

Aus dem
Charité Centrum 11
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Ärztlicher Direktor: Univ. Prof. Dr. med. R. Dietz
In Nachfolge, kommissarischer Direktor: Univ. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

Habilitationsschrift

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie zur Untersuchung von biologischen Herzklappenprothesen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff

Eingereicht: August 2011
Dekanin: Univ. Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Bauer, Würzburg
2. Gutachter: Prof. Dr. Bremerich, Basel

Für

Maya, unsere Töchter Emilia und Filippa und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	
1.1 Der Aortenklappenersatz.....	5
1.2 Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie zur Beurteilung von Herzklappenprothesen.....	6
1.3 Potential der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MRT) zur Beurteilung von Herzklappenprothesen	9
1.3.1 MRT-Scanner	10
1.3.2 Pulssequenzen	11
1.3.3 Postprocessing.....	13
2 Eigene Originalarbeiten	
2.1 Komplett supra-annuläre Prothesentechnologie für den Aortenklappenersatz bei kleinem Aortenannulus.....	14
2.2 Einfluss des Aortenklappenersatz auf die Dimensionen der Aorta ascendens.....	15
2.3 Beurteilung von Herzklappenprothesen in Aortenposition mittels kardiovaskulärer MRT	16
2.4 Beurteilung von Herzklappenprothesen in Mitralposition mittels kardiovaskulärer MRT	17
2.5 Beurteilung der thorakalen Aorta nach Aortenklappenersatz mittels kardiovaskulärer MRT	18
2.6 In-vitro-Beurteilung von Herzklappenprothesen mittels kardiovaskulärer MRT	19
2.7 Potential der kardiovaskulären Ultrahochfeld-MRT.....	20
3 Diskussion	21
4 Zusammenfassung.....	27
5 Ausblick: Darstellung weiterer themenbezogener Vorhaben	29
6 Literaturverzeichnis	30
Danksagung.....	38
Erklärung.....	40

Abkürzungsverzeichnis

4D-Fluss	4-dimensionale Phasenkontrast Flussmessung
AKE	Aortenklappenersatz
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
EF	Ejektionsfraktion
FGRE	Fast gradient echo
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	Magnetresonanztomographie
PC	Phasenkontrast
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SSFP	Steady-state free-precession
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1 Einleitung

1.1 Der Aortenklappenersatz

Erkrankungen der Herzklappen sind nach der koronaren Herzkrankheit die häufigste kardiale Erkrankung. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter und beträgt ca. 13% bei den über 75-Jährigen (1) (2). Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung mit einem Anteil von etwa 43% (3), überwiegend bedingt durch eine progrediente Kalzifizierung der Klappentaschen (4). Unbehandelt führt die symptomatische schwere Aortenklappenstenose im Mittel innerhalb von 2-3 Jahren zum Tod (5). Da medikamentöse Verfahren weitgehend ohne Effekt sind (5) (6), erfolgt die Therapie chirurgisch bzw. interventionell. Die Indikation zur Herzklappenoperation wird individuell unter Abwägung von Nutzen und Risiko des einzelnen Patienten und unter Hinzuziehung von internationalen Leitlinien gestellt (5) (7) (8).

Das konventionelle Verfahren der Aortenklappenchirurgie ist der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) über eine Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Nach Inzision der Aorta ascendens wird die erkrankte Aortenklappe exzidiert, und eine Herzklappenprothese implantiert. Es gibt mechanische (aus Titan) und biologische Prothesen aus Schweineherzklappe oder Rinderperikard mit und ohne Gerüst (9). Mechanische Prothesen zeigen in der Regel keine Materialdegeneration und sind daher gerade für jüngere Patienten geeignet, erfordern jedoch eine lebenslange Antikoagulation. Biologische Prothesen erfordern keine lebenslange Antikoagulation, weisen jedoch häufig nach 10-15 Jahren eine Dysfunktion infolge struktureller Degeneration des Prothesengewebes auf. Angesichts moderner Bioprothesentechnologie und dem steigenden Patientenalter zum Zeitpunkt des AKE nimmt der Anteil des AKE mit biologischen Prothesen zu (9). Im Falle kombinierter Erkrankungen der Aorta ascendens kann diese begleitend durch eine Rohrprothese ersetzt werden. Die 30-Tages Mortalität des konventionellen AKE beträgt ca. 2%, in Kombination mit einer Aortenoperation ca. 5% (10) (11). Jedes Jahr erhalten weltweit etwa 200.000 Menschen auf diese Art einen AKE (12). Alternativ besteht seit kurzem die Möglichkeit, eine Aortenklappenprothese kathetergeführt zu implantieren - entweder perkutan über die Arteria femoralis oder subclavia, oder chirurgisch von transapikal. Dieses Verfahren ist bislang Patienten vorbehalten, für die der konventionelle AKE mit sehr hohem Operationsrisiko verbunden ist. Die 30-Tages-Mortalität des kathetergeführten AKE beträgt ca. 6-10% (13) (14).

Ziel des AKE ist die Druckentlastung des linken Ventrikels bei Aortenklappenstenose bzw. die Volumenentlastung bei Aortenklappeninsuffizienz. Im Idealfall kann so ein vorteilhaftes Remodelling des linken Ventrikels mit Abnahme der Hypertrophie bzw. des enddiastolischen Volumens eingeleitet, die myokardiale Mikrozirkulation verbessert und sowohl Morbidität als auch Mortalität des Patienten gesenkt werden (15) (16) (17).

Dieser Effekt wird jedoch nicht bei allen Patienten erzielt. Mögliche Gründe sind:

- Nahezu jede Prothese stellt ein Ausflusshindernis für den linken Ventrikel dar. Ziel des Chirurgen ist es, diese stenotische Komponente möglichst gering zu gestalten, indem Prothesen mit großer Prothesenöffnungsfläche (KÖF) implantiert werden. Dies gelingt jedoch nicht immer. Gerade wenn kleine mechanische Prothesen und gerüsthaltigen Bioprothesen eingebaut werden - häufig aufgrund enger Dimensionen des Aortenbulbus - entsteht ein so genannter Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) (18) (19). PPM ist darüber definiert, dass die KÖF zu klein ist in Relation zu dem Bedarf des Patienten, der

wiederum über seine Körperoberfläche abgeschätzt wird. PPM ist assoziiert mit einem geringeren Rückgang der Hypertrophie, geringerer Verbesserung der Leistungsfähigkeit nach AKE, rascheren Degeneration der Herzklappenprothese und einer Abnahme der Überlebensrate (20) (21) (22) (23). Eine Strategie, um PPM zu vermeiden, ist z.B. der Einsatz von komplett supra-annulären Prothesen, die - im Gegensatz zu intra-annulären und supra-intra-annulären Prothesen - komplett auf dem Aortenklappenannulus zu liegen kommen und die Ausflussbahn möglichst wenig einengen sollen. Derartige Prothesen sind seit Mitte der 90er Jahre im Einsatz. Wir haben einige Studien durchgeführt, um ihre Funktion zu evaluieren (*siehe 2.1 und 3*), denen zufolge sie sich bei bestimmten Patienten als vorteilhaft erwiesen. Dennoch haben unsere Untersuchungen auch gezeigt, dass Weiterentwicklungen in der Prothesen- und Operationstechnik notwendig sind, die zunächst eingehende Analysen der Stärken und Schwächen der gegenwärtigen Systeme erfordern.

- Der AKE bedingt ein erhebliches Risiko von prothesenspezifischen Komplikationen. Zu nennen sind insbesondere die Infektion, Degeneration und Thrombosierung der Prothese (24). Für das Auftreten dieser Komplikationen wird neben patienteneignen Faktoren auch das periprothetische Blutflussmuster verantwortlich gemacht (22) (25) (26). Möglichkeiten, dieses zu analysieren, böten eine Grundlage um die Rate dieser Ereignisse zu reduzieren (*siehe 2.6 und 3*).
- Der AKE bedingt ein erhöhtes Risiko für Komplikationen der Aorta ascendens, wie Aneurysmabildung oder Dissektion (27) (28) (*siehe 2.2, 2.5 und 3*). Ursächlich ist zum einen, dass die Aortotomie ein *locus minoris resistentiae* hinterlassen kann, vor allem in einer erkrankten Aortenwand; zum anderen wird vermutet, dass das Vorhandensein einer Herzklappenprothese ungünstige Turbulenzen des Blutflusses bedingt, die zu einer kontinuierlichen Belastung der Aortenwand führen. Um diesen Nachweis zu erbringen, fehlten jedoch bislang die notwendigen bildgebenden Techniken (*siehe 2.6 und 3*).

Den *idealen* Herzklappenersatz gibt es also bislang nicht. Er würde die vorteilhaften Konsequenzen vereinen und die negativen Folgen vermeiden (29). Um notwendige Weiterentwicklungen sowohl der Prothesen- als auch der Operationstechniken zu ermöglichen, müssen die Schwächen und Stärken der verschiedenen Methoden und Prothesentypen analysiert werden.

1.2 Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie zur Beurteilung von Aortenklappenprothesen

Die TTE ist das Standard-Verfahren zur Beurteilung der Funktion von Herzklappenprothesen und wird auch von den internationalen Fachgesellschaften in der Nachsorge nach AKE empfohlen (30) (31). Im Idealfall erlaubt sie sowohl die Beurteilung der Prothese selbst, als auch deren Auswirkungen auf den linken Ventrikel und die Aorta ascendens. Folgende Parameter haben wir in unseren echokardiographischen Studien zur Beurteilung von verschiedenen Herzklappenprothesen erhoben (32) (30):

- **Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF; Einheit %):** Berechnung aus enddiastolischen und endsystolischen Volumen, die wiederum über die biplane Simpson-Methode im Zwei- und Vier-Kammer-Blick ermittelt werden. Formel: $(LVEDV - LVESV) / LVEDV$

- **Linksventrikuläre Masse** (LVM, Einheit g): Berechnung aus den Diametern von posteriorer Hinterwand, interventrikulärem Septum und linkem Ventrikel in der Enddiastole im parasternalen Längsschnitt. Formel: $0,8 \times (1,04 [(LVED + PWT + SWT)^3 - (LVED)^3]) + 0,6g$
- **Maximale transprothetische Blutflussgeschwindigkeit** (V_{max} ; Einheit m/s): Direkte Ableitung via cw-Doppler über die Prothese im apikalen Fünf-Kammer-Blick.
- **Maximaler transprothetischer Druckgradient** (PG; Einheit mmHg): Berechnung aus V_{max} über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung. Formel: $4 \times (v_{max}^2)$
- **Mittlerer transprothetischer Druckgradient** (MPG; Einheit mmHg): Berechnung wie V_{max} , jedoch als Mittelwert bezogen auf die gesamte Flussphase eines Herzzyklus.
- **Prothesenöffnungsfläche** (KÖF; Einheit cm^2): Berechnung über die Kontinuitätsgleichung aus LVOT-Diameter im parasternalen Längsschnitt, Flussintegral im LVOT und Flussintegral an der Prothese über pw- bzw. cw-Doppler im apikalen Fünf-Kammer-Blick. Formel: $KÖF = [(LVOT-Diameter/2)^2 \times \pi \times VTI_{LVOT}] / VTI_{Prothese}$; Alternativ für die Mitralposition Berechnung über die Druckhalbwertszeit aus dem Flussintegral an der Prothese über cw-Doppler. Formel: $KÖF = 220 / \text{Druckhalbwertszeit}$
- **Prothesenöffnungsflächen-Index** (KÖF-Index; Einheit cm^2/m^2): Verhältnis aus KÖF und Körperoberfläche, die über die Formel nach Dubois kalkuliert wird. Formel: $0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$
- **Patienten-Prothesen-Mismatch**: Definiert über Grenzwerte des KÖF-Index: KÖF-Index $\leq 0,65 \text{ cm}^2/m^2$ bedeutet schwerer PPM, KÖF-Index $> 0,65$ und $\leq 0,85 \text{ cm}^2/m^2$ bedeutet moderater PPM; KÖF-Index $> 0,85 \text{ cm}^2/m^2$ bedeutet kein PPM (23).
- **Protheseninsuffizienz**: Einschätzung über Vena contracta im parasternalen Längsschnitt, Farbdoppler-Spektrum und Druckhalbwertszeit im Fünf-Kammer-Blick. Klassifikation in „keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“.
- **Dimension der Aorta ascendens** (Einheit mm): Vermessung im parasternalen Längsschnitt auf Höhe von Klappenebene, Sinus valsalvae, sinutubulärem Übergang, Aorta ascendens.

Bei Patienten mit Herzklappenersatz ist die TTE jedoch mit methodischen Schwächen konfrontiert. Außerdem ist ihr Potential begrenzt, über die genannten Standardparameter hinaus neue Einblicke in die kardiovaskulären Auswirkungen eines Herzklappenersatz zu liefern.

