

Aus dem Experimental and Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich einer nativen 3D MRA mit der konventionellen Kontrastmittel-
verstärkten 3D MRA zur Beurteilung der thorakalen Aorta

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Kluge

aus Potsdam

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Gruettner H, Trauzeddel RF, Greiser A, Schulz-Menger J. Comparison of native high-resolution 3D and contrast-enhanced MR angiography for assessing the thoracic aorta. European heart journal cardiovascular Imaging. 2014;15(6):651-8

Gliederung

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1 Einführung	1
1.1. Funktion und Aufbau der Aorta	1
1.2. Erkrankungen der thorakalen Aorta	4
1.2.1. Aortenaneurysma	4
1.2.2. Aortendissektion	7
1.2.3. Aortenisthmusstenose	8
1.3. Diagnostik der Krankheiten der thorakalen Aorta	9
1.3.1. Nicht-MRT-Techniken zur Beurteilung der thorakalen Aorta	9
1.3.2. MRT zur Beurteilung der thorakalen Aorta	11
1.3.3. Grundlagen der MRT	12
1.3.3.1. Physikalische Grundlagen	12
1.3.3.2. Sequenzen	14
1.3.3.3. Besonderheiten der kardialen Bildgebung	15

1.3.3.4. Kontrastmittel	17
1.3.4. Kontrastmittel-verstärkte MRT	18
1.3.5. Kontrastmittel-freie MRT	19
2 Aufgabenstellung und Zielsetzung	20
3 Methodik	21
3.1. Patientenrekrutierung und Charakteristika	21
3.2. Durchführung der MRT-Untersuchung	23
3.2.1. Patientenvorbereitung	23
3.2.2. Messprotokoll	24
3.2.2.1. Localizer	25
3.2.2.2. Kontrastmittel-freie MR-Angiographie	25
3.2.2.3. Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie	26
3.3. Postprocessing der MRT-Bilddaten	27
3.3.1. Beurteilung der Bilddatenqualität	29
3.3.2. Bestimmung der Aortendiameter	30
3.4. Statistische Analysen	37
4 Ergebnisse	38
4.1. Durchführbarkeit beider Methoden	38
4.2. Diametermessung der Aorta	38
4.3. Diagnosefindung	42
4.4. Bildqualität	44

5	Diskussion	48
	5.1. Ergebnisdiskussion	48
	5.1.1. Durchführbarkeit der Methode	48
	5.1.2. Bildqualität	48
	5.1.3. Diametermessung	50
	5.1.4. Diagnostische Aussagekraft	51
	5.2. Fazit	51
6	Anhang	52
7	Quellenverzeichnis	65

Eidesstattliche Versicherung

Anteilerklärung

Curriculum Vitae

Publikationen

Danksagung

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Normalwerte der thorakalen Aorta	3
Tabelle 2	Normalwerte der Aortendiameter	4
Tabelle 3	Einteilung der Aortenaneurysmata und-dissektionen in das ICD10 System	5
Tabelle 4	Patientencharakterisierung und Indikationen für eine MR-Angiographie	22
Tabelle 5	Sequenzparameter	24
Tabelle 6	Analyse der Aortendiametermessungen mittels Kontrastmittel-freier MRA verglichen mit Kontrastmittel-verstärkter MRA	40
Tabelle 7	Intra- und Inter-Observer Variabilitätsanalyse für die Messung der Aortendiameter	41
Tabelle 8	Beurteilung der Bildqualität aller Aortenebenen mittels Kontrastmittel-freier MRA und Kontrastmittel-verstärkter MRA	44
Tabelle 9	Beurteilung der Bildqualität von Kontrastmittel-freier MRA verglichen mit der Kontrastmittel-verstärkten MRA	46
Tabelle 10	Intra- und Inter-Observer Variabilitätsanalyse für die Beurteilung der Bildqualität	47

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung der Navigatorotechnik und deren Datenakquisition	16
Abbildung 2	Die thorakale Aorta	28
Abbildung 3	Beispiele Bewertung der Bilddatenqualität	29
Abbildung 4	Diametermessung in den Ebenen	30
Abbildung 5	Darstellung der Ermittlung von Ebene 7,8 und 9	36
Abbildung 6	Korrelationsanalyse aller Diameter	39
Abbildung 7	Bland Altman Analyse	41
Abbildung 8	Beispiele der Befunde	42

V Abkürzungsverzeichnis

AD	Aneurysma dissecans
AHA	American Heart Association
ASI	Aortic size index
BMI	Body Mass Index
CoA	Coarctatio aortae
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ECRC	Experimental and Clinical Research Center
FOV	Field of view
GE-Sequenz	Gradientenecho-Sequenz
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
ICC	Intra-Class-Correlation
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KM	Kontrastmittel
LV	Linksventrikulär
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
RF	Radiofrequenz
RV	Rechtsventrikulär
SE-Sequenz	Spinecho-Sequenz
SSFP	Steady State Free Precession
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

VI Zusammenfassung

Einführung

Um Erkrankungen der Aorta frühzeitig zu diagnostizieren und im Verlauf zu kontrollieren, benötigt es ein bildgebendes Verfahren, das idealerweise robust, valide, nichtinvasiv, frei von ionisierender Strahlung und Kontrastmitteln ist. Der bisherige Goldstandard zur Diagnostik und Überwachung der Erkrankungen der thorakalen Aorta ist die Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie (MRA). Trotz ihrer Evidenz hat diese Methode den Nachteil der nötigen intravenösen Kontrastmittelinjektion.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Technik einer neuen, technisch verbesserten, hochaufgelösten Kontrastmittel-freien MR-Angiographie mit der Technik der Kontrastmittel-verstärkten MR-Angiographie, als dem bisherigen Goldstandard, zu vergleichen.

Methodik

Prospektiv erhaltene Bilddaten von 76 Patienten mit bekannter oder vermuteter Erkrankung der thorakalen Aorta wurden zuerst dem Goldstandard gemäß an einem 1,5 T MRT mittels EKG-getriggelter, atemanhaltender Kontrastmittel-verstärkter 3D-MR-Angiographie untersucht (3D-Gradientenechosequenz, $1,3 \times 0,8 \times 1,8 \text{ mm}^3$). Zusätzlich dazu erfolgte im Anschluss die neue, technisch verbesserte, hochaufgelöste, EKG-getriggerte und Navigator gestützte Kontrastmittel-freie 3D-MR-Angiographie (Native 3D SSFP MRA, $1,3 \times 1,3 \times 1,3 \text{ mm}^3$).

Als Parameter für den Vergleich der Sequenzen galt hauptsächlich die Beurteilung der Bildqualität mittels einheitlicher Bewertungskriterien und die Messung der Aorten-Diameter an 9 definierten Ebenen der Aorta thoracalis, sowie die Diagnosestellung und Untersucherabhängigkeit.

Der Vergleich der Bilddatenqualität erfolgte über den Wilcoxon Test für abhängige Stichproben. Die Diameter-Messungen an der Aorta thoracalis wurden zuerst durch den

Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung hin geprüft. Der T-Test für verbundene Stichproben verglich daraufhin die Messungen der beiden Methoden. Eine Korrelationsanalyse nach Pearson sowie eine Bland Altman Analyse ergänzten die Auswertungen. Für die Untersuchung der Inter- und Intra-Observer Analysen galt der Intraclass Correlations Coefficient (ICC) als Reliabilitätsmaß.

Ergebnisse

Die Kontrastmittel-freie MR-Angiographie konnte bei 70 von 76 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. 6 Datensätze mussten aufgrund ungenügend gleichmäßiger Atmung von der Endauswertung ausgeschlossen werden (mittlere Aquisitionszeit $8,6 \pm 2,7$ min). Bei allen durchgeführten Kontrastmittel-freien MR-Angiographien konnte die gleiche Diagnose wie mittels des Goldstandards erhoben werden. Die Diametermessungen aller 9 Ebenen der Aorta thoracalis in beiden Methoden korrelierten in einem sehr hohen Maß ($r= 0,99$) und waren bei einem ICC-Wert von 0,99 nicht untersucherabhängig. Unterschiede zeigten sich besonders im Hinblick auf die bewertete Bilddatenqualität. Hier wurde die Kontrastmittel-freie MR-Angiographie an allen 9 Ebenen signifikant besser bewertet als die Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie. Auch diese Bewertungen waren bei einem ICC-Wert von $>0,7$ nicht untersucherabhängig.

Diskussion

Diese Studie zeigt, dass diese Kontrastmittel-freie MR-Angiographie Sequenz dem Kontrastmittel-verstärktem Goldstandard in Bezug auf Durchführbarkeit, Untersucherabhängigkeit, Diametermessungen und Bildqualität nicht unterlegen, hinsichtlich der Bildqualität sogar überlegen ist. Diese neue MR-Angiographie ist robust, valide und reliabel ohne die Nachteile des bisherigen Kontrastmittel-verstärkten Goldstandards zu beinhalten.

VII Abstract

Background

Ensuring early diagnosis of aortic disease and controlling its course needs image procedures which are robust, valid, non-invasive, and free from ionizing radiation and contrast agents. The present gold standard of diagnose and supervision of thoracic aorta disease is the contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA). Despite its evidence this method has the disadvantage of the necessary intravenous contrast agent and the problems arising from it.

Aims

The aim of this work is to compare a new, technically improved, high isotropic spatial resolution native magnetic resonance angiography to the gold standard contrast-enhanced MRA.

Methods

Prospective preserved picture data of 76 patients with known or suspected disease of the thoracic aorta were examined first, according to the gold standard, at a 1,5 T MRA using conventional contrast-enhanced ECG-gated 3D MRA (3D gradient-echo MRA, $1,3 \times 0,8 \times 1,8 \text{ mm}^3$). Additionally, the new, technically improved, high isotropic spatial resolution, ECG and navigator gated native MRA (native 3D SSFP MRA, $1,3 \times 1,3 \times 1,3 \text{ mm}^3$) was performed. To compare both methods image quality was judged by means of uniform assessment criteria and by comparing measurements of the aortic diameter at nine aortic levels, as well as final diagnose and observer dependency. The comparison of the image quality was based on the Wilcoxon test for dependent samples. The measurement of the aortic diameter was first examined for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. A paired t-test then compared the measurements of both methods. A correlation analysis and a Bland-Altman analysis completed the evaluation. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used for the analysis of the observer dependency.

