

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. David Maintz

Compressed Sensing beschleunigte 4D-MR- Flussbildgebung des Liquors

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Isabelle Elena Eva-Maria Jaeger
aus Köln

promoviert am 04.April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. A. Bunck
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. N. Galldiks

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Kristina Sonnabend
Herr Dr. Kilian Weiss
Herr Prof. Dr. Bunck
Herr PD Dr. Schaarschmidt

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente, sowie die Auswertung der erhobenen magnetresonanztomographischen Daten führte ich nach entsprechender Anleitung durch Frau Dr. Kristina Sonnabend, Herrn Dr. Kilian Weiss und Herrn Prof. Dr. Bunck selbständig durch.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.11.2022

Unterschrift: .....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen besonderen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben. Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alexander Bunck danken für die Überlassung dieses spannenden Themas, für die Unterstützung und Hilfe und vor allem auch für den fachlichen Austausch. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Kristina Sonnabend für die hervorragende Betreuung und die wertvollen Hilfestellungen. Sie stand mir bei jeder erdenklichen Frage zur Seite und ohne Kristina wäre diese Arbeit so nicht entstanden. Großer Dank gilt ebenso Herr Dr. Kilian Weiss für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und die wertvollen Diskussionen. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Dr. Frank Schaarschmidt bedanken für die produktive Zusammenarbeit und die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und Freundinnen bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben, mir stets zur Seite standen und mir damit die Fertigstellung der Dissertation erleichterten. Zuletzt möchte ich meinem Freund danken für seine Geduld und seine moralische Unterstützung während des Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
1. EINLEITUNG	9
1.1. Motivation	9
1.2. Liquorfluss	10
1.2.1. Anatomie	10
1.2.2. Pathologien der Liquorflussdynamik	11
1.3. MRT-Bildgebung	13
1.3.1. Technische Grundlagen	13
1.3.2. Phasenkontrast-Bildgebung	16
1.3.3. Parallele Bildgebung	17
1.3.4. SENSE	17
1.3.5. Compressed Sensing	19
1.3.6. Kombination von Compressed Sensing und SENSE	20
1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
2. PUBLIKATION	22
3. DISKUSSION	33
3.1. Einordnung in die Literatur	33
3.2. Test-Retest-Messung und Vergleich der Beschleunigungsfaktoren	34
3.2.1. Test-Retest	34
3.2.2. Auswahl des Beschleunigungsfaktors	35
(1) Vergleich der Beschleunigungsfaktoren	35
(2) Liquorfluss der gesamten Wirbelsäule	37
3.3. Limitationen und Ausblick	38
3.3.1. Limitationen	38
3.3.2. Ausblick	39
3.4. Klinische Relevanz	40
3.4.1. Krankheitsbilder	40

(1)	Hydrozephalus	40
(2)	Idiopathische intrakranielle Hypertension	41
(3)	Arachnoidalzysten	42
(4)	Chiari malformation	42
(5)	Neurodegenerative Erkrankungen	43
3.4.2.	Vorteile der 4D-Phasenkontrastbildung	44
3.4.3.	Compressed SENSE im klinischen Alltag	44
4.	LITERATURVERZEICHNIS	46
5.	ANHANG	56
5.1.	Abbildungsverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

AF	Absolute net flow
AFE	Accumulated Flow Error
BF	Backward Flow
CI	Confidence interval
CS	Compressed Sensing
CSE	Compressed SENSE
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion weighted image
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo planar imaging
FF	Forward Flow
FOV	Field of view
GPU	Graphics processing unit
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition
iNPH	Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus
LL	Lower limit
LoA	Limits of agreement
MD	Mean difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PC MRI	Phase Contrast MRI
PV	Peak Velocity
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
RF	Hochfrequenzimpuls
ROI	Region of interest
SENSE	Sensitivity encoding
SD	Standard deviation
SNR	Signal to noise ratio
TE	Time to echo
TR	Time to repeat
UL	Upper limit
VENC	Velocity encoding
VNR	Velocity to noise ratio
2D	zweidimensional
4D	vierdimensional

Zusammenfassung

Hintergrund

Die 4D-Phasenkontrastbildgebung (4D PC-MRT) des Liquors kann einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Veränderungen der Dynamik des Liquorflusses bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen leisten. Aufgrund der langen Aufnahmezeiten ist die Verwendung in der klinischen Praxis jedoch eingeschränkt. Das Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit der mittels Compressed SENSE (CSE) beschleunigten Magnetresonanztomographie (MRT) Messungen des Liquorflusses in der Wirbelsäule zu analysieren.

Methode

Bei 20 gesunden Probanden wurde eine 4D-Phasenkontrastbildgebung des Liquors entlang der Halswirbelsäule durchgeführt. Es erfolgte eine Beschleunigung der Akquisitionen mittels CSE unter Verwendung der Beschleunigungsfaktoren CSE 4, CSE 6, CSE 8 und CSE 10. Ein konventioneller, mittels SENSE beschleunigter Scan, wurde als Referenz herangezogen. Die nachfolgend analysierten Parameter waren die Maximalgeschwindigkeit (PV), der absolute Nettofluss (AF), der Vorwärtsfluss (FF) und der Rückwärtsfluss (BF). Zur Ermittlung der Test-Retest-Reproduzierbarkeit und der Übereinstimmung zwischen Sensitivity encoding (SENSE) und CSE wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Zusätzlich wurden ein zeitlich kumulierter Flussfehler und die mittleren Differenzen berechnet. Bei einem weiteren Probanden wurde exemplarisch der Fluss des Liquors entlang der gesamten Wirbelsäule akquiriert.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Aufnahmezeit betrug 10:21 min (SENSE), 9:31 min (CSE 4), 6:25 min (CSE 6), 4:53 min (CSE 8) und 3:51 min (CSE 10). Die Erfassung des Liquorflusses entlang der ganzen Wirbelsäule dauerte 14:40 min. Die Bland-Altman-Analyse ergab eine gute Übereinstimmung für die Maximalgeschwindigkeit und leichte Überschätzungen des absoluten Nettoflusses, des Vorwärtsflusses und des Rückwärtsflusses zunehmend von CSE 4 bis 8. Die Ergebnisse des kumulierten Flussfehlers waren von CSE 4 bis CSE 8 vergleichbar.

Schlussfolgerung

Eine quantitative Analyse der Beschleunigungsfaktoren CSE 4 bis 10 zeigte, dass CSE mit einem Beschleunigungsfaktor von bis zu 6 durchführbar ist. Dies ermöglicht eine Reduktion der Scanzeit um rund 40 %. Zudem erlaubt der Einsatz von CSE die Erfassung und Analyse der Liquorflussdynamik entlang der gesamten Wirbelsäule in einer klinisch vertretbaren Scanzeit.

1. Einleitung

1.1. Motivation

Die Kenntnis über die Dynamik des Liquorflusses ist ein zentraler Baustein im Verständnis von neurophysiologischen Prozessen. Dieses Grundverständnis bildet die Basis einer optimierten Diagnostik und Therapie von neurologischen Erkrankungen. Das umfasst sowohl Erkrankungen, die durch direkte Störung der Liquordynamik entstehen, beispielweise das vielfältige Krankheitsbild des Hydrozephalus¹, als auch komplexe neurologischen Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer^{2,3}. Bisher konnte die MRT-basierte, nicht invasive Analyse der Liquorflussdynamik nur eingeschränkt Eingang in die klinische Praxis finden. Die Phasenkontrastbildgebung kann beispielsweise zur Differenzierung zwischen kommunizierenden und nicht-kommunizierenden Arachnoidalzysten⁴ beitragen, bei der Analyse einer Syringomyelie und der Evaluation der Therapie dieser eingesetzt werden⁵ und aquäduktale Stenosen bei obstruktivem Hydrozephalus lokalisieren⁶. In erster Linie werden für diese Fragestellung zweidimensionale (2D-) Akquisitionen verwendet, der Fluss wird dabei nur in einer Ebene entlang der Zeit kodiert. Eine einzelne Ebene kann jedoch die Komplexität der Flussdynamik nicht gänzlich abbilden^{7,8}. Darüber hinaus erfordert diese Technik das genaue Platzieren dieser Ebene vor Akquisition der Flussdaten und ist dementsprechend untersucherabhängig⁹. Durch die Verwendung von vierdimensionaler (4D-) Phasenkontrastbildgebung können Flussdynamiken in allen drei Raumrichtungen erfasst werden und es ist nicht erforderlich eine vordefinierte Ebene zu bestimmen. Die Akquisition von 4D-Flussaufnahmen ist jedoch mit langen Scanzeiten verbunden, die nicht zuletzt begründen, dass die 4D-Phasenkontrastbildgebung nur begrenzt im klinischen Alltag eingesetzt werden kann¹⁰.

Die Beschleunigungsmethode Compressed SENSE (CSE), eine Kombination von Compressed Sensing und der parallelen Bildgebung Sensitivity encoding (SENSE), erlaubt bereits die effizientere Akquisition verschiedener Bildgebungssequenzen, darunter auch Flussmessungen. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von CSE die Beschleunigung der 4D-Flussbildgebung der Aorta ermöglicht¹¹. Für die Beschleunigung von Messungen der Liquorflussdynamik wurde die Verwendung von 4D-Phasenkontrastbildgebung bislang nicht evaluiert. Es gibt jedoch große Unterschiede zwischen Blutfluss und dem Liquorfluss. Beispielsweise ist Blutfluss deutlich schneller als Liquorfluss, außerdem ist ein Gefäß deutlich einfacher abzugrenzen als der Spinalkanal. Aus diesem Grund können die Ergebnisse von CSE-beschleunigten Messungen des Blutflusses nicht unkritisch auf den Liquorfluss übertragen werden. Es ist somit wichtig, diese Methode sowie den passenden Beschleunigungsfaktor für die Liquorflussdynamik gesondert zu evaluieren. Im Rahmen dieser Dissertation soll deshalb untersucht werden, inwieweit sich

die Verwendung von CSE für die Beschleunigung von 4D-Flussmessungen der Liquorflussdynamik eignet.

1.2. Liquorfluss

1.2.1. Anatomie

Liquor cerebrospinalis, kurz Liquor (Cerebrospinal Fluid, CSF), ist eine klare Flüssigkeit, die sich in den Ventrikeln des Gehirns und im Subarachnoidalraum von Gehirn und Rückenmark befindet. Die Funktion des Liquors besteht vor allem im mechanischen Schutz des Gehirns. Außerdem hat der Liquor metabolische Aufgaben und fördert den Abtransport von überschüssigen Neurotransmittern und Elektrolyten¹².

Liquor wird hauptsächlich im Plexus choroideus und zu geringerem Anteil vom Ependym der Ventrikel produziert. Der Plexus choroideus besteht aus einem speziellen fenestrierten Epithel, das den Liquor aktiv in die Ventrikel sezerniert. Von den Seitenventrikeln fließt der Liquor über die Foramina interventricularia in den 3. Ventrikel, über den Aquaeductus mesencephalii in den 4. Ventrikel und schließlich über die mediane und laterale Apertur in den Subarachnoidalraum des Gehirns und des Rückenmarks und in den Zentralkanal der Wirbelsäule¹³ (siehe Abbildung 1).

Die Resorption in den Subarachnoidalraum erfolgt über Arachnoidalgranulationen in venöse Sinus¹⁴. Teile des Liquors werden auch im Subarachnoidalraum des Spinalkanals¹⁵ und über das Lymphsystem der zerebralen Gefäße absorbiert^{16,17}.

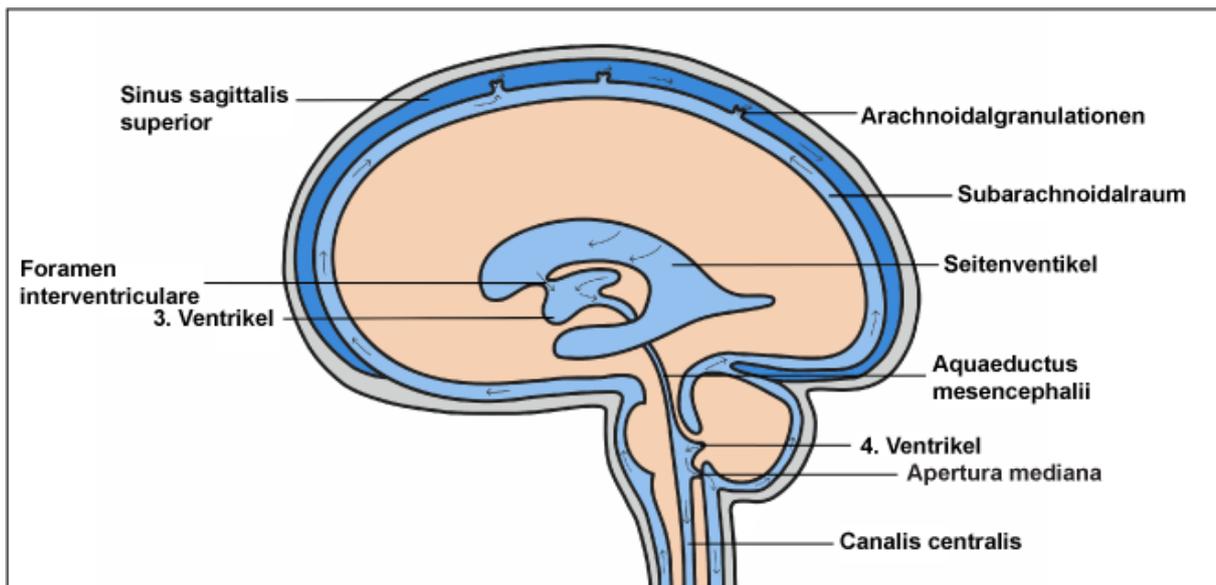


Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Liquorzirkulation. Der Liquor wird im Plexus choroideus der Seitenventrikel sowie des 3. Ventrikels produziert und fließt über den 4. Ventrikel und über die mediane und laterale Apertur in den Subarachnoidalraum.

Die Bewegung des Liquors ausgehend von den Hirnventrikeln entlang der Wirbelsäule verläuft jedoch nicht kontinuierlich, sondern pulsatil beziehungsweise oszillierend. Grundlage dieses oszillierenden Flusses bildet die bereits im 19. Jahrhundert aufgestellte Monro-Kellie-Doktrin¹⁸. Diese besagt, dass das Volumen innerhalb des starren Schädels konstant sein muss, damit auch der intrakranielle Druck konstant bleibt. Im Falle einer Volumenzunahme erhöht sich konsekutiv der intrakranielle Druck. Steigt nun in der Systole das Blutvolumen innerhalb des Schädels an, so muss Liquor den Schädel nach kaudal in Richtung Spinalkanal verlassen. Umgekehrt fließt Liquor in der Diastole wieder nach kranial. Da der venöse Rückstrom bei der Inspiration zu- und bei der Expiration abnimmt wird diese Flussbewegung neben dem Herzschlag auch maßgeblich von der Atmung beeinflusst¹⁹.

Im gesunden Menschen enthält der gesamte Liquorraum circa 150 ml und wird zwei- bis dreimal täglich durch Produktion und Absorption ausgetauscht^{20,21}.

1.2.2. Pathologien der Liquorflussdynamik

Bei Pathologien von Bildung, Fluss oder Resorption des Liquors kann es zu akuten und chronischen neurologischen Symptomen und Krankheitsbildern kommen^{22,23}.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts forschte Walter Dandy an der Pathophysiologie und Therapie des Hydrozephalus²⁴. Er entwickelte außerdem die Einteilung in kommunizierenden und obstruierenden Hydrozephalus²⁵. Eine Sonderform stellt der idiopathische Normaldruckhydrozephalus (iNPH) dar. Wie der Name bereits suggeriert, ist die zugrundeliegende Ursache des iNPH nicht abschließend geklärt. Vermutet wird ein Zusammenspiel aus unterschiedlichen, komplexen Pathomechanismen, unter anderem einer verminderten Viskoelastizität des Hirn-Parenchyms²⁶, Veränderungen des Subarachnoidalraum²⁷, einem intermittierend erhöhten intraventrikulären Druck²⁸ und Veränderungen von Liquorfluss und -resorption¹. Die Diagnosestellung ist häufig nicht einfach, nicht zuletzt, weil es keine einheitlichen, NPH-definierenden Kriterien gibt. Nach der aktuellen S1-Leitlinie von 2017 wird die Diagnose „Normaldruckhydrozephalus“ wahrscheinlich, wenn eine Kombination von anamnestischen, klinischen und bildgebenden beziehungsweise biochemischen Kriterien zutreffen²⁹. Abhängig von Komorbiditäten, Alter des Patienten, Ätiologie und Progredienz der Erkrankung sind die Diagnosekriterien unterschiedlich aussagekräftig. Eine Diagnosestellung ist für Betroffene jedoch sehr relevant, da der iNPH zu den wenigen behandelbaren Ursachen einer Demenz gehört. Sowohl bei Patienten mit iNPH als auch bei Patienten mit kommunizierendem, sekundären Hydrozephalus konnten Veränderungen der Liquorflussdynamik nachgewiesen werden^{30,31}.

Die obstruktive Form des Hydrocephalus³² kann, abhängig von der Genese, in drei Untergruppen eingeteilt werden: kongenitale Fehlbildungen, Raumforderungen und Folge von Entzündung³². Bei dieser Form des Hydrozephalus wird der Liquorfluss blockiert und es kommt zu einem Stau kranial der Obstruktion. Erwartungsgemäß wurde auch bei obstruktivem Hydrocephalus eine Veränderung in der Liquorflussdynamik beobachtet³³.

Eine weitere, seltene Störung des Liquorflusses ist die Syringomyelie. Es handelt sich dabei um eine chronisch-progrediente Höhlenbildung im Rückenmark³⁴. Betroffene können, abhängig von der Lokalisation der Syrinx, motorische und vegetative Ausfälle entwickeln. Häufig klagen sie außerdem über Schmerzen und Sensibilitätsstörungen³⁵. Die Pathophysiologie der Syringomyelie ist bis heute nicht gänzlich verstanden. Die aktuell bevorzugte Theorie ist jedoch, dass die Syrinx sekundär durch einen erhöhten Druck infolge einer Obstruktion im Spinalkanal entsteht³⁶. Die Syringomyelie kann traumatisch³⁷, idiopathisch³⁵ oder im Rahmen des Tethered-Cord-Syndroms³⁸ auftreten. In der Vielzahl der Fälle ist die Syringomyelie aber mit der Chiari Malformation assoziiert^{39,40}. Dabei handelt es sich um eine seltene Fehlbildung des Kleinhirns, bei der es zu einer Verlagerung der Kleinhirntonsillen nach kaudal kommt. Die Patienten können ein breites Symptomspektrum zeigen, das von asymptomatisch über mildere Symptome wie beispielsweise Kopfschmerzen bis hin zu akuten Verläufen mit Apnoe und spastischen Paresen reichen kann^{41,42}.

Der Liquorfluss bei Patienten mit Chiari Malformation ist oft erheblich verändert. Typischerweise werden bilaterale Flow-Jets in den anterioren Anteilen des Spinalkanals bei gleichzeitig reduziertem posterioren Fluss beobachtet⁸. Es kann außerdem zur Wirbelbildung beziehungsweise zu heterogenen, komplexeren Flussmustern kommen⁴³. Die Indikation zur Therapie der Chiari Malformation wird anhand von Klinik und bildgebenden Verfahren gestellt und besteht in der Regel aus einer operativen Dekompression⁴⁴.

Eine mit dem Liquorraum selbst assoziierte Pathologie sind Arachnoidalzysten. Dabei handelt es sich um meist angeborene, seltener sekundäre, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume innerhalb der Arachnoidea⁴⁵. Sie können sowohl intrakraniell als auch im Spinalkanal auftreten⁴⁶. Häufig handelt es sich dabei um asymptomatische Zufallsbefunde, Arachnoidalzysten können jedoch auch symptomatisch werden⁴⁷. Zu den häufigsten Symptomen gehören dann die Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks, wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen⁴⁸. Abhängig vom klinischen und radiologischen Bild, hier insbesondere abhängig davon ob es sich um mit dem Subarachnoidalraum kommunizierende oder isolierte Zysten handelt, wird die Indikation zur operativen Therapie gestellt⁴⁹. Gängige operative Verfahren sind die Fenestrierung der Zystenwand oder der Einsatz eines Zysto-peritonealen Shunts⁴⁸.