- **Limitation in der Bildqualität**: Die Bildqualität ist stark von der Güte von Schallfenstern abhängig. Ungeeignete Schallfenster führen bei 5-10% zu nicht-diagnostischen TTE-Untersuchungen (33) (34). Bei Patienten mit Herzklappenersatz ist dieser Anteil noch höher anzunehmen: Zum einen führt die Herzklappenoperation zu intrathorakalen Vernarbungen und Verwachsungen. Zum anderen ist ein Großteil der Patienten mit Herzklappenersatz adipös, was unter anderem an der gemeinsamen Ätiologie von kalzifizierender Aortenklappenstenose und Arteriosklerose und daher auch ähnlichen Risikofaktoren wie Adipositas / metabolisches Syndrom liegt (35) (36). Die Bildqualität wiederum ist eng verknüpft mit der diagnostischen Genauigkeit einer bildgebenden Untersuchung - ist sie eingeschränkt, werden Fehler in der qualitativen und quantitativen Bewertung begünstigt (37).
- **Limitation bei der KÖF-Bestimmung**: Die KÖF ist der entscheidende Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion einer Prothese. Sie ist im Gegensatz zur transprothetischen Blutflussgeschwindigkeit weitgehend unabhängig von individuell stark schwankenden Einflussgrößen und beschreibt daher am besten die Funktion der Prothese selbst. Während die transprothetische

Blutflussgeschwindigkeit vom kardialen Status - insbesondere Schlagvolumen, Ejektionsfraktion, Herzfrequenz, Pendelvolumen bei Protheseninsuffizienz - und von anatomischen Bedingungen - z.B. Aortenweite - abhängig ist, bleibt die KÖF davon weitgehend unbeeinflusst (38). Die Quantifizierung der KÖF mittels TTE kann sowohl durch direkte Planimetrie, als auch indirekt durch die Anwendung der Kontinuitätsgleichung erfolgen. Da die direkte Planimetrie eine exzellente Bildqualität zur Abgrenzung von Klappengewebe und Blut erfordert und daher nur in sehr seltenen Fällen möglich ist, wird überwiegend die Kontinuitätsgleichung angewandt. Letztere nimmt an, dass der Blutfluss im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) dem Blutfluss an der Herzklappenprothese entspricht. Über die echokardiographische Bestimmung des LVOT-Diameters und des Flussintegrals im LVOT und an der Prothese lässt sich auf die KÖF schließen. Die Kalkulation der KÖF aus drei separat gemessenen Parametern stellt jedoch gleichzeitig die Limitation der Methode dar. Gerade die LVOT-Diameter-Bestimmung ist in Nachbarschaft einer Herzklappenprothese durchaus fehlerbehaftet, da die Prothese Artefakte erzeugen kann. Da der LVOT-Diameter im Quadrat in die Kontinuitätsgleichung eingeht, bedeutet z.B. eine Fehlmessung um 2 mm eine Fehlkalkulation der KÖF um beinahe 20 %. Zusätzlich können Fehler der Flussintegral-Messungen Eingang finden, z.B. wenn das Schlagvolumen zwischen den beiden Messzeitpunkten im LVOT und an der Prothese aufgrund einer Arrhythmie variiert. Derartige Messungenauigkeiten sind möglicherweise die Ursache, warum die KÖF-Normwerte der verfügbaren Herzklappenprothesen, die z.B. die Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie veröffentlicht hat, ein relativ großes Konfidenzintervall beinhalten. So beträgt z.B. der Referenzwert für eine normal funktionierende Hancock[®]-23-Aortenklappenprothese 1,3 cm², jedoch mit einer Standardabweichung von 0,4 cm² (30). Zusammenfassend besteht also eine Diskrepanz zwischen der wichtigen Bedeutung des Parameters KÖF und der methodischen Schwächen in seiner Erhebung mittels TTE (*siehe 2.3, 2.4 und 3*).

- **Limitation bei der Beurteilung der Aorta:** Die exakte Vermessung der Aortenweite ist ein wichtiger Aspekt in der Nachsorge nach AKE. Zum einen sind einige Erkrankungen der Aortenklappe mit Pathologien der Aorta ascendens assoziiert (z.B. bikuspidale Aortenklappe (39)), zum anderen steigt nach AKE das Risiko von Komplikationen der Aorta ascendens (40) (28). Zwar sollte die Beurteilung der Aorta fester Bestandteil jedes TTE in der Nachsorge nach AKE sein (30). Häufig bleibt jedoch die Einsicht auf die proximale Aortenwurzel beschränkt, und nur selten gelingt die Darstellung der Aorta ascendens in ihrem Verlauf (41) (*siehe 2.2, 2.5 und 3*).
- **Limitation zur Analyse des Blutflussmusters:** Zwar vermag die TTE die Abschätzung der Geschwindigkeit des transprothetischen Blutflusses. Sie ist jedoch nicht in der Lage, dessen Profil zu visualisieren und zu analysieren. Es wird jedoch angenommen, dass sich das Blutflussmuster entscheidend auf die angrenzenden Strukturen auswirkt. Zum einen mag es die postoperative Entstehung eines Aortenaneurysmas oder einer Dissektion beeinflussen, zum anderen wird die Effizienz des Bluttransports durch pathologische Flussmuster negativ beeinflusst, was zu einer fehlenden Entlastung der Herzarbeit nach AKE beitragen kann (42) (43) (*siehe 2.6 und 3*).

Angesichts der genannten Grenzen der TTE sind alternative nicht-invasive Diagnoseverfahren wünschenswert, die eine hohe Messgenauigkeit versprechen und neuartige Einblicke in die kardiovaskulären Auswirkungen eines AKE in Aussicht stellen - idealerweise ohne die Patienten den Risiken von ionisierender Strahlung und Kontrastmittel auszusetzen (44) (45).

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) hat das Potential, diesen Erfordernissen zu entsprechen. Daher machten wir die Entwicklung und Etablierung der kardiovaskulären MRT zur Beurteilung von Herzklappenprothesen zum Ziel unserer weiteren wissenschaftlichen Arbeiten.

1.3 Potential der kardiovaskulären MRT zur Beurteilung von Herzklappenprothesen

Die kardiovaskuläre MRT ist - neben der Echokardiographie, Nuklearmedizin und Computertomographie - eine vergleichsweise neue nicht-invasive Bildgebungsmodalität innerhalb der Kardiologie, die jedoch in den vergangenen zwei Jahrzehnten zunehmend Einzug in die klinische Praxis fand. Internationale Fachgesellschaften haben inzwischen Empfehlungen zur Ausbildung, Durchführung und Dokumentation, sowie zu den Indikationen der kardiovaskulären MRT formuliert (46) (47) (48) (49).

Die kardiovaskuläre MRT ist geeignet, die kardiale Funktion und Dimension exakt zu vermessen und hat sich hier zum nicht-invasiven Goldstandard entwickelt (50). Sie ermöglicht Stresstests zur Detektion von Koronarstenosen mittels Wandbewegungs- oder Perfusionsanalyse (51) (52). Überdies eignet sie sich zur Darstellung der herznahen Gefäße mittels Angiographie (53). Als Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu den anderen Bildgebungsmodalitäten ermöglicht die kardiovaskuläre MRT die Detektion und Differenzierung von reversiblen und irreversiblen Myokardschäden (z.B. bei Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathien) und die Unterscheidung von ischämischen und nicht-ischämischen Myokardläsionen (54) (55) (56) (57). Schließlich ist auch die Untersuchung bestimmter Herzklappenvitien mittels kardiovaskulärer MRT möglich, indem die Klappenmorphologie visualisiert oder die Blutflussgeschwindigkeit sowie Flussvolumina gemessen werden (58) (33).

Die Eignung der kardiovaskulären MRT zur Beurteilung von biologischen Herzklappenprothesen und von deren kardiovaskulären Auswirkungen ist jedoch bislang nicht untersucht worden. Dabei verspricht die Methode einige Vorteile im Vergleich zur Echokardiographie:

- **Robuste Bildqualität:** Die Bildqualität der kardiovaskulären MRT ist unabhängig vom Körperbau des Patienten, d.h. postoperative Vernarbungen, Adipositas und andere Störfaktoren der Echokardiographie spielen für die MRT keine relevante Rolle. Jede beliebige Schnittebene lässt sich frei wählen, gänzlich unabhängig von patienteneigenen Schallfenstern. Dieser Freiheitsgrad verspricht die optimale Abbildung sämtlicher kardialer Zielstrukturen, z.B. der Öffnungsfläche von Herzklappen oder der Aorta, sowie Fehlmessungen durch suboptimale Schnittführungen zu vermeiden (*siehe 2.3, 2.4 und 3*).
- **Direkte Bestimmung der KÖF:** Die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, sowie der starke Kontrast zwischen Gewebe und Blut erlauben die exakte Abbildung der Öffnungsfläche von nativen Aortenklappenstenosen - dies wurde in mehreren Studien im Vergleich zu Echokardiographie und Herzkatheter bewiesen (33) (59). Diese Erfahrung lässt hoffen, dass die kardiovaskuläre MRT ebenso akkurat die Öffnungsfläche von Herzklappenprothesen abzubilden vermag. Dieser Ansatz verspricht

weniger fehleranfällig als die multiparametrische Kontinuitätsgleichung und daher gerade bei unklaren Fällen eine sinnvolle diagnostische Ergänzung zu sein (*siehe 2.3, 2.4 und 3*).

- **Abbildung der gesamten Aorta:** Angesichts des dreidimensionalen Ansatzes der Bildgebung mittels kardiovaskulärer MRT erlaubt sie die Beurteilung der Aorta in ihrem Verlauf innerhalb des gesamten Thorax, und bleibt nicht - wie mittels TTE - auf den proximalen Abschnitt der Aorta ascendens beschränkt (60). Die Etablierung einer schnellen und kontrastmittelfreien MRT-Technik zur Beurteilung der thorakalen Aorta nach AKE könnte eine Verbesserung in der Patientenüberwachung nach AKE bedeuten (*siehe 2.5 und 3*).
- **Analyse des Blutflussmusters:** Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht in einem bislang rein experimentellen Ansatz die drei-dimensionale Analyse des Blutflussmusters in großen Gefäßen (61). Angesichts der vermuteten Interaktion zwischen trans- bzw. post-prothetischem Flussmuster einerseits, und der Effizienz des Bluttransports und der Entwicklung von Aortenpathologien andererseits, verspricht die Anwendung dieser Methode neue Einblicke in die Hämodynamik nach AKE. Zunächst gilt es jedoch zu prüfen, ob diese Technik eine Analyse des Blutflussmusters in der Nähe von Herzklappenprothesen erlaubt (*siehe 2.6 und 3*).

Sämtliche implantierbare Herzklappenprothesen gelten als MRT-sicher und stellen keine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung dar (62). Dennoch hat auch die kardiovaskuläre MRT einige potentielle Limitationen, die in unseren Studien zu berücksichtigen waren:

- **Artefakte durch Fremdmaterial:** Die Gerüste der Herzklappenprothesen beinhalten Fremdmaterial, das zu Suszeptibilitätsartefakten und Signalauslöschungen führen und so die genaue Abbildung der Prothesenöffnungsfläche erschweren kann. Ähnliches gilt für die Drahtcerclagen im Sternum, die potentiell zu Störsignalen im Zielgebiet der Herzklappenprothese führen können.
- **Artefakte durch Herzrhythmusstörungen:** Die Bildakquise erfolgt bei der kardiovaskulären MRT in der Regel über mehrere Herzzyklen und entspricht somit - im Gegensatz zu der darin überlegenen Echokardiographie - keinem Echtzeit-Verfahren. Herzrhythmusstörungen, die eine Variabilität in der Dauer der Herzzyklen verursachen, können daher zu unscharfen Bildrekonstruktionen und ungenauen quantitativen Ergebnissen - z.B. bei der Flussmessung - führen.
- **Artefakte durch Atemexkursionen:** Im Gegensatz zur Echokardiographie, die als Echtzeitverfahren in der Regel ohne Atemanhalten auskommt, erfolgt die Mehrheit der MRT-Untersuchungen während wiederholter kurzer Atempausen. Bei dyspnoeischen Patienten ist diese Methode daher häufig limitiert.

1.3.1 MRT-Scanner

- **1,5 Tesla:** Der überwiegende Teil unserer MRT-Studien erfolgte an Geräten mit einer Hauptmagnetfeldstärke von 1,5 Tesla (Avanto[®] und Espree[®], Siemens, Erlangen). Als Empfangsspulen dienten für die kardiovaskuläre Bildgebung optimierte Matrixanordnungen von Oberflächen-Hochfrequenz-Empfangsspulen. Die Kombination aus 1,5T MRT und diesen so genannten Phased-Array-Spulen ist der gegenwärtige Standard in der Herzbildgebung und generiert zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Bilder mit der für die klinische Routine erforderlichen Robustheit. Als Trigger diente das EKG.

- **7 Tesla:** Überdies führten wir Experimente im Ultrahochfeld-MRT bei 7 Tesla Hauptmagnetfeldstärke durch (Siemens, Erlangen). Diese Feldstärke ist bislang ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten. Das stärkere Magnetfeld verspricht Zugewinne von Signal-zu-Rausch (SNR) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR), die in höhere zeitliche und räumliche Auflösung und schnellere Bildakquise umgesetzt werden können. Die kardiovaskuläre MRT im Ultrahochfeld hat daher das Potential, neue Einblicke in die kardiale Anatomie und Physiologie zu ermöglichen, so dass auch Vorteile bei der Beurteilung von Herzklappenprothesen zu erhoffen sind. Zunächst galt es jedoch, die generelle technische Möglichkeit der kardialen Bildgebung im Ultrahochfeld zu demonstrieren, da die Erhöhung des Hauptmagnetfeldes zahlreiche technische Schwierigkeiten bedingt, z.B. Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes B_0 und nicht-uniforme Muster der Hochfrequenz-Pulse B_1 .

