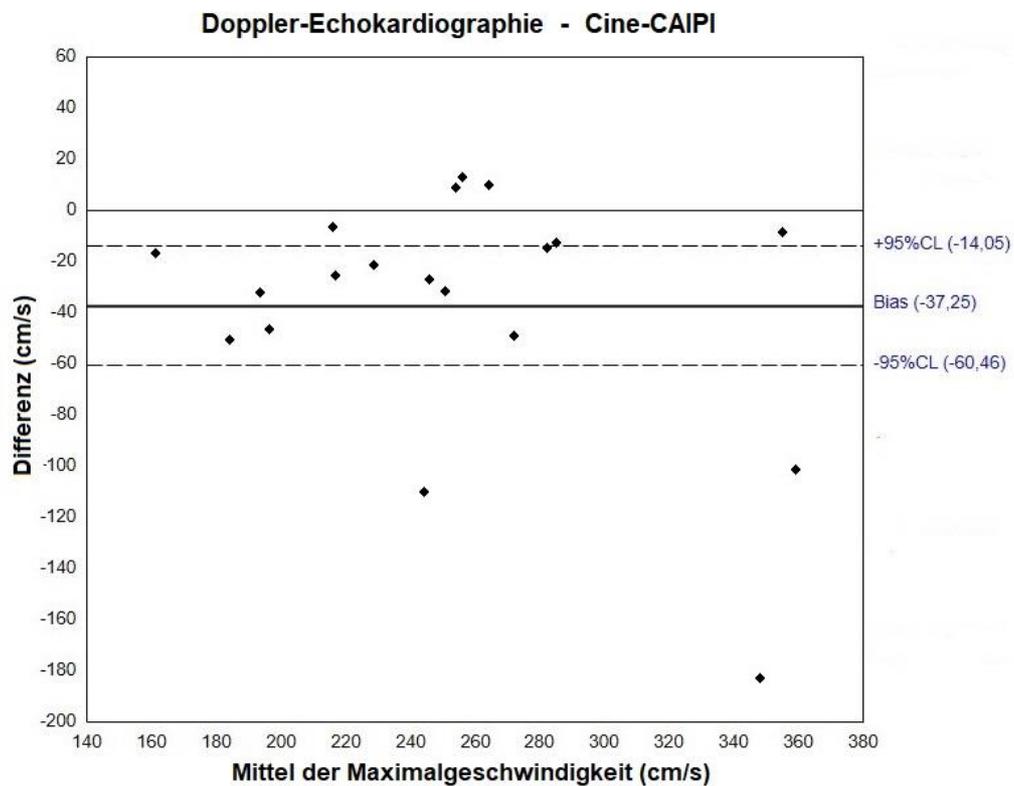
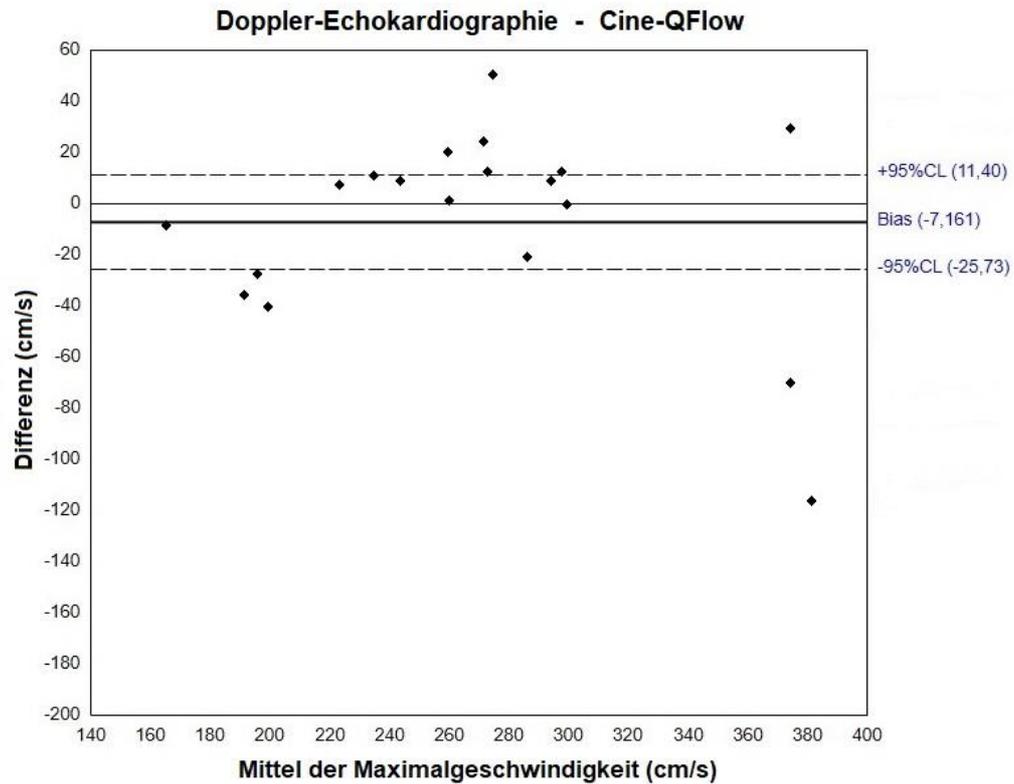


Abbildung 17: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und Cine-Flussmessungen. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