Idiopathische intrakranielle Hypertension, auch Pseudotumor cerebri genannt, ist eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ohne bekannte Ursache. Vermutet werden drei Pathomechanismen, die bei der Entstehung eine Rolle spielen: Liquor-Überproduktion, Obstruktion des Liquor Abflusses und ein erhöhter Druck in den venösen Sinus⁵⁰. Die klinischen Leitsymptome sind, analog zu Arachnoidalzysten, Symptome des erhöhten intrakraniellen Drucks. Das am häufigsten beklagte Symptom sind Kopfschmerzen, gefolgt von Sehstörungen und einem pulssynchronen Tinnitus⁵⁰. Gemäß der S1-Leitlinie „Idiopathische intrakranielle Hypertension“⁵¹ gibt es verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Nach adäquater Senkung des Liquordrucks stehen zunächst Lebensstiländerungen und medikamentöse Therapien im Vordergrund. Bei schwereren Verlaufsformen sollte eine invasive Therapie, zum Beispiel eine Liquorableitung mittels operativer Shunteinlage, erfolgen.

Wie oben beschrieben (vgl. 2.2.1) ist ein kontinuierlicher Liquorfluss essenziell für den Abtransport von Abbauprodukten und die Homöostase des Gehirns. So liegt es nahe, dass auch neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer und die Multiple Sklerose mit einer veränderten Liquorflussdynamik assoziiert sind^{2,3,52}. Inwieweit diese Veränderungen bei der Genese dieser Erkrankungen eine Rolle spielen, ist jedoch noch nicht endgültig geklärt. Denn auch bei einem physiologischen Alterungsprozess konnte eine veränderte Liquordynamik beobachtet werden⁵³.

1.3. MRT-Bildgebung

1.3.1. Technische Grundlagen

Die MRT ist eine prinzipiell nicht-invasive, strahlenfreie Bildgebung, die sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung breite Anwendung findet.

Bereits 1946 entdeckten BLOCH und PURCELL unabhängig voneinander das Prinzip der magnetischen Resonanz^{54,55}. Diesen Effekt nutzte DAMADIAN 1971 zur Unterscheidung von Tumorgewebe bei Ratten⁵⁶. LAUTERBUR entwickelte 1973 eine NMR-Technik zur Darstellung eines zweidimensionalen Bildes mittels Gradienten⁵⁷. Die erste MRT-Aufnahme eines Menschen wurde 1976 von MANSFIELD und MAUDSLEY durchgeführt⁵⁸.

Grundlage der MRT ist der Eigendrehimpuls (Spin) von Protonen, der im Normalzustand ungerichtet im Raum vorliegt⁵⁹. Bewegte Ladungen induzieren ein Magnetfeld. Dementsprechend besitzen Wasserstoffatome ein magnetisches Dipolmoment und verhalten sich in einem Magnetfeld vereinfacht wie kleine Stabmagneten⁵⁹. In einem externen

Magnetfeld richten sich die Protonen damit entweder parallel, in Richtung des Magnetfelds B_0 oder antiparallel, entgegen der Richtung des Magnetfelds B_0 aus (siehe Abbildung 2)⁵⁹.

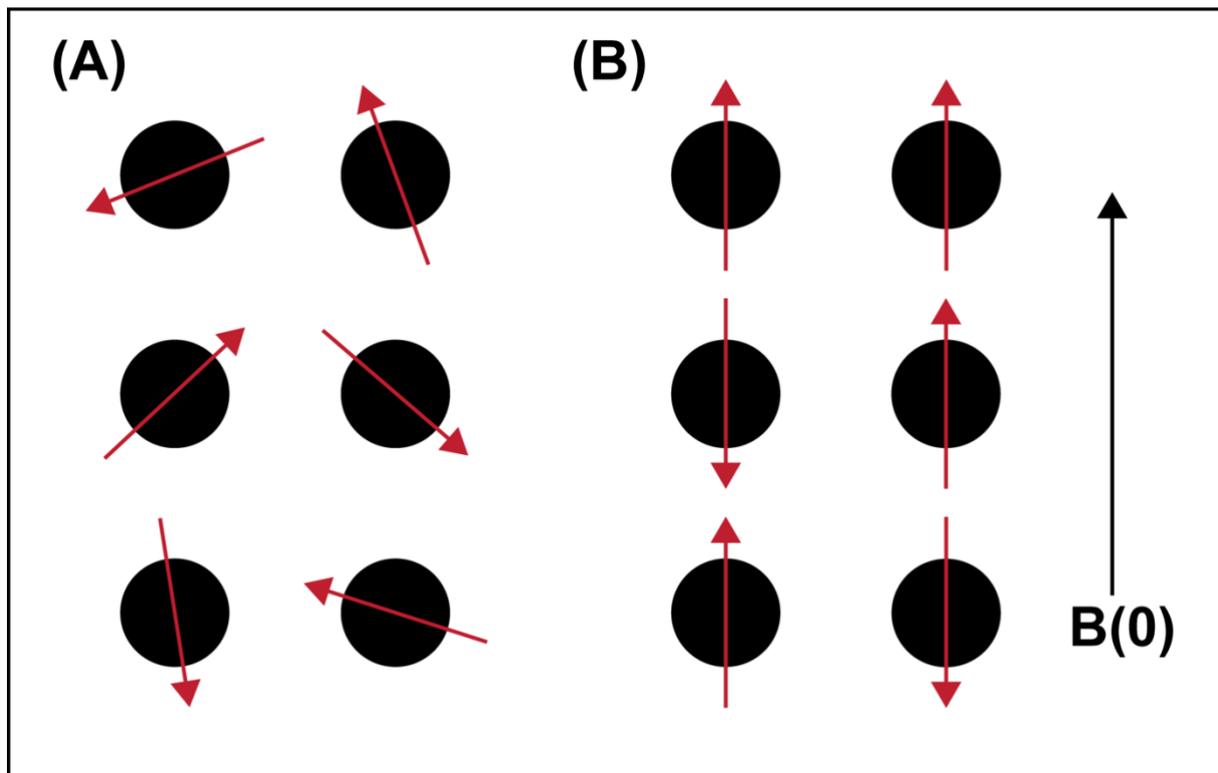


Abbildung 2 Darstellung der Eigendrehimpulse der Protonen vor (A) und nach (B) Anlegen eines äußeren Magnetfeldes $B(0)$

Aufgrund der bevorzugten Energieniveaus gemäß der Boltzmann-Verteilung ist die Ausrichtung der Protonen in Summe leicht bevorzugt in paralleler Richtung, statt antiparallel. Daraus resultiert eine Netto-Längsmagnetisierung in Richtung des Magnetfelds⁵⁹. Die Verteilung der parallel und anti-parallel ausgerichteten Spins und damit auch die Längsmagnetisierung ist dabei abhängig von der Feldstärke des Magnetfelds B_0 . Außerdem beginnen die Protonen eine Präzessionsbewegung, das heißt, sie rotieren nicht zufällig, sondern in einer Kreisbewegung um die eigene Achse⁵⁹. Die Frequenz der Präzessionsbewegung ist ebenfalls abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Mathematisch lässt sich dies mit der sogenannten Larmor-Gleichung beschreiben⁵⁹:

$\omega = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$ mit der Frequenz der Präzession ω , der magnetischen Flussdichte B_0 und des gyromagnetischen Verhältnisses für Wasserstoff $\gamma = 42,6 \frac{MHz}{T}$.

Die Protonen präzessieren zunächst ungeordnet, sie sind „out of phase“. Wird nun ein 90° Hochfrequenzimpuls (RF-Puls) senkrecht zur Längsachse und mit der Präzessionsfrequenz der Protonen (Larmorfrequenz) in das Magnetfeld eingebracht, erfolgen zwei Dinge: Die Präzessionsbewegung der Protonen synchronisiert („in phase“) und die Achse der Spins kippt in Transversalrichtung⁵⁹. Es entsteht also ein transverses, oszillierendes Magnetfeld. Wird der Impuls wieder abgeschaltet, kehren die Teilchen allmählich in ihren Ursprungszustand zurück und richten sich wieder entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 aus. Diesen Vorgang

bezeichnet man als Relaxation. Diese Relaxation resultiert aus dem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung und dem Abbau der Transversalmagnetisierung⁵⁹.

Abhängig von den Abständen einer erneuten Anregung durch einen RF-Puls (repetition time, TR) und zu welchem Zeitpunkt das MR-Signal jeweils nach einer Anregung gemessen wird (echo time, TE) sind die unterschiedlichen Gewebearten unterschiedlich relaxiert⁵⁹. Diese unterschiedlichen Nettomagnetisierungen erzeugen die Kontrastierung im endgültigen MRT-Bild. Um die gemessenen Signale einem Bildpunkt zuordnen zu können, verwendet man weitere Magnetfeldgradienten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen Anregung (RF-Puls) und Bildakquisition (TE) in das externe Magnetfeld eingebracht werden⁵⁹.

Die Dauer der Aufnahme ist zum einen von der Geschwindigkeit der räumlichen Kodierung und zum anderen von der gewünschten räumlichen und zeitlichen Auflösung abhängig. Für jede k-Raum-Linie muss die oben erläuterte Iteration von Anregung und Bildakquisition durchgeführt werden⁵⁹. Die Reduktion der Aufnahme von k-Raum-Linien ist grundsätzlich nicht unproblematisch. Wird die Abtastfrequenz reduziert, um die Aufnahmegeschwindigkeit zu erhöhen, wird das Nyquist-Abtasttheorem⁶⁰ missachtet. Dabei handelt es sich um einen Grundsatz der Signalverarbeitung, nach dem eine bestimmte Frequenz nur korrekt erfasst werden kann, wenn sie mit mindestens der doppelten Frequenz abgetastet wird. Ist die Abtastfrequenz zu gering, wird der Teil des Signals mit zu hoher Frequenz einer niedrigen Frequenz zugeordnet. Konkret zeigt sich dies in der MRT-Bildgebung auf dem endgültigen Bild als Einfaltung⁵⁹. Das gleiche geschieht außerdem, wenn der Patient mit dem Bildausschnitt (Field of view, FoV) in Phasenkodierungsrichtung nicht vollständig erfasst wird⁵⁹.

Schnellere und stärkere Gradienten können die räumliche Kodierung beschleunigen. Trotzdem können die Gradienten nicht instantan an- und ausgeschaltet werden, die Gradienten haben immer eine An- und Abfallzeit⁵⁹. Die Beschleunigung des Gradienten-Wechsels ist also physikalisch limitiert. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass zu starke Gradienten Auswirkungen auf den Patienten im MRT haben können⁵⁹.

Insbesondere im Vergleich mit alternativen Bildgebungsmethoden wie der Computertomographie (CT), hat die MRT-Bildgebung sehr langen Aufnahmezeiten. Das hat verschiedene Nachteile:

Es gibt bestimmte Aufnahmen, bei denen Patienten den Atem anhalten müssen (Breath-hold-Aufnahmen). Es gibt Hinweise, dass auch die Akquisition von Liquorflussdynamiken von einer solchen Aufnahmetechnik profitieren kann^{61,62}. Bei dieser Art der Aufnahme können lange Aufnahmezeiten die Qualität der Daten jedoch beeinträchtigen.

Die MRT ist außerdem sehr anfällig für Bewegungsartefakte. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten kann deshalb außerdem eine Sedierung erforderlich sein⁶³. Dabei ist insbesondere bei Kindern, die CT-Untersuchung, aufgrund der Strahlenexposition, keine unproblematische Alternative. Trotz der langen Aufnahmezeiten ist die MRT, aufgrund der Möglichkeit der Darstellung und Differenzierung von Gewebearten ohne die Verwendung ionisierender Strahlung, nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken.

1.3.2. Phasenkontrast-Bildgebung

Neben statischen MRT-Sequenzen ist es auch möglich, mittels Phasenkontrast-MRT dynamische Prozesse beispielweise den Blutfluss darzustellen. Damit besteht die Möglichkeit der nicht-invasiven, kontrastmittelfreien Darstellung von Gefäßen und deren Pathologien. Die Phasenkontrast-MRT macht sich das Prinzip zunutze, dass die Spins von Teilchen, die sich entlang eines Gradienten bewegen, zum Beispiel Blut in einem Gefäß, eine Phasenverschiebung erfahren⁶⁴.

Die Phasenverschiebung ist von der Geschwindigkeit und Richtung des Teilchens abhängig. Bei dem Geschwindigkeitskodierenden-Gradienten handelt es sich um einen bipolaren Gradienten, der nach den in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Ortskodierenden-Gradienten und vor TE angeschaltet wird⁵⁹. Dazu wird erst ein $+180^\circ$ und dann ein -180° Puls in das Magnetfeld eingebracht⁶⁴. Stationäres Gewebe endet also ohne Netto-Phasenverschiebung, Spins, die sich entlang des Gradienten bewegen erhalten eine positive Phasenverschiebung und Spins, die sich entgegen dem Gradienten bewegen eine negative Phasenverschiebung⁵⁹. Vor der Akquisition muss bestimmt werden, welche Geschwindigkeit welcher Phasenverschiebung entspricht. Das erfolgt mit den Festlegungen eines Velocity Encoding Faktors, kurz VENC. Bestimmt man beispielsweise einen VENC von 10 cm/s, werden ± 10 cm/s mit $\pm 180^\circ$ Phasenverschiebung kodiert. Die richtige Einstellung des VENCs ist essenziell für die korrekte Messung von Fluss im Körper. Ist der VENC zu hoch, verwendet man beispielsweise einen VENC von 100 cm/s für eine Messung des Liquorflusses, können kleine Unterschiede, die beim Liquor im einstelligen cm/s Bereich liegen, nicht adäquat erfasst werden. Ein hoher VENC erhöht zudem das Rauschen im endgültigen Bild⁶⁴.

Ist der VENC auf der anderen Seite zu niedrig kommt es zu Aliasing-Effekten⁵⁹. Nimmt man beispielweise einen VENC von 5 cm/s für den Liquorfluss an, $+5$ cm/s entspräche also $+180^\circ$, und der Liquor fließt mit 7,5 cm/s dann wird 7,5 cm/s mit einer Verschiebung von 270° angegeben, das entspricht allerdings -90° . Das endgültige Bild würde in diesem Fall einen Rückwärtsfluss darstellen⁵⁹. Aus diesem Grund empfehlen LOTZ et al.⁶⁵ den VENC etwa 10 % höher zu wählen als die erwartete Flussgeschwindigkeit.

Gängig ist in der Phasenkontrast-MRT die zweidimensionale Darstellung von Fluss. Also die Darstellung von Fluss durch eine Ebene entlang der Zeit. Dafür muss vor der Aufnahme eine Schicht erfasst werden, die orthogonal zur Gefäßwand liegt. Die Schicht sollte möglichst präzise lokalisiert werden, da es ansonsten zum Beispiel zur Messung von falsch niedrigen Maximalgeschwindigkeiten kommen kann⁶⁶. Bei der zweidimensionalen Bildgebung kann die Geschwindigkeit nur in eine Richtung, bestenfalls entlang des zu untersuchenden Lumens, kodiert werden. Vorteil einer 2D-Messung ist vor allem die hohe Aufnahmegeschwindigkeit, die deshalb zum Beispiel auch Breath-hold-Aufnahmen möglich macht⁶⁴.

Neben der 2D-Phasenkontrastbildgebung wird außerdem die 4D-Phasenkontrastbildgebung genutzt, die den Fluss in alle drei Raumrichtungen und entlang der Zeit abbilden kann. Mit der 4D-Bildgebung ist es, im Gegensatz zu zweidimensionalen Aufnahmen, möglich auch anatomisch oder funktionell komplexe Strukturen darzustellen. Der größte Nachteil der 4D-Bildgebung sind die langen Akquisitionszeiten, die für die standardmäßige Implementierung weiterhin eine Hürde darstellen⁵⁹.

1.3.3. Parallele Bildgebung

Eine der häufigsten Techniken zur Beschleunigung der Akquisitionszeit, ist die parallele Bildgebung. Wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, kann die Aufnahmegeschwindigkeit nicht unbegrenzt durch stärkere Gradienten, beziehungsweise durch schnellere räumliche Kodierung reduziert werden. Deshalb wurden andere Methoden zur Beschleunigung der Akquisition entwickelt. Dazu gehören zum Beispiel Sequenzen mit effizienterer k-Raumabtastung, wie „echo planar imaging“ (EPI)⁶⁷, „Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement“ (RARE)⁶⁸ und multi-slice-imaging⁶⁹. Die parallele Bildgebung ist ein Überbegriff für verschiedene Beschleunigungsmöglichkeiten, denen gemein ist, dass mehrere Spulen *parallel* für die Akquisition der Daten verwendet werden⁷⁰. Um die Aufnahmegeschwindigkeit zu erhöhen, wird dabei der k-Raum in Phasenkodierungsrichtung unterabtastet, das heißt abhängig vom gewählten Beschleunigungsfaktor R werden einzelne k-Raumzeilen übersprungen und nicht akquiriert⁷¹.

Diese Unterabtastung missachtet allerdings das oben beschriebene Nyquist-Abtasttheorem⁶⁰. Durch die Kombination der einzelnen Spulenelemente und ihrer räumlich-spezifischen Sensitivität ist es jedoch möglich die entstandenen Aliasing-Effekte während der Rekonstruktion der k-Raumdaten in Bilddaten weitestgehend zu korrigieren.

1.3.4. SENSE

Eine der am häufigsten eingesetzten Beschleunigungstechniken in der MRT ist SENSE⁷². Es handelt sich dabei um ein bildraumbasiertes Verfahren, bei dem ausgenutzt wird, dass die

Spulen in unterschiedlichen Arealen des Bildes, abhängig von der Entfernung zum Ort der Signalentstehung, sensitiv sind⁵⁹. Jede Spule hat ihr eigenes Sensitivitätsprofil. Die Sensitivitäten der einzelnen Spulen müssen dafür zunächst anhand eines sogenannten Prescans ermittelt werden⁷³. Ein korrekter Prescan ist daher essenziell für die spätere Rekonstruktion des Bildes. Um eine erfolgreiche Rekonstruktion mittels SENSE gewährleisten zu können, sollte sich der zu untersuchende Patient zwischen Prescan und Bildakquisition nicht mehr bewegen. Andernfalls stimmen die akquirierten Sensitivitätsprofile der Spulen nicht mehr mit denen während der Bildaufnahme überein und eine korrekte Rekonstruktion der Bilddaten ist nicht mehr möglich.

Mittels eines Algorithmus können anschließend die durch die Unterabtastung entstandenen Einfaltungen (Aliasingartefakte) weitestgehend korrigiert werden⁵⁹. Bei der Verwendung von SENSE findet die Rekonstruktion der Daten, im Gegensatz zu anderen parallelen Bildgebungstechniken, wie zum Beispiel Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition⁷⁴ (GRAPPA), nicht im k-Raum, sondern in der Bildebene statt⁷⁵. Diese Methode der Unterabtastung hat jedoch zur Folge, dass mit stärkerer Unterabtastung und damit steigendem Beschleunigungsfaktor R, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR) abnimmt da der Entfaltungsalgorithmus die Unterabtastung nicht vollständig kompensieren kann⁵⁹. Das Verhältnis wird dabei mit der folgenden Gleichung beschrieben:

$$SNR = \frac{SNR_0}{g \cdot \sqrt{R}} \quad (1)$$

Hieraus geht hervor, dass das SNR neben dem Beschleunigungsfaktor auch durch den sogenannten Geometrie-Faktor (g-Faktor) bestimmt wird. Der g-Faktor errechnet sich neben verschiedenen Parametern, unter anderem aus dem k-Raum-Muster, dem ausgewählten Bildausschnitt (field-of-view, FOV) und maßgeblich durch die Anordnung der Spulenelemente zueinander⁷⁶. Um den g-Faktor zu senken, ist eine möglichst hohe Abdeckung des FOV durch die Spulenelemente erforderlich. Andernfalls könnten die Sensitivitäten der einzelnen Spulenelemente zu ähnlich und eine verlässliche Rekonstruktion der unterabgetasteten Daten nicht mehr möglich sein⁷⁷. Der Beschleunigungsfaktor wird dementsprechend durch die Anzahl der Spulenelemente limitiert.

In den meisten klinischen MRT-Sequenzen ist jedoch das SNR der limitierende Faktor in der Beschleunigung durch parallele Bildgebung⁵⁹. Insbesondere bei Aufnahmen, die bereits ein inhärent geringes SNR aufweisen ist eine Beschleunigung selten möglich.

