

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Barkhausen

---

**4D Fluss MRT zur Analyse der  
aortalen Wandschubspannung  
auf Basis verschiedener Software-Lösungen**

---

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**- Sektion Medizin -**

vorgelegt von  
Michael Peter Beldoch  
aus Tichau

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Alex Frydrychowicz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Schwandner

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.11.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>5</b>
<b>Einführung</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Wandschubspannung .....	9
1.1.1 Physikalische Definition.....	9
1.1.2 Physiologische Bedeutung .....	11
1.2 4D PC MRT Technik .....	15
1.2.1 Phasenkontrast-MRT.....	15
1.2.2 Steuerung der Bildakquisition.....	18
1.2.3 Mögliche Fehler .....	21
1.2.4 Software-basierte Datenauswertung .....	21
1.2.5 Quantifizierung von Flussparametern.....	22
1.3 Studienziele und Fragestellung.....	23
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
2.1 Studienaufbau .....	24
2.1.1 Ausschlusskriterien.....	24
2.1.2 Probanden .....	25
2.2 MRT-Untersuchung.....	26
2.2.1 Scanner und Aufnahmeparameter .....	26
2.2.2 Durchführung.....	27
2.2.3 Preprocessing an der MRT-Konsole .....	28
2.3 Strategie der Datenverarbeitung.....	28
2.3.1.1 Anpassung Raumachsen (GTFlow).....	29
2.3.1.2 Erstellen der Auswerteschichten (GTFlow).....	30
2.3.1.3 Segmentierung des Gefäßlumens .....	32
2.3.1.4 Segmentanpassung und Quadrantenberechnung .....	34
2.4 Softwarebasierte Datenauswertung .....	37
2.4.1 Wandschubspannung.....	38
2.4.2 Viskosität und Dichte .....	38
2.4.3 Korrekturfaktor .....	39
2.4.4 Lokale Häufung der Unterschiede .....	40

2.4.5	Intra- und Interobserver-Variabilität .....	40
2.4.6	Radiusvergleich .....	40
2.5	Statistische Analyse .....	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
3.1	Einfluss Viskosität und Dichte auf die WSS .....	43
3.2	Korrekturfaktor .....	43
3.3	WSS Schicht-bezogene Analyse .....	45
3.4	WSS Quadranten-bezogene Analyse .....	46
3.5	WSS Hersteller-bezogene Analyse.....	47
3.6	Lokale Häufung der Unterschiede.....	51
3.7	Qualitätskriterien .....	53
3.7.1	Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit .....	53
3.7.2	Konsistenzparameter Radius .....	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>59</b>
4.1	Wandschubspannung .....	59
4.2	Klinische Anwendbarkeit.....	60
4.3	Limitationen.....	61
4.4	Schlussfolgerung.....	64
	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>66</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>76</b>
	<b>Diagramme</b> .....	<b>77</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>79</b>
	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>80</b>
	<b>Wissenschaftliche Arbeiten</b> .....	<b>81</b>

## Abkürzungen

2-D	Zweidimensional
3-D	Dreidimensional
4-D	Vierdimensional
AP	antero-posterior
aR <sup>2</sup>	angepasstes R-Quadrat
BA	Bland-Altman-Vergleich
CE	Communauté Européenne (Europäische Gemeinschaft)
CINE	Cinematographisch
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine (offener Standard im medizinischen Bilddatenmanagement)
<i>du</i>	Differenz der Geschwindigkeit
<i>dy</i>	Differenz des Abstandes zur Wand
dyn	Dyn, 1dyn=1*10 <sup>-5</sup> N
dyn/cm <sup>2</sup>	Einheit der Wandschubspannung 1dyn/cm <sup>2</sup> = 0,1 N/m <sup>2</sup>
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika)
FH	feet-head
FoV	field of view (Gesichtsfeld)
FT	FlowTool
GE	Gradientenecho
GT	GTFLOW
k-Raum	Frequenzraum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Newton
N/m <sup>2</sup>	Einheit der Wandschubspannung 1 N/m <sup>2</sup> = 10 dyn/cm <sup>2</sup>
NO	Stickstoffmonoxid
OSI	Oszillationsindex
p	Signifikanzniveau
PC	Phasenkontrast
R	Spearman's Rho

RL	rechts-links
ROI	region of interest
ROPE	Sequenzakronym für respiratory ordered phase encoding
RR	RR-Intervall
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SENSE	eine Methode der parallelen Bildgebung (SENSitivity Encoding)
T	Tesla
t	Zeit
TE	Echo time (Echozeit)
TR	Repetition time (Repetitionszeit)
UKFR	Universitätsklinikum Freiburg
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig Holstein
V	Geschwindigkeit
VENC	Geschwindigkeitskodierung (velocity encoding)
VNR	Geschwindigkeit-zu-Rausch-Verhältnis
$V_x$	Geschwindigkeit in der X-Achse
$V_y$	Geschwindigkeit in der Y-Achse
$V_z$	Geschwindigkeit in der Z-Achse
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WSS	Wandschubspannung
$WSS_{axial}$	axiale Komponente der Wandschubspannung
$WSS_{mag}$	Magnitude der Wandschubspannung
$WSS_{trans/circ}$	transversale/circumferentielle Komponente der Wandschubspannung
$\gamma$	Schergeschwindigkeit
$\mu$	dynamische Viskosität
$\tau$	(griechisch Tau) bezeichnet die Wandschubspannung
$\phi$	(griechisch Phi) bezeichnet die Phase

Meinem verstorbenen Großvater  
Alfred Gorzalik

## Einführung

Laut aktuellen Angaben der WHO stellen Herz-Kreislaufkrankungen die häufigste Todesursache weltweit dar und eine ihrer Hauptursachen ist die Atherosklerose. Neben den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Atherogenese auch von Blutflussparametern abhängig und weist Prädilektionsstellen im Gefäßsystem auf (Asakura und Karino, 1990). Ein neuartiger, nicht invasiver, aus einer zeitaufgelösten, tridirektionalen Fluss MRT mittels spezieller Softwaretools berechneter Gefäßwandparameter ist die Wandschubspannung (WSS). Aus der Summe der Publikationen und aufgrund zahlreicher auch in dieser Arbeit aufgezeigter Limitationen wurde der passendere Terminus der WSS-Abschätzung geprägt, welcher im Weiteren Anwendung findet. Die Wandschubspannung beschreibt eine auf die Gefäßwand wirkende, vom Blutstrom verursachte Scherkraft, die bereits als entscheidender Regulator physiologischer Prozesse der Gefäßwand identifiziert wurde (Davies, 1995a; Dewey et al., 1981; Flaherty et al., 1971) und als Prädiktor für die Atherogenese (Guzzardi et al., 2015; Malek und Alper, 1999) sowie die Entstehung von Aneurysmata (Fillinger et al., 2002) gilt. Es ist wahrscheinlich, dass die Wandschubspannung künftig als Diagnostikum, aber auch potentielles Prognostikum von Gefäßwandpathologien wie der Atherosklerose und Aneurysmata, Einzug in den klinischen Alltag hält. Ein Referenzstandard für die WSS existiert bis dato jedoch nicht und eine orientierende Bezugsgröße liefern nur auf Annahmen basierende Computermodelle und empirische Daten. Deshalb ist eine Vergleichbarkeit der mittels verschiedener Softwaretools abgeschätzten Wandschubspannung auf Basis von 4D Fluss MRT-Datensätzen verschiedener MRT-Hersteller essentiell für einen künftigen, breiten klinischen Einsatz.

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Wandschubspannung

Die Wandschubspannung (WSS) ist ein neuartiger quantitativer Gefäßwandparameter, welcher aus den geschwindigkeitskodierten Datensätzen abgeschätzt werden kann, wie sie z.B. einer vierdimensionalen Phasenkontrast Magnetresonanztomographie (4D PC MRT) entstammen. Das seit Jahrzehnten bestehende wissenschaftliche und zunehmend klinische Interesse an der Wandschubspannung basiert auf ihrer Relevanz für physiologische Prozesse an der Gefäßwand, zu welchen das Gefäßwandremodeling bei Atherosklerose (Malek und Alper, 1999) sowie die Entstehung von Aortenaneurysmata (Fillinger et al., 2002) gehören, um wenige zu nennen.

Die Wandschubspannung konnte zwar schon früher in zweidimensionalen Messungen durch tridirektionale Flusskodierung erfasst werden (Tsuji et al., 2002) aber erst die dreidimensionale, zeitaufgelöste 4D PC MRT erlaubt den systemischen Charakter des Gefäßsystems wiederzugeben.

### 1.1.1 Physikalische Definition

Die lokale, flächenbezogene Wandscherkraft, die ein Fluid durch seine Viskosität auf einen Körper ausübt, wird als Wandschubspannung (WSS, engl. wall shear stress) ( $\tau$ ) mit der Einheit  $[\text{N}/\text{m}^2]$  bezeichnet. Sie ist über das Newton'sche Reibungsgesetz

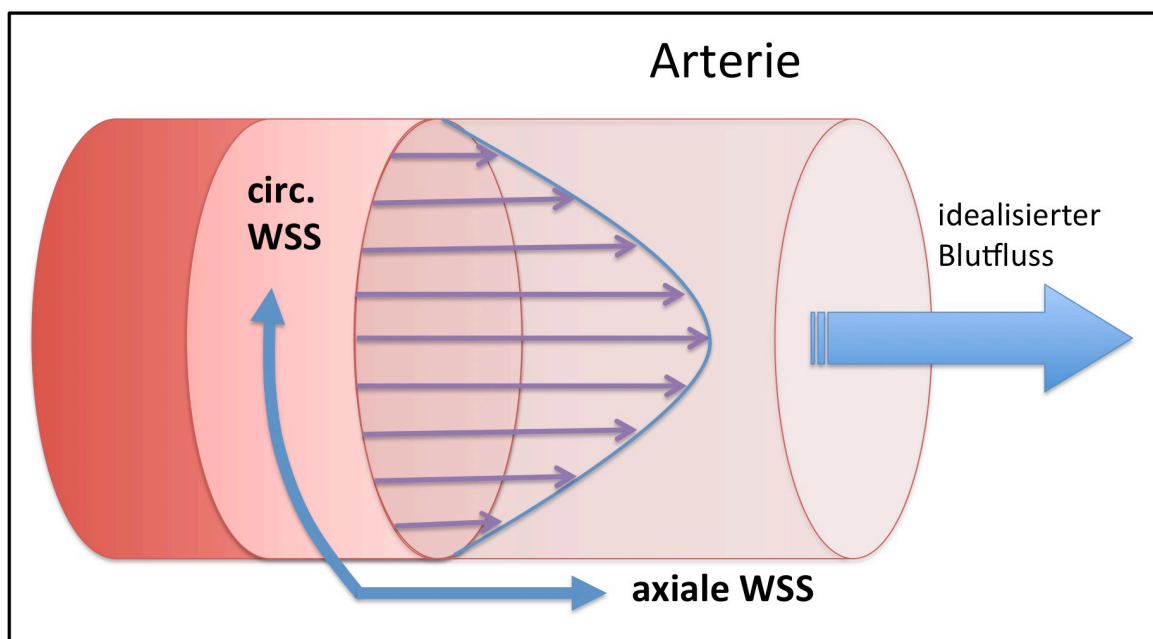
$$\tau = \frac{du}{dy} \mu$$

durch den Geschwindigkeitsgradienten an der Wand (Differenz der Flussgeschwindigkeit  $u$  in Abhängigkeit zu der Wandentfernung  $y$ ) multipliziert mit der dynamischen Viskosität ( $\mu$ ) des Fluides definiert (Nitsche und Brunn, 2006). Bei Newton'schen Flüssigkeiten, wie beispielsweise dem Wasser mit einem linearen Fließverhalten, ist die Wandschubspannung proportional zur Schergeschwindigkeit ( $\dot{\gamma}$ ),

$$\dot{\gamma} = \frac{du}{dy}$$

dem Gradienten des Geschwindigkeitsfeldes paralleler Flüssigkeitsschichten. Für Blut, dessen Viskosität in Abhängigkeit der WSS und geprägt vom Fåhræus-Lindqvist-Effekt (Stalder, 2009) variiert, da es sich um eine Suspension von Zellen in Plasma handelt, gilt dieser Zusammenhang nur eingeschränkt und erfordert daher komplexere physikalische Berechnungsmodelle (Power Law, Carreau, Casson) (Soulis et al., 2011), auf welche hier im Einzelnen nicht eingegangen wird.

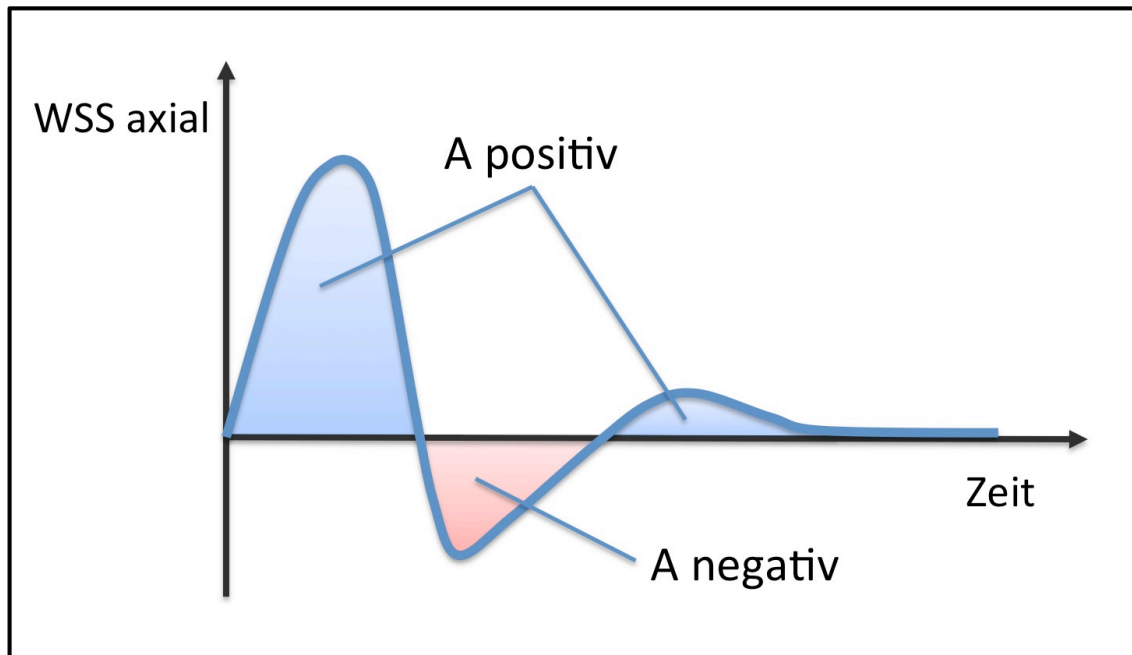
Im Gegensatz zum Druck ist die WSS eine vektorielle, gerichtete Größe. Daher ist die Wandschubspannungsmagnitude  $WSS_{mag}$  prinzipiell in ihre entlang der Hauptfluss- und Gefäßausrichtung ( $WSS_{axial}$ ) und der zur Gefäßwandzirkumferenz orientierten Richtungskomponenten  $WSS_{trans}$  oder  $WSS_{circ}$  teilbar (Abb. 1).



**Abb. 1. Vektorzerlegung der gemessenen Wandschubspannung (WSS)**

Axiale und zirkumferentielle Komponente. In Anlehnung an (Frydrychowicz, Stalder, et al., 2009b), mit freundlicher Genehmigung.

Bei einem pulsatilen, nicht linearen Fluss, wie er in Blutgefäßen herrscht, variiert die WSS während des Herzzyklus in solchem Maße, dass  $WSS_{axial}$  auch negative Werte annehmen kann (Abb. 2).



**Abb. 2. WSS<sub>axial</sub> als Funktion der Zeit.**

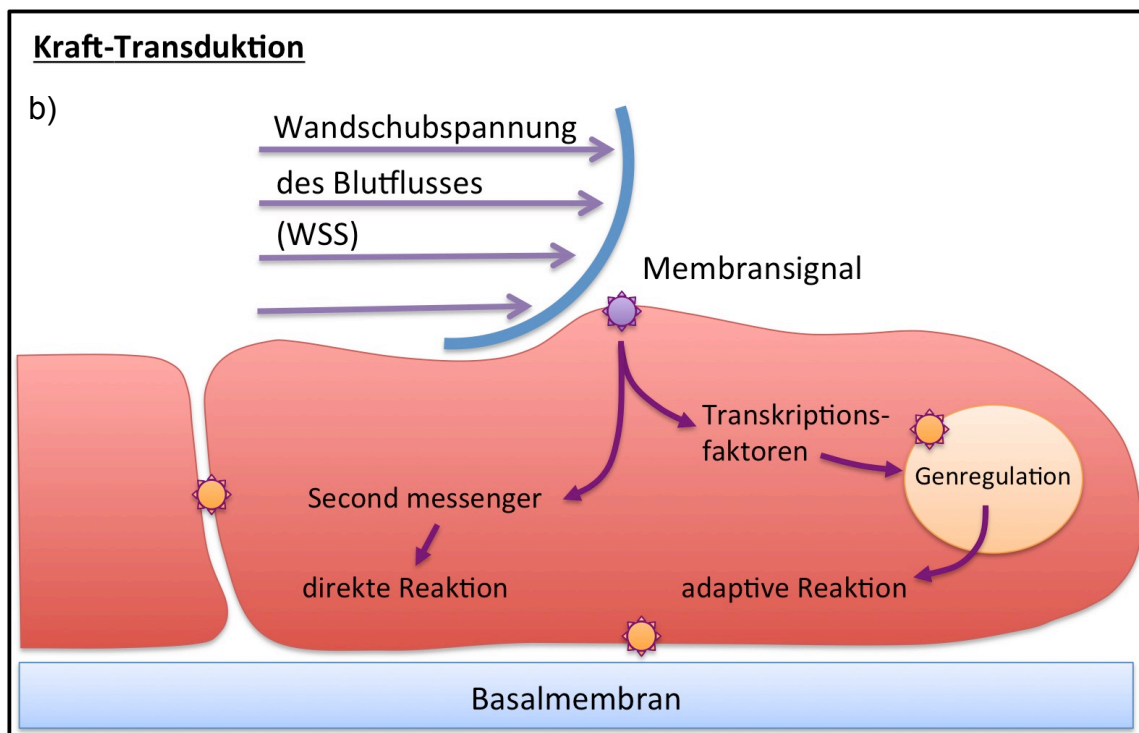
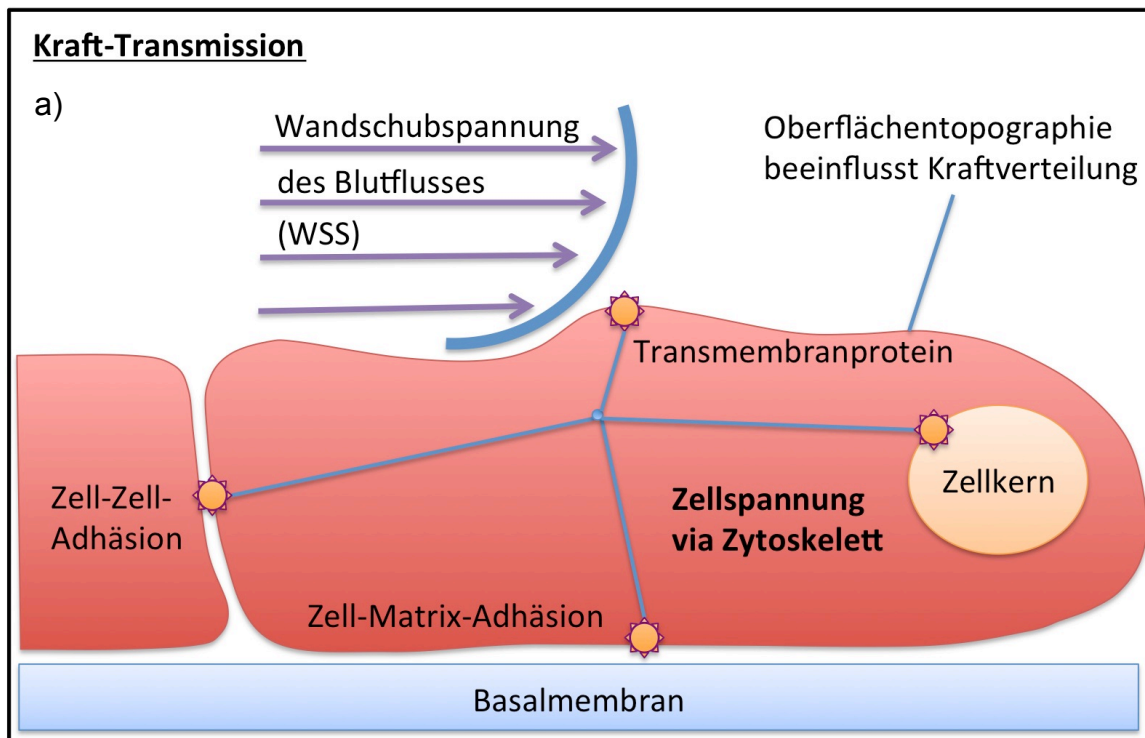
Die positive und negative Fläche (A) unter der Kurve dient der Berechnung des Oszillationsindex ( $OSI_{axial}$ ). In Anlehnung an (Stalder, 2009), mit freundlicher Genehmigung.

Die Varianz der WSS während des Herzzyklus in Amplitude und Richtung gibt der Oszillationsindex (OSI, engl. oscillatory shear index) wieder, welcher sowohl für die axiale Komponente der WSS ( $WSS_{axial}$ ) als auch für den Summenvektor  $WSS_{mag}$  berechnet werden kann. Der OSI kann Werte zwischen 0 (stets positive WSS) und 0,5 erreichen (Stalder, 2009).

### 1.1.2 Physiologische Bedeutung

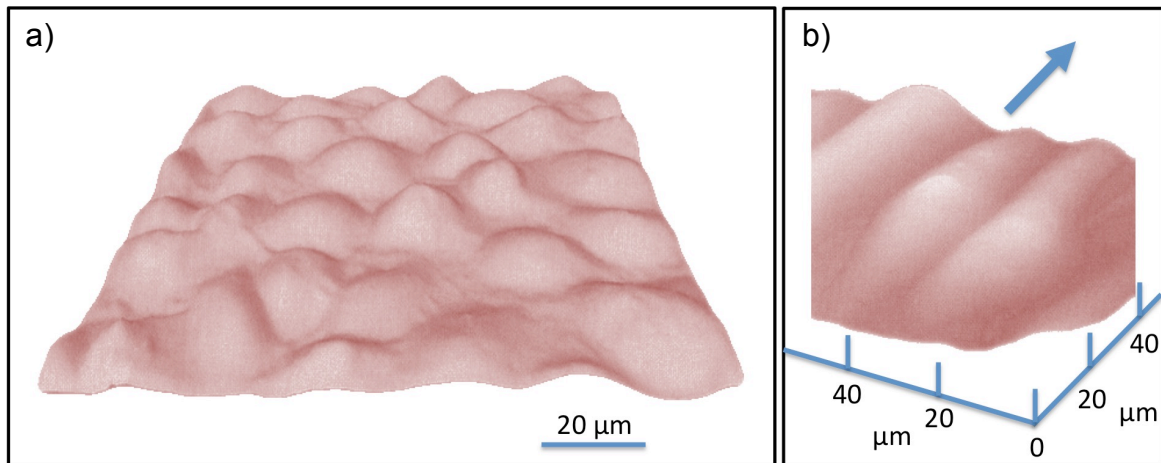
Der Blutfluss beeinflusst durch seine mechanischen Kräfte das Endothel, welches die zelluläre Kontaktschicht der Gefäßwand mit dem Blutfluss darstellt. Dabei spielt nicht nur der senkrecht auf die Gefäßwand wirkende Blutdruck, sondern insbesondere auch die lokale WSS und der OSI eine tragende Rolle in der Regulation physiologischer Gefäßprozesse (Davies, 1995b). Diese Kräfte führen einerseits durch die direkte, mechanische Krafttransmission auf die Aktinfilamente der Endothelzellen (Abb. 3a) zu einer morphologischen Modulation des endothelialen Monolayers, indem sie den Aufbau und die Orientierung des Zytoskelettes verändern (Flaherty et al., 1971), (Dewey et al., 1981) (Abb. 4a/b).

Andererseits triggern sie über eine indirekte, durch Membranproteine vermittelte Krafttransduktion (Abb. 3b), verschiedene biochemische und elektrophysiologische Zellprozesse.



**Abb. 3. Wirkungsprinzipien der WSS auf das Endothel**

Model der Krafttransmission a) und Krafttransduktion b). In Anlehnung an (Davies, 1995b), mit freundlicher Genehmigung.

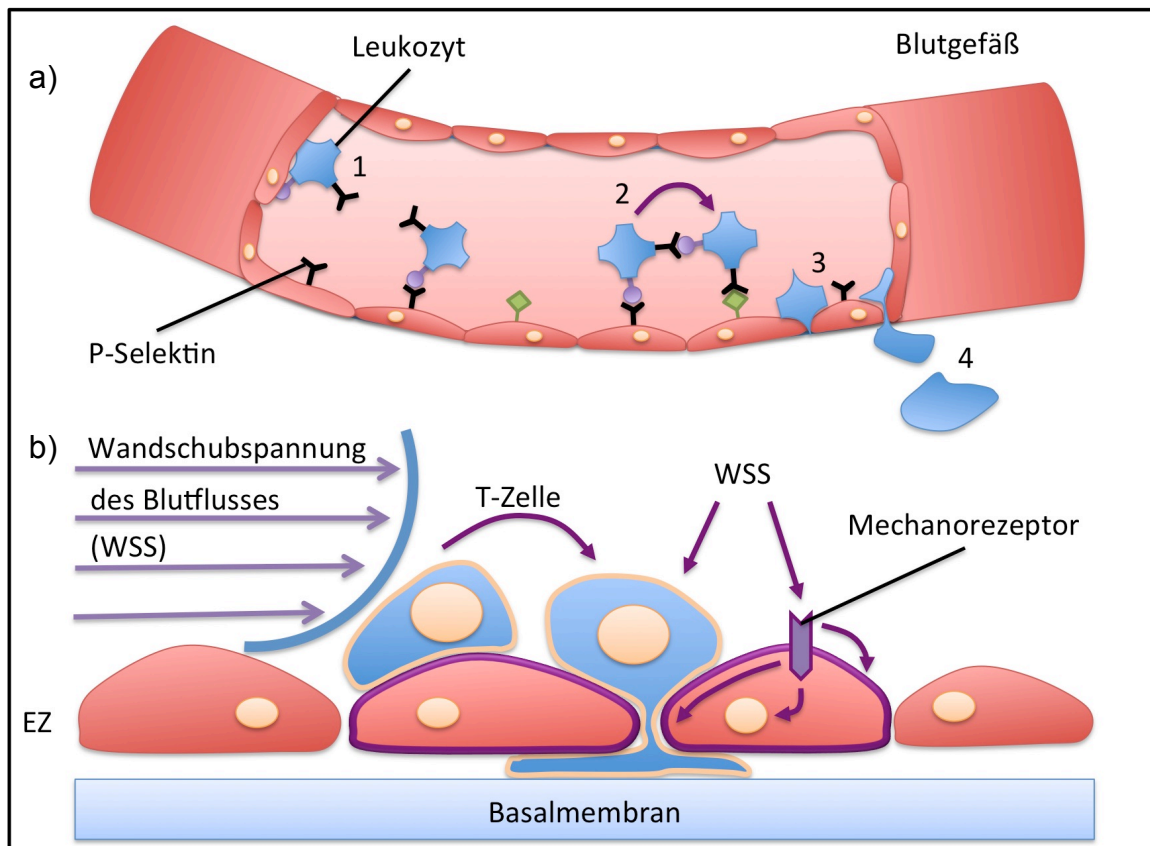


**Abb. 4. Rasterkraftmikroskopische Aufnahme eines Endothelausschnittes.**

Präparat der bovinen Aorta. a) kultiviert ohne Flussbelastung und b) nach 24-stündiger Exposition im laminaren Fluss (Pfeil) mit einer WSS von  $12 \mu\text{N}/\text{cm}^2$ . Unter Flussbelastung zeigt sich eine flussgerichtete und kompaktere Anordnung, der länglich gestreckten Endothelzellen mit schmaleren Interzellularräumen. In Anlehnung an (Davies, 1995b), mit freundlicher Genehmigung.

