

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Kliniken 3 (Kardiologie, Angiologie)  
Direktor: Prof. Dr. David M. Leistner

**Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie-Cine-Bilder  
mit Standard Atemstopps gegenüber freier Atmung und Echtzeit-  
CMR mit Compressed Sensing bei freier Atmung**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Sina Bremekamp

aus Oberhausen

Frankfurt am Main, 2023

Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Eike Nagel
Korreferent/in:	Prof. Dr. Thomas Vogl
Tag der mündlichen Prüfung:	18.09.2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1. 1 Magnetresonanztomographie	7
1. 2 Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign	10
2.2 Patientenpopulation	11
2.3 Methoden	11
2.4 Nachbearbeitung	14
2.5 Statistische Analyse	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Vergleich der Untersuchungszeit	17
3.2 Vergleich von LV-Parametern	17
3.3 Reproduzierbarkeit	26
4. Diskussion	31
5. Schlussfolgerung	37
6. Zusammenfassung	38
7. Summary	39
8. Literaturverzeichnis	40
Anhang	44
Schriftliche Erklärung	45
Curriculum vitae	46

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1:** MRT Bilder von SSFP mit Breathhold

**Abbildung 2:** MRT Bilder von signal-averaged free-breathing

**Abbildung 3:** MRT Bilder von Compressed Sensing free breathing

**Abbildung 4:** Bilder des konturierten linken Ventrikels während des post processing

**Abbildung 5:** Darstellung Konturierungsprozess

**Abbildung 6 A-C:** Quantifikation der LVEDV mittels linearer Regression und mittels Bland-Altman

**Abbildung 7 A - C:** Quantifikation der LVESV mittels linearer Regression und mittels Bland-Altman

**Abbildung 8 A - C:** Quantifikation der LVSV mittels linearer Regression und mittels Bland-Altman

**Abbildung 9 A - C:** Quantifikation der LVEF mittels linearer Regression und Bland-Altman

**Abbildung 10 A – C:** Quantifikation der LV Masse mittels lineare Regression und Bland-Altman

**Abbildung 11 A - C:** Intraobserver Variabilität

**Abbildung 12 A - C:** Interobserver Variabilität

**Abbildung 13:** LVEF relativer Fehler im Vergleich zu SSFP-BH

**Abbildung 14:** LVEDV relativer Fehler im Vergleich zu SSFP-BH

**Abbildung 15:** LVESV relativer Fehler im Vergleich zu SSFP-BH

**Abbildung 16:** LV Masse relativer Fehler im Vergleich zu SSFP-BH

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Demografische Daten

Tabelle 2: Sequenzparameter

Tabelle 3: Ergebnisse für LV-Analysen der 3 Techniken

Tabelle 4: Intraobserver und Interobserver Variabilität

Tabelle 4: Sequenz-Parameter

## **Abkürzungsverzeichnis / Übersetzungsverzeichnis**

**Acq:** Akquisition

**BH:** Breath Hold segmented = segmentierte Atemstopps

**CMR:** Cardiac Magnetic Resonance = kardiale Magnetresonanztomographie

**CS:** Compressed Sensing

**CS-FB:** Compressed Sensing-Free Breathing = Compressed Sensing- bei freier Atmung

**FB:** Free-Breathing = freie Atmung

**LV:** Left Ventricle/Left Ventricular = linker Ventrikel / linksventrikulär

**LVEDV:** Left Ventricular End Diastolic Volume = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

**LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

**LVESV:** Left Ventricular End Systolic Volume = linksventrikuläres endsystolisches Volumen

**Mean Difference:** Mittlere absolute Abweichung

**Mean Error:** Mittlerer Fehler

**MRT:** Magnetresonanztomographie

**SA-FB:** signal-averaged free-breathing = Signalmittelung bei freier Atmung

**SD:** standarddeviation = Standardabweichung

**SCMR:** Society for Cardiovascular Magnetic Resonance

**SSFP:** Steady State Free Precession

**SSFP-FB:** Steady State Free Precession = signal-averaged free-breathing

**TR:** Repetitionszeit

**TE:** Echozeit

## **1. Einleitung**

### **1.1 Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das vor allem zu Diagnostikzwecken Strukturen des inneren Körpers darstellen kann. Die MRT nutzt die Eigenrotation (Kernspin) von Atomen (insbesondere Wasserstoffkernen, also Protonen), welche in jedem menschlichen Körper vielfach vorhanden sind. Das magnetische Feld eines Protons ist schwach und zu einer MR-Untersuchung werden ca.  $10^{14}$  Kerne gebraucht. Die Ladung des rotierenden Kerns erzeugt ein Magnetfeld, sodass ein kernmagnetischer Dipol entsteht. Im Normalfall sind die magnetischen Dipole ungeordnet. Wird nun ein Körper mittels einer Spule einem starken Magnetfeld (ca. 1.5 - 3 Tesla) ausgesetzt, richten sich die kernmagnetischen Dipole unter Ausübung einer Präzessionsbewegung parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Durch die Wechselwirkung der Eigenrotation der geladenen Kerne mit einem Zusatzmagnetfeld ergibt sich eine kreisende Bewegung der atomaren magnetischen Momente um die Richtungsachse des äußeren Magnetfeldes, da die Ausrichtung der Kerne im Magnetfeld nicht parallel zur Nord-Süd-Achse ist. Diese Kreiselbewegung nennt man Präzession und ihre Geschwindigkeit ist die Larmorfrequenz. Neben der Spule, durch die das sehr starke Gleichfeld erzeugt wird, setzt man den Patienten zusätzlich einem hochfrequenten magnetischen Wechselfeld aus. Durch dieses Wechselfeld werden die kleinen atomaren Magnete aus der Feldrichtung ausgelenkt und nehmen Energie auf. Nach dem Ausschalten des hochfrequenten magnetischen Wechselfeldes drehen sich die Dipole wieder in die Richtung des starken, des von der Spule ausgehenden Magnetfeldes und geben dabei die aufgenommene Energie in Form schwacher Hochfrequenzsignale wieder ab. Angeregt durch die Lamorfrequenz entsteht durch kreisende Vektoren in der XY-Ebene das MR-Signal, welches von einer Antenne empfangen werden kann. Das Signal ist abhängig vom Magnetfeld des Tomographen, der Protonendichte, der T1-Relaxationszeit (wie schnell das Gewebe zur ursprünglichen Magnetisierung zurückkehrt) und der T2-Relaxationszeit (Länge des Signals), welche jeweils abhängig vom entsprechenden Gewebe sind, woraus sich die verschiedenen Kontraste berechnen lassen. Die Signale werden empfangen

und werden mittels computergestützter Datenverarbeitung in ein menschlich interpretierbares Bild umgewandelt.

Die Aufnahme jedes einzelnen Bildpunktes wäre zu aufwändig, sodass nicht die einzelnen Messpunkte mittels Messspule gemessen werden, sondern die gesamte angeregte Schicht. Die Schicht wird dabei in bestimmten Sequenzen Zeile für Zeile gescannt, wobei jede Zeile ihren eigenen Phasencode besitzt. Je stärker die Gradienten geschaltet werden, desto höher wird die Aufnahmegeschwindigkeit. Die gewonnene Rohdatenmatrix wird als k-Raum bezeichnet. Ein zweidimensionales (Schnitt-)Bild entsteht durch Fouriertransformationen und spezielle Visualisierungsalgorithmen. Um die MRT-Aufnahme zu beschleunigen, wird der k-Raum oft nicht voll sondern nur teilweise abgetastet. Dies kann zu sogenannten Unterabtastungsartefakten führen.

## **1.2 Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)**

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) ist ein diagnostisches Verfahren von zunehmender Bedeutung. In der klinischen Routine ist zwar die Echokardiographie aufgrund der geringeren Kosten sowie breiten Verfügbarkeit das Mittel der Wahl, jedoch gilt die kardiale Magnetresonanztomographie als nichtinvasiver Goldstandard. <sup>(1, 2)</sup> Nicht nur kann das Volumen und die Masse des linken und rechten Ventrikels reproduzierbar analysiert werden, auch ermöglicht es eine effektive morphologische und kinetische Beurteilung, die aufgrund der retrosternalen Lage des Herzens im Ultraschall nicht leicht zu beurteilen ist.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) mit Steady-State-free-precession (SSFP) <sup>(3)</sup> ist die reproduzierbarste und genaueste Technik zur Messung der linksventrikulären Funktion, des Volumens und der Masse. <sup>(4,5)</sup> Für die zeitintensiv erfassten CMR-Bilder wird EKG-synchronisiert, während eines Atemstopps ein Teil der erforderlichen k-Raumlinien in unterschiedlichen Herzschlägen generiert. Somit erhält man durch die EKG-Synchronisation und durch Atemstopptechniken hochwertige Bilder mit ausreichender räumlicher und zeitlicher Auflösung innerhalb eines Atemanhaltevorganges. Die Verwendung von standardmäßigen EKG-



getriggerten und atemangehaltenen kardialen Cine-MRTs ist jedoch klinisch durch zwei große Herausforderungen begrenzt: Einerseits können kardiale Cine-Bilder durch respirationsinduzierte Artefakte bei Patienten mit eingeschränkter Atemanhaltekapazität erheblich beeinträchtigt werden. Andererseits ist bei Patienten mit Arrhythmien die EKG-Synchronisation und die Datensynchronisation von verschiedenen Herzzyklen weniger zuverlässig, was zu Bewegungsartefakten und unschärferen bzw. verzerrten Bildern führt. Diese wiederum erscheinen in der Phase des Post-processing nicht mehr reproduzierbar. Obwohl Standardprotokolle gut etabliert sind, ist es von großer klinischer Bedeutung die CMR-Akquisition zu beschleunigen, um Bewegungsartefakte insbesondere bei Patienten, die ihren Atem nicht über längere Zeit anhalten können zu minimieren. <sup>(6)</sup> Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Reihe neuartiger Techniken beispielsweise die Selektive Exzitation <sup>(7)</sup> und räumlich-zeitliche Korrelation <sup>(8,9)</sup> die Akquisition um ein Vielfaches beschleunigen könnten. Als weiteres neuartiges Mittel der Beschleunigung wurde Compressed Sensing (CS) entwickelt. Dieses verspricht eine Echtzeit-Bildgebung mit ähnlicher Genauigkeit. <sup>(10)</sup> Compressed Sensing ermöglicht die Rekonstruktion des gesamten Bildes, während jedoch die Erfassung auf komprimierte Daten beschränkt ist. <sup>(11, 12)</sup> Das heißt, dass der Komprimierungsprozess nicht auf das bereits aufgenommene Bild übertragen wird, sondern sich auf den Aufnahmeprozess und die Rekonstruktion der Bilddaten bezieht, die dann mit neuartigen nichtlinearen Rekonstruktionsalgorithmen rekonstruiert werden. Dies trägt dazu bei, die Bildaufnahme um ein Vielfaches zu beschleunigen und ermöglicht theoretisch eine Cine-Erfassung des gesamten Herzens in wenigen Sekunden, während die herkömmliche Datenerfassung oft über 10 Minuten dauert <sup>(13)</sup>. Frühere Studien hatten bereits belegt, dass Compressed Sensing arrhythmiebedingte Artefakte drastisch reduzieren kann und damit die Qualität der Cine-Bilder bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen verbessert wird <sup>(12, 14, 15, 16, 17, 18)</sup>. Compressed Sensing wurde aber bisher nur mit Atemstillständen untersucht, was zu einer Beeinträchtigung des Erfassungsbereiches oder zu langen Atemstillständen führt. Während die Mehrheit der Patienten in der Lage ist, ihren Atem anzuhalten, bietet eine Untersuchung bei freier Atmung das Potenzial für einen schnelleren Durchsatz

und eine noch bessere Patientencompliance. Bei einer schnellen Bildgebungsstrategie kann das Anhalten des Atems auch auf die Teile der Untersuchung beschränkt werden, bei denen die Qualität durch die Atmung beeinträchtigt werden kann (zum Beispiel späte Gadoliniumanreicherung). Angesichts der zentralen Rolle der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als prognostischer Indikator bei Patienten mit Herzinsuffizienz und des Status der CMR als Referenzstandard, ist es wichtig eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu erhalten, wenn neue Techniken eingeführt werden <sup>(14,19)</sup>.

Compressed sensing kann jedoch nur mit neuen Geräten und kostenpflichtiger Software durchgeführt werden. Eine alternative „low-tech“-Lösung ist es, die Daten bei freier Atmung ohne compressed sensing zu akquirieren und die Bewegungsartefakte durch Mittelung mehrerer Aufnahmen zu minimieren.

Ziel der Studie war es, die Genauigkeit und die Inter- und Intraobserver-Variabilität von zwei Verfahren zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei freier Atmung zu bewerten. Entweder unter Verwendung einer Standard-SSFP-Sequenz bei freier Atmung (SSFP-FB) und 3 Signalmittelungen oder unter Verwendung der Compressed Sensing-Echtzeitbildgebung bei freier Atmung (CS-FB). Beide Techniken wurden mit der Standard-Atemstillstandbildgebung in Bezug auf Erfassungsdauer, linksventrikuläres Volumen, Funktion und Masse verglichen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Probanden wurden im Institut für Experimentelle und Translationale Kardiovaskuläre Bildgebung an dem Universitätsklinikum Frankfurt am Main erhoben und verarbeitet. Das Studienprotokoll wurde von der entsprechenden institutionellen Ethikkommissionen

überprüft und von jedem Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Alle Verfahren wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## 2.2 Patientenpopulation

Im Rahmen dieser Studie wurden eine Reihe von gesunden und kardial vorerkrankten Probanden im Alter zwischen 23 und 78 Jahren untersucht, wobei das durchschnittliche Alter der Studienpopulation bei 53 Jahren lag. 68% der Probanden waren männlich. Die demografischen Daten wie Alter und Geschlecht der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt.

Eingeschlossen wurden insgesamt 24 Probanden, bei 10 Personen der untersuchten Gruppe, handelt es sich um gesunde Freiwillige, während es sich bei den übrigen 14 Personen, um Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und damit einer weiten Bandbreite von unterschiedlichen linksventrikulären Funktionen oder Volumen handelt.