Der Einsatz paralleler Bildgebung bietet dennoch viele Vorteile. Durch schnellere Bildakquisition sinkt die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsartefakten. Das ist insbesondere bei dynamischen Aufnahmen und unruhigen Patienten hilfreich.

Bei dynamischen MRT-Aufnahmen kann außerdem die zeitliche Auflösung verbessert werden. Zum Einsatz kommen diese Beschleunigungsformen folglich häufig in der kardialen Bildgebung⁷⁸.

Aufgrund ihrer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten und robusten Ergebnisse, wird die parallele Bildgebung beziehungsweise SENSE mittlerweile in den meisten Sequenzen klinischer MR-Protokolle eingesetzt.

1.3.5. Compressed Sensing

Das Prinzip des „Compressed Sensing“ wurde 2006 das erste Mal von CANDÉS et al.⁷⁹ und DONOHO et al.⁸⁰ vorgestellt. Es findet heute unter anderem Anwendung in der Informationsverarbeitung, Informatik und der angewandten Mathematik^{81–83}.

Viele Signale werden zwar zunächst vollständig erfasst, zur Speicherung aber in einer Transformdomäne komprimiert, um zur Darstellung wieder rekonstruiert zu werden. Ziel in der Entwicklung des Compressed Sensing war es Signale direkt komprimiert aufzunehmen, um bei der Datenerfassung Zeit und Ressourcen einzusparen⁸⁴. Damit war Compressed Sensing für die MRT-Bildgebung besonders geeignet und schon 2007 haben LUSTIG et al.⁸⁵ das Prinzip des Compressed Sensing das erste Mal auf MRT-Messungen übertragen.

Ähnlich wie bei der parallelen Bildgebung wird das Bild bei Verwendung von Compressed Sensing unterabtastet. Das ursprüngliche Bild kann allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen rekonstruiert werden. Es ist essenziell, dass das Bild in mindestens einer Domäne „sparse“ ist⁸⁶. „Sparse“ ist ein Bild, wenn es durch wenige Nicht-Null Einträge repräsentiert werden kann. Die meisten „natürlichen“ Daten sind direkt oder in einer Transform-Domäne „sparse“⁸⁶. Nicht komprimierbar sind beispielsweise bereits komprimierte oder zufällig-generierte Daten. Neben der Sparsity ist auch die richtige Art der Unterabtastung Voraussetzung für die Anwendung von Compressed Sensing. Anders als bei der parallelen Bildgebung muss die Unterabtastung inkohärent erfolgen⁸⁶. Dementsprechend entstehen keine Aliasing- sondern rausch-ähnliche Artefakte. In der MRT-Bildgebung existiert zusätzlich in der Regel die Besonderheit, dass das Zentrum des k-Raums dichter gesampelt wird, da hier das meiste Signal aufgenommen wird (siehe Abbildung 3)⁸⁷.

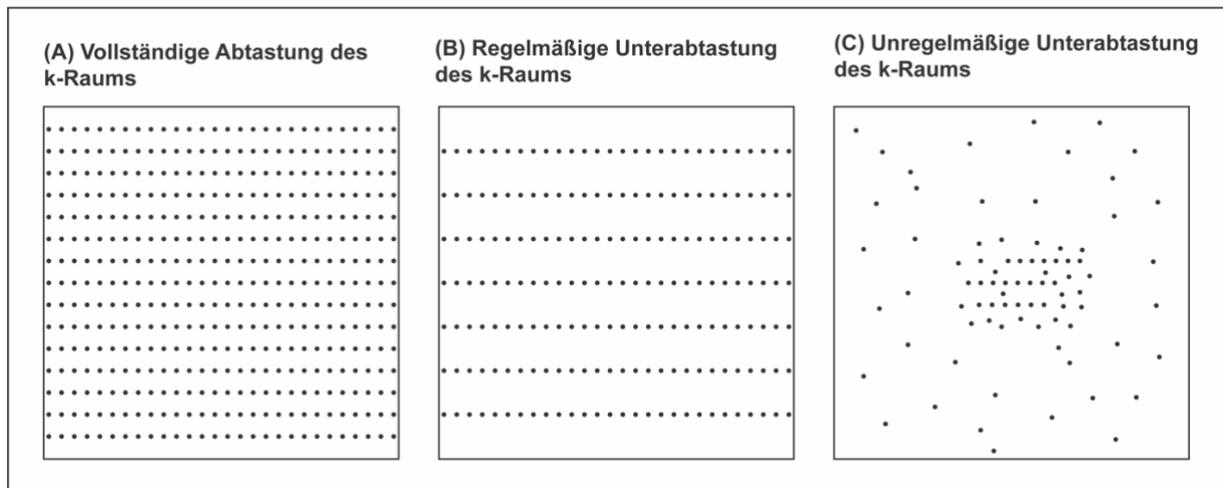


Abbildung 3 Abtastung des k-Raums. (A) Akquisition aller k-Raumlinien. (B) Unterabtastung des k-Raums nach einem regelmäßigen Muster (Parallele Bildgebung), hier mit Erfassung jeder 2. Reihe ($R=2$). (C) Inkohärente Unterabtastung mit vollständiger Erfassung des Zentrums des k-Raums (Compressed Sensing).

Schließlich wird mit einem iterativen, nicht-linearen Rekonstruktions-Algorithmus das Bild mit der höchsten „sparsity“ berechnet⁸⁶.

Ein großer Nachteil dieser Rekonstruktionsform ist, dass die iterativen Algorithmen sehr rechenintensiv und dementsprechend langsam sind. Rekonstruktionszeiten von 15-30 min. können die Anwendung im klinischen Alltag bereits limitieren⁸⁸. Dabei sind, insbesondere bei Kombinationen mit anderen Beschleunigungsmethoden, durchaus noch längere Rekonstruktionszeiten von bis zu einer Stunde möglich^{89,90}. Lange Rekonstruktionszeiten stellen damit einen wichtigen limitierenden Faktor in der klinischen Anwendung von Compressed Sensing dar. Dabei sind klinisch vertretbare Rekonstruktionszeiten durch den Einsatz moderner, GPU-basierter Hardware durchaus möglich⁹¹. Es ist daher denkbar, dass die Rekonstruktionszeiten in Zukunft weniger eine Limitation darstellen werden.

Trotz der momentan noch langen Rekonstruktionszeiten hat sich die Verwendung von Compressed Sensing in zahlreichen Studien als effektive Beschleunigungsmethode für die MRT-Bildgebung erwiesen^{92,93}. Compressed Sensing konnte auch bereits für die Phasenkontrastbildgebung, beispielsweise in der Aorta^{90,94} oder in den hepatischen Gefäßen^{95,96} erfolgreich angewandt werden.

1.3.6. Kombination von Compressed Sensing und SENSE

Da Compressed Sensing und die parallele Bildgebung grundlegend unterschiedliche Methoden der Unterabtastung darstellen, ist es möglich die beiden Beschleunigungsmethoden zu kombinieren und so noch höhere Beschleunigungen zu erreichen.

Nutzt man speziell die parallele Bildgebung SENSE wird diese Beschleunigungsmethode Compressed SENSE⁹⁷ (CSE) genannt. CSE ist erst seit wenigen Jahren im klinischen Alltag

verfügbar und erlaubt die Beschleunigung der meisten gängigen MRT-Sequenzen. Es kann sowohl in der statischen als auch in der dynamischen Bildgebung, hier sowohl für 4D- als auch für 2D-Sequenzen, angewandt werden.

1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Gegenstand der Dissertation ist die Fragestellung, inwieweit die Kombination von SENSE und Compressed Sensing (Compressed SENSE) zur Beschleunigung der 4D-Phasenkontrast-Liquorfluss-Bildgebung geeignet ist.

Untersucht wurde dafür der Liquorfluss von C1-C7 bei 20 gesunde Probanden mittels 4D-Phasenkontrast-MRT. Dabei wurde die Beschleunigung mittels CSE mit verschiedenen Beschleunigungsfaktoren zwischen 4 und 10 gegen den bisherigen Standard der SENSE-Beschleunigung verglichen. Die für die Analyse extrahierten quantitativen Parameter waren der durchschnittliche Nettofluss (AF), das Volumen des Vorwärtsflusses (FF) und des Rückwärtsflusses (BF) sowie die maximale Geschwindigkeit (PV).

2. Publikation

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden am 16. Juli 2020 in *Fluids and Barriers of the CNS* veröffentlicht. (Elena Jaeger, Kristina Sonnabend, Frank Schaarschmidt, David Maintz, Kilian Weiss & Alexander C. Bunck; *Fluids and Barriers of the CNS* volume 17, Article number: 43 (2020); <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00206-3>)

Jaeger et al. *Fluids Barriers CNS* (2020) 17:43
<https://doi.org/10.1186/s12987-020-00206-3>

Fluids and Barriers of the CNS

RESEARCH

Open Access

Compressed-sensing accelerated 4D flow MRI of cerebrospinal fluid dynamics



Elena Jaeger^{1†}, Kristina Sonnabend^{1†*} , Frank Schaarschmidt³, David Maintz¹, Kilian Weiss^{1,2} and Alexander C. Bunck¹

Abstract

Background: 4D flow magnetic resonance imaging (MRI) of CSF can make an important contribution to the understanding of hydrodynamic changes in various neurological diseases but remains limited in clinical application due to long acquisition times. The aim of this study was to evaluate the accuracy of compressed SENSE accelerated MRI measurements of the spinal CSF flow.

Methods: In 20 healthy subjects 4D flow MRI of the CSF in the cervical spine was acquired using compressed sensitivity encoding [CSE, a combination of compressed sensing and parallel imaging (SENSE) provided by the manufacturer] with acceleration factors between 4 and 10. A conventional scan using SENSE was used as reference. Extracted parameters were peak velocity, absolute net flow, forward flow and backward flow. Bland–Altman analysis was performed to determine the scan-rescan reproducibility and the agreement between SENSE and compressed SENSE. Additionally, a time accumulated flow error was calculated. In one additional subject flow of the spinal canal at the level of the entire spinal cord was assessed.

Results: Averaged acquisition times were 10:21 min (SENSE), 9:31 min (CSE4), 6:25 min (CSE6), 4:53 min (CSE8) and 3:51 min (CSE10). Acquisition of the CSF flow surrounding the entire spinal cord took 14:40 min. Bland–Altman analysis showed good agreement for peak velocity, but slight overestimations for absolute net flow, forward flow and backward flow (< 1 ml/min) in CSE4–8. Results of the accumulated flow error were similar for CSE4 to CSE8.

Conclusion: A quantitative analysis of acceleration factors CSE4–10 showed that CSE with an acceleration factor up to 6 is feasible. This allows a scan time reduction of 40% and enables the acquisition and analysis of the CSF flow dynamics surrounding the entire spinal cord within a clinically acceptable scan time.

Keywords: Compressed sensing, 4D flow MRI, Cerebrospinal fluid, CSF

Background

Changes in the cerebrospinal fluid (CSF) flow dynamics have been found to be associated with different neurological diseases such as hydrocephalus [1], Chiari malformation [2, 3], syringomyelia [4] and Alzheimer disease [5]. The quantification of the CSF flow is

necessary for a better understanding of the physiology and pathophysiology of CSF dynamics and may assist in diagnosis and treatment guidance of CSF related diseases. At present, two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging (2D flow MRI) is the most common technique to quantify the CSF flow non-invasively [6]. Since this method is two-dimensional it is not sufficient to fully represent the complex physiological or pathological flow dynamics of the CSF including multidirectional flow occurring in patients with Chiari malformation, inside of arachnoid cysts and syringes as well as during reflux from the third into

*Correspondence: kristina.sonnabend@uk-koeln.de

[†]Elena Jaeger and Kristina Sonnabend contributed equally to the work.

¹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Kerpener Street 62, 50937 Cologne, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

the lateral ventricles [7, 8]. To represent complex flow patterns adequately a time-resolved three-dimensional MRI measurement (4D flow MRI) method is necessary [9, 10]. However, due to the large amount of data that needs to be recorded, the acquisition of a 4D flow MRI data set is accompanied with long scan times and therefore, rarely integrated into clinical routine scan protocols.

To accelerate 4D flow MRI acquisitions, different methods were proposed by exploiting spatial-temporal correlations or using compressed sensing. However, most work focused on cardio-vascular applications [11–15] and no work exists on accelerated 4D flow MRI of the CSF.

The concept of compressed sensing is a promising way to accelerate MRI measurements. It was first proposed in 2006 by Donoho [16] and transferred to MRI by Lustig et al. [17]. Compressed sensing can reduce the required amount of data by random undersampling of the k-space, if an image can be assumed to be “sparse” in a suitable transform domain [18]. Further image acceleration can be accomplished by combining compressed sensing and parallel imaging [18, 19], herein referred to as compressed SENSE (CSE) [20, 21]. Previous studies have shown that CSE can accelerate scan times while obtaining an acceptable quality in aortic [13, 22, 23] and carotid [24] blood flow using acceleration factors between $R=3$ and $R=7$. In comparison to blood flow, velocities of the CSF are low and therefore more difficult to measure. Contrast of the tissue is lower and no contrast agent can be used making an exact acquisition more challenging. In addition, when measuring the blood flow in the chest or abdomen more coils can be used which improves quality.

The aim of this study was to investigate the applicability of the combination of compressed sensing and parallel imaging to the quantification of CSF flow using 4D flow MRI to improve its clinical applicability. To estimate the maximum feasible image acceleration using CSE, different CSE factors were compared to the standard parallel imaging acceleration using SENSE regarding image quality and different flow parameters, such as peak velocity, forward volume flow, backward volume flow and absolute net flow in healthy subjects. Finally, to further investigate the potential of the CSE acceleration the proposed method was applied to measure the CSF flow surrounding the entire spinal cord (C1-L1) in one healthy subject by the combination of 2 separate acquisitions.

Methods and material

Study population

20 healthy subjects (11 women, 9 men, mean age \pm SD: 29.7 ± 13.04 years) with no history of neurological or

spinal diseases were recruited. The study was approved by the institutional ethics committee and informed consent was obtained from all subjects prior to the study.

Image acquisition

All examinations were obtained using a clinical 3 T MRI system (Ingenia; Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Data were acquired using a spoiled gradient echo sequence with a 16-channel head and neck coil array and the built-in 8-channel posterior coil array. During the examination, the peripheral heart rate was recorded using a wireless pulse oximeter to allow for retrospective synchronization of the data. Beforehand, a survey scan and a sagittal 3D T2-weighted scan were performed for planning purposes. The imaging volume of the 4D flow acquisition was chosen to cover the cerebral aqueduct and the cervical spine (C1-C7). Each volunteer underwent one scan using SENSE with an acceleration factor of $R=3.75$. and four scans using CSE (acceleration factors $R=4, 6, 8$ and 10 —termed as CSE4, CSE6, CSE8 and CSE10). The CSE sequence is a combination of SENSE and compressed sensing techniques. Both sequences used in this work were provided by the manufacturer as product sequences (Compressed SENSE/ SENSE, Philips Healthcare). The acquired trajectory was cartesian. A pseudorandom undersampling pattern with fully sampling of the center and a randomized pattern of the remaining k-space was used. No sparsity was used in the time domain. A regularized L1-iterative norm in combination with wavelet transform as sparsifying transform was used for reconstruction of the images. In 15 out of the 20 subjects a second scan using SENSE was performed to evaluate the scan-rescan reproducibility. To mitigate the bias from ordering effects the acquisitions were performed in random order, except for the second scan using SENSE, which was always acquired at the end of the session. Repeated scans were acquired without repositioning of the subjects. The MRI protocol took about 60 min depending on the subjects' heart rate. All imaging parameters are shown in Table 1. The FOV was resized, if necessary.

In one additional healthy subject an acquisition of the cervical and the thoracic spinal canal (C1-L1) was performed by splitting the FOV in two overlapping sagittal stacks using an acceleration factor of $R=6$ (CSE6). To reduce the effect of heart rate variability between the two stacks 15 cardiac phases were reconstructed. Scan parameters are also listed in Table 1.

Reconstruction was performed on-line using standard imaging reconstructing hardware (32 GB RAM, Intel Xeon E5-1620 CPU). Concomitant gradient fields were corrected on-line. Eddy current induced background phases were corrected during post processing.

Table 1 Acquisition parameters

Parameter	Cervical spinal canal	C1-L1
Repetition time (ms)	8.2	8.3
Echo time (ms)	5.1	4.0
Field of view (mm ³)	[220–240] × [240–250] × 30 (FH × AP × RL)	277.6 × 277.6 × 30 (FH × AP × RL)
Acquisition voxel size (mm ³)	1.2 × 1.2 × 1.2	1.5 × 1.5 × 1.5
Reconstructed voxel size (mm ³)	0.6 × 0.6 × 0.6	0.88 × 0.88 × 0.75
Acquired temporal resolution (ms)	65.6	66.4
VENC(cm/s) (all spatial directions)	15	15
Flip angle (deg)	4	4
Reconstructed cardiac phases	15	15
Acceleration factor	3,75,4,6,8,10	6

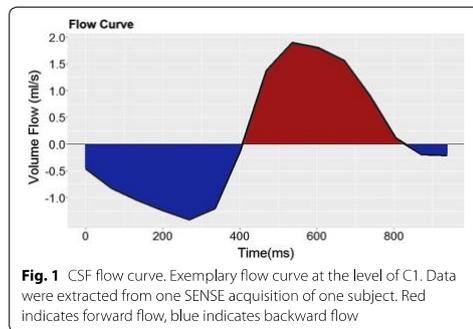


Fig. 1 CSF flow curve. Exemplary flow curve at the level of C1. Data were extracted from one SENSE acquisition of one subject. Red indicates forward flow, blue indicates backward flow

Image analysis

The velocity mapping data were analyzed using the commercially available GTFlow software (version 3.1, Gyrotools LLC, Winterthur, Switzerland). Built-in correction of eddy currents induced background phases were applied and by default, cranially directed velocities were defined as positive. For each volunteer 7 regions of interest (ROI) were defined in the scan using SENSE located at the center of the cervical vertebrae (C1–C7). In each ROI the subarachnoid space of the spinal cord was manually outlined. Contours were drawn at the time point with the most apparent flow and copied to all time points. The defined contours were transferred to the scan using CSE and the repeated scan using SENSE and shifted manually, if necessary. To provide

good agreement the spinal canal and the vertebral vessels served as anatomical landmarks. Flow curves were automatically extracted by GTFlow as the sum of the pixels of the contour. Forward volume flow (FF) was calculated as the sum of the cranially directed flow, backward volume flow (BF) was calculated as the sum of the caudally directed flow (see Fig. 1). Additionally, the absolute net flow (AF) was calculated as the average of absolute forward and backward volume flow. Peak velocity (PV) was extracted from the pixel with the maximum velocity of all time points within the ROI.

Data covering the C1-L1 region were processed equally. ROIs were defined at the level of the midportion of each vertebra and additionally at each intervertebral disc, resulting in 36 analyzed ROIs. Both stacks were visually overlapped using Matlab (Matlab 2019a, The MathWorks, Inc., Natick, MA) and flow patterns were visualized by generating pathlines.

Statistical analysis

For statistical analysis, the open source software package R-studio (version 3.6.2) was used. Bland–Altman analyses were performed to assess the agreement and the correlation between the scans using SENSE and the scans using different CSE factors as well as scan-rescan reproducibility between repeated scans using SENSE. Limits of agreement were corrected as recommended for repeated measurements using REML [25].

To additionally assess the significance and magnitude of the potential bias of CSE methods compared to SENSE, pair differences between CSE methods and SENSE were calculated as SENSE-SENSE2 and SENSE-CSE for each position along the spinal cord within each patient. This approach accounts for the dependency of the 7 acquired slices within the subjects. These pair differences were analyzed in a linear mixed effect model, with the mean pair difference as fixed effect and between patient variance as random effect. Based on the fitted models we computed: (1) *p* values for the test whether mean pair difference is equal to 0 (null hypothesis, no bias compared to SENSE) or differs from 0 (alternative hypothesis, CS methods biased compared to SENSE), and (2) 95% confidence limits for the mean pair difference.