Zu diesen Prozessen zählen die Aktivierung mechanosensitiver Ionenkanäle, wie beispielsweise des  $\text{K}^+$ -Ionenkanals (Olesen et al., 1988), ebenso wie die Induktion der Ausschüttung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), was zur Vasodilatation führt. Hervorzuheben ist zudem die Verminderung der Proliferation glatter Muskelzellen. Als orientierende Größenvorstellung werden die mit unterschiedlichen Verfahren ermittelten Werte der WSS im arteriellen Gefäßsystem zwischen 1 und  $7 \text{ N}/\text{m}^2$  und im venösen Gefäßsystem zwischen 0,1 und  $0,6 \text{ N}/\text{m}^2$  angegeben (Malek und Alper, 1999). Dabei wirkt eine physiologische arterielle WSS  $> 1,5 \text{ N}/\text{m}^2$  atheroprotektiv (Malek und Alper, 1999), ebenso wie erhöhte bis hohe WSS und geringer OSI, indem sie den zellulären Phänotyp durch direkte Steuerung der endothelialen Genexpression beeinflusst (Malek und Izumo, 1995; Traub und Berk, 1998). Regionen mit geringer WSS  $< 0,4 \text{ N}/\text{m}^2$  und hohem OSI, wie sie an der inneren Kurvatur bogenförmiger Gefäßverläufe sowie an den Außenwänden von Gefäßbifurkationen auftreten, sind hingegen Prädispositionsstellen für Atherogenese unabhängig davon, ob es sich um die Arteria carotis (Gnasso et al., 1997; Zarins et al., 1983), die Koronararterien (Asakura und Karino, 1990) oder die Aorta thoracalis (Frydrychowicz, Stalder, et al., 2009b) oder abdominalis (E. M. Pedersen et al., 1997) handelt.

Die lokale WSS steuert aber nicht nur zelluläre Prozesse in den Endothelzellen, sondern übt auch Einfluss auf die im Blutstrom transportierten Zellen aus, indem sie beispielsweise die Thrombozytenaktivierung hemmt und als Aktivator der T-Zell-Diapedese diskutiert wird (Luscinskas et al., 2001) (Abb. 5a/b).



**Abb. 5. Einfluss der WSS auf eine postkapillare Venole.**

a) Model einer postkapillaren Venole mit Darstellung der Leukozytendiapedese in vier Schritten 1) initiale Anheftung 2) langsames Rollen 3) Arrest und Aktivierung des leukozytären Integrins durch lokal exprimierte Zytokine 4) Diapedese.

b) WSS in kleinen Venolen, unter Annahme eines laminaren Flusses und entsprechend parabolischer Verteilung der Flussgeschwindigkeiten mit Minimum entlang der Gefäßwand und Maximum im Zentrum. In Anlehnung an (Luscinskas et al., 2001), mit freundlicher Genehmigung.

EZ=Endothelzelle, BM=Basalmembran., WSS=Wandschubspannung

## **1.2 4D PC MRT Technik**

Für die Berechnung der einzelnen Komponenten der WSS ist ein tridirektionaler, geschwindigkeitskodierter MRT-Datensatz der zu untersuchenden Gefäße notwendig.

Die hierfür angewandte, nicht invasive in vivo Akquisitionstechnik wird als „4D Fluss MRT“ oder „4D PC MRT“ bezeichnet. Der Ausdruck fasst die zugrunde liegende dreidimensionale Phasenkontrast-MRT mit einer tridirektionalen Geschwindigkeitskodierung und die zeitliche Auflösung zusammen (tridirektionale Bewegungskodierung + Faktor Zeit = „4D Fluss“) (Dyverfeldt et al., 2015). Sie basiert auf der bereits seit der 1980er eingesetzten Phasenkontrast Magnetresonanztomographie (PC MRT), welche die Phasenveränderung eines MRT-Signals zur Bildgebung und Informationsgewinnung nutzt (Moran, 1982) und in der klinischen Routinediagnostik bei zweidimensionalen Untersuchungen mit unidirektionaler Geschwindigkeitskodierung („through-plane“) Anwendung findet (Lotz et al., 2002). Eine dreidimensionale MRT-Sequenz mit tridirektionaler Geschwindigkeitskodierung wurde erstmalig 1996 beschreiben (Wigström et al., 1996).

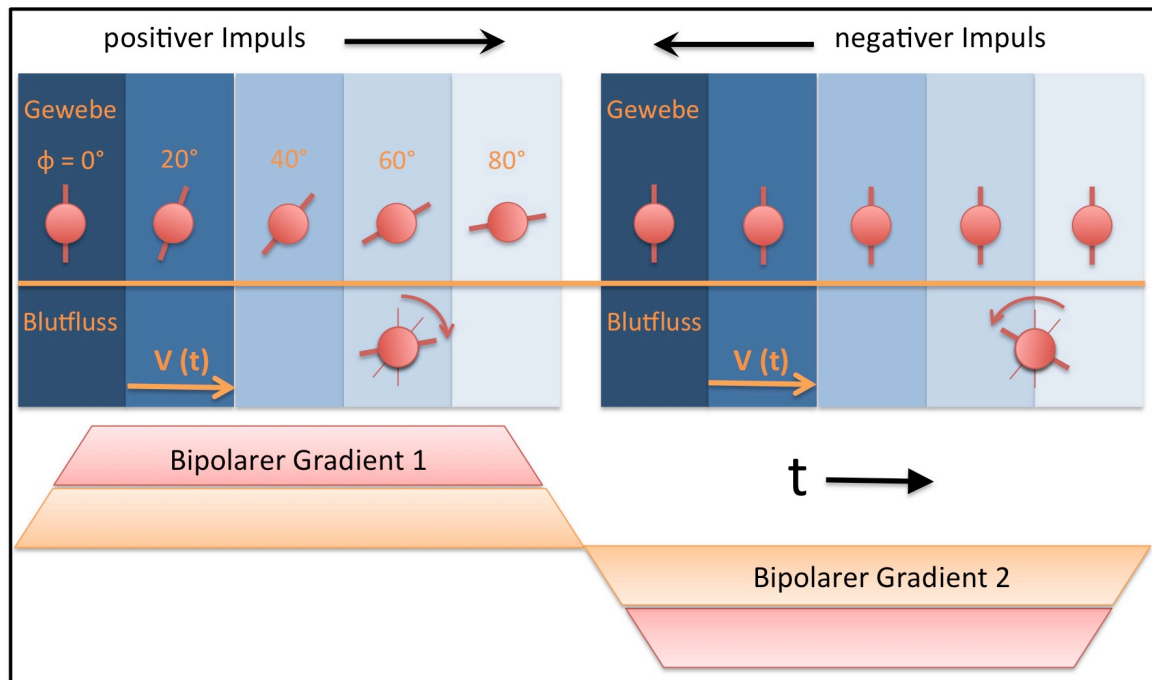
Die Anwendungsspektren der 4D PC MRT sind sehr vielfältig und beinhalten die Blutflussvisualisierung (Bogren et al., 1997; Buonocore, 1998; Frydrychowicz et al., 2007; Hope et al., 2007; Kilner et al., 2000; Kozerke et al., 2001; Wigström et al., 1999), die Blutflussquantifizierung (Bächler et al., 2013; Markl et al., 2011; Roes et al., 2009; Stalder et al., 2008) mit Ableitung hämodynamischer und rheologischer Parameter wie z.B. der in dieser Studie untersuchten Wandschubspannung (Frydrychowicz, Stalder, et al., 2009b; Stalder et al., 2008) und der Pulswellengeschwindigkeit (Bolster et al., 1998; Markl et al., 2010). Durch Lösung der Navier-Stokes-Gleichung ist darüber hinaus z.B. auch die Berechnung von Druckdifferenzen auf Basis der 4D PC MRT möglich (Bock et al., 2011; Ebbers et al., 2002; Riesenkampff et al., 2014).

### **1.2.1 Phasenkontrast-MRT**

Die Phasenkontrast-MRT (PC MRT) nutzt die intrinsische Bewegungssensitivität der Magnetresonanztomographie, um Gefäße wie in der MR-Angiographie darzustellen oder die Bewegung von Gewebe oder den Blutfluss zu quantifizieren (Kilner et al., 2000; McVeigh, 1996; Nayler et al., 1986; Pelc et al., 1991). Die

Phase des gemessenen MRT-Signals spielt dabei eine entscheidende Rolle. Denn die Phasenkontrasttechnik beruht auf dem Prinzip, dass sich durch ein geeignetes Gradientenfeld bewegende Protonen zu ihrem eigenen MRT-Signal eine zusätzliche, von ihrer Position abhängige Phase des Gradientenfeldes erhalten anhand welcher ihre Bewegungsgeschwindigkeit ermittelt werden kann (Unterhinninghofen et al., 2007).

In vereinfachter Darstellung der komplexen, in die Quantenphysik reichenden Theorie, zeigen Spins von Atomen eines statischen Gewebes, welche sich in einem linearen, bipolaren Gradientenfeld befinden, eine von ihrer Lokalisation im Gradientenfeld abhängige Auslenkung, auch Phase ( $\Phi$ ) genannt, welche als Gradzahl (zwischen  $-180^\circ$  und  $+180^\circ$ ) angegeben werden kann (Abb. 6 links). Spins, die sich zum Zeitpunkt  $t_0$  durch das magnetische Gradientenfeld hindurch bewegen, erfahren zum Zeitpunkt  $t_1$  eine andere Magnetisierung bzw. magnetisches Moment als zum Zeitpunkt  $t_0$  und dementsprechend eine andere Phase als unbewegte Spins, die zum Zeitpunkt  $t_0$  an selber Stelle wie zum Zeitpunkt  $t_1$  verblieben sind und ein konstantes magnetisches Moment erfahren. Durch exakte Umkehr der Magnetisierung zwischen den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  resultiert bei bewegten Spins eine residuale Phase, bei statischen Spins ist diese vollständig aufgehoben. Die Phasendifferenz bewegter Spins gegenüber dem Gradientenfeld ist dabei proportional zu ihrer Geschwindigkeit ( $V$ ), unter der Annahme einer konstanten Geschwindigkeit entlang des Gradientenfeldes während der Messung. Um diesen Effekt zu verstärken bedient man sich flusssensitiver, bipolarer Gradienten und einer flusskompensierten Referenzmessung sowie einer Subtraktion beider. Dies eliminiert zum einen weitgehend die im statischen Gewebe auftretende Hintergrundphaseneffekte durch unerwünschte Faktoren wie Feldinhomogenitäten und erlaubt zum anderen die quantitative Erfassung des Blutflusses und der Gewebsbewegung (Markl et al., 2012; Nitz, 2007; Unterhinninghofen et al., 2007) (Abb. 6 rechts).



**Abb. 6. Prinzip der Phasenkontrast-Sequenz.**

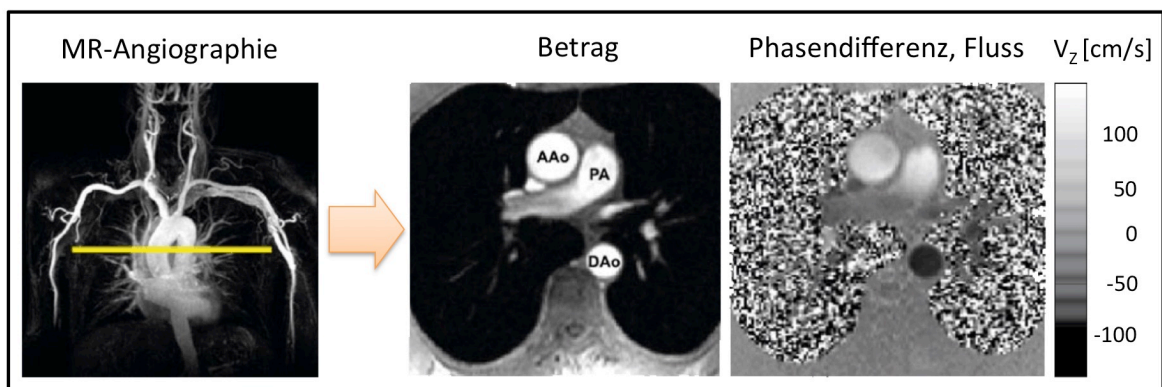
Das Diagramm zeigt, dass zwei Akquisitionen mit konstanten Aufnahmeparametern und lediglich umgekehrter Polarität der flusssensitiven Gradienten erfolgen. Die Bilddaten werden voneinander subtrahiert. Durch Mittelung der Phasendifferenz wird eine effektive Flusskodierung erzielt, welche alle durch die Gradienten verursachten Phasensprünge korrigiert.  $t$ =Zeit,  $V$ =Geschwindigkeit. In Anlehnung an (Lotz et al., 2002), mit freundlicher Genehmigung.

Für die Überführung der Phasenwinkel in die Geschwindigkeitsvektoren ist die Festlegung der maximal anzunehmenden Flussgeschwindigkeit, des VENC (velocity encoding, auch  $V_{enc}$ ), im Vorfeld der Messung durch den Benutzer notwendig. Überschreitet die tatsächlich gemessene Flussgeschwindigkeit den  $V_{enc}$  resultieren daraus Phasensprünge, welche als Signalumkehr mit entsprechenden Einfaltungsartefakten in den Geschwindigkeitsdifferenzbildern (sog. Aliasing) sichtbar werden. Unterschreitet der tatsächlich gemessene Fluss den  $V_{enc}$  hingegen bei Weitem, ist ein schlechtes Geschwindigkeit-/Rauschverhältnis (velocity noise ratio VNR) die Konsequenz. Aus diesem Grunde sollte der  $V_{enc}$  zur Verbesserung des VNR gering oberhalb der in der gemessenen Raumrichtung zu erwartenden Maximalgeschwindigkeit gewählt werden.

Während der Datenvorverarbeitung erfolgt die Rekonstruktion der erfassten Rohdaten, dabei entstehen üblicher Weise zwei Sets von Bildern, die Magnitude (Betrag der Signalintensitäten), welche der „üblichen“, aus der klinischen Routine gewohnten MR Bildgebung entspricht und gut die anatomischen Strukturen

wiedergibt, sowie ein Phasendifferenz-Set mit einer Zahl von Datensätzen, die der Zahl der kodierten Geschwindigkeitsrichtungen entspricht und die Geschwindigkeit jedes einzelnen Voxels in ihrer Raumebene wiedergeben (Abb. 7) (Lotz et al., 2002).

Bei der hier verwendeten, sog. „referenzierten“ tridirektionalen, zeitaufgelösten Phasenkontrast MRT (4D PC MRT) wird zeitökonomisch nur eine Referenzmessung (Abb. 7 Mitte) und drei in den verschiedenen Raumebenen ausgerichtete, phasenkodierte (flusssensitive) Messungen angefertigt (Abb. 7 rechts). Der daraus rekonstruierte Datensatz besteht folglich aus der Magnitude und drei räumlich aufgelösten Geschwindigkeits- bzw. Phasendifferenzbildern ( $V_x$ ,  $V_y$ ,  $V_z$ ) (Abb. 8 unten).



**Abb. 7. Phasenkontrast-Messung.**

Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta ascendens (AAo) und Aorta descendens (DAo) sowie dem Truncus pulmonalis (PA). Im Phasendifferenz-Bild (rechts) entsprechen die Graustufen den Blutflussgeschwindigkeiten orthogonal zur Bildebene. In Anlehnung (Unterhinninghofen et al., 2007), mit freundlicher Genehmigung.

### 1.2.2 Steuerung der Bildakquisition

Die 4D PC MRT ist aufgrund der vierfachen Messung eine verhältnismäßig zeitaufwändige Messmethode. Deshalb ist sie in Abhängigkeit der gewählten Aufnahmeparameter wie des field of view (FOV, Größe des Messfeldes), der Ortsauflösung und probandenspezifischer Faktoren mit den heutigen technischen Mitteln nicht innerhalb eines Herzzyklus oder einer Atemanhaltephase durchzuführen. Als Konsequenz können starke Bildartefakte wie Bildunschärfe (temporal blurring), Fehlregistrierungen und atemabhängige Geisterbilder (ghosting) vorliegen und die Messungen unbrauchbar machen. Dabei wirken sich diese Artefakte nicht nur auf den visuellen Bildeindruck negativ aus sondern auch

auf die Präzision der Bildinformation und somit der abgeleiteten Gefäßwandparameter wie der Wandschubspannung. Die folgenden Strategien ermöglichen die 4D PC MRT und eine Artefaktreduktion.

#### EKG-Steuerung

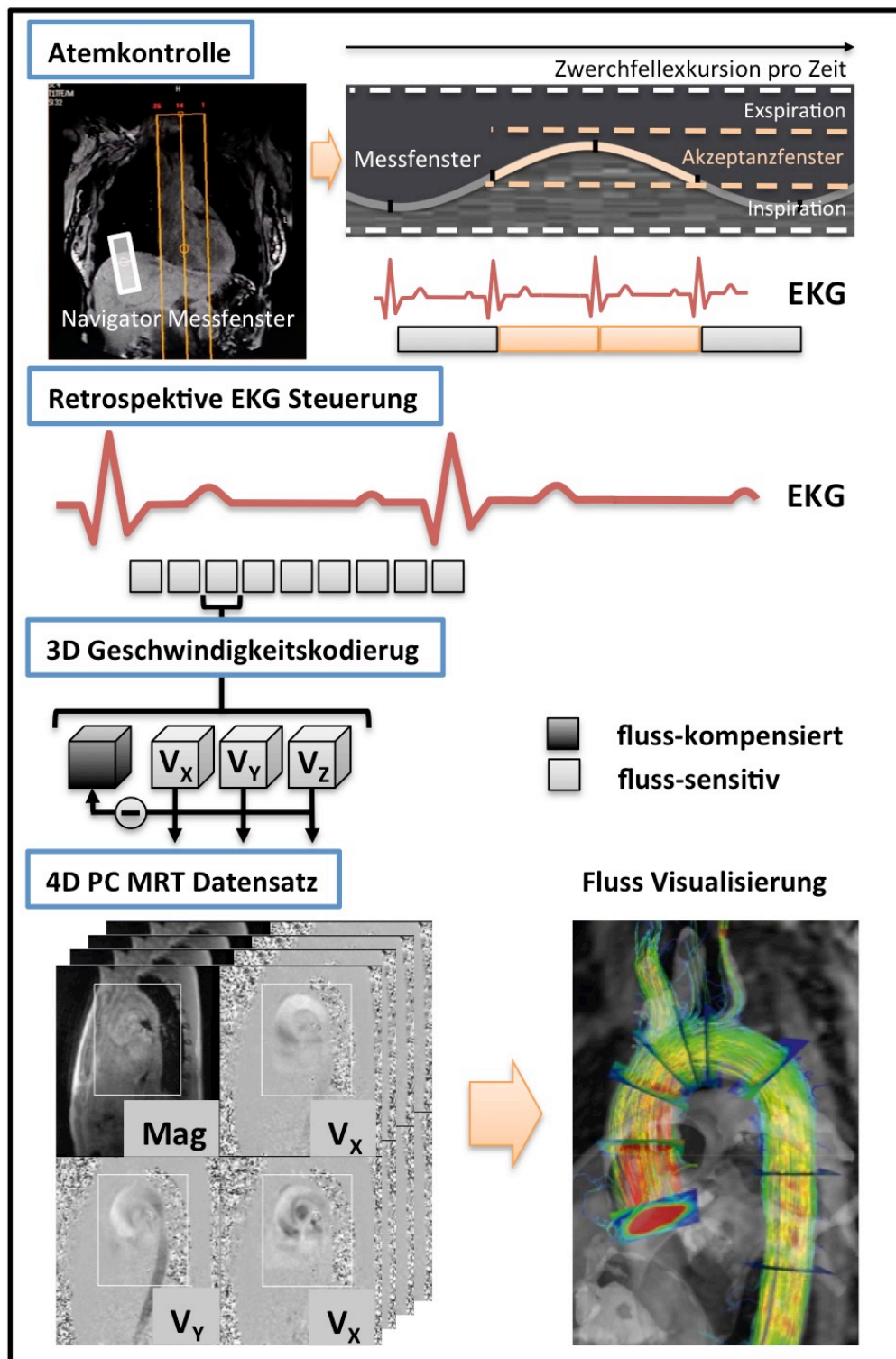
Da die Akquisitionszeit nicht so weit verkürzt werden kann, um innerhalb eines Herzzyklus zu erfolgen, wird die Bildakquisition unter Annahme der zyklischen und regelmäßigen Wiederholung der Herzaktion und damit des Blutflusses auf mehrere RR-Zyklen aufgeteilt. Dies wird durch eine EKG-gesteuerte Datenzuordnung bzw. Bilddatenakquisition erreicht: Bei retrospektiver Datenzuordnung (Cardiac Gating) werden die kontinuierlich aufgenommenen Daten posthoc entsprechend auf die gewünschten Phasen („frames“) im Herzzyklus auf Basis des parallel aufgenommenen EKG-Zyklus verteilt. Bei prospektiver EKG-Triggerung wird typischer Weise die Q-Zacke als Triggersignal verwendet, um eine vordefinierte Zahl von Zeitfenstern („frames“) im RR-Intervall zu messen (Nitz, 2007). Bei der resultierenden, filmhaften Darstellung der frames pro Herzzyklus spricht man vom CINE-Prinzip (franz. „cinematographique“) (Unterhinninghofen et al., 2007).

#### Atemkontrolle

Die Atemexkursion verursacht erhebliche Artefakte während der Datenakquisition und kann auf unterschiedliche Weise kontrolliert werden.

Die einfachste Möglichkeit stellt die Bildakquisition in Atemanhaltephase (breath hold) dar, welche je nach Dauer und Häufigkeit der Atempausen, beschwerlich bis intolerabel für die untersuchte Person sein kann. Zudem können durch den intrathorakalen Druckanstieg weitere Artefakte durch komplexe Herzbewegung (Holland et al., 1998) erzeugt werden. Eine komfortablere Möglichkeit stellt das Atemgating in Navigatortechnik dar, die für die Anwendung an 4D Fluss MRT Daten bereits zur Verfügung steht (Markl et al., 2007) und als Weiterentwicklung die nach Atemphasen geordnete Phasenkodierung (ROPE: respiratory ordered phase encoding), deren Anwendung für die 4D Fluss MRT noch nicht realisiert wurde (Bailes et al., 1985). Beim Atemgating in Navigatortechnik wird mit definiertem Messfenster (gating window) am Lungen-Leber-Übergang ein zeitaufgelöstes Intensitätsprofil durchgeführt und nur Daten innerhalb dieses

prädefinierten Akzeptanzfensters für die Bildrekonstruktion angenommen (Markl et al., 2007)(Abb. 8 oben).



**Abb. 8. Schematische Darstellung der 4D PC MRT Datenakquisition.**

Von oben nach unten: Atemgating in Navigator-technik sowie retrospektive EKG-Triggerung, fluss-kompensierte Referenzmessung und anschließende Phasenkodierung. Als Ergebnis 4D PC MRT Datensatz, welcher eine farbkodierte Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten erlaubt (unten). In Anlehnung an (Unterhinninghofen et al., 2007), mit freundlicher Genehmigung.

### **1.2.3 Mögliche Fehler**

Wichtige Fehlerquellen der 4D PC MRT sind Eddy currents („Wirbelströme“) (Walker et al., 1993), Maxwell-Terme (konkomitante, bei der Schaltung der Bildgebungsgradienten entstehende Gradienten) (Bernstein et al., 1998) sowie Gradientenfeldinhomogenitäten (Markl et al., 2003). Zudem kann Aliasing bei zu niedrig gewähltem  $V_{enc}$  mit konsekutiver Umkehr des Kontrastes im Phasenkontrast-Bild sowie übermäßiges Hintergrundrauschen bei zu hoch gewähltem  $V_{enc}$  die Qualität und Auswertbarkeit des Datensatzes negativ beeinflussen. Aufgrund des Umfangs wurde im Rahmen dieser Arbeit auf eine genauere Darstellung der physikalischen Grundlagen der Eddy currents, Maxwell-Terme und Gradientenfeldinhomogenitäten verzichtet. Die Korrektur dieser Einflüsse ist einerseits herstellerseitig in den MRT-Systemen bzw. in der verwendeten Nachbearbeitungssoftware vorgesehen und wird während der Bildrekonstruktion ohne Einflussnahme des Nutzers durchgeführt. Ein seitens des Nutzers inadäquat niedrig eingestellter  $V_{enc}$  und resultierendes Aliasing kann hingegen mittels einer geeigneten Auswertungssoftware auch nachträglich in begrenztem Maß korrigiert werden. Aliasing ist für die WSS-Analyse jedoch von verhältnismäßig geringem Interesse, da durch das parabolische Flussprofil Aliasing üblicherweise im Zentrum des Gefäßes entsteht und dadurch nicht mit der WSS-Berechnung an der Gefäßwand interagiert. Gegen ein gesteigertes Rauschen durch zu hohe  $V_{enc}$ -Einstellung wurden bei der  $V_{enc}$ -Festlegung Erfahrungswerte angelegt, und ein  $V_{enc}$  gering über der zu erwartenden, maximalen Flussgeschwindigkeit gewählt.

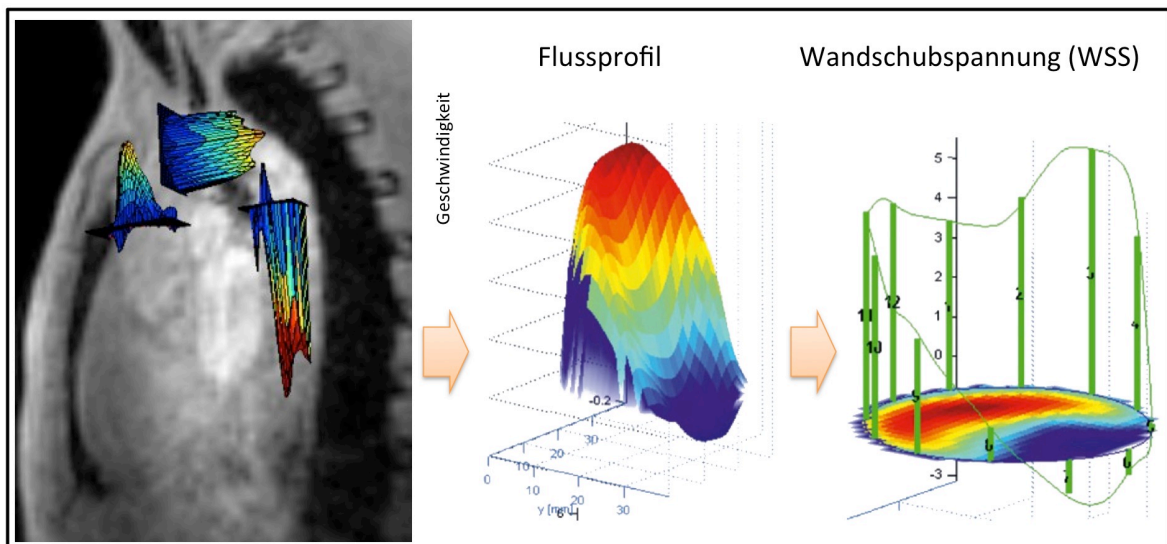
### **1.2.4 Software-basierte Datenauswertung**

Für die qualitative und quantitative Auswertung der akquirierten Datensätze stehen verschiedene kommerziell erhältliche, allerdings für die klinische Routinediagnostik nicht zugelassene Softwarelösungen zur Verfügung. Allen gemeinsam ist die Notwendigkeit einer Datenvorverarbeitung/Preprocessing zur Fehlerkorrektur der Rohdaten und Umwandlung in Bilddaten vor der eigentlichen Auswertung. Dies erfolgt zumeist durch automatische Rekonstruktionsalgorithmen während des Datenexports an der MRT-Konsole.