Results

In 70 of 76 subjects the native MRA could be acquired successfully. 6 of 76 subjects were excluded because of irregular breathing (mean acquisition time $8,6 \pm 2,7$ min). Native MRA studies resulted in the same final diagnosis as the gold standard. Aortic diameters agreed closely between both methods at all 9 aortic levels ($r= 0,99$) and were not observer dependent (ICC= 0,99). Differences appeared particularly regarding image quality. The mean image quality score was superior with native compared to contrast-enhanced MRA. Also, this assessment was not observer dependent (ICC= $>0,77$).

Discussion

This study shows that this native-MRA sequence in comparison with the contrast-enhanced MRA is not inferior concerning feasibility, observer dependency, and measurement of diameters. It is even superior regarding image. Thus, the MRA method is robust, valid and reliable without the disadvantages of the contrast-enhanced MRA.

1 Einführung

1.1 Funktion und Aufbau der Aorta

Die Aufgabe der Aorta ist es, während eines durchschnittlichen Lebensalters ca. 200 Millionen Liter Blut vom Herzen in den Körperkreislauf weiterzuleiten. Ihre Windkesselfunktion sorgt dafür, dass aus dem pulsierenden Blutstrom vom Herzen ein gleichmäßiger Volumenstrom resultiert. Über diese Leitungsfunktion hinaus beeinflusst sie über in der Aortenwand befindliche, auf Druck reagierende, Rezeptoren den Gefäßwiderstand und die Herzfrequenz. (1)

Das Diaphragma teilt die Aorta in die thorakale und abdominale Aorta. (1)

Die thorakale Aorta wird wie folgt unterteilt:

- Aortenwurzel (beinhaltet den Aortenklappenring, die Aortenklappensegel und den Sinus valsalvea)
- Aorta ascendens (beginnt am Sinutubulären Übergang und erstreckt sich bis zum Abgang des Truncus brachiocephalicus)
- Arcus aortae (beginnt am Abgang des Truncus brachiocephalicus)
- Aorta descendens (beginnt am Aortenisthmus und wird nach dem Durchtritt durch das Diaphragma Aorta abdominalis genannt) (2)

Die Aortenwand besteht aus drei Schichten (1, 2):

- Tunica intima, bestehend aus Endothel und subendothelialer Schicht
- Tunica media, bestehend aus glatten Muskelzellen und Extrazellulärmatrix (elastische und kollagene Fasern, sowie Proteoglykane)
- Tunica adventitia, Bindegewebsschicht und enthält zudem die versorgenden Gefäße und Nerven

Standardisiert erhobene Normalwerte für die Diameter der Aorta veröffentlichten 1992 Johnston et al.. Die mittels Computertomographie- (CT) und Röntgenthorax-Aufnahmen erhobenen Mittelwerte für die einzelnen Aortenabschnitte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. (3) Seitdem ist bekannt, dass viele Faktoren den als "normal" geltenden Aortendiameter beeinflussen. Hager et al. 2001 kommen zu der Erkenntnis, dass der Diameter mit steigendem Alter der Patienten zunimmt. Zudem beschreiben sie, dass sich der Aortendiameter signifikant von der Aortenklappenebene hin zur Aorta ascendens erweitert, sich zum Aortenisthmus hin verringert, um dann bis zum Diaphragma nahezu konstant zu bleiben. (4) Hannuksela et al. bestätigen das Alter als den größten Einflussfaktor neben dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index (BMI) auf die Diameterveränderungen aller Ebenen der Aorta thoracalis. Um im Mittel 0,17 mm pro Jahr vergrößert sich dabei der aortale Durchmesser. Der geschlechtsabhängige Unterschied von im Mittel 1,99 mm, wobei Männer einen höheren Diameter als Frauen aufweisen, nimmt mit zunehmendem Alter hingegen ab. Pro Maßeinheit BMI ergibt sich in ihrer Studie ein mittlerer Unterschied von 0,27 mm. Für Hannuksela et al. resultiert aus diesen Erkenntnissen die Notwendigkeit einer Formel, zur Berechnung des individuellen "normalen" Diameters, in denen die Parameter Alter und BMI mit einfließen. (5)

Allgemeine Formel zur Berechnung des oberen Normalwertes der Aorta ascendens nach Hannuksela et al.: (5)

$$D (mm) = 31 + 0,16 \times Alter$$

Formel zur Berechnung des oberen Normalwertes der Aorta ascendens unter Berücksichtigung des BMI nach Hannuksela et al.: (5)

$$D (mm) = 21 + 0,14 \times Alter + 0,41 \times BMI$$

Formel zur Berechnung des oberen Normalwertes der Aorta descendens nach Hannuksela et al.: (5)

$$D (mm) = 21 + 0,16 \times Alter$$

Formel zur Berechnung des oberen Normalwertes der Aorta descendens unter Berücksichtigung des BMI nach Hannuksela et al.: (5)

$$D (mm) = 15 + 0,15 \times Alter + 0,22 \times BMI$$

Die Definition des physiologischen Aortendiameters hat sich mittlerweile im klinischen Alltag bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) bewährt und wurde so auch für diese Studie als Normalwert herangezogen. Geschlechtsspezifische Unterschiede erweisen sich nach dieser Indexierung als nicht mehr signifikant. (6-8)

Körperoberflächenberechnung nach DuBois:

$$KOF \text{ in } m^2 = 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425}$$

Aortic size index (ASI)

$$ASI = \frac{\text{Diameter (cm)}}{KOF (m^2)}$$

Tabelle 1 Normalwerte der thorakalen Aorta nach Johnston et al.

Ebene	Geschlecht	M (cm)	±SD
Aortenwurzel	m	3,5-3,72	0,38
	w	3,63-3,91	0,38
Aorta ascen- dens	m	2,68	keine Angaben
	w	2,68	keine Angaben
Mitte Aorta descendens	m	2,45-2,64	0,31
	w	2,39-2,98	0,31
Diaphragma- ebene	m	2,40-2,44	0,32
	w	2,43-2,69	0,27-0,40

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; m, männlich; w, weiblich.

Tabelle 2 Normalwerte der Aortendiameter nach Drexler et al.

Ebene	
Aorta ascendens (cm/m ²)	< 2,1
Aorta descendens (cm/m ²)	< 1,6

1.2 Erkrankungen der thorakalen Aorta

"Zu den Krankheiten der thorakalen Aorta gehören eine Reihe von degenerativen, strukturellen, erworbenen und genetisch bedingten sowie traumatischen Erkrankungen". (2) Das folgende Kapitel soll einen kurzen Überblick über die Erkrankungen der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten geben. Dazu zählen das Aortenaneurysma, die Aortendissektion und die Aortenisthmusstenose.

1.2.1 Aortenaneurysma

"Ein Aortenaneurysma ist definiert als eine abnorme, lokal begrenzte Ausweitung der arteriellen Gefäßwand, die an Stellen angeborener oder erworbener Wandschwäche entsteht." (9) Ab einer Gefäßerweiterung von mindestens 50 % des zu erwarteten Durchmessers spricht man von einem Aneurysma, Erweiterungen darunter werden als Aortenektasie bezeichnet. (2)

Histopathologisch zeigt sich bei dem Aortenaneurysma eine Degeneration der Tunica media, deren elastische Fasern zu Grunde gehen, sich Proteoglykane vermehrt anreichern und die glatte Muskulatur fehlt teilweise. (10)

Es werden verschiedene Formen von Aneurysmata unterschieden:

- Aneurysma verum, alle drei Wandschichten sind erweitert
- Aneurysma spurium (Pseudoaneurysma), Bluterguss außerhalb der Gefäßwand, entstanden durch eine Perforation aller drei Wandschichten

Die Aortensklerose als Degeneration ist am häufigsten ursächlich für die Entstehung eines dieser Aneurysmata. Begünstigende Faktoren dafür sind ein arterieller Hypertonus, Zigarettenkonsum, Hyperlipidämie und hohes Alter. (11) Auch genetisch vererbte Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das Loeys-Dietz-Syndrom führen durch ihre Genmutationen gehäuft zur Bildung von Aortenaneurysmata. (12, 13) Ebenso führen bikuspidale Aortenklappen als anlagegestörte Aortenklappen u.a. durch die daraus resultierende veränderte Hämodynamik vermehrt zu Aortenaneurysmata. (14, 15) Infektiöse Erkrankungen wie die Syphilis oder inflammatorische Aortiden wie die Takayasu- oder Riesenzell-Aortitis können ebenfalls Aortenaneurysmata als Folge haben. (16) Aortenaneurysmata als Folge von Dezelerationstraumata sind zudem möglich. (17)

Aneurysmata der Aorta thoracica machten im Jahr 2012 19% aller diagnostizierten Aortenaneurysmata in Deutschland aus. (18) Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an. (19) "Isolierte thorakale Aortenaneurysmata finden sich zu etwa 50% in der Aorta ascendens, während 40% in der Aorta descendens und 10% im Aortenbogen lokalisiert sind." (20)

Tabelle 3 Einteilung der Aortenaneurysmata und-dissektionen in das ICD10 System

ICD10	Diagnosefälle 2012	Todesfälle 2012
I70-I79 Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren		
I71 Aortenaneurysma und -dissektion	28.482	3601
I71.0 Dissektion der Aorta [jeder Abschnitt]	5.254	943
I71.1 Aneurysma Aorta thoracica, rupturiert	599	213
I71.2 Aneurysma Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur	4.836	90
I71.3 Aneurysma Aorta abdominalis, rupturiert	2.160	1095
I71.4 Aneurysma Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	13.898	383
I71.5 Aortenaneurysma, thorakoabdominal, rupturiert	216	72
I71.6 Aortenaneurysma, thorakoabdominal, ohne Angabe einer Ruptur	1.203	35
I71.8 Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, rupturiert	71	489

Diagnosedaten beider Geschlechter aus dem Jahr 2012 laut Gesundheitsberichtserstattung des Bundes.
Todesfalldaten laut statistischem Bundesamt.