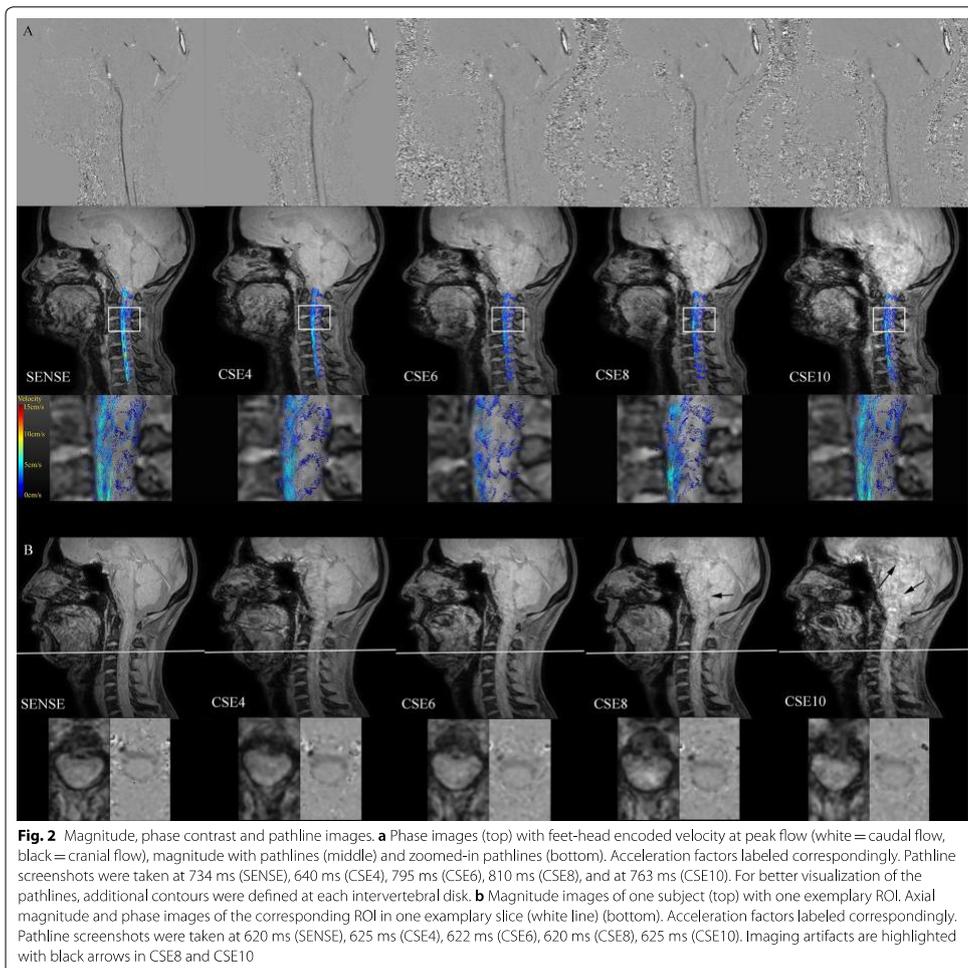
Additionally, the accumulated flow error E_R as proposed by Giese et al. [26] was calculated (Eq. 1). This parameter is an approach that is more sensitive to detect possible temporal differences between the flow curves. Since the net CSF flow should be close to zero, instead of dividing by the sum of the net flow it was divided by the sum of the absolute net flow.

$$E_R = \frac{1}{n_S} \sum_{S=1}^{n_S} \left(\frac{1}{n_C} \sum_{C=1}^{n_C} \left(\frac{\sum_{t=0}^{t_{n_T}} |Q_{SENSE,S,C}(t) - Q_{CSE,S,C}(t)|}{\sum_{t=0}^{t_{n_T}} |Q_{SENSE,S,C}(t)|} \right) \right) \tag{1}$$

n_S corresponds to the number of subjects, n_C to the number of contours and n_T to the number of timepoints. $Q_{SENSE,S,C}$ and $Q_{CSE,S,C}$ delineates the flow through the contour C in the subject S over time in the scan using SENSE and CSE.

Results

Scans were completed in all subjects, none of the scans had to be aborted or repeated. In one subject all slices of the second scan using SENSE and in another subject slices from C3–C7 of the scans using SENSE and CSE6



were excluded due to motion artifacts. Acquisition times averaged over all subjects were 10:21±1:19 min (SENSE), 9:31±1:12 min (CSE4), 6:25±0:51 min (CSE6), 4:53±0:38 min (CSE8) and 3:51±0:29 min (CSE10). The

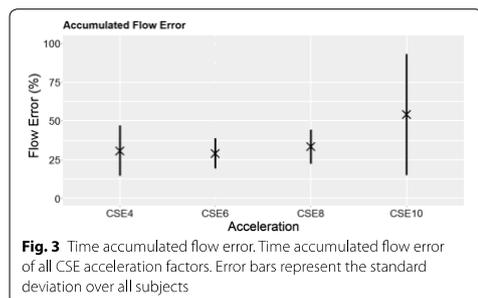


Fig. 3 Time accumulated flow error. Time accumulated flow error of all CSE acceleration factors. Error bars represent the standard deviation over all subjects

average reconstruction time of CSE accelerated acquisitions took around 10 min per scan.

Figure 2a exemplary shows phase-contrast, magnitude and pathline images of one subject. Figure 2b shows resulting magnitude and phase-contrast images with the corresponding ROI. A decrease in quality with increasing CSE acceleration factor can be noticed. Time resolved animations of the pathlines are available in the supplementary material (see Additional files 1, 2, 3, 4, 5).

Figure 3 shows the time-accumulated flow error averaged over all subjects. While CSE4, CSE6 and CSE8 show comparable flow errors around 30%, the tendency of an increasing error with increasing acceleration can still be observed. The largest deviation can be seen in CSE10 with a flow error of 53.9±39.1%.

Results of the Bland–Altman analyses are shown in Table 2. For Bland–Altman plots see Fig. 4 and Additional files 6, 7, 8.

Limits of agreement (LoA) of CSE4, CSE6 and CSE8 were similar for AF, FF and BF with a slight increase with

Table 2 Results of Bland–Altman analysis for all flow parameters

Flow parameter	Acceleration factor	MD (CI)	SD	UL (CI)	LL (CI)	Absolute mean
Absolute net flow (ml/s)	CSE4	0.31 (0.1; 0.5)	1.19	2.65 (2.3; 3.0)	- 2.02 (- 2.4; - 1.7)	7.94
	CSE6	0.82 (0.6; 1.1)	1.42	3.60 (3.2; 4.0)	- 1.96 (- 2.4; - 1.5)	7.45
	CSE8	1.13 (0.9; 1.4)	1.4	3.88 (3.5; 4.3)	- 1.61 (- 2.0; - 1.2)	7.12
	CSE10	0.82 (0.5; 1.2)	2.11	4.95 (4.3; 5.6)	- 3-30 (- 3.9; - 2.7)	7.43
	SENSE2	0.08 (- 0.3; 0.4)	1.77	3.55 (3.0; 4.2)	- 3.39 (- 4.0; - 2.8)	7.59
Peak velocity (cm/s)	CSE4	0.31 (- 0.2; 0.8)	3.22	6.63 (5.7; 7.6)	- 6.0 (- 5.1; - 6.9)	5.31
	CSE6	0.41 (- 0.04; 0.9)	2.74	5.78 (5.0; 6.6)	- 4.96 (- 4.2; - 5.8)	5.21
	CSE8	0.40 (- 0.05; 0.9)	2.71	5.72 (5.0; 6.5)	- 4.91 (- 4.1; - 5.7)	5.20
	CSE10	- 0.22 (- 0.7; 0.2)	2.84	5.33 (4.5; 6.1)	- 5.79 (- 5.0; - 6-6)	5.85
	SENSE2	- 0.32 (- 1.0; 0.3)	3.16	5.88 (4.8; 7.0)	- 6.52 (- 5.4; - 7.7)	5.92
Forward flow (ml/s)	CSE4	0.78 (0.5; 1.02)	1.44	3.61 (3.6; 5.6)	- 2.05 (- 1.6; - 2.5)	8.93
	CSE6	0.96 (0.7; 1.2)	1.60	4.10 (3.6; 4.6)	- 2.18 (- 1.7; - 2.6)	8.76
	CSE8	0.90 (0.6; 1.2)	1.87	4.56 (4.0; 5.1)	- 2.77 (- 2.2; - 3.3)	8.81
	CSE10	0.31 (- 0.4; 1)	3.91	7.97 (6.8; 9.1)	- 7.35 (- 6.2; - 8.5)	9.40
	SENSE2	- 0.003 (- 0.4; 0.4)	1.91	3.76 (3.1; 4.4)	- 3.76 (- 3.1; - 4.5)	9.23
Backward flow (ml/s)	CSE4	0.33 (0.08; 0.6)	1.48	3.23 (2.8; 3.7)	- 2.58 (- 2.1; - 3.0)	9.77
	CSE6	0.65 (0.3; 0.97)	1.90	4.37 (3.8; 4.9)	- 3.06 (- 2.5; - 3.6)	9.49
	CSE8	0.87 (0.5; 1.2)	2.02	4.83 (4.3; 5.4)	- 3.10 (- 2.5; - 3.7)	9.23
	CSE10	0.57 (- 0.08; 1.2)	3.90	8.21 (7.1; 9.3)	- 7.07 (- 5.9; - 8.2)	9.53
	SENSE2	- 0.21 (- 0.7; 0.3)	2.29	4.28 (3.5; 5.1)	- 4.71 (- 3.9; - 5.5)	9.97
	SENSE					10.1

SD standard deviation, CI confidence interval, MD mean difference, UL upper limit, LL lower limit

Upper limit of agreement represents the mean difference + 1.96 standard deviations, lower limit of agreement represents the mean difference - 1.96 standard deviations. All numbers in parentheses indicate the 95% confidence interval

SD is given for difference between CSE and SENSE. Deviations between CSE and SENSE were evaluated in 140 measurements for CSE4, 8 and 10 and 135 for CSE6. Deviations between SENSE 2 and SENSE were evaluated for 93 measurements. Absolute mean values are given for reference

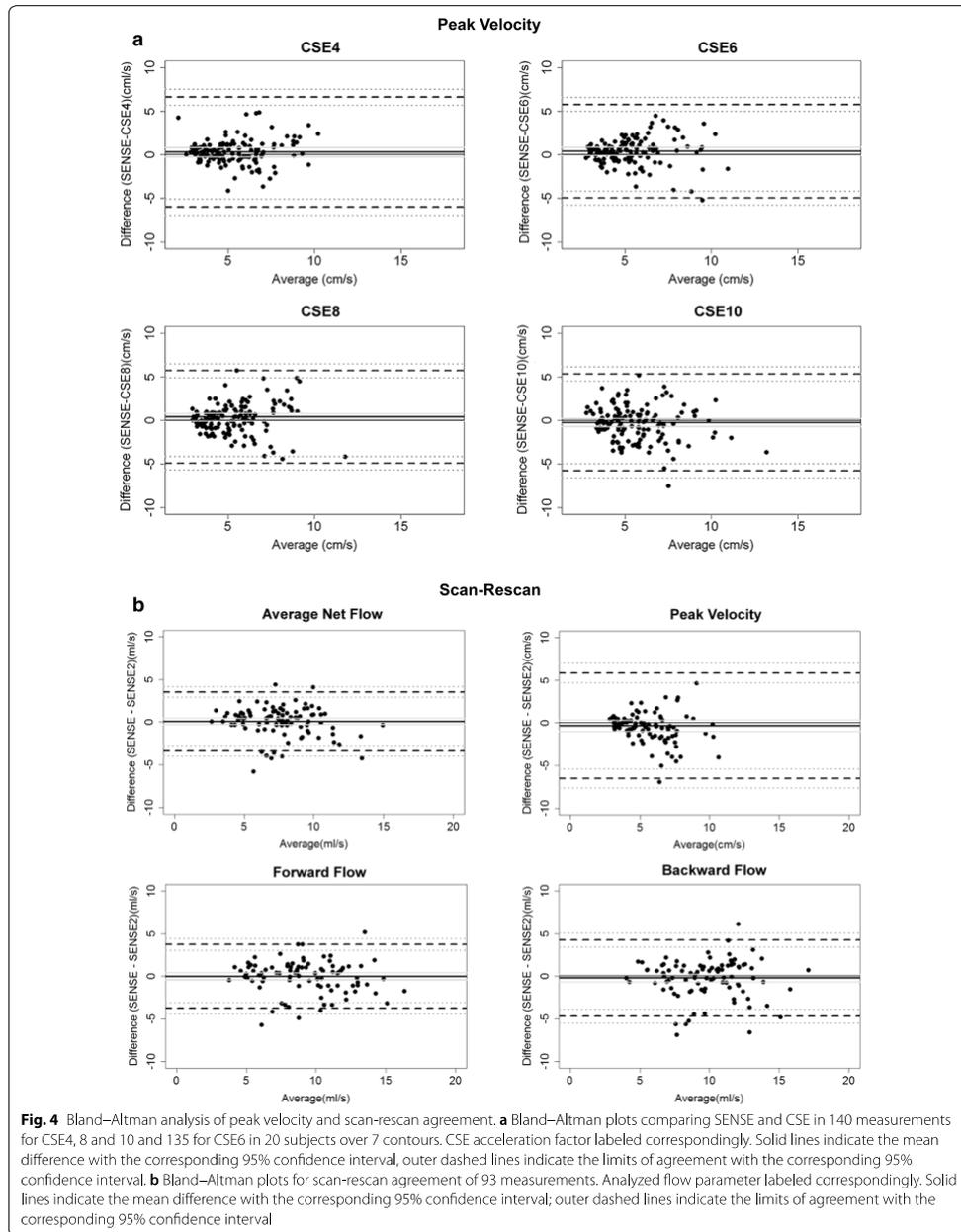


Table 3 Statistical interference for the pair differences of CSE vs. SENSE and SENSE2 vs. SENSE

Flow parameter	Acceleration-method	Mean pair difference	Lower CI	Upper CI	p value	Sign
Average net flow (ml/s)	SENSE2	0.08	- 0.71	0.87	0.84	
	CSE4	0.31	- 0.05	0.67	0.10	
	CSE6	0.82	0.37	1.27	0.002	**
	CSE8	1.13	0.82	1.44	5.59·10 ⁻⁷	***
	CSE10	0.82	0.15	1.49	0.02	*
Peak velocity (cm/s)	SENSE	- 0.32	- 1.24	0.60	0.49	
	CSE4	0.31	- 0.22	0.85	0.26	
	CSE6	0.41	- 1.18	1.00	0.18	
	CSE8	0.40	- 0.21	1.00	0.20	
	CSE10	- 0.23	- 0.72	0.26	0.36	
Forward flow (ml/s)	SENSE2	- 0.003	- 0.84	0.84	0.99	
	CSE4	0.78	0.29	1.28	0.01	**
	CSE6	0.96	0.42	1.50	0.002	**
	CSE8	0.90	0.33	1.46	0.005	**
	CSE10	0.31	- 0.47	1.09	0.44	
Backward flow (ml/s)	SENSE2	- 0.21	- 1.22	0.79	0.67	
	CSE4	0.33	- 0.11	0.77	0.15	
	CSE6	0.65	0.02	1.28	0.05	
	CSE8	0.87	0.32	1.42	0.01	**
	CSE10	0.57	- 0.19	1.33	0.15	

Lower CI lower confidence interval, Upper CI upper confidence interval, p value p value for the test whether mean pair difference is equal to 0 (null hypothesis) or differs from 0 (alternative)

Interference for mean pair difference for SENSE-SENSE2 and SENSE-CSE, based on mixed model fits

Stars indicate that the mean pair difference is significantly different from 0 (* 0.05 > p > 0.01; ** 0.01 > p > 0.001; *** 0.001 > p)

increasing acceleration factors. In CSE10 a notable widening of the confidence intervals can be observed for all parameters. The PV showed relatively larger confidence intervals than other parameters in all acceleration factors with LoAs between 10–12 cm/s, although the mean differences of PV showed only minor deviations in all acceleration factor (CSE4: 0.3 cm/s; CSE6: 0.43 cm/s; CSE8: 0.33 cm/s; CSE10: - 0.223 cm/s). Confidence intervals (CI) of PV included zero in all acceleration factors. The mean differences in AF and BF were smallest in CSE4 (AF: 0.3 ml/s and BF: 0.3 ml/s), increased in CSE6 (AF: 0.8 ml/s; BF: 0.6 ml/s) and were largest in CSE8 (1.1 ml/s and BF: 0.9 ml/s).

Table 3 shows the resulting mean pair differences.

There were no significant differences for PV for all acceleration factors. CSE4, 6 and 8 showed a significant difference for FF of 0.78 ml/s (CSE4), 0.96 ml/s (CSE6) and 0.90 ml/s (CSE8). BF had no significant differences except for CSE8 with an estimated difference of 0.87 ml/s. There was a significant difference for AF for CSE6, 8 and 10, with CSE8 showing the highest difference of 1.13 ml/s (p-value 5.59·10⁻⁷). The significant difference for CSE6 and 10 was 0.82 ml/s with CIs of 0.37–1.27 ml/s (CSE6)

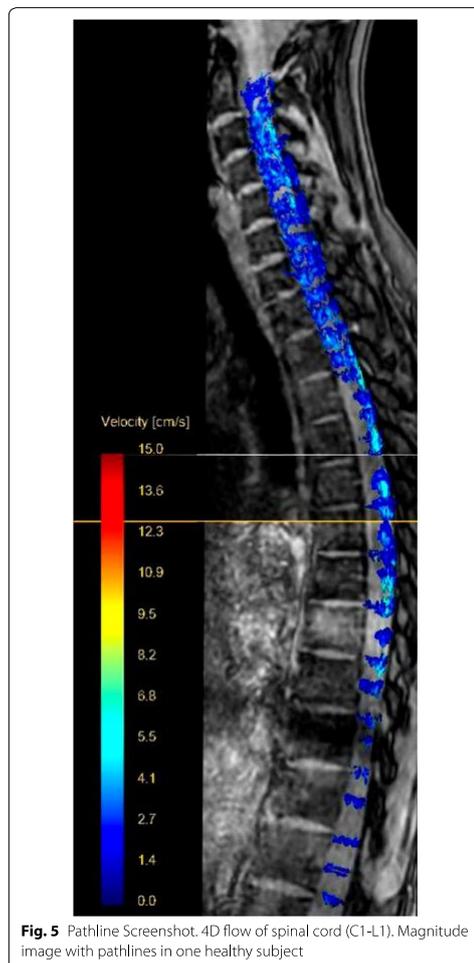
and 0.15–1.49 ml/s (CSE10). There is a tendency to underestimate values in all CSE acceleration factors.

The test-retest comparison (see Fig. 4b) showed small differences between the first and the second scan using SENSE in all parameters (mean differences: AF: 0.08 ml/s; PV: - 0.32 ml/s; FF: - 0.003 ml/s; BF: - 0.215 ml/s). CIs included 0 in all parameters. In all parameters the LoA for repeated scans using SENSE were comparable to the LoA in CSE8. The standard deviation (SD) of repeated scans using SENSE acquisitions was higher than in scans using CSE4, CSE6 and CSE8. Mean pair difference showed no significant differences between the first and the second scan using SENSE in all parameters assessed.

Data covering the C1-L1 region were acquired successfully. The acquisition time took 7:20 min per stack and 14:40 min in total. Time-resolved animations of recorded pathlines are available in the supplementary material (see Additional file 9). A screenshot of the pathlines is shown in Fig. 5.

Discussion

To our knowledge, this is the first study evaluating the feasibility of CSE acceleration for 4D flow MRI of CSF flow dynamics. Moreover, by applying an appropriate



CSE acceleration, we were able to demonstrate that it is feasible to measure the CSF flow surrounding the entire spinal cord during a single examination with a clinically acceptable scan time.

Peak flow velocities (5.6 ± 2.7 cm/s) were in good agreement with results of previous studies by Pahlavian et al. [27] with a peak velocity of 6.0 ± 1.7 cm/s, by Bunck et al. [9] with values between 3.0 and 4.8 cm/s and by Lindström et al. [28] with values between 1.8 and 4.2 cm/s.

The flow parameters analyzed in this study showed a good test–retest agreement between repeated scans

using SENSE. The SD of 3.16 cm/s for PV and around 2 ml/s for BF, AF and FF seem high compared to the CSE data. This can be attributed to both the smaller number of subjects in the test–retest group naturally leading to wider CIs and the physiological fluctuations due to the delay between the acquisitions of the first and the second scan using SENSE. To minimize physiological differences, like respiration or varying heart rate, the order of acquisitions was randomized except for the second SENSE accelerated scan. This may explain an increased SD of the second scan using SENSE compared to the scans using CSE4 and CSE6. Additionally, reduced movement and physiological variations due to the shorter scan time in scans using CSE4 and CSE6 may lead to increased accuracy. This could also serve as a possible explanation why CSE10 showed no significant differences for FF, BF and PV.