**Tabelle 1 Demografische Daten**

	<b>Mittelwert ±SD</b>
<b>Alter</b>	53 ± 13
<b>Größe (cm)</b>	174 ± 11
<b>Gewicht (kg)</b>	86 ± 27
<b>männlich</b>	19 (68%)

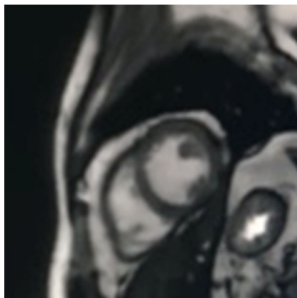
## 2.3 Methoden

Alle Probanden wurden mit einem 3-Tesla (MAGNETOM Skyra) des Herstellers Siemens Healthineers (Erlangen, Germany) untersucht. Durch seine hohe Magnetfeldstärke ermöglicht das Gerät die Erstellung hochauflösender Bilder zur optimalen Darstellung auch kleinerer Veränderungen.

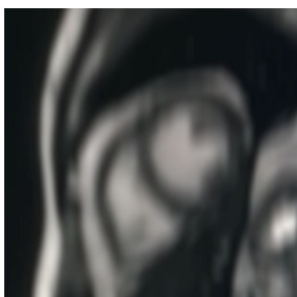
Zunächst erfolgte eine Untersuchung mit einer Steady-state-free-precession- (SSFP-) Sequenz, bei der die Patienten gemäß der SCMR (Society for Cardiovascular Magnetic Resonance) <sup>(20)</sup> Vorgaben den Atem anhalten mussten (Breath Hold BH). Gefolgt wurde diese Untersuchung mit derselben Sequenz mit 3 Signalmittelungen, jedoch wurden die Patienten gebeten, dabei frei zu atmen (signal-averaged free-breathing; SA-FB). Anschließend erfolgte eine Messung bei freier Atmung unter Verwendung der Compressed Sensing Technik. Initial wurde auch eine Real-Zeit-Messung CaFuR (Cardiac Function in Realtime) unter freier Atmung ohne EKG mit der Technologie von der Max-Planck-Gesellschaft sowie der Fraunhofer-Gesellschaft durchgeführt, jedoch mussten hier ein Teil der Patienten bei nicht beurteilbaren Ergebnissen ausgeschlossen werden, so dass diese Untersuchung bei den statistischen Analysen nicht mit betrachtet wurden.

In den Abbildungen 1-3 zeigen sich beispielhaft die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, die im Rahmen dieser Studie untersucht worden sind. Angeschnitten ist jeweils das Herz mit rechtem und linkem Ventrikel.

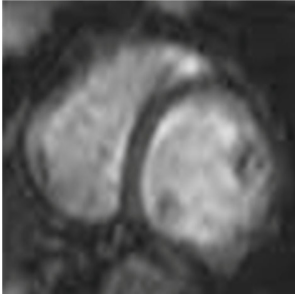
**Abbildung 1:** MRT Bilder von SSFP mit Breathhold



**Abbildung 2:** MRT Bilder von signal-averaged free-breathing



**Abbildung 3:** MRT Bilder von Compressed Sensing free breathing



MRT-Sequenzen sind Bildgebungsprogramme, in denen der Ablauf von Signalauslese und Signalinduktion festgelegt ist. Definiert ist die Abfolge von Sequenzen eines Untersuchungsganges im Sequenzprotokoll. Die Sequenzparameter für die drei eingeschlossenen Untersuchungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Sequenzparameter**

	<b>SSFP-BH</b>	<b>SSFP-FB</b>	<b>CS-FB</b>
<b>TR [ms]</b>	45.640	45.640	27.000
<b>TE [ms]</b>	1.430	1.430	1.20 - 1.29
<b>Voxel size [mm]</b>	1.6-2.0 x 1.6-2.0 x 8.0	1.6 – 2.0 x 1.6 -2.0 x 8.0	1.6 – 2.0 x 1.6 -2.0 x 8.0
<b>Acq matrix</b>	113 x 208	113 x 208	224 x 224
<b>Flip angle</b>	50° - 80°	50° - 80°	38° - 48°
<b>Breath holds (BH)</b>	2 slices / BH 10 seconds / BH	no	no

Alle Daten wurden mittels einer Serie von Kurzachsenansichten mit Querschnitten des linken und rechten Ventrikels erhoben, welche den linken Ventrikel in 11-19 Schichten abbildet, abhängig von der Ventrikelgröße, wobei eine vergleichbare räumliche und zeitliche Auflösung verwendet wurde.

Eine Standard Cine-Schicht, das heißt eine dynamische Schicht mit angehaltenem Atem (BH), wurde während 5 Herzschlägen aufgenommen. Typischerweise wurden hierbei 2 Schichten pro Atemstillstand aufgenommen. Die Zeit zwischen den Atempausen betrug 10 Sekunden.

Innerhalb von 15 Herzschlägen wurden die signal -averaged Sequenzen unter freier Atmung akquiriert, wobei die Sequenz prospektiv getriggert wurden. Die Compressed Sensing Sequenz unter freier Atmung wurde in 2 Herzschlägen erfasst.

## **2.4 Nachbearbeitung**

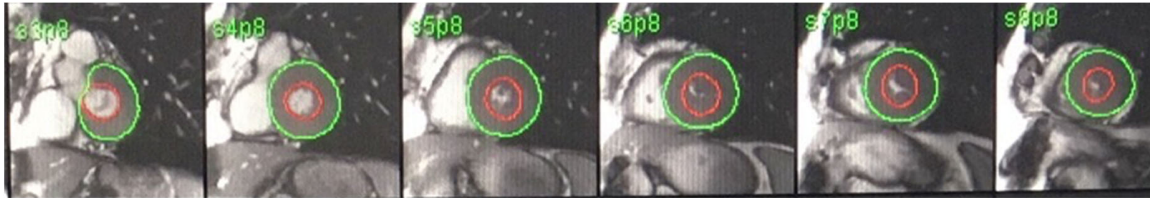
Nach Akquirierung der verschiedenen Bilddaten wurde mittels einer im Handel erwerbbaaren Software (MEDIS Suite, Version 3.2, Leiden, Niederlande) gemäß der post-processing Empfehlungen<sup>(2)</sup> der SCMR das linksventrikuläre Enddiastolische Volumen (LVEDV), das Endsystolische Volumen (LVESV) sowie die linksventrikuläre Masse (LV mass) bestimmt.

Für den Goldstandard Steady-state-free-precession-(SSFP-) Sequenz mit angehaltenem Atem wurden zusätzlich Längsachsen-Cine Bilder verwendet, um den Ein- oder Ausschluss der basalsten Schicht zu bestimmen. Die Bestimmung der basalsten Schicht wurde aufgrund der systolischen Bewegung der Mitralklappe in Richtung Apex, standardisiert definiert, wenn mindestens 50% des Blutvolumens vom Myokard umgeben waren.

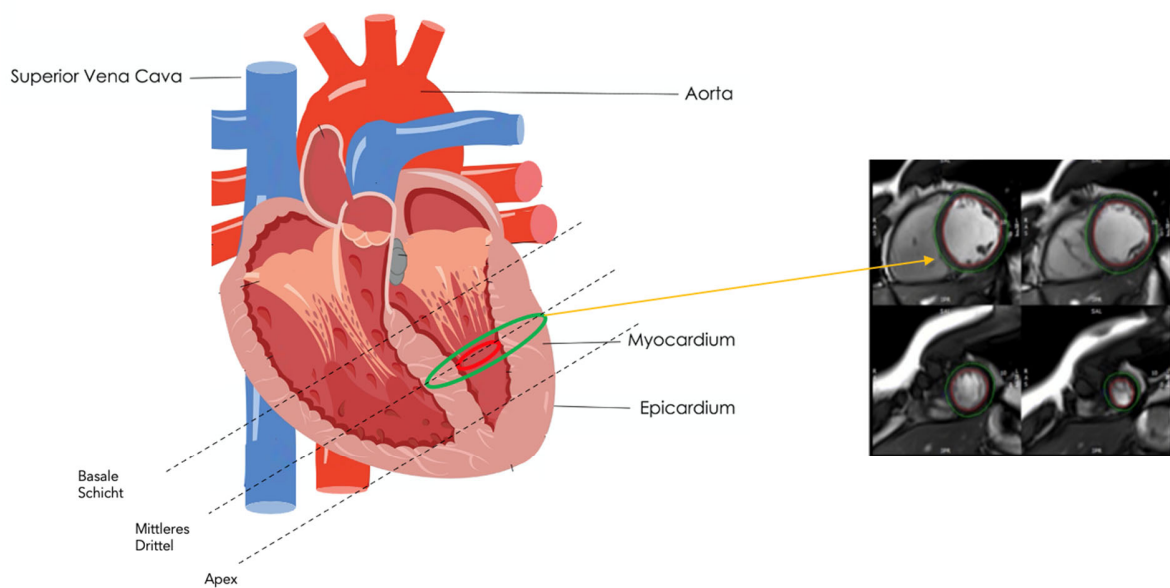
Weitere manuelle Anpassungen sind nicht erfolgt. Die Enddiastole und Endsystole wurden innerhalb jeder Schicht basierend auf ihrer maximalen und minimalen linksventrikulären Fläche identifiziert und markiert, siehe Abbildung 4. Die linksventrikuläre Masse wurde in der Enddiastole konturiert (Abbildung 4).

Papillarmuskeln und Trabekelgewebe wurden in dieser Studie entsprechend der Empfehlungen<sup>(2)</sup> zum LV-Volumen gezählt. Das beschriebene Vorgehen wird in Abbildung 5 anhand einer schemenhaften graphischen Darstellung noch einmal verdeutlicht.

**Abbildung 4:** Bilder des konturierten linken Ventrikels während des post processing



**Abbildung 5:** Darstellung Konturierungsprozess



Alle Bilder der Probanden wurden zweimal von dem selben sowie einem anderen Untersucher evaluiert, um eine Intra- und Interobserver Variabilität zu bewerten. Beide Untersucher waren füreinander sowie ihren eigenen Messungen gegenüber verblindet.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Excel (Microsoft® Excel for Mac Version 16.23) durchgeführt. Der Bland-Altman-plot sowie die lineare Regressionsanalyse wurden verwendet um Vergleiche zwischen den Verfahren in Bezug auf den Goldstandard (Steady-state-free-precession-(SSFP-)Sequenz mit angehaltenem Atem) zu analysieren, ebenso die Inter- und Intraobserver Reproduzierbarkeit<sup>(22,23)</sup>.

Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Kategoriale Variablen werden als Zählung (Prozentsatz) und kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Unterschiede zwischen der Ejektionsfraktion wurden durch einen zweiseitig gepaarten t-Test bewertet. Werte von  $p < 0.05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Für nicht normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

Zur Bestimmung der Streuung bzw. der Variabilität der Daten wurde die mittlere absolute Abweichung (mean difference, Tabelle 3) bestimmt.

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x - m(X)|$$

$m(x)$  = durchschnittlicher Wert des Datenbestands;  $n$  = Anzahl der Datenwerte;  $x$  = Datenwerte in der Menge

Zur Quantifizierung der Güte der unterschiedlichen Verfahren wurde der mittlere relative Fehler (mean error, Tabelle 3) der Messdaten bestimmt.

$$\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \left| \frac{A - F}{A} \right| \times 100\%$$

$M$  = mittlerer relativer Fehler;  $A$  = Goldstandard = prognostizierter Wert;  $F$  = tatsächlicher Wert = SSFP-FB bzw. CS-FB;  $n$  = Gesamtzahl der Datenpunkte.



### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Vergleich der Untersuchungszeit**

Die Messung des gesamten Ventrikels bei der Steady-state-free-precession-(SSFP-) Sequenz mit Atemstopps (SSFP-BH) dauerte  $191 \pm 111$  Sekunden gedauert. Die Zeiten ergaben sich aus Anzahl der Schichten und der Dauer des Atemstopps pro Schicht, Pausenzeiten wurden in dieser Zeit abgezogen.

Die Steady-state-free-precession- (SSFP-) Sequenz unter freier Atmung dauerte  $307.15 \pm 171.09$  Sekunden ( $p < 0.01$  länger), während die Compressed-Sensing Sequenz unter freier Atmung  $37 \pm 24$  Sekunden dauerte ( $p < 0.001$  kürzer).

#### **3.2 Vergleich von LV Parametern (Tabelle 3)**

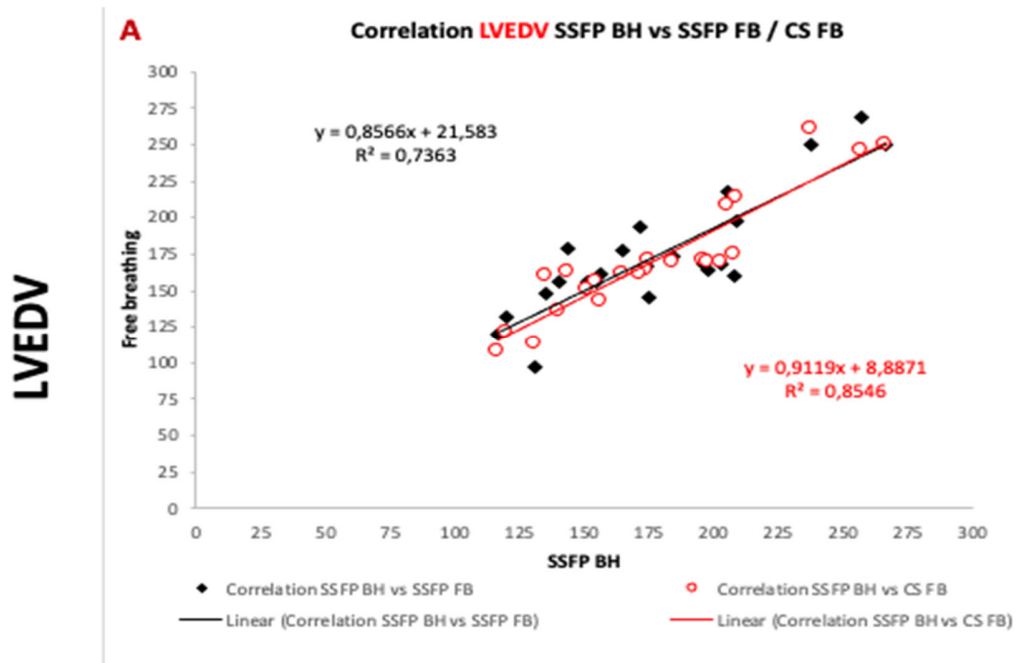
Steady-state-free-precession-(SSFP-)Sequenz mit Atemstopps (SSFP-BH) lieferte ähnliche Ergebnisse wie die Steady-state-free-precession-(SSFP-) Sequenz unter freier Atmung (Abbildungen 6-10, jeweils A und B). Die lineare Regression und die Bland-Altman-Analyse zeigten eine gute Übereinstimmung (Abbildung 6-10, jeweils A und B).