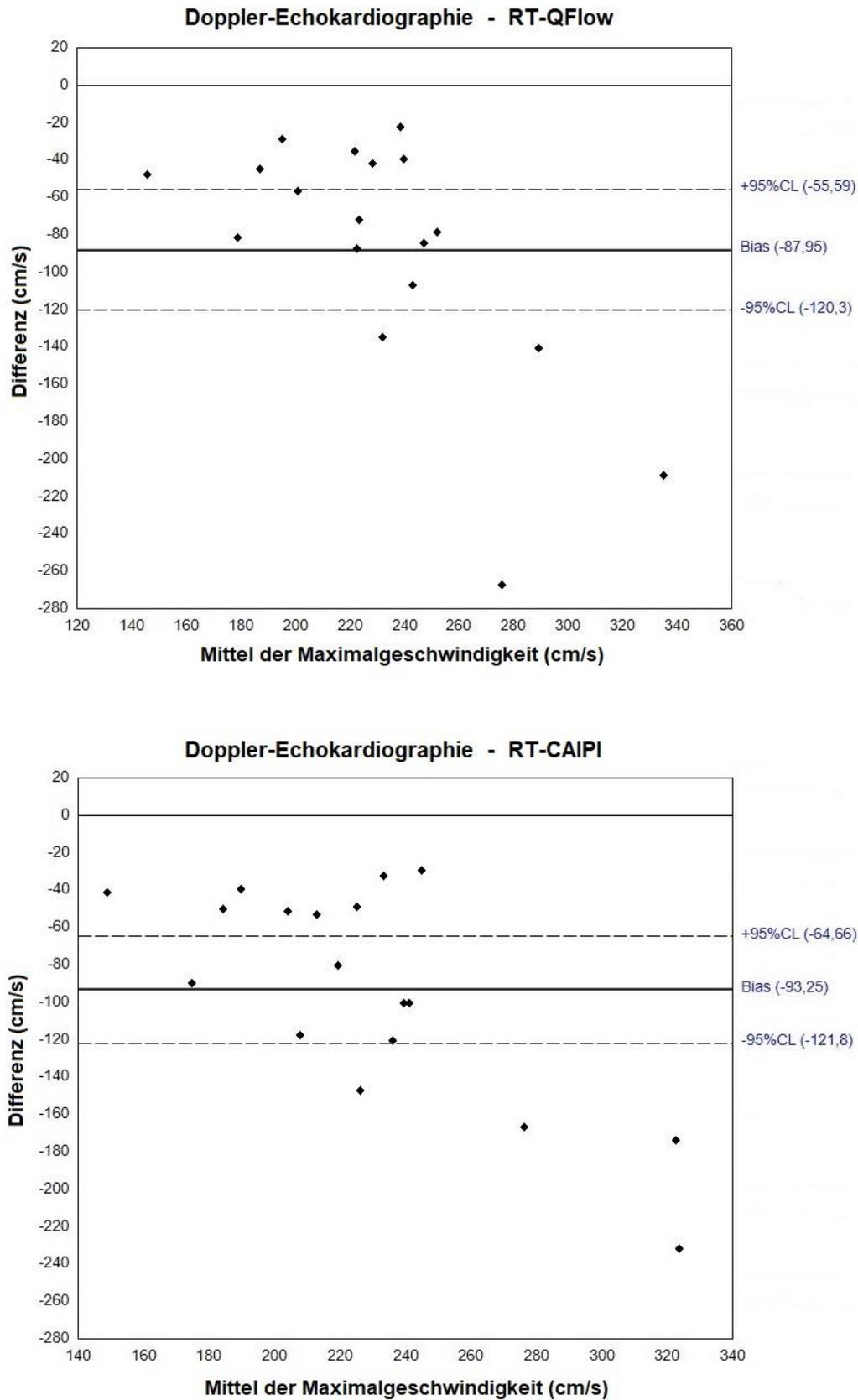


Abbildung 18: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und Echtzeit(RT)-Flussmessungen. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

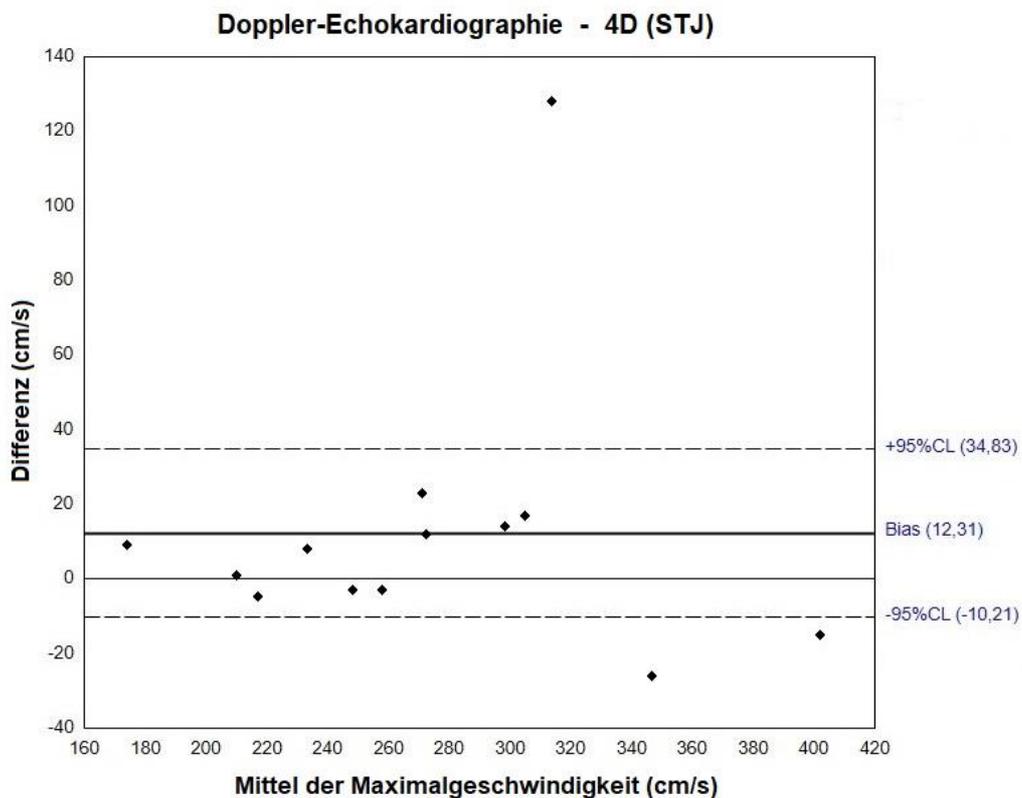
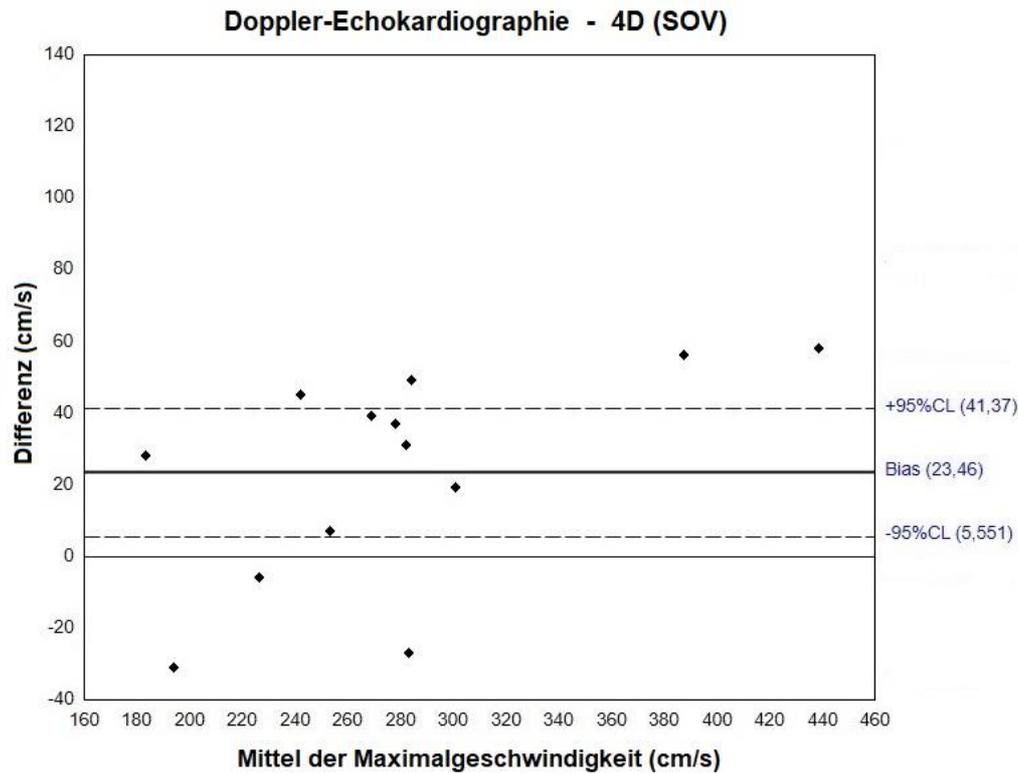


Abbildung 19: Bland-Altman-Plots zum Vergleich der Maximalgeschwindigkeit zwischen Doppler-Echokardiographie und 4D-Flussmessungen. Die durchgezogene Linie entspricht der mittleren Differenz (Bias). Gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an.