Neben unterschiedlichen Formen der Flussvisualisierung, wie beispielsweise den 3D-Stromlinien (in Abb. 8 unten rechts exemplarisch dargestellt), welche ein intuitives Verständnis für den Blutfluss und seine komplexen Muster bieten, erlauben Programme zur Nachbearbeitung und Visualisierung auch eine reproduzierbare Quantifizierung von Flussparametern.

### 1.2.5 Quantifizierung von Flussparametern

Die Analyse regionaler Flussverhältnisse ist mittels interaktiver 3D-Darstellung in jeder Lokalisation des erfassten Gefäßverlaufs möglich. Die meisten z.Zt. verfügbaren Lösungen basieren darauf, dass orthogonale Schnittebenen der zu untersuchenden Gefäßregion in dem gemessenen Gesamtdatensatz angefertigt werden (siehe auch Abb. 9 links). Nach manueller Segmentierung des Gefäßlumens auf einer Schnittebene können neben detaillierten Geschwindigkeitsprofilen und physiologischen Parametern wie Flussraten, max. Flussrate, Flussgeschwindigkeit sowie -richtung auch spezifische Gefäßwandparameter wie die Wandschubspannung (WSS) und der Oszillationsindex (OSI) zu allen Zeitpunkten des Herzzyklus ausgewertet werden (Abb. 9) (Unterhinninghofen et al., 2007).



**Abb. 9. Dreidimensionales Flussgeschwindigkeitsprofil der Aorta.**

Die mittlere WSS ist in 12 Segmenten entlang der Gefäßwand als grüne Balken dargestellt, Farbkodierte Darstellung der Flussgeschwindigkeit. In Anlehnung an (Unterhinninghofen et al., 2007), mit freundlicher Genehmigung.

### **1.3 Studienziele und Fragestellung**

Die Wandschubspannung ist ein neuartiger Gefäßwandparameter, welcher als Prädiktor für Gefäßwandveränderungen wie Atheromatose und aortale Aneurysmata gilt und der auf Basis der 4D PC MRT abgeschätzt werden kann. Ein Referenzstandard für die Wandschubspannung existiert nicht und eine orientierende Größenordnung liefern einzig Computermodelle aus der numerischen Strömungsmechanik (CFD – computational fluid dynamics), welche aufgrund der zahlreichen Annahmen zahlreiche Limitationen in Bezug auf die Darstellung der Komplexität der in vivo Hämodynamik aufweisen (Steinman und Taylor, 2005).

Da die MRT-abgeleitete WSS zunehmend in Publikationen auf Basis unterschiedlicher Softwareansätze verwendet wird, war es Ziel dieser Arbeit, einen Vergleich der aortalen Wandschubspannung auf Basis zweier Programme zu erarbeiten: dem kommerziell erhältlichem GTFLOW der Firma GyroTools in der Version 2.0.2 (GT) und dem bereits in wissenschaftlichen Publikationen relativ verbreiteten und etablierten, MatLab-basierten (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) FlowTool Version 2.0c (FT), das Kernstück einer der ersten Arbeiten zur 4D Fluss MRT-basierten WSS-Analyse darstellt und dessen Algorithmus vielfältig eingesetzt wird. Zusätzlich sollte auf die Unabhängigkeit vom Hersteller des MRT-Systems, welches zur Akquisition der 4D Fluss MRT genutzt wurde, getestet werden. Nachrangig sollte die softwareinterne Wertekonstanz von GTFLOW beurteilt werden. Dementsprechend wurden die Hypothesen der Arbeit formuliert:

Auf Basis von 4D Fluss MRT-Untersuchungen sollte gezeigt werden, dass der Vergleich der mittels GTFLOW und dem FlowTool abgeschätzten aortalen Wandschubspannung

1. keinen signifikanten Unterschied und eine hohe Korrelation aufweist.
2. vom MRT-Gerätehersteller unabhängige Ergebnisse liefert.

Nachgeordnet sollte die Abschätzung der aortalen Wandschubspannung in GTFLOW auf ihre Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit überprüft werden sowie der Einfluss der softwareseitig zugrunde gelegten Blutviskosität ermittelt werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

Es handelte sich um eine retrospektive Datenanalyse zur theoretischen Grundlagenforschung mit dem Ziel die 4D PC MRT Flussmessung und die Berechnung der WSS weiterzuentwickeln und die softwarebasierte Auswertung durch den Vergleich zweier Softwarelösungen zu verbessern. Um eine universelle, vom Messsystem unabhängige Einsetzbarkeit beider Programme zu prüfen, wurden Datensätze zweier marktführender MRT-Gerätehersteller (Philips, Siemens) ausgewertet. Die Akquisition der retrospektiv ausgewerteten 4D PC MRT Datensätze erfolgte einerseits am UKSH, Campus Lübeck im Zeitraum vom 07.02.2011 bis 11.04.2012 mit einer Messreihe an 15 freiwilligen Probanden und andererseits wurden anonymisierte, am UKFR akquirierte und freundlicherweise von einer kollaborierenden Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellte Daten mit einer Messreihe an 7 freiwilligen Probanden übernommen. Die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der WSS-Auswertung wurde durch einen Intra- und Interobserver-Vergleich an 6 zufällig gewählten Datensätzen des UKSH-Kollektivs geprüft. Alle Datensätze wurden in nativer MRT-Technik ohne die Applikation eines i.v. Kontrastmittels akquiriert. Die durchschnittliche Untersuchungszeit lag bei  $24 \pm 6$  min..

Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission zur Studiendurchführung und Generierung der MRT Daten an Probanden sowie deren anschließender, vergleichender Analyse lag sowohl am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (UKSH; Aktenzeichen 12-007), als auch an der Universitätsklinik Freiburg (UKFR; Aktenzeich 248/08) vor.

#### **2.1.1 Ausschlusskriterien**

In die Studie wurde ein Normalkollektiv von gesunden Probanden eingeschlossen, welches am UKSH, Campus Lübeck über die Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin und am UKFR über das Department für Radiologische Diagnostik und Therapie rekrutiert wurde.

Die Probanden mussten keine besonderen Merkmale aufweisen. Es durfte jedoch keine bekannte Erkrankung von Herz und Aorta oder eine klinisch symptomatische

Atherosklerose vorliegen. Probanden mit bekannten Herzrhythmusstörungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da anzunehmen war, dass bei ihnen die für die 4D PC MRT notwendige EKG-Triggerung nicht zuverlässig anwendbar wäre. Die Probanden durften keine der typischen Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung der Routinediagnostik aufweisen, wie z.B. elektronische oder ferromagnetische Implantate. Sie mussten in der Lage sein, die Aufklärung und Studienbeschreibung zu verstehen. Minderjährige oder Schwangere sowie Personen mit Klaustrophobie wurden nicht untersucht, ebenso wie Personen im instabilen Zustand oder Personen, die bereits an anderen Studien teilnehmen. Eine fehlende Zustimmung für die Untersuchung und Studienteilnahme galt als Kontraindikation, ebenso konnte die Teilnahme jederzeit ohne Nennung von Gründen durch den Probanden beendet werden.

### **2.1.2 Probanden**

Standort UKSH, Campus Lübeck

15 anamnestisch gesunde Probanden wurden aus dem Studentenpool der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität Lübeck (M/F 9/6;  $24 \pm 7$  Jahre; keine kardiovaskulären Risikofaktoren oder Medikation) (Tab. 1) für eine freiwillige, unentgeltliche Studienteilnahme rekrutiert. Alle Probanden wurden über die Studienteilnahme sowie die MRT-Untersuchung aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Hierzu wurde ein in der klinischen Routine etablierter Aufklärungsbogen zur MRT-Untersuchung (Thieme, proCompliance, R20) und ein eigens angefertigter, von der Ethikkommission bewilligter Aufklärungsbogen zur Studienteilnahme verwendet.

Standort UKFR

Die Probandenauswahl erfolgte nach gleichen Kriterien wie in Lübeck und im Rahmen des dort erteilten Ethikvotums. Es wurden 7 anamnestisch gesunde Probanden (M/F 5/2; Angaben zum Patientenalter konnten nach vollständiger Anonymisierung nicht mehr rekonstruiert werden, es wurde jedoch ebenfalls aus einem kardiovaskulär gesunden Studierendenpool rekrutiert) (Tab. 1) für eine freiwillige, unentgeltliche Studienteilnahme rekrutiert. Eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme und der MRT-Untersuchung wurde durch die Freiburger Arbeitsgruppe eingeholt und dokumentiert.

Scanner	Anzahl	Geschlecht (M/F)	Alter	Untersuchungszeit
Philips	n=15	9/6	24±3	24±7
Siemens	n=7	5/2		24±3
Gesamt	n=22	14/8		24±6

Tab. 1. Probandenkollektiv, Untersuchungszeit.

## 2.2 MRT-Untersuchung

### 2.2.1 Scanner und Aufnahmeparameter

Standort UKSH, Campus Lübeck

Die Datenakquisition erfolgte am UKSH, Campus Lübeck in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin an einem Magnetresonanztomographen der Firma Philips, Typ Achieva (v3.2.1; Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einer Feldstärke von 3 Tesla. Es wurde mit einer 20-Kanal Oberflächenspule in Rückenlage untersucht. Mit retrospektiver EKG-Synchronisierung und Atemgating mit einem 6-8 mm messenden Akzeptanz-Fenster an der Lungen-Leber-Grenze (um ca. 65% Gatingeffizienz zu erreichen) wurde ein sagittaler, den thorakalen Aortenverlauf einschließender, zeitaufgelöster 3D-Datensatz aufgenommen. Typische Bildgebungsparameter waren: Ortsauflösung von ca. 2,5 x 2,5 x 2,5 mm, Field of View (FoV) = 320 x 320 x 55 mm, rekonstruiert auf 16-25 Phasen des Herzzyklus (3 x 25 Phasen, 10 x 20 Phasen, 1 x 16 Phasen), effektive zeitliche Auflösung: 34 bis 61 ms (heart phase interval),  $V_{enc}$  typischerweise 100 bis 200 cm/s. Es wurde typischerweise eine Repetitionszeit (TR) von 3,6 ms, eine Echozeit (TE) von 2,3 ms, Phasenkodierrichtung anterior-posterior und ein Flip-Winkel von 6° festgelegt. Dank der beschleunigten Datenaquisition durch parallele Bildgebung (SENSE; nomineller Reduktionsfaktor in Phasenkodierrichtung (AP) 1,8; in Frequenzkodierrichtung (RL): 1,4) lag die Untersuchungszeit in Abhängigkeit von Herzrate, Trigger- und Gating-Effizienz zwischen 12 und 31, im Durchschnitt bei 24 min.

Standort UKFR

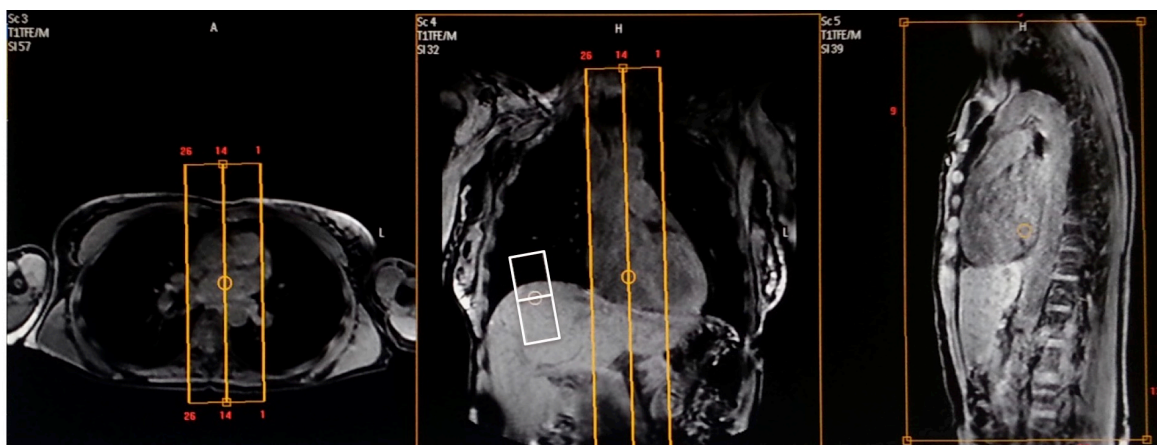
Die Datenakquisition erfolgte am Universitätsklinikum Freiburg im Department für Radiologische Diagnostik und Therapie an einem Magnetresonanztomographen der Firma Siemens, Magnetom Tim Trio (syngo MR B15, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 3 Tesla. Es wurde in Rückenlage

untersucht. Mit prospektiver EKG-Synchronisierung und Atemgating an der Lungen-Leber-Grenze wurde ein sagittal im Aortenverlauf ausgerichteter, zeitaufgelöster 3D-Datensatz der thorakalen Aorta aufgenommen, Ortsauflösung von ca. 2,5 x 2,5 x 2,8 mm, Field of View (FoV) = 240 x 320 x 145,6 mm, rekonstruiert auf 13-24 Phasen des Herzzyklus (1 x 13 Phasen, 1 x 16 Phasen, 1 x 18 Phasen, 3 x 23 Phasen, 1 x 24 Phasen), zeitliche Auflösung: 37,5 bis 40 ms (heart phase interval),  $V_{enc}$  typischerweise 150 cm/s in allen drei Raumebenen. Die Untersuchungszeit lag zwischen 19 und 26 und im Durchschnitt bei 24 min.

## 2.2.2 Durchführung

Nach der Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden die Probanden in Rückenlage im Scanner positioniert. Es wurde ein Drei-Punkt-Vektor-EKG für die EKG-Synchronisierung angelegt. Die Probanden erhielten einen Gehörschutz zur Geräuschunterdrückung und einen Notfallschalter zur Kontaktaufnahme.

Nach Aufnahme der niedrig aufgelösten Survey-/Localizer-Bildgebung wurde anhand der gewonnenen anatomischen Informationen die 4D-PC-Sequenz geplant und unter retrospektiver EKG-Synchronisierung in freier Atmung akquiriert (Abb. 10). Zur Minderung der atemabhängigen Bewegungsartefakte erfolgte ein prospektives Atemgating mit den unter 2.2.1 genannten Parametern.



**Abb. 10. Planung der 4D-PC-Sequenz.**

Die thorakale Aorta wurde im Scanvolumen (gelb) komplett erfasst. Das Navigator Messfenster (weiß, mittleres Bild) wurde rechts an der Leber-Lungen-Grenze (ca. 2/3 Leber, 1/3 Lunge) geplant.

### 2.2.3 Preprocessing an der MRT-Konsole

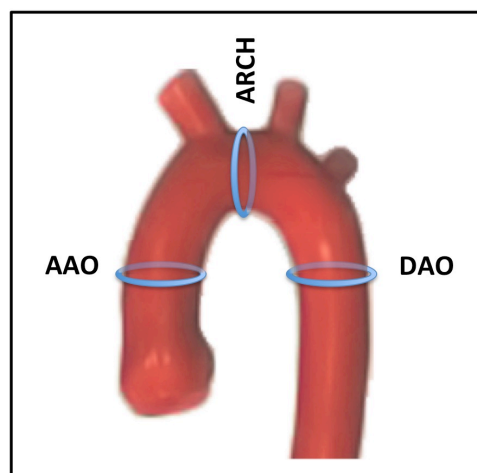
Unmittelbar nach der Datenakquisition erfolgte die Datenrekonstruktion aus den Rohdaten (delayed reconstruction) an der MRT-Steuerkonsole. Dabei entsprach die Rekonstruktionsmatrix der Akquisitionsmatrix und es wurde pro Rohdatensatz 1 Datensatz der Magnitude sowie 3 geschwindigkeitskodierte Datensätze in je einer Raumrichtung (RL, AP, FH) generiert. Während der Datenrekonstruktion wurde eine automatische Korrektur von Eddy currents und Maxwell-Terme durchgeführt, während Magnetfeldinhomogenitäten durch Subtraktion der flusskompensierten Messung eliminiert wurden (1.2.1). Anschließend erfolgte der Datentransfer an den Auswertungscomputer.

### 2.3 Strategie der Datenverarbeitung

Die eingespielten MRT-Datensätze wurden am Auswertungsrechner organisiert und auf einem Backup-Laufwerk archiviert.

Um die in beiden Softwarelösungen ermittelte WSS vergleichen zu können, musste im Vorfeld sichergestellt werden, dass beide Programme für die Berechnung eine möglichst exakt korrelierende Lokalisation innerhalb des Gefäßverlaufs herangezogen haben. Es wurden daher drei zu analysierende, orthogonale Gefäßquerschnitte der Aorta thoracalis definiert (Abb. 11):

- AAO** – Aorta ascendens auf Höhe der rechten Pulmonalarterie
- ARCH** – Aortenbogen distal des Truncus brachiocephalicus
- DAO** – Aorta descendens auf Höhe der rechten Pulmonalarterie



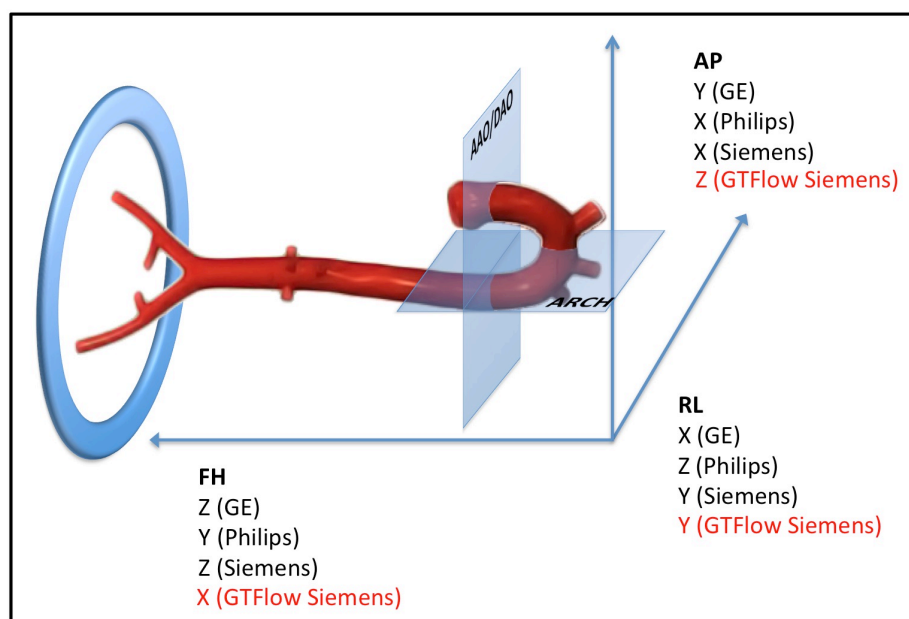
**Abb. 11. Anordnung der drei zu untersuchenden aortalen Querschnitte.**

Illustration Aorta mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard (Gaillard, 2008).

### 2.3.1.1 Anpassung Raumachsen (GTFlow)

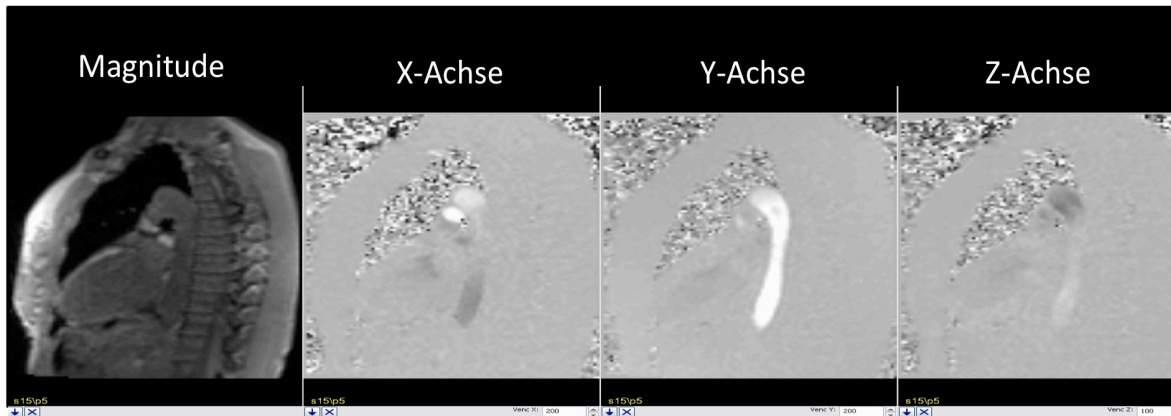
Weil gegenwärtig im Gegensatz zur klinisch-anatomischen Bezeichnung und entgegen der Ziele des DICOM-Standards (Digital Imaging and Communications in Medicine) keine einheitliche Nomenklatur der Raumachsen für die verschiedenen MRT-Systeme verwendet wird (Dyverfeldt et al., 2015), variiert die Bezeichnung der Raumachsen im MRT je nach Gerätehersteller. Zudem vollzog GTFlow beim Import der Siemens-basierten Datensätze automatisch einen weiteren, abweichenden Raumachsentausch (Abb. 12; rot markiert).

Aus diesem Grunde war für eine korrekte Auswertung und Vergleichbarkeit der WSS in den drei richtungskodierten Phasenkontrast-Datensätzen zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit eine manuelle Anpassung der Raumachsen essentieller Baustein der Auswertung. Dazu wurde der Importdialog von GTFlow genutzt, der den DICOM-Datensatz der 4D PC MRT getrennt in die Magnitude sowie die drei geschwindigkeitskodierten Phasenkontrast-Datensätze anzeigte. Es bestand hier die Möglichkeit, den drei Phasenkontrast-Datensätzen manuell eine Raumachse (x, y, z) zuzuordnen. Zum Ausgleich der herstellerspezifischen Unterschiede in der Raumachsenbezeichnung des jeweiligen MRT-Scanners (Abb. 12) wurden den externen Siemens-Datensätzen die Raumachsen analog zur Philipsnomenklatur zugeordnet (x=AP, y=FH, z=LR) (Abb. 13).



**Abb. 12. Anordnung und Benennung der Raumachsen im MRT-Scanner.**

Automatische Zuordnung der Raumachsen durch GTFlow bei Siemens-Datensätzen (rot). Illustration Aorta mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard (Gaillard, 2008).

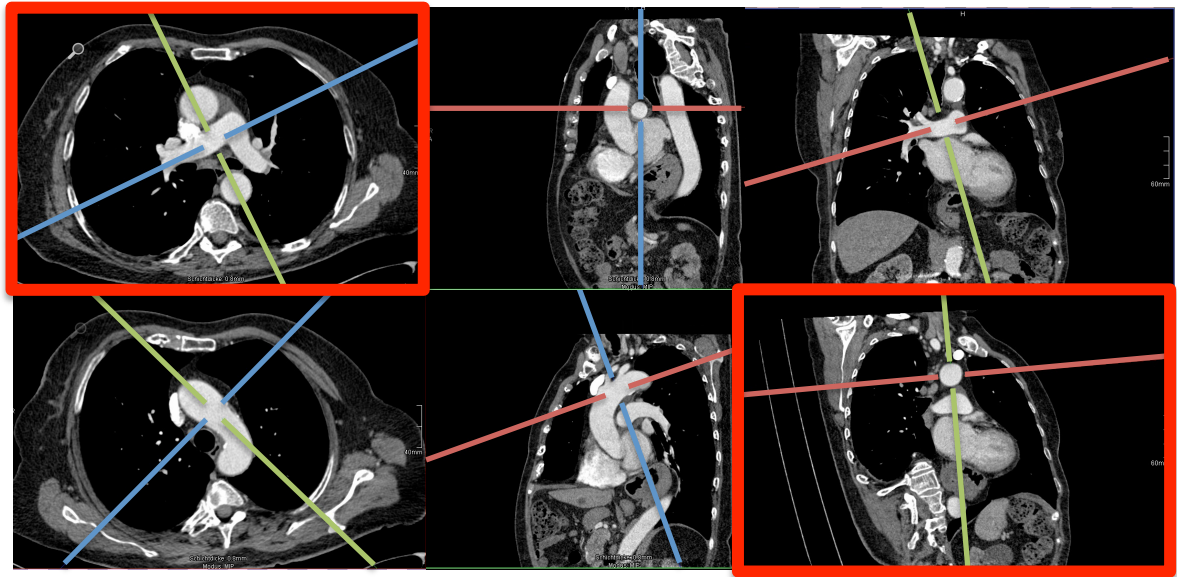


**Abb. 13. Manuelle Zuordnung der Raumachsen.**

Durchgeführt in GTFlow für alle Siemens-Datensätze (v.l.n.r.: Magnitude, X-Achse, Y-Achse, Z-Achse).

### 2.3.1.2 Erstellen der Auswerteschichten (GTFlow)

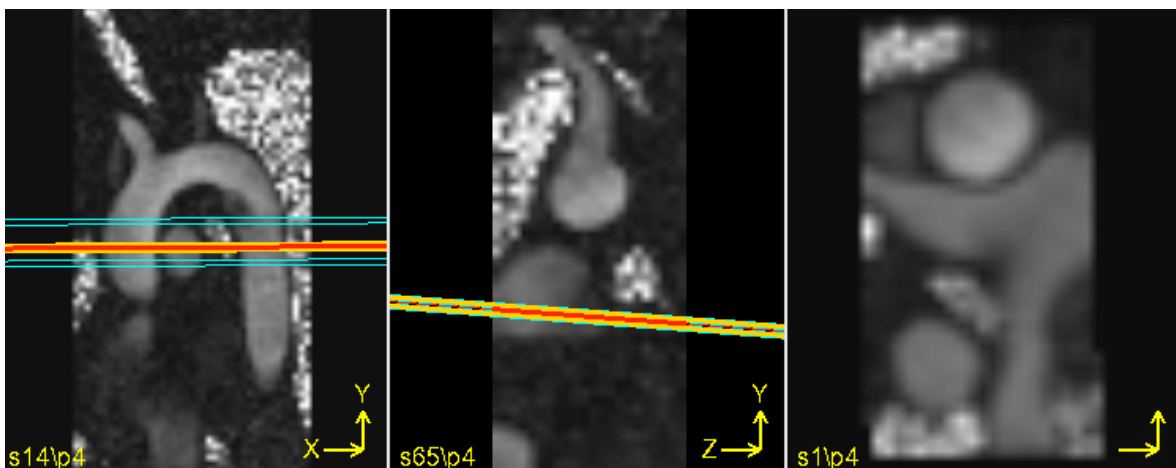
In beiden Softwaretools erfolgt die Auswertung der WSS in einer vom Benutzer frei wählbaren Auswerteschicht. Die grafische Eingabemaske von GTFlow erlaubt eine triplanare Navigation innerhalb des dreidimensionalen MRT-Datensatzes und auf diese Weise die Erstellung einschichtiger, zum Gefäßquerschnitt der Aorta orthogonal orientierter Auswerteschichten in einer in der klinischen Diagnostik üblichen Aufsicht, dargestellt am Beispiel einer thorakalen CT-Angiographie (rot eingerahmt: paratransversale Aufsicht von caudal und parakoronare Aufsicht von ventral) (Abb. 14). Da es manuell kaum möglich ist, in einem dreidimensionalen Datensatz exakt die gleiche Angulationsebene in zwei verschiedenen Programmen zu platzieren, wurden die einschichtigen, zeitlich aufgelösten Auswerteschichten in GTFlow erstellt, als sog. „stacks“ (engl. Stapel) exportiert und über das Konvertierungswerkzeug „ToFlowTool“ (MatLab-basiertes Konversionstool, freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Hr. Dr. G. Crelier) in das FlowTool zur dortigen Auswertung importiert.