Die Diagnose des Aortenaneurysmas erfolgt häufig als Nebendiagnose, da es sich zunächst meist symptomlos präsentiert. Aneurysmata der Aortenwurzel können mitunter eine sekundäre Aortenklappeninsuffizienz hervorrufen. Des Weiteren können umliegende Organe wie die Trachea, der Oesophagus oder die Bronchien durch die Größenausdehnung der Aorta komprimiert werden. Daraus resultieren Symptome wie Husten, Luftnot, Dysphagie oder rezidivierende Pneumonien. Wird der Nervus laryngeus recurrens komprimiert, resultiert dies in Heiserkeit des Patienten. (21)

Richtlinien, ab wann asymptomatischen Patienten eine operative Therapie angeboten werden sollte, gibt die AHA (American Heart Association) in ihren Guidelines vor. Demnach wird zwischen den verschiedenen Ätiologien unterschieden, wobei Hochrisikogruppen wie etwa das Loyes Dietz Syndrom früher einer Intervention bedürfen. In der individuellen Risikobewertung muss auch der zuvor beschriebene Einfluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und BMI mit einfließen. Für symptomatische Patienten gelten diese Richtlinien umso dringlicher. Generell wird für eine kritische Größe der Aorta ascendens ab $\geq 5,5$ cm und der Aorta descendens ab ≥ 6 cm eine chirurgische Therapie mittels offener Operation oder gegebenenfalls endoprothetischer Versorgung empfohlen, um einer Rupturgefahr vorzubeugen. (2)

1.2.2 Aortendissektion

Bei der Aortendissektion, dem Aneurysma dissecans (AD), kommt es durch einen Einriss der Lamina intima zu intramuralen Einblutungen in die Lamina media mit Bildung eines falschen Aortenlumens.

Die Stanford-Klassifikation teilt die AD in zwei Lokalisationstypen ein:

- Typ A ist der proximale Typ, bei dem die Aorta ascendens immer betroffen ist. Ca. 60 % aller Dissektionspatienten weisen diesen Dissektionstyp auf.
- Typ B ist der distale Typ, bei dem die Aorta descendens hauptsächlich betroffen ist und die Aorta ascendens nicht beteiligt ist. Ca. 30% aller Dissektionspatienten weisen diesen Dissektionstypus auf.

Durch unterschiedliche Ursachen verliert die Aortenwand ihre Festigkeit und Elastizität, woraufhin sie beginnt, einzureißen. Vor allem arterielle Hypertonie und Arteriosklerose werden dafür als Ursache benannt. (22) Patienten mit dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom weisen gehäuft AD auf. (23) Aber auch Risse in den primären Vasa vasorum der medialen Aortenwand, gefolgt von einer intramuralen Hämorrhagie werden als Ursache für die AD diskutiert. (22, 24)

Die Prävalenz der AD liegt bei 0,5 bis 2,9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. (22) Mit 88% männlichen gegenüber 12 % weiblichen Patienten erkranken überwiegend Männer an einer AD. (25) Unbehandelt führt eine Typ A-Dissektion innerhalb der ersten 48 Stunden zu 50% zum Tode. Das Risiko, an einer AD zu erkranken, steigt mit dem Durchmesser der Aorta. (26)

Die AD ist eine akut lebensbedrohliche Erkrankung. Therapeutisch muss der Blutdruck auf Werte zwischen 100-110 mmHg systolisch gehalten werden, um das Risiko einer Ruptur der Aorta zu minimieren. (27) Eine sofortige Operation mit Einsetzen einer Kunststoffprothese oder eine endovaskuläre Therapie ist indiziert. (22)

1.2.3 Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose, Coarctatio aortae (CoA), ist eine Stenose der physiologischen Enge zwischen dem Abgang der A. subclavia sinistra und der aortalen Mündung des Ductus Botalli. (28)

"Pathogenetisch liegt der CoA Duktusgewebe zugrunde, das die Aortenwand zangenartig umgibt und durch postnatale Schrumpfungen eine Stenose verursacht." (29)

Es wird zwischen diskreter CoA und einer tubulären Hypoplasie des distalen Aortenbogens unterschieden. (28)

Die CoA macht ca. 8% aller angeborenen Herzerkrankungen aus und tritt mit einem Verhältnis von 2:1 vornehmlich bei männlichen Patienten auf. (28) Mit einem Prozentsatz von bis zu 85% ist die CoA mit der bikuspiden Aortenklappe assoziiert. Auch Mitralklappenanomalien und der Ventrikelseptumdefekt gehen häufig mit der CoA einher. Zudem leiden 12% aller am Ullrich-Turner-Syndrom erkrankten Patienten an der CoA. (28, 30)

Nachdem die Stenose durch chirurgische oder minimalinvasive Intervention behoben wurde, bedarf sie einer regelmäßigen Verlaufskontrolle. Residuale Stenosen, Ausbildungen von Aneurysmata und erneute Stenosebildungen durch Narbengewebe können so erkannt werden. (31)

1.3 Diagnostik der Krankheiten der thorakalen Aorta

Um die Krankheiten der thorakalen Aorta zu diagnostizieren, deren Verlauf zu dokumentieren oder sie auszuschließen, sind bestimmte Techniken der bildgebenden Diagnostik nötig. Dazu stehen im klinischen Alltag der Röntgenthorax, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie (MRT) - sowie die Echokardiographie zur Verfügung.

1.3.1 Nicht-MRT-Techniken zur Beurteilung der thorakalen Aorta

Im Röntgenbild des Thorax ist es möglich, Veränderungen in der Kontur und Größe der thorakalen Aorta - sowie eine Erweiterung des Mediastinums festzustellen. Mit einer Sensitivität zwischen 64% und 86% lassen sich allerdings nicht alle Erkrankungen der thorakalen Aorta sicher diagnostizieren oder ausschließen. (32, 33) Weiterführende Diagnostik ist deshalb stets notwendig.

Mittels der Computertomographie ist es möglich, die gesamte Aorta inklusive ihres Lumens und der Aortenwand räumlich hochauflösend darzustellen. Im Vergleich zur MRT leistet die CT dies in einer kürzeren Akquisitionszeit. Dreidimensionale Datensätze sind möglich und gewinnen für die weiterführenden Maßnahmen an Bedeutung. Sensitivitäten von 100% und Spezifitäten von bis zu 99% werden berichtet. (34-37) Jodhaltige Kontrastmittel werden zur Verstärkung des Kontrastes eingesetzt.

Die Echokardiographie ist eine transportable Möglichkeit, das Herz und die thorakale Aorta mittels Ultraschall zu untersuchen. Es wird zwischen transthorakaler- (TTE) und der transösophagealer (TEE) Echokardiographie unterschieden. Mit Hilfe dieser Techniken lassen sich die Herzkammern, die Aortenwurzel, die Aorta ascendens und partiell der Aortenbogen und die Aorta descendens schnell, strahlungs- und kontrastmittelfrei darstellen, wobei die Visualisierung des Aortenbogens und der Aorta descendens durch diese Methode häufig limitiert ist. Die rechts- und linksventrikulären Funktionen können gemessen und Aussagen über die Herzklappen getroffen werden. Dabei ist die TEE der TTE überlegen. (2) Die TTE ist neben ihrer Untersucherabhängigkeit stets abhängig von den Schallbedingungen, welche der jeweilige Patient durch seine körperlichen

Gegebenheiten mit sich bringt. Die TEE ist patientenunabhängiger. Mit einer Sensitivität von 98% und einer Spezifität von 95% erkennt die TEE akute Aortendissektionen. (37) Weiterführende Diagnostik zur Verifizierung einer Diagnose und um z.B. die Aorta descendens zu beurteilen ist häufig notwendig. (2)

Die Auswahl zwischen den verschiedenen Techniken ist zum einen abhängig von patienten-bezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Kreislaufstabilität, renaler Funktion, bekannten Allergien, und zum anderen von den vorhandenen Kapazitäten der jeweiligen ausführenden Institution.

Besonderes Augenmerk im Hinblick auf die Auswahl der bildgebenden Methode sollte bei Patienten mit Einschränkungen ihrer renalen Funktion gelegt werden. (2)

Auch die Abwägung zwischen den jodhaltigen Kontrastmitteln der Computertomographie mit ihren möglicherweise daraus induzierten Nephropatien und den gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln der MRT mit ihrem Risiko der nephrogenen systemischen Fibrose sollte in die Wahl der bildgebenden Methode einbezogen werden. (38)

Grundsätzlich sollte die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, wie sie bei der CT-Untersuchung erfolgt, so gering wie möglich gehalten werden. Insbesondere für Kinder und Jugendliche ist das Risiko an strahlungsbedingten Tumoren zu erkranken am höchsten. Das Risiko sinkt ab dem 35. Lebensjahr. (39) Patienten, deren Erkrankung im Verlauf kontrolliert werden muss, sollten eher mit der MRT als mit der CT untersucht werden, um die Strahlenexposition zu verringern. (2) Das CT kann im Vergleich zur Echokardiographie die Erkrankungen der thorakalen Aorta am genauesten detektieren und gleichzeitig andere Ursachen, wie eine Lungenarterienembolie oder eine Hiatushernie, ausschließen. Auch postinterventionell ist die CT meist Mittel der Wahl, da die MRT durch die in der Operation verwendeten Materialien Artefakte in ihrer Bildgebung aufweisen kann. (2)

Einheitliche, standardisierte Messungen innerhalb der verschiedenen Methoden sind für die Diagnostik und weiterführende Maßnahmen unerlässlich. Die Diametermessungen der thorakalen Aorta allerdings können sich zwischen den Methoden unterscheiden. Wird in der CT und der MRT jeweils meist der äußere Diameter gemessen, so misst die Echokardiographie eher den inneren Diameter. Wandverdickungen durch z.B. Entzündungen oder intramurale Plaques und Thromben führen dann zu unterschiedlichen Diametermessungen.

1.3.2 MRT zur Beurteilung der thorakalen Aorta

Die MRT hat im Vergleich zur CT und TEE die höchste diagnostische Aussagekraft. (37) Mit dieser Technik lässt sich die gesamte Aorta beurteilen und ein Ausschluss oder eine Diagnose einer Aortendissektion oder eines Aortenaneurysmas mit sehr hoher diagnostischer Genauigkeit treffen. (40) Wie auch mittels CT ist es in der MRT möglich, die gewonnenen Bilddaten multiplanar auszuwerten.

Zu den Vorteilen der MRT zählt die Darstellung von komplexen kongenitalen Gefäßmissbildungen und von erworbenen Veränderungen wie Aneurysmata oder Dissektionen. (31, 41, 42) Neben der Gefäßmorphologie ist auch die Gefäßwand mittels MRT beurteilbar, so können intramurale Hämatome und kleine gedeckte Perforationen oder entzündliche Prozesse identifiziert werden. (43) (31) Des Weiteren lassen sich Aussagen zu der Aortenklappe und der linksventrikulären Funktion treffen. (2) Auch eine nichtinvasive Beurteilung der Flussverhältnisse ist möglich. (44) Diese erlaubt die Differenzierung der Flussrichtung sowie die Quantifizierung einer Regurgitation. Diese Aussagen lassen sich ohne Einsatz von ionisierenden Strahlen oder jodiertem Kontrastmittel, wie sie in der CT nötig sind, treffen.