Compressed Sensing mit freier Atmung erbrachte ähnliche Ergebnisse wie die Steady-state-free-precession-(SSFP-)Sequenz mit Atemstopps (SSFP-BH) (siehe Abbildung 6-10, jeweils A und C). Der einzige statistische Unterschied zeigte sich für das linksventrikuläre Schlagvolumen, welches sich in der Compressed Sensing freie Atmung Sequenz etwas kleiner zeigte als Steady-state-free-precession-(SSFP-) Sequenz mit Atemstopps (Unterschied  $8.2 \pm 12.4$ ,  $p < 0.001$ ) (Tabelle 3, Abbildung 8, A und C). Eine gute Übereinstimmung ergab jedoch die lineare Regression sowie die Bland-Altman-Analyse (Abbildung 6-10, jeweils A und C).

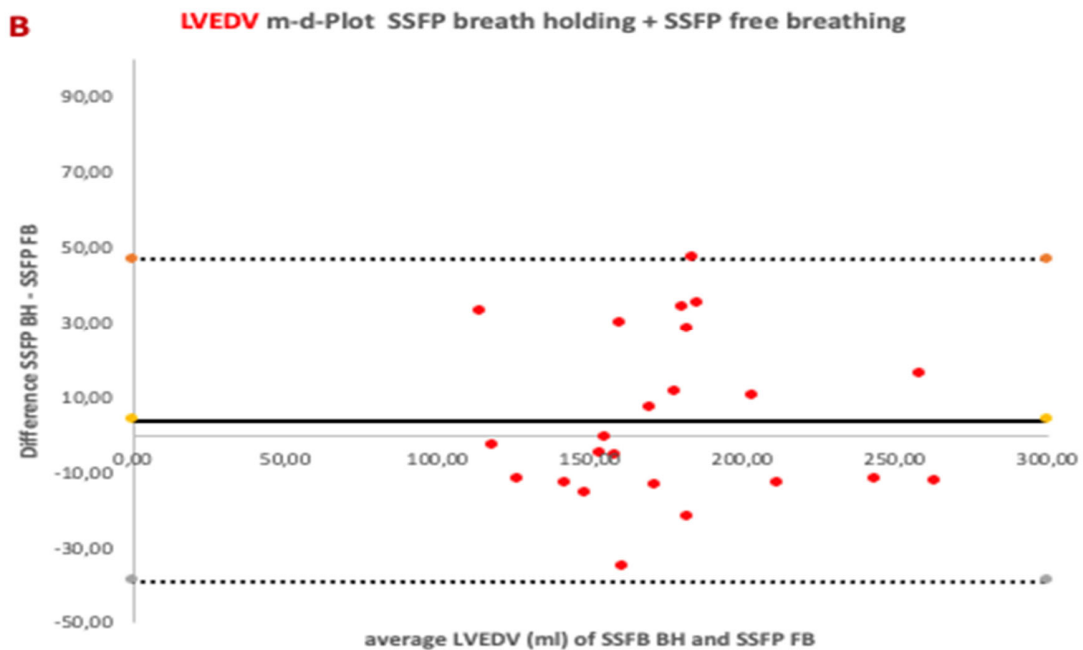
Tabelle 3: Ergebnisse für LV-Analysen der 3 Techniken

	SSFP BH	SSFP-FB						
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean Diff	Mean error (%)	Correlation			
					r <sup>2</sup>	slope	p-Value	
LV mass (g)	123 ± 33	124 ± 28	1.5 ± 10.4	6.3 ± 1.7	0.86	1	9.76E-11	<0.001
LVEDV (ml)	179 ± 44	176 ± 41	3.9 ± 20	10.2 ± 1.5	0.74	0.86	1.65E-07	<0.001
LVESV (ml)	71 ± 31	73 ± 33	0.8 ± 10.2	13.1 ± 2.2	0.87	0.98	1.26E-10	<0.001
LVSV (ml)	107 ± 24	102 ± 21	4.6 ± 12.9	15 ± 3.9	0.52	0.73	0.000103	<0.001
LVEF (%)	61 ± 10	59 ± 11	1.4 ± 3.4	5.9 ± 0.6	0.89	0.96	1.33E-11	<0.001
	SSFP BH	CS-FB						
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean Diff	Mean error (%)	Correlation			
					r <sup>2</sup>	slope	p-Value	
LV mass (g)	123 ± 33	126 ± 28	7 ± 8.1	6.6 ± 1.4	0.93	1.05	5.47E-13	<0.001
LVEDV (ml)	179 ± 44	168 ± 44	6.6 ± 14.7	7.9 ± 1.1	0.86	0.91	2.98E-10	<0.001
LVESV (ml)	71 ± 31	73 ± 31	2.6 ± 7.6	8.0 ± 3.3	0.94	0.95	3.3E-14	<0.001
LVSV (ml)	107 ± 24	95 ± 21	8.2 ± 12.3	13 ± 1.7	0.58	0.78	2.25E-05	<0.001
LVEF (%)	61 ± 10	58 ± 10	2.9 ± 4.5	6.5 ± 1.1	0.8	0.89	8.1E-09	<0.001

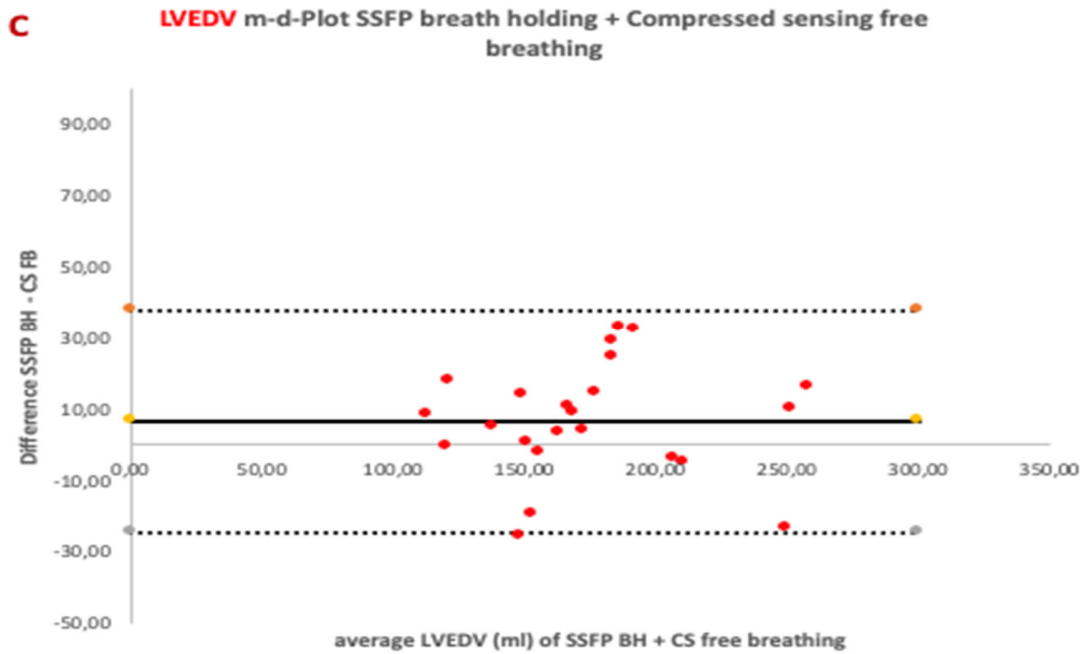
**Abbildung 6 A.** Quantifikation der LVEDV mittels lineare Regression von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB, und Compressed Sensing free breathing.



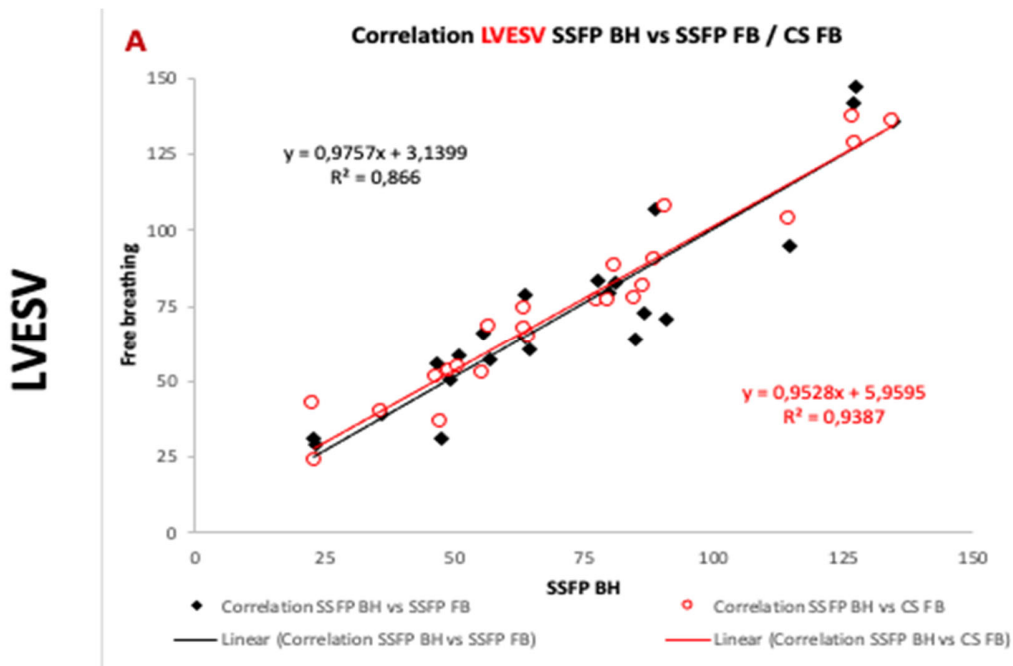
**Abbildung 6 B.** Quantifikation mittels Bland-Altman der LVEDV von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB)



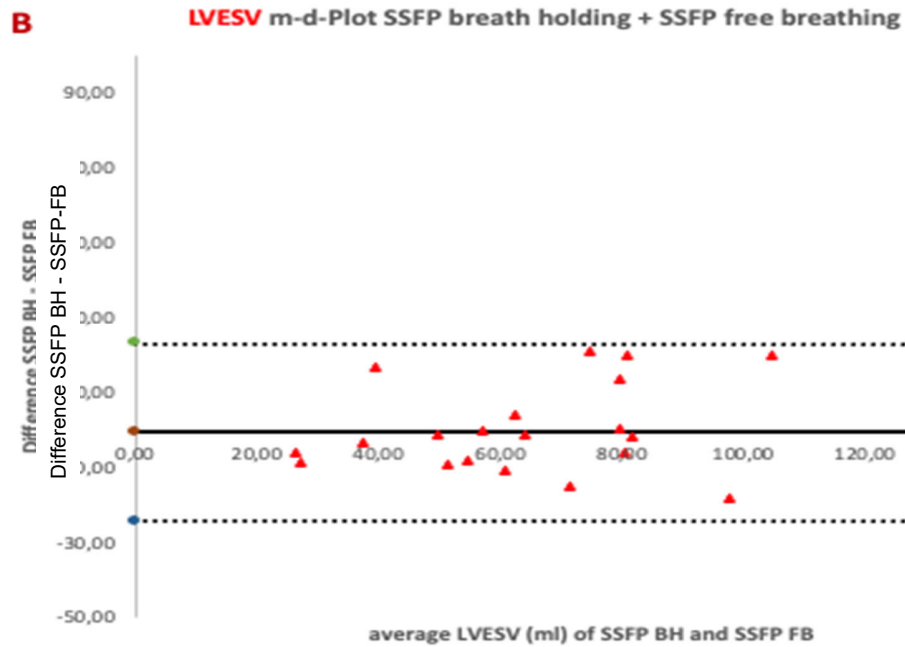
**Abbildung 6 C.** Quantifikation der LVEDV mittels Bland-Altman bei Breath hold und Compressed Sensing free breathing



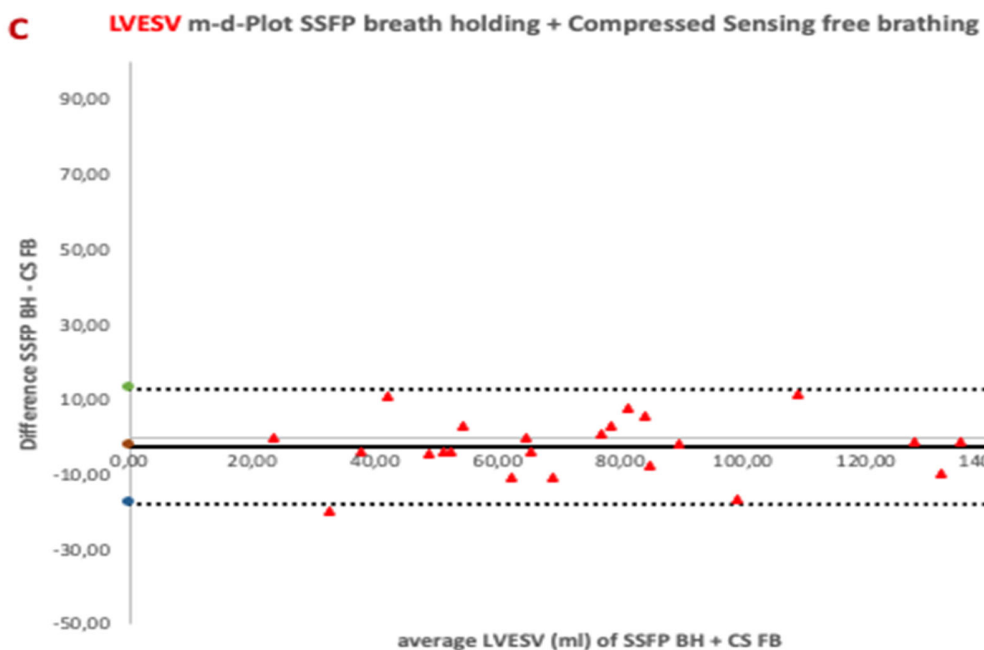
**Abbildung 7 A.** Quantifikation der LVESV mittels lineare Regression von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB, und Compressed Sensing free breathing