1.3.2 Pulssequenzen

Durch bestimmte Abfolgen von Hochfrequenz-Impulsen lassen sich bei der kardiovaskulären MRT unterschiedliche Gewebekontraste erzielen und verschiedene Bildinformationen hervorheben. Bei unseren Studien setzten wir folgende Pulssequenzen ein:

- Die **steady-state free-precession cine** (SSFP-cine) Akquisition ist die Standard-Sequenz, um bewegte Aufnahmen (*cine*-Bildgebung) des Herzens zu erzeugen. Dabei werden über mehrere Herzzyklen hinweg Daten gesammelt, die am Ende zur Abbildung eines einzigen, „virtuellen“ Herzzyklus zusammengesetzt werden. Diese sog. *bright-blood*-Sequenz kommt ohne Kontrastmittel aus und ist durch einen sehr starken Kontrast zwischen dem hell erscheinenden Blut und den dunkel erscheinenden kardialen Strukturen (Myokard, Klappen) charakterisiert. Sie erzielt in der Routine eine räumliche Auflösung von ca. 1,5 bis 2,0 mm (*in-plane*) bzw. eine zeitliche Auflösung von ca. 30 bis 50 ms. Diese Sequenz wird herangezogen, um die kardiale Funktion und Dimension zu quantifizieren. Außerdem ist sie geeignet, Aorten- und Mitralklappenstenosen zu visualisieren und quantifizieren (33) (63). Bei stark turbulentem und beschleunigtem Fluss kann es jedoch zu Signalauslöschung und Artefaktentstehung kommen. Überdies kann iatrogenes Fremdmaterial (z.B. Koronarstents, Prothesengerüste, Drahtcerclagen) zu signifikanten Suszeptibilitätsartefakten führen. Die Möglichkeit der Beurteilung von Herzklappenprothesen mittels SSFP-cine wurde bislang nicht geprüft und war zunächst fraglich. In unseren Studien verwendeten wir diese Sequenz zur Quantifizierung der kardialen Funktion und zur planimetrischen Bestimmung der KÖF *in-vivo* und *in-vitro*. Die Sequenzparameter waren: Schichtdicke 5 mm, Repetitionszeit 2,9 ms, Echozeit 1,2 ms, Flipwinkel 80°, Field of view 340 x 340 mm², Matrix 256 x 146 mm², Bandbreite 930 Hz/px, 30 Phasen pro RR-Intervall.
- Bei der **steady-state free-precession** (SSFP) Akquisition werden im Gegensatz zur SSFP-cine keine bewegten Bilder, sondern Standbilder erzeugt. Diese Sequenz dient zur raschen Akquisition einer Übersichtsaufnahme des gesamten Thorax in transversaler Schichtführung zu Beginn jeder kardiovaskulären MRT-Untersuchung, um grobe kardiale und extra-kardiale Pathologien zu detektieren. In unseren Studien verwendeten wir diese Sequenz zur Beurteilung der thorakalen Aorta *in-vivo*. Die Sequenzparameter waren: Schichtdicke 7 mm mit 1,8 mm Lücke, im Mittel 21 Schichten, Repetitionszeit 3,6 ms, Echozeit 1,8ms, Flipwinkel 80°, Field of view 400 x400 mm², Matrix 192 x 256 mm², Bandbreite 930 Hz/px.
- Die **3D-MR-Angiographie** (3D-MRA) stellt den Goldstandard zur Beurteilung der thorakalen Aorta dar. Dabei erfolgt die drei-dimensionale Bildakquisition während der Bolusgabe eines MR-Kontrastmittels

(0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA), EKG-getriggert und in einer Atemanhalte. Multiplanare Rekonstruktionen des Volumendatensatzes erlauben bei der Befundung der Bilder die Wahl jeder beliebigen Ebene im Raum. Wir benutzten diese Sequenz als Goldstandard zur Validierung der zuvor beschriebenen SSFP Akquisition zur Beurteilung der thorakalen Aorta. Die Sequenzparameter waren: Schichtdicke 1,8 mm ohne Lücke, 60 Schichten, Repetitionszeit 2,7 ms, Echozeit 1,1 ms, Flipwinkel 25°, Field of view 400 mm x 400 mm², Matrix 307 x 512 mm².

- Die **fast-gradient-echo cine** (FGRE-cine) Akquisition war bis Ende der 1990er Jahre die Standardsequenz zur Erstellung von *cine*-Bildern, ehe sie von SSFP-cine weitgehend abgelöst wurde. FGRE-cine zeichnet sich - unter anderem aufgrund der längeren Echozeit und des geringeren Flipwinkels - durch einen gegenüber SSFP-cine unterlegenen Kontrast zwischen Blut und Gewebe aus, der durch Einstrom von ungesättigtem Blut in die Bildebene zusätzlich negativ beeinflusst wird. Dadurch wird die Abgrenzung des Endokards gegenüber dem Ventrikel-Cavum ebenso negativ beeinflusst wie die Abgrenzung der Klappentaschen gegenüber dem durchströmenden Blut. Dennoch ist auch FGRE-cine geeignet, eine Klappenöffnung zu vermessen, und wird auch heute noch vereinzelt angewandt, da FGRE-cine in einigen Fällen weniger anfällig für Flussartefakte erscheint als SSFP-cine (59) (64) (65). Da FGRE-cine im Vergleich zu SSFP-cine außerdem resistenter gegen B₀-Inhomogenitäten ist und mit weniger Energiedeposition im Körper des Patienten verbunden ist, ist sie gegenwärtig die bevorzugte Sequenz zur Herzbildgebung im Ultrahochfeld bei 7 Tesla (66). In unseren Studien verwendeten wir diese Sequenz zur planimetrischen Bestimmung der KÖF bei 1,5 Tesla in-vivo und in-vitro und zur Quantifizierung der kardialen Funktion in-vivo bei 7 Tesla. Die Sequenzparameter bei 1,5 Tesla waren: Schichtdicke 5 mm, Repetitionszeit 6,5 ms, Echozeit 3,1 ms, Flipwinkel 15°, Field of view 340 x 340 mm², Matrix 192 x 125 mm², Bandbreite 260 Hz/px, 25 Phasen pro RR-Intervall. Die Sequenzparameter bei 7 Tesla waren: Schichtdicke 7 mm oder 4 mm, Repetitionszeit 5,5 ms, Echozeit 2,7 ms, Flipwinkel 35°, Field of view 340 x 340 mm², Matrix 256 x 186 mm², Bandbreite 445 Hz/px, 30 Phasen pro RR-Intervall.
- Bei der **Phasenkontrast** (PC) Akquisition wird zwischen Anregung und Bildaufnahme ein bipolarer Gradient geschaltet, der zu einer Phasenverschiebung der sich bewegenden Spins führt. Auf diese Weise grenzt sich das im Fluss befindliche Blut von dem stationären Gewebe ab. Der Grad der Phasenverschiebung korreliert mit der Geschwindigkeit des Spins. Die PC-Sequenz ist daher geeignet, die Blutflussgeschwindigkeit und darüber das Blutflussvolumen zu quantifizieren. Dazu wird die PC-Messung in einer zwei-dimensionalen Schicht quer zur Blutflussrichtung durchgeführt. In der klinischen Routine findet diese Methode vor allem zur Schweregradbestimmung von Regurgitationsvitien über die Kalkulation der Regurgitationsfraktion Anwendung (67). Die **4D-Phasenkontrast Flussmessung** (4D-Fluss) ist eine moderne Weiterentwicklung der zwei-dimensionalen PC-Sequenz, die eine zeitlich aufgelöste, drei-dimensionale Flussanalyse in einem Volumen, z.B. die thorakale Aorta einschließlich - ermöglicht. Um bei in-vivo-Messungen Artefakte durch Atemexkursionen zu minimieren, erfolgt die Datenakquise nur während definierter Zwerchfellstellungen, die durch die MRT-Sequenz registriert werden. Die Datenverarbeitung mit Hilfe spezialisierter Postprocessing-Software ermöglicht eine zeitlich aufgelöste Visualisierung der Blutflussmuster innerhalb des drei-dimensionalen Volumens. Dieses Verfahren ist bislang auf wissenschaftliche Ansätze beschränkt (61). Wir verwendeten diese Sequenz zur Visualisierung des Blutflussmusters distal von Herzklappenprothesen in einem in-vitro Flussmodell. Die Sequenzparameter waren: Schichtdicke 3 mm, 20 Schichten, Repetitionszeit 41,6 ms, Echozeit 2,7

ms, Flipwinkel 20°, Field of view 127 x 340 mm², Matrix 72 x 192 mm², Bandbreite 455 Hz/px, 19 Phasen pro RR-Intervall.

1.3.3 Postprocessing

Bei der kardiovaskulären MRT entstehen sehr große Datenmengen im DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), die in geeigneter Postprocessing-Software weiterverarbeitet und analysiert werden müssen. Für die Beurteilung von kardialer Funktion und Dimension sowie KÖF verwendeten wir die zertifizierte Software CMR42[®] (Circle Institute, Calgary, Kanada). Für die Beurteilung der thorakalen Aorta in-vivo wurde Syngo[®] (Siemens, Erlangen) benutzt. Für die Analyse der 4D-Flussinformation setzten wir einen Prototyp der 4D-Visualisierungs-Software von Siemens Corporation, Corporate Research (Princeton, USA) ein.

In den folgenden Kapiteln (2.1 bis 2.6) werden unsere Studien zur Untersuchung von Herzklappenprothesen sowohl mittels Echokardiographie als auch mittels MRT in einer Kurzübersicht vorgestellt, ehe sie abschließend (*Kapitel 3*) studien-übergreifend diskutiert werden:

2 Eigene Originalarbeiten

2.1 Komplett supra-annuläre Prothesentechnologie für den Aortenklappenersatz bei kleinem Aortenannulus

Wir führten zahlreiche Studien zur Evaluierung von Herzklappenprothesen mittels Echokardiographie durch (68) (69) (10) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78). Im Folgenden wird auf die maßgebliche Studie eingegangen (79).

Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Günzinger R, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Hemdynamic comparison of bioprotheses for complete supraannular position in patients with small aortic annulus. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45:2054-60 (79)

Hintergrund:

Der AKE mit gerüsthaltigen Bioherzklappenprothesen führt bei Patienten mit kleinem Aortenklappenannulus häufig zu ungünstigen hämodynamischen Ergebnissen und hoher Inzidenz von PPM.

Ziel:

Evaluierung von komplett-supra-annulären Bioprothesen bei Patienten mit kleinem Aortenklappenannulus

Methode:

156 Patienten mit intraoperativ gemessenem Aortenklappenannulus zwischen 18 mm und 23 mm erhielten einen AKE mit einer von drei komplett-supra-annulären Prothesen (Mosaic[®], Perimount Magna[®], Soprano[®]) oder mit einer intra-supra-annulären Prothese (Perimount[®]). Postoperativ wurden Druckgradienten und KÖF mittels TTE ermittelt. Die Ergebnisse wurden auf den Aortenklappenannulus bezogen.

Ergebnisse:

Bei einem Aortenklappenannulus zwischen 21 mm und 23 mm zeigte sich die komplett supra-annuläre Perimount Magna[®] gegenüber den anderen Prothesen hinsichtlich Druckgradienten, KÖF und PPM-Inzidenz überlegen. Trotz des komplett-supra-annulären Designs zeigten Mosaic[®] und Soprano[®] keinen Vorteil gegenüber der Perimount[®] Prothese. Bei einem Aortenklappenannulus zwischen 18 mm und 20 mm zeigten sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Prothesentypen.

Schlussfolgerung:

Das komplett supra-annuläre Design der Perimount Magna[®] führt bei einem Aortenklappenannulus von 21 mm bis 23 mm zu hämodynamischen Vorteilen. Dies gilt jedoch nicht für die komplett supra-annulären Prothesen Soprano[®] und Mosaic[®], und auch nicht für alle Patienten mit sehr kleinem Aortenklappenannulus von 18 mm bis 20 mm.

Bedeutung der Studie:

Diese Studie zeigte, dass i) gerade Patienten mit sehr kleinem Aortenklappenannulus nicht von dem neuen Prothesenkonzept profitierten, ii) nicht alle Fabrikate mit komplett supra-annulärem Prothesendesign denselben erwünschten Effekt zeigten, und überdies, dass iii) die TTE zur Bestimmung der Prothesenöffnungsfläche Limitationen aufwies. Sie stellt somit eine der Grundlagen dar für die Entwicklung der kardiovaskulären MRT als alternatives Untersuchungsverfahren von Herzklappenprothesen.

2.2 Einfluss des Aortenklappenersatz auf die Dimensionen der Aorta ascendens

Botzenhardt F, Hoffmann E, Kemkes BM, Gansera B. Determinants of ascending aortic dimensions and clinical outcome after aortic valve replacement with a stented bioprosthesis. *Journal of Heart Valve Disease* 2007; 16:19-26 (80)

Hintergrund:

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine gering erweiterte Aorta ascendens zum Zeitpunkt eines AKE ersetzt werden soll, da die Entwicklung der Dimensionen der Aorta nach dem Entfernen des zur Operation führenden Aortenklappenvitiums unbekannt ist.

Ziel:

Analyse der Dimensionen der Aorta ascendens im Verlauf nach AKE und Identifikation von Einflussfaktoren auf die Aorta ascendens.

Methode:

Bei 100 Patienten nach AKE mit einer biologischen Aortenklappenprothese wurden einmal jährlich die Dimensionen der Aorta ascendens mittels TTE bestimmt und Komplikationen dokumentiert. Der mittlere Follow-up betrug 4,8 Jahre (0,1 bis 8,8 Jahre), die Gesamtbeobachtungszeit umfasste 483,4 Patientenjahre. Kein Patient hatte eine bikuspidale Aortenklappe, eine eigenständige Aortenwunderkrankung, eine operationspflichtige Aortenektasie oder erhielt einen Ascendens-Ersatz.