**Abb. 14. Multiplanare Rekonstruktion einer thorakalen CT-Angiographie.**

Obere Reihe: Triplanare Navigation und paratransversaler Schnitt „AAO/DAO“ (oben links), Untere Reihe: Triplanare Navigation und parakoronarer Schnitt „ARCH“ (unten rechts).

Da der zu untersuchende Abschnitt der Aorta ascendens (AAO) und descendens (DAO) auf Höhe der rechten Pulmonalarterie im gesunden Probandenkollektiv einen nahezu parallelen Verlauf aufwies, wurde zur Vereinfachung eine zu beiden Gefäßquerschnitten möglichst orthogonal ausgerichtete Auswerteschicht in GTFlow erstellt, die beide Gefäßquerschnitte erfasst (AAO und DAO) (Abb. 15 rechts) und eine weitere vom Aortenbogen (ARCH) distal des Truncus brachiocephalicus (Abb. 15 Mitte).



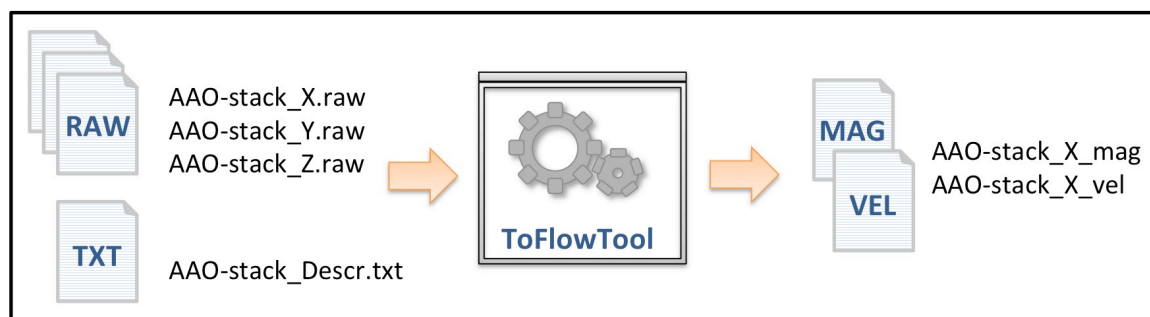
**Abb. 15. GTFlow: Triplanare Navigation im Magnitudenbild.**

Erstellung orthogonaler Auswerteschichten zum Gefäßquerschnitt der Aorta (links sagittal, Mitte koronar und rechts transversal).

Die zwei definierten Auswerteschichten der Aorta (AAO/DAO und ARCH) wurden für jeden Probanden einzeln manuell erstellt und für die weitere Bearbeitung mittels GTFLOW bzw. für den Transfer zum FlowTool gespeichert.

#### ToFlowTool

GTFLOW exportierte die erstellte Auswerteschicht in einem anderen Format (stack\_X.raw/stack\_Y.raw/stack\_Z.raw und eine deskriptive Textdatei), als es vom FlowTool (stack\_mag.mat/ stack\_vel.mat) für den Import erfordert wurde, sodass die Notwendigkeit bestand das speziell zu diesem Zwecke von den Entwicklern programmierte ToFlowTool, ein Konvertierungswerkzeug, zu verwenden (Abb. 16).



**Abb. 16. ToFlowTool: Schematische Datenkonvertierung.**

Überführung der im GTFLOW erstellten Auswerteschicht „stack“ mithilfe des ToFlowTool in das vom FlowTool akzeptierte Format.

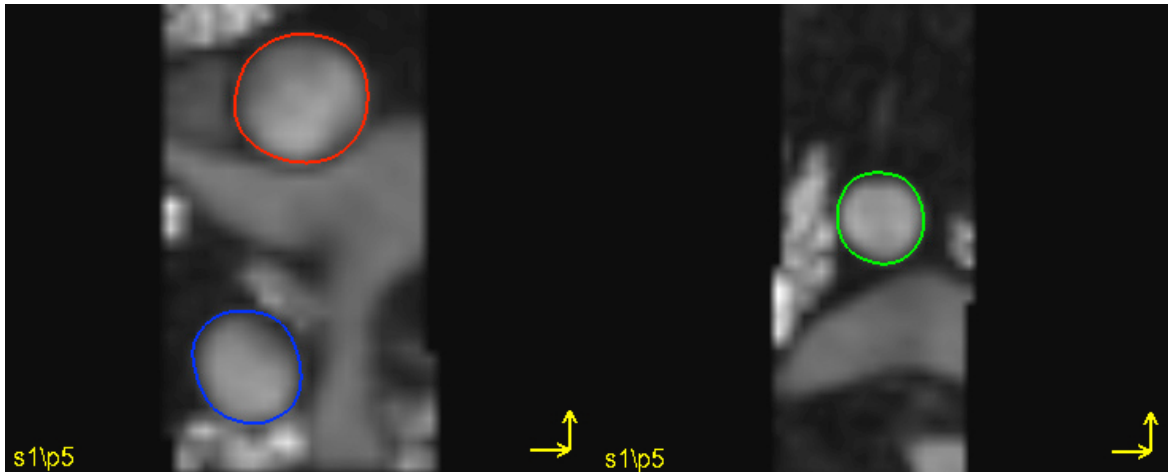
### 2.3.1.3 Segmentierung des Gefäßlumens

GTFLOW von Gyro Tools V. 2.0.2 32Bit

Die Segmentierung des Gefäßlumens erfolgte manuell in jedem der drei Gefäßquerschnitte und zu jeder Phase (Abb. 17). Für das vereinfachte Einzeichnen der Gefäßrundung wurde die Option „Basis-Splines“ gewählt, welche eine übliche mathematische Funktion zur computergestützten Beschreibung der Form geometrischer Objekte (Computer-Aided Geometric Design (CAGD)) darstellt (De Boor, 1993) und eine zügige Segmentierung der Gefäßzirkumferenz erlaubt.

Für die erste Segmentierung eines jeden Gefäßquerschnittes wurde visuell eine geeignete Phase der Systole gewählt, welche den deutlichsten Kontrast des Gefäßlumens aufwies. Weil im zeitlichen Verlauf, v.a. der Diastole, der Kontrast

des Gefäßlumens nur schwach abzugrenzen war und insbesondere in der nicht interpolierten Darstellung im FlowTool die Gefäßgrenzen nur schwer zu definieren waren (Abb. 18), wurde die erste segmentierte Kontur zunächst auf die übrigen Phasen/Zeitpunkte propagiert und in ihrer Position der pulsatischen Aortenschwungung, insbesondere im AAO angepasst, die Größe der segmentierten Fläche blieb dabei konstant.



**Abb. 17. Beispielhafte Segmentierung des Gefäßlumens in GTFLOW.**

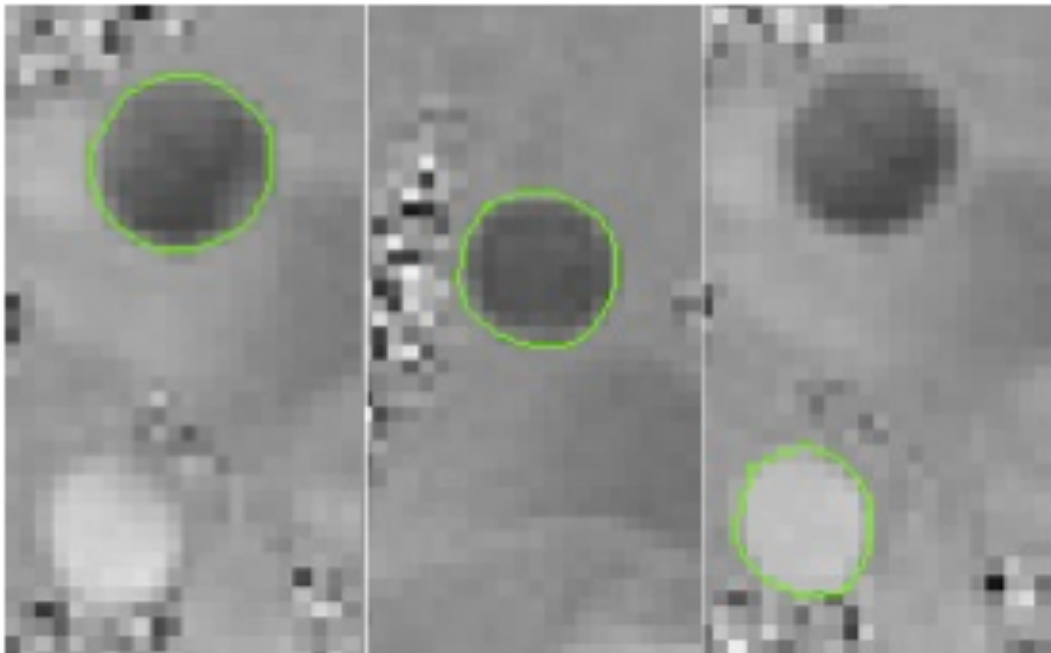
Zwei Auswerteschichten; links: AAO/DAO, rechts: ARCH  
(rot=AAO, blau=DAO und grün=ARCH).

Anhand des segmentierten Gefäßlumens berechnete GTFLOW Flussparameter und schätzte Gefäßwandparameter wie die WSS ab und gab die Werte in Form einer Tabelle aus. Nach der Auswertung wurde der Programmstatus in einer Sicherungsdatei gespeichert, welche jederzeit erneut aufgerufen werden konnte.

#### FlowTool V.2.0c

Das MatLab basierte FlowTool ist ein in zahlreichen Forschungsgruppen zur 4D Fluss MRT genutztes, bereits in diversen Publikationen beschriebenes Tool zur Berechnung fluss- und wandspezifischer Parameter (Stalder et al., 2008). Es war in der Lage, die in GTFLOW erstellten und vom ToFlowTool konvertierten Gefäßquerschnitte zu importieren und auszuwerten. Zu diesem Zwecke wurde, analog zur Verwendung von GTFLOW, das Gefäßlumen der drei definierten Gefäßquerschnitte (AAO, ARCH und DAO) mittels „Basis-Splines“ segmentiert, auf alle Phasen propagiert und in der Position angepasst (Abb. 18). Die Größe der

segmentierte Fläche blieb auch hier in der Schicht konstant. Anhand des segmentierten Gefäßlumens errechnete das FlowTool Flussparameter und schätzte Gefäßwandparameter wie die WSS ab und gab die Werte in Form einer Excel-Datei aus. Nach der Auswertung wurde der Programmstatus in einer Sicherungsdatei, welche jederzeit erneut aufgerufen werden konnte, gespeichert.

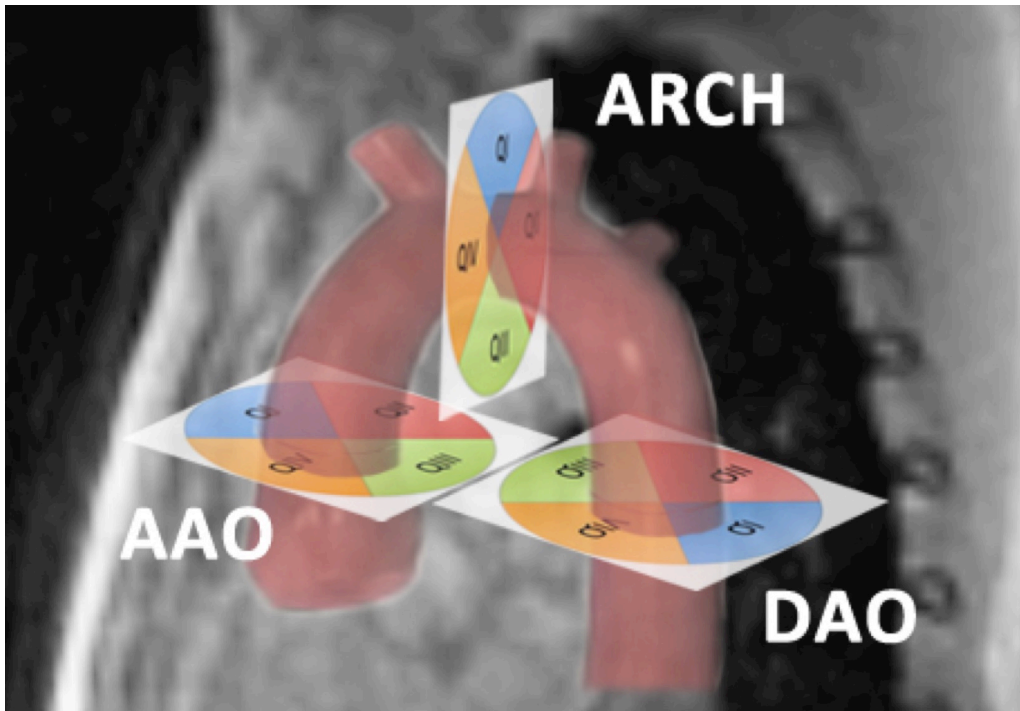


**Abb. 18. FlowTool: Beispielhafte Segmentierung des Gefäßlumens.**

Systolische Phase mit hohem Kontrast des Gefäßlumens (v.l.n.r. AAO, ARCH, DAO).

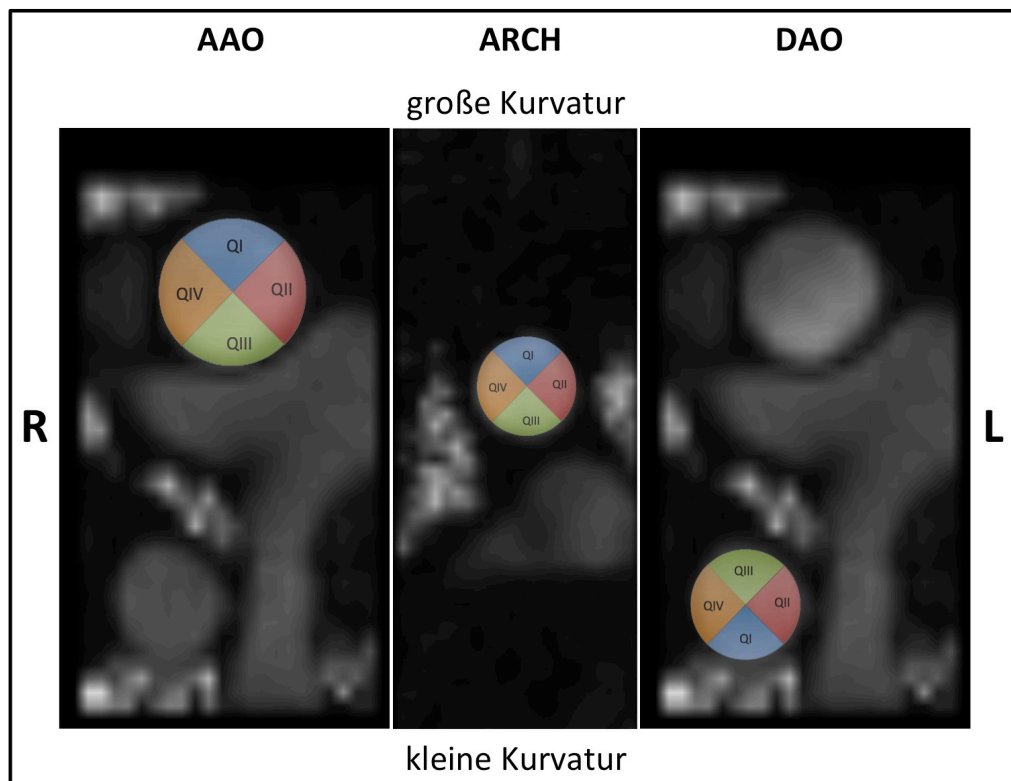
#### **2.3.1.4 Segmentanpassung und Quadrantenberechnung**

Zu begrifflichen Vereinheitlichung wurde festgelegt, die mit beiden Softwarelösungen ermittelten und über die Zeit gemittelten Werte der WSS wie folgt zu vergleichen: einerseits gemittelt über die jeweilige Schicht (AAO, ARCH, DAO) und andererseits mit Bezug auf vorhergehende Publikationen und antizipierte, regionale WSS-Unterschiede unterteilt in 4 Quadranten innerhalb des jeweiligen Gefäßquerschnittes (Bieging et al., 2011; Frydrychowicz, Stalder, et al., 2009b; Harloff et al., 2010; Markl et al., 2011; Wentzel et al., 2005). In der Anordnung der Quadranten entspricht QI der großen Krümmung der Aorta, QII der linken Körperseite, QIII der kleinen Krümmung der Aorta und QIV der rechten Körperseite (Abb. 19 und Abb. 20).



**Abb. 19. 3D Anordnung der Auswertungs-Quadranten in der Aorta.**

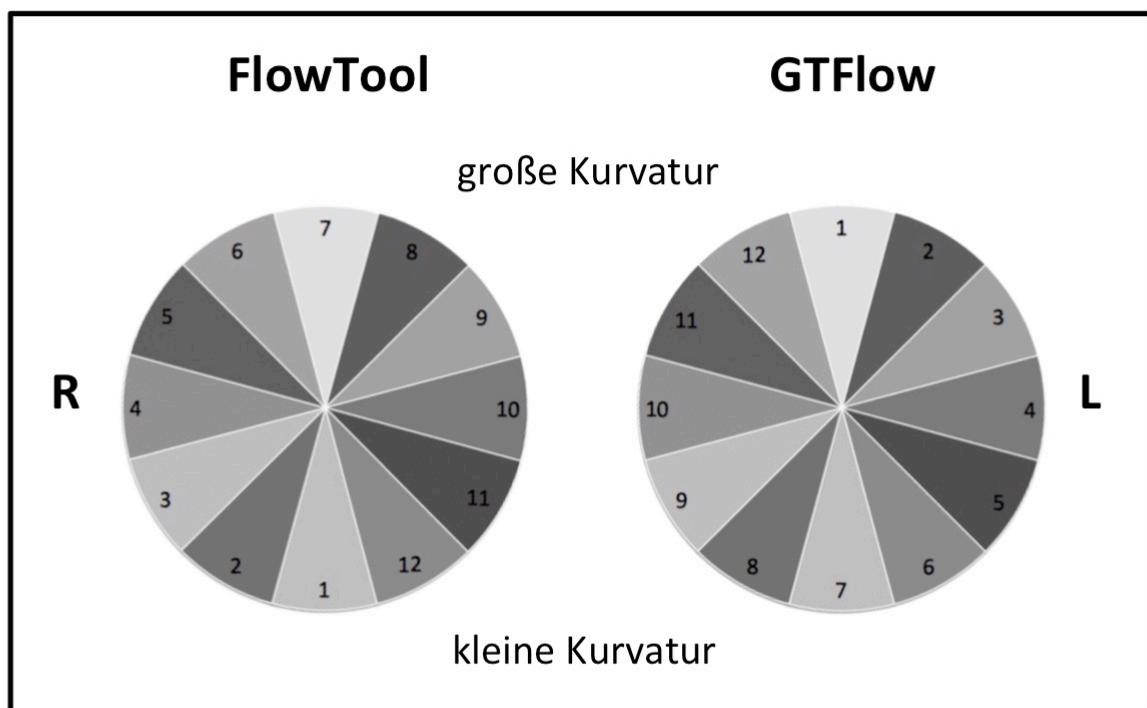
Symbolische Darstellung im Verlauf der Aorta thoracalis. Illustration Aorta mit freundlicher Genehmigung von Dr. Frank Gaillard (Gaillard, 2008).



**Abb. 20. Anordnung der Auswertungs-Quadranten in der Auswerteschicht.**

Darstellung in exakter Projektion auf die Gefäßquerschnitte.

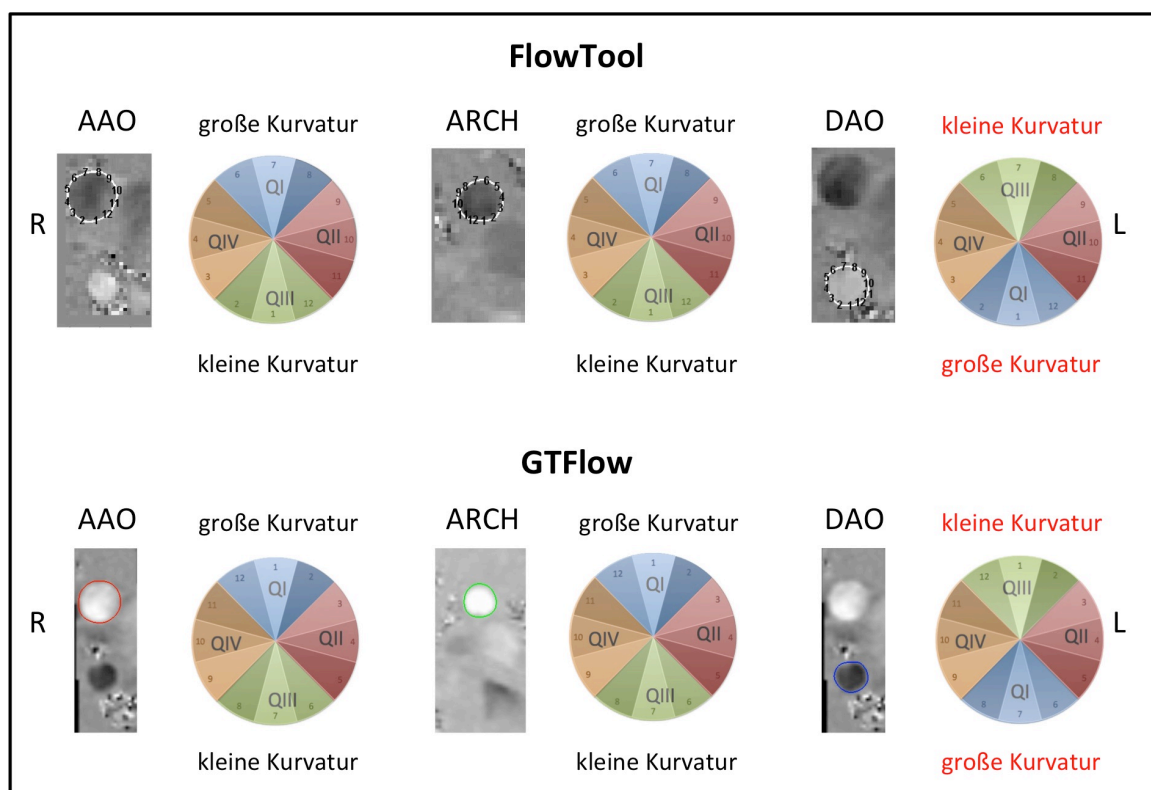
Beide Softwarelösungen führen eine segmental gemittelte Berechnung der WSS aus, dabei unterteilt das FlowTool den Gefäßquerschnitt in 12 Segmente, während GTFlow standardmäßig mit 8 Segmenten arbeitet aber eine manuelle Anpassung der Segmentanzahl erlaubt, wovon Gebrauch gemacht wurde um ebenfalls 12 Segmente zu definieren. Bei konstanter numerischer Anordnung der Segmente im Uhrzeigersinn legen beide Softwarelösungen den Startpunkt der Segmentanordnung (Segment 1) unterschiedlich fest. Im FlowTool liegt das Segment 1 bei 6 Uhr, während GTFlow den ersten per Mausklick definierten Punkt der Gefäßsegmentierung als Segment 1 festlegt. Dieser lag per definitionem bei allen mit GTFlow segmentierten Gefäßquerschnitten bei 12 Uhr (Abb. 21).



**Abb. 21. Segmentanordnung im Gefäßquerschnitt.**  
FlowTool (links), GTFlow (rechts).

Entsprechend der Segmentanordnung ergaben je nach Softwarelösung 3 andere Segmente einen der auswertungsrelevanten Quadranten für den Gefäßquerschnitt AAO und ARCH (Abb. 22 links und Mitte). Im Gefäßquerschnitt der deszendierenden Aorta (DAO) musste aufgrund der anatomisch bedingt anterior lokalisierten kleinen Kurvatur und posterior lokalisierten großen Kurvatur zur Deckungsgleichheit der Quadranten über die Schichten zusätzlich ein Tausch der Quadranten I und III erfolgen (Abb. 22 rechts).

Dieser Tausch musste im FlowTool manuell durchgeführt werden, während GTFlow auf nicht eindeutig definierter Höhe im Scheitelpunkt des Aortenbogens eine automatische anteroposteriore Spiegelung der Segmente vollzogen hat. Der inverse Bildeindruck des Gefäßlumens im Phasendifferenz-Bild zwischen GTFlow und dem FlowTool (Abb. 22) lag auch zwischen den Philips- und Siemensdatensätzen mit Ausnahme des ARCH vor und war auf eine mangelnde Konvention der Hersteller in Bezug auf die Farbkodierung der Flussrichtung (schwarz oder weiß / auf den Betrachter zu- oder vom Betrachter wegfließend) zurückzuführen (Dyverfeldt et al., 2015).



**Abb. 22. Segment- und Quadrantenanordnung beider Softwaretools.**

Dargestellt für das FlowTool (obere Reihe) und GTFlow (untere Reihe), jeweils mit dem Phasendifferenz-Bild des segmentierten Gefäßquerschnittes (v.l.n.r. für den Gefäßquerschnitt AAO, ARCH und DAO).

## 2.4 Softwarebasierte Datenauswertung

Von den 22 Datensätzen musste 1 Datensatz (Proband\_09 UKSH) bei fehlerhafter EKG-Synchronisierung verworfen werden.

## 2.4.1 Wandschubspannung

Die Ausgabe der abgeschätzten WSS-Werte erfolgte in beiden Softwarelösungen in Form einer Tabelle mit einem WSS-Wert zu jeder Phase, jeweils gemittelt über eines der 12 Segmente. Die Ergebnisse wurden in MS Excel für Mac Vers. 14.6.6 zusammengeführt und es erfolgte eine segmentbezogene sowie Schichtbezogene Mittelung über die Zeit, d.h. über alle zu dem jeweiligen Probanden akquirierten Phasen. Je drei Mediane wurden entsprechend der Segmentanpassung und unter Berücksichtigung der anteroposterioren Spiegelung im DAO (2.3.1.4) zu Quadranten pro Schicht gemittelt (Tab. 2).

Quadrant	AAO / ARCH	DAO	tool
I	Seg. 6+7+8	Seg. 1+2+12	FT
	Seg. 1+2+12	Seg. 1+2+12	GT
II	Seg. 9+10+11	Seg. 9+10+11	FT
	Seg. 3+4+5	Seg. 3+4+5	GT
III	Seg. 1+2+12	Seg. 6+7+8	FT
	Seg. 6+7+8	Seg. 6+7+8	GT
IV	Seg. 3+4+5	Seg. 3+4+5	FT
	Seg. 9+10+11	Seg. 9+10+11	GT

**Tab. 2. Umrechnung der Segmente in Quadranten.**

Sowohl Software-, als auch Schicht-bezogen. Manuell getauschte Quadranten I und III des DAO im FlowTool (rot). FlowTool (FT), GTFLOW (GT).

Die Auswertung der WSS erfolgte einerseits aus der Gesamtheit beider Kollektive (Siemens und Philips) sowohl Schicht- als auch Quadranten-bezogen. Andererseits gesondert für beide Kollektive und ebenfalls aufgelöst nach Schicht und Quadrant.