Nachteilig zu nennen ist die im Vergleich zur CT verlängerte Datenakquisition und die allgemeinen Kontraindikationen der MRT, zu denen das Vorhandensein von aktiven Implantaten wie Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, zerebralen Gefäßclips oder sonstiger ferromagnetischer Metalle im Körper, eine Schwangerschaft oder massive Platzangst zählen. (45) Das Risiko akuter Reaktionen auf das in der MRT verwendete gadoliniumhaltige Kontrastmittel ist im Vergleich zu dem im CT verwendeten jodhaltigen Kontrastmittel niedriger. (46) Bei Patienten mit renaler Insuffizienz allerdings kann es nur begrenzt eingesetzt werden, da deren renale Clearance generell eingeschränkt ist. (46) (Näheres siehe im Kap. 1.3.3.4 Kontrastmittel.) Eine vollständige MRT-Untersuchung beinhaltet eine Vielzahl von Sequenzen. Diese lassen sich je nach Fragestellung gezielt kombinieren. Im Falle eines Notfalls kann sich die Untersuchung aber auch auf das Nötigste beschränken. Zudem erlauben Weiterentwicklungen der Technik eine schnellere Datenakquisition. Dies macht den Einsatz der MRT attraktiver und immer mehr Empfehlungen für den Einsatz der MRT zur Aortenbeurteilung halten Einzug in die Leitlinien. (47, 48)

1.3.3 Grundlagen der MRT

1.3.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie beruht auf der Detektion magnetischer Resonanz von Atomkernen. In der klinischen Bildgebung werden hierfür die Wasserstoffatome H benutzt. Sie enthalten im Kern je ein positiv geladenes Proton. (49) Das Proton bewegt sich ständig um seine eigene Achse, diese Grundeigenschaft wird Spin genannt. Es ist somit eine rotierende Masse m mit einer positiv geladenen elektrischen Ladung. (50) Eine sich bewegende elektrische Ladung wird auch elektrischer Strom genannt. Dieser wiederum verursacht ein Magnetfeld. Das heißt, dass sich drehende Proton besitzt ein magnetisches Moment B . (51)

Bringt man das Proton in ein externes magnetisches Feld B_0 ein, so richtet es sich entlang der Feldlinie entweder parallel (spin up) oder antiparallel (spin down) aus. (49) Die parallele Ausrichtung ist für das Proton energetisch günstiger und somit minimal häufiger als die antiparallele Ausrichtung. Daraus ergibt sich eine messbare Längsmagnetisierung M_z . Je stärker das externe Magnetfeld auf das Proton einwirkt, desto stärker wird diese messbare Längsmagnetisierung. (51)

Neben der Orientierung bewirkt das externe Magnetfeld zudem eine kreisende Bewegung des Protons um die Achse von B_0 , das Proton präzediert. Die Präzessionsfrequenz (Larmor-Frequenz) resultiert aus der Stärke des externen magnetischen Feldes B_0 : (49)

$$\omega_0 = \gamma_H \times B_0$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz in Megahertz [MHz]

γ_H = gyromagnetisches Moment = 42,58 MHz/T

B_0 = Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla (T)

Mit der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses, dessen Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist, wird dem Proton Energie zugeführt. Die Protonen präzedieren nach dieser Anregung synchron, in Phase, und begeben sich in die energetisch höhere anti-parallele Ausrichtung. Aus der Längsmagnetisierung M_z entsteht eine Transversalmagnetisierung M_{XY} , die Protonen werden ausgelenkt. Durch die Bewegung um die Transversalebene XY entsteht ein magnetisches Wechselfeld, welches in einer Empfangsspule Spannung in der Larmorfrequenz erzeugt und als MR-Signal weiterverarbeitet wird. (51)

Zwei Prozesse bewirken, dass das MR-Signal nach der Anregung wieder abnimmt und die Protonen in ihren Ausgangszustand zurückkehren: Die Spin-Gitter-Wechselwirkung (genannt T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (genannt T2-Relaxation). (52) Die durch den Hochfrequenzimpuls zugeführte Energie geben die Protonen wieder an ihre Umgebung ab, dadurch nimmt die Transversalmagnetisierung M_{XY} langsam ab und die Längsmagnetisierung M_z baut sich langsam wieder auf. Die Zeitkonstante für diesen Vorgang wird T1 genannt und ist spezifisch für Gewebe und Feldstärke. Zusätzlich geraten die Protonen wieder außer Phase, das heißt ihre Präzessionsfrequenzen sind durch den Wegfall der Anregung nicht mehr synchron. Die Protonen als kleine Magnetfelder beeinflussen sich wieder gegenseitig und es kommt zu einem Verlust der transversalen Magnetisierung, deren Zeitkonstante T2 genannt wird. Magnetfeldinhomogenitäten des externen Magnetfeldes B_0 verursachen zudem unterschiedliche Präzessionsfrequenzen und bewirken eine zusätzliche Dephasierung, die Relaxationszeit $T2^*$. (53)

Protonendichte, T1 und T2 Zeiten sind gewebespezifisch, weshalb es möglich ist, in den entstandenen MRT-Bildern Gewebe voneinander zu unterscheiden. (54)

Gradientenspulen erzeugen eigene Magnetfelder, die das Hauptmagnetfeld B_0 überlagern und eine Orts-, Phasen- und Frequenzkodierung ermöglichen. (55) So können im MRT gezielt Schnittbilder akquiriert werden.

1.3.3.2 Sequenzen

Eine definierte zeitliche Abfolge von Hochfrequenz-(HF)-Impulsen und Gradientenschaltungen wird als Sequenz bezeichnet.

Zwei grundlegende Sequenzen werden in der kardialen MRT unterschieden:

Bei der Spinecho-(SE)-Sequenz wird zwischen der Anregung und der Datenakquisition ein 180° -Inversionsimpuls eingestrahlt. Dadurch werden die $T2^*$ Effekte eliminiert, der Einfluss von Magnetfeldinhomogenitäten entfällt und eine sehr gute Bildqualität entsteht. Die dafür benötigten langen TR Zeiten resultieren allerdings in langen Messzeiten, welche sie anfällig für Bewegungsartefakte macht. SE-Sequenzen werden als Standardsequenzen für T1-gewichtete Bilder verwendet. (56, 57)

Demgegenüber wird bei der Gradientenecho-(GE)-Sequenz das Echo nicht durch einen Inversionsimpuls, sondern durch einen Gradienten erzeugt. Somit wird die TR Zeit kurzgehalten und eine sehr schnelle Bildaufnahme möglich. Die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte wird geringer. Der Longitudinalmagnetisierung jedoch verbleibt sehr wenig Zeit zwischen den Anregungen zu relaxieren. Ein Gleichgewichtszustand (Steady-State) des Spinsystems stellt sich ein und die verbleibende Magnetisierung ist deutlich geringer als in Ruhe. Das Signal-Rausch-Verhältnis ist daher im Gegensatz zu SE-Sequenzen schlechter. Ist $TR < T2$ kann sich auch die transversale Magnetisierung nicht vollständig relaxieren. Residuale transversale Magnetisierungen sind die Folge. Für T1- oder T2-gewichtete Bilder wird durch zusätzliche Schaltung von Dephasierungsgradienten und HF-Impulsen diese residualen Magnetisierungen ausgelöscht, diese Technik wird Spoiling genannt. (57) Bei der Steady-State-Free-Precession- (SSFP-) Technik werden die residualen transversalen Magnetisierungen aufrechterhalten. Das Signal setzt sich daher aus diesen residualen und frisch erzeugten Magnetisierungen zusammen, es verbleibt ungespoilt. Dies ermöglicht einen sehr guten Kontrast zwischen Blut, welches in SSFP-Sequenzen hell erscheint, und dem umliegenden Gewebe. Vorteile dieser Technik sind eben dieses Kontrastverhalten, die Unempfindlichkeit gegenüber fließendem Blut und kurze Akquisitionszeiten, welche sie für die Herzbildgebung besonders wertvoll macht. (58)

1.3.3.3 Besonderheiten der kardialen Bildgebung

Die Eigenbewegung und die Atemverschieblichkeit des Herzens erschweren dessen Bildgebung.

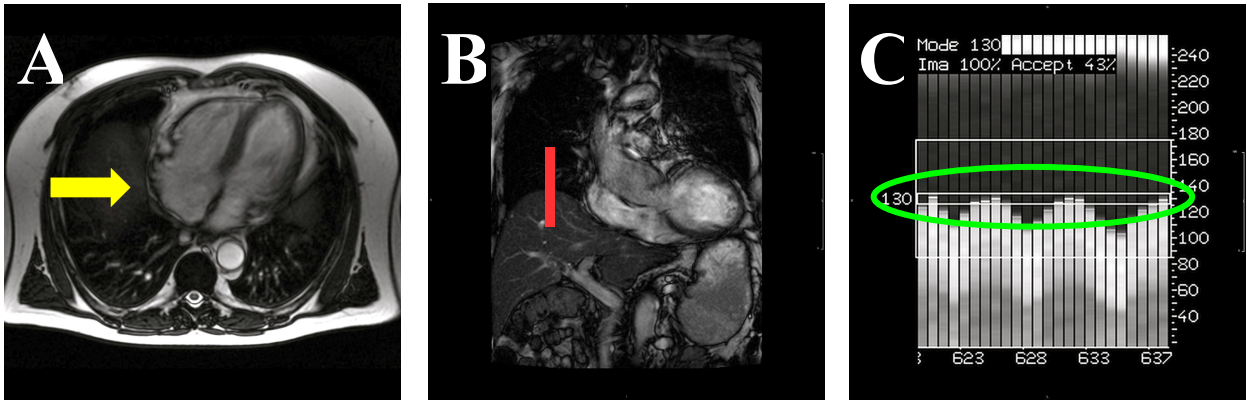
Die Herzbewegung ist im Normalfall eine Abfolge von automatisierten rhythmisch-zyklischen Erregungsabläufen der Vorhöfe und Kammern. In diesen wiederkehrenden Bewegungsabläufen befindet sich der Herzmuskel in der gleichen Phase unterschiedlicher Zyklen jeweils am gleichen Ort. Um die räumliche und zeitliche Auflösung von Aufnahmen am Herzen zu optimieren, kann die Aufnahme deshalb auf mehrere Herzschläge verteilt werden. Dazu wird bei dem Patienten während der Messung ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet und den kontinuierlich gemessenen Daten (prospektiv oder retrospektiv) eine bestimmte Herzphase zugeordnet. (59)

Demgegenüber sind Atembewegungen zwar auch rhythmische Abläufe, jedoch variiert die Tiefe der Inspiration und Expiration und somit die Verschiebung der Anatomie im Brustkorb. Das Herz als intrathorakales Organ folgt diesen atembedingten Lageveränderungen. Die Folgen sind zunehmende Artefakte im aufgenommenen Bild. (59) Mittels Atemanhalten oder der Atem-Navigator-Technik ist es möglich, dieses Problem zu umgehen.