3.2.2 Vergleich der Klappenöffnungsfläche

Sowohl Cine-Flussmessung als auch Echtzeit-Flussmessung zeigten im Vergleich der Klappenöffnungsfläche eine stark positive Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Echokardiographie ($r = 1,0$ respektive $r = 1,0$) mit minimalen Abweichungen (**Abbildung 20**). Die Höhe der Standardabweichungen war in allen drei Methoden ähnlich niedrig (**Tabelle 7**).

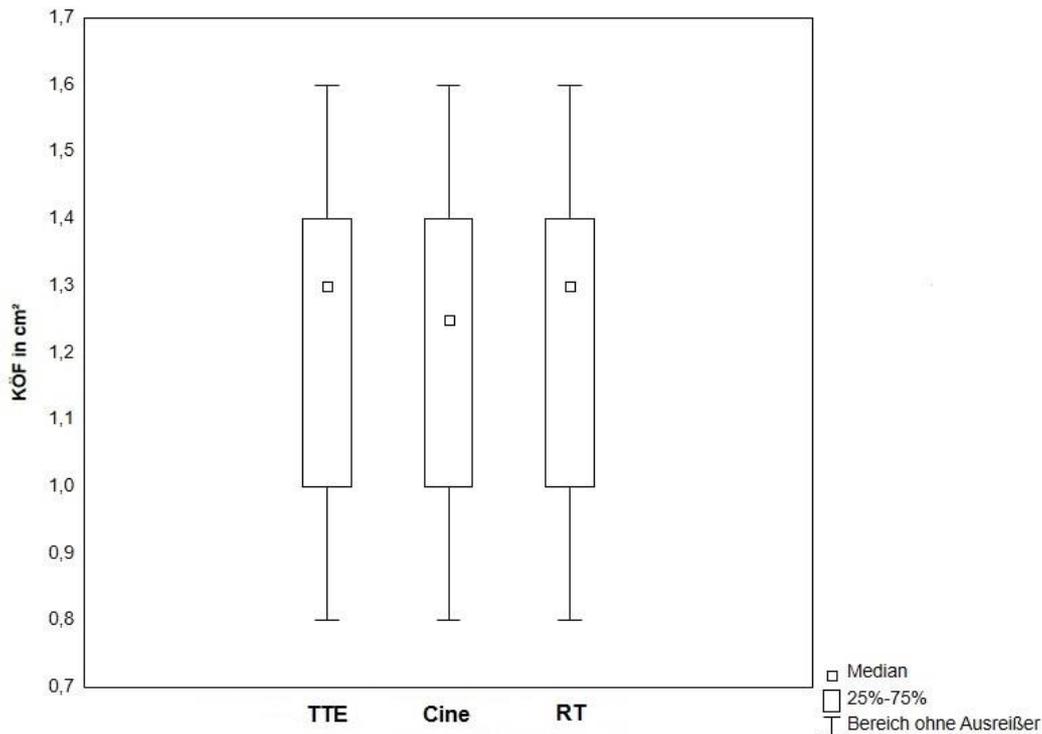


Abbildung 20: Box-Whisker-Plot zur aortalen Klappenöffnungsfläche. Transthorakale Echokardiographie, Cine- und Echtzeit-Verfahren im Vergleich. KÖF in cm². TTE = Transthorakale Echokardiographie, RT = Real time-/Echtzeit-Flussmessung.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zur aortalen Klappenöffnungsfläche der Doppler-Messungen und Cine- und Echtzeit-Flussmessungen.

Methode	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	SD
TTE	1,2409	1,3	0,8	1,6	0,252
Cine	1,2409	1,25	0,8	1,6	0,2576
RT	1,2455	1,3	0,8	1,6	0,2502

Werte der KÖF in cm². TTE = Transthorakale Doppler-Echokardiographie, RT = Real time-/Echtzeit-Flussmessung.

4 Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine neu entwickelte Echtzeit-MRT-Methode zur quantitativen Flussmessung bei Patienten mit pathologischen Strömungsverhältnissen eingesetzt, die durch eine Aortenklappenstenose bedingt waren. Das Echtzeit-Verfahren wurde im Kontext zur herkömmlichen Cine-Flussmessung, 4D-Flussmessung und der Doppler-Echokardiographie beurteilt und seine Anwendbarkeit bei beschleunigtem Blutfluss und komplexen Flussmustern geprüft. Bei allem Abwägen der verschiedenen Techniken muss darauf hingewiesen werden, dass es auf dem Gebiet der In-vivo-Flussmessungen keinen wahrhaftigen Referenzstandard gibt. Sämtliche In-vivo-Flussmethoden sind lediglich über standardisierte Messungen an Phantomen validiert, die nur bedingt die reale Situation im Körper widerspiegeln können (Bakker et al. 1999; Lotz et al. 2002).

Doppler-Echokardiographie im Vergleich zu MR-CINE- und MR-4D-Flussmessung

Die in dieser Studie als Referenzmethode gewählte Doppler-Echokardiographie wird international als anerkanntes und validiertes Verfahren zur Flussmessung am Herzen und den großen Gefäßen eingesetzt (Defrance et al. 2012; Lee et al. 1997; Nayak et al. 2015). Sie ist in der Herzklappendiagnostik die Methode der Wahl (Beerbaum et al. 2008; Prompona et al. 2011). Bekannte Einschränkungen der Doppler-Untersuchung wie die hohe Abhängigkeit vom Untersucher und vom Körperbau des Patienten sind in der Literatur belegt (Hagendorff et al. 2012; Lui et al. 2005; Mohiaddin et al. 1997): So ist die manuelle Einstellung des Schallfensters und damit die richtige Anlotung der Aortenklappe und des Stenosejets eine potenzielle Fehlerquelle. Zum anderen können patientenabhängige Faktoren wie Übergewicht die optimale Einstellung des Schallkegels erschweren bis verhindern. Dies ist für die Patientengruppe dieser Studie relevant. Gemäß WHO-Definition (BMI) waren in dieser Studie zwölf von 23 Patienten übergewichtig, sieben von 23 Patienten adipös, und damit generell „kompliziertere“ Kandidaten für das Herzecho.

Die Doppler-Echokardiographie misst die Maximalgeschwindigkeit per Single-Voxel-Methode. Dies bedeutet, dass zur Geschwindigkeitsmessung einzig derjenige Voxel mit der höchsten Geschwindigkeit herangezogen wird, der im Bereich des Schallkegels liegt. Dies birgt die Gefahr, denjenigen Voxel mit der höchsten

Geschwindigkeit zu verpassen. Es bedeutet aber auch, dass die Maximalgeschwindigkeit nicht durch Mittelung des Höchstgeschwindigkeitsvoxels und mehrerer benachbarter Voxel errechnet wird, was eine Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit befördern würde (Rodrigues et al. 2016).