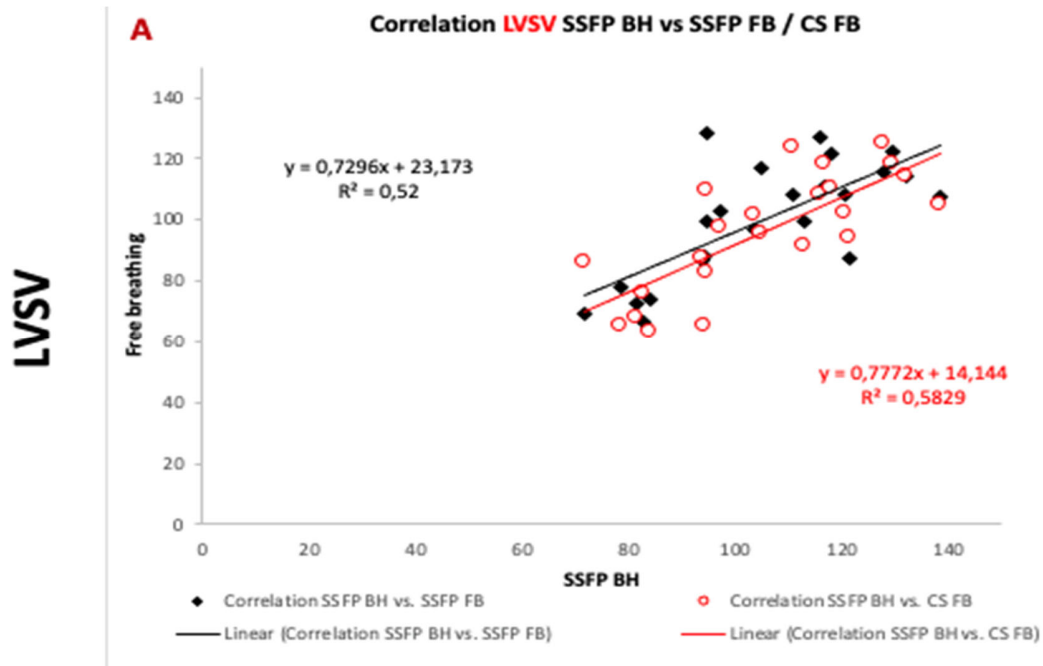
**Abbildung 7 B** Quantifikation mittels Bland-Altman der LVESV von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB)



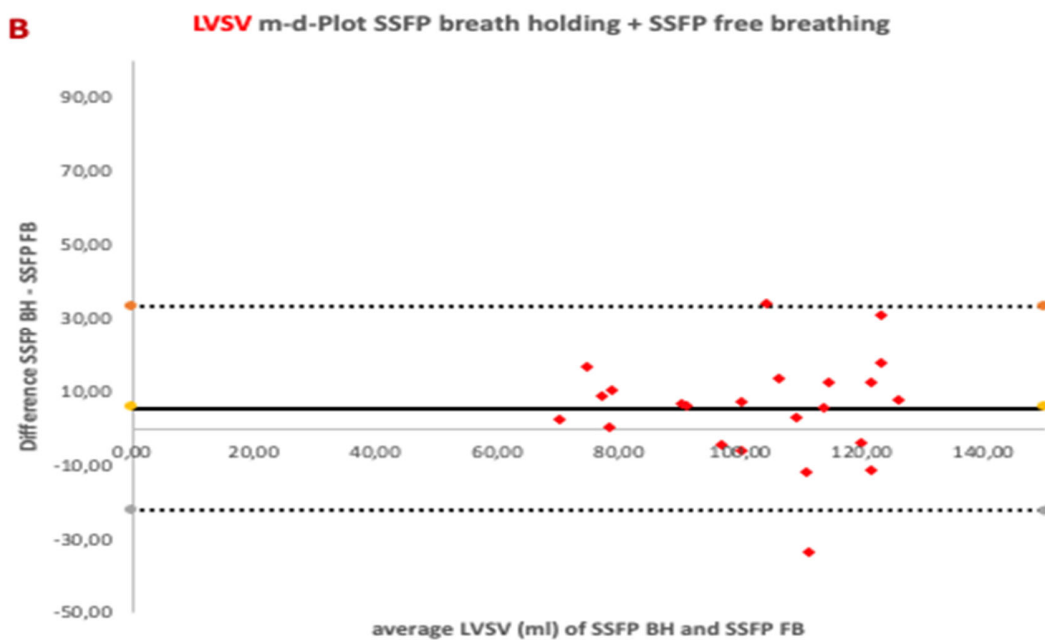
**Abbildung 7 C.** Quantifikation der LVESV mittels Bland-Altman bei Breath hold und Compressed Sensing free breathing



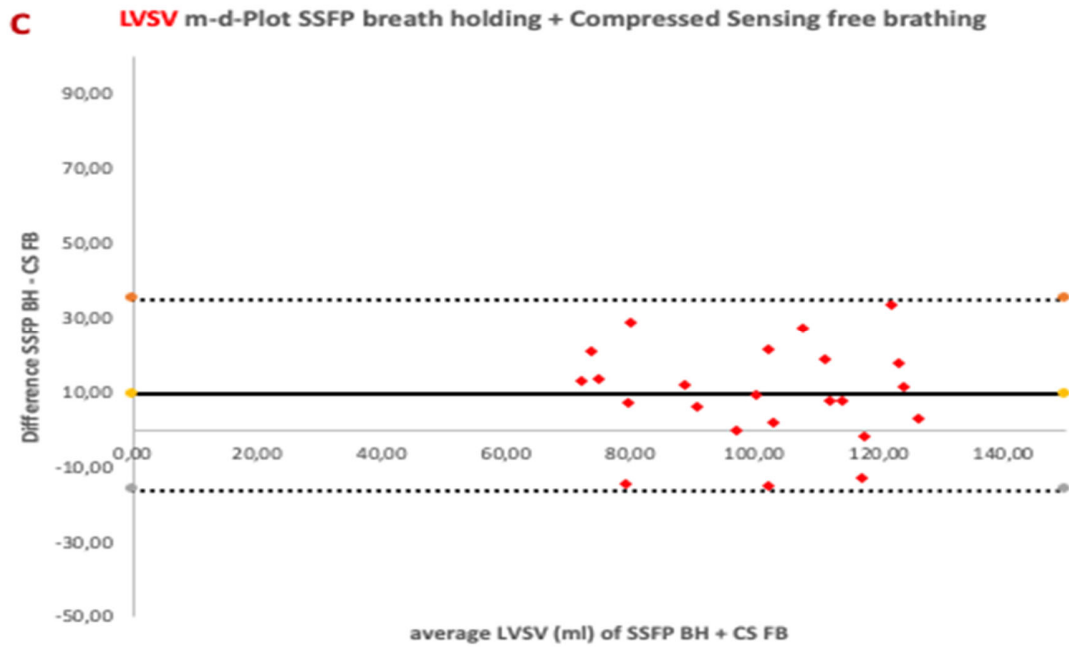
**Abbildung 8 A.** Quantifikation der LVSV mittels lineare Regression von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB, und Compressed Sensing free breathing.



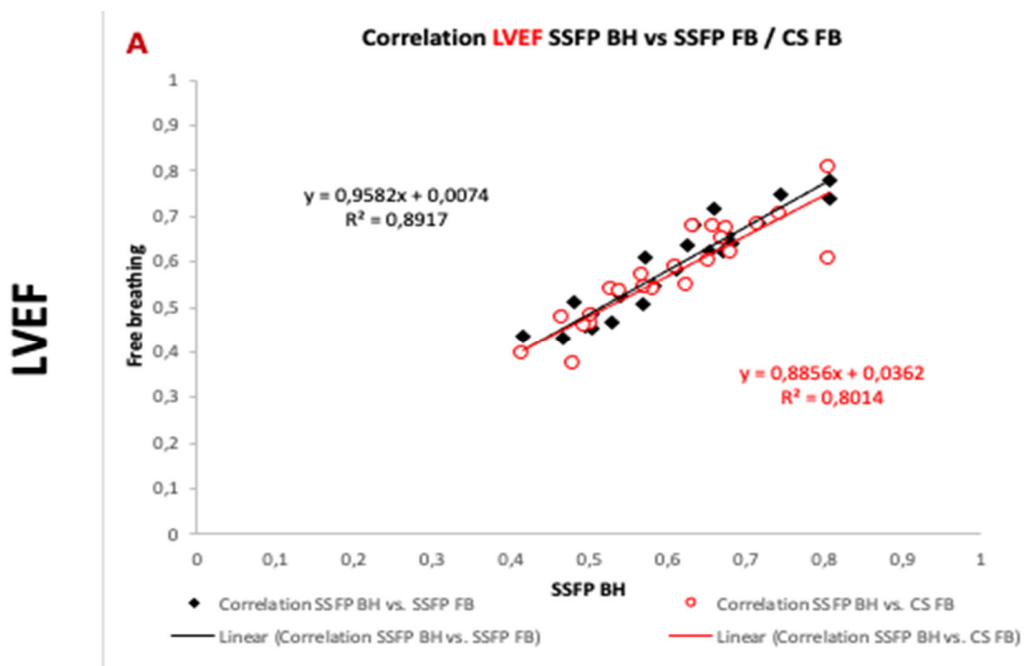
**Abbildung 8 B** Quantifikation mittels Bland-Altman der LVSV von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB)



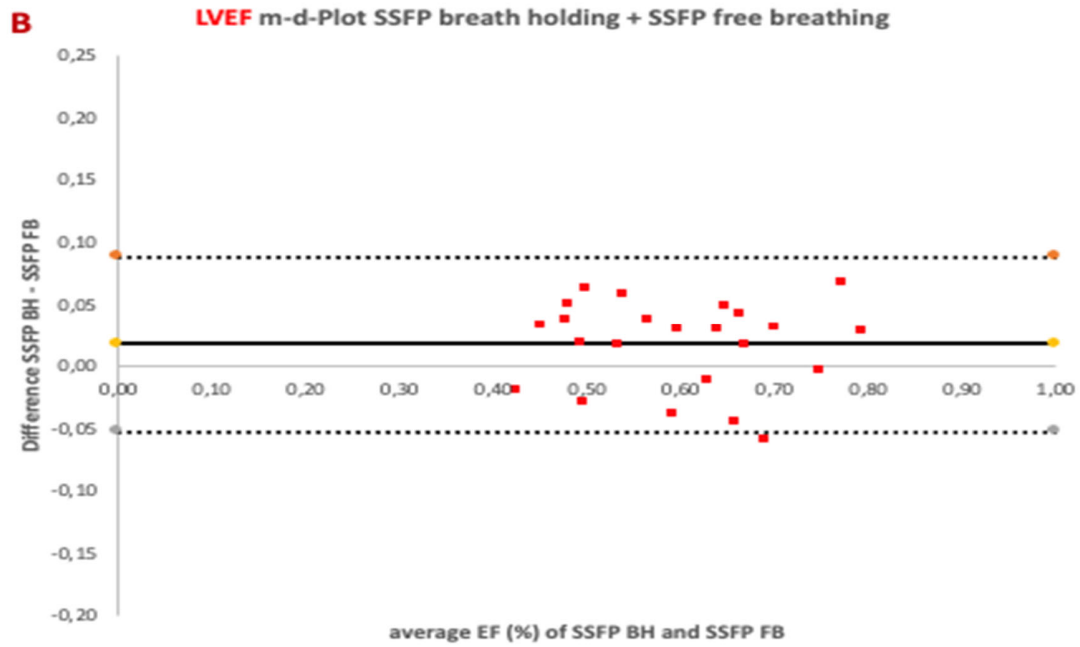
**Abbildung 8 C.** Quantifikation der LVSV mittels Bland-Altman bei Breath hold und Compressed Sensing free breathing



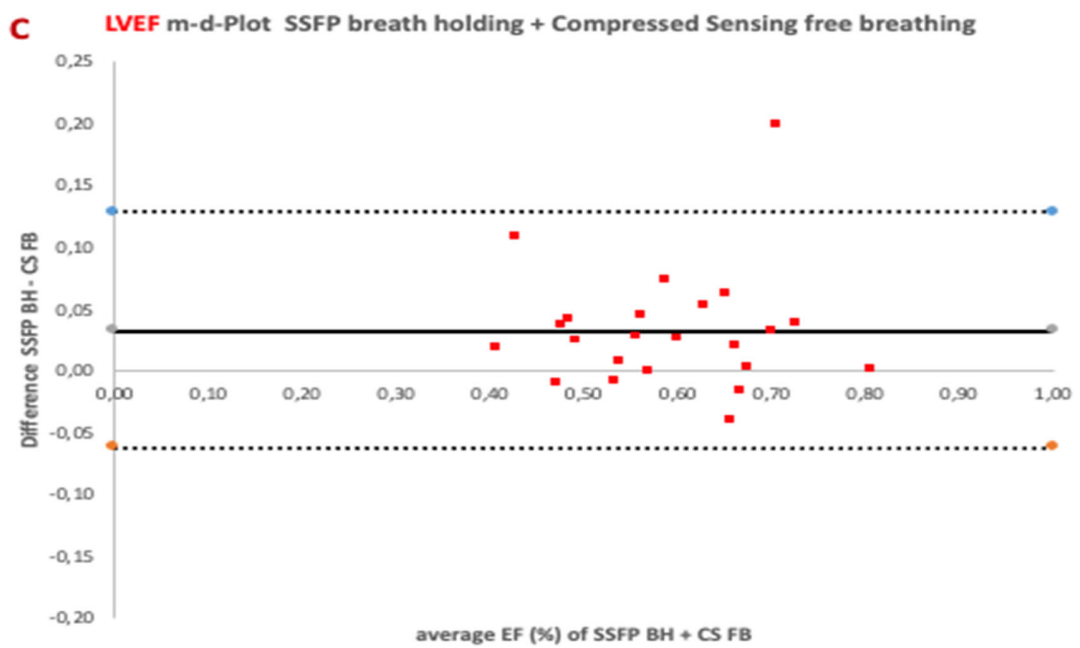
**Abbildung 9 A.** Quantifikation der LVEF mittels lineare Regression von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB, und Compressed Sensing free breathing.