## 2.4.2 Viskosität und Dichte

Der Normalwert der Blutviskosität liegt bei 0,0035 Pa\*s (Tarnow, 2013). Die eingesetzten Softwaretools verwenden unterschiedliche Standardeinstellungen für die dynamische Viskosität (Vis) und die Dichte (Dens) von Blut, Viskosität [Pa\*s] GTFLOW 0,0035, FlowTool 0,0045 und Dichte [g/cm<sup>3</sup>] GTFLOW 1,0, FlowTool 1,06. Die Viskosität geht wesentlich in die WSS-Berechnung ein (1.1.1). Inwiefern die Softwaretools die Dichte in die Abschätzung der WSS einbeziehen, ist bei fehlender Einsicht in den softwareinternen Berechnungsalgorithmus unklar. Der

Einfluss beider Parameter auf die WSS wurde an einem zufällig gewählten Datensatz (Proband\_01 UKSH) mittels sechs zusätzlicher WSS-Abschätzungen überprüft. GTFlow erlaubt eine manuelle Anpassung der Dichte und nur im beschränkten Rahmen der Viskosität ohne die Einstellung zur Rundung von Nachkommastellen. Daher wurden neben der Standardeinstellung (Vis0 0,0035 [Pa\*s], Dens1 1,0 [g/cm<sup>3</sup>]), drei verschiedene Werte für die Viskosität (Vis1 0,0040 [Pa\*s], Vis3 0,0050 [Pa\*s] und Vis4 0,0070 [Pa\*s]) eingesetzt, dabei wurde Vis4 zur besseren Vergleichbarkeit bewusst als doppelter Wert von Vis0 gewählt. Es erfolgte jeweils die Kombination mit den zwei verschiedenen Werten der Dichte (Dens 1,0 [g/cm<sup>3</sup>] und Dens 1,06 [g/cm<sup>3</sup>]) (Tab. 3) und die Abschätzung der WSS mittels GTFlow.

Kombination Viskosität und Dichte	Viskosität [Pa*s]	Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]
Vis0, Dens1 = <b>Standard GTFlow</b>	0,0035	1
Vis1, Dens1	0,0040	1
Vis1, Dens2	0,0040	1,06
Vis3, Dens1	0,0050	1
Vis3, Dens2	0,0050	1,06
Vis4, Dens1	0,0070	1
Vis4, Dens2	0,0070	1,06

Tab. 3. Kombinationen Viskosität und Dichte

### 2.4.3 Korrekturfaktor

Die in GTFlow für die Abschätzung der WSS zugrunde gelegte Viskosität konnte nicht exakt auf den im FlowTool festgelegten Wert angepasst werden. Die Abschätzung der WSS erfolgte daher in beiden Softwaretools auf Basis der Grundeinstellungen (GTFlow Vis 0,0035 [Pa\*s], Dens 1,0 [g/cm<sup>3</sup>] und FlowTool Vis 0,0045 [Pa\*s], Dens 1,06 [g/cm<sup>3</sup>]). Es wurde der mathematische Zusammenhang zwischen der Viskosität und der WSS mittels Quotientenanalyse überprüft. Aus den abgeschätzten WSS-Werten für die drei Gefäßquerschnitte (AOO, ARCH und DAO) unter Verwendung der drei verschiedenen Werte der Viskosität (Vis1,3,4) (2.4.2) wurden jeweils Quotienten mit den WSS-Werten unter Verwendung der Standardviskosität berechnet. Die WSS und die zu ihrer Abschätzung verwendete Viskosität wurden graphisch gegenüber gestellt und ein Korrekturfaktor für die im FlowTool verwendete Viskosität von 0,0045 [Pa\*s] berechnet.

#### **2.4.4 Lokale Häufung der Unterschiede**

Es wurde angenommen, dass aufgrund der aortalen Krümmung sowie des helicalen Flussmusters innerhalb der Aorta (Malek und Alper, 1999), eine Häufung von Unterschieden in der Abschätzung der WSS durch ihre Lokalisation, Hinweise auf mögliche Fehlerquellen liefert. Um zu überprüfen, ob Unterschiede mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,05$ ) oder fehlender Korrelation ( $R < 0,4$ ) der Messpaare gehäuft in einer bestimmten Schicht oder einem Quadranten vorlagen, wurde eine vereinfachte Auszählung und graphische Gegenüberstellung durchgeführt. Die Anzahl der Fehler wurde einerseits Schicht-bezogen und andererseits Quadranten-bezogen, getrennt für die WSS-Werte auf Basis der Siemens- und Philips-Datensätze, sowie gemittelt auf Basis aller Datensätze in Form von Säulendiagrammen dargestellt.

#### **2.4.5 Intra- und Interobserver-Variabilität**

Mittels eines Zufallsgenerators wurden 6 Probanden am UKSH für den Intra- und Interobserver-Vergleich (Proband 3, 4, 5, 6, 13, 14) ausgewählt. Als zusätzlicher Anwender für den Interobserver-Vergleich wurde ein Doktorand der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des UKSH Lübeck eingesetzt, welcher über Kenntnisse in der Anwendung beider Softwarelösungen verfügt. Die initial erstellten Auswerteschichten (AAO/DAO und ARCH) wurden auch für den Intra- als auch Interobserver-Vergleich verwendet, die Segmentierung des Gefäßlumens wurde von beiden Anwendern in beiden Softwarelösungen manuell durchgeführt. Die Auswertung hinsichtlich der Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der WSS-Abschätzung wurde auf GTFlow fokussiert, da für das FlowTool bereits Daten vorliegen (Stalder et al., 2008).

#### **2.4.6 Radiusvergleich**

Um einen Marker der Segmentierungsqualität und Bezug zur Ortsauflösung der akquirierten Daten zu haben wurde über die segmentierte Fläche eine Radiusberechnung durchgeführt, da der Radius in die WSS Berechnung eingeht. Beide Softwaretools geben die drei segmentierten Gefäßquerschnitte (AAO, ARCH und DAO) als Flächen [ $\text{mm}^2$ ] aus. Da die segmentierten Konturen über alle Phasen/Zeitpunkte kopiert wurden und in ihrem Ausmaß nicht verändert wurden (2.3.1.3) bestand keine Notwendigkeit einer Mittelung über die Zeit. Die

Flächenformel für den Kreis wurde mathematisch nach dem Radius aufgelöst (Abb. 23). Unter Annahme, dass die zu untersuchenden Aortenquerschnitte vereinfacht einem idealen Kreis entsprechen, wurden die ermittelten Flächen in Radien umgerechnet. Die Ergebnisse wurden in MS Excel für Mac Vers. 14.6.6 zusammengeführt und verglichen.

$$A = \pi r^2 \Leftrightarrow r = \sqrt{\frac{A}{\pi}}$$

Abb. 23. Radiusberechnung aus Kreisflächenformel.

## 2.5 Statistische Analyse

Zur Studienplanung erfolgte ein Beratungsgespräch mit Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke R. König aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Beide Softwaretools geben die Werte der WSS-Magnitude für jedes der 12 Segmente einer Schicht zu jeder zeitlichen Phase (je nach Proband zwischen 16-25) an. Für die segmentale Mittelung der WSS-Werte über die Zeit wurde der Median verwendet um grobe, in erster Linie artifizielle Ausreißer zu eliminieren. Für die daraufhin folgende Mittelung der segmentalen Einzelwerte der WSS über die Schicht bzw. die Quadranten wurde der Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse der WSS und der Radien, welche analog 2.4.6 berechnet wurden, wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Range) angegeben. Gleiches galt auch für den Intra-/Interobserver-Vergleich.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte über den Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test. Nach Ablehnung der Normalverteilung wurden als nichtparametrische Verfahren zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben der Wilcoxon-Test und zur Überprüfung der Abhängigkeit beider Variablen die Rangkorrelation mittels Spearman's Rho, im weiteren Verlauf als R bezeichnet, durchgeführt. Ein p-Wert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant akzeptiert; ein  $R \geq 0,7$  beschreibt eine hohe,  $0,4 \leq R < 0,7$  eine mittlere und  $R < 0,4$  keine Korrelation. In wenigen Variablenpaaren auf Quadratenebene, die einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) bei hoher Korrelation ( $R \geq 0,7$ ) aufwiesen, wurde

zur weiteren Überprüfung der Korrelation eine lineare Regression durchgeführt. Ein hohes angepasstes  $R^2$  ( $aR^2 \geq 0,8$ ) bestätigte trotz des signifikanten Unterschiedes eine hohe Korrelation.

Neben den genannten Tests wurden die Daten aufgrund des fehlenden Referenzstandards mittels Bland-Altman-Vergleich (BA, stets angegeben als durchschnittliche Differenz der Messpaare  $\pm 1,96sd$ ) zur besseren numerischen und grafischen Vergleichbarkeit aufgearbeitet.

Zwischen beiden Softwaretools wurde so die Schicht- und Quadranten-bezogene WSS-Magnitude sowie die Radien der Gefäßquerschnitte verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Einfluss Viskosität und Dichte auf die WSS

Beide Softwaretools verwenden in ihren Grundparametern gering differente Werte für die Viskosität. Um den Einfluss dieser Abweichung auf die WSS zu überprüfen, erfolgte an einem zufällig ausgewählten Datensatz des Probandenkollektivs am UKSH die Bestimmung der WSS in GTFLOW für sechs verschiedene Konstellationen der oben genannten Parameter gemäß Tab. 3. Die Änderung der Dichte zeigte in der Schicht-bezogenen Analyse (AAO, ARCH, DAO) keinen erfassbaren Einfluss auf die WSS (0).

	Viskosität [Pa*s]	Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	AAO	ARCH	DAO
Vis1, Dens1	0,0040	1	<b>0,0618</b>	<b>0,0583</b>	<b>0,1482</b>
Vis1, Dens2	0,0040	1,06	0,0618	0,0583	0,1482
Vis3, Dens1	0,0050	1	<b>0,0772</b>	<b>0,0729</b>	<b>0,1852</b>
Vis3, Dens2	0,0050	1,06	0,0772	0,0729	0,1852
Vis4, Dens1	0,0070	1	<b>0,1081</b>	<b>0,1020</b>	<b>0,2593</b>
Vis4, Dens2	0,0070	1,06	0,1081	0,1020	0,2593

Tab. 4. Einfluss der Viskosität und Dichte auf die WSS.

Die Änderung der Viskosität hingegen führte zu einer relevanten Änderung der Schicht-bezogenen WSS (0, fett). Für eine Vergleichbarkeit der WSS mussten beide Softwaretools die gleichen Werte der Viskosität verwenden. Nur GTFLOW erlaubte eine manuelle Anpassung der zur Abschätzung der WSS verwendeten Viskosität, doch lediglich in Schritten von 0,0010 Pa\*s, beginnend bei 0,0010 Pa\*s. Eine direkte Eingabe der Viskosität in GTFLOW analog dem FlowTool mit dem Wert von 0,0045 Pa\*s war technisch nicht möglich.

#### 3.2 Korrekturfaktor

Es wurden drei Quotienten (Tab. 5, unten) (Vis1/Vis0, Vis3/Vis0 und Vis4/Vis0) aus den unter Anpassung der Viskosität ermittelten WSS-Werten (Tab. 5, fett) berechnet. Die Quotienten ( $Q_{\text{Schicht}(x)}$ ) waren im AAO, ARCH und DAO jeweils gleich und ergaben ein Vielfaches (x) von 0,143, während die zugehörige Viskosität jeweils das entsprechende Vielfache (x) von 0,0005 ergab (Tab. 5, oben).

	Viskosität [Pa*s]	x = Vis(x)/0,0005	AAO	ARCH	DAO
Vis0	0,0035 = Standard GTFLOW	7	<b>0,0541</b>	<b>0,0510</b>	<b>0,1296</b>
Vis1	0,0040	8	<b>0,0618</b>	<b>0,0583</b>	<b>0,1482</b>
Vis2	<b>0,0045 = Korrektur GTFLOW</b>	<b>9</b>	<b>0,0695</b>	<b>0,0656</b>	<b>0,1667</b>
Vis3	0,0050	10	<b>0,0772</b>	<b>0,0729</b>	<b>0,1852</b>
Vis4	0,0070	14	<b>0,1081</b>	<b>0,1020</b>	<b>0,2593</b>
$Q_{AAO(8,9,10,14)} = AAO_{(Vis1,2,3,4)} / AAO_{(Vis0)}$		$Q_{ARCH(8,9,10,14)} = ARCH_{(Vis1,2,3,4)} / ARCH_{(Vis0)}$		$Q_{DAO(8,9,10,14)} = DAO_{(Vis1,2,3,4)} / DAO_{(Vis0)}$	
1,1429		1,1429		1,1429	
<b>1,2857</b>		<b>1,2857</b>		<b>1,2857</b>	
1,4286		1,4286		1,4286	
2,0000		2,0000		2,0000	
			$F_{0,0005} = (Q_{(8,9,10,14)})/x$		
			0,142861547		
			<b>0,142861547</b>		
			0,142861547		
			0,142858061		

**Tab. 5. Ermittlung des Viskosität adaptierten Korrekturfaktors.**

In GTFLOW erhobene Werte der WSS mit unterschiedlicher Viskosität (fett) und unter Annahme eines linearen Zusammenhangs mit einem Korrekturfaktor von 1,29 (rot) errechnete Werte der WSS für die Viskosität 0,0045 Pa\*s (fett rot).

Der lineare Zusammenhang zwischen der WSS und der Viskosität wurde bestätigt (Abb. 24). Die Zunahme der Viskosität um  $0,0005 \text{ g/cm}^3$  wies eine proportionale Zunahme der WSS um den Faktor  $F_{0,0005} = 0,143$  (Tab. 5). Daraus ergab sich die folgende Gleichung, welche nach dem Quotienten  $Q_{(x)}$  mathematisch umgestellt werden konnte:

$$F_{0,0005} = Q_{(x)}/x \quad \Leftrightarrow \quad Q_{(x)} = F_{0,0005} * x$$

Für den gesuchten Quotienten aus Vis2/Vis0 war  $x=9$  (Tab. 5) und es ergab sich somit die folgende Berechnung:

$$Q_{(9)} = 0,1429 * 9 = 1,29$$

Für die Anpassung der in GTFLOW unter Verwendung der Standardeinstellungen für Viskosität und Dichte erhobenen WSS-Werte an die im FlowTool verwendete Standardviskosität (0,0045 [Pa\*s]) gilt der Quotient  $Q_{(9)}$  als Korrekturfaktor mit einem Wert von 1,29 (Tab. 5, unten rot). Die Abschätzung der WSS-Werte in GTFLOW erfolgte unter Verwendung der Standardeinstellungen für Viskosität und Dichte. Der Korrekturfaktor wurde nachträglich auf alle mittels GTFLOW abgeschätzten WSS-Werte angewandt (exemplarisch Tab. 5, oben rot) und stellte so eine Vergleichbarkeit für die statistische Aufarbeitung her.

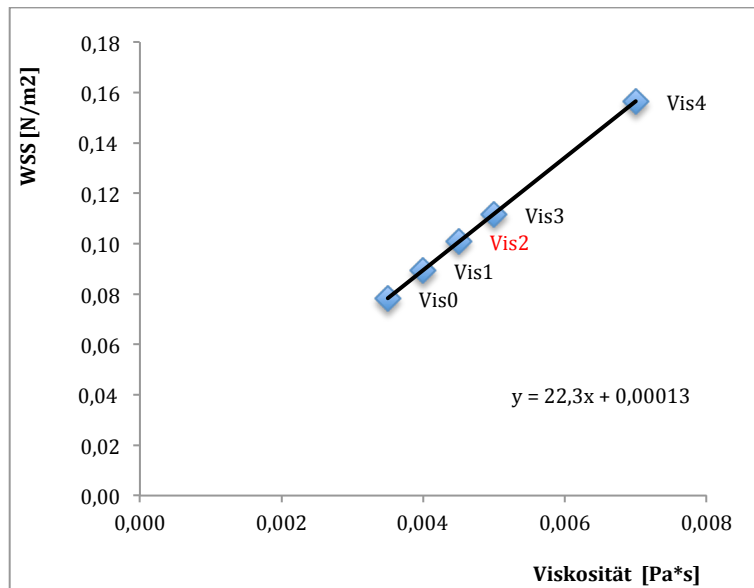


Abb. 24. Linearer Zusammenhang zwischen WSS und Viskosität

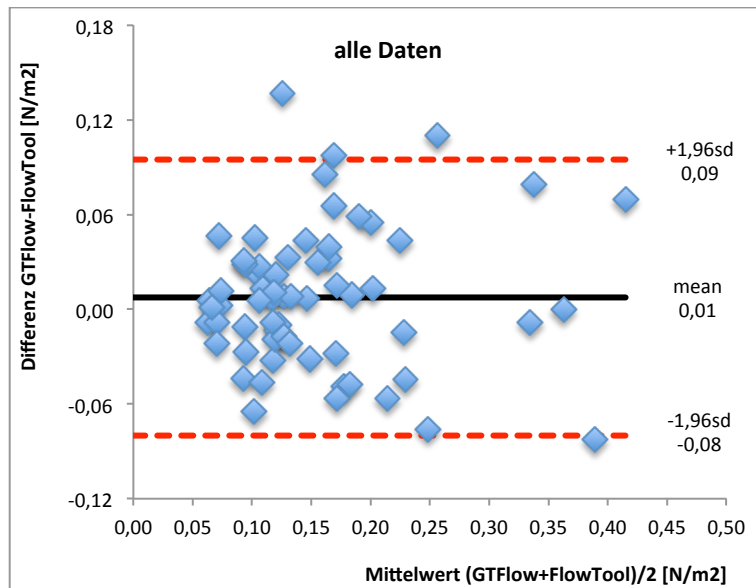
### 3.3 WSS Schicht-bezogene Analyse

In der Schicht-bezogenen WSS-Analyse aller Daten beider MRT-Scanner wiesen die mit GTFlow und dem FlowTool abgeschätzten WSS-Werte geringe Unterschiede auf, die keine statistische Signifikanz aufwiesen ( $p \geq 0,05$ ), wobei der p-Wert im ARCH mit 0,05 grenzwertig war (Tab. 6). In allen drei Schichten wiesen die WSS-Werte eine mittlere Korrelation ( $0,4 < R < 0,7$ ) (Tab. 6) auf. Der Bland-Altman-Vergleich zeigte in der Analyse aller Daten beider MRT-Scanner (Philips und Siemens) gemittelt über alle drei Schichten eine marginale Überschätzung der mittleren WSS-Magnitude durch GTFlow [ $\text{N/m}^2$ ]  $0,01 \pm 0,09$  (Abb. 25), welche sich in der Schicht-bezogenen Analyse bestätigte:  $0,00 \pm 0,06$  (AAO),  $0,01 \pm 0,08$  (ARCH),  $0,01 \pm 0,12$  (DAO) (Tab. 6).

WSS [ $\text{N/m}^2$ ] GESAMT						
Schicht	tool	MW	SD	p-Wert	R	BA
AAO	GT	0,13	0,05	0,67	0,55	$0,00 \pm 0,06$
	FT	0,13	0,06			
ARCH	GT	0,12	0,06	0,05	0,47	$0,01 \pm 0,08$
	FT	0,11	0,06			
DAO	GT	0,23	0,14	0,18	0,64	$0,01 \pm 0,12$
	FT	0,22	0,15			

Tab. 6. Schicht-bezogene WSS Analyse aller Daten.

(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)



**Abb. 25. Bland-Altman-Vergleich GT und FT aller Daten.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler  $- 1,96sd$ , mittlerer Fehler  $+ 1,96sd$ ) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

### 3.4 WSS Quadranten-bezogene Analyse

In der Quadranten-bezogenen Analyse aller Daten beider MRT-Scanner wiesen die mit GTFlow und dem FlowTool abgeschätzten WSS-Werte in 6 der ermittelten 12 Quadranten (4 Quadranten pro Schicht) geringe, nicht statistisch signifikante Unterschiede auf ( $p \geq 0,05$ ) und eine mittlere Korrelation ( $0,4 < R < 0,7$ ) in (Tab. 7) als hellgrüne Schattierung hervorgehoben. Es zeigte sich eine Zunahme der Unterschiede sowie statistische Signifikanz von AAO (1 Quadrant) über ARCH (2 Quadranten) nach DAO (3 Quadranten) sowie Quadranten-bezogen im Quadrant I und III in (Tab. 7) als Fettdruck hervorgehoben. Der Bland-Altman-Vergleich zeigte überwiegend eine geringe Überschätzung der mittleren WSS-Magnitude durch GTFlow. Geringe Unterschätzung lag lediglich im Quadrant I (AAO und DAO) sowie Quadrant IV (AAO und ARCH) vor, dargestellt als negativer Wert der durchschnittlichen Differenz in (Tab. 7). Die vier Quadranten-bezogenen, jeweils über die drei Schichten zusammengefassten Bland-Altman-Diagramme zeigten bei höheren Mittelwerten der WSS-Magnitude in allen Quadranten eine zunehmende Streuung der Messpaare auf (siehe Abschnitt Diagramme Abb. 34, Abb. 35, Abb. 36, Abb. 37).

WSS [N/m <sup>2</sup> ] GESAMT												
	AAO			R / p-Wert	ARCH			R / p-Wert	DAO			R (aR <sup>2</sup> ) / p-Wert
	tool	MW	SD	BA	tool	MW	SD	BA	tool	MW	SD	BA
QI	GT	0,14	0,06	0,45 / 0,26	GT	0,12	0,05	0,40 / <b>0,02</b>	GT	0,27	0,12	0,56 / <b>0,02</b>
	FT	0,15	0,07	-0,02 ± 0,10	FT	0,09	0,03	0,03 ± 0,08	FT	0,37	0,20	-0,10 ± 0,33
QII	GT	0,10	0,04	0,65 / 0,29	GT	0,12	0,07	0,59 / 0,54	GT	0,29	0,17	aR <sup>2</sup> 0,51 / <b>0,01</b>
	FT	0,09	0,03	0,01 ± 0,06	FT	0,12	0,06	0,00 ± 0,11	FT	0,21	0,12	0,08 ± 0,23
QIII	GT	0,13	0,10	0,51 / <b>0,01</b>	GT	0,13	0,06	0,58 / <b>0,00</b>	GT	0,20	0,11	0,48 / <b>0,02</b>
	FT	0,11	0,04	0,03 ± 0,08	FT	0,10	0,06	0,03 ± 0,09	FT	0,14	0,06	0,06 ± 0,20
QIV	GT	0,13	0,06	0,53 / 0,09	GT	0,12	0,05	0,46 / 0,45	GT	0,16	0,08	0,60 / 0,66
	FT	0,25	0,09	-0,02 ± 0,10	FT	0,13	0,06	-0,01 ± 0,13	FT	0,15	0,06	0,01 ± 0,15

**Tab. 7. Quadranten-bezogene WSS Analyse aller Daten.**

Wertepaare mit abgrenzbaren Unterschieden, die im Falle von Unterschieden mit statistischer Signifikanz fettgedruckt und ohne statistische Signifikanz und mit mittlerer Korrelation grün schattiert wurden. (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich).

### 3.5 WSS Hersteller-bezogene Analyse

Die Hersteller-bezogene Analyse erfolgte analog der unter 3.3 und 3.4 beschriebenen Auswertung aller Daten (Siemens und Philips) sowohl Schicht- als auch Quadranten-bezogen, jeweils für 4D-PC-Sequenzen, welche auf dem MRT-Scanner des Herstellers Philips oder Siemens akquiriert wurden. Von den externen Siemens-Datensätzen standen nur sieben zur Verfügung, sodass nach Ausschluss eines fehlerhaften Philips-Datensatzes auf eine asymmetrische Verteilung der Kollektive mit  $n_{\text{Siemens}}=7$  und  $n_{\text{Philips}}=14$  hinzuweisen ist (Tab. 1).

In der Schicht-bezogenen Analyse der Philips-Datensätze wiesen die mit GTFlow und dem FlowTool abgeschätzten WSS-Werte in allen drei Schichten keine oder sehr kleine Unterschiede ohne statistisches signifikantes Niveau auf; es lag eine mittlere (AAO und ARCH) bis hohe (DAO) Korrelation vor (Tab. 8).

Auf Basis der Siemens-Datensätze hingegen wiesen die mit beiden Softwaretools erhobenen und über die Schicht gemittelten WSS-Werte deutlichere Unterschiede mit höheren, durch GTFlow ermittelten Werten in 2 Schichten (ARCH und DAO) auf, die statistische Signifikanz aufwiesen (Tab. 9) als Fettdruck hervorgehoben. Alle drei Schichten zeigten zudem keine Korrelation (Tab. 9).

WSS [N/m <sup>2</sup> ] PHILIPS						
Schicht	tool	MW	SD	p-Wert	R	BA
AAO	GT	0,12	0,05	0,98	0,60	0,00 ± 0,06
	FT	0,12	0,06			
ARCH	GT	0,12	0,05	0,41	0,67	0,00 ± 0,05
	FT	0,12	0,05			
DAO	GT	0,24	0,15	0,83	0,72	-0,01 ± 0,10
	FT	0,25	0,04			

**Tab. 8. Schicht-bezogene WSS Analyse der Philips Daten.**

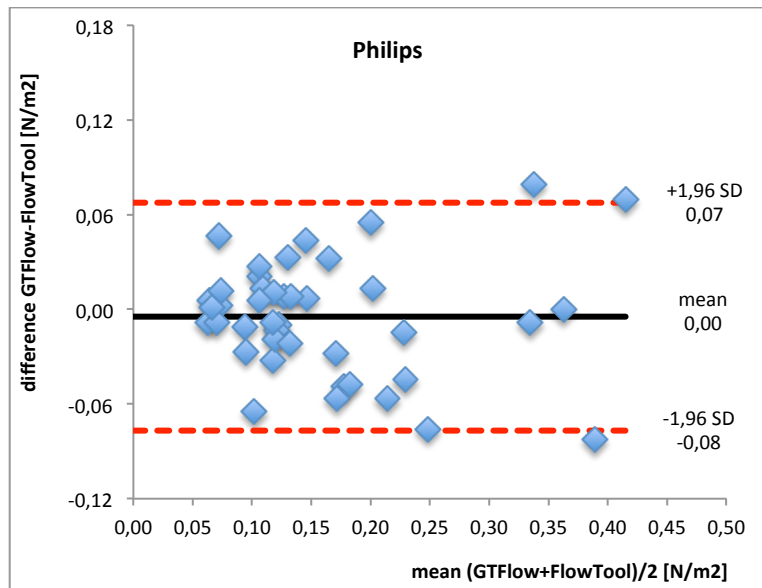
(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)

WSS [N/m <sup>2</sup> ] SIEMENS						
Schicht	tool	MW	SD	p-Wert	R	BA
AAO	GT	0,15	0,06	0,45	0,34	0,01 ± 0,07
	FT	0,14	0,05			
ARCH	GT	0,13	0,06	<b>0,02</b>	0,15	0,03 ± 0,10
	FT	0,10	0,05			
DAO	GT	0,21	0,09	<b>0,00</b>	0,33	0,06 ± 0,01
	FT	0,15	0,05			

**Tab. 9. Schicht-bezogene WSS Analyse der Siemens Daten.**

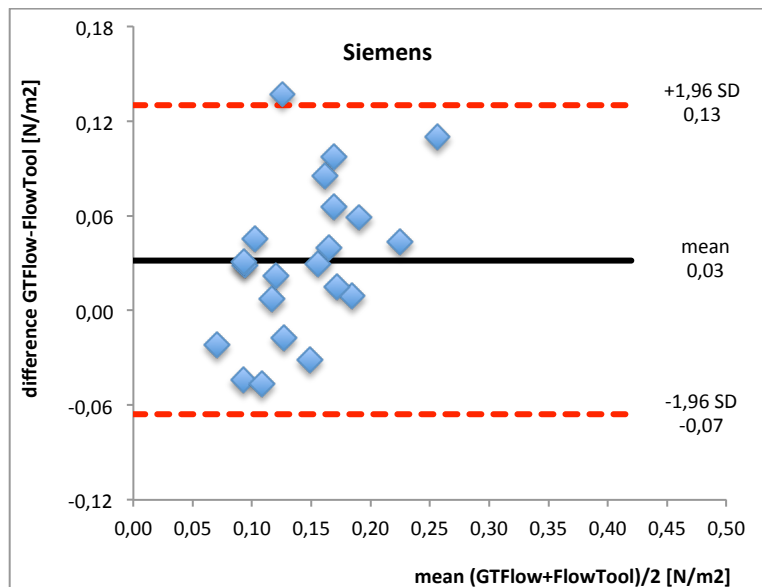
(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)

Der Bland-Altman-Vergleich zeigte auf Basis der Philips-Datensätze eine etwas geringere, bei höheren Mittelwerten zunehmende und um die mittlere Differenz von 0 verteilte Streuung (0,00±0,07) (Abb. 26) als bei den Siemensdatensätzen (0,03±0,1). Anhand der Siemensdatensätze zeichnete sich zudem eine geringe Überschätzung der WSS durch GTFlow ab (Abb. 26 und Abb. 27).