Overall Bland–Altman analyses showed good agreement between scans using CSE and SENSE with acceleration factors up to CSE8. The LoA and the SD of the PV are relatively wider than for the rest of the parameters. This finding can most likely be attributed to the internal process of determining this specific value. The PV is defined as the pixel with the highest velocity. Therefore, this parameter can be subject to large fluctuations due to noise. Another reason that could contribute to deviations is the temporal resolution and the temporal smoothing by 4D flow PCMRI [29, 30]. This finding was also observed in the ventricular structures by Stadlbauer et al. [10] and in the cerebral aqueduct by Sartoretti et al. [31]. Although in all parameters the mean difference of CSE10 is comparable to CSE4 and CSE6 and showed no significant difference for FF, BF, and PV, wide confidence intervals, a high accumulated flow error and a substantially decreased image quality led to the conclusion that CSE10 is beyond adequate acceleration factors. SD of the scan-rescan measurement was between 1.77 and 2.29 ml/s. There were no significant differences for CSE4 for BF and AF and for CSE6 for BF. The significant differences that were detected for CSE4 and CSE6 are small ($MD < 0.5$ ml/s for CSE4, $MD < 0.9$ ml/s for CSE6). Those deviations are probably clinically not relevant as the alterations in flow velocities such as in stenotic flow are usually well beyond these minor deviations [2]. Small CIs indicate a higher accuracy due to lower variations within different subjects.

Results of the accumulated flow error were broadly in line with results of the Bland–Altman analyses. A flow error around 30% is higher than reported for cardiovascular 4D flow MRI, for which errors between 15 and 20% in aortic flow and an error between 20–30% in the pulmonary arteries have been described [11, 26]. This can most likely be attributed to the CSF flow being more

sensitive to disturbances and the smaller flow velocities making stronger gradients necessary [8]. Additionally, CSF velocities are close to zero in a large portion of the cardiac cycle, which increases the measurement error when using a PCMRI sequence with single encoding velocity. Also, outlining of the spinal CSF can be challenging, e.g. by the contamination of adjacent blood vessels [9], especially because we chose to shift the contours manually and not automatically. Previous studies have shown that respiration also effects the CSF flow in both direction and speed [32–34]. This might be an additional cause for larger errors between repeated scans. Although CSE6 and CSE8 showed similar results in the Bland–Altman analysis and the accumulated flow error, defining contours in images acquired with CSE8 may be difficult due to the reduced magnitude image quality (see Fig. 2). This could potentially lead to greater deviations than observed in our study, as all contours were outlined in the SENSE accelerated scan and also needs to be considered when choosing the appropriate acceleration factor. Moreover, in contrast to CSE8, mean deviations were less than 10% of absolute values for *all* tested parameters when applying CSE6 acceleration. Additionally, CSE8 showed a significant difference for AF, FF and BF with a mean difference > 1 ml/s for AF whereas CSE6 only showed a significant difference for AF and FF with mean differences always < 1 ml/s. Compared to SENSE and CSE4, the CSE6 scan achieved a noticeable reduction in scan time. It is possible that the reduced scan time is the reason for the lower accumulated flow error and may improve image quality by reduced motion artifacts. It would also be possible to make use of the time gained in CSE6 by e.g. choosing a higher temporal resolution. Accordingly, we regard CSE6 as the most appropriate acceleration factor.

Although only the cervical spine was assessed in detail in our study, we have demonstrated the feasibility of a measurement covering the entire spinal cord and its surrounding CSF space in two stacks in 14 min. Such an acquisition allows for a more comprehensive visualization of CSF dynamics and may provide important diagnostic information for patients with syringomyelia, Chiari malformation or arachnoid adhesions [35–37].

Our study has several limitations. The study assessed only a relatively small number of healthy subjects. However, the results of our study clearly show the feasibility of CSE6 accelerated 4D flow MRI of the CSF dynamics at the cervical spinal canal. With a higher number of subjects, we would expect standard deviations and level of agreements to be even smaller. Since no patient data were recorded, these results are not fully transferable to patients with abnormal, more complex flow dynamics. With CSE6, however, we have chosen a rather conservative acceleration factor, so that its use in everyday

clinical practice seems conceivable. Quantitative analysis was only provided for the CSF flow at the cervical spinal canal. However, as the feasibility of an imaging volume covering the entire spinal cord was shown in one subject with sufficient image quality, the results are likely to be applicable to whole spine measurements. A specific challenge of whole spine measurements is the correct cardiac gating of both stacks. This could reduce the accuracy of the correct flow dynamics. A major limitation is the missing respiratory gating. Studies by Spijkerman et al. [38] and Yildiz et al. [39] have shown that respiratory gated 2D flow MRI measurements provide more accurate quantifications of peak velocity, net flow, and stroke volume in 2D acquisitions with significant but small differences between respiratory gated acquisitions in inspiration and expiration. However, respiratory gating prolongs the scan time by about a factor of 2 to 3 and thus leads to extremely increased scan times in 4D flow MRI. Therefore, non-respiratory gated 4D flow MRI acquisitions were acquired to achieve clinical feasible scan times. Future studies may enable further acceleration, making respiratory gated 4D flow MRI acquisitions of the spinal CSF feasible with scan times of less than 10 min and thus enable more accurate quantifications of CSF hydrodynamics.

We have chosen a relatively high parallel imaging factor (SENSE) in order to achieve an acquisition with a similar duration as CSE4. A longer SENSE scan with lower acceleration factors would have exceeded the duration of the entire scan protocol. Additionally, although the image quality is increased by lower acceleration factors, the influence of motion artifacts may be more prevalent with increased scan time.

Finally, further sequence optimizations are still applicable. Long reconstruction times can be further improved by application of dedicated reconstruction algorithms [40] and temporal-spatial redundancy may be exploited leading to increased image acceleration [41].

Conclusions

Our study demonstrates that CSE is a reliable method to accelerate CSF flow measurements. Acceleration factors up to CSE6 seem to be appropriate for clinical use enabling a reduction of acquisition time by 40%. Scan times of about 6 min for the acquisition of a cervical spine imaging volume and about 14 min for a set of two imaging volumes covering the entire spinal cord can be achieved. This facilitates the use of 4D flow MRI for the diagnosis of pathologic CSF dynamics as in Chiari Malformation or syringomyelia.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00206-3>.

- Additional file 1.** Pathline movie SENSE.
Additional file 2. Pathline movie CSE4.
Additional file 3. Pathline movie CSE6.
Additional file 4. Pathline movie CSE8.
Additional file 5. Pathline movie CSE10.
Additional file 6. Bland–Altman plots of absolute net flow.
Additional file 7. Bland–Altman analysis of forward flow.
Additional file 8. Bland–Altman analysis of backward flow.
Additional file 9. Pathline movie C1–L1.

Abbreviations

2D: Two-dimensional; 4D: Four-dimensional; AF: Absolute net flow; BF: Backward flow; CI: Confidence interval; CPU: Central processing unit; CS: Compressed sensing; CSE: Compressed SENSE; CSF: Cerebrospinal fluid; ECG: Electrocardiogram; FF: Forward flow; FOV: Field of view; LL: Lower limit; LoA: Limits of agreement; MD: Mean difference; MRI: Magnetic resonance imaging; PCMRI: Phase-contrast magnetic resonance imaging; PV: Peak velocity; REML: Restricted maximum likelihood; ROI: Region-of-interest; SENSE: Sensitivity encoding; SD: Standard deviation; UL: Upper limit.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

EJ and KS contributed equally in this study. EJ recruited the subjects, collected, analyzed and interpreted all the data and drafted the manuscript. KS assisted with the design of the study and the set-up of the healthy subject scan protocol, interpreted the data and drafted the manuscript. FS contributed to the statistical calculations and interpretations of the data. DM contributed to the design of the study and assisted with drafting the work. KW assisted with the design of the study, the set-up of the healthy subject scan protocol, and critically revised the manuscript. AB assisted with the design of the study, the set-up of the healthy subject scan protocol, supervised the work and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

All study participants signed written consent form. The study was approved by the institutional ethics committee.

Consent for publication

All subjects gave written consent to participate and to publish.

Competing interests

KW is an employee of Philips Healthcare Germany. The other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Kerpener Street 62, 50937 Cologne, Germany. ² Philips GmbH, Hamburg, Germany. ³ Institute of Cell Biology and Biophysics, Biostatistics Department, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany.

Received: 30 March 2020 Accepted: 6 July 2020
 Published online: 16 July 2020

References

- Kelly EJ, Yamada S. Cerebrospinal fluid flow studies and recent advancements. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2016;37(2):92–9.
- Bunck AC, Kroeger JR, Jüttner A, Brentrup A, Fiedler B, Crelier GR, et al. Magnetic resonance 4D flow analysis of cerebrospinal fluid dynamics in Chiari I malformation with and without syringomyelia. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1860–70.
- Haughton VM, Korosec FR, Medow JE, Dolar MT, Iskandar BJ. Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(2):169–76.
- Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, Shawker T, Ennis R, Kammerer W, et al. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg*. 1999;91(4):553–62.
- Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, Bodini B, Tonietto M, Stankoff B, et al. Dynamic 11 C-PIB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1452–60.
- Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: Experimental studies and review of the literature. *J Neurosurg*. 2006;104(5):810–9.
- Yamada S, Tsuchiya K, Bradley WG, Law M, Winkler ML, Borzage MT, et al. Current and emerging MR imaging techniques for the diagnosis and management of CSF flow disorders: a review of phase-contrast and time-spatial labeling inversion pulse. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):623–30.
- Korbecki A, Zimny A, Podgórski P, Sasiadek M, Bładowska J. Imaging of cerebrospinal fluid flow: fundamentals, techniques, and clinical applications of phase-contrast magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol*. 2019;84e240–50.
- Bunck AC, Kröger JR, Jüttner A, Brentrup A, Fiedler B, Schaarschmidt F, et al. Magnetic resonance 4D flow characteristics of cerebrospinal fluid at the craniocervical junction and the cervical spinal canal. *Eur Radiol*. 2011;21(8):1788–96.
- Stadlbauer A, Salomonowitz E, Brenneis C, Ungersbock K, Van Der Riet W, Buchfelder M, et al. Magnetic resonance velocity mapping of 3D cerebrospinal fluid flow dynamics in hydrocephalus: preliminary results. *Eur Radiol*. 2012;22(1):232–42.
- Neuhaus E, Weiss K, Bastkowski R, Koopmann J, Maintz D, Giese D. Accelerated aortic 4D flow cardiovascular magnetic resonance using compressed sensing: applicability, validation and clinical integration. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):65.
- Carlsson M, Töger J, Kanski M, Bloch KM, Ståhlberg F, Heiberg E, et al. Quantification and visualization of cardiovascular 4D velocity mapping accelerated with parallel imaging or k-t BLAST: Head to head comparison and validation at 1.5 T and 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):55.
- Jung B, Stalder AF, Bauer S, Markl M. On the undersampling strategies to accelerate time-resolved 3D imaging using k-tGRAPPA. *Magn Reson Med*. 2011;66(4):966–75.
- Knobloch V, Boesiger P, Kozerke S. Sparsity transform k-t principal component analysis for accelerating cine three-dimensional flow measurements. *Magn Reson Med*. 2013;70(1):53–63.
- Hsiao A, Lustig M, Alley MT, Murphy M, Chan FP, Herfkens RJ, et al. Rapid pediatric cardiac assessment of flow and ventricular volume with compressed sensing parallel imaging volumetric cine phase-contrast MRI. *Am J Roentgenol*. 2012;198(3):W250–W259.
- Donoho DL. Compressed sensing. *IEEE Trans Inf Theory*. 2006;52(4):1289–306.
- Lustig M, Donoho DL, Santos JM, Pauly JM. Compressed sensing MRI. *IEEE Signal Process Mag*. 2008;25(2):72–82.
- Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:966–87.
- Jaspan ON, Fleysheer R, Lipton ML. Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature. *Br J Radiol*. 2015;88:20150487.

20. Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magn Reson Med*. 2010;64(3):767–76.
21. Liu F, Duan Y, Peterson BS, Kangarlu A. Compressed sensing MRI combined with SENSE in partial k-space. *Phys Med Biol*. 2012;57(21):N391.
22. Kwak Y, Nam S, Akcakaya M, Basha TA, Goddu B, Manning WJ, et al. Accelerated aortic flow assessment with compressed sensing with and without use of the sparsity of the complex difference image. *Magn Reson Med*. 2013;70:851–8.
23. Ma LE, Markl M, Chow K, Huh H, Forman C, Vali A, et al. Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction. *Magn Reson Med*. 2019;81:3675–90.
24. Tao Y, Rilling G, Davies M, Marshall I. Carotid blood flow measurement accelerated by compressed sensing: validation in healthy volunteers. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:1485–91.
25. Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*. 2007;17:571–82.
26. Giese D, Wong J, Greif GF, Buehrer M, Schaeffter T, Kozerke S. Towards highly accelerated cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):42.
27. Pahlavian SH, Bunck AC, Loth F, Tubbs RS, Yiallourou T, Kroeger JR, et al. Characterization of the discrepancies between four-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging and in-silico simulations of cerebrospinal fluid dynamics. *J Biomech Eng*. 2015;5:051002.
28. Lindström EK, Schreiner J, Ringstad GA, Haughton V, Eide PK, Mardal KA. Comparison of phase-contrast MR and flow simulations for the study of CSF dynamics in the cervical spine. *Neuroradiol J*. 2018;31:292–8.
29. Maier IL, Hofer S, Joseph AA, Merboldt KD, Tan Z, Schregel K, et al. Carotid artery flow as determined by real-time phase-contrast flow MRI and neurovascular ultrasound: a comparative study of healthy subjects. *Eur J Radiol*. 2018;106:38–45.
30. Lin H-Y, Bender JA, Ding Y, Chung Y-C, Hinton AM, Pennell ML, et al. Shared velocity encoding: a method to improve the temporal resolution of phase-contrast velocity measurements. *Magn Reson Med*. 2012;68:703–10.
31. Sartoretti T, Wyss M, Sartoretti E, Reischauer C, Hainc N, Graf N, et al. Sex and age dependencies of aqueductal cerebrospinal fluid dynamics parameters in healthy subjects. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:1999.
32. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gärtner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci*. 2015;35(6):2485–91.
33. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Ouyang C, Yui M, Nakahashi M, et al. Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labeling. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10(1):36.
34. Chen L, Beckett A, Verma A, Feinberg DA. Dynamics of respiratory and cardiac CSF motion revealed with real-time simultaneous multi-slice EPI velocity phase contrast imaging. *Neuroimage*. 2015;122:281–7.
35. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1005–17.
36. Sadique SI, Pandey P, Chaudhuri AK. Cerebrospinal fluid flowmetry in pediatric patients with chiari malformation I with surgical implications. *World Neurosurg*. 2020;135:e83–e8686.
37. Mauer UM, Freude G, Danz B, Kunz U. Cardiac-gated phase-contrast magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid flow in the diagnosis of idiopathic syringomyelia. *Neurosurgery*. 2008;63:1139–44.
38. Spijkerman JM, Geurts LJ, Siero JCW, Hendrikse J, Luijten PR, Zwambag JJM. Phase contrast MRI measurements of net cerebrospinal fluid flow through the cerebral aqueduct are confounded by respiration. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49:433–44.
39. Yildiz S, Thyagaraj S, Jin N, Zhong X, Heidari Pahlavian S, Martin BA, et al. Quantifying the influence of respiration and cardiac pulsations on cerebrospinal fluid dynamics using real-time phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):431–9.
40. Baron CA, Dwork N, Pauly JM, Nishimura DG. Rapid compressed sensing reconstruction of 3D non-cartesian MRI. *Magn Reson Med*. 2018;79(5):2685–92.
41. Hutter J, Schmitt P, Saake M, Stübinger A, Grimm R, Forman C, et al. Multi-dimensional flow-preserving compressed sensing (MuFloCoS) for time-resolved velocity-encoded phase contrast MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015;34(2):400–14.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3. Diskussion

Die durchschnittliche Dauer der Akquisition lag bei $10:21 \pm 1:19$ min (SENSE), $9:31 \pm 1:12$ min (CSE 4), $6:25 \pm 0:51$ min (CSE 6), $4:53 \pm 0:38$ min (CSE 8) und bei $3:51 \pm 0:29$ min (CSE 10). Die subjektive Bildqualität nahm mit höheren Beschleunigungsfaktoren ab. In einem Probanden mussten aufgrund von Bewegungsartefakten die zweite SENSE Messung und in einem weiteren Probanden die SENSE-Scans und die CSE 6-Scans von C3-C7 verworfen werden.

3.1. Einordnung in die Literatur

Bisher ist keine Studie bekannt, die die Compressed SENSE-Technik für die Messung von Liquorfluss evaluiert hat. Für die Messung von Blutfluss mittels Compressed Sensing in Kombination mit paralleler Bildgebung variieren die Angaben in der Literatur. OTAZO et al.⁹⁸ erreichten einen Beschleunigungsfaktor von $R = 8$ bei der Messung der kardialen Perfusion. NEUHAUS et al.¹¹ erreichten einen Beschleunigungsfaktor von $R=6$ bei der Messung des aortalen Blutflusses. Bei der alleinigen Verwendung von Compressed Sensing konnten TAO et al.⁹⁹ einen Beschleunigungsfaktor von $R = 3$ erreichen, wobei hier nur eine 2D-Phasenkontrast-Messung evaluiert wurde. Auch KWAK et al.¹⁰⁰ evaluierten Compressed Sensing für die zweidimensionale Messung des Blutflusses der Aorta. Sie erreichten einen Beschleunigungsfaktor von $R = 5$.

Die in der Literatur beschriebenen Beschleunigungen sind jedoch nicht uneingeschränkt auf die 4D-Phasenkontrast-Messung des Liquorflusses zu übertragen. Die Unterschiede zwischen 2D- und 4D-Messungen in der SNR beziehungsweise der VNR, der Spulengeometrie und der Scanzeit beeinflussen die Möglichkeiten der Beschleunigung. Darüber hinaus unterscheiden sich Blut- und Liquorfluss in Geschwindigkeit und Dynamik stark. Der aortale Blutfluss ist mit bis zu 100 cm/s um rund das Zehnfache schneller als der Liquorfluss. Zum Vergleich lag in unseren Untersuchungen die gemessene Maximalgeschwindigkeit des Liquors im Spinalkanal der Halswirbelsäule bei $5,6 \pm 2,7$ cm/s. Damit lag die Maximalgeschwindigkeit in Bereichen, die auch in der Literatur beschrieben wurden. YIALLOUROU et al.¹⁰¹ zeigten eine maximale Geschwindigkeit von $5,2 \pm 1,8$ cm/s im Foramen magnum bei gesunden Probanden. PAHLAVIAN et al.¹⁰² zeigten Werte bis zu $6,0 \pm 1,7$ cm/s bei Messung der gesamten Halswirbelsäule. Die Geschwindigkeit des Liquorflusses ist damit zum Teil so gering, dass damit das Limit der Gradientenstärke erreicht wird. Das bedeutet, dass der VENC nicht beliebig klein gewählt werden kann. Damit ist es in der Bildgebung von Blutfluss einfacher einen VENC auszuwählen, der näher an der tatsächlichen Geschwindigkeit liegt. Die VNR ist deshalb bei Messungen des Blutflusses höher. Ein direkter Vergleich sowohl zwischen der Beschleunigung von 4D- und 2D-

Messungen als auch zwischen Blut- und Liquorfluss ist demnach nicht ohne weiteres möglich.