Dennoch ermöglicht bislang nur die Doppler-Methode mit ihrem hohen zeitlichen Auflösungsvermögen von unter 5 ms eine Untersuchung in Echtzeit. Sie ist kostengünstig und im klinischen Alltag gut praktikabel. Hämodynamische Parameter können unmittelbar gemessen oder am Gerät leicht berechnet werden. Die hohe zeitliche Auflösung und die Single-Voxel-Methode befähigen zur robusten Geschwindigkeitsmessung in hohen Geschwindigkeitsbereichen.

In dieser Studie wurde neben dem Herzecho als weiteres Referenzverfahren die 2D-Cine-MRT-Flussmessung herangezogen, die in der Literatur bereits als alternative Standardmethode zur Echokardiographie beschrieben ist (Grothues et al. 2002; John et al. 2003; Reant et al. 2006). Trotz valider Messung ist auch die Cine-Flussmessung kein absoluter Referenzstandard. Als MRT-Untersuchung ist die Methode zwar weitgehend robust gegenüber Untersucherabhängigkeiten. Die Notwendigkeit eines Atemstillstandes für die Cine-Flussmessung kann jedoch bei hohem Alter bzw. Multimorbidität eine relevante Einschränkung der Anwendbarkeit der Methode bedeuten. Zudem können Arrhythmien die Messung unmöglich machen. Die Cine-Technik untersucht nicht in Echtzeit (siehe Einleitung). Dadurch gehen Variationen der individuellen Herzzyklen, sog. Beat-to-Beat-Variationen, verloren. Hinsichtlich der Geschwindigkeitsmessung wird ein Mittelwert aus den Maximalgeschwindigkeiten aller interpolierten Herzzyklen ausgegeben. Durch die Mittelung kann die Information über die wahre Maximalgeschwindigkeit verborgen bleiben. Durch Mittelung ist die Methode allerdings weniger anfällig für Turbulenzen- und geschwindigkeitsinduzierte Phasenfehler und Inhomogenitäten.

Als weitere Vergleichsmethode wurde die MR-4D-Flussmessung ausgewählt und erstmalig am Standort etabliert, welche sich in den letzten Jahren durch vielversprechende Ergebnisse und diverse Einsatzmöglichkeiten als neue Methode zur Flussmessung entwickelt hat (Markl et al. 2016; Stankovic et al. 2014). Die Auswahl der Schnittebenen für die 4D-Flussmessung erfolgte nach der Datenaufnahme im Rahmen der retrospektiven Analyse nach publizierten Empfehlungen für die Schichtpositionierung in der Flussmessung bei Aortenklappenpathologien (Hiratzka et al. 2010). Die retrospektive Analyse stellte

einen großen Vorteil gegenüber den 2D-Flussmessungen (Cine und Echtzeit) dar. Durch die kombinierte Triggerung sowohl auf die Atembewegung als auch auf das EKG kann der Patient während der Aufnahme frei atmen. Allerdings kann die Aufnahmezeit bis zu 15 min betragen.

MRT Echtzeit-Flussmessung

In der MRT gibt es seit Langem Bemühungen, das Herz in Echtzeit zu untersuchen (Draper et al. 2008; Frahm et al. 1986; Mansfield 1984). Der nötige Zugewinn an zeitlicher Auflösung gelang jedoch nur zu Lasten der räumlichen Auflösung. Ohne ein hohes örtliches Auflösungsvermögen ist die Untersuchung speziell von Flussprofilen in den Gefäßen nicht möglich. In der hier verwendeten Göttinger Echtzeit-Methode ist es durch Kombination einer erheblich reduzierten Datenaufnahme und komplexen Bildrekonstruktionsverfahren gelungen, eine Echtzeit-Auflösung von 40ms bei weitgehendem Erhalt der Ortauflösung zu realisieren. Die tatsächliche zeitliche Auflösung bewegt sich dabei in der Mitte zwischen Doppler-Echokardiographie auf der einen Seite und Cine-/4D-MRT-Flussmessung auf der anderen Seite. Das Echtzeit-Verfahren wurde vor seinem Einsatz in dieser Patientenstudie auf seine Verwendbarkeit zur Flussmessung geprüft (Fasshauer et al. 2014; Kowallick et al. 2014). Ein greifbarer Vorteil der Methode für die Patienten dieser Studie war die Untersuchung in freier Atmung.

Vergleich der Messmethoden für Klappenöffnungsfläche und Maximalgeschwindigkeit

Bezüglich der aortalen KÖF erzielte Echtzeit-Flussmessung, 2D-Cine-Flussmessung und Doppler-Echokardiographie eine hohe Übereinstimmung ohne signifikante Unterschiede. Analog zu den Cine-Bildern wurde die aus den TTE-Befunden bekannte aortale KÖF, die per Kontinuitätsgleichung berechnet worden war, mit planimetrisch aus den Echtzeit-MRT-Bildern ausgemessenen Werten verglichen. Dies spricht für eine hohe räumliche Auflösung beider MRT-Verfahren.

Bezüglich der Maximalgeschwindigkeit unterschätzte die Cine-Flussmessung diese nicht signifikant gering gegenüber der Echokardiographie und bestätigte damit die Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen (Caruthers et al. 2003; Wong et al. 2016). Ursächlich für die hier gefundene leichte Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit der 2D-Cine-Flussmessung ist am ehesten die real schlechtere zeitliche Auflösung der

Cine-Flussmessung. Die 4D-Flussmessung erreichte in dieser Studie ebenfalls eine hohe Übereinstimmung mit der Doppler-Echokardiographie in Bezug auf die Maximalgeschwindigkeit in der Aortenklappenstenose. Cine-Flussmessung und 4D-Flussmessung ermittelten ähnliche Ergebnisse der Maximalgeschwindigkeit ohne signifikante Unterschiede, wobei die 4D-Flussmessung leicht höhere Werte ergab. Nordmeyer et al. zeichnen in diesem Zusammenhang die 3D-Visualisierung der Flusspartikel-Streamlines verantwortlich, die dem Untersucher farblich kodiert den Abschnitt der höchsten Geschwindigkeit aufzeigt und eine visuell gezielte Platzierung der Messebene im Jetmaximum ermöglicht. Diese auch von uns verwendete Verfahrensweise ergebe höhere Maximalgeschwindigkeiten als 2D-Flussmessungen an zuvor festgelegten, anatomischen Prädilektionsstellen der Maximalgeschwindigkeit (Nordmeyer et al. 2013).

Wider Erwarten ergab die Echtzeit-Flussmessung in der Messung der Maximalgeschwindigkeit signifikant niedrigere Werte als alle anderen Messverfahren inklusive der Echokardiographie. Dieses Ergebnis konnte mit beiden Softwareprodukten (QFlow und CAIPI) reproduziert werden. Unter Berücksichtigung der Arbeitsweisen der verschiedenen Methoden erscheint das Ergebnis nicht plausibel. Sowohl Doppler-Echokardiographie als auch Echtzeit-MRT-Flussmessung sind „Live“-Methoden, die aufeinanderfolgende Herzzyklen konsekutiv real abbilden und Beat-to-Beat-Variationen messen. Sie beruhen, anders als die Cine- und die 4D-Flussmessung, nicht auf Interpolation mehrerer Herzaktionen und in der Ergebnisfindung nicht auf Mittelwertbildung. Die Echtzeit-Flussmessung ergab jedoch nicht die erwarteten hohen, und vor allem keine den Doppler-Ergebnissen nahe kommenden Werte der Maximalgeschwindigkeiten.