**Abb. 26. BA-Diagramm der Philips-Datensätze über alle Schichten.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler – 1,96sd, mittlerer Fehler + 1,96sd) mit rot gestrichelter Linie angegeben.



**Abb. 27. BA-Diagramm der Siemens-Datensätze über alle Schichten.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler – 1,96sd, mittlerer Fehler + 1,96sd) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

In der Quadranten-bezogenen Analyse der Philips-Datensätze wiesen die mit GTFlow und dem FlowTool abgeschätzten WSS-Werte in 9 der 12 Quadranten keine bis geringe, statistisch nicht signifikante Unterschied auf ( $p \geq 0,05$ ) und eine mittlere ( $0,4 < R < 0,7$ ) (6 Quadranten) bis hohe ( $R \geq 0,7$ ) (3 Quadranten) Korrelation (Tab. 10) als hellgrüne und dunkelgrüne Schattierung hervorgehoben. Es zeigte sich eine Zunahme der Unterschiede sowie statistische Signifikanz im DAO (2 Quadranten) und AAO (1 Quadrant) sowie Quadranten-bezogen im Quadrant I, II und III (Tab. 10) als Fettdruck hervorgehoben. In allen vier Quadranten des ARCH lagen keine oder sehr kleine Unterschiede ohne statistisch signifikantes Niveau vor.

Auf Basis der Siemens-Datensätze wiesen die mit beiden Softwaretools erhobenen WSS-Werte in 4 der 12 Quadranten keine bis geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede auf ( $p \geq 0,05$ ) und eine mittlere Korrelation ( $0,4 < R < 0,7$ ) (Tab. 11) als grüne Schattierung hervorgehoben. Von den übrigen 8 Quadranten wiesen 3 geringe bis mäßige Unterschiede sowie statistische Signifikanz auf (ARCH QI und II, DAO QIII) (Tab. 11) als Fettdruck hervorgehoben. Weitere 5 Quadranten wiesen zwar nur geringe Unterschiede ohne statistisch signifikantes Niveau auf, aber keine Korrelation ( $R \leq 0,14$ ) (AAO QI und III, ARCH QII und QIV, DAO QII) (Tab. 11) als Fettdruck unterstrichen hervorgehoben. Im DAO QII lag eine negative Korrelation ( $R = -0,04$ ) vor (Tab. 11).

WSS [N/m <sup>2</sup> ] PHILIPS															
¼	AAO			R (aR <sup>2</sup> ) / p-Wert		ARCH			R / p-Wert		DAO		R (aR <sup>2</sup> ) / p-Wert		
	tool	MW	SD	BA		tool	MW	SD	BA		tool	MW	SD	BA	
QI	GT	0,13	0,07	0,60 / 0,47		GT	0,11	0,05	0,45 / 0,16		GT	0,31	0,13	0,38 / <b>0,02</b>	
	FT	0,15	0,09	-0,01 ± 0,10		FT	0,09	0,04	0,02 ± 0,08		FT	0,46	0,19	-0,15 ± 0,35	
QII	GT	0,09	0,03	0,60 / 0,59		GT	0,12	0,07	0,85 / 0,78		GT	0,31	0,20	aR <sup>2</sup> 0,54 / <b>0,02</b>	
	FT	0,08	0,03	0,00 ± 0,05		FT	0,11	0,06	0,00 ± 0,09		FT	0,23	0,14	0,08 ± 0,26	
QIII	GT	0,12	0,04	aR <sup>2</sup> 0,48 / <b>0,02</b>		GT	0,12	0,05	0,86 / 0,11		GT	0,20	0,13	0,62 / 0,22	
	FT	0,10	0,04	0,02 ± 0,06		FT	0,11	0,06	0,01 ± 0,05		FT	0,16	0,07	0,04 ± 0,23	
QIV	GT	0,12	0,05	0,51 / 0,08		GT	0,12	0,05	0,63 / 0,36		GT	0,14	0,06	0,72 / 0,51	
	FT	0,14	0,05	-0,03 ± 0,11		FT	0,14	0,07	-0,03 ± 0,10		FT	0,16	0,06	-0,01 ± 0,12	

**Tab. 10. Quadranten-bezogene WSS Analyse der Philips Daten.**

Wertepaare mit allseits abgrenzbaren Unterschieden, die im Falle von Unterschieden mit statistischer Signifikanz fettgedruckt und ohne statistische Signifikanz und mit mittlerer Korrelation hellgrün, bei hoher Korrelation dunkelgrün schattiert wurden. (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich).

WSS [N/m <sup>2</sup> ] SIEMENS												
¼	AAO			R / p-Wert	ARCH			R (aR2) / p-Wert	DAO			R / p-Wert
	tool	MW	SD	BA	tool	MW	SD	BA	tool	MW	SD	BA
QI	GT	0,14	0,06	<b>0,07</b> / 0,40	GT	0,13	0,03	0,43 / <b>0,04</b>	GT	0,20	0,09	0,61 / 0,87
	FT	0,16	0,03	-0,02 ± 0,10	FT	0,08	0,01	0,05 ± 0,07	FT	0,19	0,05	0,00 ± 0,12
QII	GT	0,12	0,06	0,64 / 0,31	GT	0,12	0,06	<b>0,14</b> / 0,61	GT	0,24	0,08	<b>-0,04</b> / 0,06
	FT	0,10	0,04	0,02 ± 0,09	FT	0,13	0,07	-0,01 ± 0,15	FT	0,17	0,04	0,07 ± 0,18
QIII	GT	0,16	0,04	<b>0,04</b> / 0,13	GT	0,14	0,07	aR2 0,33 / <b>0,02</b>	GT	0,20	0,07	0,36 / <b>0,02</b>
	FT	0,12	0,04	0,04 ± 0,11	FT	0,08	0,06	0,06 ± 0,11	FT	0,10	0,03	0,10 ± 0,12
QIV	GT	0,17	0,07	0,50 / 0,74	GT	0,12	0,07	<b>0,13</b> / 1,0	GT	0,20	0,11	0,43 / 0,18
	FT	0,18	0,05	-0,01 ± 0,09	FT	0,09	0,04	0,02 ± 0,15	FT	0,15	0,05	0,05 ± 0,18

**Tab. 11. Quadranten-bezogene WSS Analyse der Siemens Daten.**

Wertepaare mit allseits abgrenzbaren Unterschieden, die im Falle von Unterschieden mit statistischer Signifikanz fett gedruckt und ohne statistische Signifikanz und mit mittlerer Korrelation hellgrün schattiert wurden. Unterschiede ohne statistische Signifikanz, aber mit fehlender Korrelation wurden fett und unterstrichen markiert. (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich).

Im Bland-Altman-Vergleich zeigte sich in der Philips-basierten Auswertung eine geringe Unterschätzung der WSS-Magnitude durch GTFlow in QI und QIV mit höchster Ausprägung und größter Streubreite im DAO QI (-0,15 ± 0,35) (Tab. 10). In der Siemens-basierten Auswertung lag hingegen überwiegend eine geringe Überschätzung der WSS-Magnitude durch GTFlow vor mit Ausnahme von AAO QI und IV sowie ARCH QII, welche eine marginale Unterschätzung aufwiesen (Tab. 11).

### 3.6 Lokale Häufung der Unterschiede

Um eine lokale Häufung relevanter Unterschiede in der Abschätzung der WSS-Werte zwischen beiden Softwaretools zu überprüfen wurde eine Schicht- und Quadranten-bezogene Auszählung mit graphischer Gegenüberstellung durchgeführt.

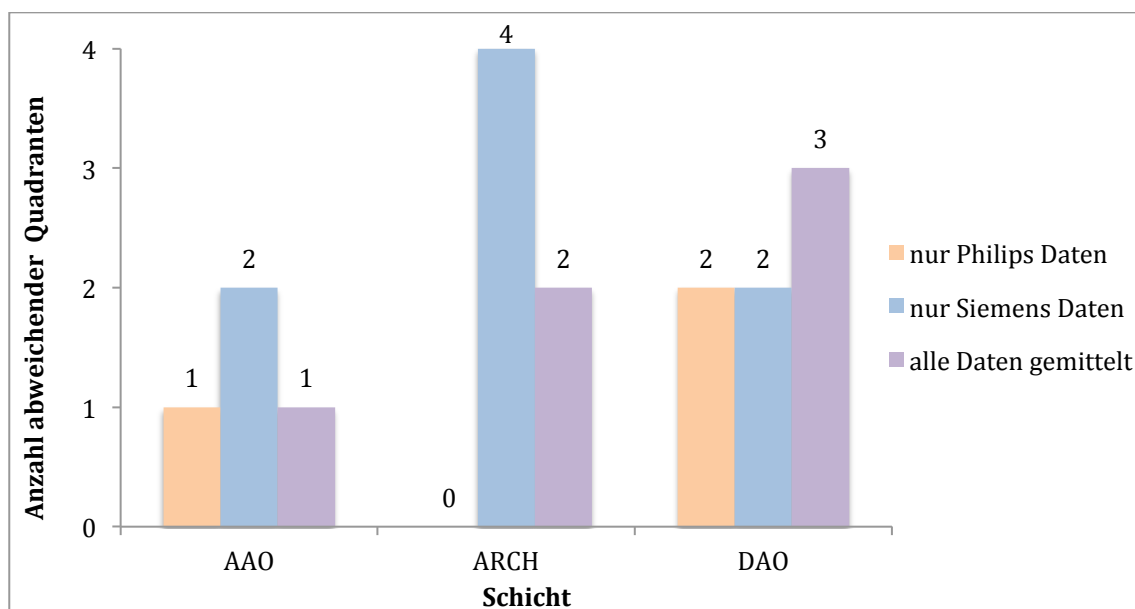
Aus der Schicht- und Quadranten-bezogenen Analyse gemittelt über alle Daten (Philips und Siemens) (Tab. 7) sowie den herstellerbezogenen Analysen auf Basis der Philips bzw. Siemens Daten (Tab. 10 und Tab. 11) wurden die Messpaare der WSS-Magnitude beider Softwaretools, die Unterschiede auf statistisch signifikantem Niveau ( $p < 0,05$ ) aufwiesen oder keine Korrelation ( $R < 0,4$ ) zeigten,

ausgezählt und in einem gruppierten Säulendiagramm Schicht-bezogen (Abb. 28) und Quadranten-bezogen (Abb. 29) gegenübergestellt.

In der Schicht-bezogenen Auszählung wurden zusammengefasst die meisten Unterschiede der WSS-Magnitude im DAO (7), dann im ARCH (6) und AAO nachgewiesen (4) (Abb. 28). Dabei hat der WSS-Vergleich auf Basis der Siemens-Datensätze im ARCH in allen vier Quadranten entweder Unterschiede auf statistisch signifikantem Niveau oder keine Korrelation gezeigt.

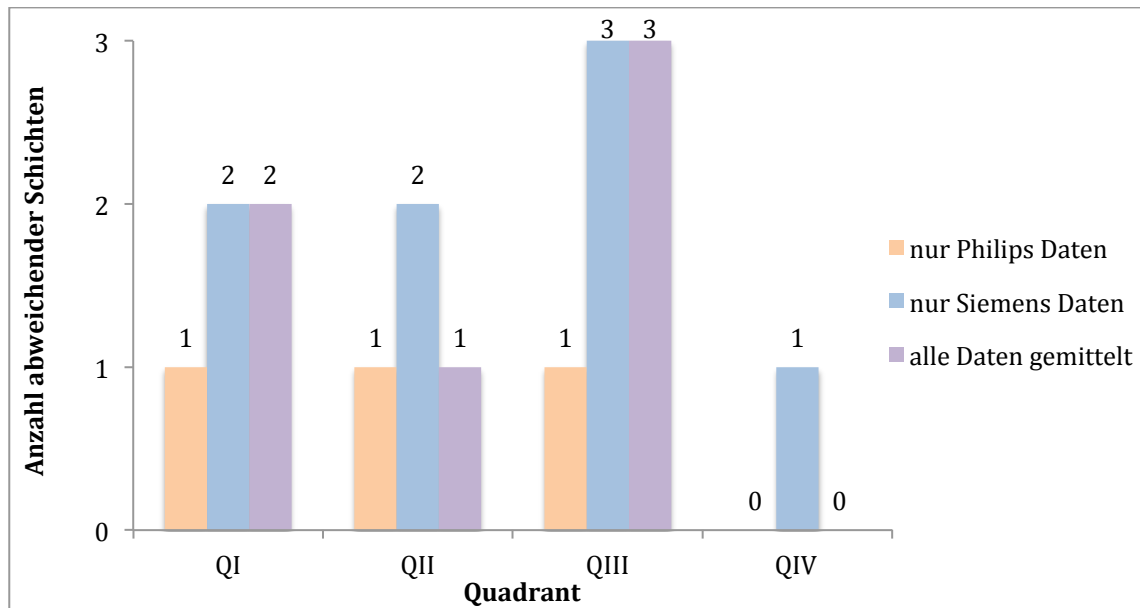
In der Quadranten-bezogenen Auszählung wiesen vor allem der Quadrant III (7) und Quadrant I (5), gefolgt von QII (4) die häufigsten Unterschiede auf (Abb. 29). Der Quadrant IV zeigte lediglich einen Unterschied auf Basis der Siemens-Datensätze.

Zusammenfassend wurden die meisten Unterschiede in der Abschätzung der WSS-Magnitude zwischen beiden Softwaretools Schicht-bezogen vor allem im DAO und Quadranten-bezogen im Quadrant I und III festgestellt. Zudem wies die WSS-Abschätzung auf Basis der Siemens-Datensätze mehr Unterschiede gegenüber den Philips-Datensätzen auf mit einer Häufung Schicht-bezogen im ARCH und Quadranten-bezogen im QI, II und III.



**Abb. 28. Relevant abweichende Quadranten pro Schicht.**

Zahlen über den Säulen geben die Anzahl relevant abweichender Quadranten pro Schicht zwischen GTFLOW und dem FlowTool an. Aufgelöst nach isolierter Analyse der Philips-Datensätzen (orange), Siemens-Datensätzen (blau) und der Auswertung aller, gemittelter Datensätze (violett).



**Abb. 29. Relevant abweichende Schichten pro Quadrant.**

Zahlen über den Säulen geben pro Quadrant die Anzahl relevant abweichender Schichten zwischen GTFLOW und dem FlowTool an. Aufgelöst nach isolierter Analyse der Philips-Datensätzen (orange), Siemens-Datensätzen (blau) und der Auswertung aller, gemittelter Datensätze (violett).

### 3.7 Qualitätskriterien

Ein wesentlicher Arbeitsschritt im Prozess der WSS-Abschätzung war die vom Untersucher manuell durchgeführte Segmentierung des zuvor festgelegten Gefäßquerschnittes im jeweiligen Softwaretool. Um die Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität des neueren Softwaretools GTFLOW zu überprüfen, erfolgten in GTFLOW zusätzliche Messreihen an zufällig ausgewählten Datensätzen. Zudem wurde die Segmentierungsqualität in Bezug auf die Ortsauflösung an der Gefäßwand durch einen Radiusvergleich, berechnet anhand der Flächen der in beiden Softwaretools segmentierten Gefäßquerschnitte, beurteilt.

#### 3.7.1 Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit

Um die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der WSS-Abschätzung für das neuere Softwaretool GTFLOW zu überprüfen, wurde ein Intra- und Interobserver-Vergleich an 6 zufällig ausgewählten Philips-Datensätzen durchgeführt.

Im Intraobserver-Vergleich durch Anwender A lagen zwischen dem 1. und 2. Durchgang keine bis geringe Unterschiede der abgeschätzten WSS-Werte mit geringer Überschätzung im 2. Durchgang im ARCH und DAO vor. Im DAO war die Überschätzung auf statistisch signifikantem Niveau (Tab. 12). In allen drei Schichten (AAO, ARCH und DAO) lag eine hohe Korrelation mit R zwischen 0,8 und 0,9 vor, welche im DAO durch die lineare Regression bestätigt wurde ( $aR^2=0,8$ ) (Tab. 12).

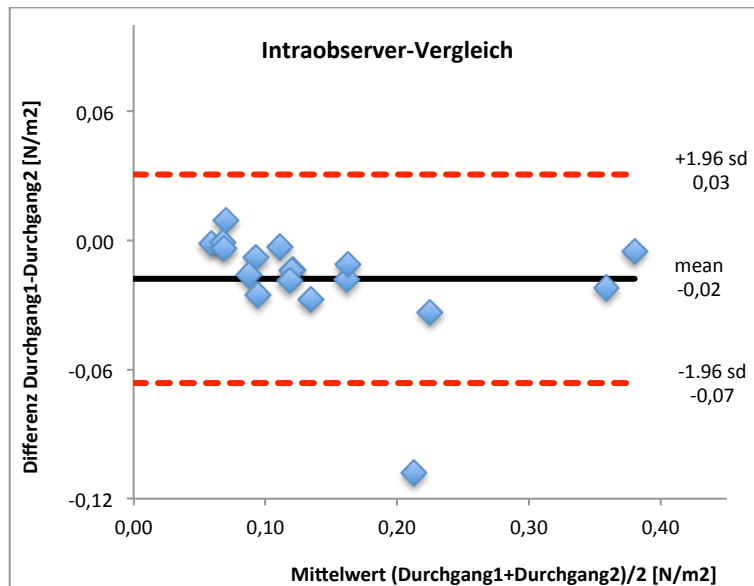
In der Quadranten-bezogenen Analyse lagen zwischen beiden Durchgängen von Anwender A keine oder nur geringe Unterschiede der abgeschätzten WSS-Werte ohne statistische Signifikanz vor. Mit Ausnahme des Quadranten Q IV im ARCH, dessen Messpaare keine Korrelation aufwiesen ( $R=0,09$ ) wurde durchgehend eine hohe Korrelation bestätigt ( $R \geq 0,7$ ).

Der Bland-Altman-Vergleich bestätige eine geringe Überschätzung der abgeschätzten WSS-Werte im 2. Durchgang mit enger Streubreite um eine mittlere Differenz von  $-0,02 \pm 0,05 \text{ N/m}^2$  (Abb. 30). Die Wiederholbarkeit konnte bestätigt werden.

WSS [ $\text{N/m}^2$ ] INTRAOBSERVER						
Schicht	Durchgang	MW	SD	p-Wert	( $aR^2$ ) R	BA
AAO	1	0,11	0,06	0,07	0,94	$-0,01 \pm 0,02$
	2	0,11	0,07			
ARCH	1	0,09	0,03	0,05	0,77	$-0,01 \pm 0,02$
	2	0,10	0,03			
DAO	1	0,22	0,16	0,00	$aR^2 0,83$	$-0,04 \pm 0,07$
	2	0,26	0,17			

**Tab. 12. Intraobserver-Vergleich als Schicht-bezogene WSS Analyse.**

(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)



**Abb. 30. BA-Diagramm des Intraobserver-Vergleichs.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler – 1,96sd, mittlerer Fehler + 1,96sd) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

Im Interobserver-Vergleich lagen zwischen dem 1. Durchgang von Anwender A und dem Anwender B nur geringe Unterschiede der abgeschätzten WSS-Werte im ARCH mit Überschätzung durch Anwender B vor, welche eine statistische Signifikanz aufwiesen (Tab. 13). In allen drei Sichten (AAO, ARCH und DAO) lag eine hohe Korrelation mit R zwischen 0,8 und 0,9 vor, welche im ARCH durch die linearen Regression bestätigt wurde ( $aR^2=0,8$ ) (Tab. 13).

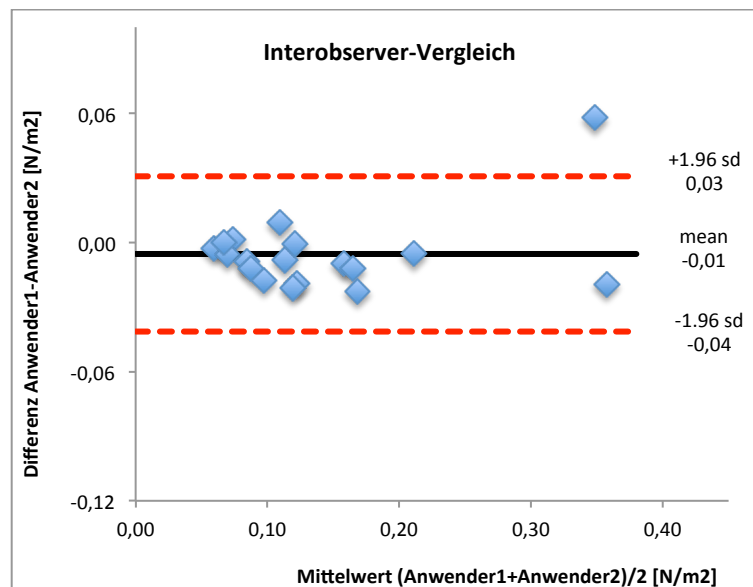
In der Quadranten-bezogenen Analyse lagen in allen Quadranten keine bis geringe Unterschiede der abgeschätzten WSS-Werte zwischen Anwender A und B mit überwiegend geringer Überschätzung durch Anwender B vor. Unterschiede auf statistisch signifikantem Niveau lagen nicht vor. In allen Quadranten wurde eine mittlere bis hohe Korrelation mit einem R zwischen 0,7 und 1,0 bestätigt.

Der Bland-Altman-Vergleich bestätigte eine geringe Überschätzung der abgeschätzten WSS-Werte durch Anwender B mit enger Streubreite um eine mittlere Differenz von  $-0,01 \text{ N/m}^2$  (Abb. 31). Die Reproduzierbarkeit konnte bestätigt werden.

WSS [N/m <sup>2</sup> ] INTEROBSERVER						
Schicht	Untersucher	MW	SD	p-Wert	(aR <sup>2</sup> ) R	BA
AAO	A	0,11	0,06	0,27	0,89	-0,01 ± 0,02
	B	0,11	0,06			
ARCH	A	0,09	0,03	0,00	aR <sup>2</sup> 0,79	-0,01 ± 0,01
	B	0,10	0,03			
DAO	A	0,22	0,16	0,19	0,88	0,00 ± 0,06
	B	0,22	0,14			

**Tab. 13. Interobserver-Vergleich als Schicht-bezogene WSS Analyse.**

(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)



**Abb. 31. BA-Diagramm des Interobserver-Vergleichs.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler – 1,96sd, mittlerer Fehler + 1,96sd) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

Ein additiv für beide Softwaretools durchgeführter, über alle drei Schichten gemittelter Bland-Altman-Vergleich zeigte für GTFlow und für das FlowTool sowohl im Intra-, als auch Interobserver-Vergleich ähnliche Werte der mittleren Differenz und nur geringe Streubreiten (GTFlow: Intraobserver -0,02±0,05, Interobserver -0,01±0,04 und FlowTool: Intraobserver – 0,01±0,04, Interobserver 0,01±0,06).

### 3.7.2 Konsistenzparameter Radius

Um die Abhängigkeit der WSS Abschätzung vom Softwaretool zu bestätigen und die mögliche Abhängigkeit von der Segmentierungsqualität zu minimieren, wurde der Radius als Konsistenzparameter aus der segmentierten Fläche ermittelt (2.4.6) und mit der Ortsauflösung verglichen.

In der Schicht-bezogenen Analyse beider Softwaretools wiesen die errechneten Radien in allen drei Schichten Unterschiede mit Überschätzung durch das FlowTool auf statistisch signifikantem Niveau auf ( $p=0$ ), sowie eine geringe Standardabweichung ( $SD \leq 1,8$  mm) bei mittlerer bis guter Korrelation ( $R \geq 0,7$ ) (Tab. 14).

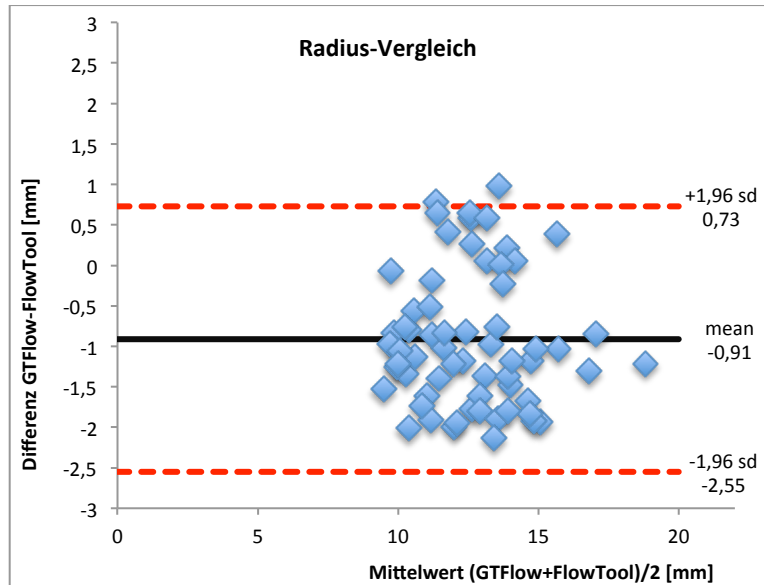
Im zusammengefassten Bland-Altman-Vergleich aller drei Schichten wurde deutlich, dass trotz statistisch signifikanter Abweichung die Radien in beiden Softwaretools eine durchschnittliche Differenz von  $|0,91$  mm und maximal von  $|1,15$  mm im AAO aufwiesen mit einer durchschnittlichen Streubreite von 3,3 mm und maximal von 3,6 mm im DAO. In allen drei Schichten unterschätzt GTFlow gering die über das FlowTool berechneten Radien (Abb. 32). Im Vergleich der Radien waren zwischen den Philips- und Siemens-Datensätzen keine bis geringe Unterschiede auszumachen. Im ebenfalls bezüglich des Radius ausgewerteten Intra- und Interobserver-Vergleich lagen keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz vor.

Die Abweichungen zwischen beiden Softwaretools lagen dabei im Bereich von 1mm unter der räumlichen Auflösung der zugrundeliegenden 4D PC MRT Datensätze von 2,5 mm (Abb. 33). Im Bereich unter einem Pixel sind diese im Rahmen einer solchen Auswertung nicht kontrollierbar und zu vernachlässigen.

RADIUS [mm]						
Schicht	tool	MW	SD	p-Wert	R	BA
AAO	GT	13,94	1,75	0,00	0,83	$-1,15 \pm 1,46$
	FT	15,10	1,65			
ARCH	GT	12,28	1,13	0,00	0,68	$-0,86 \pm 1,80$
	FT	13,14	1,02			
DAO	GT	10,26	1,15	0,00	0,68	$-0,72 \pm 1,60$
	FT	10,98	0,68			

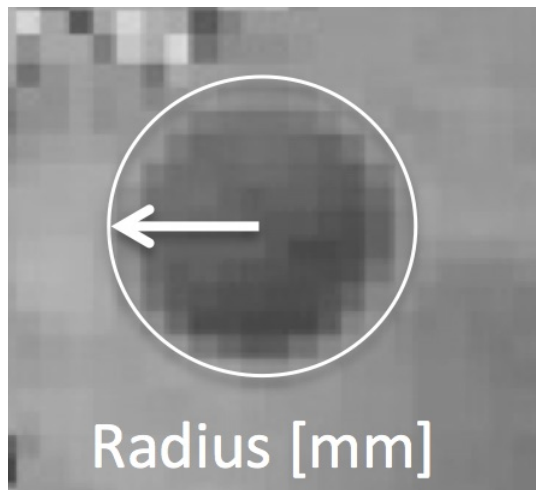
**Tab. 14. Radiusvergleich als Schicht-bezogene Analyse.**

(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, R=Spearman's Rho, BA=Bland-Altman-Vergleich)



**Abb. 32. BA-Diagramm des Radius-Vergleichs aller drei Schichten.**

Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaares. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler – 1,96sd, mittlerer Fehler + 1,96sd) mit rot gestrichelter Linie angegeben.