Eine Unterschätzung der Maximalgeschwindigkeit konnte bereits in anderen Compressed Sensing-beschleunigten Studien nachgewiesen werden^{94,99,103}. Analog zu der in der Literatur beschriebenen Unterschätzung konnten in der vorliegenden Studie ebenfalls höhere Abweichungen der evaluierten Flussparameter bei höheren Beschleunigungsfaktoren nachgewiesen werden, allerdings nur bis zu einem Beschleunigungsfaktor von $R = 8$. Bei $R = 10$ kam es eher zu Überschätzung sowohl der Flussgeschwindigkeiten als auch der Flussvolumina. TAO et al.⁹⁹ zeigten Abweichungen von -5 % sowohl von der maximalen Flussgeschwindigkeit als auch der maximalen Flussrate mit einem Beschleunigungsfaktor von $R = 3$. PATHROSE et al.⁹⁴ zeigten Unterschätzungen der maximalen Flussgeschwindigkeit zwischen 7 und 9 % bei Verwendung von Compressed Sensing/Grappa mit einem Beschleunigungsfaktor von $R = 5,7$ und steigenden Unterschätzungen bei höheren Beschleunigungen. PEPPER et al.¹⁰³ konnten ähnliche Abweichungen der maximalen Flussgeschwindigkeit von -8,4 bis -9,9 % für einen Beschleunigungsfaktor von $R = 20$ zu einem Referenzscan mit $R = 10$ nachweisen. Die Unterschätzung der Werte bei den CSE Messungen könnte eine Folge der teilweise fälschlicherweise vom Algorithmus als Rauschen erkannte Pixel sein, obwohl es sich um tatsächliche Geschwindigkeiten handelt. In diesem Fall werden die Werte dann nach dem in Kapitel 2.3.5 beschriebenen Algorithmus („Denoising“) fälschlicherweise herausgefiltert⁹⁴. Eine weitere Erklärung ist eine Unterschätzung der Geschwindigkeit durch eine zu niedrige zeitliche Auflösung. Die zeitliche Auflösung ist insbesondere bei 4D-PC-MRT-Messungen ein limitierender Faktor, da die Messung mehr Fluss-kodierende Schritte benötigt als eine 2D-Messung⁶⁶.

3.2. Test-Retest-Messung und Vergleich der Beschleunigungsfaktoren

3.2.1. Test-Retest

Um die Unterschiede der einzelnen Beschleunigungsfaktoren besser einordnen zu können sowie die Reliabilität der SENSE-Messung zu bestätigen wurden zwei SENSE-Messungen akquiriert, wobei die zweite SENSE-Messung immer am Ende der Untersuchung durchgeführt wurde. Die Test-Retest-Messungen unter Verwendung von SENSE zeigte eine gute Übereinstimmung bei wiederholter Messung. Für keinen gemessenen Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den wiederholten, mit SENSE-beschleunigten Messungen nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigten die Bland-Altman-Plots nur geringe, nicht signifikante mittlere Differenzen zwischen den beiden SENSE-beschleunigten Messungen.

Allerdings war die Standardabweichung der Test-Retest-Messungen (3,16 cm/s für PV, circa 2 ml/s für BF, AF und FF) im Verhältnis zu den CSE-beschleunigten Messungen erhöht. Das kann verschiedene Gründe haben. Zum einen führt die geringere Anzahl der Probanden (15 statt 20) rein rechnerisch zu breiteren Konfidenzintervallen. Zusätzlich fand die zweite SENSE-Messung immer am Ende der Messungen statt, infolgedessen könnten die physiologischen Schwankungen größer sein. Weiterhin kommt es mit zunehmender Dauer der Messungen vermehrt zu Bewegungsartefakten. Schließlich ist es umgekehrt auch möglich, dass die kürzere Scanzeit bei den CSE-beschleunigten Messungen die Bewegungsartefakte und die physiologischen Schwankungen reduziert.

3.2.2. Auswahl des Beschleunigungsfaktors

(1) Vergleich der Beschleunigungsfaktoren

Für die Maximalgeschwindigkeit des Liquorflusses wurde für keinen der CSE-Faktoren eine signifikante Abweichung nachgewiesen. Das ist insbesondere deshalb relevant, da die Maximalgeschwindigkeit einen wichtigen Vergleichsparameter für verschiedene klinische Fragestellungen darstellt (vgl. Kapitel 4.4). Im relativen Vergleich mit den anderen gemessenen Parametern waren die Konfidenzintervalle der Maximalgeschwindigkeit betrachtet allerdings breiter. Eine mögliche Ursache ist, dass die Maximalgeschwindigkeit der einzige Parameter ist, der in einem einzelnen Pixel bestimmt wird. Damit unterliegt dieser Wert eher Schwankungen durch Rauschen, Bewegung und angrenzende Blutgefäße. Weitere Ursachen sind eine mangelnde zeitliche Auflösung und die zeitliche Glättung durch 4D-PC-MRI^{104,105}. Auch STADLBAUER et al.¹⁰⁶ zeigten bei Messungen des Liquorflusses in den ventrikulären Strukturen eine Tendenz zu höheren Standardabweichungen bei der Messung der Maximalgeschwindigkeit im Vergleich zu der Messung der mittleren Geschwindigkeit. Ebenfalls zeigten TAWFIK et al.¹⁰⁷ eine höhere intra- und interobserver Variabilität sowohl der systolischen Maximalgeschwindigkeit als auch der mittleren Maximalgeschwindigkeit im Vergleich zum Schlagvolumen.

Für alle Parameter konnte eine Tendenz zu höheren Standardabweichungen bei höherem Beschleunigungsfaktor erfasst werden. Auch NEUHAUS et al.¹¹ konnten diese Tendenz beobachten.

Der akkumulierte Flussfehler (AFE) war mit Schwankungen um 30 % bei CSE 4, 6 und 8 vergleichbar. CSE 10 dagegen zeigte mit 54 % \pm 39 % einen deutlichen Anstieg sowohl des Flussfehlers als auch der Standardabweichung. Damit zeigte der kumulierte Flussfehler weitgehend Übereinstimmung mit den Bland-Altman-Analysen. Im Unterschied zu den

Bland-Altman-Plots und den Ergebnissen der mittleren Differenzen hatte CSE 4 einen höheren AFE als CSE 6 und eine höhere Standardabweichung als CSE 6 und CSE 8. Eine mögliche Erklärung ist die längere Messdauer bei Verwendung eines geringeren Beschleunigungsfaktors. Analog zu den Bland-Altman-Plots und zu den mittleren Differenzen wies der kumulierte Flussfehler bei CSE 10 die höchste SD auf.

Die Abweichungen des kumulierten Flussfehlers sind höher als bei der kardiovaskulären 4D-Fluss-MRT-Bildgebung. NEUHAUS et al.¹¹ konnten Werte zwischen 15 und 20 % bei der Flussbildgebung der Aorta nachweisen. GIESE et al.¹⁰⁸ zeigten Werte zwischen 20 bis 30 % in den pulmonalen Arterien. Eine mögliche Ursache für die höheren Abweichungen könnte die geringe Geschwindigkeit des Liquors und das damit einhergehende niedrigere VNR und die erforderlichen stärkeren Gradienten sein. In einem großen Teil des Herzzyklus ist die Geschwindigkeit des Liquors sehr gering, zum Teil nahe Null. Dadurch ist das VNR geringer und die Messung zu diesen Zeitpunkten anfällig für Messfehler durch Rauschen. Sowohl bei GIESE et al.¹⁰⁸ als auch bei NEUHAUS et al.¹¹ wurden die Messungen, wie häufig in der kardiovaskulären Bildgebung, mit Atemgating durchgeführt. Bei Messungen des Liquorflusses wird dies nicht standardmäßig eingesetzt. Allerdings zeigten Studien, dass durch den Einsatz von Atemgating die Genauigkeit weiter erhöht werden kann^{61,62}, was jedoch zu einer deutlichen Erhöhung der Messzeit führt.

Eine weitere Erklärung für einen höheren Fehler könnte die Kontamination durch Blutgefäße sein. Die genaue Abgrenzung des Liquorraums ist im Vergleich zur Abgrenzung von Blutgefäßen deutlich schwieriger, insbesondere weil die Konturen manuell und nicht automatisiert generiert wurden. Zur Verbesserung der Abgrenzung von Liquorraum und Blutgefäß wurde, wie von BUNCK et al.⁷ vorgeschlagen, die Tatsache ausgenutzt, dass der Liquorfluss während des Herzzyklus oszilliert, während der Blutfluss seine Richtung nicht ändert. Um die bestmögliche Visualisierung zu ermöglichen, wurden die Konturen außerdem am Zeitpunkt der Maximalgeschwindigkeit eingezeichnet.

Für CSE 4 für BF und AF und für CSE 6 für BF konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die gemessenen signifikanten Abweichungen waren gering. Schmale Konfidenzintervalle sprechen darüber hinaus für eine akzeptable Genauigkeit. CSE 8 wich bei BF, FF und AF signifikant von der SENSE-Messung ab. Die Abweichungen lagen zum Teil >1 ml/s (AF), was gegen die Verwendung von CSE 8 spräche. CSE 10 zeigte zwar lediglich bei AF einen signifikanten Unterschied, allerdings sprechen breite Konfidenzintervalle, ein hoher kumulierter Fehler und eine schlechtere Bildqualität gegen die Verwendung von CSE 10 zur Messung des Liquorflusses.

Das Einzeichnen einer korrekten Kontur um den Spinalkanal ist essenziell für eine genaue Messung der Flussparameter. Die subjektive Bildqualität nahm mit Zunahme der Beschleunigungsfaktoren ab. Im Vergleich zu CSE 8 und CSE 10 boten CSE 4 und CSE 6 eine bessere subjektive Bildqualität, die das Einzeichnen der Konturen erleichtert. In der durchgeführten Studie wurden alle Konturen im SENSE-Beschleunigungsscan generiert. Die Definition von Konturen in den Aufnahmen höherer Beschleunigungen könnte sich aufgrund der abnehmenden Bildqualität schwieriger gestalten.

Sowohl CSE 4 also auch CSE 6 bieten eine gute subjektive Bildqualität. Bei beiden Beschleunigungsfaktoren lag die mittlere Abweichung, wenn sie statistisch signifikant war, bei < 10 %, beziehungsweise bei < 1 ml/s. Diese Abweichungen erscheinen im Vergleich zur SD der Scan-Rescan-Messungen (1,77 – 2,29 ml/s) gering und im Kontext von Erkrankungen mit deutlich veränderten Flussparametern klinisch wahrscheinlich nicht relevant. CSE 6 bietet im Vergleich zu CSE 4 mit einer Reduktion der Scan-Zeit um rund 40 % eine deutlich bessere Beschleunigung. Die Nutzung von CSE 6 erlaubt damit eine gute Kombination von Beschleunigung und Bildqualität und stellt damit aus unserer Sicht einen geeigneten Beschleunigungsparameter für die Liquorflussmessung im zervikalen Spinalkanal dar.

(2) Liquorfluss der gesamten Wirbelsäule

Die Akquisition des Liquorflusses in der gesamten Wirbelsäule erfolgte im Anschluss an die quantitative Auswertung der Flussmessungen der Halswirbelsäule. Exemplarisch wurde ein Proband mit einem Beschleunigungsfaktor von CSE 6 untersucht. Die Aufnahme des Liquorflusses der gesamten Wirbelsäule konnte erfolgreich in 14:40 min. durchgeführt werden. Die Aufnahme erfolgte in zwei Stacks. Die subjektive Bildqualität war angemessen. Bislang war die Bildgebung des Liquorflusses der gesamten Wirbelsäule aufgrund der langen Aufnahmedauer im klinischen Alltag nicht praktikabel. Die Nutzung von Beschleunigungsmethoden kann neue diagnostische Möglichkeiten eröffnen. Hierbei kann die Erfassung der gesamten Wirbelsäule ein vollständigeres Bild von pathologischen Dynamiken ermöglichen ohne Untersuchungen auf einzelne Abschnitte der Wirbelsäule begrenzen zu müssen. Dies ermöglicht, globalere Effekte einer Pathologie darzustellen. Denkbar wäre beispielsweise die Untersuchung der Auswirkung und des Schweregrads einer Syrinx oder einer Stenose auf die gesamte Dynamik des Liquors und nicht nur auf einen begrenzten Abschnitt der Wirbelsäule. Auch bei der Untersuchung von Patienten mit intrakranieller Hypotension infolge eines spontanen oder traumatischen/iatrogenen Verlustes von Liquor kann eine umfangreichere Diagnostik mittels Phasenkontrastbildgebung sinnvoll sein^{109–111}.

Bei welchen Krankheitsbildern und Indikationen die vollständige Akquisition der Wirbelsäule im klinischen Kontext diagnostisch sinnvoll ist muss allerdings durch weiterführende Studien beleuchtet werden.

3.3. Limitationen und Ausblick

3.3.1. Limitationen

Die durchgeführte Studie weist mehrere Limitationen auf. Die CSE-Messungen wurden nur anhand einer kleinen Studienpopulation evaluiert. Daraus resultieren zwei wichtige Limitation: Zum einen die kleine Anzahl an Probanden. Es ist möglich, dass eine höhere Anzahl von Probanden zu kleineren Standardabweichungen und zu besseren Übereinstimmungen von CSE und SENSE geführt hätte.

Zum anderen wurde die Methode lediglich in einem gesunden Kollektiv erfasst und nicht in einem Patientenkollektiv erprobt. Bei Patienten mit abnormalen und deutlich komplexeren Liquorflussdynamiken könnte eine weitere Studie notwendig sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein klinisches Setting zu untersuchen. Für die Beurteilung von pathologischen Liquorflussdynamiken werden nicht nur quantitative Daten wie Flussvolumen und Geschwindigkeiten, sondern auch qualitative Flussmuster in die Beurteilung des Zustandes einbezogen. Beispielsweise zeigten QUIGLEY et al.¹¹² bidirektionalen und inhomogenen Fluss bei Chiari malformation I. YEO et al.¹¹³ konnten bei der posttraumatischen Syringomyelie einerseits zwar keine Veränderung der Liquorflussgeschwindigkeit nachweisen, zeigten aber andererseits eine zeitliche Veränderung der Liquorflusskurve. Der Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit bei einer Syringomyelie trat signifikant früher auf als bei gesunden Probanden. Darüber hinaus waren die Unterschiede der Maximalgeschwindigkeit entlang der Wirbelsäule bei Syringomyelie geringer als bei Gesunden. Auch BUNCK et al.⁴³ konnten qualitative Veränderungen des Liquorflusses bei Patienten mit Syringomyelie und Chiari malformation beobachten. Der Zeitpunkt der Maximalgeschwindigkeit trat auf Höhe von C1 später auf als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Der Zeitpunkt der Maximalgeschwindigkeit war außerdem von C1 bis C7 zeitgleich, während er bei gesunden Probanden an C7 später auftrat als an C1. Eine qualitative Analyse von Flussmustern wurde in unserer Studie allerdings nicht durchgeführt. Damit wurde eine wichtige klinische Applikation der 4D-Bildgebung nicht adressiert.

Eine weitere Limitation ist, dass kein respiratorisches Gating durchgeführt wurde. Aktuell werden Untersuchungen des Liquorflusses nicht standardmäßig mit der Atmung synchronisiert. SPIJKERMAN et al.⁶¹ und YILDIZ et al.⁶² demonstrierten, dass der Liquorfluss maßgeblich von der Atmung beeinflusst wird. So konnten SPIJKERMAN et al.⁶¹ zeigen, dass

die Standardabweichung des Liquorflusses durch den Aquaedukt ohne respiratorisches Gating größer und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient kleiner werden. Hauptgrund für den Verzicht auf die Durchführung des respiratorischen Gatings in der vorliegenden Studie ist, dass es die Scanzeit etwa um den Faktor 2 bis 3 erhöht hätte. Folglich hätten weniger Beschleunigungsfaktoren untersucht werden können. Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit von auftretenden Bewegungsartefakten mit steigender Messzeit erhöht, sodass die Bildqualität tendenziell mit steigender Messzeit verschlechtert wird. Die von SPIJKERMAN et al.⁶¹ signifikant abweichenden mittleren Differenzen des Nettoflusses waren außerdem gering ($<0,5$ ml/min) und es zeigten nicht alle Messungen eine signifikante Abweichung. Es ist dennoch denkbar, dass mit Atemgating die Standardabweichungen geringer und die Übereinstimmungen besser wären.

Die aufgenommenen Daten wurden nicht von unabhängigen Radiologen hinsichtlich der visuellen Bildqualität bewertet. Zwar konnte während der Auswertung der Daten ein subjektiver Unterschied in der Bildqualität festgestellt werden. Dieser Unterschied wurde jedoch nicht systematisch untersucht.

Die Erfassung der Konturen erfolgte nicht automatisiert, was die Genauigkeit reduzieren könnte. Allerdings haben TAWFIK et al.¹⁰⁷ gezeigt, dass auch die manuelle Erfassung von Konturen eine akzeptable Genauigkeit erbringt. Die manuelle Erfassung der Konturen limitiert die Ergebnisse demnach nur minimal.

Die quantitative Analyse wurde für den Liquorfluss am zervikalen Spinalkanal durchgeführt; für den Fluss der gesamten Wirbelsäule wurde nur exemplarisch ein Proband untersucht. Trotzdem zeigt sich die Realisierbarkeit einer solchen Untersuchung in einer akzeptablen Zeit. Eine mögliche Fehlerquelle bei der Akquisition der gesamten Wirbelsäule war die Wahl eines VENCs von 15 cm/s. KIM et al.¹¹⁴ untersuchten den Liquorfluss in der lumbalen Wirbelsäule und stellten dort sehr niedrige Geschwindigkeiten (<2 cm/s) fest. Ein zu hoher VENC kann die Genauigkeit einer Messung reduzieren. Die Limitation in dieser Studie stellt dabei die Gradientenstärke des MRTs dar. Da bereits die maximale Stärke der Gradienten genutzt wird, müsste für kleinere VENCs die Dauer der Gradienten verlängert werden, was jedoch zu längerer, nicht mehr akzeptabler Messzeit führen würde.

3.3.2. Ausblick

Perspektivisch existieren weitere Optimierungen, die die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag zusätzlich erleichtern und die in dieser Studie nicht adressiert wurden. Lange Rekonstruktionszeiten könnten durch die Anwendung von speziellen

Rekonstruktionsalgorithmen⁹¹ und parallelen Rekonstruktionstechniken¹¹⁵ weiter verbessert werden. Darüber hinaus ist auch eine Ausnutzung der zeitlich-räumliche Redundanz¹¹⁶ denkbar, um so die Bildaquisition zu beschleunigen.

Zur Evaluation der klinischen Anwendungsmöglichkeiten und auch zur genauen Wahl eines Beschleunigungsfaktors sollten zudem Daten an Patienten erhoben werden. So kann evaluiert werden, welche Genauigkeit für welche Indikation erforderlich ist und wie stark die Messung an Patienten potentiell beschleunigt werden kann.

3.4. Klinische Relevanz

Das Wissen um den genauen Liquorfluss kann das Grundverständnis der Homöostase des Gehirns, der Physiologie der Blut-Hirn-Schranke und der Entstehung neurologischer Erkrankungen vertiefen. Insbesondere im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen bestehen viele offene Fragen, die unter anderem für die Entwicklungen von zukünftigen Therapien beantwortet werden müssen. Die 4D-Fluss-MRT stellt eine mögliche Technik dar, mit der neue Erkenntnisse über die Liquor Hydrodynamik erlangt werden können. Die, durch die Nutzung der untersuchten CSE-Beschleunigungstechniken resultierende kürzere Scanzeit, kann der 4D-Fluss-MRT helfen sich nicht nur im klinischen Alltag zu etablieren, sondern auch ihren Einsatz in die Protokolle zur Grundlagenforschung ermöglichen.

3.4.1. Krankheitsbilder

(1) Hydrozephalus

Die Ätiologie des NPH wird seit der experimentellen Arbeit von Dandy diskutiert und ist bis heute nicht abschließend geklärt. Die Rolle der Liquorflussdynamik wird in der Literatur unterschiedlich bewertet und bis heute konnte kein eindeutiger Konsens gefunden werden. BATEMAN et al.¹¹⁷ untersuchten, ob das aquäduktale Flussvolumen zur Differentialdiagnostik herangezogen werden kann und konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen NPH und anderen Demenzformen finden. Im Gegensatz dazu konnten ALGIN et al.¹¹⁸ zeigen, dass die Messung der Liquorflussgeschwindigkeiten in der Differentialdiagnostik und dem Therapiemonitoring des NPH hilfreich sein kann. Sie konnten jedoch keinen Hinweis finden, dass das Outcome einer Shunt-OP mit der Flussdynamik assoziiert ist. WITTHWEJ et al.¹¹⁹ dagegen zeigten, dass Patienten mit hyperdynamen Liquorfluss ein besseres Outcome einer Shunt-Operation hatten als Patienten mit geringen Liquor-Flussgeschwindigkeiten. Auch ASLAN et al.¹²⁰ kamen zu einem ähnlichen Schluss, wobei sie nicht die Geschwindigkeiten, sondern das Flussvolumen betrachteten.