**Abbildung 9 B** Quantifikation mittels Bland-Altman der LVEF von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB)

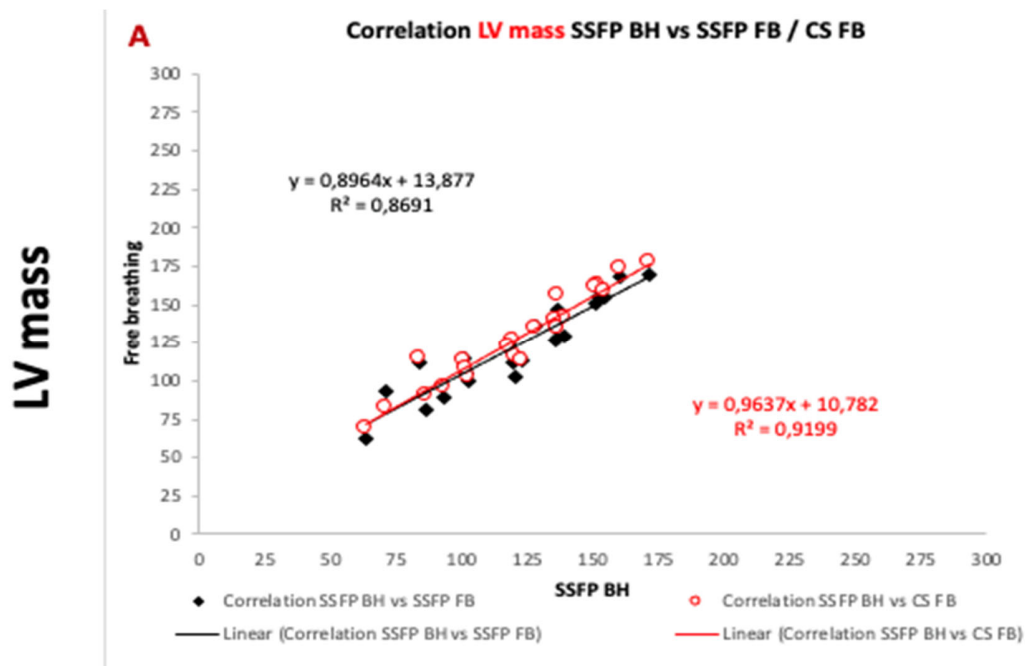


**Abbildung 9 C.** Quantifikation der LVEF mittels Bland-Altman bei Breath hold und Compressed Sensing free breathing

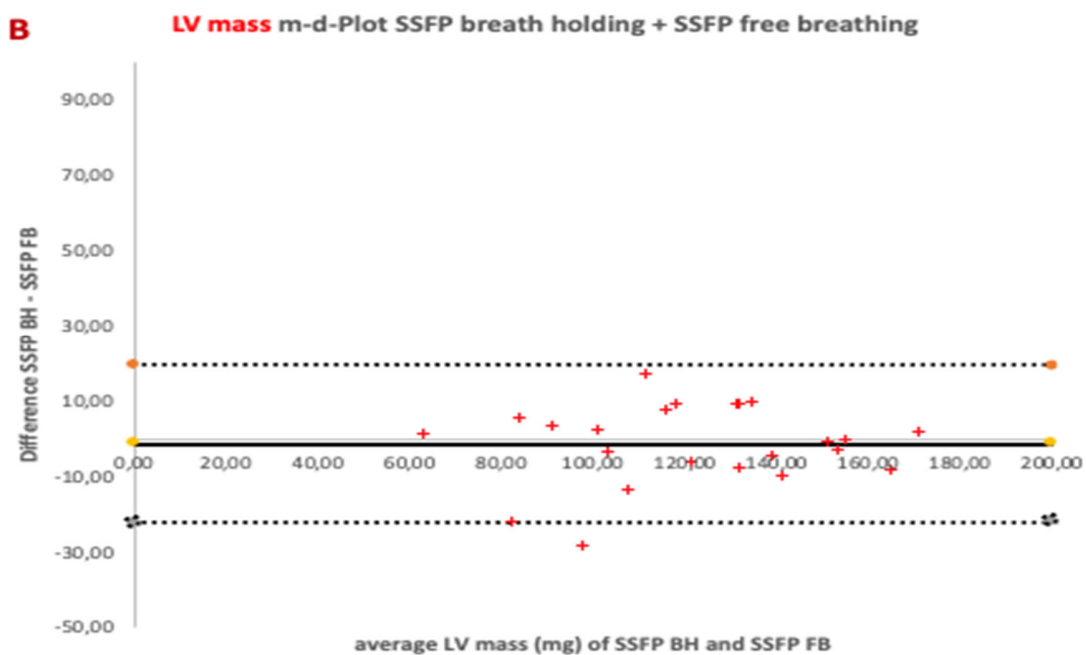




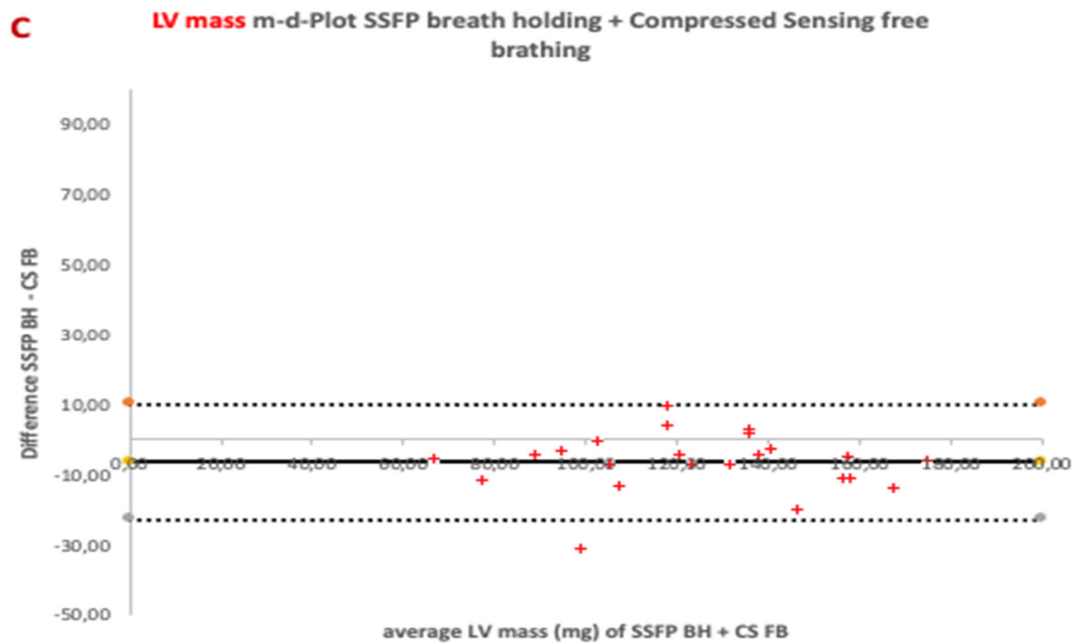
**Abbildung 10 A.** Quantifikation der LV Masse mittels lineare Regression von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB, und Compressed Sensing free breathing.



**Abbildung 10 B** Quantifikation mittels Bland-Altman der LV Masse von Breath hold, signal-averaged free-breathing (SA-FB/SSFP-FB)



**Abbildung 10 C.** Quantifikation der LV Masse mittels Bland-Altman bei Breath hold und Compressed Sensing free breathing



### 3.3 Reproduzierbarkeit (Tabelle 4)

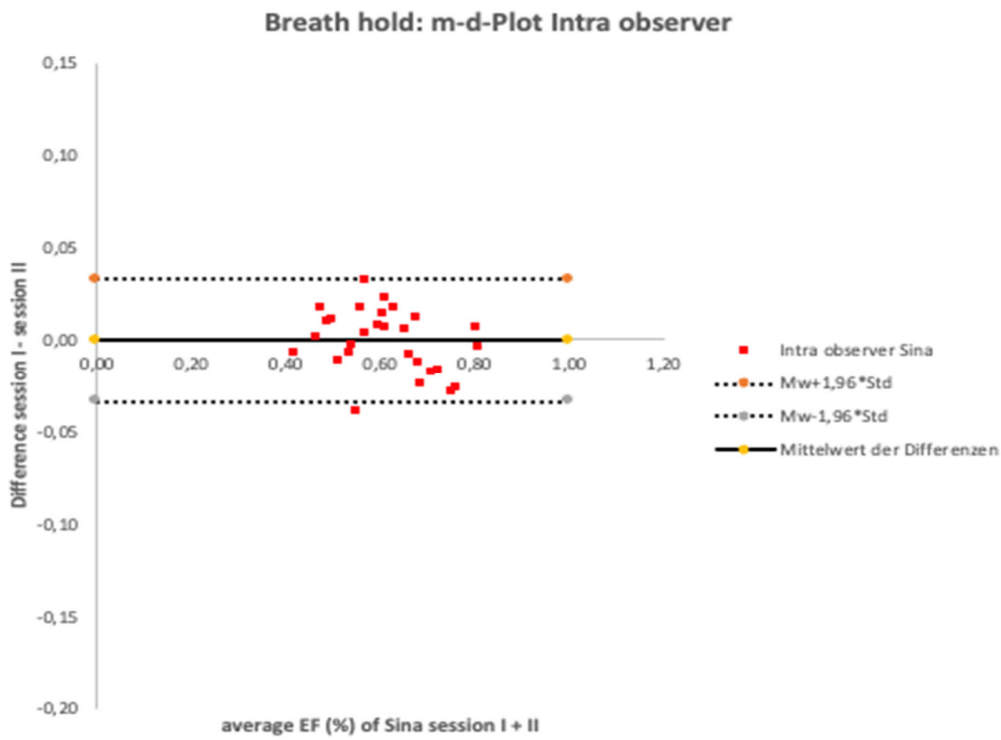
Die Intra- und Interobserver Variabilität des Referenz- bzw. Goldstandards war exzellent mit Regressionssteigungen von 1.00 - 1.01 (Intraobserver) und 0.92 - 1.00 (Interobserver) ( $p < 0.001$  für alle) und  $r^2$ -Werten zwischen 0.95 bis 0.99 (Intraobserver) und 0.92 bis 0.94 (Interobserver).

**Tabelle 4:** Intraobserver und Interobserver Variabilität

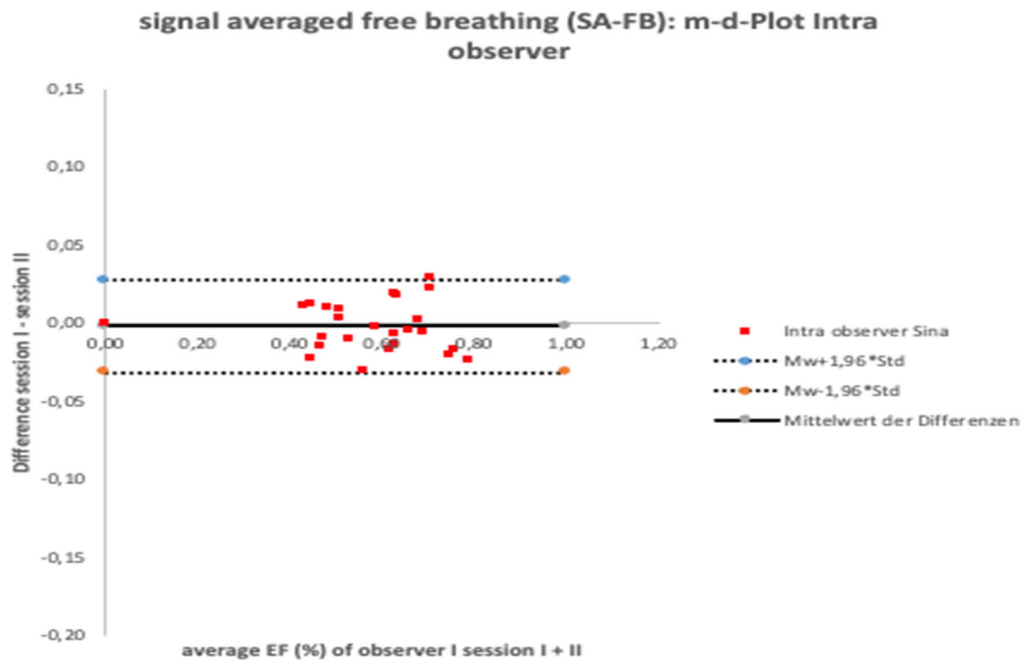
	Intraobserver						Interobserver					
	Bland-Altman		Correlation				Bland-Altman		Correlation			
	Mean	SD	r <sup>2</sup>	slope	p-Value		Mean	SD	r <sup>2</sup>	slope	p Value	
<b>SSFP BH</b>												
LVEF (decimal)	-0.001	0.017	0.975	1.002	1.26E-22	<0.001	-0.005	0.025	0.919	1.0011	9.14E-16	<0.001
LVEDV (ml)	-0.505	10.304	0.947	1.002	3.62E-18	<0.001	11.129	11.313	0.92	0.9347	2.97E-17	<0.001
LVESV (ml)	-0.562	5.133	0.974	1.011	3.59E-22	<0.001	4.875	7.441	0.9425	0.9216	3.66E-18	<0.001
LV mass (g)	-0.421	3.216	0.990	1.001	1.79E-28	<0.001	-5.844	8.613	0.9353	1.0015	4.20E-17	<0.001
<b>SSFP FB</b>												
LVEF (decimal)	-0.002	0.015	0.9786	1.0037	7.09E-20	<0.001	0.006	0.019	0.9403	1.0052	1.56E-15	<0.001
LVEDV (ml)	-1.616	11.309	0.9011	1.0062	5.58E-13	<0.001	17,714	13.385	0.9075	0.8869	2.68E-13	<0.001
LVESV (ml)	-0.676	4.101	0.9822	1.0103	9.57E-21	<0.001	7.512	6.869	0.9558	0.8674	2.05E-16	<0.001
LV mass (g)	0.785	3.718	0.979	0.9915	4.46E-20	<0.001	-5.888	12.364	0.7886	1.0127	7.07E-09	<0.001
<b>CS free breathing</b>												
LVEF (decimal)	0.001	0.018	0.9701	0.9991	3.97E-20	<0.001	-0.006	0.029	0.922	0.9947	8.35E-15	<0.001
LVEDV (ml)	1.245	6.451	0.9772	0.9934	2.48E-21	<0.001	19.507	13.783	0.9119	0.874	3.47E-14	<0.001
LVESV (ml)	0.003	3.05	0.9911	1.0077	1.65E-27	<0.001	7.512	6.869	0.9532	0.8938	1.48E-17	<0.001
LV mass (g)	0.162	3.5	0.9878	0.9986	1.83E-24	<0.001	-1.378	13.488	0.8937	1.0502	2.56E-13	<0.001