Joseph et al. zeigten in einer vorangegangenen Studie, dass die Echtzeit-Flussmessung an gesunden Probanden mit einer physiologischen Geschwindigkeit in der Aorta ascendens von bis zu 120 cm/s hervorragende Ergebnisse im Vergleich zum Cine-Verfahren liefert. Bei Werten >120 bis 160 cm/s ermittelte die Echtzeit-Flussmessung teilweise sogar höhere Maximalgeschwindigkeiten als die Cine-Flussmessung (Joseph et al. 2014). Dies führen Joseph et al darauf zurück, dass die Echtzeit-Methode Beat-to-Beat-Variationen misst. Hierauf beruht auch die Empfehlung, in klinischen Studien bei physiologischen Flussverhältnissen bevorzugt die Echtzeit-MRT einzusetzen (Sohns et al. 2015). Diese Ergebnisse konnten in der

hier vorliegenden Studie bei weitaus höheren Maximalgeschwindigkeiten und Turbulenzen nicht reproduziert werden. Auch Maier et al. beobachteten in einer ähnlichen klinischen Studie zur Flussmessung in den Karotidgefäßen, dass die Echtzeit-Sequenz die Flussgeschwindigkeiten im Vergleich zu neurovaskulärem Ultraschall signifikant unterschätzte (Maier et al. 2018).

Drei mögliche Erklärungsansätze hierfür lassen sich herleiten:

Ein möglicher Ansatz ist eine stärkere Anfälligkeit der Echtzeit-Sequenz für Phasenfehler, die durch nicht-laminare hohe Geschwindigkeitsprofile und Turbulenzen an der Stenose induziert werden. Die Beobachtung, dass die Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit in der Echtzeit-Methode mit steigender Geschwindigkeit (höherem Stenosegrad) zunahm, unterstützt diese Vermutung. Die Ergebnisse der Echtzeit-Flussmessung blieben weitgehend im Bereich des Normalen ($V_{max} < 2,5$ m/s), obwohl bei 16 Patienten eine mittlere Aortenstenose (V_{max} 3-4 m/s) und bei 3 Patienten sogar eine schwere AS ($V_{max} > 4$ m/s) vorlag. **Tabelle 8** zeigt ein eindrückliches Exempel für die beschriebene Unterschätzung.

Tabelle 8: Beispiel zur Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit durch die Echtzeit-Flussmessung. Werte der V_{max} in cm/s. Obere Zeile: Patient mit leichter Aortenklappenstenose (nach KÖF, V_{max} im oberen Normbereich). Untere Zeile: Patient mit mittlerer Aortenklappenstenose. Die Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit fällt bei Patient 18 bei höherer V_{max} deutlich stärker aus.

	TTE	Cine (QFlow)	Cine (CAIPI)	Echtzeit (QFlow)	Echtzeit (CAIPI)
V_{max} (cm/s) Patient 21	210,00	174,05	159,33	181,22	170,47
V_{max} (cm/s) Patient 18	360,00	389,49	351,34	219,37	193,25

Die Echtzeit-Flussmessung ist dafür entworfen worden, Beat-to-beat-Varianzen zu messen. Sie beruht auf tatsächlich gemessenen Werten einzelner Herzaktionen. Dies kann Informationen preisgeben, die anderen MRT-Verfahren, deren Messungen auf Mittelung beruhen, verloren gehen (Kowallick et al. 2014). Es bedingt aber auch die extreme Abhängigkeit von einem Einzelergebnis, das durch Messfehler wie Turbulenzen-induzierte Phasenfehler verändert ist, welche durch Mittelwertbildung der anderen MR-Bildgebungsstrategien wie 4D Fluss oder 2D Cine abgemildert

oder egalisiert werden. Hinzu kommt, dass die MR-Flussmessung tatsächlich von der theoretischen physikalischen Grundlage her nur bei streng laminaren Flüssen funktioniert. Die Echokardiographie mit ihrer deutlich höheren Orts- und Zeitauflösung vermag hoch akzelerierte Flüsse besser in ihre Einzelkomponenten zu zerlegen und dadurch auch in nicht-laminaren Flusssituationen genauere Annäherungen an die realen Flussgeschwindigkeiten zu erreichen.

Eine weiterer Grund für die Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit durch die Echtzeit-MRT könnte sein, dass die zeitliche Auflösung der Echtzeit-Sequenz von 40 ms vermutlich nicht hoch genug ist, um die Hochgeschwindigkeitspeaks verlässlich zu erfassen. Je höher die Geschwindigkeit ist, desto steiler ist der Anstieg der Geschwindigkeitskurve und desto kürzer ist die Geschwindigkeitsspitze, welche zur Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit erfasst werden muss. Mit Hilfe der Theorie der Nyquist-Frequenz lässt sich abschätzen, dass die zeitliche Auflösung eines Messsystems um mindestens den Faktor zwei besser sein muss als die zu erfassende Zielgröße (Shannon 1998). Ein klassischer Flusspeak mit seiner maximalen Flussgeschwindigkeit liegt in der Größenordnung von ca. 40-50 ms und verkürzt sich mit zunehmender Flussgeschwindigkeit. Die Nyquist-Theorie unterstützend war in dieser Studie auffällig, dass die Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit mit steigenden Geschwindigkeitsbereichen ausgeprägter ausfiel. Inzwischen haben Fortentwicklungen an der Sequenz eine Verbesserung des nominellen zeitlichen Auflösungsvermögens auf 30 bzw. 20 ms erreicht. Ob diese Zeitauflösung bei Echtzeitmessungen für eine verlässliche Abschätzung der Maximalgeschwindigkeit ausreicht, muss experimentell bewiesen werden.

Als letzter weiterer Erklärungsansatz für die Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit durch die Echtzeit-MRT kommt die enorme Unterabtastung des Datenraums bei der Echtzeit-MRT in Frage. Diese lässt die Echtzeit-Sequenz anfälliger für Inhomogenitäten werden: Je weniger Daten man sampelt, desto mehr fallen einzelne Messungen ins Gewicht, die durch Turbulenzen verändert sind. Die extreme Unterabtastung des Datenraums ist zwar auch eine Stärke der Echtzeit-Sequenz, denn sie ermöglicht die beträchtliche Reduktion der Aufnahmezeit sowie die direkte „Live“-Darstellung; sie könnte jedoch im Hinblick auf Inhomogenitäten im Blutstrom für die abweichenden Messergebnisse zumindest mitverantwortlich sein.