Ein Grund für diese Uneinigkeit können unterschiedliche MRT-Protokolle und -Geräte, unterschiedliche Analysemethoden und unzureichende Genauigkeit der Untersuchungstechniken sein. WILLIAMS et al.¹²¹ untersuchten die Reproduzierbarkeit von Liquor-Flussmessungen anhand eines Chiari-Malformation-Patienten-Modells. Sie konnten zeigen, dass die Übereinstimmung von Messungen der Liquor-Maximalgeschwindigkeit zwischen 2D- und 4D-Bildgebung an einem einzelnen Scanner gut war, während sie zwischen den einzelnen MRT-Zentren deutlich variierte. Vor allem deshalb erscheint die von BRADLEY¹²² empfohlenen Etablierung von Standardwerten mittels gesunden Probanden sinnvoll.

Für obstruktive Formen des Hydrocephalus konnte die Phasenkontrastbildgebung bereits einen Nutzen zeigen. STOQUART-EL SANKARI et al.¹²³ untersuchten Patienten, bei denen differentialdiagnostisch zwischen einem Hydrozephalus und einer aquäduktalen Stenose unterschieden werden sollte. Sie kamen zu dem Schluss, dass die PC-MRT eine sinnvolle diagnostische Ergänzung ist, die wertvolle Informationen liefert und zur Stellung einer OP-Indikation beitragen kann.

ALGIN et al.¹²⁴ evaluierten den Nutzen unter anderem der PC-MRT für die Diagnostik von aquäduktalen Stenosen. Die PC-MRT lieferte sinnvolle Informationen und bietet eine effektive, nicht-invasive Möglichkeit der Analyse von aquäduktalen Stenosen. ALGIN et al.¹²⁴ empfehlen deshalb unter anderem den routinemäßigen Einsatz der PC-MRT im Anschluss an die standardmäßig durchgeführte kraniale MRT bei der Frage nach einer aquäduktalen Stenose. Der zusätzliche Einsatz von Compressed SENSE könnte in diesem Fall dazu beitragen die durchgeführten MRT-Sequenzen zu beschleunigen und so eine effizientere Bildgebung zu ermöglichen.

(2) Idiopathische intrakranielle Hypertension

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, ist die Pathogenese der idiopathischen intrakraniellen Hypertension bis heute nicht geklärt. AKAY et al.¹²⁵ untersuchten mittels PC-MRT die Unterschiede des Liquorflusses zwischen gesunden Probanden, Patienten mit und Patienten ohne medikamentöse Therapie und konnten Unterschiede in den Flusseigenschaften bei nicht-behandelten Patienten finden. Auch BELAL et al.¹²⁶ konnten dieses Ergebnis bestätigen. Die PC-MRT könnte in Zukunft zur Diagnosestellung und Therapieevaluation beitragen. Inwieweit die Veränderungen des Liquorflusses ursächlich für die Entwicklung einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension sind oder ob es sich um sekundäre Veränderungen im Rahmen der Erkrankung handelt, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden. Eine genaue Analyse der Liquorflusssdynamik von Betroffenen könnte dazu beitragen die Ursachen der Erkrankung näher einzugrenzen.

(3) Arachnoidalzysten

Die Differenzierung von kommunizierenden und nicht-kommunizierenden Arachnoidalzysten ist für das therapeutische Vorgehen sehr relevant. Kommunizierende Arachnoidalzysten werden in aller Regel zunächst lediglich regelmäßig kontrolliert und sind seltener symptomatisch¹²⁷. Nicht-kommunizierende Zysten können jedoch einen raumfordernden Aspekt haben und sind häufiger größenprogredient und dementsprechend symptomatisch¹²⁸. Mit der konventionellen MRT oder CT ist eine Differenzierung häufig nicht möglich. Zur Diagnostik wurde statt dessen die CT-Cisternographie¹²⁹ angewandt. Nachteil dieser Methode ist jedoch neben der Strahlenbelastung vor allem die Invasivität. Mit der PC-MRT gibt es nun jedoch eine strahlenfreie, nicht invasive Alternative. So untersuchten YILDIZ et al.¹³⁰ 39 Patienten mit intrakraniellen Arachnoidalzysten mittels 2-D PC-MRT und verglichen die Befunde mit Ergebnissen der CT-Cisternographie und dem intraoperativen Bild. In 36 der Patienten waren die Ergebnisse der Untersuchungen kongruent. LUSHENG et al.¹³¹ kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten 28 Kinder mit Arachnoidalzysten der mittleren Schädelgrube und empfehlen die Integration der PC-MRT in den Diagnosealgorithmus.

(4) Chiari malformation

Analog zu den Erkenntnissen des Normaldruckhydrozephalus gibt es auch über die Bedeutung des Liquorflusses bei Chiari malformation unterschiedliche Erkenntnisse. BUNCK et al. konnten deutlich erhöhte Werte der maximalen Liquorflussgeschwindigkeit bei Chiari malformation von bis zu 19,5 cm/s zwischen Foramen magnum und C2/C3⁷ und von $12,8 \pm 11,3$ cm/s auf Höhe von C1⁴³ nachweisen. Im Bereich des Foramen magnum konnten ISKANDAR et al.⁸ mittels 2D-Phasenkontrast-MRT Maximalgeschwindigkeiten von $9,7 \pm 2,3$ cm/s beobachten. Ebenfalls im Foramen magnum und mittels 2D-Phasenkontrast-MRT konnten RUTKOWSKA et al.¹³² Maximalgeschwindigkeiten zwischen 6,9 und 12,1 cm/s zeigen. HAUGHTON et al.¹³³ wiesen dagegen deutlich niedrigere Maximalgeschwindigkeiten nach ($3,1 \pm 1,0$ cm/s systolisch; $4,0 \pm 1,0$ cm/s diastolisch). Dennoch lagen die Geschwindigkeiten über den Geschwindigkeiten von gesunden Probanden. Darüber hinaus war der Fluss bei Patienten mit Chiari Malformation inhomogen und unregelmäßig. Inwieweit das pathophysiologisch oder therapeutisch eine Rolle spielt, ist aber noch nicht ausreichend untersucht.

MCGIRT et al.¹³⁴ untersuchten Patienten mit Chiari Malformation vor und nach operativer Dekompression und zeigten, dass Patienten mit einem normalen Fluss im Rhombenzephalon ein schlechteres Outcome hatten. ALPERIN et al.¹³⁵ hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen Liquorflussparametern und dem Outcome einer Dekompressions-Operation bei Chiari Malformation nachweisen.

BUNCK et al.⁴³ sind der Ansicht, dass unter anderem 2D-Messungen die Reproduzierbarkeit von Messungen verringern. Unterschiede können zum Beispiel durch Schichtorientierung und -lokalisationen zustande kommen. Eine 4D-Messung kann durch die nachträgliche Korrektur der ROIs daher auch dazu beitragen die Reproduzierbarkeit zu verbessern. Darüber hinaus können Zeitersparnisse durch die Nutzung von CSE oder anderen Beschleunigungstechniken Standardwerte und -protokolle etabliert werden, die die oben beschriebenen Diskrepanzen beseitigen könnten.

(5) Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind eine besondere Herausforderung für Patienten und ihre behandelnden Ärzte. Bei vielen Erkrankungen dieses Formenkreises bestehen zahlreiche offene Fragen über Prävention und Genese, Klassifikation, Diagnostik und Therapie. Das wissenschaftliche Verständnis der Rolle des Liquorflusses bei neurodegenerativen Erkrankungen ist noch sehr gering.

ATTIER-ZMUDKA et al.⁵² konnten eine Assoziation von verändertem Liquorfluss und einer eingeschränkten kognitiven Leistung nachweisen.

PUY et al.¹³⁶ untersuchten den Zusammenhang zwischen Veränderungen im Liquorfluss und Veränderungen der Proteinclearance und der Proteinverteilung und konnten eine Assoziation der Parameter bei Patienten mit chronischem Hydrocephalus nachweisen.

Hinweise auf einen Zusammenhang von Multipler Sklerose (MS) und Liquorflussveränderungen fanden außerdem MAGNANO et al.¹³⁷. Sie zeigten eine veränderte Flussdynamik bei Patienten mit MS und einen Zusammenhang zwischen veränderter Flussdynamik und dem Progress eines klinisch isolierten Syndroms zu einer manifesten MS-Erkrankung. Auch ÖNER et al.¹³⁸ konnten eine erhöhte Geschwindigkeit und ein erhöhtes Flussvolumen des Liquors bei Patienten mit MS nachweisen.

Bisher ist bei den neurodegenerativen Erkrankungen aber kein kausaler oder therapeutisch relevanter Zusammenhang mit einem veränderten Liquorfluss nachgewiesen. Dennoch kann die Dynamik des Liquorflusses Informationen liefern, die zum grundlegenden Verständnis über die Pathophysiologie von neurodegenerativen Erkrankungen beitragen. Als zusätzlicher diagnostischer Parameter kann die Liquorflussdynamik bereits jetzt zur Differenzialdiagnostik bestimmter Erkrankungen genutzt werden. Schnellere Aquisitionszeiten, zum Beispiel durch den Einsatz von CSE, können darüber hinaus eine einfachere Etablierung, in die bei den Patienten in der Regel ohnehin durchgeführten MRT-Akquisitionen erlauben.

3.4.2. Vorteile der 4D-Phasenkontrastbildgebung

BUNCK et al.^{7,43} identifizierten bei der Untersuchung des Liquorflusses von Patienten mit Chiari malformation Probleme, die bei der Durchführung und Auswertung einer 2D-Phasenkontrast-MRT auftreten können. Sowohl quantitative als auch qualitative Eigenschaften können nicht vollständig abgebildet werden. So kann der Ort der Maximalgeschwindigkeit beispielsweise interindividuell unterschiedlich sein. Werden nur einzelne Schichten erfasst kann es passieren, dass die Maximalgeschwindigkeit unterschätzt wird. Mithilfe der 4D-Flussmessung kann dagegen eine umfassende Visualisierung von Anatomie und Funktion erreicht werden. Es ist zum Beispiel möglich den Fluss der ganzen Halswirbelsäule quantitativ zu erfassen. Darüber hinaus ist die qualitative Auswertung von Flussmustern in allen drei Richtungen möglich. Erst so können Wirbelbildung, beziehungsweise kompliziertere pathologische Flussmuster, erkannt werden. Auch die kranio-kaudale Ausdehnung von Pathologien kann mit der 4D-Phasenkontrastbildgebung besser erfasst werden.

STADLBAUER et al.³³ verglichen 2D- und 4D-MRT-Untersuchungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Hydrozephalus. 4D-Messungen zeigten dabei einen höheren diagnostischen Wert. Sie führten drei mögliche Begründungen für die Diagnostik des Hydrozephalus, möglicherweise aber auch für andere neurologische Erkrankungen, an. Bei komplexen Flussmustern wird die Detektion von CSF-Flow in anterior-posterior-Richtung und in medial-lateral-Richtung relevant, welche bei 2D-Messungen häufig vernachlässigt wird. Darüber hinaus kann es hilfreich sein, Geschwindigkeiten oder Flussmuster nicht nur lokalisiert im direkt pathologischen Areal, sondern zusätzlich im Umfeld der Läsion zu messen. Schließlich bietet die 4D-Bildgebung, wie bereits von BUNCK et al.⁴³ beschreiben, die Möglichkeit der direkten Analyse und bildlichen Darstellung von Flussmustern, die die Auswertung der Daten vereinheitlichen könnte.

3.4.3. Compressed SENSE im klinischen Alltag

Auch im klinischen Alltag kann Compressed SENSE einige Vorteile bieten. Die Reduktion der Scan-Zeit kann dazu beitragen Kosten reduzieren und damit die Wirtschaftlichkeit von MRT-Untersuchungen erhöhen.

SARTORETTI et al.¹³⁹ analysierten Daten von Messungen aus dem klinischen Alltag und konnten allein mittels Anwendung von Compressed SENSE über einen Zeitraum von 4 Monaten 27 % mehr Messungen im Vergleich zum Vorjahr durchführen.

Zeitersparnisse erhöhen nicht nur die Wirtschaftlichkeit und ermöglichen die Messung von mehr Patienten pro Tag, sondern bringen auch dem einzelnen Patienten Vorteile. Lange und laute Untersuchungen und die räumliche Begrenzung samt der bestenfalls vollständigen

Bewegungseinschränkung bereiten vielen Patienten Probleme. Bewegungsartefakte oder sogar der Abbruch einer Messung können aber die Diagnostik, insbesondere bei kritisch kranken Patienten oder bei pädiatrischen Patienten, erschweren. DONG et al.¹⁴⁰ empfehlen deshalb explizit den Einsatz von Compressed Sensing für kindliche MRT-Messungen zur Reduktion der Notwendigkeit einer Anästhesie bei Kindern.

Darüber hinaus könnte die durch die Verwendung von CSE eingesparte Zeit in andere Messungen investiert werden, die die Untersuchung noch genauer oder umfassender machen. Dazu zählen unter anderem Multi-VENC-Verfahren¹⁴¹. Wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben ist es essenziell den richtigen VENC zu wählen, damit die Geschwindigkeit korrekt kodiert werden kann. Insbesondere bei der Bildgebung von sehr dynamischem Fluss mit schwankenden Geschwindigkeiten, wie beispielweise vor und hinter einer Stenose im Spinalkanal, kann die Verwendung von einem einzigen VENC deshalb zu ungenauen Geschwindigkeitsmessungen führen. Multi-VENC-Verfahren sind jedoch zeitintensiv und verlängern die Messzeiten deutlich¹⁴². Compressed Sensing könnte die Implementierung von Multi-VENC-Verfahren vereinfachen und so die VNR der Flussakquisitionen verbessern. Darüber hinaus kann die verkürzte Scanzeit auch die Messung von dünneren Schichten, also die Erhöhung der räumlichen Auflösung oder die Aufnahme eines größeren FOV, ermöglichen.

Mit der Entwicklung der 4D-Phasenkontrastbildgebung wurde es möglich, zeitlich aufgelöste Flussgeschwindigkeiten zu quantifizieren und Strömungsprofile sichtbar zu machen. Sie ermöglicht die Erfassung einer detaillierten Visualisierung der Liquordynamik und kann wichtige diagnostische und prognostische Informationen und neue Impulse für Therapie und Diagnostik für Patienten mit Erkrankung, die das Liquorsystem betreffen, liefern. Trotzdem stellen auch heute noch lange Akquisitionszeiten und die damit verbundenen Kosten ein Hindernis für die Implementierung von dynamischen Aufnahmen in den Klinikalltag dar. Beschleunigungsmethoden, wie die hier untersuchte CSE Technik können dazu beitragen die 4D-Flussbildgebung in Diagnostik und Therapiemonitoring insbesondere der genannten Erkrankungen in den klinischen Alltag zu etablieren.

4. Literaturverzeichnis

- 1 Jacobsson J, Qvarlander S, Eklund A, Malm J. Comparison of the CSF dynamics between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and healthy volunteers. *Journal of Neurosurgery* 2018; **131**: 1018–23.
- 2 de Leon MJ, Li Y, Okamura N, *et al.* Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET. *J Nucl Med* 2017; **58**: 1471–6.
- 3 Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, *et al.* Dynamic 11C-PiB PET Shows Cerebrospinal Fluid Flow Alterations in Alzheimer Disease and Multiple Sclerosis. *J Nucl Med* 2019; **60**: 1452–60.
- 4 Yildiz H, Yazici Z, Hakyemez B, Erdogan C, Parlak M. Evaluation of CSF flow patterns of posterior fossa cystic malformations using CSF flow MR imaging. *Neuroradiology* 2006; **48**: 595.
- 5 Brugières P, Idy-Peretti I, Iffenecker C, *et al.* CSF Flow Measurement in Syringomyelia. *American Journal of Neuroradiology* 2000; **21**: 1785–92.
- 6 Mohammad SA, Osman NM, Khalil RM. Phase-contrast and three-dimensional driven equilibrium (3D-DRIVE) sequences in the assessment of paediatric obstructive hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2018; **34**: 2223–31.
- 7 Bunck AC, Kröger J-R, Jüttner A, *et al.* Magnetic resonance 4D flow characteristics of cerebrospinal fluid at the craniocervical junction and the cervical spinal canal. *Eur Radiol* 2011; **21**: 1788–96.
- 8 Iskandar BJ, Quigley M, Haughton VM. Foramen magnum cerebrospinal fluid flow characteristics in children with Chiari I malformation before and after craniocervical decompression. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2004; **101**: 169–78.
- 9 Leijenaar JF, van Maurik IS, Kuijper JPA, *et al.* Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2017; **9**: 76–83.
- 10 Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; **4**: 173–92.
- 11 Neuhaus E, Weiss K, Bastkowski R, Koopmann J, Maintz D, Giese D. Accelerated aortic 4D flow cardiovascular magnetic resonance using compressed sensing: applicability, validation and clinical integration. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019; **21**: 65.
- 12 Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. *Experimental Neurology* 2015; **273**: 57–68.
- 13 Milhorat TH. The third circulation revisited. *Journal of Neurosurgery* 1975; **42**: 628–45.
- 14 Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain* 1960; **83**: 454–69.
- 15 Edsbacke M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2004; **287**: R1450–5.

- 16 Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature* 2015; **523**: 337–41.
- 17 Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Research* 2004; **1**: 2.
- 18 Kellie G. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1824; **1**: 84–122.
- 19 Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt K-D, Ludwig H-C, Gärtner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 2015; **35**: 2485–91.
- 20 Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 2011; **128**: 309–16.
- 21 Matsumae M, Kikinis R, Mórocz IA, *et al.* Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery* 1996; **84**: 982–91.
- 22 Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Chapter 5 - Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2018: 39–50.
- 23 Wilson RK, Williams MA. CHAPTER 12 - Disorders of Intracranial Pressure and Cerebrospinal Fluid Circulation. In: Irani DN, ed. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009: 99–105.
- 24 DANDY WE, BLACKFAN KD. AN EXPERIMENTAL, CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY: Part 1.—Experimental Studies. *American Journal of Diseases of Children* 1914; **VIII**: 406–82.
- 25 Dandy WE. EXTIRPATION OF THE CHOROID PLEXUS OF THE LATERAL VENTRICLES IN COMMUNICATING HYDROCEPHALUS. *Ann Surg* 1918; **68**: 569–79.
- 26 Freimann FB, Streitberger K-J, Klatt D, *et al.* Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2012; **54**: 189–96.
- 27 Eide PK, Pripp AH, Ringstad G. Magnetic resonance imaging biomarkers of cerebrospinal fluid tracer dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain Commun* 2020; **2**: fcaa187.
- 28 Linninger AA, Xenos M, Zhu DC, Somayaji MR, Kondapalli S, Penn RD. Cerebrospinal fluid flow in the normal and hydrocephalic human brain. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; **54**: 291–302.
- 29 Paulus W., Krauss JK. (geteilte Erstautorenschaft). S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus. 2018. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030063_S1_Normaldruckhydrozephalus_2018-03.pdf (zuletzt abgerufen am 30.11.2021)

- 30 Yin LK, Zheng JJ, Zhao L, *et al.* Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica* 2017; **136**: 434–9.
- 31 He W-J, Zhou X, Long J, *et al.* Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Elderly Acquired Hydrocephalus: Evaluation With Cerebrospinal Fluid Flow and Ventricular Volume Parameters. *Front Aging Neurosci* 2020; **12**: 584842.
- 32 Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: Facts and illusions. *Progress in Neurobiology* 2011; **94**: 238–58.
- 33 Stadlbauer A, Salomonowitz E, Brenneis C, *et al.* Magnetic resonance velocity mapping of 3D cerebrospinal fluid flow dynamics in hydrocephalus: preliminary results. *Eur Radiol* 2012; **22**: 232–42.
- 34 Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, *et al.* Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *Journal of Neurosurgery* 1999; **91**: 553–62.
- 35 Roy AK, Slimack NP, Ganju A. Idiopathic syringomyelia: retrospective case series, comprehensive review, and update on management. *Neurosurgical Focus* 2011; **31**: E15.
- 36 Heiss JD, Snyder K, Peterson MM, *et al.* Pathophysiology of primary spinal syringomyelia. *J Neurosurg Spine* 2012; **17**: 367–80.
- 37 Milhorat TH, Capocelli AL, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *Journal of Neurosurgery* 1995; **82**: 802–12.
- 38 Beaumont A, Muszynski CA, Kaufman BA. Clinical Significance of Terminal Syringomyelia in Association with Pediatric Tethered Cord Syndrome. *PNE* 2007; **43**: 216–21.
- 39 Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, *et al.* Chiari I Malformation Redefined: Clinical and Radiographic Findings for 364 Symptomatic Patients. *Neurosurgery* 1999; **44**: 1005–17.
- 40 Brickell KL, Anderson NE, Charleston AJ, Hope JKA, Bok APL, Barber PA. Ethnic differences in syringomyelia in New Zealand. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; **77**: 989–91.
- 41 Spena G, Bernucci C, Garbossa D, Valfrè W, Versari P. Clinical and radiological outcome of craniocervical osteo-dural decompression for Chiari I-associated syringomyelia. *Neurosurg Rev* 2010; **33**: 297–304.
- 42 Mugge L, Caras A, Henkel N, Dassi C, Schroeder J, Prevedello DM. Headache and Other Symptoms in Chiari Malformation Type I Are Associated with Cerebrospinal Fluid Flow Improvement After Decompression: A Two-Institutional Study. *World Neurosurgery* 2022; **163**: e253–62.
- 43 Bunck AC, Kroeger JR, Juettner A, *et al.* Magnetic resonance 4D flow analysis of cerebrospinal fluid dynamics in Chiari I malformation with and without syringomyelia. *Eur Radiol* 2012; **22**: 1860–70.