Ergebnisse:

Die Wachstumsrate der Aorta ascendens nach AKE war umso geringer, je weiter die Aorta vor der Operation war ($r=-0,47$). Bei den Patienten mit milder Aortenektasie zum Zeitpunkt des AKE (Prävalenz 10,2 %; im Mittel $42,5 \pm 2,6$ mm) kam es nach AKE zu einer Rückbildung der Aortenweite ($-1,9 \pm 2,0$ mm/Jahr). Eine Protheseninsuffizienz führte zu einer Zunahme der Aortendiameter. Eine gesteigerte Wachstumsrate der Aorta ascendens ($>3,6$ mm/Jahr) war mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ($p<0,001$).

Schlussfolgerung:

Bei AKE und milder Aortenektasie kann auf den begleitenden Ersatz der Aorta ascendens verzichtet werden, da die Aortenweite nach Entfernen der erkrankten Aortenklappe nicht zunimmt. Die Wachstumsrate der Aorta hat prognostische Relevanz, so dass exaktes Monitoring der Aortendiameter nach AKE erforderlich ist.

Bedeutung der Studie:

Diese Studie unterstrich die Bedeutung der akkuraten Bestimmung der Dimensionen der thorakalen Aorta sowohl vor AKE als auch im postoperativen Follow-up und betonte, dass der AKE nicht nur Veränderungen der Aortenklappe selbst, sondern der Einheit aus Klappe und angrenzendem Gefäß mit sich führt. Die praktische Durchführung der echokardiographischen Messungen offenbarte darüber hinaus, dass die Einsicht auf die thorakale Aorta häufig sehr begrenzt ist, und die Genauigkeit der Messungen darunter potentiell leidet. Diese Studie stellt somit die Grundlage dafür dar, Prothese und Gefäß als Einheit zu betrachten, und mit der kardiovaskulären MRT eine Methode zu entwickeln, die das Potential hat, sowohl Prothese als auch Gefäß adäquat zu beurteilen.

2.3 Beurteilung von Herzklappenprothesen in Aortenposition mittels kardiovaskulärer MRT

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Bohl S, Buschmann EE, Abdel-Aty H, Dietz R, Schulz-Menger J. Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprotheses. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2009; 2:397-404 (81)

Hintergrund:

Die KÖF ist ein entscheidender Parameter zur Beurteilung der Funktion von Bioherzklappenprothesen in Aortenposition. Die Bestimmung erfolgt überwiegend mittels TTE und TEE. Beide Methoden weisen jedoch Limitationen auf.

Ziel:

Evaluierung der kardiovaskulären MRT zur Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen in Aortenposition.

Methode:

Bei 65 Patienten mit Herzklappenbioprothese in Aortenposition (43 gerüsthaltig, 22 gerüstlos) wurde die KÖF mittels MRT-Planimetrie (SSFP-cine Akquisition, 1,5 Tesla) bestimmt. Diese wurde bei allen mit der TTE-Kontinuitätsgleichung, und bei 31 mit der TEE-Planimetrie verglichen. Die MRT-Planimetrie wurde von einem Untersucher zweimal, und von einem zweiten Untersucher einmal durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Bildqualität der MRT-Planimetrie-Schichten war sehr gut in 80,0%, eingeschränkt in 15,4 % und nicht-diagnostisch in 4,6 %. Die MRT-KÖF stimmte gut mit der TTE-KÖF und der TEE-KÖF überein ($r=0,82$; $r=0,92$). Die Übereinstimmung zwischen MRT und TEE war besser als die zwischen TTE und TEE. Die Inter- und Intra-Untersucherabhängigkeit war gering ($11,5 \pm 7,8$ %; $6,7 \pm 5,4$ %).

Schlussfolgerung:

Die Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen in Aortenposition mittels kardiovaskulärer MRT ist technisch machbar. Sie führt zu KÖF-Ergebnissen mit guter Übereinstimmung mit der Echokardiographie und niedriger Untersucherabhängigkeit. Die MRT-Planimetrie ist der TTE-Kontinuitätsgleichung überlegen.

Bedeutung der Studie:

Mit dieser Studie konnten wir als erste in einem systematischen Ansatz zeigen, dass die kardiovaskuläre MRT die Quantifizierung der Öffnungsfläche von biologischen Aortenklappenprothesen mit sehr hoher Genauigkeit zulässt, und dass Prothesenstents und Sternalcerclagen keine relevanten Störfaktoren darstellen. Mit dieser Studie wird die klinische und wissenschaftliche Anwendung der kardiovaskulären MRT um eine weitere Indikation erweitert.

2.4 Beurteilung von Herzklappenprothesen in Mitralposition mittels kardiovaskulärer MRT

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Schulz-Menger J. Assessment of mitral bioprosthesis using cardiovascular magnetic resonance imaging. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010; 12:36 (82)

Hintergrund:

Die KÖF ist ein entscheidender Parameter zur Beurteilung der Funktion von Bioherzklappenprothesen in Mitralposition. Die Bestimmung erfolgt überwiegend mittels TTE, weist jedoch Limitationen auf. Die kardiovaskuläre MRT konnte zur KÖF-Bestimmung von Aortenklappenprothesen als akkurate Alternative eingeführt werden (*siehe* 2.3). Angesichts häufig koinzidenter Arrhythmien und deutlichen Exkursionen des Mitralklappenannulus während des Herzzyklus ist es jedoch unklar, ob diese Methode auch für die Mitralposition geeignet ist.

Ziel:

Evaluierung der kardiovaskulären MRT zur Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen in Mitralposition.

Methode:

Bei 18 Patienten mit Herzklappenbioprothese in Mitralposition wurde die KÖF mittels MRT-Planimetrie (SSFP-cine Akquisition, 1,5 Tesla) bestimmt. 6 Patienten hatten Sinusrhythmus, 11 Vorhofflimmern und 1 hatte ventrikuläre Extrasystolen. Die MRT-KÖF wurde mit der TTE-KÖF, die über die Druckhalbzeit-Methode berechnet wurde, verglichen. Die MRT-Planimetrie wurde von einem Untersucher zweimal, und von einem zweiten Untersucher einmal durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Bildqualität der MRT-Planimetrie-Schichten war sehr gut bei n=10, gering eingeschränkt bei n=6 und deutlich eingeschränkt bei n=2. Die MRT-KÖF stimmte gut mit der TTE-KÖF überein ($r=0,94$). Die Inter- und Intra-Untersucherabhängigkeit war gering ($7,9 \pm 5,2\%$; $4,5\% \pm 2,9\%$).

Schlussfolgerung:

Die Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen in Mitralposition mittels kardiovaskulärer MRT ist technisch machbar. Sie führt zu KÖF-Ergebnissen mit guter Übereinstimmung mit der TTE und niedriger Untersucherabhängigkeit.

Bedeutung der Studie:

Mit dieser Studie konnten wir als erste zeigen, dass die kardiovaskuläre MRT die Quantifizierung der Öffnungsfläche von biologischen Herzklappenprothesen auch in Mitralposition mit sehr hoher Genauigkeit zulässt, und dass Herzrhythmusstörungen und die Exkursionen des Mitralklappenrings keine relevanten Störfaktoren darstellen. Mit dieser Studie wird die klinische und wissenschaftliche Anwendung der kardiovaskulären MRT um eine weitere Indikation erweitert.

2.5 Beurteilung der thorakalen Aorta nach Aortenklappenersatz mittels kardiovaskulärer MRT

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J. Aortic dilatation in patients with prosthetic aortic valve: Comparison of MRI and echocardiography. *Journal of Heart Valve Disease* 2010; 19:349-356 (83)

Hintergrund:

Patienten mit AKE haben ein erhöhtes Risiko für eine Aortendissektion, das mit Zunahme des Aortendiameters wächst. Akkurates Monitoring der Aortengeometrie nach AKE ist daher wichtig. Dieses wird überwiegend mittels TTE vollzogen, die jedoch häufig nur den proximalen Anteil der Aortenwurzel beurteilen kann.

Ziel:

Validierung einer kontrastmittel-freien MRT-Technik zur raschen Beurteilung der thorakalen Aorta nach AKE.

Methode:

Im ersten Schritt verglichen wir die kontrastmittel-freie MRT-Technik zur raschen Beurteilung der thorakalen Aorta (2D-SSFP) bei 30 Patienten mit Erkrankungen der Aorta und der Aortenklappe mit der kontrastmittel-verstärkten, dreidimensionalen MR-Angiographie (3D-MRA) als Goldstandard. Mit der so validierten Methode bestimmten wir anschließend bei 65 Patienten mit biologischer Herzklappenprothese in Aortenposition die Diameter der Aorta ascendens und verglichen die Ergebnisse mit der TTE. Die 2D-SSFP-Messungen wurden von einem Untersucher zweimal, und von einem zweiten Untersucher einmal durchgeführt.

Ergebnisse:

Die Diameter der Aorta stimmten sehr gut überein zwischen der kontrastmittel-freien 2D-SSFP-Technik und der kontrastmittel-verstärkten 3D-MRA ($r=0,99$). Bei den Patienten nach AKE lieferte die 2D-SSFP-Technik in 100% diagnostische Bildqualität (TTE: 93,4%) und entdeckte bei 38,5% (TTE: 11,5%) eine Dilatation der Aorta ascendens über $2,1\text{cm}^2$. Die Inter- und Intra-Untersucherabhängigkeit bei der Beurteilung der Aorta ascendens mittels 2D-SSFP war gering ($4,3\% \pm 3,7\%$; $2,1\% \pm 1,9\%$).

Schlussfolgerung:

Die Abbildung des Thorax mittels 2D-SSFP erlaubt die schnelle, akkurate und robuste Beurteilung der thorakalen Aorta. Bei Patienten nach AKE identifiziert sie eine hohe Prävalenz von Aortendilatation, die mittels TTE deutlich unterschätzt wird.

Bedeutung der Studie:

Wie schon die Studie in *Kapitel 2.2*, so unterstreicht auch diese Studie die große Bedeutung der akkuraten Überwachung der Aortendiameter nach AKE. Des Weiteren bestätigt sie die in der vorgenannten Studie entstandenen Zweifel an der Genauigkeit der TTE zur Beurteilung der Aortendiameter. Diese Studie hebt erneut den Ansatz hervor, Prothese und Gefäß als Einheit zu betrachten, und unterstreicht das Potential der kardiovaskulären MRT, die Aorta adäquat beurteilen zu können. In Zusammenschau mit den vorgenannten Studien zur Prothesenöffnungsflächenquantifizierung (*2.3 und 2.4*) eignet sich die kardiovaskuläre MRT somit zur umfassenden Evaluierung der Morphologie und Funktion von Prothese und Gefäß.

2.6 In-vitro-Beurteilung von Herzklappenprothesen mittels kardiovaskulärer MRT

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Greiser A, Schulz-Menger J. In-vitro assessment of heart valve bioprotheses by cardiovascular magnetic resonance: Four-dimensional mapping of flow patterns and orifice area planimetry. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011; 40:735-742 (84)

Hintergrund:

Weiterentwicklungen der Technologie von Herzklappenprothesen erfordern eine detaillierte Analyse der Prothesenfunktion. Moderne Techniken der kardiovaskulären MRT haben das Potential, hier neue Erkenntnisse zu liefern. Diese Hypothese soll durch in-vitro Experimente geprüft werden.

Ziel:

In-vitro Bestimmung der KÖF und des periprothetischen Flussmusters von Bioherzklappenprothesen mittels kardiovaskulärer MRT.

Methode:

In einem selbst konstruierten, MRT-kompatiblen Flussmodell, bestehend aus einer Pumpe mit pulsatilem Fluss, einem Rohrsystem gefüllt mit Glycerin und Wasser, und einer Prothesenhalterung in der Form einer Aortenwurzel, wurden zehn verschiedene Bioherzklappen bei 1,5 Tesla untersucht. Die KÖF wurde planimetriert und mit echokardiographischen Ergebnissen verglichen. Das transprothetische Flussmuster wurde mittels zeitlich-aufgelöstem, drei-direktionalem Phasenkontrast-Fluss-Mapping analysiert.

Ergebnisse:

Die Visualisierung der KÖF und des transprothetischen Flussmusters war bei allen Prothesen möglich. Die KÖF stimmte gut mit echokardiographischen Ergebnissen überein ($r=0,79$; mittlere Differenz $0,06 \pm 0,16\text{cm}^2$). Turbulenter Fluss mit Wirbelbildung war sowohl nahe der Prothese, als auch auf Höhe der "Aorta ascendens" zu erkennen. Größere Prothesen waren mit niedrigerer Flussgeschwindigkeit assoziiert, jedoch nicht zwangsläufig mit weniger Turbulenzen.

Schlussfolgerung:

Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht die detaillierte Analyse der transvalvulären Flussdynamik von Bioherzklappen und liefert valide Referenzwerte der Prothesenöffnungsfläche. Das Modell ist geeignet, verschiedene Prothesen unter standardisierten Bedingungen zu vergleichen und hämodynamische Informationen zur Optimierung der Prothesentechnologie beizutragen.

Bedeutung der Studie:

Zum einen gelang es erstmals, MRT-spezifische Referenzwerte der Öffnungsflächen verschiedener Prothesentypen zu definieren. Diese Informationen sind komplementär zu den vorgenannten in-vivo Anwendungen (2.3 und 2.4), da der Vergleich des individuellen in-vivo Ergebnisses mit dem Referenzwert wichtig ist bei der Unterscheidung von Normalfunktion und Dysfunktion einer Prothese. Zum anderen brachte die Studie erstmals den Nachweis, dass eine dreidimensionale Flussmusteranalyse distal von Herzklappenprothesen machbar ist. Die Erkenntnisse liefern wichtige Einblicke in die hämodynamischen Auswirkung von Prothesen und können einen Zusammenhang zwischen dem Blutflussmuster und dem Entstehen von Aortenaneurysmata nach AKE erklären.