Vergleich der Auswertungssoftware

Die QFlow-Auswertung kam den Doppler-Werten näher als die CAIPI-Auswertung bei der Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit. Dieses Ergebnis lässt sich mit Hilfe des unterschiedlichen Rechenalgorithmus der Programme (QFlow: Single-Voxel-Methode, CAIPI: 9 Voxel) zur Geschwindigkeitsbestimmung erklären: QFlow extrahiert die maximale Geschwindigkeit aus einem einzelnen Voxel, während die verwendete CAIPI-Softwareversion die Geschwindigkeit aus 9 benachbarten Voxeln mittelte. Aufgrund der hier durchgeführten Arbeit wurde die Messmethode in der CAIPI-Software in nachfolgenden Software-Versionen modifiziert und auf die Single-Voxel-Methode umgestellt.

Limitationen

Wie bereits mehrfach angesprochen, existiert auf dem Gebiet der Flussmessungen kein objektiver Referenzstandard für in-vivo Messungen. Insofern ist mit Vorsicht zu beurteilen, ob die von der Echtzeit-Flussmessung ermittelten Werte, die von den hier angenommenen Referenzverfahren signifikant abweichen, tatsächlich fehlerhaft sind. Die Auswahl der MRT-Schnittebenen für die 2D-MRT-Flussmessungen (Cine- und Echtzeit-Methode) erfolgte einheitlich in unmittelbarer Klappennähe. Dies ist im Nachhinein kritisch zu betrachten, weil die Prinzipien der 2D-Flussmessung nach physikalischer Theorie nur für laminaren Fluss gelten. Eine stenosierte Aortenklappe verursacht hohe Flussgeschwindigkeiten, deutlich komplexere Flussmuster im Blutstrom und mitunter die Formierung eines Jets. Diese pathologischen Strömungsverhältnisse sind in unmittelbarer Klappennähe am stärksten ausgeprägt und können Phasenfehler hervorrufen, die nicht durch die MRT-Sequenztechnik kompensiert werden können. Die verwendeten Verfahren kompensieren nur Phasenfehler durch Bewegungen mit konstanter Geschwindigkeit in den drei Raumrichtungen. Die nicht kompensierbaren, turbulenten Flussanteile führen zu nicht mehr interpretierbaren Phasenwerten, die im Phasenkontrastbild falsche Geschwindigkeiten zur Folge haben können. Dieses Problem scheint in einer Messebene 2-3 cm oberhalb der Klappe in der Aorta ascendens an Bedeutung zu verlieren, weil die Turbulenzen hier weniger stark ausgeprägt sind. Allerdings ist das Geschwindigkeitsmaximum des Blutstroms, welches für die Aortenstenose relevant ist, meist unterhalb dieser Stelle, nämlich in Klappennähe, zu finden, weshalb in dieser Studie - wie auch in der klinischen Routine - hier gemessen wurde.

Weiterhin ist zu beanstanden, dass für den Vergleich mit der Doppler-Echokardiographie auf zeitlich zurückliegende TTE-Befunde zurückgegriffen wurde. Dieser Zeitunterschied könnte bedingen, dass die AS in der Zwischenzeit bis zur MRT-Untersuchung zugenommen hat. Nach Angaben in der Literatur verschlechtert sich eine mittelgradige AS pro Jahr um Zunahme der V_{max} um durchschnittlich 30 cm/s und Abnahme der KÖF um durchschnittlich 0,1 cm² (ACC et al. 2006). Solche höheren Maximalgeschwindigkeiten und geringeren KÖF-Werte in den MRT-Flussmessungen im Vergleich zum Doppler wurden nicht beobachtet. Tatsächlich können jedoch unterschiedliche Untersuchungsgegebenheiten vorgelegen haben, die zum Beispiel die Blutflussgeschwindigkeit beeinflussen, wie beispielsweise die Hydrierung des Patienten und die damit einhergehende Änderung des Blutvolumens, der Blutviskosität und indirekt der Herzfrequenz. All diese Parameter können die maximale Flussgeschwindigkeit beeinflussen.

Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Studie lieferten herkömmliche MR-Cine-Flussmessung, MR-4D-Flussmessung und Echokardiographie in der Diagnostik der Aortenklappenstenose zuverlässige Ergebnisse. Bei den in dieser Studie verwendeten Softwarelösungen zeigte sich der Prototyp der Software QFlow (MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) als die beste Auswertungslösung für 2D-Flussmessungen, insbesondere der Echtzeit-Datensätze und zur Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit.

Die Echtzeit-MRT in der verwendeten Version zeigte bei Patienten mit Aortenklappenstenose mit hohen Flussgeschwindigkeiten und turbulentem Blutfluss eine systematische Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit. Die schlüssigsten Ansätze zur Erklärung dieses Phänomens sind ein noch immer nicht ausreichendes zeitliches Auflösungsvermögen der Echtzeit-Methode, die sequenztypische hohe Unterabtastung des Datenraums sowie die Turbulenzanfälligkeit durch fehlende Mittelung der Datenaufnahme. Aufgrund der hier vorgestellten Arbeiten wurde die Sequenz in allen drei Teilaspekten weiterentwickelt (Tan et al. 2017). Eine Validierung dieser neuen Sequenzvariante im klinischen Umfeld steht aus.

Die verwendete Echtzeit-MRT-Methode misst mit einer hohen zeitlichen Auflösung. Sie verfügt über praktische Vorteile in der unmittelbaren Patientenuntersuchung, wie die Unabhängigkeit von EKG und Atemstopps, sowie die Möglichkeit, die

Beat-to-Beat Variabilität des Blutflusses zu erfassen. Die 4D-Flussmessung bietet indes eine Datenerfassung in drei Raumdimensionen, valide Ergebnisse bei schnellem Fluss und eine Vielzahl an Informationen durch Visualisierung komplexer Flussmuster. Es liegt nahe, in Zukunft beide Messverfahren zu kombinieren.

5 Zusammenfassung

Die kardiale MRT hat die Echokardiographie in der Funktionsanalyse des Herzens unter Studienbedingungen als Referenzstandard abgelöst. Dies liegt hauptsächlich an der guten Reproduzierbarkeit der MRT und der größeren Unabhängigkeit vom Untersucher. Zur Messung des Blutflusses ist die Doppler-Echokardiographie immer noch Methode der Wahl. Als Alternative wird immer wieder die MR-Flussmessung diskutiert, die hierfür derzeit drei verschiedene technische Varianten bietet.

Es wurden 23 Patienten mit einer Aortenklappenstenose mit der MR-Flussmessung auf Basis einer Cine-Sequenz, der Göttinger Echtzeit-Sequenz sowie einer 4D-Technik untersucht. Diese drei MR-Techniken wurden der Echokardiographie gegenübergestellt. Die Cine- und Echtzeit-Daten wurden in zwei Standard-Programmen ausgewertet, die prototypisch um die Möglichkeit der Echtzeit-Analyse erweitert worden waren. Die 4D-Daten wurden mit Hilfe einer weiteren speziellen Prototyp-Software analysiert. Aus den vier genannten Messtechniken (Cine-MRT, Echtzeit-MRT, 4D-MRT, Doppler-Echokardiographie) wurden hämodynamische Parameter erhoben und miteinander verglichen. Insbesondere beim Vergleich der maximalen Blutflussgeschwindigkeit ergab die Echtzeit-Methode signifikant niedrigere Werte als die anderen Messmethoden. Die Unterschätzung war tendenziell umso stärker ausgeprägt, umso höher die Blutflussgeschwindigkeit im Bereich der Aortenstenose waren.