**Abb. 33. Repräsentative Darstellung der Auflösung in Gefäßwandnähe.**

Nicht interpolierter Bildausschnitt aus der manuellen Segmentierung im FlowTool, AAO.

## 4 Diskussion

Diese Studie trägt mit drei wichtigen Erkenntnissen zur Optimierung der vom MRT-Hersteller und der Auswertungssoftware unabhängigen Abschätzung der aortalen Wandschubspannung bei.

Erstens konnte eine gute Vergleichbarkeit der abgeschätzten WSS-Werte zwischen dem neueren, kommerziell erhältlichen Softwaretool GTFlow und dem etablierten, für das wissenschaftliche Setting händisch programmierten FlowTool mit jeweils guter Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen bestätigt werden.

Zweitens erschweren mehrere Faktoren die Auswertung der WSS und bergen mögliche Fehlerquellen, welche eine entscheidende Hürde für den flächendeckenden, MRT-Hersteller unabhängigen, wissenschaftlichen oder zukünftigen klinischen Einsatz darstellen. Insbesondere auch die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Publikationen muss daher in Frage gestellt werden. Hier stellen fehlende Standards bzgl. der Phasenkontrast-Akquisitionstechnik und zwischen den MRT-Geräteherstellern abweichende, letztlich über den DICOM-Standard prinzipiell regelbare Merkmale wie Datenformat oder Nomenklatur der Raumachsen nicht erfüllte Mindestanforderungen dar.

Drittens wurde gezeigt, dass die Blutviskosität als softwareseitig prädefinierter Parameter einen hohen Einfluss auf die Wandschubspannung hat und für eine Vergleichbarkeit der WSS-Werte zwischen Softwaretools natürlich die gleiche Viskosität zugrunde gelegt werden müsste. Für den intra- oder interindividuellen Vergleich sowie zur Aufdeckung potentiell pathologischer WSS-Werte sollte idealerweise zudem die wahre, zum Untersuchungszeitpunkt erhobene Blutviskosität des Probanden/Patienten in die WSS-Abschätzung einfließen.

### 4.1 Wandschubspannung

Die Wandschubspannung ist ein seit Jahrzehnten in seiner Wirkung aus unterschiedlichen Perspektiven beschriebener, aus dem Blutfluss abgeleiteter Gefäßwandparameter, der durch seine mechanische Kraft (Nitsche und Brunn, 2006) auf physiologische Prozesse an der Gefäßwand und wahrscheinlich auch auf die Blutzellen (Luscinskas et al., 2001) Einfluss nimmt. Diese Prozesse beinhalten zum einen die akute Regulation des Gefäßtonus, zum anderen

chronisches strukturelles Remodeling von Arterien bis hin zur Entstehung von Atherosklerose (Davies, 1995b; Davies et al., 1997; Malek und Alper, 1999), welche eine weitverbreitete organische Störung des Herz-Kreislaufsystems darstellt (Lusis, 2000). An der Gefäßwand findet die Signalaufnahme an der zellulären Grenzschicht, dem Endothel über Rezeptoren, Ionenkanäle (Olesen et al., 1988) und das Zytoskelett (Dewey et al., 1981; Flaherty et al., 1971) statt. Die Reaktion, wie Regulation des Blutdrucks, wird über „second messenger“ und „third messenger“ (Transskriptionsfaktoren) auf Transkriptionsebene vermittelt, die zur Anpassung der Genexpression führen (Resnick und Gimbrone, 1995) und somit die Mengenverhältnisse vasoaktiver Substanzen wie des Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) und des Vasokonstriktors Endothelin verändern (Morawietz et al., 2000). Eine Prädisposition für die Entstehung der Atherosklerose stellen Regionen mit Flussveränderungen von laminar zu turbulent bzw. Regionen mit Strömungsumkehr wie Verengungen, Krümmungen und Verzweigungen von Gefäßen dar, in welchen eine verminderte Wandschubspannung vorliegt (Malek und Alper, 1999).

#### **4.2 Klinische Anwendbarkeit**

Der regulative Einfluss der Wandschubspannung auf das arterielle Gefäßsystem wird seit vielen Jahren in diversen Publikationen zunehmend extendiert und detailliert dargestellt (Asakura und Karino, 1990; C. Cheng et al., 2006; Flaherty et al., 1971; Frydrychowicz, François, et al., 2011b; Malek und Alper, 1999; E. M. Pedersen et al., 1997; Resnick und Gimbrone, 1995). Im Vordergrund steht dabei der inzwischen belegte Einfluss der Wandschubspannung auf die Atherogenese, wobei geringer Fluss mit geringer WSS das Plaquerisiko erhöht. Die Wandschubspannung beeinflusst aber auch die Entstehung von Aneurysmata (Biegling et al., 2011). Der künftige klinische Einsatz der Wandschubspannung als prognostischer Faktor in der präventiven Diagnostik ist daher wahrscheinlich und könnte zur Abschätzung des Atheroskleroserisikos sowie des Aneurysmarisikos herangezogen werden, beispielsweise bei Patienten mit einer Coarctatio aortae, Marfan-, EDS- oder verwandten Syndromen. Auf diese Weise könnten Erkenntnisse der Hämodynamik in eine präventive Therapie einfließen und Risiken eines drohenden Gefäßverschlusses, einer Aneurysmaentstehung oder -ruptur für den Patienten/-in gemindert werden. Aber auch bei bereits bestehender

Pathologie wie Aortendissektion oder -aneurysma ist es denkbar, die hämodynamischen Parameter künftig in die Therapieplanung einzubeziehen um langfristige möglichst physiologische Therapiekonzepte mit geringeren Nebenwirkungen anbieten zu können. Die Wandschubspannung kann Regionen dysregulierter extrazellulärer Matrix und potentieller Aortopathie auch jenseits der makroskopisch sichtbaren Pathologie erfassen (Guzzardi et al., 2015). Sie könnte in die Planung invasiver Therapieverfahren einfließen, sodass im Hinblick auf eine extendierte Aortopathie mit lokal begrenztem Aortenaneurysma eine MRT-geplante Resektion in sano denkbar wäre. Publikationen zur Evaluation postoperativer hämodynamischer Verhältnisse unterschiedlicher Aortenprothesen liegen bereits vor und zeigen vielversprechende Ansätze für die Abschätzung des Protheseneinflusses auf das noch gesunde, genuine Gefäßsystem und können somit eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuartiger, naturgetreuer Prothesen spielen (Oechtering et al., 2013; Schultz et al., 2017). Gegenwärtig ist der Einsatz der Wandschubspannung als prognostischer Parameter im klinischen Alltag jedoch noch nicht möglich, da wie auch in den Ausführungen dieser Arbeit aufgezeigt, insbesondere die Datennachbearbeitung und Auswertung mit einem komplexen und klinisch impraktikablen Workaround einen erheblichen Zeitaufwand darstellt. Ebenso fehlen zur Zeit noch MRT-Hersteller und Auswertesoftware übergreifende Standards, die einen einheitlichen Einsatz ermöglichen könnten.

### **4.3 Limitationen**

Probandenkollektiv. Die relativ kleinen und zwischen den Geräteherstellern asymmetrisch verteilten Probandenkollektive stellen eine wesentliche Limitation dieser Studie dar. Allerdings ist dies die erste Studie, die einen systematischen Vergleich zweier Softwaretools in der Abschätzung der Wandschubspannung anhand von 4D PC MRT Datensätzen zweier MRT-Gerätehersteller durchführt. Die vorliegenden Ergebnisse sollten daher als Pilotstudie verstanden werden, die als Basis für weiterführende Arbeiten mit Daten aller Hersteller und für die gesamte Breite der verfügbaren Softwarelösungen fungieren sollte, welche neben größeren Probandenkollektiven auch weitere Variablen wie die Ortsauflösung und Signal-zu-Rauschverhältnis berücksichtigen.

Geschlecht. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden im Studienprotokoll nicht berücksichtigt. Allerdings scheint eine Geschlechtsabhängigkeit der definitionsgemäß von dem Flussgeschwindigkeitsgradienten an der Gefäßwand abhängigen Wandschubspannung (Nitsche und Brunn, 2006) nach aktueller Studienlage nur indirekt vorzuliegen. Der direkte Einfluss sekundärer, veränderter Flussparameter wie Vortices und helicaler Flussmuster auf die Wandscherkräfte wurde schon in frühen Studien beschrieben (Malek und Alper, 1999) (Davies, 1995b; Langille et al., 1986). Der Einfluss unterschiedlicher Aortendiameter und Gefäßgeometrien auf die Hämodynamik wurde wiederum in CFD-Simulationsstudien (computational fluid dynamics) sowie Fallstudien (Bogren und Buonocore, 1999; Bogren et al., 1989) beschrieben und später mit systematischeren Analysen und aktualisierten Techniken weitergehend analysiert (Frydrychowicz, Berger, et al., 2009a) (Frydrychowicz, Berger, et al., 2011a). Keine dieser Studien hat bisher geschlechtsspezifische Unterschiede der Flussmuster und somit sekundär der Wandschubspannung, bis auf den indirekt durch die Diametervariation bedingten, dargestellt.

Blutviskosität. Die physiologische Variationsbreite der Blutviskosität ist gering und dürfte hinter dem Effekt der Ortsauflösung (Cibis et al., 2016) zurückstehen, weshalb für die Abschätzung der WSS eine konstante Einstellung zugrunde gelegt werden kann. Beide Softwaretools verwenden jedoch für die Abschätzung der WSS unterschiedliche, prädefinierte Werte der Blutviskosität, welche, ebenso wie der Flussgeschwindigkeitsgradient an der Gefäßwand, Einfluss auf die WSS hat (Nitsche und Brunn, 2006). GTFLOW ist in der Lage, diese in größeren Schritten vor der WSS-Kalkulation manuell zu definieren. Im Rahmen dieser Studie wurde der Wert der Blutviskosität zwischen beiden Softwaretools gleichgesetzt und die mittels GTFLOW abgeschätzten Werte der WSS wurden, um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, über einen Korrekturfaktor angepasst. Mögliche inter- oder intraindividuelle Schwankungen der Blutviskosität konnten in dieser Studie vernachlässigt werden, da nicht die Probanden untereinander und keine zeitlich versetzten Messungen des gleichen Probanden/-in verglichen wurden. Die Detektion potentiell pathologischer WSS-Werte war ebenso nicht das Ziel dieser Studie.

Segmentierung. Bei der manuellen Segmentierung eines jeden Gefäßquerschnittes wurde optisch eine Phase der Systole gewählt, welche den

deutlichsten Kontrast des Gefäßlumens aufwies und die Gefäßkontur auf die übrigen Phasen/Zeitpunkte propagiert und nachfolgend in ihrer Position der pulsatischen Aortenschwingung folgend verschoben. Eine Anpassung des Gefäßdiameters oder der Gefäßform erfolgte nicht und stellt insbesondere für die Aorta ascendens (AAO) und die diastolischen Werte eine Limitation dar. In dieser Studie wurde die WSS gemittelt über die Zeit betrachtet. In Anlehnung an klinische Methoden wurde ein hoher Anspruch an einen standardisierten, reproduzierbaren Workflow mit möglichst geringen untersucherabhängigen Schwankungen in der Vergleichbarkeit der Softwaretools gestellt. Aus diesen Gründen und weil die Aorta distal des stark diametervarianten Bulbus aorticus (Li et al., 2011) untersucht wurde, wurde auf eine manuelle Anpassung der Gefäßkontur zu jeder Phase verzichtet.

Quadranten-Spiegelung. Die Segmentierung der Gefäßkontur für AAO und DAO erfolgte in der gleichen, in GTFLOW erstellten Auswerteschicht mit Ansicht von caudal. Die Aorta vollzieht zwischen den beiden Querschnitten eine 180° Wendung im Aortenbogen. Die Quadranten für die WSS Analyse wurden in Relation zur großen und kleinen Krümmung der Aorta festgelegt. Deshalb liegt der im AAO großkrümmungseitig lokalisierte QI ventral gegenüber QIII und im DAO aufgrund des entgegengesetzten Gefäßverlaufs posterior gegenüber QIII (Abb. 19). Da die Segmentierung beider Gefäßquerschnitte (AAO und DAO) und somit die Segmentnummerierung aber der gleichen Systematik folgte, musste für eine korrekte Quadranten-bezogene Analyse im DAO eine anteroposteriore Quadranten-Spiegelung mit Tausch von QI und QIII erfolgen (Abb. 22). Diese wurde für das FlowTool manuell durchgeführt. GTFLOW hingegen vollzieht die Spiegelung automatisch bei detektierter Flussumkehr, allerdings war es in der verwendeten Version (V. 2.0.2 32Bit), außer über den eingeschränkten optischen Eindruck des „Flow Peaks“ in der 3D Darstellung, nicht möglich diesen Vorgang auf seine Richtigkeit zu überprüfen, da die Segmentbezeichnungen konstant blieben.

Auflösung. Für eine adäquate Abschätzung der WSS ist die Kenntnis des Flussgeschwindigkeitsgradienten direkt an der Gefäßwand erforderlich, seine Berechnung ebenso wie die Gefäßsegmentierung kann bei höherer räumlicher Auflösung umso genauer erfolgen (C. P. Cheng et al., 2002). Die in dieser Studie verwendete räumliche Auflösung von 2,5 mm erlaubt demnach nur eine

eingeschränkte Beurteilbarkeit der Flussgeschwindigkeit direkt an der Gefäßwand und somit der WSS. Zudem erschwert die verhältnismäßig grobe Auflösung und die nicht interpolierte Darstellung im FlowTool die Segmentierung des Gefäßlumens mit Abweichungen des Gefäßradius zwischen beiden Softwaretools auf statistisch signifikantem Niveau. Eine für die WSS Berechnung besser geeignete, höhere Auflösung hätte jedoch bei gleichem FOV eine für die Probanden nahezu inakzeptable Verlängerung der Untersuchungszeit zur Folge und ist mit einem überproportional hohen Signalverlust vergesellschaftet. Daher bleiben auch die Consensus-Empfehlungen zur 4D Fluss MRT bei einer gemessenen, isotropen Voxelgröße von ca. 2,5mm Kantenlänge (Dyverfeldt et al., 2015).

Akquisitions-/Bearbeitungszeit. Für größere, klinische Studien oder einen Einsatz in der täglichen Routine stellen lange Akquisitions- und Nachbearbeitungszeit eine Limitation dar, welche mit in der Entwicklung befindlichen, optimierten parallelen Bildgebungstechniken gelöst werden sollen (Jung et al., 2008; H. Pedersen et al., 2009). Diese Techniken standen zum Studienzeitpunkt nicht zur Verfügung.

Zertifizierung. Die verglichenen Softwaretools sind kommerziell erhältlich, verfügen jedoch weder über eine CE-Zertifizierung noch eine Zulassung durch die FDA und dürfen daher nur zu wissenschaftlichen und nicht klinischen Zwecken eingesetzt werden.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Diese Studie zeigt einerseits vielversprechende Ergebnisse mit guter Vergleichbarkeit der mittels GTFLOW abgeschätzten WSS-Werte zum etablierten FlowTool auf Basis von Philips-Datensätze sowie eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messung. Dabei unterschätzen die hier ermittelten Werte für die WSS, die aus der Strömungsmechanik bekannten Werte orientierend um den Faktor 10. Andererseits weist diese Studie vermehrt signifikante Unterschiede zwischen beiden Softwaretools in der Abschätzung der WSS auf Basis von Siemens-Datensätzen auf und belegt somit die Abhängigkeit der Softwaretools in der WSS-Abschätzung vom jeweiligen MRT-System. Die Hintergründe der Fehler bleiben spekulativ und können auf die Berechnungsweise des WSS innerhalb der Softwareprogrammierung zurückzuführen sein oder auf Ungenauigkeiten durch

die fehlende Standardisierung der technischen Einträge in dem DICOM Header. Ebenso sind insbesondere Einflüsse durch die Ortsauflösung denkbar, was auch die Unterschiede zwischen den Scannern zu erklären vermag. Da es keinen Goldstandard für die Bestimmung der WSS gibt, bedarf es weiterer und größerer Studien unter Einschluss weiterer MRT-Hersteller und idealerweise unter Verwendung optimierter, paralleler Bildgebungstechniken, welche eine höhere zeitliche und variable Ortsauflösung an der Gefäßwand bei gleicher Akquisitionszeit erlauben und austesten (H. Pedersen et al., 2009). Auf diesem Wege könnte die Genauigkeit der WSS-Abschätzung erhöht und eine für den künftigen klinischen Einsatz essentielle, MRT-Hersteller und Softwaretool unabhängige Abschätzung der WSS etabliert werden. Die erste Konsensempfehlung für die kardiovaskuläre 4D PC MRT (Dyverfeldt et al., 2015) stellt bereits einen wichtigen Schritt zur notwendigen Vereinheitlichung der Untersuchungsprotokolle dar, während neure Untersuchungen den Stellenwert der Ortsauflösung an der Gefäßwand für die Genauigkeit der WSS-Abschätzung aufzeigen (Cibis et al., 2016). Diese Studie weist zudem nach, dass ein in den Softwaretools einheitlich zugrunde gelegter Wert der Blutviskosität für die Vergleichbarkeit der WSS essentiell ist. Die Blutviskosität kann anhand des Hämatokrits ermittelt werden (Chien et al., 1966), daher stellt sich für künftige Studien die Frage nach der Relevanz der intra- und interindividuellen, physiologischen oder pathologischen Schwankungen der Viskosität für die Abschätzung der Wandschubspannung.

## Zusammenfassung

**Fragestellung.** Die Wandschubspannung ist ein neuartiger Gefäßwandparameter, welcher Einfluss auf Gefäßwandprozesse ausübt und als klinischer Prädiktor für die Entstehung von Atherosklerose und Aortenaneurysmata gilt. Gegenwärtig existiert kein Referenzstandard zur Bestimmung der WSS. Ziel der Studie war es, zwei Softwaretools (GTFlow und FlowTool) in ihrer Abschätzung der WSS-Werte auf Basis von 4D PC MRT Datensätzen zweier führender MRT-Hersteller (Philips und Siemens) zu vergleichen.

**Material und Methoden.** Zweiundzwanzig gesunde Probanden (M/F 14/8) wurden mit einer bewährten 4D PC MRT Sequenz an 3 Tesla untersucht. Davon wurden fünfzehn Probanden am Philips Achieva (M/F 9/6) und sieben am Siemens Magnetom Tim Trio (M/F 5/2) untersucht. Zwei Softwaretools wurden in der Abschätzung der aortalen Wandschubspannung an drei verschiedenen Querschnitten der thorakalen Aorta, jeweils unterteilt in 4 Quadranten verglichen und auf die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit ihrer Daten untersucht.

**Ergebnisse.** Die abgeschätzte WSS steht im linearen Zusammenhang mit dem Wert der zugrunde gelegten Blutviskosität. Die WSS-Werte beider Softwaretools wiesen eine gute Vergleichbarkeit auf Basis der Philips-Datensätze auf mit zunehmender Anzahl statistisch signifikanter Unterscheide vom AAO über ARCH zum DAO und im Quadranten I und III. In der Hersteller-bezogenen Analyse lag eine schlechtere Vergleichbarkeit der WSS-Werte vor, die aus 4D Fluss Daten auf einem Siemens Gerät erhoben wurden. Es konnte eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Auswertungen von Daten beider Hersteller bestätigt werden.

**Diskussion.** Im Hinblick auf die klinische Relevanz von Herz-Kreislaufkrankungen und die häufig zugrundeliegende Atherosklerose könnte sich die Wandschubspannung als ihr Prädiktor künftig klinisch etablieren. Die Arbeit zeigt vielversprechende Ergebnisse im Vergleich beider Softwaretools mit guter Vergleichbarkeit der WSS-Werte zwischen GTFlow und dem FlowTool auf Basis von Philips-Datensätzen und weist zugleich auf noch ausstehende Herausforderungen hin. Dazu zählen die für eine klinische Routine erforderlichen einheitlichen Untersuchungsprotokolle, ggf. unter Einbeziehung der individuellen Blutviskosität, eine Vereinheitlichung von Scannertechnik, Messprotokollen und

Auswertestrategien mit dem Ziel, eine vom MRT-Hersteller sowie dem verwendeten Softwaretool unabhängige Abschätzung der Wandschubspannung zu erreichen.

## Literaturverzeichnis

- Asakura, T. und Karino, T. (1990). *Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. Circulation Research*, 66(4), 1045–1066. American Heart Association, Inc.
- Bailes, D. R., Gilderdale, D. J., Bydder, G. M., Collins, A. G. und Firmin, D. N. (1985). *Respiratory ordered phase encoding (ROPE): a method for reducing respiratory motion artefacts in MR imaging. Journal of computer assisted tomography*, 9(4), 835–838.
- Bächler, P., Valverde, I., Pinochet, N., Nordmeyer, S., Kuehne, T., Crelier, G., Tejos, C., et al. (2013). *Caval blood flow distribution in patients with Fontan circulation: quantification by using particle traces from 4D flow MR imaging. Radiology*, 267(1), 67–75. Radiological Society of North America, Inc.
- Bernstein, M. A., Zhou, X. J., Polzin, J. A., King, K. F., Ganin, A., Pelc, N. J. und Glover, G. H. (1998). *Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 39(2), 300–308.
- Bieging, E. T., Frydrychowicz, A., Wentland, A., Landgraf, B. R., Johnson, K. M., Wieben, O. und François, C. J. (2011). *In vivo three-dimensional MR wall shear stress estimation in ascending aortic dilatation. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(3), 589–597. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Bock, J., Frydrychowicz, A., Lorenz, R., Hirtler, D., Barker, A. J., Johnson, K. M., Arnold, R., et al. (2011). *In vivo noninvasive 4D pressure difference mapping in the human aorta: phantom comparison and application in healthy volunteers and patients. Magnetic Resonance in Medicine*, 66(4), 1079–1088. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Bogren, H. G. und Buonocore, M. H. (1999). *4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10(5), 861–869. John Wiley & Sons, Inc.
- Bogren, H. G., Klipstein, R. H., Firmin, D. N., Mohiaddin, R. H., Underwood, S. R., Rees, R. S. und Longmore, D. B. (1989). *Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. American heart journal*, 117(6), 1214–1222.
- Bogren, H. G., Mohiaddin, R. H., Kilner, P. J., Jimenez-Borreguero, L. J., Yang, G. Z. und Firmin, D. N. (1997). *Blood flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping: the effects of age and coronary artery disease. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 7(5), 784–793.
- Bolster, B. D., Atalar, E., Hardy, C. J. und McVeigh, E. R. (1998). *Accuracy of arterial pulse-wave velocity measurement using MR. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8(4), 878–888. NIH Public Access.
- Buonocore, M. H. (1998). *Visualizing blood flow patterns using streamlines, arrows, and particle paths. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 40(2), 210–226.
- Cheng, C. P., Parker, D. und Taylor, C. A. (2002). *Quantification of wall shear*

- stress in large blood vessels using Lagrangian interpolation functions with cine phase-contrast magnetic resonance imaging. Annals of Biomedical Engineering, 30(8), 1020–1032.*
- Cheng, C., Tempel, D., van Haperen, R., van der Baan, A., Grosveld, F., Daemen, M. J. A. P., Krams, R., et al. (2006). *Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. Circulation, 113(23), 2744–2753.* American Heart Association, Inc.
- Chien, S., Usami, S., Taylor, H. M., Lundberg, J. L. und Gregersen, M. I. (1966). *Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. Journal of applied physiology, 21(1), 81–87.*
- Cibis, M., Potters, W. V., Gijzen, F. J., Marquering, H., van Ooij, P., vanBavel, E., Wentzel, J. J., et al. (2016). *The Effect of Spatial and Temporal Resolution of Cine Phase Contrast MRI on Wall Shear Stress and Oscillatory Shear Index Assessment.* (J. C. del Alamo, Hrsg.) *PLOS ONE, 11(9), e0163316–15.*
- Davies, P. F. (1995a). *Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiological reviews, 75(3), 519–560.* American Physiological Society.
- Davies, P. F. (1995b). *Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiological reviews, 75(3), 519–560.*
- Davies, P. F., Barbee, K. A., Volin, M. V., Robotewskyj, A., Chen, J., Joseph, L., Griem, M. L., et al. (1997). *Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. Annual review of physiology, 59(1), 527–549.* Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA.
- De Boor, C. (1993). *Spline basics. Academic Press, 27–49.* San Diego: Academic Press.
- Dewey, C. F., Bussolari, S. R., Gimbrone, M. A. und Davies, P. F. (1981). *The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. Journal of Biomechanical Engineering, Transactions of the ASME, 103(3), 177–185.* American Society of Mechanical Engineers.
- Dyverfeldt, P., Bissell, M., Barker, A. J., Bolger, A. F., Carlhäll, C.-J., Ebbers, T., Francios, C. J., et al. (2015). *4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 1–19.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.
- Ebbers, T., Wigström, L., Bolger, A. F., Wranne, B. und Karlsson, M. (2002). *Noninvasive measurement of time-varying three-dimensional relative pressure fields within the human heart. Journal of Biomechanical Engineering, Transactions of the ASME, 124(3), 288–293.*
- Fillinger, M. F., Raghavan, M. L., Marra, S. P., Cronenwett, J. L. und Kennedy, F. E. (2002). *In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. Journal of Vascular Surgery, 36(3), 589–597.*
- Flaherty, J. T., Pierce, J. E., Ferrans, V. J., Patel, D. J., Tucker, W. K. und Fry, D. L. (1971). *Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. Circulation Research, 30(1), 23–33.*
- Frydrychowicz, A., Berger, A., Munoz del Rio, A., Russe, M. F., Bock, J., Harloff, A. und Markl, M. (2011a). *Interdependencies of aortic arch secondary flow patterns, geometry, and age analysed by 4-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging at 3 Tesla. European Radiology, 22(5), 1122–1130.*
- Frydrychowicz, A., Berger, A., Stalder, A. F. und Markl, M. (2009a). *Preliminary results by flow-sensitive magnetic resonance imaging after Tiron David I*

- procedure with an anatomically shaped ascending aortic graft. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 9(2), 155–158.
- Frydrychowicz, A., François, C. J. und Turski, P. A. (2011b). *Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: Potential clinical applications. European Journal of Radiology*, 80(1), 24–35.
- Frydrychowicz, A., Harloff, A., Jung, B., Zaitsev, M., Weigang, E., Bley, T. A., Langer, M., et al. (2007). *Time-resolved, 3-Dimensional Magnetic Resonance Flow Analysis at 3 T: Visualization of Normal and Pathological Aortic Vascular Hemodynamics. Journal of computer assisted tomography*, 31(1), 9–15.
- Frydrychowicz, A., Stalder, A. F., Russe, M. F., Bock, J., Bauer, S., Harloff, A., Berger, A., et al. (2009b). *Three-dimensional analysis of segmental wall shear stress in the aorta by flow-sensitive four-dimensional-MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(1), 77–84.
- Gaillard, F. (2008). *Aorta (illustration). radiopaedia.org*, rID: 8881.
- Gnasso, A., Irace, C., Carallo, C., De Franceschi, M. S., Motti, C., Mattioli, P. L. und Pujia, A. (1997). *In Vivo Association Between Low Wall Shear Stress and Plaque in Subjects With Asymmetrical Carotid Atherosclerosis. Stroke; a journal of cerebral circulation*, 28(5), 993–998.
- Guzzardi, D. G., Barker, A. J., van Ooij, P., Malaisrie, S. C., Puthumana, J. J., Belke, D. D., Kang, S., et al. (2015). *4D flow MRI identifies regions of more severe aortopathy in the human bicuspid aorta. Canadian Journal of Cardiology*, 31(10), S166. Elsevier.
- Harloff, A., Nussbaumer, A., Bauer, S., Stalder, A. F., Frydrychowicz, A., Weiller, C., Hennig, J., et al. (2010). *In vivo assessment of wall shear stress in the atherosclerotic aorta using flow-sensitive 4D MRI. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 63(6), 1529–1536. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Holland, A. E., Goldfarb, J. W. und Edelman, R. R. (1998). *Diaphragmatic and cardiac motion during suspended breathing: preliminary experience and implications for breath-hold MR imaging. Radiology*, 209(2), 483–489.
- Hope, T. A., Markl, M., Wigström, L., Alley, M. T., Miller, D. C. und Herfkens, R. J. (2007). *Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic resonance velocity mapping. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(6), 1471–1479. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Jung, B., Honal, M., Ullmann, P., Hennig, J. und Markl, M. (2008). *Highly k-t-space-accelerated phase-contrast MRI. Magnetic Resonance in Medicine*, 60(5), 1169–1177. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Kilner, P. J., Yang, G.-Z., Wilkes, A. J., Mohiaddin, R. H., Firmin, D. N. und Yacoub, M. H. (2000). *Asymmetric redirection of flow through the heart. Nature*, 404(6779), 759–761. Nature Publishing Group.
- Kozerke, S., Hasenkam, J. M., Pedersen, E. M. und Boesiger, P. (2001). *Visualization of flow patterns distal to aortic valve prostheses in humans using a fast approach for cine 3D velocity mapping. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(5), 690–698.
- Langille, B. L., amp, F. O., aposDonnell. (1986). *Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. Science*, 231, 405–408. American Association for the Advancement of Science.