Bei der Atemstopptechnik erhält der Patient Kommandos, zum Zeitpunkt der Datenakquise den Atem in Expiration anzuhalten.

Im Falle des Zwerchfellnavigators wird auf Höhe der rechten Zwerchfellkuppel zuerst in endexpiratorischer Position ein Referenzprofil bestimmt. Danach wird die Verschiebung der Lungen-Lebergrenze während der Atmung in Bezug auf diesen Referenznavigator analysiert. (59, 60) Innerhalb eines programmierten Akzeptanzfensters werden die im entsprechenden Zeitintervall akquirierten Daten für die Datenaufnahme zugelassen. (60) Alle anderen Daten werden verworfen. Die Navigatoreffizienz beschreibt den prozentualen Anteil derjenigen Daten, welche, gemessen an der Summe aller akquirierten Daten, in das Navigator-Fenster fallen.

Abbildung 1 Darstellung der Navigatortechnik und deren Datenakquisition



A) Lungen-Leber-Grenzfläche (gelber Pfeil); B) Positionierung der Navigatorsäule (rot) auf Höhe des rechten Hemidiaphragmas; C) Die endexpiratorische Position (hier 130, grün umkreist) des Diaphragmas ist in einem Akzeptanzfenster von 4 mm festgehalten.

1.3.3.4 Kontrastmittel

"Der Kontrast im MRT basiert auf der Signaldifferenz zweier Gewebe." (61) Kontrastmittel (KM) erhöhen diese Differenz und werden deshalb zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft eingesetzt. Sie verändern die intrinsischen Eigenschaften der Gewebe durch Veränderung deren Protonendichte und indirekt über die Verkürzung der Relaxationszeiten. (62)

In der MRA werden extrazelluläre Kontrastmittel verwendet. Sie basieren zumeist auf dreiwertigem Gadolinium Gd^{3+} , welches in Komplexe eingebunden wird. (63, 64) Intravenös appliziert führen sie zu einer Signalintensitätszunahme in den Gefäßen durch Verkürzung von T1. (62) Dosen von 0.05-0,3 mmol/KG Körpergewicht werden verwendet. T1 gewichtete Sequenzen und eine zusätzliche Fettsuppression unterstützen die kontrasterhöhende Wirkung. (65)

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 90 Minuten. Nach 24 Stunden ist das Kontrastmittel praktisch vollständig renal eliminiert. (63, 66)

Die Inzidenzrate von akuten Nebenwirkungen durch gadoliniumhaltige Kontrastmittel beträgt 0,45%. Die Nebenwirkungen beinhalten milde bis moderate Reaktionen wie Übelkeit und Erbrechen, Husten und Ausschlag bis hin zum diffusen Erythem. Patienten unter 50 Jahren haben ein erhöhtes Risiko, eine dieser Nebenwirkungen zu erleiden. (67) (68) Späte Hautreaktionen sind bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bisher nicht beschrieben worden. (46) Bei Patienten mit renaler Insuffizienz ist die renale Clearance so eingeschränkt, dass sich die Plasmahalbwertszeit erhöht und die Gefahr einer Herauslösung des Gadoliniums aus seinem Komplex und eine folgende Anbindung an körpereigenes Gewebe besteht. In seltenen Fällen kommt es dabei zu einer bisher unheilbaren Bindegewebserkrankung, der sogenannten nephrogenen systemischen Fibrose. Diese ist eine sehr späte unerwünschte Reaktion. Deshalb gelten die chronische Nierenerkrankung im Stadium IV-V (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min), eine bestehende Dialysepflicht und eine akute Niereninsuffizienz als Hochrisikogruppe, so dass der Einsatz von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln kritisch erfolgen sollte. (69) Die Beobachtungen der zerebralen Ablagerung von Gadolinium unter besonderen Voraussetzungen ist Teil der derzeitigen Forschung. (70)

1.3.4 Kontrastmittel-verstärkte MRT

Die T1- gewichtete Kontrastmittel-verstärkte MRA ist der Goldstandard für das zuverlässige Erfassen von Krankheiten der Aorta und für die Überwachung ihres Verlaufs. (2) Dreidimensionale Abbildungen von großen Volumina mit guter Gefäßkontrastierung finden in der Routine eine breite Anwendung. Sie zeichnet sich darüber hinaus durch schnelle Messzeiten und die allgemein gute Verträglichkeit des applizierten Kontrastmittels aus. Der Patient ist hierbei keiner ionisierenden Strahlung, wie etwa bei der CT oder Katheter Angiographie, ausgesetzt. (71)

Trotz der bewiesenen Evidenz bezüglich ihrer Genauigkeit und ihres klinischen Nutzens hat die Kontrastmittel-verstärkte MRA einige Nachteile: MRT mit Kontrastmittel müssen aufgrund des Risikos für eine induzierte nephrogene systemische Fibrose mit Bedacht und unter Einhaltung von Richtlinien bei Patienten mit renaler Dysfunktion eingesetzt werden. (46, 72) Die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel können auch akute Nebenwirkungen hervorrufen. (67, 68) Sie sind teuer und ihre Applikation ist zeitaufwändig, da sie intravenös verabreicht werden müssen. (73) Die intravenöse Gabe beinhaltet das Risiko einer Extravasation in das umliegende Gewebe. (73) Die Kontrastmittel-verstärkte MRA erfordert zudem eine exakte zeitliche Koordination der Datenaufnahme mit der intravasalen Verteilung des Kontrastmittels, damit der intraluminale Kontrast am höchsten ist. (73) Da sich die Dynamik des Kontrastmittels bei auftretenden Aneurysmata oder Malformationen verändert, kann es sein, dass diese dabei nicht gleichwertig kontrastiert werden. (71) Für die Datenaufnahme müssen die Patienten den Atem auf Kommando anhalten. Dies erfordert eine korrekte Mitarbeit des Patienten. Das Aufnahmezeitfenster pro Herzschlag erstreckt sich von der Systole bis zur Diastole, ist damit relativ lang und begünstigt Bewegungsartefakte. (73)

1.3.5 Kontrastmittel-freie MRT

In den letzten Jahren wurde die KM-verstärkte MRA als Goldstandard mehr und mehr durch die KM-freie MRA ersetzt.

Die in dieser Studie verwendete native SSFP-Angiographie ist unter den Kontrastmittel-freien Angiographie-Sequenzen eine sehr vielversprechende Alternative, um die Nachteile der KM-verstärkten MRA zu umgehen und dabei ohne Kontrastmittel gleichwertig zu sein. (Siehe Kapitel 3.2.2.2)

Ohne Kontrastmittel wie Gadolinium zu arbeiten bedeutet ein immenses Einsparpotential, eine Vereinfachung des Untersuchungsablaufes durch den Wegfall der intravenösen Applikation und keinerlei Risiken einer nephrogenen Systemischen Fibrose oder einer Extravasation für den Patienten. Somit wird die Untersuchung auch für Patienten möglich, die bisher aufgrund von Kontraindikationen von ihr ausgeschlossen waren. Die native SSFP-Angiographie erzeugt ein hohes intravaskuläres Signal und ermöglichen so ohne Kontrastmittel einen guten Kontrast zwischen intra- und extraluminalen Strukturen. (74) Nicht nur große Lumina wie die Aorta ascendens, sondern auch kleinere Lumina wie die der Koronararterien sind deshalb hierbei gut darstellbar. Ihre Datenaquise erfolgt in der Enddiastole, Bewegungsartefakte sind hierbei deshalb weniger zu erwarten. (75) Durch z.B. den Einsatz von Zwerchfellnavigatoren wird die freie Atmung des Patienten während der Aufnahmen ermöglicht.

2 Aufgabenstellung/Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Technik der Kontrastmittel-freien MR-Angiographie mit der Technik der Kontrastmittel-verstärkten MR-Angiographie, als dem Goldstandard, zu vergleichen.

Die Primärhypothese lautet:

Die Kontrastmittel-freie MR-Angiographie ist in der diagnostischen Aussagekraft hinsichtlich der thorakalen Aorta der Kontrastmittel-verstärkten MRT-Angiographie nicht unterlegen.

Die aus der Primärhypothese abgeleitete Sekundärhypothese lautet:

Die Kontrastmittel-freie MR-Angiographie ist der Kontrastmittel-verstärkten MR-Angiographie hinsichtlich der zusätzlichen Beurteilung der Aortenwurzel überlegen.

3 Methodik

3.1 Patientenrekrutierung und Charakteristika

Die Studie zum Vergleich der Kontrastmittel-freien MR-Angiographie mit der Kontrastmittel-verstärkten MR-Angiographie wurde von der Ethikkommission der Charité bewilligt.

Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen 2010 und 2012. Die Studienteilnahme kam für die Patienten in Frage, die mit einer klinischen Indikation für eine Kontrastmittel-verstärkte MRA der thorakalen Aorta in den Routineablauf der Klinik für Kardiologie und Nephrologie des Helios Klinikums Berlin-Buch kamen. Als Ausschlusskriterium galten die Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT, wie etwa das Vorhandensein von aktiven Implantaten wie Herzschrittmacher oder Defibrillator, zerebralen Gefäßclips oder sonstiger ferromagnetische Metalle im Körper, eine Schwangerschaft oder Platzangst. (45) Geeignete Patienten erhielten eine Informationsbroschüre und ein umfassendes Aufklärungsgespräch mit einem, die MRT-Untersuchung durchführenden, Arzt. Alle Probanden gaben vor Eintritt eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Studiendokumentation erfolgte mittels eines Case Report Form (CRF), die für jeden Patienten anonymisiert durchgeführt wurde. (Siehe Anhang)

Insgesamt konnten 76 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Die Patientencharakterisierung sowie die Indikationen für die Kontrastmittel-verstärkte MRA sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4 Patientencharakterisierung und Indikationen für eine MR-Angiographie

Parameter	MW± SD
Anzahl	76
Geschlecht (männlich/weiblich)	50/26
Alter (Jahren)	60,3 ± 15,3
Größe (cm)	172 ± 10
Gewicht (kg)	80 ± 14
Körperoberfläche (m ²)	1,9 ± 0,2
Body-Mass-Index	27,1 ± 4,1
Herzfrequenz (pro min)	73 ± 14
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (ml)	169 ± 68
Linksventrikulärer enddiastolischer Volumen Index (ml/m ²)	87 ± 34
Linksventrikuläre Masse (g)	163 ± 56
Linksventrikuläre Masse (g/m ²)	84 ± 27
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	61 ± 9
Hauptindikationen für die MR-Angiographie	
Verdacht auf/Kontrolle eines Aneurysmas der Aorta ascendens	56
Verdacht auf eine Aortendissektion	1
Verdacht auf/Kontrolle einer Aortenisthmusstenose	4
Umfassende Beurteilung von Erkrankungen der Aortenklappe	7
Kontrolluntersuchung nach Operation an der Aorta (Verschluss des Ductus Botalli, Ross-Operation, Ersatz der Aorta ascendens)	5
Verdacht auf ein Koronararterienaneurysma	1
Sonstiges	2

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

3.2 Durchführung der MRT-Untersuchung

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5-Tesla Magnet-Resonanz-Tomographen (Magnetom Avanto, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen) der kardiologischen MR-Abteilung des Helios Klinikums Berlin-Buch durchgeführt. Im Rahmen eines Projektvertrages zur klinischen Forschung wird dieser durch die Arbeitsgruppe "Kardiale MRT" des Experimental and Clinical Research Centers (ECRC) genutzt.