Die Studie hat gezeigt, dass die Echtzeit-Flussmessung in hohen Geschwindigkeitsbereichen und bei komplexen Flussmustern bislang keine zuverlässigen Ergebnisse liefern kann. Es wurden mögliche Erklärungsansätze hierfür aufgezeigt. Sie fokussieren sich auf die für hohe Flussgeschwindigkeiten noch zu geringe effektive zeitliche Auflösung der Echtzeit-Sequenz, eine systembedingte hohe Anfälligkeit gegenüber turbulenten Strömungsverhältnissen sowie eine noch hohe Artefaktanfälligkeit durch eine sehr reduzierte Datenaufnahme. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben im Nachgang zu sequenztechnischen Weiterentwicklungen der Methode geführt. Notwendige Optimierungen der Software-Prototypen hin zu einer optimierten Berechnung von Maximalgeschwindigkeiten wurden ebenfalls angestoßen.

6 Literaturverzeichnis

ACC, AHA, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH et al. (2006): ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 48, e1-148

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A et al. (2012): Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologe* 6, 105-125

Bakker CJ, Hoogeveen RM, Viergever MA (1999): Construction of a protocol for measuring blood flow by two-dimensional phase-contrast MRA. *J Magn Reson Imaging* 9, 119-127

Bauer WR (2008): Magnetresonanztomographie (MRT): Stellenwert in der kardialen Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 133, 654-657

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M (2009): Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 10, 1-25

Beerbaum P, Parish V, Bell A, Gieseke J, Korperich H, Sarikouch S (2008): Atypical atrial septal defects in children: noninvasive evaluation by cardiac MRI. *Pediatr Radiol* 38, 1188-1194

Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Lung B, Bjornstad H, Leport C (2005): Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 26, 2463-2471

Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, Wickline SA (2003): Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. *Circulation* 108, 2236-2243

Clavel MA, Pibarot P (2014): Assessment of low-flow, low-gradient aortic stenosis: multimodality imaging is the key to success. *EuroIntervention* 10 Suppl U, U52-60

Clavel MA, Magne J, Pibarot P (2016): Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J* 37, 2645-2657

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Baerwolf C (2006): DGK-Leitlinie 2006 Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95, 620-641

Defrance C, Bollache E, Kachenoura N, Perdrix L, Hrynchyshyn N, Bruguere E, Redheuil A, Diebold B, Mousseaux E (2012): Evaluation of aortic valve stenosis using cardiovascular magnetic resonance: comparison of an original semiautomated analysis of phase-contrast cardiovascular magnetic resonance with Doppler echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 5, 604-612

Destatis: Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015

Draper CE, Santos JM, Kourtis LC, Besier TF, Fredericson M, Beaupre GS, Gold GE, Delp SL (2008): Feasibility of using real-time MRI to measure joint kinematics in 1.5T and open-bore 0.5T systems. *J Magn Reson Imaging* 28, 158-166

Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J (2015): Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 35, 2485-2491

Fasshauer M, Joseph AA, Kowallick JT, Unterberg-Buchwald C, Merboldt KD, Voit D, Steinmetz M, Staab W, Schaetz S, Zhang S (2014): Real-time phase-contrast flow MRI of haemodynamic changes in the ascending aorta and superior vena cava during Mueller manoeuvre. *Clin Radiol* 69, 1066-1071

Firmin DN, Nayler GL, Kilner PJ, Longmore DB (1990): The application of phase shifts in NMR for flow measurement. *Magn Reson Med* 14, 230-241

Frahm J, Haase A, Matthaei D (1986): Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magn Reson Med* 3, 321-327

Garcia J, Kadem L, Larose E, Clavel MA, Pibarot P (2011): Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 25

Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, Masood S, Mohiaddin RH, Kreitner KF, Firmin DN (2005): Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol* 15, 2172-2184

Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90, 29-34

Hagendorff A, Stoebe S: Basiswissen Echokardiografie: "Ars echocardiographica" - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose. Elsevier, München 2017

Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D (2012): Die konventionelle Standarduntersuchung in der transthorakalen Echokardiografie bei Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenose. *Ultraschall Med* 33, 520-543

Hahn D (Hrsg.): Kardiovaskuläres System (Handbuch diagnostische Radiologie). Springer, Berlin 2007

Hahn JM: Checkliste Innere Medizin. Thieme, Stuttgart 2013

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA (2010): 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Catheter Cardiovasc Interv* 76, E43-86

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24, 1231-1243

John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G, Hamm CW (2003): Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 42, 519-526

Joseph A, Kowallick JT, Merboldt KD, Voit D, Schaetz S, Zhang S, Sohns JM, Lotz J, Frahm J (2014): Real-time flow MRI of the aorta at a resolution of 40 msec. *J Magn Reson Imaging* 40, 206-213

Kondur A, Briasoulis A, Palla M, Penumetcha A, Mallikethi-Reddy S, Badheka A, Schreiber T (2016): Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol* 117, 252-257

Kowallick JT, Joseph AA, Unterberg-Buchwald C, Fasshauer M, van Wijk K, Merboldt KD, Voit D, Frahm J, Lotz J, Sohns JM (2014): Real-time phase-contrast flow MRI of the ascending aorta and superior vena cava as a function of intrathoracic pressure (Valsalva manoeuvre). *Br J Radiol* 87, 20140401

Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U (2004): Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. *Heart* 90, 893-901

Lauterbur PC (1973): Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242, 190-191

Lee VS, Spritzer CE, Carroll BA, Pool LG, Bernstein MA, Heinle SK, MacFall JR (1997): Flow quantification using fast cine phase-contrast MR imaging, conventional cine phase-contrast MR imaging, and Doppler sonography: in vitro and in vivo validation. *Am J Roentgenol* 169, 1125-1131

Lotz J (2007): Flow measurements in cardiac MRI. *Radiologe* 47, 333-341

Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M (2002): Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 22, 651-671

Lui EY, Steinman AH, Cobbold RS, Johnston KW (2005): Human factors as a source of error in peak Doppler velocity measurement. *J Vasc Surg* 42, 972-979

Maier IL, Hofer S, Joseph AA, Merboldt KD, Tan Z, Schregel K, Knauth M, Bähr M, Psychogios NM, Liman J (2018): Carotid artery flow as determined by real-time phase-contrast flow MRI and neurovascular ultrasound: A comparative study of healthy subjects. *Eur J Radiol* 106, 38-45

Mansfield P (1984): Real-time echo-planar imaging by NMR. *Br Med Bull* 40, 187-190

Mansfield P, Maudsley AA (1977): Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 50, 188-194

Markl M, Harloff A, Bley TA, Zaitsev M, Jung B, Weigang E, Langer M, Hennig J, Frydrychowicz A (2007): Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 25, 824-831

Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O (2012): 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging* 36, 1015-1036

Markl M, Schnell S, Wu C, Bollache E, Jarvis K, Barker AJ, Robinson JD, Rigsby CK (2016): Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clin Radiol* 71, 779-795

Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I (Hrsg.): *Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006

Mohiaddin RH, Gatehouse PD, Henien M, Firmin DN (1997): Cine MR Fourier velocimetry of blood flow through cardiac valves: comparison with Doppler echocardiography. *J Magn Reson Imaging* 7, 657-663