2.7 Potential der kardiovaskulären Ultrahochfeld-MRT

Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Frauenrath T, Prothmann M, Dieringer M, Hezel F, Renz W, Kretschel K, Niendorf T, Schulz-Menger J. Cardiac chamber quantification using magnetic resonance imaging at 7 Tesla - a pilot study. European Radiology 2010; 20:2844-52 (66)

Hintergrund:

Die kardiovaskuläre MRT im Ultrahochfeld bei 7 Tesla verspricht Zugewinne hinsichtlich zeitlicher und räumlicher Auflösung. Die Erhöhung des Magnetfeldes führt jedoch komplexe technische Herausforderungen mit sich, so dass derzeit die Möglichkeit der Herzbildgebung mittels Ultrahochfeld-MRT unklar ist.

Ziel:

Etablierung der cine-Bildgebung bei 7 Tesla zur Quantifizierung der linksventrikulären Volumina und Funktion.

Methode:

In einem 7 Tesla MRT-System bildeten wir unter Verwendung einer eigens konstruierten Sende- und Empfangsspule und akustischem Trigger das Herz von 9 Probanden mittels FGRE-cine Akquisitionen ab (Schichtdicke 7mm und 4mm). Zum Vergleich unterzogen sich alle Probanden SSFP-cine Akquisitionen bei 1,5 Tesla als gegenwärtigem Goldstandard, und FGRE-cine Akquisitionen bei 1,5 Tesla (Schichtdicke 7mm).

Ergebnisse:

Mit dem beschriebenen Aufbau war eine robuste Cine-Bildgebung des Herzens bei 7 Tesla möglich. SNR und CNR von FGRE-cine bei 7 Tesla waren deutlich besser als FGRE-cine bei 1,5 Tesla, und beinahe im Bereich des Goldstandards SSFP-cine. Trotz einer Schichtdicke von nur 4 mm erzielten die FGRE-cine bei 7 Tesla noch ausreichend hohes SNR und CNR. Bildqualität und Artefakhäufigkeit der FGRE-cine bei 7 Tesla mit 4 mm Schichtdicke waren ähnlich gut wie von SSFP-cine bei 1,5 Tesla. Linksventrikuläre Volumina, Masse und EF stimmten gut überein zwischen FGRE-cine bei 7 Tesla und SSFP-cine bei 1,5 Tesla.

Schlussfolgerung:

Diese Pilotstudie zeigte erstmals, dass kardiale FGRE-cine Bildgebung bei 7 Tesla möglich ist, und die quantifizierten linksventrikulären Parameter eng mit dem Goldstandard SSFP-cine bei 1,5 Tesla übereinstimmen. Die morphologische Detailerkennung der FGRE-cine bei 7 Tesla mit 4 mm Schichtdicke deutet das Potential der Ultrahochfeld-MRT für die kardiovaskuläre Bildgebung an.

Bedeutung der Studie:

Als erste Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass cine-Bildgebung bei 7 Tesla mit ähnlicher Genauigkeit wie der gegenwärtige Goldstandard, SSFP bei 1.5 Tesla, möglich ist, und dass bei 7 Tesla auch eine höhere räumliche Auflösung ausreichend Signal liefert. Diese Erkenntnisse stellen den ersten Schritt zur Anwendung von Ultrahochfeld-MRT bei bestimmten kardiovaskulären Fragestellungen dar. Übertragen auf Herzklappenprothesen, erscheint es machbar, die Prothesenmorphologie hochaufgelöst abzubilden, und die Funktion zeitlich hoch-aufgelöst zu analysieren. Diese Untersuchungen sind Inhalt zukünftiger Studien.

3 Diskussion

Der AKE stellt derzeit die einzige Therapie bei schweren symptomatischen Erkrankungen der Aortenklappe dar. Für das frühe Überleben der Patienten sind neben der Komorbidität vor allem das Operationsverfahren und der sinnvolle Einsatz moderner Medizintechnik entscheidend, während der Einfluss von Prothesentyp und prothesenbedingter Hämodynamik zu diesem Zeitpunkt eher vernachlässigbar sind. Anders verhält es sich jedoch im längerfristigen Verlauf: Hier trägt die Prothesenfunktion entscheidend dazu bei, ob sich die kardiale Funktion und Struktur erholen, die Belastbarkeit des Patienten zunimmt und ein Überlebensvorteil gegenüber einem konservativen Vorgehen einstellt.

Der korrekten und detaillierten Charakterisierung der Funktion von Herzklappenprothesen und ihren kardiovaskulären Auswirkungen kommt daher sehr große Bedeutung zu, einerseits um den individuellen Patienten optimal zu führen, andererseits um die Prothesentechnologie zu verbessern.

Die hier zusammengefassten Studien zeigen in beiderlei Hinsicht wichtige neue Erkenntnisse: Zum einen lieferten sie erstmalig Ergebnisse über die Funktion und den Nutzen einer zum Zeitpunkt der Studien gänzlich neuen Generation von Bioherzklappenprothesen. Zum anderen etablierten sie mit der kardiovaskulären MRT erfolgreich ein Verfahren, das Vorteile in der Genauigkeit der Funktionsanalyse von Bioherzklappenprothesen und der Beurteilung der thorakalen Aorta gegenüber der TTE zeigte, darüber hinaus neue, mit keiner anderen Methode zugängliche Informationen über das prothesennahe Blutflussmuster bereit stellen konnte, sowie mit der Ultrahochfeldtechnik weiteres Potential für neue Einblicke verspricht.

Die Generation von Bioherzklappen für den AKE, die eine komplett supra-annuläre Implantation erlaubt, wird inzwischen von allen führenden Herzklappenprothesen-Herstellern angeboten und findet breiten Einsatz in den Kliniken. In zahlreichen Studien konnten günstige Ergebnisse hinsichtlich Druckgradienten, KÖF und Inzidenz von PPM gezeigt werden. Gleichzeitig waren weder operative Mortalität noch das Auftreten von prothesenassoziierten Komplikationen angestiegen, verglichen mit den intra-supra-annulären Vorgängermodellen (85). Zu diesem allgemeinen Schluss kamen auch unsere Studien, die zur Zertifizierung, Markteinführung und Verbreitung der komplett supra-annulären Prothesen beitrugen (10) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79).

Darüber hinaus warfen unsere Studien jedoch entscheidende neue Fragen auf: Gerade die Patienten mit dem höchsten Risiko für das Auftreten von PPM, nämlich die mit kleinem Aortenklappenannulus, der lediglich die Implantation einer kleinen Prothese erlaubt, profitierten nicht von der neuen Prothesengeneration mit komplett supra-annulärer Implantationstechnik hinsichtlich des Auftretens von PPM (79). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass für dieses Kollektiv alternative Strategien gewählt werden müssen. Die häufig zitierten Optionen - Aortenwurzelersatz mit einer gerüstlosen Prothese oder Erweiterungsplastik der Aortenwurzel und Implantation einer größeren Prothese - können jedoch angesichts der höheren Komplexität des Eingriffs mit erhöhten operativen Komplikationsraten verbunden sein bzw. sind hinsichtlich ihres Effektes auf die Hämodynamik nicht abschließend beurteilt (86) (87) (88) (89). Daher besteht die dringende Notwendigkeit, die Prothesentechnologie weiterzuentwickeln, um hämodynamisch günstigeres Design zu erzielen, und gleichzeitig die robuste Implantationstechnik von gerüsthaltigen Prothesen beizubehalten. Grundlage dieser Weiterentwicklung ist jedoch eine detaillierte Analyse der Stärken und

Schwächen der gegenwärtig verfügbaren Systeme mit robusten Methoden. Zwar liefert die TTE wichtige Informationen wie Druckgradienten und KÖF. Unsere Studien stellten jedoch die Robustheit der KÖF-Bestimmung mittels TTE in Frage. Obwohl die TTE-Daten von sehr erfahrenen Sonographen mit modernen Geräten bei kreislauf-stabilen Patienten erhoben wurden und sämtliche Prothesen neu und gänzlich ohne strukturelle Prothesendegeneration, -thrombosierung oder Pannus-Einwuchs waren, fiel dennoch die große Standard-Abweichung der KÖF-Ergebnisse pro Prothesentyp und -größe auf. Dies konnte in einigen Studien, in denen wir die Gruppen nach Aortenannulus-Diameter und nicht nach Prothesenlabel bildeten, teilweise dadurch bedingt sein, dass in jeder Gruppe verschiedene Prothesengrößen zusammengefasst waren. Zum anderen deutete diese Variabilität der KÖF-Ergebnisse jedoch auf methodische Ungenauigkeiten in der Bestimmung der KÖF mittels TTE hin. Für letztere Annahme sprach, dass wir auch in den Studien, in denen wir die KÖF nach dem Prothesenlabel gruppierten, ebenso hohe Standardabweichungen feststellten (80), sowie die Erkenntnis, dass auch die durch die Amerikanische Fachgesellschaft für Echokardiographie publizierten KÖF-Referenzwerte sehr hohe Standardabweichungen aufwiesen (29).

Des Weiteren erlaubten die Ergebnisse der TTE nicht, die Ursachen für hämodynamische Unterschiede zwischen verschiedenen Prothesentypen zu klären. Unsere Studien stellten fest, dass die komplett supra-annuläre Implantation nicht bei allen Prothesenfabrikaten im selben Ausmaß zu den gewünschten positiven Effekten hinsichtlich Druckgradienten, KÖF und PPM führten. Hierfür scheinen Parameter jenseits der KÖF verantwortlich zu sein - wie z.B. das Profil des Prothesengerüsts und dadurch bedingte Variationen des angrenzenden Blutflussmusters.

Das prothesenbedingte Blutflussmuster ist möglicherweise auch mit verantwortlich für Veränderungen der Weite der Aorta ascendens nach AKE. Einerseits kommt es in unseren wie auch vergleichbaren anderen Studien bei einem Teil der Patienten zu einer Abnahme der Aortenweite nach AKE (80) (90) (91). Für diese Konstellation ist anzunehmen, dass das prothesenbedingte Blutflussmuster für die Aorta ascendens günstiger war als das vor der Operation herrschende Blutflussmuster infolge Aortenklappenstenose oder -insuffizienz. Dennoch gab es einen anderen Teil von Patienten, bei denen es nach AKE zu einer Zunahme der Aortenweite kam, sogar mit ungünstiger Auswirkung auf die Prognose. Hier schien sich das prothesenbedingte Blutflussmuster - sicherlich im Zusammenwirken mit anderen Faktoren wie Gefäßwandmorphologie - negativ ausgewirkt zu haben. Dies waren jedoch nur Annahmen, und die Aortenweite wurde als Surrogatparameter für das Blutflussmuster interpretiert. Dabei wurde die Aortenweite mittels TTE bestimmt. Dies ist zwar prinzipiell möglich, jedoch häufig auf die proximalen Aortenanteile begrenzt. Dagegen befindet sich die maximale Weite der Aorta ascendens häufig auf Höhe der Pulmonalisbifurkation - meist zu kranial, um durch die TTE erkannt werden zu können (89).

Diese Erkenntnisse und Überlegungen weckten den Bedarf nach einer alternativen Methode, die die TTE an Genauigkeit in der Bestimmung der KÖF und in der Beurteilung der thorakalen Aorta übertrifft, die darüber hinaus neue Einblicke in das periprothetische Blutflussmuster verspricht, und Potential für weiterführende Detailanalysen beinhaltet. In der detaillierten Charakterisierung der Funktion von Herzklappenprothesen und ihrer kardiovaskulären Auswirkungen liegt die Chance, neue Konzepte der Prothesentechnologie zu entwickeln, deren Nutzen zu testen, sowie Patienten individueller und besser zu behandeln.

Welche Methoden kommen dafür in Frage? Die akkurate Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen ist grundsätzlich auch mittels TEE möglich. Die einheitliche Definition der korrekten KÖF-Ebene ist jedoch häufig schwierig - wenn auch in Zukunft drei-dimensionale Techniken helfen können (92) (93). Außerdem vermag die TEE nicht die Beurteilung der kompletten thorakalen Aorta, und wie die TTE kann sie das Blutflussmuster nicht analysieren. Darüber hinaus wird ihre Anwendung durch ihre Semi-Invasivität limitiert. Die Herzkatheteruntersuchung liefert zwar eine Angiographie der thorakalen Aorta. Sie scheidet jedoch angesichts ihres invasiven Charakters für unsere Absichten aus. Des Weiteren ist die KÖF-Quantifizierung mittels Herzkatheter angesichts der Gefahr der Prothesendestruktion durch die Katheterspitze während der Prothesenpassage ungeeignet, Blutflussmusteranalysen sind unmöglich, und Kontrastmittel- sowie Strahlenbelastung stellen weitere Nachteile dar. Die Computer-Tomographie wiederum erlaubt zwar sowohl die dreidimensionale Abbildung der gesamten thorakalen Aorta als auch die akkurate Bestimmung der KÖF von Herzklappenprothesen (94) (95). Sie kann jedoch keine Blutflussmuster analysieren, und setzt den Patienten einer relevanten Menge ionisierender Strahlung und Kontrastmittel aus, so dass diese Methode gerade für Verlaufsuntersuchungen ungeeignet ist. Vielmehr schien die kardiovaskuläre MRT unserem Anforderungsprofil am ehesten zu entsprechen: Sie ist nicht-invasiv, kontrastmittelfrei, strahlungsfrei, drei-dimensional und robust.