3.2.1 Patientenvorbereitung

Die Vorbereitung der Patienten erfolgte standardmäßig wie folgt:

- Ausschluss aller MRT-typischen Kontraindikationen
- Anlage einer venösen Verweilkanüle für die intravenöse Kontrastmittelgabe
- Anbringen der Drei-Punkt EKG-Ableitung an der linken vorderen Thoraxhälfte
- Anlegen der 12-Kanal Oberflächenspule am Thorax
- Aufsetzen der Patientenkopfhörer
- Anlegen des Alarmschalters
- Einbringen des Patienten in Rückenlage und mit dem Kopf zuerst in den Scanner

3.2.2 Messprotokoll

Die Routine-MRT-Untersuchung der thorakalen Aorta beinhaltet die Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie. Diese Untersuchung wird standardmäßig durchgeführt. Für die vorliegende Studie wurde die Untersuchung mit einer vorangegangenen Kontrastmittel-freien MR-Angiographie der thorakalen Aorta ergänzt. Je nach klinischer Fragestellung erfolgten zusätzlich Cine-SSFP-Sequenzen zur Analyse der Herzklappenfunktion oder Quantifizierung der Linksventrikulären- (LV) und Rechtsventrikulären- (RV) Funktion, Phasenkontrast-Flussmessungen oder Late-Enhancement Aufnahmen. Letztere Techniken wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Tabelle 5 Sequenzparameter

Parameter	KM-freie Angiographie	KM-verstärkte Angiographie
Feldstärke	1,5 Tesla	1,5 Tesla
Sequenz	SSFP	FLASH
Kontrastmittel	Keines	0,2 mmol/kg Körpergewicht i.v.
Parallele Bildgebung	IPAT2	IPAT2
Kardiales Gating	EKG	EKG
Respiratorisches Gating	Navigator	1 Atemanhalte
Räumliche Auflösung	1,3 × 1,3 × 1,3 mm ³	1,1 × 0,9 × 2,0 mm ³
Aquisitionsdauer pro Herzzyklus	286 ms	485 ms
Zeitpunkt der Datenaquise	Enddiastole	Systole bis Beginn Diastole

Gegenüberstellung der verwendeten Sequenzparameter. SSFP= Steady-State-Free-Precession, FLASH= Spoiling Sequenz.

3.2.2.1 Localizer

Die erste Sequenz, der Localizer, dient der Planung der anschließenden Sequenzen und ermöglicht eine Orientierung über den thorakalen und kardialen Untersuchungsbereich. Dazu wurde bei angehaltener Atmung eine native Gradientenecho-Sequenz durchgeführt. Es wurden je drei Schichten mit koronarer, transversaler und sagittaler Orientierung akquiriert.

Folgende Aufnahmeparameter wurden verwendet: TE (Echozeit) = 1,21 ms, TR (Repetitionszeit) = 64,56 ms, Bandbreite = 704 Hz/Pixel, Flipwinkel $\alpha = 80^\circ$, Field of view = 340 mm, Matrix = 256 x 256, Schichtdicke = 6 mm.

3.2.2.2 Kontrastmittel-freie MR-Angiographie

Als Kontrastmittel-freie Methode wurde eine neue, technisch optimierte, hoch aufgelöste EKG-getriggerte SSFP-Sequenz mit nicht-selektiver Radiofrequenz- (RF-) -Anregung in freier Atmung gewählt. Folgende Aufnahmeparameter wurden verwendet: TE (Echozeit) = 1,1 ms, TR (Repetitionszeit) = 2,3 ms, Bandbreite = 967 Hz/Pixel, Flipwinkel $\alpha = 90^\circ$, Field of view = 400 mm, Voxelgröße = $1,3 \times 1,3 \times 1,3 \text{ mm}^3$, Parallele Bildgebung (Grappa) mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen.

Das Field of view (FOV) wurde so gewählt, dass es den gesamten Brustkorb abdeckt, um Einfaltungen durch die nicht-Schicht-selektive Radiofrequenz-Anregung zu vermeiden. Die Datenakquisition erfolgte in koronarer Orientierung mit einer rechts-links Phasencodierungsrichtung. Um kardiale Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde prospektives EKG Gating (prospective cardiac gating) mit Datenakquisition während der Diastole genutzt (Akquisitionsdauer pro Herzzyklus: 286 ms). T2-Präparation wurde während eines jeden Herzschlages zur Unterdrückung des Gewebesignals gegenüber dem Blut durchgeführt (TE: 40 ms). Um atembedingte Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde die Technik des Atemnavigators benutzt (Bewegungsfenster an Zwerchfell-Lungengrenze ± 4 mm). Nach dem Navigatorpuls wurde ein Fettsättigungspuls angewandt, um das Fett-Signal zu unterdrücken, danach erfolgte die nicht-selektive Radiofrequenz-Anregung der SSFP Präparation und Datenakquisition. Am Ende der Datenakquisition

wurde ein Gradientenspoiler eingesetzt, um das Übergehen der Transversalmagnetisierung der Protonen in das nächste R-R Intervall zu vermeiden.

3.2.2.3 Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie

Als Kontrastmittel-verstärkte Angiographie diente eine prospektiv EKG-getriggerte, atem-angehaltene, gespoilte 3D- Gradientenechosequenz.

Folgende Aufnahmeparameter wurden verwendet: TE (Echozeit) = 1,1 ms, TR (Repetitionszeit) = 2,7 ms, Bandbreite = 650 Hz/Pixel, Flipwinkel $\alpha = 25^\circ$, Field of view = 400 mm, Voxelgröße = $1,3 \times 0,8 \times 1,8 \text{ mm}^3$, Parallele Bildgebung (Grappa) mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeile.

Die Akquisitionsdauer pro Herzzyklus betrug 486 ms und erfolgte während der Systole und dem Beginn der Diastole. Die Bildgebung erfolgte schräg sagittal, um die gesamte thorakale Aorta abzubilden. Um später Hintergrundsignale über Subtraktion zu eliminieren, wurde zunächst eine Kontrastmittel-freie Maske erstellt. Um die optimale Akquisitionszeit zu ermitteln, erfolgte zuerst ein Testbolus des Kontrastmittels (Menge: 2 ml, Flussrate 2 ml/s, Gadoteridol, Bracco, Italien), gefolgt von einer Spülung durch Kochsalz (Menge: 20ml, Flussrate 2ml/s) über eine automatische Infusionspumpe (Medrad, Bayer, Deutschland). Nach der intravenösen Gabe des Kontrastmittels von 0,2 mmol/kg Körpergewicht (abzüglich des 2ml zuvor applizierten Testbolus) mit einer Flussrate von 2ml/s und der Kochsalzspülung (Menge: 20 ml, Flussrate 2ml/s) erfolgte die MRA-Akquisition.

3.3 Postprocessing der Bilddaten

Die Bildanalyse der nativen MRA und die der substrahierten Bilddaten der Kontrastmittelverstärkten MRA erfolgten mittels CMR⁴²Software (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) in einem 3-D-Viewer.

Um die beiden Sequenzen qualitativ und quantitativ zu vergleichen, wurde die thorakale Aorta leitliniengerecht (2, 76) folgendermaßen in Ebenen aufgeteilt:

Ebene 1) Annulus aortae

Ebene 2) Bulbus aortae

Ebene 3) Sinutubulärer Übergang

Ebene 4) Mitte Aorta ascendens (gemessen an der Bifurkation der Pulmonararterie)

Ebene 5) Proximaler Arcus aortae (gemessen auf Höhe des rechten Truncus brachiocephalicus)

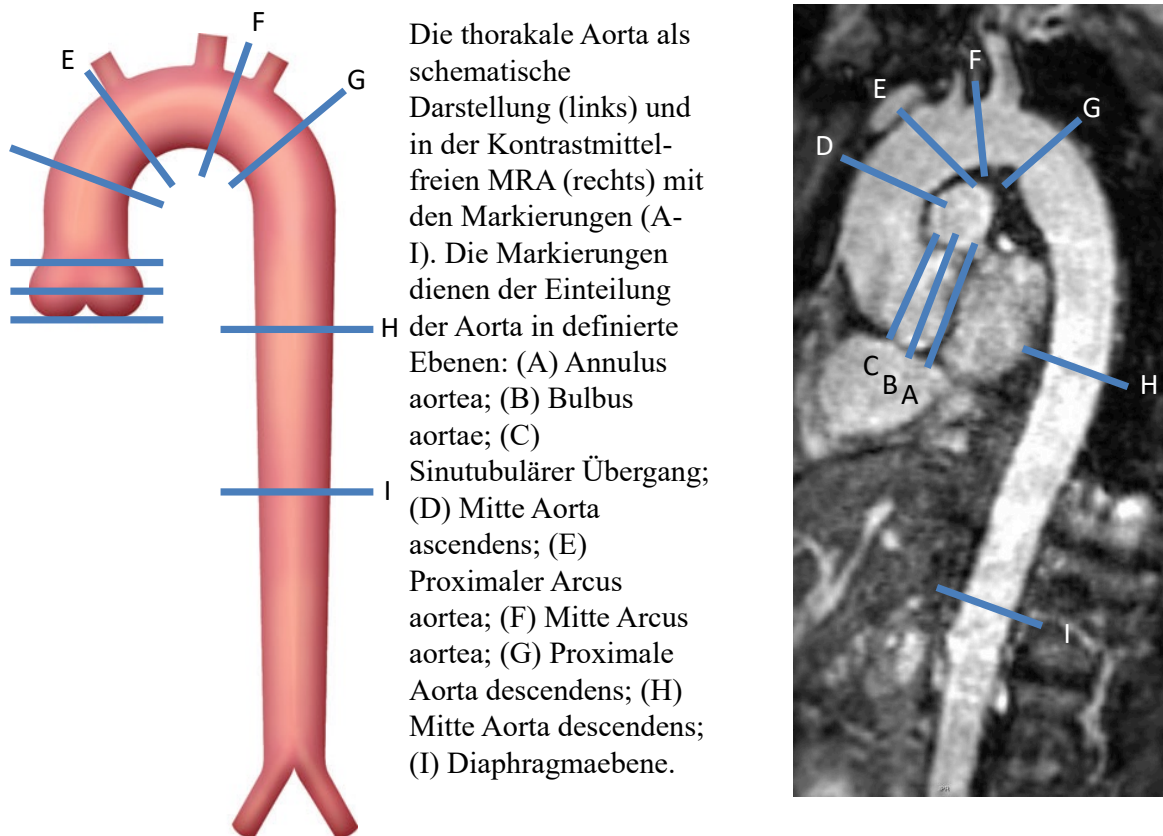
Ebene 6) Mitte Arcus aortae (gemessen zwischen dem Abgang der Carotis communis und der linken Arteria subclavia)