Die Intraobserver-Variabilität des Steady-State-free-Precession unter freier Atmung zeigte sich im Vergleich zum Referenzstandard gleichwertig (Regressionssteigungen von 0.99 – 1.01,  $p = <0.001$ , Abbildung 11 B), während sich die Interobserver Analyse des SSFP unter freier Atmung eine Tendenz zu einer schlechteren Reproduzierbarkeit zeigten ( $r^2$ -Werte zwischen 0.79 – 0.96,  $p = <0.001$ , Abbildung 12B). Auch im Vergleich zur Compressed-Sensing-Sequenz unter freier Atmung, wo die interobserver Variabilität eine tendenziell bessere Reproduzierbarkeit ergab ( $r^2$ -Werte zwischen 0.89 – 0.95,  $p = <0.001$ , siehe Abbildung 12 C). Während die Compressed-Sensing-Sequenz unter freier Atmung eine hervorragende Intraobserver Reproduzierbarkeit ergab (Regressionssteigungen 0.99 – 1.01), siehe Abbildung 11 C.

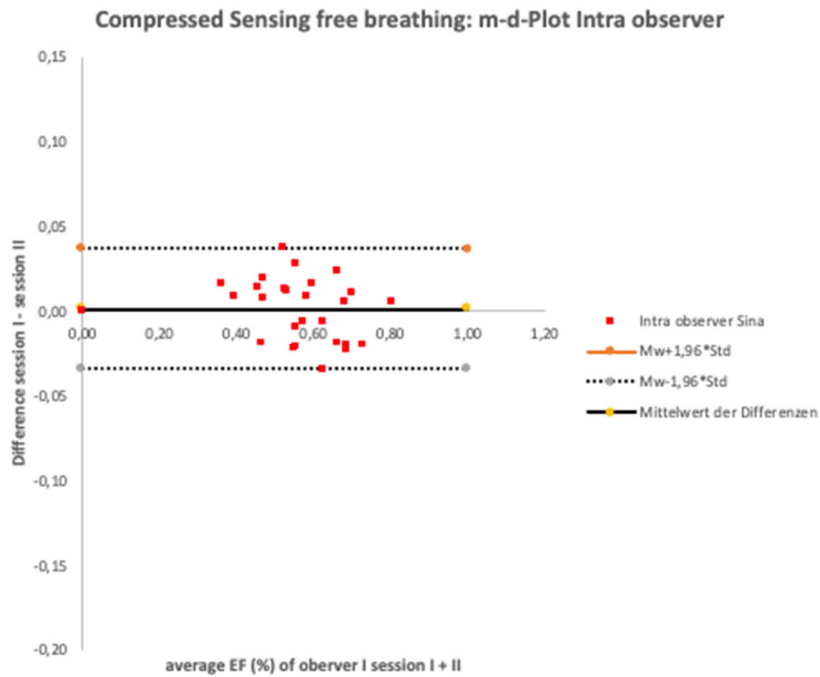
**Abbildung 11 A:** Intraobserver Variabilität für Breath Hold



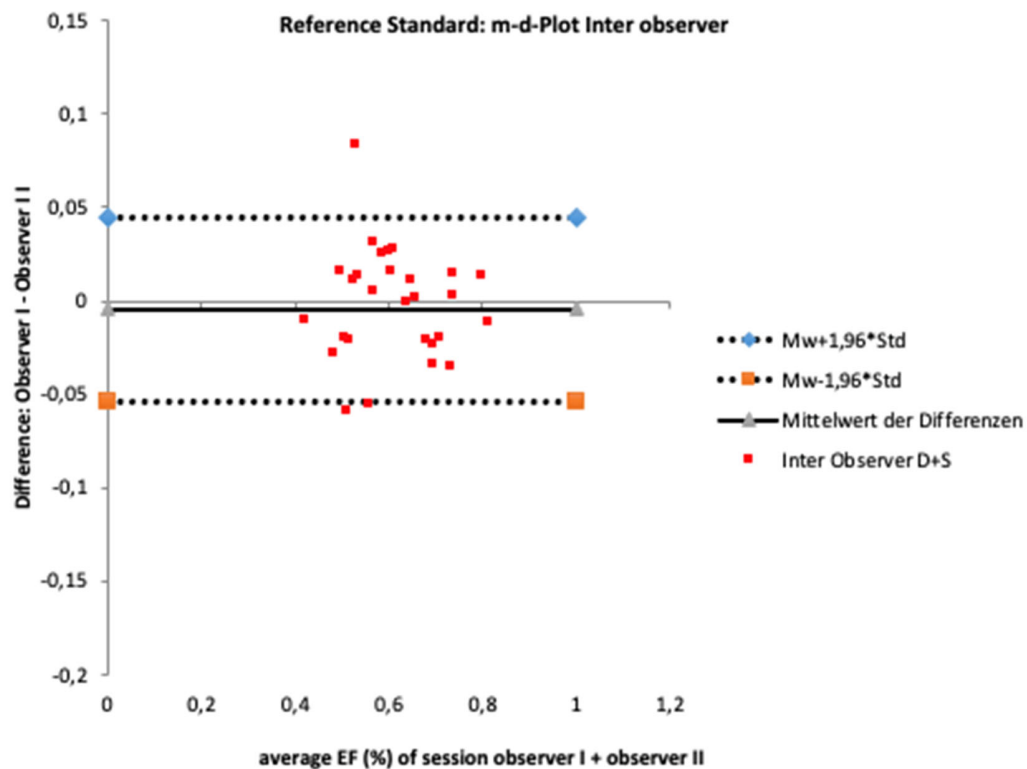
**Abbildung 11 B:** Intraobserver Variabilität für signal-averaged free-breathing (SA-FB)



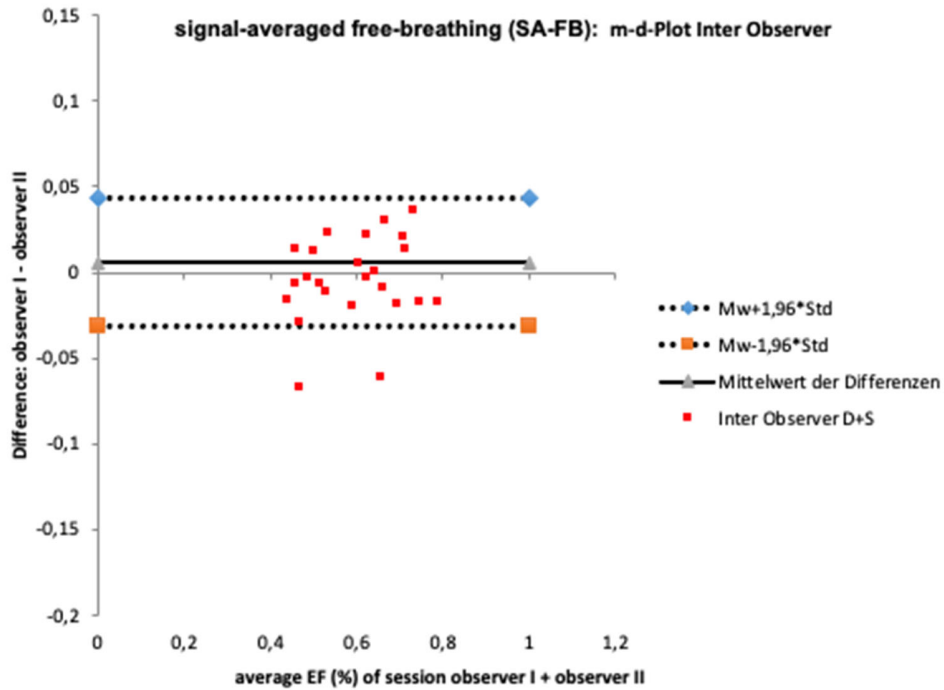
**Abbildung 11 C:** Intraobserver Variabilität für Compressed Sensing free Breathing



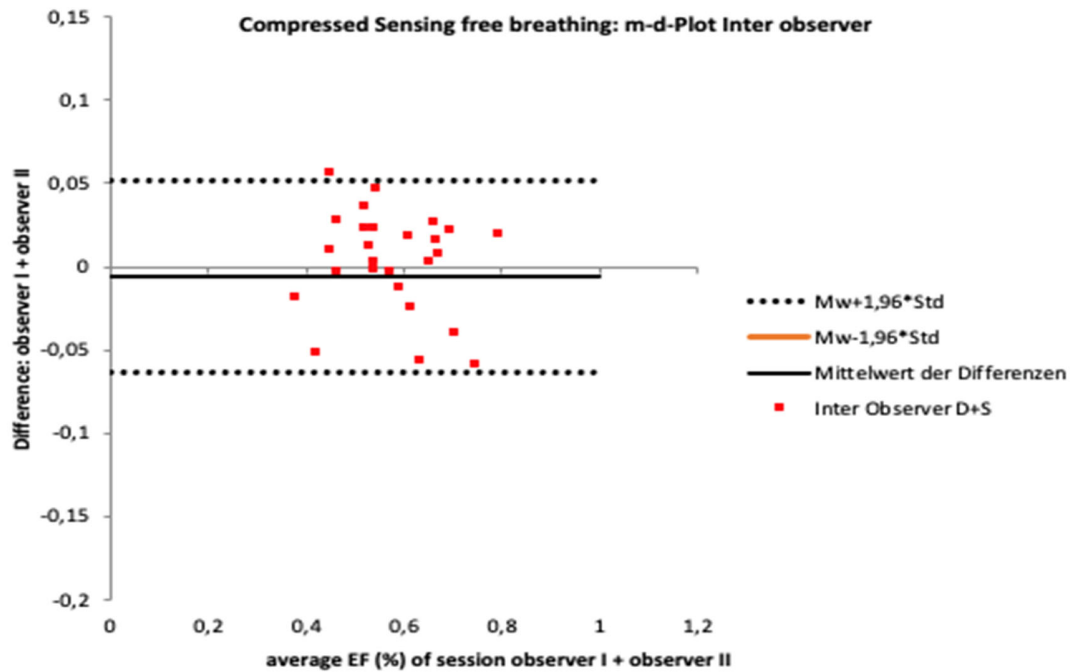
**Abbildung 12 A:** Interobserver Variabilität für Breath Hold



**Abbildung 12 B:** Interobserver Variabilität für signal-averaged free-breathing (SA-FB)



**Abbildung 12 C:** Interobserver Variabilität für Compressed Sensing free Breathing



## 4. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind:

- 1.) Die Echtzeit-Bildgebung mit Compressed Sensing bei freier Atmung (CS-FB) ist signifikant schneller als die Standard-Bildgebung bei angehaltenem Atem (SSFP-BH) oder die Standard-SSFP bei freier Atmung und drei Signalmittelungen (SSFP-FB).
- 2.) CS-FB und SSFP-FB zeigen minimale Verzerrungen im Vergleich zum Referenzstandard der SSFP-BH-Bildgebung. Die Variabilität gegenüber dem Referenzstandard oder die Inter-/Intraobserver-Variabilität sind minimal. Beide Techniken scheinen klinisch ausreichend valide zu sein, um in der klinischen Routine eingesetzt zu werden.

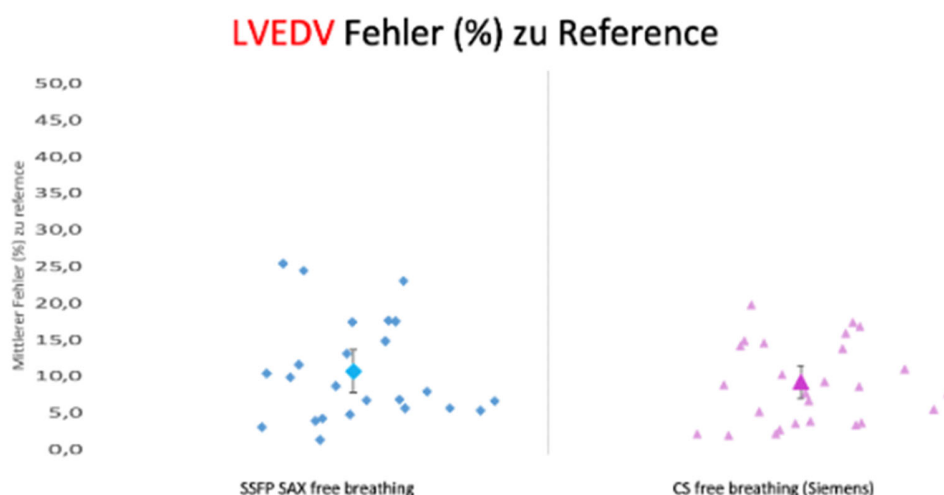
Diese Ergebnisse sind wichtig für die Einführung von Strategien der freien Atmung in der klinischen Routine. Die Bildgebung mit freier Atmung (SSFP-FB) ist möglich und führt zu einem klinisch akzeptablen, das heißt vernachlässigbarem Fehler. Bei Patienten, bei denen das Anhalten des Atems nicht möglich ist, kann man dies mit einer verhältnismäßig einfachen Technologie bei dem drei Signalmittelungen bei freier Atmung erfolgen, durchführen. Der Scanvorgang ist zwar deutlich länger, in unserer Studie etwa 3 Minuten, doch kann dies bei einigen Patienten mit den entsprechenden Vorerkrankungen und der Unfähigkeit den Atemanzuhalten, akzeptabel sein.