Aus vorausgegangenen Studien - auch unserer Arbeitsgruppe - war bekannt, dass die kardiovaskuläre MRT die KÖF von Aortenklappenstenosen mit guter Übereinstimmung zu Echokardiographie und Herzkatheter quantifizieren kann (33) (59). Diesen Ansatz übertrugen wir auf Bioherzklappenprothesen in Aortenposition. Als erste Arbeitsgruppe weltweit konnten wir systematisch zeigen, dass die kardiovaskuläre MRT mit SSFP-cine Akquisition in der Lage ist, Bioprothesen verschiedener Fabrikate und Größen mit sehr guter Qualität abzubilden. Die mittels MRT quantifizierte KÖF zeigte eine geringe Untersucherabhängigkeit und korrelierte eng mit den Ergebnissen aus TEE und TTE. Dabei war die MRT akkurater als die TTE (81). Diese Erkenntnis halten wir für sehr bedeutsam. Denn, die KÖF ist der alleinige Parameter, der zwischen Prothesen-Normalfunktion, Stenosierung oder PPM differenzieren kann. Ihre Fehlbestimmung beeinflusst direkt das Patienten-Management, und kann über den Eingang in Referenzwerte zu diagnostischen Unsicherheiten führen. Der von uns erbrachte Nachweis der Überlegenheit der kardiovaskulären MRT sollte dazu veranlassen, a) in Studien über Herzklappenprothesen die kardiovaskuläre MRT zur Bestimmung der KÖF zu verwenden - dies könnte auch zu einer Reduktion der Größe des notwendigen Studienkollektivs führen (50) - und b) bei Patienten mit unklaren TTE-Befunden die kardiovaskuläre MRT als Ergänzung einzusetzen.

Dieses Vorgehen kann nach unseren Studien ebenso für Bioherzklappenprothesen in Mitralposition empfohlen werden (82). Für diese Position bestand ebenfalls Bedarf an neuen Diagnoseverfahren. Denn die Kontinuitätsgleichung ist durch häufig begleitende Arrhythmien und die häufige Kombination mehrerer Klappeninsuffizienzen erschwert, und die direkte Planimetrie ist sowohl mittels TTE als auch mittels TEE nur sehr eingeschränkt durchführbar. Außerdem ist das Problem des PPM auch in der Mitralposition relevant (96), so dass eine akkurate KÖF-Quantifizierung erforderlich ist. In unserer Studie konnten wir für die kardiovaskuläre MRT eine hohe Genauigkeit in der KÖF-Bestimmung sowie eine niedrige Untersucherabhängigkeit demonstrieren - trotz häufiger Arrhythmien mit der Gefahr von Artefakten der EKG-getriggerten cine-Bildgebung, und trotz deutlicher Exkursionen des Mitralklappenannulus während jedes Herzzyklus.

In der klinischen Routine werden die Ergebnisse der KÖF-Bestimmung mittels TTE meist mit TTE-Referenzwerten aus der Literatur verglichen, um festzustellen, ob die untersuchte Prothese eine normale oder abnormale Funktion aufweist (30). Diese Referenzwerte weisen jedoch eine sehr große Varianz für jeden Prothesentyp auf, wie bereits einleitend erörtert, die zu Unsicherheiten führen kann und die die Übertragung auf die kardiovaskuläre MRT einschränkt. Daher müssen MRT-spezifische KÖF-Referenzwerte ermittelt werden - was in-vivo für alle Prothesentypen und -größen mehrere Jahre dauern dürfte. Darüber hinaus hat die in-vivo-Definition von Normwerten den Nachteil, dass sie neben den üblichen methodischen Messungenauigkeiten noch (patho-)physiologischen Einflussfaktoren wie Schlagvolumen und Prothesendegeneration unterliegt. Aus diesem Grund strebten wir nach der in-vitro-Definition von MRT-KÖF-Referenzwerten. Wir konstruierten ein Modell, mit dem wir mit der identischen Methodik wie in-vivo, jedoch mit dem Vorteil der Standardisierung der Untersuchungsbedingungen, KÖF-Normwerte für zehn verschiedene Prothesen definieren konnten. Es wäre sehr wünschenswert, wenn die Hersteller von Herzklappenprothesen für all ihre Produkte und Größen derartige Messungen vornehmen würden, um die klinische Anwendung der kardiovaskulären MRT zur Bestimmung der KÖF von Bioherzklappenprothesen zu fördern - die Machbarkeit haben wir bewiesen (84).

Zwar ist die KÖF ein überaus wichtiger Parameter in der Funktionsbeschreibung einer biologischen Herzklappenprothese. Um die Funktion einer Prothese jedoch ganzheitlich zu analysieren, ist ein umfassenderer Ansatz erforderlich - den uns die kardiovaskuläre MRT gewähren kann. Die Aorta ascendens ist direkt dem prothesenbedingten Blutflussmuster einer Herzklappenprothese ausgesetzt - Interaktionen sind daher anzunehmen. Wir konnten zeigen, dass die MRT bei mehr als einem Drittel aller Patienten mit biologischem AKE ein Aneurysma der Aorta ascendens aufdeckt (83). Diese Prävalenz war bislang unbekannt, da überwiegend TTE als Screening-Methode Einsatz fand. In unserem Kollektiv hätte jedoch die TTE bei zwei von drei Patienten das Aortenaneurysma übersehen - ein Nachteil mit möglicherweise deletären Folgen, sind doch ein Aortenaneurysma bzw. eine erhöhte Wachstumsrate der Aorta ascendens mit erhöhtem Risiko einer Aortendissektion verbunden (80) (28). Die von uns validierte MRT-Methode (SSFP Akquisition) kommt ohne Kontrastmittel aus und dauert nur wenige Sekunden. Sie ist daher als Screeningverfahren einsetzbar. Basierend auf unseren Ergebnissen empfehlen wir ihre Anwendung gezielt bei all den Patienten mit AKE, a) bei denen die TTE die Aorta ascendens nicht ausreichend beurteilen kann, und b) die sich aus einem anderen Grund einer kardiovaskulären MRT unterziehen.

Die Entwicklung eines Aortenaneurysmas oder einer Aortendissektion nach einem AKE ist sicherlich multifaktoriell bedingt. So haben z.B. Patienten mit operationswürdiger Aortenstenose bei bikuspidaler Aortenklappe oder operationswürdiger Aortenklappeninsuffizienz bei Marfan-Syndrom häufig abnormale Struktureigenschaften der Aortenwand, die unabhängig von dem AKE zu Pathologien der Aorta ascendens prädisponieren (39) (97) (98). Man nimmt jedoch an, dass das Blutflussmuster in der Aorta ascendens ein wichtiger - zusätzlicher - Einflussfaktor für die Entwicklung von Aortenpathologien ist (99). Die kardiovaskuläre MRT erlaubt seit kurzem unter Anwendung von komplexen Sequenz- und Postprocessing-Techniken (4D-Fluss) die Visualisierung des Blutflusses in großen Gefäßen. Damit ließen sich abnormale Turbulenzen und Wirbelbildungen z.B. bei Aortenklappensklerose, bikuspidaler Aortenklappe sowie nach Rekonstruktion der Aorta nachweisen (100) (101) (102). Für Bioherzklappenprothesen wurden derartige Analysen bislang nicht durchgeführt. Einblicke in das Blutflussmuster distal einer Herzklappenprothese könnten jedoch die von uns beobachtete Koinzidenz von AKE und Aortenaneurysma näher beleuchten. Um

die Machbarkeit dieser Methode trotz Anwesenheit von Fremdmaterial zu testen, wendeten wir die 4D-Fluss Akquisition bei zehn verschiedenen Bioherzklappen in unserem in-vitro-Flussmodell an (84). Wir konnten beweisen, dass die 4D-Fluss Akquisition die Visualisierung des Flussmusters distal aller Herzklappenprothesen ermöglicht. Wir erkannten, dass turbulentes Flussmuster sowohl nahe der Prothesentaschen als auch einige cm distal entstand, und die Wirbelbildung nicht nur zirkumferentiell, sondern auch lokalisiert auftrat. Diese Verteilung könnte erklären, warum Aortenaneurysmata häufig asymmetrisch und etwa auf Höhe der Mitte der Aorta ascendens entstehen. Darüber hinaus fiel auf, dass größere Herzklappenprothesen zwar geringere Flussgeschwindigkeiten zeigten, jedoch nicht zwingend weniger Flussturbulenzen. Diese Erkenntnis unterstreicht, dass eine ganzheitliche Beurteilung einer Prothese nicht nur die Öffnungsebene und die KÖF berücksichtigen darf, sondern auch Prothesen- und Flussprofil einbeziehen muss. Denn es ist anzunehmen, dass das Flussmuster distal einer Prothese sowohl das aortale Remodelling nach AKE beeinflusst, als auch an der Effektivität des Bluttransports und somit an der Druckentlastung des linken Ventrikels beteiligt ist. Im nächsten Schritt planen wir, diese 4D-Fluss-Technik bei Patienten nach AKE in-vivo anzuwenden. Der Einsatz bei verschiedenen Formen des AKE (gerüsthaltige Bioprothesen, gerüstlose Bioprothesen, mechanische Prothesen, Autografts) könnte Unterschiede zwischen den Techniken aufdecken und dadurch zu Weiterentwicklungen in der Prothesentechnologie und Verbesserungen bei der Auswahl des Verfahrens für den individuellen Patienten beitragen.

Ein neues Gebiet im Bereich der kardiovaskulären MRT ist die Herzbildgebung im Ultrahochfeld-MRT. Die Erhöhung des Magnetfeldes verspricht Zugewinne von SNR und CNR, die wiederum Fortschritte bei der räumlichen und zeitlichen Auflösung und der Dauer der Bildakquise erlauben können (103). Bevor jedoch diese potentiellen Vorteile der Ultrahochfeld-MRT nutzbar sind, musste die generelle technische Möglichkeit der kardialen Bildgebung im Ultrahochfeld überhaupt demonstriert werden. Denn die Erhöhung des Hauptmagnetfeldes schafft zahlreiche technische Schwierigkeiten, für die zunächst in Zusammenarbeit von Industrie, Ingenieuren und Medizinern Lösungen gefunden werden müssen. Unter anderem ist das Elektrokardiogramm durch magnetohydrodynamische Effekte nicht mehr als robuster Trigger geeignet. Außerdem treten Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes B_0 , nicht-uniforme Muster der Hochfrequenz-Pulse B_1 , und eine erhöhte Energieabsorption im Gewebe auf. Des Weiteren gibt es keine kommerziell erhältlichen Hardware-Komponenten, wie z.B. Sende- und Empfangsspulen. Derartige Limitationen sind der Grund, warum es bis 2011 von den etwa 40 Ultrahochfeld-Zentren weltweit nur vier Instituten gelang, Herzbildgebung bei 7 Tesla zu realisieren - eines davon ist die Berlin Ultrahigh Field Facility in Berlin-Buch (104) (105) (106) (66) (107).

Wir haben zunächst eine Vier-Kanal-Spule mit Sende- und Empfangsfunktion entwickelt, konstruiert und durch in-vitro und in-vivo-Messungen validiert (108). Außerdem haben wir eine akustische Technik, die den ersten Herzton mittels eines Stethoskops erkennt und als Triggersignal benutzt, für die kardiale Bildgebung bei 7 Tesla validiert (107). Mit dieser Ausstattung konnten wir als erste Arbeitsgruppe weltweit zeigen, dass FGRE-cine-Bildgebung des Herzens bei 7 Tesla zur akkuraten Bestimmung der kardialen Funktion und Dimensionen in-vivo möglich ist (66).

Das Potential der Ultrahochfeld-MRT gilt grundsätzlich für alle in unseren Studien verwendeten Pulssequenzen zur Beurteilung von Herzklappenprothesen und Blutflussmuster, wenn auch die Realisierung der SSFP-cine Akquisition am stärksten durch technische Schwierigkeiten limitiert sein dürfte (103). Mit der

Ultrahochfeld-MRT soll es uns gelingen, zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Echtzeit-Aufnahmen der sich bewegenden Prothesentaschen zu generieren, winzige lokale Flussturbulenzen im Bereich der Aortenwand zu detektieren und frühzeitig Zeichen der strukturellen Prothesendegeneration aufzuzeigen (61) (109). Die Realisierung dieser Vorhaben erfordert jedoch zunächst zahlreiche Anstrengungen und Neuentwicklungen im Bereich der MRT-Grundlagenforschung.

4 Zusammenfassung

Der AKE stellt derzeit die einzige Therapie bei schweren symptomatischen Erkrankungen der Aortenklappe dar. Im längerfristigen Verlauf trägt die Prothesenfunktion entscheidend dazu bei, ob sich kardiale Funktion und Struktur erholen, die Belastbarkeit des Patienten zunimmt und sich ein Überlebensvorteil gegenüber einem konservativen Vorgehen einstellt. Der korrekten und detaillierten Charakterisierung der Funktion von Herzklappenprothesen und ihren kardiovaskulären Auswirkungen kommt daher sehr große Bedeutung zu. Die hier zusammengefassten Studien zeigen dahingehend wichtige neue Erkenntnisse:

Moderne Prothesendesigns für den AKE zielen darauf ab, möglichst geringfügige Abweichungen von der physiologischen Blutstromdynamik zu bewirken. Ein Konzept ist die Implantation von biologischen Herzklappenprothesen in komplett supra-annulärer Position. Wir evaluierten diese neueste Generation von Bioherzklappen mittels TTE. Dabei stellten wir im allgemeinen Vorteile hinsichtlich der prothesennahen Druckgradienten, der KÖF und dem Auftreten von PPM fest. Im Detail zeigten die Daten jedoch auch, dass Patienten mit sehr kleinem Aortenklappenannulus nicht von dem neuen Prothesenkonzept profitierten, nicht alle Fabrikate mit komplett supra-annulärem Prothesendesign denselben erwünschten Effekt zeigten, die TTE zur Bestimmung der KÖF Limitationen aufwies und sie die Ursachen für hämodynamische Unterschiede zwischen verschiedenen Prothesentypen nicht zu klären vermag.