Ebene 7) Proximale Aorta descendens (gemessen 2 cm distal der linken Arteria subclavia)

Ebene 8) Mitte Aorta descendens (gemessen in der Mitte zwischen der linken Arteria subclavia und der Diaphragmaebene)

Ebene 9) Diaphragmaebene (gemessen 2 cm proximal des Truncus coeliacus)

Abbildung 2 Die thorakale Aorta



Als Parameter für den Vergleich der Sequenzen galt die Beurteilung der Bildqualität und die Messung der Aorten-Diameter an den oben beschriebenen Ebenen sowie die Diagnosestellung. Zudem wurden diagnostizierte Aortenpathologien notiert und Surrogatmarker bewertet. Diese zusätzlichen Kriterien beinhalteten die Beurteilung der Arteria coronaria sinistra und -dextra (zu sehen / nicht zu sehen / nicht beurteilbar) und der Aortenklappenmorphologie (trikuspid / bikuspid / nicht beurteilbar) als Indikatoren für die Schärfe der Abbildung der Aortenwurzel.

Alle Parameter wurden zuerst an den Bilddaten der Kontrastmittel-verstärkten MRA und dann an der Kontrastmittel-freien MRA von einem Untersucher (Reader 1) erhoben und im CRF notiert.

Um die Intra-Observer-Variabilität der Bildauswertung zu untersuchen, wurden 45 zufällig ausgewählte Bilddatensätze von Reader 1 erneut ausgewertet. Zwischen der ersten und der erneuten Auswertung lagen mindestens drei Monate Zeit.

Um die Inter-Observer-Variabilität zu prüfen, wertete ein zweiter Untersucher (Reader 2) 25 der zufällig ausgewählten Bilddatensätze aus, ohne die Ergebnisse der vorherigen Auswertung von Reader 1 zu kennen.

Die Observer-Analysen beinhalteten jeweils die Beurteilung der Bilddatenqualität und die Messung der Aortendiameter.

3.3.1 Beurteilung der Bilddatenqualität

Einheitliche Bewertungskriterien (Scores) von 0-3 ermöglichten die Beurteilung der Aortenwand nach Bildschärfe und Kontrast.

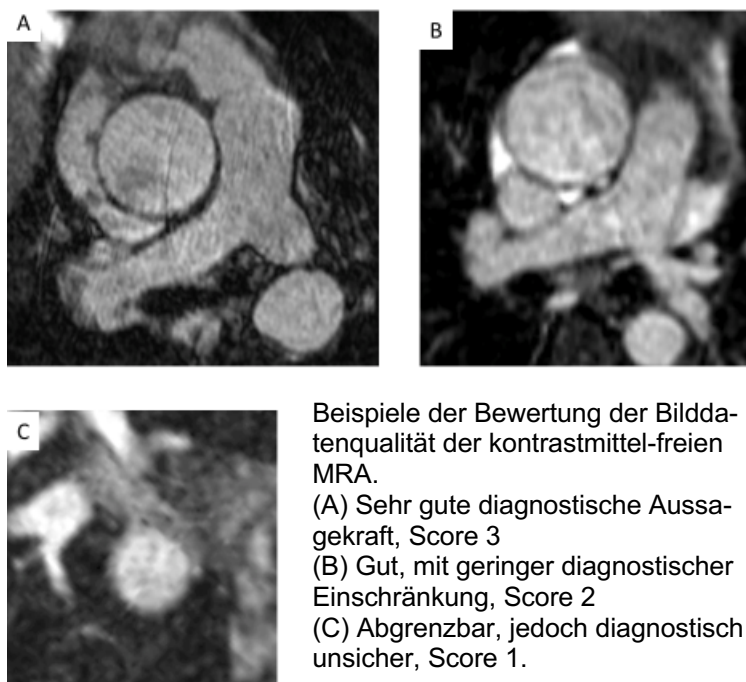
0 = schlecht abgrenzbar, keine diagnostische Aussagekraft

1= abgrenzbar, jedoch diagnostisch unsicher

2= gut, mit geringer diagnostischer Einschränkung

3= sehr gute diagnostische Aussagekraft

Abbildung 3 Beispiele Bewertung der Bilddatenqualität

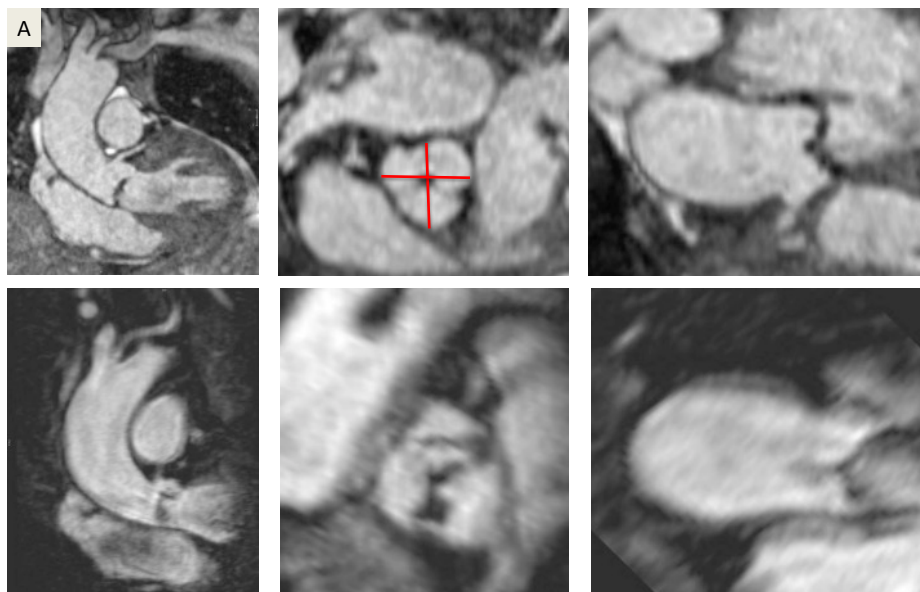


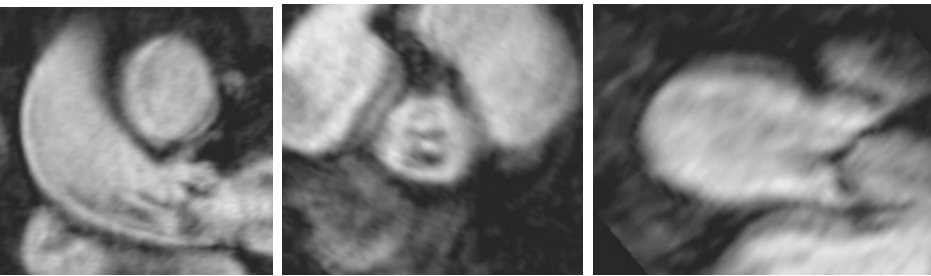
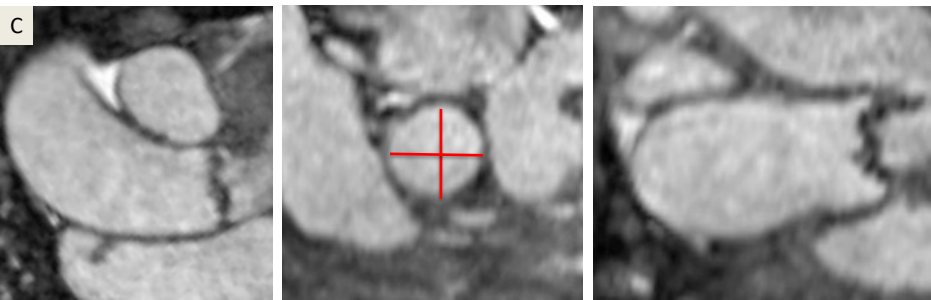
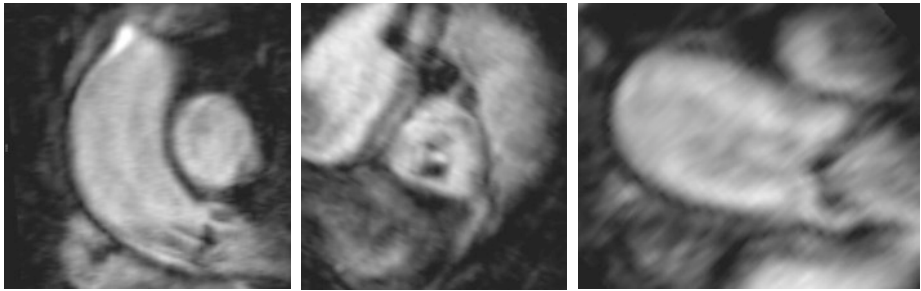
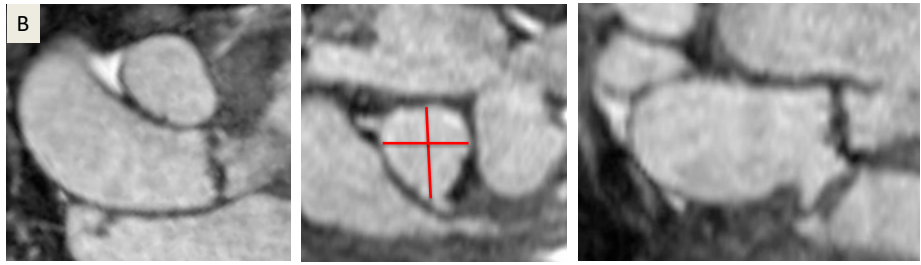
3.3.2 Bestimmung Aortendiameter