Wenn eine Messung bei freier Atmung mit Compressed Sensing zur Verfügung steht, kann dieser Ansatz klinisch akzeptable Daten während freier Atmung mit minimalem Zeitaufwand generieren und im Vergleich zum Referenzstandard durchschnittlich mehr als 4.5 Minuten einsparen. Bei Patienten, die den Atem nicht anhalten können, kann Compressed Sensing mit freier Atmung fast 8 Minuten Scan-Zeit einsparen, was für Patienten, die nicht über einen längeren Zeitraum flach liegen können, von hoher Bedeutung ist. Ob die Echtzeit-Bildgebung mit Compressed

Sensing eine valide Alternative zu den derzeitigen Standard-Scans ohne Atemstopps ist, hängt von den klinischen Anforderungen ab. Da die CMR häufig eingesetzt wird, um exakte Zahlen zu Volumen und Funktion der Herzkammern zu erhalten und kleine Veränderungen des LV-Volumens und der LV-Funktion zu erkennen, sowie zu Forschungszwecken, ist der Fehler der Techniken mit freier Atmung beträchtlich. Dies gilt, sowohl in Bezug auf die einzelnen Patienten als auch in Bezug auf die Variabilität zwischen und innerhalb der auswertenden Personen. Die vorliegende Arbeit hat nicht überprüft, ob die routinemäßige Anwendung von compressed sensing zur Zeiteinsparung bei Patienten, die den Atem anhalten können klinisch zu rechtfertigen ist.

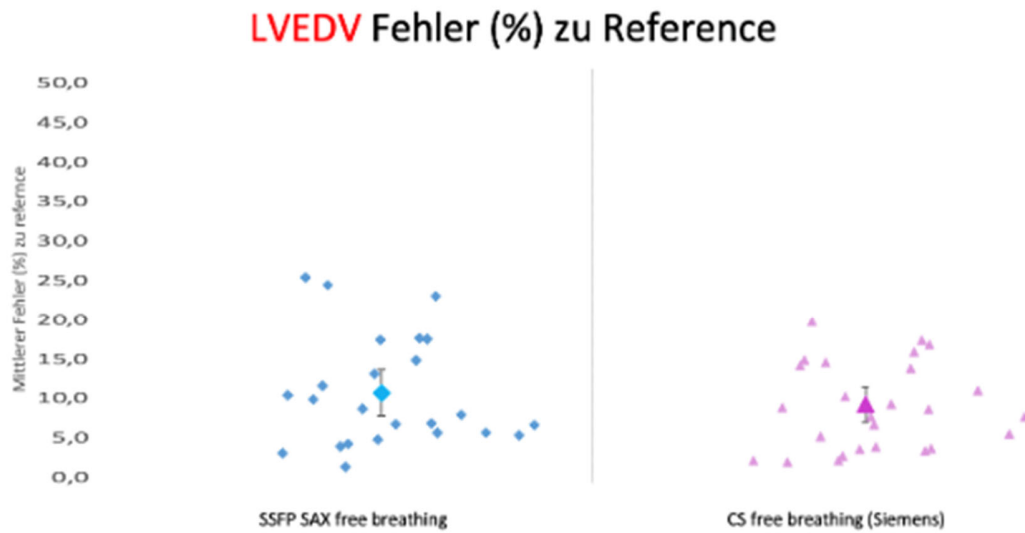
Abbildungen 13-17 demonstrieren graphisch den relativen Fehler der linksventrikulären Parameter der unterschiedlichen Techniken im Verhältnis zum Referenzstandard. Daraus abzuleiten ist, dass in einer klinischen Routine, in der exakte Zahlen unabdingbar sind, der relative Fehler noch zu groß ist. Es zeigt sich aber auch, dass der Fehler zwischen dem signal-averaged free-breathing Verfahren und dem Compressed Sensing Verfahren ähnlich groß zu bewerten ist.

**Abbildung 13:** LVEDV relativer Fehler im Vergleich zum Referenzstandard SSFP-Breath Hold

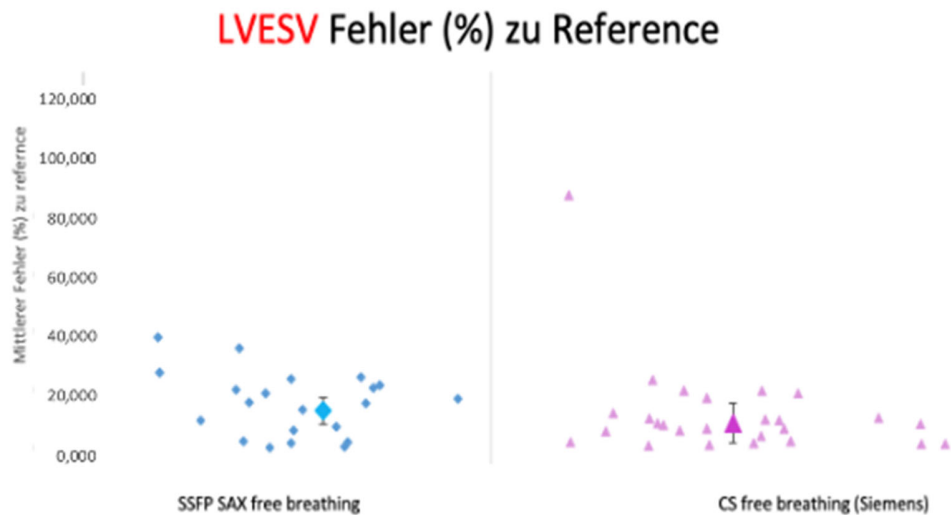




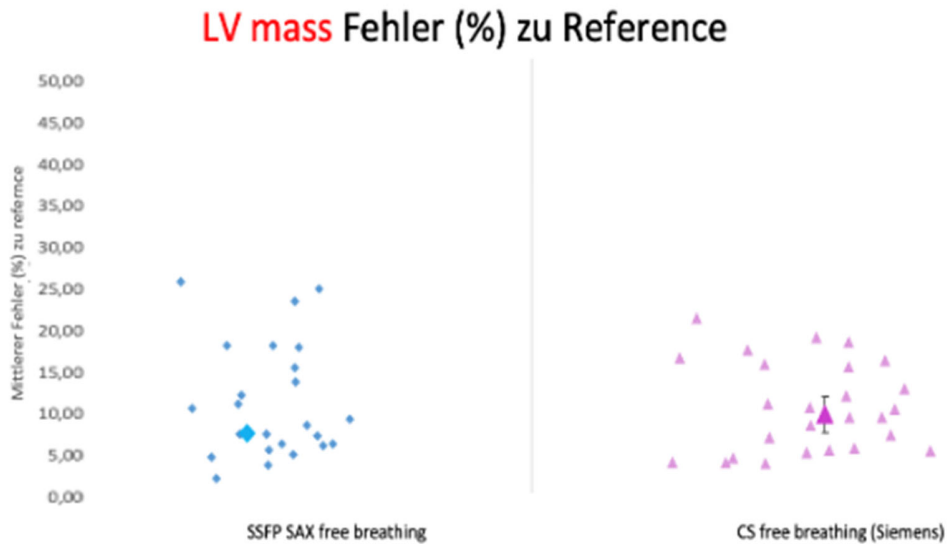
**Abbildung 14:** LVEDV relativer Fehler im Vergleich zum Referenzstandard SSFP-Breath Hold



**Abbildung 15:** LVESV relativer Fehler im Vergleich zum Referenzstandard SSFP-Breath Hold



**Abbildung 16:** LV Masse relativer Fehler im Vergleich zum Referenzstandard SSFP-Breath Hold



Frühere Studien haben gezeigt, dass die Genauigkeit des Compressed Sensing mit angehaltenem Atem ähnlich hoch ist, wie die der standardmäßigen SSFP-Sequenz mit angehaltenem Atem. Um jedoch die Erfassung aller Cine-Daten in einem einzigen Atemzug zu ermöglichen, wurde die Erfassung des Ventrikels in diesen Studien auf 8-12 Schichten oder eine Kombination aus drei kurzen und drei langen Achsenansichten reduziert <sup>(14)</sup>. Dieser Ansatz kann zwar Zeit sparen, aber bei einer einzigen Atempause mit begrenzter Erfassung des Ventrikels wird nicht das volle Potenzial der Echtzeit-Bildgebung ausgeschöpft. Im Gegensatz zu früheren Studien haben wir zwei verschiedene Ansätze verglichen, um das Anhalten des Atems vollständig zu vermeiden.

Jüngste Studien zur Compressed-Sensing-Technik versprechen eine ähnliche Genauigkeit wie bei der Standard-CMR-Technik, da nur eine einzige Atempause erforderlich ist. Dies führt zu einer begrenzten Anzahl von Cine-CMR-Schichten in Abhängigkeit von der Länge der Apnoephasen. <sup>(12)</sup>

Außerdem wurden in der Studie von Kido T, Kido T, Nakamura M, Watanabe K, Schmidt M, Forman C, et al. "Compressed sensing real-time cine cardiovascular magnetic resonance: accurate assessment of left ventricular function in a single-breath-hold" (J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18, 50 – 60) <sup>(12)</sup> Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder eingeschränkter Fähigkeit den Atem anzuhalten ausgeschlossen, in unserer Untersuchung war dies kein Ausschlusskriterium, dennoch erzielten wir genaue und ausreichend reproduzierbare Ergebnisse.

Während frühere Studien bereits gezeigt haben, dass die CS-Echtzeit-Cine-Messung mit einem einzigen Atemstopp die Scandauer in der täglichen Praxis um fast die 20fache Zeit reduziert haben <sup>(16,17)</sup>, können insbesondere kranke Patienten von weiter verkürzten Untersuchungszeiten profitieren.

Daher ist die Echtzeit-Bildgebung mit Compressed Sensing eine valide Alternative zur Cine-Bildgebung ohne Atemstillstand, die zudem zuverlässige Messungen des linken Ventrikels liefert <sup>(24)</sup>. Auch im Hinblick auf die immer weiter erschwerten Untersuchungsbedingungen bei entweder dementen Patienten oder beispielsweise bei Patienten, die aufgrund einer Sprachbarriere erschwert zu untersuchen sind, erscheint eine Beschleunigung der MRT Verfahren durchaus notwendig und sinnvoll. Aus der klinischen Praxis wissen wir, dass unruhige Patienten nicht in der Lage sind, die komplexen Atemkommandos umzusetzen, sodass diese neuartigen Methoden eine Möglichkeit bieten dennoch suffiziente MRT-Bilder zu erhalten. Hierbei scheint der Fehler tolerabel, da die Alternative gar keine oder ebenfalls verzerrte Bilder bedeuten würden. Eine lang andauernde Untersuchung des Patienten ist krankheitsbedingt nicht immer möglich und muss nicht zuletzt in der klinischen Routine auch ökonomisch vertretbar sein.

Ein anderer wichtiger Punkt die kardialen MRT Verfahren zu beschleunigen und zu verbessern ist die aktuell steigende Tendenz zur invasiven Herzdiagnostik. Obwohl jüngste Studien bereits gezeigt haben, dass die Koronarangiographie dem kardialen MRT bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht überlegen ist. <sup>(25)</sup> Mehr als 800.000 <sup>(26)</sup> Koronarangiographien werden pro Jahr in Deutschland durchgeführt. In mehr als der Hälfte der Fälle stellt sich heraus, dass keine Verengung der

Herzkranzgefäße vorliegt. Eine Alternative ist das Stress-Perfusions-MRT, bei dem durch die Gabe eines Vasodilatators (typischerweise Adenosin) eine kontrollierte Angina pectoris Symptomatik ausgelöst wird. Durch die gleichzeitige Injektion eines Kontrastmittels können dann ischämische Bereiche im Herzen detektiert werden. Um dieses nicht invasive Verfahren zu etablieren und ggf. die invasive Diagnostik als Goldstandard abzulösen, ist eine Beschleunigung der Technik sowohl unter klinischen als auch ökonomischen Gesichtspunkten anzustreben. Treutlein et al. haben in ihrer Studie "Complete Free-breathing Adenosine Stress Cardiac MRI Using Compressed Sensing and Motion Correction: Comparison of Functional Parameters, Perfusion, and Late Enhancement with the Standard Breath-holding Examination" <sup>(27)</sup> bereits gezeigt, dass Compressed Sensing bei Stress-Perfusions-MRTs dem Goldstandard bei freier Atmung ebenbürtig ist.

## **Einschänkungen**

Es gelten mehrere Einschränkungen. Der Referenzstandard ist durch sein eigenes Fehlerpotential begrenzt. Bei Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen werden beispielsweise die endsystolischen Volumina tendenziell überschätzt und konsekutiv auch die Ejektionsfraktion. <sup>(24)</sup> Wir haben versucht dies zu minimieren, indem wir eine Standardtechnik verwendet haben, die gut validiert <sup>(28)</sup> und allgemein anerkannt ist. Zwar könnte der Aortenfluss als weiteres Mittel zur Validierung verwendet werden, doch ist auch dieser von Nachbearbeitungstechniken und inhärenten Fehlern abhängig <sup>(21)</sup>.