Außerdem verwendeten wir die TTE zur Überwachung der Weite der Aorta ascendens nach AKE. Diese Untersuchungen lieferten wichtige neue Erkenntnisse über Einflussfaktoren der Aortenweite nach AKE. Jedoch stellten wir erneut fest, dass die TTE methodische Limitationen hat und Ursachen für interindividuelle Unterschiede der Aortenweite, wie das prothesenbedingte Blutflussmuster, nicht zu klären vermag.

Diese Erkenntnisse und Überlegungen weckten den Bedarf nach einer alternativen Methode, die die Echokardiographie an Genauigkeit in der Bestimmung der KÖF und in der Beurteilung der thorakalen Aorta übertrifft, die darüber hinaus neue Einblicke in das periprothetische Blutflussmuster verspricht, und Potential für weiterführende Detailanalysen beinhaltet. Wir wählten dafür die kardiovaskuläre MRT.

Als erste Arbeitsgruppe weltweit konnten wir zeigen, dass die kardiovaskuläre MRT in der Lage ist, Bioprothesen verschiedener Fabrikate und Größen mit sehr guter Qualität abzubilden. Die mittels MRT quantifizierte KÖF zeigte eine geringe Untersucherabhängigkeit und korrelierte eng mit den Ergebnissen aus TEE und TTE. Dabei war die MRT akkurater als die TTE. Diese Erkenntnis halten wir für sehr bedeutsam, da die KÖF der wichtigste Parameter ist, um zwischen Prothesen-Normalfunktion, Stenosierung oder PPM zu differenzieren. Der von uns erbrachte Nachweis der Überlegenheit der kardiovaskulären MRT sollte dazu veranlassen, bei Patienten mit unklaren TTE-Befunden die kardiovaskuläre MRT als Ergänzung einzusetzen und in Studien über Herzklappenprothesen die kardiovaskuläre MRT zur Bestimmung der KÖF heranzuziehen.

Dieses Vorgehen kann nach unseren Studien ebenso für Bioherzklappenprothesen in Mitralposition empfohlen werden. Wir konnten für die kardiovaskuläre MRT eine hohe Genauigkeit in der KÖF-Bestimmung sowie eine niedrige Untersucherabhängigkeit demonstrieren - trotz häufiger Arrhythmien deutlicher Exkursionen des Mitralklappenannulus.

In der klinischen Routine wird die individuell bei einem Patienten gemessene KÖF mit Referenzwerten aus der Literatur verglichen, um festzustellen, ob die untersuchte Prothese eine normale oder abnormale Funktion aufweist. Wir konstruierten und etablierten ein MRT-kompatibles, pulsatile Fluss-Modell, mit dem

wir erstmals KÖF-Normwerte für verschiedene Prothesen mittels kardiovaskulärer MRT unter standardisierten Flussbedingungen definierten.

Um die Funktion einer Prothese ganzheitlich zu analysieren, muss sie als Einheit mit der angrenzenden Aorta betrachtet werden. Da sie direkt dem prothesenbedingten Blutflussmuster ausgesetzt ist, sind Interaktionen anzunehmen. Wir konnten erstmals zeigen, dass die MRT bei deutlich mehr Patienten mit biologischem AKE ein Aneurysma der Aorta ascendens entdeckt als die TTE. Wir empfehlen daher ihre Anwendung gezielt bei allen Patienten mit AKE, bei denen die TTE die Aorta ascendens nicht ausreichend beurteilen kann, oder die sich aus einem anderen Grund einer kardiovaskulären MRT unterziehen.

Die Entwicklung eines Aortenaneurysmas nach einem AKE ist sicherlich multifaktoriell bedingt, wobei das Blutflussmuster in der Aorta ascendens als wichtiger Einflussfaktor gilt. Die kardiovaskuläre MRT erlaubt die Visualisierung des Blutflusses in großen Gefäßen. Wir haben mit dieser Methode erstmals das Blutflussmuster distal von Herzklappenprothesen analysiert und erkannten, dass turbulentes Flussmuster sowohl nahe der Prothesentaschen als auch einige cm distal auftritt, und die Wirbelbildung nicht nur zirkumferentiell, sondern auch lokalisiert auftritt. Dieses Muster ist eine plausible Erklärung für die Koinzidenz von AKE und Aortenaneurysma und unterstreicht, dass eine ganzheitliche Beurteilung einer Prothese nicht nur die KÖF berücksichtigen darf, sondern auch das Flussprofil einbeziehen muss.

Die hier vorgestellten Sequenzen zur Untersuchung von biologischen Herzklappenprothesen mittels kardiovaskulärer MRT haben das Potential, von den Vorzügen der Ultrahochfeld-Technik zu profitieren. Diese sind im Allgemeinen ein Zugewinn an Signal- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, der für höhere zeitliche und räumliche Auflösung sowie schnellere Bildakquisition genutzt werden kann. Die Realisierung erfordert jedoch zahlreiche Anstrengungen und Neuentwicklungen im Bereich der MRT-Grundlagenforschung. Wir haben gemeinsam mit Ingenieuren und Industrie Hardware-Entwicklungen gefördert, und schließlich als erste Arbeitsgruppe weltweit gezeigt, dass kardiale cine-Bildgebung bei 7 Tesla mit derselben Genauigkeit wie mit dem gegenwärtigen Goldstandard bei 1,5 Tesla möglich ist. Hinsichtlich der Beurteilung von Herzklappenprothesen soll es uns langfristig mit der Ultrahochfeld-MRT gelingen, hoch aufgelöste Echtzeit-Aufnahmen der sich bewegenden Prothesentaschen zu generieren, winzige lokale Flussturbulenzen im Bereich der Aortenwand zu detektieren und frühzeitig Zeichen der strukturellen Prothesendegeneration aufzuzeigen.

Unsere Studien unterstreichen die Bedeutung einer detaillierten Funktionsanalyse von biologischen Herzklappenprothesen und konnten die kardiovaskuläre MRT für diese Indikation etablieren. In der detaillierten Charakterisierung der Funktion von Herzklappenprothesen und ihrer kardiovaskulären Auswirkungen liegt die Chance, neue Konzepte der Prothesentechnologie zu entwickeln, deren Nutzen zu testen, sowie Patienten individueller und besser zu behandeln.

5 Ausblick: Darstellung weiterer themenbezogener Vorhaben

Die vorgestellten Arbeiten stellen die Grundlage für weitere Aktivitäten und MRT-basierte Studien zur Untersuchung von Erkrankungen der Herzklappen und deren kardiovaskulären Auswirkungen dar. Mittels 4D-Flussanalysen werden wir das Blutflussmuster in der Aorta ascendens nach verschiedenen Formen des AKE (biologische Prothesen mit und ohne Stent, mechanischen Prothesen, Autografts, perkutan implantierten Bioprothesen) vergleichen. Die Ergebnisse sollen zeigen, welche Operationstechnik bzw. Prothesentechnologie dem nativen Zustand hinsichtlich Turbulenz und Wandscherkräften am nächsten kommt. Um die Technologie der Flussmessungen mittels kardiovaskulärer MRT robuster zu machen und weiterzuentwickeln, werden wir ein neues pulsatile Flussmodell mit Drucksensoren und Echo-Schallfenstern konstruieren, das uns die Prüfung neuer Sequenzen unter standardisierten Bedingungen erlaubt. Um Patienten mit Herzklappenerkrankungen auch im Ultrahochfeld untersuchen zu können, prüfen wir derzeit, ob das akustische Triggerverfahren, bei dem die Bildakquise an die Registrierung der Herztöne gekoppelt ist, trotz Vorliegen von Herzgeräuschen funktioniert. Um die thorakale Aorta bei Patienten mit Erkrankungen der Aortenklappe bzw. nach AKE exakt, jedoch kontrastmittel-frei zu beurteilen, validieren wir gerade eine kontrastmittel-freie 3D-MR-Angiographie. Schließlich wissen wir, dass Herzklappenerkrankungen bereits zu Veränderungen der myokardialen Mikrostruktur und Deformierung führen, bevor makroskopische Veränderungen der Herzgröße und -funktion sichtbar sind. Diese Frühschäden wollen wir detektieren, um in Zukunft rechtzeitig medikamentöse oder chirurgische Therapien einleiten zu können. Deshalb untersuchen wir derzeit Patienten mit Herzklappenerkrankungen im Hochfeld-MRT und wenden dabei neue MRT-Sequenzen an, die Karten der myokardialen Relaxationszeiten und dreidimensionale Deformierungsanalysen generieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
4. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-5.
5. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
6. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
7. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:695-700.
8. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
9. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2413-26.
10. Eichinger WB, Botzenhardt F, Gunzinger R, Kemkes BM, Sosnowski A, Maiza D, Coto EO, Bleese N. European experience with the Mosaic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:333-9.

11. Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:S5-9; discussion S45-51.
12. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
13. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
14. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62-9.
15. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:3170-5.
16. Sharma UC, Barenbrug P, Pokharel S, Dassen WR, Pinto YM, Maessen JG. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:90-5.
17. Suri RM, Zehr KJ, Sundt TM, 3rd, Dearani JA, Daly RC, Oh JK, Schaff HV. Left ventricular mass regression after porcine versus bovine aortic valve replacement: a randomized comparison. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1232-7.
18. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20-4.
19. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-9.
20. Bleiziffer S, Ali A, Hettich IM, Akdere D, Laubender RP, Ruzicka D, Boehm J, Lange R, Eichinger W. Impact of the indexed effective orifice area on mid-term cardiac-related mortality after aortic valve replacement. *Heart* 2010;96:865-71.
21. Badano LP, Pavoni D, Musumeci S, Frassani R, Gianfagna P, Baldassi M, Tursi V, Mazzaro E, Zakja E, Fioretti PM, Livi U. Stented bioprosthetic valve hemodynamics: is the supra-annular implant better than the intra-annular? *The Journal of Heart Valve Disease* 2006;15:238-46.
22. Flameng W, Herregods MC, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123-9.
23. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-8.
24. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:932-5.

25. Bluestein D, Rambod E, Gharib M. Vortex shedding as a mechanism for free emboli formation in mechanical heart valves. *J Biomech Eng* 2000;122:125-34.
26. Scharfschwerdt M, Thomschke M, Sievers HH. In-vitro localization of initial flow-induced thrombus formation in bileaflet mechanical heart valves. *ASAIO J* 2009;55:19-23.
27. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:708-11.
28. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet* 2008;372:55-66.
29. Davila JC. Where is the ideal heart valve substitute? What has frustrated its realization? *Ann Thorac Surg* 1989;48:S20-3.
30. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.
31. Bach DS. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:296-304.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
33. Friedrich MG, Schulz-Menger J, Poetsch T, Pilz B, Uhlich F, Dietz R. Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2002;144:329-34.
34. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999;100:1697-702.
35. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:162-8.
36. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Despres JP, Arsenault M, Couet J, Pibarot P. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229-36.

37. Nagel E, Lehmkühl HB, Klein C, Schneider U, Frantz E, Ellmer A, Bocksch W, Dreysse S, Fleck E. [Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]. *Z Kardiol* 1999;88:622-30.
38. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010;31:281-9.
39. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97:506-13.
40. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
41. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645-58.
42. Yoganathan AP, Chandran KB, Sotiropoulos F. Flow in prosthetic heart valves: state-of-the-art and future directions. *Ann Biomed Eng* 2005;33:1689-94.
43. Kvitting JP, Dyverfeldt P, Sigfridsson A, Franzen S, Wigstrom L, Bolger AF, Ebbers T. In vitro assessment of flow patterns and turbulence intensity in prosthetic heart valves using generalized phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:1075-80.
44. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, Shah ND, Nasir K, Einstein AJ, Nallamothu BK. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849-57.
45. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-8.
46. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2462-508.
47. Hundley WG, Bluemke D, Bogaert JG, Friedrich MG, Higgins CB, Lawson MA, McConnell MV, Raman SV, van Rossum AC, Flamm S, Kramer CM, Nagel E, Neubauer S. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:5.
48. Kim RJ, de Roos A, Fleck E, Higgins CB, Pohost GM, Prince M, Manning WJ. Guidelines for training in Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR). *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:3-4.
49. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:35.
50. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-8.
51. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:59.

52. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, Kraitchman DL. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:18.
53. Schneider G, Massmann A, Altmeyer K, Katoh M, Bucker A. [MR imaging and MR angiography of the aorta]. *Radiologe* 2007;47:993-1002.
54. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.
55. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:1-16.
56. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005;26:1461-74.
57. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:13.
58. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation* 2009;119:468-78.
59. John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G, Hamm CW. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:519-26.
60. Lohan DG, Krishnam M, Saleh R, Tomasian A, Finn JP. MR imaging of the thoracic aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:213-34.
61. Markl M, Kilner PJ, Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:7.
62. Shellock FG. Reference manual for magnetic resonance safety, implants, and devices: 2011 Edition: Biomedical Research Publishing Company, 2010.
63. Djavidani B, Debl K, Lenhart M, Seitz J, Paetzel C, Schmid FX, Nitz WR, Feuerbach S, Riegger G, Luchner A. Planimetry of mitral valve stenosis by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2048-53.
64. Hildebrand LB, Buonocore MH. Fully refocused gradient recalled echo (FRGRE): factors affecting flow and motion sensitivity in cardiac MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4:211-22.
65. Schlosser T, Malyar N, Jochims M, Breuckmann F, Hunold P, Bruder O, Erbel R, Barkhausen J. Quantification of aortic valve stenosis in MRI-comparison of steady-state free precession and fast low-angle shot sequences. *Eur Radiol* 2007;17:1284-90.
66. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Frauenrath T, Prothmann M, Dieringer MA, Hezel F, Renz W, Kretschel K, Niendorf T, Schulz-Menger J. Cardiac chamber quantification using magnetic resonance imaging at 7 Tesla--a pilot study. *Eur Radiol* 2010;20:2844-52.
67. Gatehouse PD, Rolf MP, Graves MJ, Hofman MB, Totman J, Werner B, Quest RA, Liu Y, von Spiczak J, Dieringer M, Firmin DN, van Rossum A, Lombardi M, Schwitter J, Schulz-Menger J, Kilner PJ. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:5.

68. Eichinger W, Gunzinger R, Botzenhardt F, Simmerl D, Gansera B, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position at five years. *J Heart Valve Dis* 2000;9:653-60.
69. Eichinger W, Gunzinger R, Botzenhardt F, Simmerl D, Gansera B, Kemkes BM. [Mosaic bioprosthesis after 5 years]. *Herz* 2000;25:659-66.
70. Eichinger WB, Botzenhardt F, Gunzinger R, Kemkes BM, Bleese N, Sosnowski A, Maiza D, Coto EO, Bauernschmitt R, Lange R. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with the mosaic bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:529-36.
71. Gansera B, Botzenhardt F, Gunzinger R, Spiliopoulos K, Angelis I, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: seven years' results. *J Heart Valve Dis* 2003;12:354-61.
72. Botzenhardt F, Gansera B, Gunzinger R, Kemkes BM. [Clinical and hemodynamic results of the mosaic bioprosthesis in aortic position]. *Z Kardiol* 2003;92:407-14.
73. Botzenhardt F, Gansera B, Kemkes BM. Mid-term hemodynamic and clinical results of the stented porcine medtronic mosaic valve in aortic position. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:34-41.
74. Eichinger WB, Botzenhardt F, Keithahn A, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Exercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: a prospective randomized comparison of the mosaic and perimount aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1056-63.
75. Botzenhardt F, Eichinger WB, Guenzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular perimount magna bioprosthesis in the aortic position. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:226-30.
76. Eichinger WB, Botzenhardt F, Wagner I, Bleiziffer S, Ruzicka DJ, Guenzinger R, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic evaluation of the Sorin Soprano bioprosthesis in the completely supra-annular aortic position. *J Heart Valve Dis* 2005;14:822-7.
77. Eichinger WB, Botzenhardt F, Guenzinger R, Bleiziffer S, Keithahn A, Bauernschmitt R, Lange R. The effective orifice area/patient aortic annulus area ratio: a better way to compare different bioprostheses? A prospective randomized comparison of the Mosaic and Perimount bioprostheses in the aortic position. *J Heart Valve Dis* 2004;13:382-8.
78. Eichinger W, Dabritz S, Lange R. Update of the European standards for inactive surgical implants in the area of heart valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:690-5.
79. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2054-60.
80. Botzenhardt F, Hoffmann E, Kemkes BM, Gansera B. Determinants of ascending aortic dimensions after aortic valve replacement with a stented bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2007;16:19-26.
81. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Bohl S, Buschmann EE, Abdel-Aty H, Dietz R, Schulz-Menger J. Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprostheses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:397-404.
82. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Schulz-Menger J. Assessment of mitral bioprostheses using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:36.

83. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J. Aortic dilatation in patients with prosthetic aortic valve: comparison of MRI and echocardiography. *J Heart Valve Dis* 2010;19:349-56.
84. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Greiser A, Schulz-Menger J. In vitro assessment of heart valve bioprostheses by cardiovascular magnetic resonance: four-dimensional mapping of flow patterns and orifice area planimetry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:736-42.
85. Chambers JB, Rajani R, Parkin D, Rimington HM, Blauth CI, Venn GE, Young CP, Roxburgh JC. Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early results of a randomized comparison of the Perimount and the Mosaic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1142-8.
86. Cohn LH. Comparison of bioprostheses in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1088.
87. Kulik A, Al-Saigh M, Chan V, Masters RG, Bedard P, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Mesana TG, Ruel M. Enlargement of the small aortic root during aortic valve replacement: is there a benefit? *Ann Thorac Surg* 2008;85:94-100.
88. Dhareshwar J, Sundt TM, 3rd, Dearani JA, Schaff HV, Cook DJ, Orszulak TA. Aortic root enlargement: what are the operative risks? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:916-24.
89. Gulbins H, Reichenspurner H. Which patients benefit from stentless aortic valve replacement? *Ann Thorac Surg* 2009;88:2061-8.
90. Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II295-9.
91. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujita-Kuroda Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II291-4.
92. Poh KK, Levine RA, Solis J, Shen L, Flaherty M, Kang YJ, Guerrero JL, Hung J. Assessing aortic valve area in aortic stenosis by continuity equation: a novel approach using real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J* 2008;29:2526-35.
93. Golland S, Trento A, Iida K, Czer LS, De Robertis M, Naqvi TZ, Tolstrup K, Akima T, Luo H, Siegel RJ. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach. *Heart* 2007;93:801-7.
94. Chung JH, Ghoshhajra BB, Rojas CA, Dave BR, Abbara S. CT angiography of the thoracic aorta. *Radiol Clin North Am* 2010;48:249-64.
95. Chenot F, Montant P, Goffinet C, Pasquet A, Vancraeynest D, Coche E, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Evaluation of anatomic valve opening and leaflet morphology in aortic valve bioprosthesis by using multidetector CT: comparison with transthoracic echocardiography. *Radiology* 2010;255:377-85.
96. Magne J, Mathieu P, Dumesnil JG, Tanne D, Dagenais F, Doyle D, Pibarot P. Impact of prosthesis-patient mismatch on survival after mitral valve replacement. *Circulation* 2007;115:1417-25.
97. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102:III35-9.

98. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebel RF, Jr., Henry AC, Matter GJ, Hamman BL. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. *Circulation* 2011;123:896-903.
99. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 (epub ahead of print).
100. Markl M, Harloff A, Foll D, Langer M, Hennig J, Frydrychowicz A. Sclerotic aortic valve: flow-sensitive 4-dimensional magnetic resonance imaging reveals 3 distinct flow-pattern changes. *Circulation* 2007;116:e336-7.
101. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, Higgins CB. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53-61.
102. Markl M, Draney MT, Miller DC, Levin JM, Williamson EE, Pelc NJ, Liang DH, Herfkens RJ. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:456-63.
103. Niendorf T, Sodickson DK, Krombach GA, Schulz-Menger J. Toward cardiovascular MRI at 7 T: clinical needs, technical solutions and research promises. *Eur Radiol* 2010;20:2806-16.
104. Schulz-Menger J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Niendorf T. Höhere Feldstärken in der kardiovaskulären MRT. *Kardiologie up2date* 2010;6:196-201.
105. Snyder CJ, DelaBarre L, Metzger GJ, van de Moortele PF, Akgun C, Ugurbil K, Vaughan JT. Initial results of cardiac imaging at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2009;61:517-24.
106. van Elderen SG, Versluis MJ, Westenberg JJ, Agarwal H, Smith NB, Stuber M, de Roos A, Webb AG. Right coronary MR angiography at 7 T: a direct quantitative and qualitative comparison with 3 T in young healthy volunteers. *Radiology* 2010;257:254-9.
107. Frauenrath T, Hezel F, Renz W, d'Orth Tde G, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Menger JS, Niendorf T. Acoustic cardiac triggering: a practical solution for synchronization and gating of cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:67.
108. Dieringer MA, Renz W, Lindel T, Seifert F, Frauenrath T, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Waiczies H, Hoffmann W, Rieger J, Pfeiffer H, Ittermann B, Schulz-Menger J, Niendorf T. Design and application of a four-channel transmit/receive surface coil for functional cardiac imaging at 7T. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:736-41.
109. Hamilton AM, Rogers KA, Drangova M, Khan Z, Ronald JA, Rutt BK, Maclean KA, Lacefield JC, Boughner DR. The in vivo diagnosis of early-stage aortic valve sclerosis using magnetic resonance imaging in a rabbit model. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:825-31.

Danksagung

Während meines Lebens wurde ich glücklicherweise von vielen einzigartigen und kostbaren Menschen begleitet, die mir Vorbilder waren, mich prägten, begeisterten, unterstützten, berieten und begleiteten. Ich bin allen dafür sehr dankbar, einige möchte ich an dieser Stelle hervorheben:

Ich danke von ganzem Herzen meinen lieben Eltern, Barbara und Christian. Sie haben mir stets ein vernünftiges Weltbild, eine gesunde Wertevorstellung und die herausragende Bedeutung von Bildung und Geist vermittelt. Sie haben mir eine gute Mischung aus Begabung, Ehrgeiz und Fleiß mitgegeben. Diese Eigenschaften bildeten die Grundlage für meinen privaten und beruflichen Werdegang.

Ich danke meiner Ehefrau Maya. Sie begleitete mich immerfort und unterstützte mich auf ihre einzigartige und unnachahmliche Weise mit analytischer Intelligenz und lebensnaher Klugheit. Sie gab mir stets Inspiration, Ausgleich und Motivation. Ihr und unseren Kindern Emilia und Filippa danke ich für ihr Verständnis für manchen Verzicht. Die kindliche Unbeschwertheit und das herzige Lachen von Emilia und Filippa bereichern mich täglich. Ihnen möchte ich die Freude am Lernen, Entdecken und Lehren vermitteln, wie ich sie glücklicherweise erfahren durfte.

Ich danke meiner Mentorin, Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger, die in mir die Begeisterung für die kardiovaskuläre MRT weckte, mich an die Methode heranführte und sie mich lehrte, mir Freiräume gewährte und mich selbstgewählten Themen zuwenden ließ, mich schützte und mir die Chancen und Tücken des wissenschaftlichen Arbeiten näherbrachte. Ich bewundere sie für ihre unermüdliche Energie und ihren unendlich wirkenden Schatz an Ideen, ihre rasende Arbeitsgeschwindigkeit und ihre schnelle Auffassungsgabe, ihre Fähigkeit unmöglich Erscheinendes möglich zu machen, ihre menschliche Sichtweise und ihr Verständnis für außerwissenschaftliche Belange. Ich danke ihr, dass sie mich an ihren Ideen teilhaben lässt. Ihre Visionen sind wichtige Motivation und Inspiration für meine Arbeiten.

Ich danke meinem früheren Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. Dietz. Auch wenn ich leider nur sehr kurz unter seiner direkten Führung arbeiten durfte, hat mich dennoch jede Begegnung sehr geprägt. Ich war stets beeindruckt von der besonderen Mischung aus Menschlichkeit, Sachlichkeit, Intelligenz und Bescheidenheit. Er ist für mich ein großes Vorbild als klinischer Arzt, als Wissenschaftler und als Lehrer. Ich danke ihm, dass er die kardiale MRT als Methode gefördert und meine Forschungsvorhaben akzeptiert und unterstützt hat.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“, die mich freundlich und offen aufnahm, mich in die kardiovaskuläre MRT einführte, mich stets bei meinen Forschungsvorhaben unterstützte und meine Arbeiten durch konstruktive Kritik stärker machte. Ich danke Evelyn Polzin, Denise Kleindienst, Kerstin Kretschel und Annette Köhler für all ihre Hilfe bei den MRT-Untersuchungen und der Studienkoordinierung. Ich danke meinem Kollegen Dr. Ralf Wassmuth für seine uneigennützig große Großzügigkeit, eigene Erkenntnisse und Erfahrungen mit mir zu teilen, und für seine kritische Begutachtung gemeinsamer Projekte. Ihm und meinen Kollegen Dr. Hassan Abdel-Aty, Dr. Steffen Bohl, Dr. André Rudolph, Dr. Anja Zagrosek, Dr. Daniel Messrogli, Dr. Wolfgang Utz, Dr. Philipp Boyé und Matthias Dieringer danke ich für die zuverlässige Unterstützung bei gemeinsamen Projekten und die fruchtbare Diskussion eigener und fremder Studien.

Darüber hinaus danke ich der gesamten Berlin Ultrahigh Field Facility des Max-Delbrück-Centrum unter der Leitung von Prof. Dr. Niendorf für die freundliche und erfolgreiche Kooperation.

Ich danke dem kommissarischen Direktor der Klinik für Kardiologie am Campus Virchow, Herrn Prof. Dr. Haverkamp, für die offene und freundlichen Unterstützung meiner Tätigkeit in der studentischen Lehre und für die Begleitung meines Habilitationsvorhabens.

Schließlich danke ich meinen Weggefährten in der Anfangszeit meiner beruflichen Laufbahn. Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Eichinger und Frau Priv.-Doz. Dr. Gansera für die Vermittlung von Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens, sowie Herrn Prof. Dr. Lange und Frau Prof. Dr. Hoffmann, die mich in ihren Kliniken in den Bereichen Herzchirurgie und herzchirurgische Intensivmedizin bzw. Kardiologie und internistische Intensivmedizin ausbildeten.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ort, Datum

Unterschrift