- 44 Poretti A, Ashmawy R, Garzon-Muvdi T, Jallo GI, Huisman TAGM, Raybaud C. Chiari Type 1 Deformity in Children: Pathogenetic, Clinical, Neuroimaging, and Management Aspects. *Neuropediatrics* 2016; **47**: 293–307.
- 45 Rengachary SS, Watanabe I. Ultrastructure and pathogenesis of intracranial arachnoid cysts. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981; **40**: 61–83.
- 46 Osenbach RK, Godersky JC, Traynelis VC, Schelper RD. Intradural Extramedullary Cysts of the Spinal Canal: Clinical Presentation, Radiographic Diagnosis, and Surgical Management. *Neurosurgery* 1992; **30**: 35–42.
- 47 Al-Holou WN, Terman S, Kilburg C, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 2013; **118**: 222–31.
- 48 Jafrani R, Raskin JS, Kaufman A, Lam S. Intracranial arachnoid cysts: Pediatric neurosurgery update. *Surg Neurol Int* 2019; **10**: 15.
- 49 Artico M, Cervoni L, Salvati M, Fiorenza F, Caruso R. Supratentorial arachnoid cysts: Clinical and therapeutic remarks on 46 cases. *Acta neurochir* 1995; **132**: 75–8.
- 50 Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology* 2016; **15**: 78–91.
- 51 Wüllner U. Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH), S1- Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.,2019 https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-093I_S1_Idiopathische-intrakranielle-Hypertension-IIH_2020-04.pdf (zuletzt abgerufen am 03.06.2022)
- 52 Attier-Zmudka J, Sérot J-M, Valluy J, *et al.* Decreased Cerebrospinal Fluid Flow Is Associated With Cognitive Deficit in Elderly Patients. *Front Aging Neurosci* 2019; **11**. DOI:10.3389/fnagi.2019.00087.
- 53 Stoquart-EISankari S, Balédent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer M-E. Aging Effects on Cerebral Blood and Cerebrospinal Fluid Flows. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; **27**: 1563–72.
- 54 Bloch F. Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946; **70**: 460–74.
- 55 Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev* 1946; **69**: 37–8.
- 56 Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971; **171**: 1151–3.
- 57 Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; **242**: 190–1.
- 58 Mansfield P, Maudsley AA. Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. *Phys Med Biol* 1976; **21**: 847–52.
- 59 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?, 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014 DOI:10.1007/978-3-642-41616-3.

- 60 Nyquist H. Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers* 1928; **47**: 617–44.
- 61 Spijkerman JM, Geurts LJ, Siero JCW, Hendrikse J, Luijten PR, Zwanenburg JJM. Phase contrast MRI measurements of net cerebrospinal fluid flow through the cerebral aqueduct are confounded by respiration. *J Magn Reson Imaging* 2019; **49**: 433–44.
- 62 Yildiz S, Thyagaraj S, Jin N, *et al.* Quantifying the influence of respiration and cardiac pulsations on cerebrospinal fluid dynamics using real-time phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2017; **46**: 431–9.
- 63 Mason KP, Fontaine PJ, Robinson F, Zgleszewski S. Pediatric Sedation in a Community Hospital–Based Outpatient MRI Center. *American Journal of Roentgenology* 2012; **198**: 448–52.
- 64 Wymer DT, Patel KP, Burke WF, Bhatia VK. Phase-Contrast MRI: Physics, Techniques, and Clinical Applications. *RadioGraphics* 2020; **40**: 122–40.
- 65 Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. *RadioGraphics* 2002; **22**: 651–71.
- 66 Bollache E, van Ooij P, Powell A, Carr J, Markl M, Barker AJ. Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI sequences for the evaluation of aortic hemodynamics. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; **32**: 1529–41.
- 67 Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys* 1977; **10**: L55–8.
- 68 Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magnetic Resonance in Medicine* 1986; **3**: 823–33.
- 69 Maudsley AA. Multiple-line-scanning spin density imaging. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1980; **41**: 112–26.
- 70 Sodickson DK. Spatial Encoding Using Multiple rf Coils: SMASH Imaging and Parallel MRI. In: Harris RK, ed. *Encyclopedia of Magnetic Resonance*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007: emrstm0517.
- 71 Sodickson DK, McKenzie CA. A generalized approach to parallel magnetic resonance imaging. *Medical Physics* 2001; **28**: 1629–43.
- 72 Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: Sensitivity Encoding for Fast MRI. ; : 11.
- 73 Hamilton J, Franson D, Seiberlich N. Recent Advances in Parallel Imaging for MRI. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2017; **101**: 71–95.
- 74 Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, *et al.* Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine* 2002; **47**: 1202–10.
- 75 Niendorf T, Sodickson D. Beschleunigung der kardiovaskulären MRT mittels paralleler Bildgebung: Grundlagen, praktische Aspekte, klinische Anwendungen und Perspektiven. *Rofo* 2006; **178**: 15–30.

- 76 Maderwald S, Ladd ME. Parallele Bildgebung in der Magnetresonanztomographie. *Radiologie up2date* 2005; **5**: 113–36.
- 77 Hu J, Li M, Dai Y, *et al.* Combining SENSE and reduced field-of-view for high-resolution diffusion weighted magnetic resonance imaging. *BioMedical Engineering OnLine* 2018; **17**: 77.
- 78 Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; **22**: 17.
- 79 Candes EJ, Romberg J, Tao T. Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information. *IEEE Transactions on Information Theory* 2006; **52**: 489–509.
- 80 Donoho DL. Compressed sensing. *IEEE Trans Inform Theory* 2006; **52**: 1289–306.
- 81 Costanzo S. Compressed Sensing/Sparse-Recovery Approach for Improved Range Resolution in Narrow-Band Radar. *The Scientific World Journal* 2016; **2016**: e3137146.
- 82 Calisesi G, Ghezzi A, Ancora D, *et al.* Compressed sensing in fluorescence microscopy. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2022; **168**: 66–80.
- 83 Breiding P, Gesmundo F, Michałek M, Vannieuwenhoven N. Algebraic compressed sensing. 2021; published online Aug 30. DOI:10.48550/arXiv.2108.13208.
- 84 Ye JC. Compressed sensing MRI: a review from signal processing perspective. *BMC Biomedical Engineering* 2019; **1**: 8.
- 85 Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007; **58**: 1182–95.
- 86 Candes EJ, Wakin MB. An Introduction To Compressive Sampling. *IEEE Signal Processing Magazine* 2008; **25**: 21–30.
- 87 Kojima S, Shinohara H, Hashimoto T, Suzuki S. Undersampling patterns in k-space for compressed sensing MRI using two-dimensional Cartesian sampling. *Radiol Phys Technol* 2018; **11**: 303–19.
- 88 Bassett EC, Kholmovski EG, Wilson BD, *et al.* Evaluation of highly accelerated real-time cardiac cine MRI in tachycardia. *NMR in Biomedicine* 2014; **27**: 175–82.
- 89 Cheng JY, Hanneman K, Zhang T, *et al.* Comprehensive motion-compensated highly accelerated 4D flow MRI with ferumoxytol enhancement for pediatric congenital heart disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2016; **43**: 1355–68.
- 90 Hsiao A, Yousaf U, Alley MT, *et al.* Improved quantification and mapping of anomalous pulmonary venous flow with four-dimensional phase-contrast MRI and interactive streamline rendering. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015; **42**: 1765–76.
- 91 Baron CA, Dwork N, Pauly JM, Nishimura DG. Rapid compressed sensing reconstruction of 3D non-Cartesian MRI. *Magn Reson Med* 2018; **79**: 2685–92.
- 92 Jaspan ON, Fleysheer R, Lipton ML. Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature. *Br J Radiol* 2015; **88**. DOI:10.1259/bjr.20150487.

- 93 Delattre BMA, Boudabbous S, Hansen C, Neroladaki A, Hachulla A-L, Vargas MI. Compressed sensing MRI of different organs: ready for clinical daily practice? *Eur Radiol* 2020; **30**: 308–19.
- 94 Pathrose A, Ma L, Berhane H, *et al.* Highly accelerated aortic 4D flow MRI using compressed sensing: Performance at different acceleration factors in patients with aortic disease. *Magnetic Resonance in Medicine* 2021; **85**: 2174–87.
- 95 Dyvorne HA, Knight-Greenfield A, Besa C, *et al.* Quantification of Hepatic Blood Flow Using a High-Resolution Phase-Contrast MRI Sequence With Compressed Sensing Acceleration. *American Journal of Roentgenology* 2015; **204**: 510–8.
- 96 Bane O, Peti S, Wagner M, *et al.* Hemodynamic measurements with an abdominal 4D flow MRI sequence with spiral sampling and compressed sensing in patients with chronic liver disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019; **49**: 994–1005.
- 97 Liesbeth Geerts-Ossevoort, Elwin de Weerd, Adri Duijndam, Gert van IJperen, Hans Peeters, Mariya Doneva, Marco Nijenhuis, Alan Huang. Compressed SENSE Speed done right. Every time. Koninklijke Philips, 2018.
- 98 Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010; **64**: 767–76.
- 99 Tao Y, Rilling G, Davies M, Marshall I. Carotid blood flow measurement accelerated by compressed sensing: Validation in healthy volunteers. *Magnetic Resonance Imaging* 2013; **31**: 1485–91.
- 100 Kwak Y, Nam S, Akçakaya M, *et al.* Accelerated aortic flow assessment with compressed sensing with and without use of the sparsity of the complex difference image. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013; **70**: 851–8.
- 101 Yiallourou TI, Kröger JR, Stergiopoulos N, Maintz D, Martin BA, Bunck AC. Comparison of 4D Phase-Contrast MRI Flow Measurements to Computational Fluid Dynamics Simulations of Cerebrospinal Fluid Motion in the Cervical Spine. *PLOS ONE* 2012; **7**: e52284.
- 102 Heidari Pahlavian S, Bunck AC, Loth F, *et al.* Characterization of the Discrepancies Between Four-Dimensional Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging and In-Silico Simulations of Cerebrospinal Fluid Dynamics. *J Biomech Eng* 2015; **137**: 0510021–8.
- 103 Peper ES, Gottwald LM, Zhang Q, *et al.* Highly accelerated 4D flow cardiovascular magnetic resonance using a pseudo-spiral Cartesian acquisition and compressed sensing reconstruction for carotid flow and wall shear stress. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; **22**: 7.
- 104 Maier IL, Hofer S, Joseph AA, *et al.* Carotid artery flow as determined by real-time phase-contrast flow MRI and neurovascular ultrasound: A comparative study of healthy subjects. *Eur J Radiol* 2018; **106**: 38–45.
- 105 Lin H-Y, Bender JA, Ding Y, *et al.* Shared velocity encoding: a method to improve the temporal resolution of phase-contrast velocity measurements. *Magn Reson Med* 2012; **68**: 703–10.

- 106 Stadlbauer A, Salomonowitz E, van der Riet W, Buchfelder M, Ganslandt O. Insight into the patterns of cerebrospinal fluid flow in the human ventricular system using MR velocity mapping. *NeuroImage* 2010; **51**: 42–52.
- 107 Tawfik AM, Elsorogy L, Abdelghaffar R, Naby AA, Elmenshawi I. Phase-Contrast MRI CSF Flow Measurements for the Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Observer Agreement of Velocity Versus Volume Parameters. *American Journal of Roentgenology* 2017; **208**: 838–43.
- 108 Giese D, Wong J, Greil GF, Buehrer M, Schaeffter T, Kozerke S. Towards highly accelerated Cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014; **16**: 42.
- 109 Akbar JJ, Luetmer PH, Schwartz KM, Hunt CH, Diehn FE, Eckel LJ. The Role of MR Myelography with Intrathecal Gadolinium in Localization of Spinal CSF Leaks in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; **33**: 535–40.
- 110 Hasiloglu ZI, Albayram S, Gorucu Y, *et al.* Assessment of CSF Flow Dynamics Using PC-MRI in Spontaneous Intracranial Hypotension. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2012; **52**: 808–19.
- 111 Tung H, Liao Y-C, Wu C-C, *et al.* Usefulness of phase-contrast magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment evaluation in patients with SIH. *Cephalalgia* 2014; **34**: 584–93.
- 112 Quigley MF, Iskandar B, Quigley ME, Nicosia M, Haughton V. Cerebrospinal fluid flow in foramen magnum: temporal and spatial patterns at MR imaging in volunteers and in patients with Chiari I malformation. *Radiology* 2004; **232**: 229–36.
- 113 Yeo J, Cheng S, Hemley S, Lee BB, Stoodley M, Bilston L. Characteristics of CSF Velocity-Time Profile in Posttraumatic Syringomyelia. *American Journal of Neuroradiology* 2017; **38**: 1839–44.
- 114 Kim H-J, Kim H, Kim Y-T, Sohn C-H, Kim K, Kim D-J. Cerebrospinal fluid dynamics correlate with neurogenic claudication in lumbar spinal stenosis. *PLOS ONE* 2021; **16**: e0250742.
- 115 Nam S, Akçakaya M, Basha T, *et al.* Compressed sensing reconstruction for whole-heart imaging with 3D radial trajectories: A graphics processing unit implementation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013; **69**: 91–102.
- 116 Hutter J, Schmitt P, Saake M, *et al.* Multi-dimensional flow-preserving compressed sensing (MuFloCoS) for time-resolved velocity-encoded phase contrast MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; **34**: 400–14.
- 117 Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology* 2005; **47**: 741–8.
- 118 Algin O, Hakyemez B, Parlak M. The Efficiency of PC-MRI in Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus and Prediction of Shunt Response. *Academic Radiology* 2010; **17**: 181–7.
- 119 Witthiwej T, Sathira-ankul P, Chawalparit O, Chotinaiwattarakul W, Tisavipat N, Charnchaowanish P. MRI Study of Intracranial Hydrodynamics and Ventriculoperitoneal Shunt Responsiveness in Patient with Normal Pressure Hydrocephalus. 2012; **95**: 7.

- 120Aslan K, Tokatlioglu O, Aydin R, Polat AV, Incesu L. Normal pressure hydrocephalus versus atrophic dilatation to distinguish and predict the benefits of surgical intervention with a phase-contrast MRI technique. *Turk Neurosurg* 2014; **24**: 525–31.
- 121Williams G, Thyagaraj S, Fu A, *et al.* In vitro evaluation of cerebrospinal fluid velocity measurement in type I Chiari malformation: repeatability, reproducibility, and agreement using 2D phase contrast and 4D flow MRI. *Fluids and Barriers of the CNS* 2021; **18**: 12.
- 122Bradley WG. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology* 2015; **36**: 831–8.
- 123Stoquart-El Sankari S, Lehmann P, Gondry-Jouet C, *et al.* Phase-Contrast MR Imaging Support for the Diagnosis of Aqueductal Stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 209–14.
- 124Algin O, Hakyemez B, Parlak M. Phase-contrast MRI and 3D-CISS versus contrast-enhanced MR cisternography on the evaluation of the aqueductal stenosis. *Neuroradiology* 2010; **52**: 99–108.
- 125R. Akay, O. Kamisli, A. Kahraman, S. Oner, M. Tecellioglu. *Evaluation of aqueductal CSF flow dynamics with phase contrast cine MR imaging in idiopathic intracranial hypertension patients: preliminary results.* *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; **19**: 3475-3479
- 126Belal T, Al Tantawy A-E, Sherif FM, Ramadan A. Evaluation of cerebrospinal fluid flow dynamic changes in patients with idiopathic intracranial hypertension using phase contrast cine MR imaging. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2020; **56**: 94.
- 127Kühn S, Sönksen S-E, Jakobs F, Zschommler Y, Weber F. Do arachnoid cysts grow? A retrospective volumetric study. *J Neurol* 2021; **268**: 3777–80.
- 128Eymann R, Kiefer M. Relevanz und Therapie intrakranieller Arachnoidalzysten. *Radiologe* 2018; **58**: 135–41.
- 129Wang X, Chen J, You C, Jiang S. CT cisternography in intracranial symptomatic arachnoid cysts: Classification and treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; **318**: 125–30.
- 130Yildiz H, Erdogan C, Yalcin R, *et al.* Evaluation of Communication between Intracranial Arachnoid Cysts and Cisterns with Phase-Contrast Cine MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2005; **26**: 145–51.
- 131Li L, Zhang Y, Li Y, Zhai X, Zhou Y, Liang P. The clinical classification and treatment of middle cranial fossa arachnoid cysts in children. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; **115**: 411–8.
- 132Rutkowska G, Haughton V, Linge S, Mardal K-A. Patient-Specific 3D Simulation of Cyclic CSF Flow at the Craniocervical Region. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; **33**: 1756–62.
- 133Haughton VM, Korosec FR, Medow JE, Dolar MT, Iskandar BJ. Peak Systolic and Diastolic CSF Velocity in the Foramen Magnum in Adult Patients with Chiari I Malformations and in Normal Control Participants. *American Journal of Neuroradiology* 2003; **24**: 169–76.

- 134 McGirt MJ, Nimjee SM, Fuchs HE, George TM. Relationship of Cine Phase-Contrast MRI to Outcome After Decompression for Chiari I Malformation. *Neurosurgery* 2006; **59**: 140–6.
- 135 Alperin N, Loftus JR, Bagci AM, *et al.* Magnetic resonance imaging–based measures predictive of short-term surgical outcome in patients with Chiari malformation Type I: a pilot study. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2017; **26**: 28–38.
- 136 Puy V, Zmudka-Attier J, Capel C, *et al.* Interactions between Flow Oscillations and Biochemical Parameters in the Cerebrospinal Fluid. *Front Aging Neurosci* 2016; **8**. DOI:10.3389/fnagi.2016.00154.
- 137 Magnano C, Schirda C, Weinstock-Guttman B, *et al.* Cine cerebrospinal fluid imaging in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012; **36**: 825–34.
- 138 Öner S, Kahraman AS, Özcan C, *et al.* Cerebrospinal Fluid Dynamics in Patients with Multiple Sclerosis: The Role of Phase-Contrast MRI in the Differential Diagnosis of Active and Chronic Disease. *Korean J Radiol* 2018; **19**: 72–8.
- 139 Sartoretti E, Sartoretti T, Binkert C, *et al.* Reduction of procedure times in routine clinical practice with Compressed SENSE magnetic resonance imaging technique. *PLOS ONE* 2019; **14**: e0214887.
- 140 Dong S-Z, Zhu M, Bulas D. Techniques for minimizing sedation in pediatric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019; **50**: 1047–54.
- 141 Lee AT, Pike GB, Pelc NJ. Three-Point Phase-Contrast Velocity Measurements with Increased Velocity-to-Noise Ratio. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995; **33**: 122–6.
- 142 Ha H, Kim GB, Kweon J, *et al.* Multi-VENC acquisition of four-dimensional phase-contrast MRI to improve precision of velocity field measurement. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016; **75**: 1909–19.

5. Anhang

5.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Liquorzirkulation.

Abbildung 2: Darstellung der Eigendrehimpulse der Protonen.

Abbildung 3: Abtastung des k-Raums.