Compressed-Sensing-Echtzeittechniken werden ständig weiterentwickelt und kleine Änderungen der Parameter können erhebliche Auswirkungen auf die Bildqualität und Genauigkeit haben. Die in dieser Studie beschriebenen Beobachtungen lassen sich daher nicht vollständig auf andere technische Ansätze übertragen.

Die Nachbearbeitung von Echtzeitverfahren mit freier Atmung ist immer noch mühsam. Während Standard-Cine-Bilder bei angehaltener Atmung mit minimalem

Zeitaufwand und ohne menschliches Eingreifen geladen und analysiert werden können, ist bei Echtzeitbildern in diesem Stadium mehr menschlicher Aufwand für die Datensortierung und -auswahl erforderlich. Es ist zu erwarten, dass künftige Softwarelösungen diese Einschränkungen überwinden werden. Durch die erhöhte Notwendigkeit des menschlichen Eingreifens kann sich die Reproduzierbarkeit vermindern. Ein Beispiel wäre die bisher noch nicht konsensuell geklärte Strategie der Bestimmung der basalsten Schicht in der Postprocessing Phase. Aufgrund der Bewegung der Mitralklappe in Richtung Apex, muss bei der Definition von den ein oder zwei basalsten Schichten auf einen konsistenten Ansatz geachtet werden. Eine Methode wäre die Identifikation anhand der Wandverdickung des Ventrikels, wenn eine Verdickung vorhanden ist, wird festgelegt, dass sich die betreffende Schicht im linken Ventrikel befindet und anhand des Ventrikels, welcher in der Systole kleiner werden sollte. Alternativ kann der basale Abschnitt auch dadurch definiert werden, dass mindestens 50 % des Blutvolumens von Myokard umgeben sind (diese Methode hat in dieser Studie Anwendung gefunden). Derzeit gibt es keinen Expertenkonsens darüber, welche Methode zu verwenden ist, was es in der klinischen Anwendung schwierig machen könnte, reproduzierbare Ergebnisse zu generieren.

## **5. Schlussfolgerung**

Cine-Bilder unter freier Atmung sind mit einer Standardsoftware unter Verwendung von 3 Signalmittelungen möglich. Die Echtzeit-Bildgebung mit Compressed Sensing liefert ähnliche Ergebnisse bei deutlich verkürzter Scanzeit. Die Echtzeit-Cine-Bildgebung bei freier Atmung ist bereit für die klinische Anwendung bei Patienten, die ihren Atem nicht anhalten können.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) gilt als Referenzstandard für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion und des Volumens des linken Ventrikels (LV). Neuartige Echtzeittechniken versprechen eine schnelle Bildgebung bei freier Atmung mit ähnlicher Qualität. Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit der standardmäßigen Steady-State-Free-Precession (SSFP)-Cine-Bildgebung bei angehaltenem Atem mit der gleichen Sequenz unter Verwendung von drei Signalmittelungen, während freier Atmung sowie mit einer Compressed-Sensing (Cs)- Echtzeittechnik während der freien Atmung zur Beurteilung von LV-Volumen und Masse zu vergleichen.

**Methoden:** 24 Probanden wurden mit einer Standard-SSFP-Technik bei angehaltenem Atem (BH), mit derselben Technik bei freier Atmung unter Verwendung von drei durchschnittlichen Herzzyklen (SA-FB) sowie mit einem CS-Echtzeitprotokoll bei freier Atmung (CS-FB) untersucht. Verglichen wurden die Erfassungsdauer, die Genauigkeit sowie die Inter- und Intraobserver-Variabilität von LV-Funktion, Volumen und Masse.

**Ergebnisse:** Die Echtzeit-Bildgebung war erheblich schneller als die freie Atmung mit drei Signalmittelwerten ( $p < 0.001$ ). Die Korrelation zwischen dem Referenzstandard (BH) und den beiden anderen Techniken war ausgezeichnet mit einem  $r^2$  für SA-FB vs. BH zwischen 0.74 - 0.89 und einem  $r^2$  für CS-FB vs. BH zwischen 0.81 und 0.94. SA-FB ergab mittlere Fehler zwischen 5.9% und 15% für verschiedene LV-Parameter, während CS-FB zu mittleren Fehlern von 6.5% bis 13% führte. Die Inter- und Intraobserver-Variabilität war bei der Echtzeit-Bildgebung ausgezeichnet und bei der SSFP-Bildgebung (SA-FB und BH) gut.

**Schlussfolgerung:** Sowohl ein Standardprotokoll mit 3 Signalmittelungen, während der freien Atmung als auch die Compressed Sensing liefern genaue und reproduzierbare Messungen des LV, während die Echtzeit-Bildgebung wesentlich schneller ist.

## 7. Summary

**Background:** Cardiac magnetic resonance (CMR) cine imaging is regarded as the reference standard for the assessment of left ventricular (LV) function and volumes. Novel real-time techniques promise rapid imaging during free breathing with similar quality. The purpose of this study was to compare the accuracy of standard steady state free precession (SSFP) cine-imaging during breath holding with the same sequence using three signal averages during free breathing as well as a compressed sensing (CS) real-time technique during free breathing for the assessment of LV volumes and mass.

**Methods:** 24 subjects were imaged using a standard breath hold SSFP technique (BH), the same technique during free breathing averaging three cardiac cycles (SA-FB), as well as using a CS real-time protocol during free breathing (CS-FB). Acquisition duration, accuracy, inter- and intraobserver variability of LV function, volumes and mass were compared.

**Results:** Real time imaging was considerably faster than free breathing with three signal averages ( $p < 0.001$ ). Correlation between the reference standard (BH) and both other techniques was excellent with  $r^2$  for SA-FB vs BH between 0.74 - 0.89 and  $r^2$  for CS-FB vs BH between 0.81 and 0.94. SA-FB yielded mean errors between 5.9% - 15% for various LV parameters while CS-FB resulted in mean errors of 6.5% – 13%. Inter- and intra-observer variability were excellent for real-time and good for SSFP (SA-FB and BH) imaging.

**Conclusion:** Both, a standard protocol with 3 signal averages during free breathing as well as compressed sensing provide accurate and reproducible measurements of the LV while real-time imaging is considerably faster.

## 8.Literaturverzeichnis

1. Higgins CB, Which standard has the gold? J Am Coll Cardiol, 1992, 19:1608–1609
2. Lee DC, Markl M, Dall'Armellina E, et al. The growth and evolution of cardiovascular magnetic resonance: a 20- year history of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) annual scientific sessions. J Cardiovasc Magn Reson 2018;20:8
3. Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, et al. Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. J Cardiovasc Magn Reson. 2002;4(3):327-39.
4. Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4(6):610-9.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012;14(8):803-69.
6. S. Kozerke, S. Plein Accelerated CMR using zonal, parallel and prior knowledge driven imaging methods J Cardiovasc Magn Reson, 10 (2008), p. 29
7. J. Schwitter, M. Oelhafen, B.M. Wyss, et al.  
2D-spatially-selective real-time magnetic resonance imaging for the assessment of microvascular function and its relation to the cardiovascular risk profile
8. C. Jahnke, E. Nagel, R. Gebker, et al.  
Four-dimensional single breathhold magnetic resonance imaging using kt-BLAST enables reliable assessment of left- and right-ventricular volumes and mass
9. H. Eberle, K. Nassenstein, C. Jensen, et al.



Rapid MR assessment of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction using single breath-hold cine imaging with the temporal parallel acquisition technique (TPAT) and 4D guide-point modelling analysis of left ventricular function Eur Radiol, 20 (2010), pp. 73-80

10. Gamper U, Boesiger P, Kozerke S. Compressed sensing in dynamic MRI. Magn Reson Med 2008;59:365-373

11. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. J Magn Reson Imaging 2017;45:966-987

12. Kido T, Kido T, Nakamura M, Watanabe K, Schmidt M, Forman C, et al. Compressed sensing real-time cine cardiovascular magnetic resonance: accurate assessment of left ventricular function in a single-breath-hold. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18, 50 - 60.

13. M. Lustig, D. Donoho, J.M. Pauly, Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging, Magn Reson Med, 58 (2007), pp. 1182-1195

14. Vincenti, G.; Monney, P.; Chaptinel, J.; Rutz, T.; Coppo, S.; Zenge, M.O.; Schmidt, M.; Nadar, M.S.; Piccini, D.; Chèvre, P.; et al. Compressed sensing single-breath-hold CMR for fast quantification of LV function, volumes, and mass. JACC Cardiovasc. Imaging 2014, 7, 882–892.

15. Goebel, J.; Nensa, F.; Schemuth, H.P.; Maderwald, S.; Gratz, M.; Quick, H.H.; Schlosser, T.; Nassenstein, K. Compressed sensing cine imaging with high spatial or high temporal resolution for analysis of left ventricular function. J. Magn. Reson. Imaging 2016, 44, 366–374.

16. Haubenreisser, H.; Henzler, T.; Budjan, J.; Sudarski, S.; Zenge, M.O.; Schmidt, M.; Nadar, M.S.; Borggrefe, M.; Schoenberg, S.O.; Papavassiliu, T. Right ventricular imaging in 25 seconds: Evaluating the use of sparse sampling CINE with iterative reconstruction for volumetric analysis of the right ventricle. Investig. Radiol. 2016, 51, 379–386.

17. Vermersch, M.; Longère, B.; Coisne, A.; Schmidt, M.; Forman, C.; Monnet, A.; Pagniez, J.; Silvestri, V.; Simeone, A.; Cheasty, E.; et al. Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice. Eur. Radiol. 2020, 30, 609–619. [CrossRef]

18. Goebel, J.; Nensa, F.; Schemuth, H.P.; Maderwald, S.; Quick, H.H.; Schlosser, T.; Nassenstein, K. Real-Time SPARSE-SENSE cine MR imaging in atrial fibrillation: A feasibility study. *Acta Radiol.* 2017, 58, 922–928.
19. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):736-42.
20. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic R, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15(1):91.
21. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15(1):35.
22. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
23. Luijnenburg SE, Robbers-Visser D, Moelker A, Vliegen HW, Mulder BJ, Helbing WA. Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by CMR imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26(1):57–64
24. Nagel E, Schneider U, Schalla S, Ibrahim T, Schnackenburg B, Bornstedt A, et al. Magnetic resonance real-time imaging for the evaluation of left ventricular function. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2(1):7-14.
25. Nagel E et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2418-2428. June 20, 2019.
26. van Buuren F, Horstkotte D, 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland, *Der Kardiologe*, Article number: 512 (2009)
27. Treutlein C, Wiesmüller M, May M, Heiss R, Hepp T, Uder M, Wuesz W, *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2019 Aug; 1(3): e180017

28. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):67.

# Anhang



Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität  
c/o Universitätsklinikum Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main

IM HAUSE  
Abteilung für Experimentelle und Translationale  
Kardiovaskuläre Bildgebung (CVI)  
Frau PD Dr. Valentina Puntmann

ZIM III

**Geschäfts-Nr.: 1/16 (Bitte stets angeben!)**  
**Titel:** T1 Mapping Registry CMR Studie

Sehr geehrte Frau Privatdozentin Puntmann,

vielen Dank für die Einsendung der Studienunterlagen vom 20.05.2020,  
eingegangen am 03.06.2020.

Wir haben

- das Amendment Nr. 06 vom 20.05.2020
- die Synopsis, Version 7 vom 09.04.2020
- das Protokoll, Version 7 vom 09.04.2020
- die Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Version 7 vom 09.04.2020
- den Flyer, Version 1 vom 27.04.2020

zu o. g. Vorhaben zur Kenntnis genommen.

Es bestehen keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken.  
Die Ethik-Kommission erteilt eine **zustimmende Bewertung**.

Seit dem 25.05.2018 gilt die europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Bei der Einsichtnahme der Unterlagen muss darüber hinaus insbesondere § 12 Hessisches Krankenhausgesetz in Verbindung mit § 24 Hessisches Datenschutzgesetz beachtet werden. Wir weisen darauf hin, dass der Studienleiter für die Einhaltung der Datenschutzerfordernungen verantwortlich ist. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethik-Kommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Sebastian Harder  
Vorsitzender der Ethik-Kommission  
*Aus Wissen wird Gesundheit.*

U 2a

Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-W.-Adorno-Platz 1, 60323 Frankfurt am Main  
Steuernummer: 045 226 58002 Ust-ID Nr.: DE 114 110 511

## Ethik-Kommission

**Vorsitz:**  
Prof. Dr. Sebastian Harder

**Geschäftsführung:**  
Dr. Johannes Hätscher

**Bearbeitung des Vorgangs:**  
Klinge

Montag, 15. Juni 2020

## Geschäftsstelle

**Sekretariat:**  
Ruth Schmidt  
Tel.: 069 / 6301-3758  
Fax: 069 / 6301-83434  
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

**Mitarbeiter/Innen:**  
Durchwahl  
Dorothea Bittner Tel.: 3889  
Angela Heuser Tel.: 4552  
Ina Klinge Tel.: 3884  
Dr. Marnie Kopp Tel.: 3884  
Myriam Freund Tel.: 7239  
Fax: 83434  
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

<https://www.kgu.de/ueber-uns/vorstand-des-universitaetsklinikums/dekan/home/>

**Lieferadresse:**  
Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Medizin  
der Goethe-Universität  
c/o Universitätsklinikum  
Theodor-Stern-Kai 7  
Haus 1, 2. OG, Zi. 207  
60590 Frankfurt am Main

**Öffnungszeiten f. Anlieferungen:**  
Montag bis Donnerstag:  
09:00 bis 15:30 Uhr  
Freitag:  
09:00 bis 12:30 Uhr

1-16pA.docx

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie-Cine-Bilder mit Standard Atemstopps gegenüber freier Atmung und Echtzeit-CMR mit Compressed Sensing bei freier Atmung**

in dem Zentrum der Inneren Medizin, in der Medizinischen Klinik 3 (Kardiologie, Angiologie) im Institut für Experimentelle und Translationale Kardiovaskuläre Bildgebung unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Eike Nagel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

## Curriculum vitae Sina Bremekamp

---

---

---

---

---