Moltzahn S, Zeydabadinejad M: *Dopplerechokardiographie: CW, PW, Farbdoppler - Eine Einführung*. Thieme, Stuttgart 2000

Moran PR, Moran RA, Karstaedt N (1985): Verification and evaluation of internal flow and motion. True magnetic resonance imaging by the phase gradient modulation method. *Radiology* 154, 433-441

Nagel E, Bauer W, Sechtem U (2007): Positionspapier: Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clin Res Cardiol Suppl* 2, 77-96

Nagel E, van Rossum AC, Fleck E (Hrsg.): *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Methodenverständnis und praktische Anwendung*. Steinkopff, Darmstadt 2014

Nayak KS, Nielsen JF, Bernstein MA, Markl M, Gatehouse PD, Botnar RM, Saloner D, Lorenz C, Wen H, Hu BS (2015): Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 71

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P (2014): 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129, e521-643

Nitz WR: Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele. Thieme, Stuttgart 2007

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006): Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005-1011

Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, Kropf S, Nordmeyer J, Berger F, Kuehne T (2013): Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *J Magn Reson Imaging* 37, 208-216

Olsson M, Thyberg J, Nilsson J (1999): Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 1218-1222

Olthoff A, Carstens PO, Zhang S, von Fintel E, Friede T, Lotz J, Frahm J, Schmidt J (2016): Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. *Neurology* 87, 2132-2138

Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD (1994): Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90, 844-853

Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS (1999): Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341, 142-147

Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940-1965

Prompona M, Muehling O, Naebauer M, Schoenberg SO, Reiser M, Huber A (2011): MRI for detection of anomalous pulmonary venous drainage in patients with sinus venosus atrial septal defects. *Int J Cardiovasc Imaging* 27, 403-412

Reant P, Lederlin M, Lafitte S, Serri K, Montaudon M, Corneloup O, Roudaut R, Laurent F (2006): Absolute assessment of aortic valve stenosis by planimetry using cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and cardiac catheterisation. *Eur J Radiol* 59, 276-283

Rodrigues J, Minhas K, Pieles G, McAlindon E, Occleshaw C, Manghat N, Hamilton M (2016): The effect of reducing spatial resolution by in-plane partial volume averaging on peak velocity measurements in phase contrast magnetic resonance angiography. *QIMS* 6, 564-572

Ross J, Jr., Braunwald E (1968): Aortic stenosis. *Circulation* 38, 61-67

Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W (Hrsg.): Ganzkörper MR-Tomographie. 103 Tabellen. Kartonierte Sonderausg., 2. vollst.überarb. und erw. Aufl. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006

Schulte B, Boldt A, Beyer D: MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse. Springer, Berlin 2006

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W (1982): The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 66, 1105-1110

Seibt W: Physik für Mediziner. 7. Auflage; Thieme, Stuttgart 2015

Selzer A (1987): Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 317, 91-98

Shannon CE (1998): Communication In The Presence Of Noise. *Proc IEEE* 86, 447-457

Siegel RJ, Luo H, Makar M, Beigel R (2015): Optimal use of echocardiography in valvular heart disease evaluation. *Heart* 101, 977-986

Sohns JM, Kowallick JT, Joseph AA, Merboldt KD, Voit D, Fasshauer M, Staab W, Frahm J, Lotz J, Unterberg-Buchwald C (2015): Peak flow velocities in the ascending aorta-real-time phase-contrast magnetic resonance imaging vs. cine magnetic resonance imaging and echocardiography. *Quant Imaging Med Surg* 5, 685-690

Soler-Soler J, Galve E (2000): Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 83, 721-725

Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M (2014): 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 4, 173-192

Tan Z, Roeloffs V, Voit D, Joseph AA, Untenberger M, Merboldt KD, Frahm J (2017): Model-based reconstruction for real-time phase-contrast flow MRI: Improved spatiotemporal accuracy. *Magn Reson Med* 77, 1082-1093

Uecker M, Hohage T, Block KT, Frahm J (2008): Image reconstruction by regularized nonlinear inversion--joint estimation of coil sensitivities and image content. *Magn Reson Med* 60, 674-682

Uecker M, Zhang S, Voit D, Karaus A, Merboldt KD, Frahm J (2010): Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR Biomed* 23, 986-994

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 38, 2451-2496

Vahanian A, Iung B, Hamm C, Rodriguez Muñoz D, Lansac E, Bax JJ, Sjögren J, Zamorano JL, De Bonis M, Wendler O (2017): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38, 2739-2791

van Ooij P, Garcia J, Potters WV, Malaisrie SC, Collins JD, Carr JC, Markl M, Barker AJ (2016): Age-related changes in aortic 3D blood flow velocities and wall shear stress: Implications for the identification of altered hemodynamics in patients with aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging* 43, 1239-1249

Wilkenshoff U, Kruck I: *Handbuch der Echokardiographie*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2008

Wong S, Spina R, Toemoe S, Dhital K (2016): Is cardiac magnetic resonance imaging as accurate as echocardiography in the assessment of aortic valve stenosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 22, 480-486

Zhang S, Block KT, Frahm J (2010): Magnetic resonance imaging in real time: advances using radial FLASH. *J Magn Reson Imaging* 31, 101-109

Zhang S, Joseph AA, Gross L, Ghadimi M, Frahm J, Beham AW (2015): Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease Using Real-time Magnetic Resonance Imaging. *Sci Rep* 5, 12112

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz danke ich für die herzliche Integration in die Abteilung, sein Vertrauen und das Überlassen dieser Arbeit. Er brachte das Projekt stets zu den richtigen Zeitpunkten mit den richtigen Ratschlägen voran und förderte mich.

Herrn Dr. Martin Fasshauer spreche ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und seine fortwährende Erreichbarkeit meinen großen Dank aus.

Frau Prof. Dr. Unterberg-Buchwald und Herrn Dr. Jan Sohns danke ich für ihre Expertise in der Beurteilung der MRT-Bilder sowie Frau Tanja Otto und Frau Ulrike Köchermann für ihre Hilfsbereitschaft im Rahmen der Patientenuntersuchungen.

Ich danke der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH aus Göttingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Jens Frahm für die Bereitstellung des Göttinger Echtzeitverfahrens. Herrn Prof. Dr. Martin Uecker, Herrn Dr. Arun Joseph und Herrn Dirk Voit danke ich für die diesbezügliche Unterstützung von physikalischer Seite her.

Herrn Prof. Dr. Michael Markl und seiner Arbeitsgruppe der Feinberg School of Medicine in Chicago danke ich für die beispielhafte Kooperation bezüglich der 4D-MRT und für ihre Gastfreundschaft.

Weiterhin möchte ich dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. meinen Dank für die großzügige finanzielle Förderung dieses Projekts ausdrücken.

Allen Studienpatienten danke ich für ihr Interesse und ihr Mitwirken.

Entscheidender Dank gilt meiner Mutter, meiner großen Schwester und meinem Partner. Mit euch, eurer Liebe und eurer Unterstützung, die sich nicht nur auf diese Dissertation beschränkt, kann ich jegliche Herausforderung bestehen.