- Li, N., Beck, T., Chen, J., Biermann, C., Guo, L., Sun, H., Gao, F., et al. (2011). *Assessment of thoracic aortic elasticity: a preliminary study using electrocardiographically gated dual-source CT. European Radiology, 21(7), 1564–1572.* Springer-Verlag.
- Lotz, J., Meier, C., Leppert, A. und Galanski, M. (2002). *Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation 1. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 22(3), 651–671.*
- Luscinskas, F. W., Lim, Y. C. und Lichtman, A. H. (2001). *Wall shear stress: the missing step for T cell transmigration? Nature immunology, 2(6), 478–480.*
- Lusis, A. J. (2000). *Atherosclerosis. Nature, 407(6801), 233–241.* Nature Publishing Group.
- Malek, A. M. und Alper, S. L. (1999). *Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. JAMA, 282(21), 2035–8.* American Medical Association.
- Malek, A. M. und Izumo, S. (1995). *Control of endothelial cell gene expression by flow. Journal of biomechanics, 28(12), 1515–1528.*
- Markl, M., Chan, F. P., Alley, M. T., Wedding, K. L., Draney, M. T., Elkins, C. J., Parker, D. W., et al. (2003). *Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 17(4), 499–506.*
- Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M. und Wieben, O. (2012). *4D flow MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 36(5), 1015–1036.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Markl, M., Harloff, A., Bley, T. A., Zaitsev, M., Jung, B., Weigang, E., Langer, M., et al. (2007). *Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 25(4), 824–831.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Markl, M., Wallis, W. und Harloff, A. (2011). *Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 33(4), 988–994.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Markl, M., Wallis, W., Brendecke, S., Simon, J., Frydrychowicz, A. und Harloff, A. (2010). *Estimation of global aortic pulse wave velocity by flow-sensitive 4D MRI. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 63(6), 1575–1582.*
- McVeigh, E. R. (1996). *MRI of myocardial function: motion tracking techniques. Magnetic resonance imaging, 14(2), 137–150.*
- Moran, P. R. (1982). *A Flow Velocity Zeugmatographic Interlace for NMR-imaging in Humans. Magnetic resonance imaging (Bd. 1, S. 36–203).*
- Morawietz, H., Talanow, R., Szibor, M., Rueckschloss, U., Schubert, A., Bartling, B., Darmer, D., et al. (2000). *Regulation of the endothelin system by shear stress in human endothelial cells. The Journal of physiology, 525 Pt 3(Pt 3), 761–770.* Wiley-Blackwell.
- Naylor, G. L., Firmin, D. N. und Longmore, D. B. (1986). *Blood Flow Imaging by Cine Magnetic Resonance. Journal of computer assisted tomography, 10(5), 715.*
- Nitsche, W. und Brunn, A. (2006). *Strömungsmesstechnik.* Springer.
- Nitz, W. R. (2007). *Praxiskurs MRT.* Georg Thieme Verlag.
- Oechtering, T., Beldoch, M. und Frydrychowicz, A. (2013). *4D Fluss-MRT zur*

- Analyse der aortalen Flusscharakteristika bei Patienten mit Sinusprothese* (S. 1–1). Gehalten auf dem DRK Hamburg.
- Olesen, S. P., Clapham, D. E. und Davies, P. F. (1988). *Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in vascular endothelial cells*. *Nature*, 331(6152), 168–170.
- Pedersen, E. M., Agerbæk, M., Kristensen, I. B. und Yoganathan, A. P. (1997). *Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults*. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 13(5), 443–451.
- Pedersen, H., Kozerke, S., Ringgaard, S., Nehrke, K. und Kim, W. Y. (2009). *k-t PCA: temporally constrained k-t BLAST reconstruction using principal component analysis*. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 62(3), 706–716. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Pelc, N. J., Herfkens, R. J., Shimakawa, A. und Enzmann, D. R. (1991). *Phase contrast cine magnetic resonance imaging*. *Magnetic resonance quarterly*, 7(4), 229–254.
- Resnick, N. und Gimbrone, M. A. (1995). *Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression*. *The FASEB Journal*, 9(10), 874–882. Federation of American Societies for Experimental Biology.
- Riesenkampff, E., Fernandes, J. F., Meier, S., Goubergrits, L., Kropf, S., Schubert, S., Berger, F., et al. (2014). *Pressure fields by flow-sensitive, 4D, velocity-encoded CMR in patients with aortic coarctation*. *JACC. Cardiovascular imaging*, 7(9), 920–926.
- Roes, S. D., Hammer, S., van der Geest, R. J., Marsan, N. A., Bax, J. J., Lamb, H. J., Reiber, J. H. C., et al. (2009). *Flow assessment through four heart valves simultaneously using 3-dimensional 3-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging with retrospective valve tracking in healthy volunteers and patients with valvular regurgitation*. *Investigative radiology*, 44(10), 669–675.
- Schultz, V., Oechtering, T., Sieren, M., Scharfschwerdt, M., Hennemuth, A., Hüllebrand, M., Sievers, H., et al. (2017). *Erhöhte Wandschubspannung und Wandschubspannungsgradient im 4D-Fluss MRT bei Patienten nach klappenerhaltendem Aortenwurzelersatz*. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 189(S 01), S1–S124.
- Soulis, J. V., Lampri, O. P., Fytanidis, D. K. und Giannoglou, G. D. (2011). *Relative residence time and oscillatory shear index of non-Newtonian flow models in aorta* (S. 1–4). Gehalten auf der 2011 10th International Workshop on Biomedical Engineering, IEEE.
- Stalder, A. F. (2009). *Quantitative Analysis of Blood Flow and Vessel Wall Parameters Using 4d Flow-Sensitive MRI*. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Stalder, A. F., Russe, M. F., Frydrychowicz, A., Bock, J., Hennig, J. und Markl, M. (2008). *Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters*. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 60(5), 1218–1231.
- Steinman, D. A. und Taylor, C. A. (2005). *Flow Imaging and Computing: Large Artery Hemodynamics*. *Annals of Biomedical Engineering*, 33(12), 1704–1709. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers.
- Tarnow, J. (2013). *Anaesthesie und Kardiologie in der Herzchirurgie*. Springer-

Verlag.

- Traub, O. und Berk, B. C. (1998). *Laminar Shear Stress. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(5), 677–685. American Heart Association, Inc.
- Tsuji, T., Suzuki, J.-I., Shimamoto, R., Yamazaki, T., Nakajima, T., Nagai, R., Komatsu, S., et al. (2002). *Vector analysis of the wall shear rate at the human aortoiliac bifurcation using cine MR velocity mapping. AJR. American journal of roentgenology*, 178(4), 995–999.
- Unterhinninghofen, R., Ley, S., Frydrychowicz, A. und Markl, M. (2007). *MRT-basierte tridirektionale Flussbildgebung. Der Radiologe*, 47(11), 1012–1020.
- Walker, P. G., Cranney, G. B., Scheidegger, M. B., Waseleski, G., Pohost, G. M. und Yoganathan, A. P. (1993). *Semiautomated method for noise reduction and background phase error correction in MR phase velocity data. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 3(3), 521–530.
- Wentzel, J. J., Corti, R., Fayad, Z. A., Wisdom, P., Macaluso, F., Winkelman, M. O., Fuster, V., et al. (2005). *Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology*, 45(6), 846–854.
- Wigström, L., Ebbers, T., Fryrenius, A., Karlsson, M., Engvall, J., Wranne, B. und Bolger, A. F. (1999). *Particle trace visualization of intracardiac flow using time-resolved 3D phase contrast MRI. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 41(4), 793–799.
- Wigström, L., Sjöqvist, L. und Wranne, B. (1996). *Temporally resolved 3D phase-contrast imaging. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 36(5), 800–803.
- Zarins, C. K., Giddens, D. P., Bharadvaj, B. K., Sottiurai, V. S., Mabon, R. F. und Glagov, S. (1983). *Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. Circulation Research*, 53(4), 502–514. American Heart Association, Inc.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.	Vektorzerlegung der gemessenen Wandschubspannung (WSS).....	10
Abb. 2.	WSSaxial als Funktion der Zeit. ....	11
Abb. 3.	Wirkungsprinzipien der WSS auf das Endothel.....	12
Abb. 4.	Rasterkraftmikroskopische Aufnahme eines Endothelausschnittes.....	13
Abb. 5.	Einfluss der WSS auf eine postkapillare Venole. ....	14
Abb. 6.	Prinzip der Phasenkontrast-Sequenz.....	17
Abb. 7.	Phasenkontrast-Messung.....	18
Abb. 8.	Schematische Darstellung der 4D PC MRT Datenakquisition. ....	20
Abb. 9.	Dreidimensionales Flussgeschwindigkeitsprofil der Aorta. ....	22
Abb. 10.	Planung der 4D-PC-Sequenz.....	27
Abb. 11.	Anordnung der drei zu untersuchenden aortalen Querschnitte.....	28
Abb. 12.	Anordnung und Benennung der Raumachsen im MRT-Scanner.....	29
Abb. 13.	Manuelle Zuordnung der Raumachsen.....	30
Abb. 14.	Multiplanare Rekonstruktion einer thorakalen CT-Angiographie.....	31
Abb. 15.	GFlow: Triplanare Navigation im Magnitudenbild. ....	31
Abb. 16.	ToFlowTool: Schematische Datenkonvertierung.....	32
Abb. 17.	Beispielhafte Segmentierung des Gefäßlumens in GFlow.....	33
Abb. 18.	FlowTool: Beispielhafte Segmentierung des Gefäßlumens. ....	34
Abb. 19.	3D Anordnung der Auswertungs-Quadranten in der Aorta. ....	35
Abb. 20.	Anordnung der Auswertungs-Quadranten in der Auswerteschicht. ....	35

Abb. 21.	Segmentanordnung im Gefäßquerschnitt. ....	36
Abb. 22.	Segment- und Quadrantenanordnung beider Softwaretools.....	37
Abb. 23.	Radiusberechnung aus Kreisflächenformel.....	41
Abb. 24.	Linearer Zusammenhang zwischen WSS und Viskosität.....	45
Abb. 25.	Bland-Altman-Vergleich GT und FT aller Daten.....	46
Abb. 26.	BA-Diagramm der Philips-Datensätze über alle Schichten. ....	49
Abb. 27.	BA-Diagramm der Siemens-Datensätze über alle Schichten.....	49
Abb. 28.	Relevant abweichende Quadranten pro Schicht. ....	52
Abb. 29.	Relevant abweichende Schichten pro Quadrant. ....	53
Abb. 30.	BA-Diagramm des Intraobserver-Vergleichs.....	55
Abb. 31.	BA-Diagramm des Interobserver-Vergleichs.....	56
Abb. 32.	BA-Diagramm des Radius-Vergleichs aller drei Schichten. ....	58
Abb. 33.	Repräsentative Darstellung der Auflösung in Gefäßwandnähe. ....	58
Abb. 34.	BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant I .....	77
Abb. 35.	BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant II .....	77
Abb. 36.	BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant III .....	78
Abb. 37.	BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant IV .....	78

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.	Probandenkollektiv, Untersuchungszeit. ....	26
Tab. 2.	Umrechnung der Segmente in Quadranten.....	38
Tab. 3.	Kombinationen Viskosität und Dichte .....	39
Tab. 4.	Einfluss der Viskosität und Dichte auf die WSS. ....	43
Tab. 5.	Ermittlung des Viskosität adaptierten Korrekturfaktors.....	44
Tab. 6.	Schicht-bezogene WSS Analyse aller Daten. ....	45
Tab. 7.	Quadranten-bezogene WSS Analyse aller Daten. ....	47
Tab. 8.	Schicht-bezogene WSS Analyse der Philips Daten. ....	48
Tab. 9.	Schicht-bezogene WSS Analyse der Siemens Daten. ....	48
Tab. 10.	Quadranten-bezogene WSS Analyse der Philips Daten. ....	50
Tab. 11.	Quadranten-bezogene WSS Analyse der Siemens Daten.....	51
Tab. 12.	Intraobserver-Vergleich als Schicht-bezogene WSS Analyse.....	54
Tab. 13.	Interobserver-Vergleich als Schicht-bezogene WSS Analyse.....	56
Tab. 14.	Radiusvergleich als Schicht-bezogene Analyse.....	57

## Diagramme

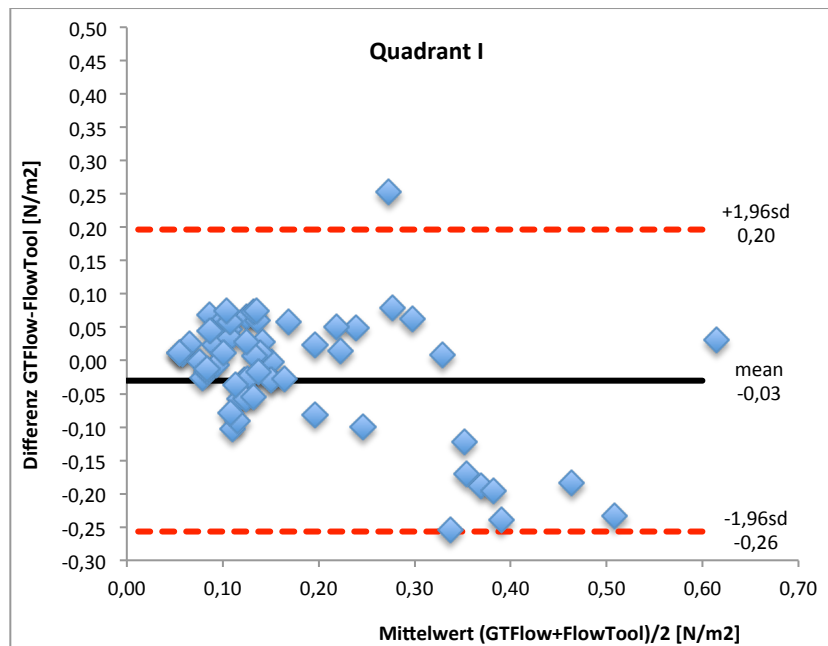


Abb. 34. BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant I

Gemittelt über alle drei Schichten und basierend auf Philips- und Siemensdaten. Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaars. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler  $-1,96sd$ , mittlerer Fehler  $+1,96sd$ ) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

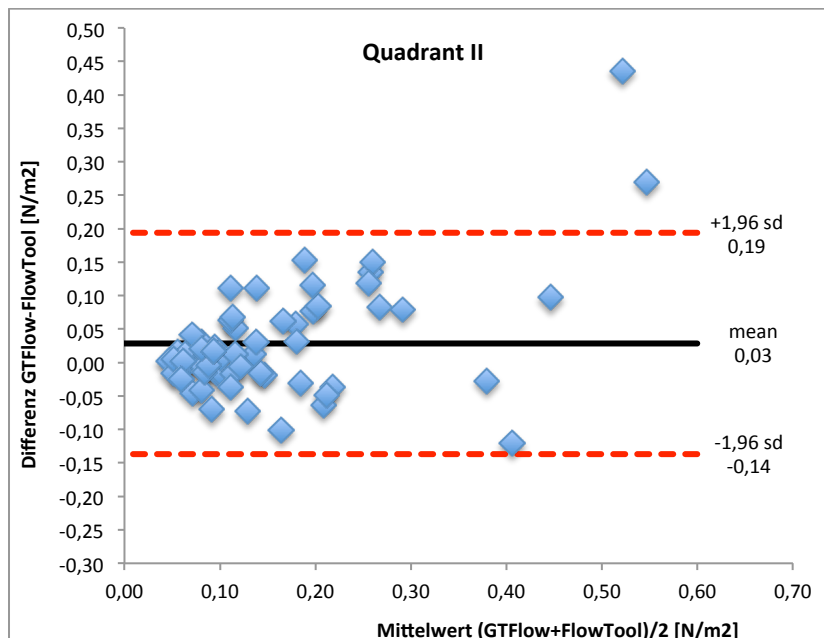
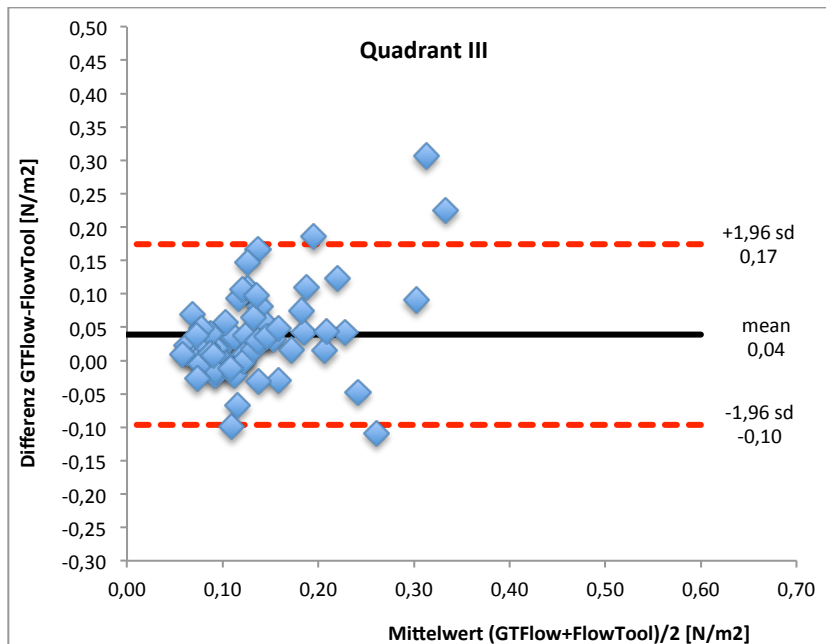


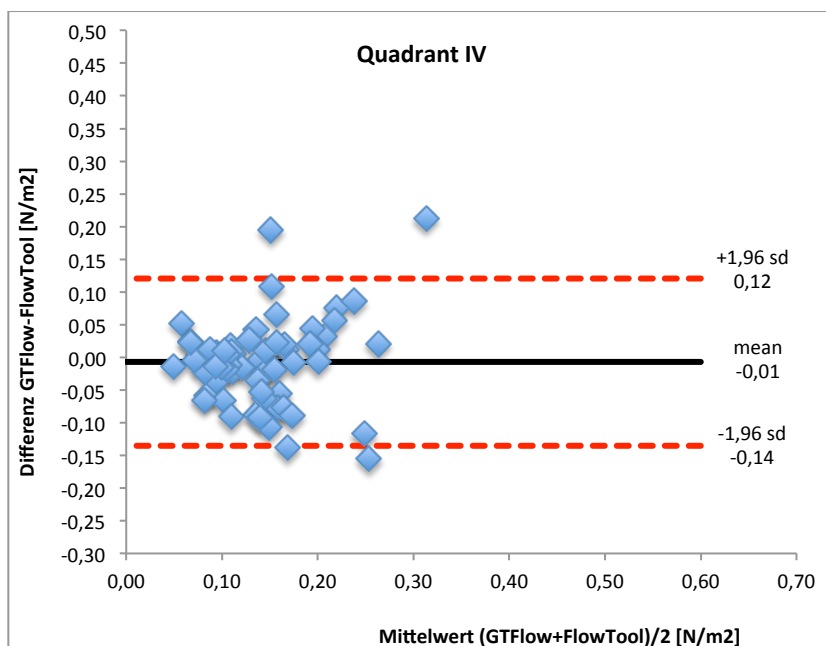
Abb. 35. BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant II

Gemittelt über alle drei Schichten und basierend auf Philips- und Siemensdaten. Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaars. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler  $-1,96sd$ , mittlerer Fehler  $+1,96sd$ ) mit rot gestrichelter Linie angegeben.



**Abb. 36. BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant III**

Gemittelt über alle drei Schichten und basierend auf Philips- und Siemensdaten. Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaars. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler  $- 1,96sd$ , mittlerer Fehler  $+ 1,96sd$ ) mit rot gestrichelter Linie angegeben.



**Abb. 37. BA-Diagramm der WSS-Analyse Quadrant IV**

Gemittelt über alle drei Schichten und basierend auf Philips- und Siemensdaten. Aufgetragen ist der Mittelwert je Messpaar gegen die Differenz des Messpaars. Die mittlere Differenz der Messungen (mean) wurde mit schwarzer Orientierungslinie, das Bland-Altman-Fenster (mittlerer Fehler  $- 1,96sd$ , mittlerer Fehler  $+ 1,96sd$ ) mit rot gestrichelter Linie angegeben.

## Danksagung

Mein erster Dank gilt **PD Dr. Frydrychowicz** für die professionelle Betreuung und die gute Zusammenarbeit. Danke für Ihre vielen Ratschläge und regelmäßige Motivation. Danke, dass ich an Ihrer wissenschaftlichen Passion teilhaben durfte. Ihre ehrenwerten, wissenschaftlichen Prinzipien werden mir stets ein Vorbild sein.

Meinem ehemaligen Chef und großartigen Lehrer **Professor Barkhausen** danke ich für die hervorragende Ausbildung und langjährige persönliche, klinische und wissenschaftliche Förderung. Sie haben maßgeblich meinen Werdegang zum Radiologen geprägt und mir solides Rüstzeug auch für die jetzige Praxistätigkeit an die Hand gegeben.

**PD Dr. Hunold** hat mir den Einstieg in die 4D Fluss MRT und die MR-gesteuerte HIFU ermöglicht und mir in den acht Jahren gemeinsamer Tätigkeit immer väterlich den Rücken gestärkt.

Ich danke **Dr. Crelier** für die technische Unterstützung mit der 4D Flussequenz und der Auswertungssoftware GTFlow. Er hat beides für uns vielfach überarbeitet und optimiert und so die Datenakquisition und –auswertung ermöglicht.

Ich danke **Anna Zmuda** für die statistischen Ratschläge und Diskussionen.

**Thekla Oechtering** danke ich für die Kongressunterstützung und **Carl Hons** für seinen Einsatz beim Interobserververgleich.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen **Eltern**, die ob in Höhen oder Tiefen immer die passenden Worte für mich finden.

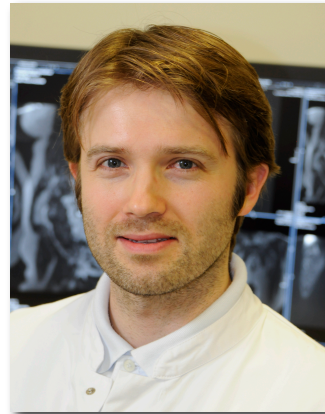
Schließlich danke ich meiner wunderbaren Frau, **Stefanie Beldoch** und unseren beiden Kindern, die immer an mich glauben und mir für alle Unterfangen Kraft und Aufwind geben.

## Lebenslauf

Michael Peter Beldoch

geboren am 05.02.1980

in Tichau, PL



## Hochschulstudium

2001 – 2008	Studium der Humanmedizin
2001 – 2003	Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)
2003 – 2004	Universidad de La Laguna, Teneriffa (Spanien)
2004 – 2005	Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)
2005 – 2008	Universität zu Lübeck
2008	Approbation
2014	Facharzt für Radiologie

## Beruflicher Werdegang

2009 – 2014	Assistenzarzt Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, UKSH Lübeck
2014 – 2017	Facharzt für Radiologie Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, UKSH Lübeck
Seit Mai 2017	Facharzt für Radiologie Röntgenpraxis im Tesdorpfhaus, Lübeck

## Dissertation

2014 – 2017	4D Fluss MRT zur Analyse der aortalen Wandschubspannung auf Basis verschiedener Software-Lösungen
-------------	---

## Wissenschaftliche Arbeiten

### Vorträge, Poster, Online-Beiträge

Beldoch, M.P., Oechtering, T.H., Schultz, V., Hunold, P., Barkhausen, J., Frydrychowicz, A. (2017). *4D Flow MRI based aortic wall shear stress analysis using two different software tools and datasets from MRI scanners of two different appliance brands*. 25th Annual Meeting ISMRM, Honolulu, HI, USA. EPOS #4773. Elektronisches Poster.

Beldoch, M.P., Hunold, P. (2014) *Manipulation techniques to increase conversion rates for MR-HIFU uterine therapy*. Philips Netforum Community, Case Study. Online-Beitrag.

Beldoch, M.P., Hons, C.F., Hägele, J., Hunold, P., Barkhausen, J., Frydrychowicz, A. (2013). *Analyse der Aortalen Wandschubspannung aus 4D-Fluss-MRT-Daten auf Basis verschiedener Software-Lösungen*. 5. Deutsche Kardiodiagnostik-Tage, Leipzig. P36. Poster.

Oechtering, T.H., Beldoch, M., Hons, C.F., Sieren, M., Schmidtke, C., Hunold, P., Sievers, H.H., Barkhausen, J., Frydrychowicz, A. (2014). *4D Flow MRI: Analysis of Blood Flow in Valve-Sparing Aortic Root Replacement with an Anatomically Shaped Sinus Prosthesis*. 100th Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA), Chicago, USA. Vortrag.

Oechtering, T.H., Beldoch, M., Scharfschwerdt, M., Schmidtke, C., Hunold, P., Barkhausen, J., Frydrychowicz, A., Sievers, H.H. (2014). *Haemodynamics in Anatomically Shaped Sinus Prostheses Analysed by 4D Flow MRI* 6th Biennial Heart Valve Biology & Tissue Engineering Meeting, London, UK. Vortrag.

Hunold, P., Ruhnke, H., Eckey, T., Bunke, J., Neumann, A., Beldoch, M., Bohlmann, M., Barkhausen, J., Vogt, F. (2012). *MR-guided HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound) Ablation of Symptomatic Uterine Fibroids Using a Novel Table-integrated System: Efficacy, Safety, and Clinical Results.*, 98th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America Chicago, USA. Vortrag.

## **Artikel**

Wiggermann, A., Beldoch, M., Hoellen, F., Hunold, P., (2016). *MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroids.* Research and Reports in Focused Ultrasound. Volume 4. 9-14.

Hunold, P., Hoellen, F., Beldoch, M.P., Eckey, T., Bohlmann, M., (2015). *Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU).* Gynäkologische Endokrinologie. 13 (4).

Oechtering, T.H., May, K., Beldoch, M., Schmidtke, C., Hunold, P., Sievers, H.H., Barkhausen, J., Frydrychowicz, A. (2014). *4D Fluss-MRT zur Analyse der aortalen Flusscharakteristika bei Patienten mit Sinusprothese.* Fortschr Röntgenstr 186(S 01):VO302\_4.