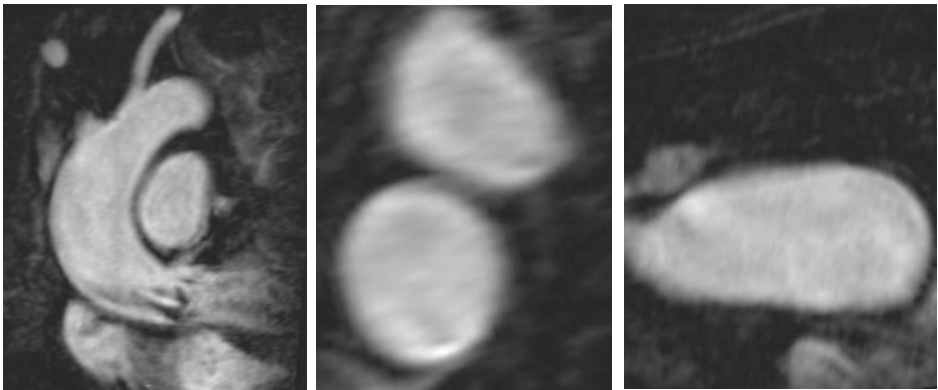
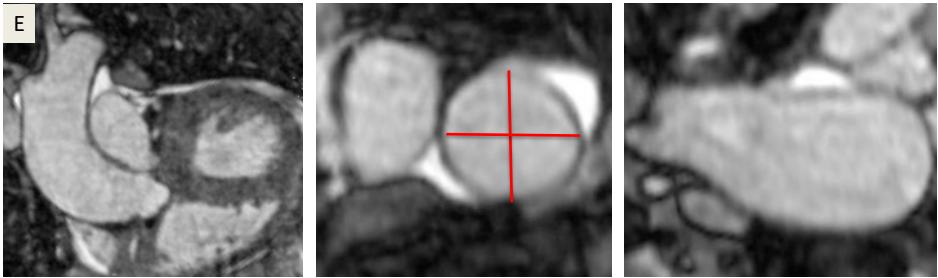
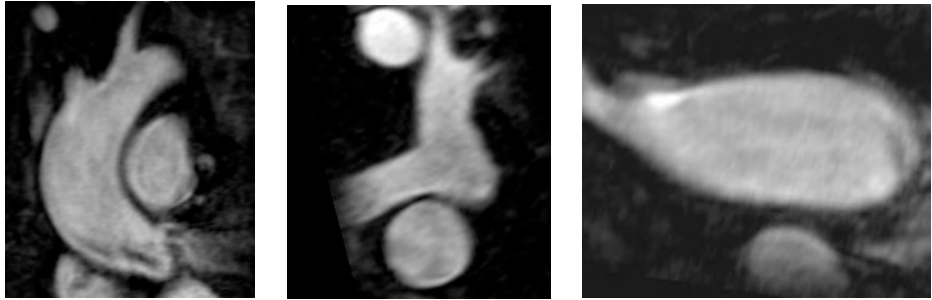
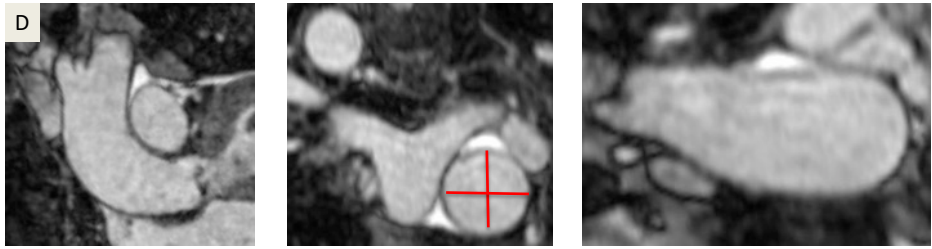
Die Bestimmung der Diameter wurde nur von den Bilddaten vorgenommen, die zuvor in der qualitativen Analyse mit einem Score von 1 oder besser bewertet wurden.

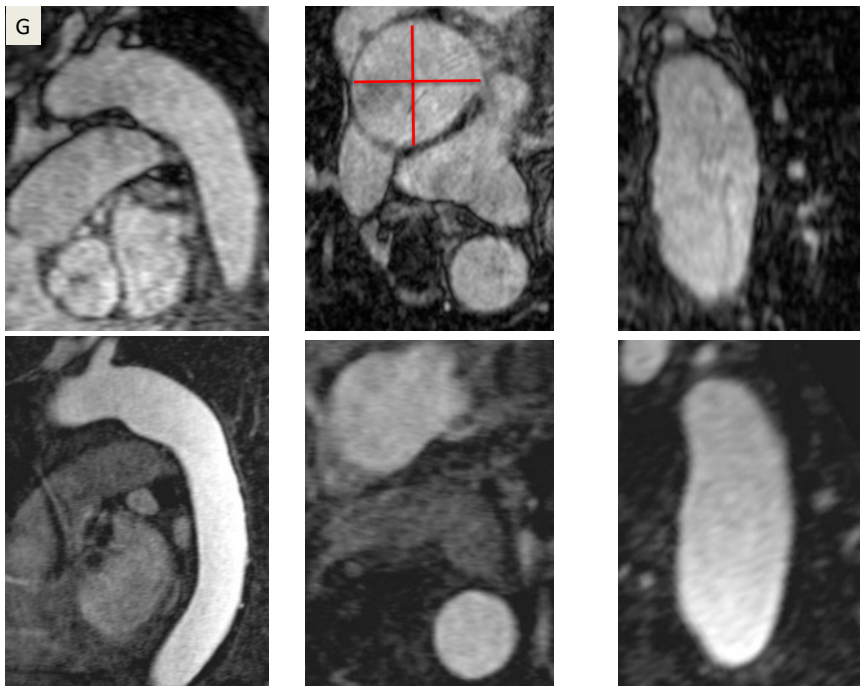
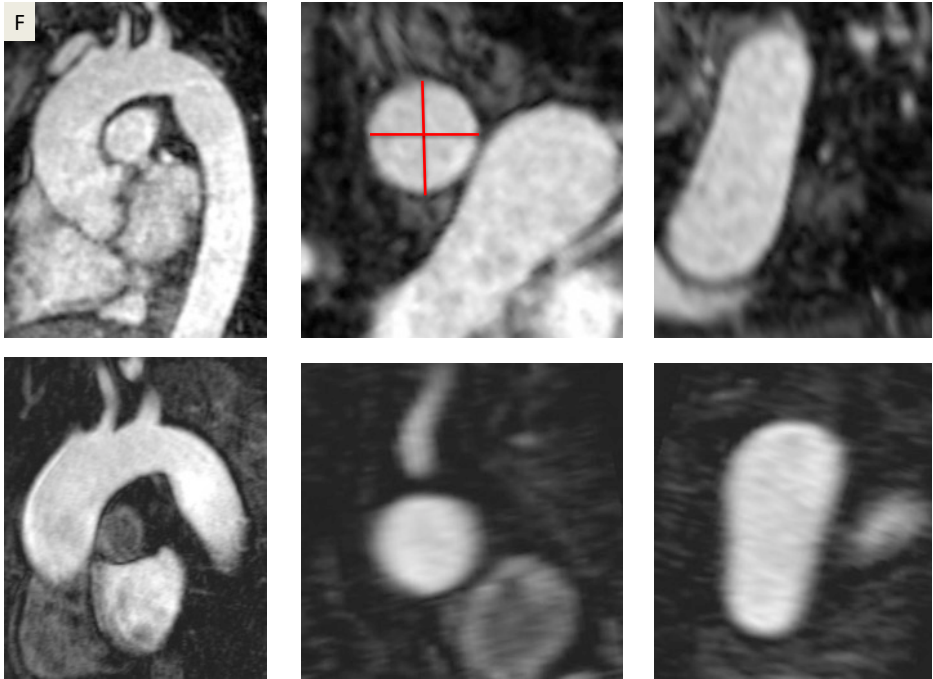
Um die Aortendiameter zu messen, wurde die entsprechende Ebene der Aorta im 3-D-Viewer eingestellt und innen von anterior nach posterior und von links nach rechts vermessen. (76) (Beispielhafte Screenshots aus dem 3-D-Viewer siehe Anhang 2). Der sich daraus ergebene Mittelwert ging als gemessener Diameter in die statistische Analyse ein.

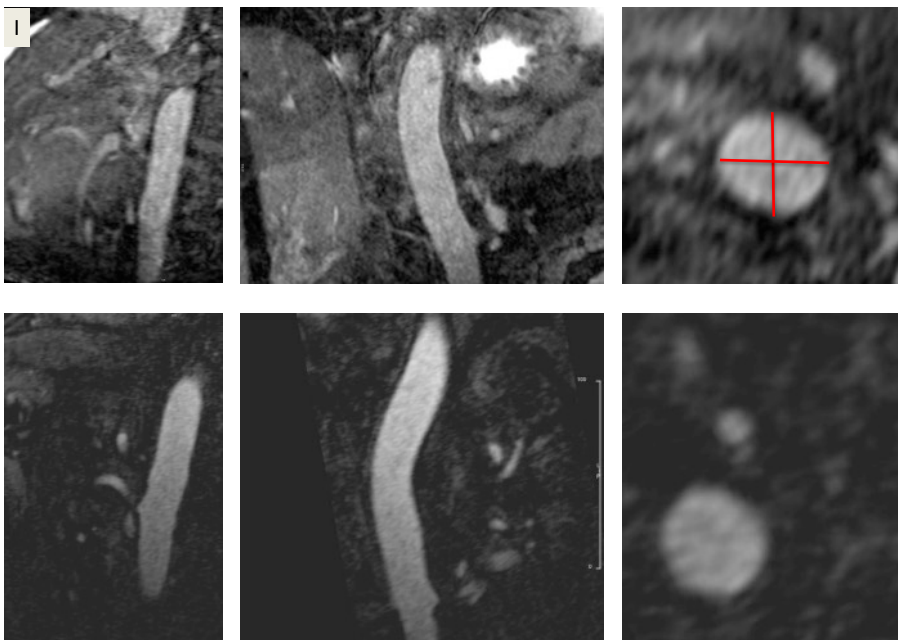
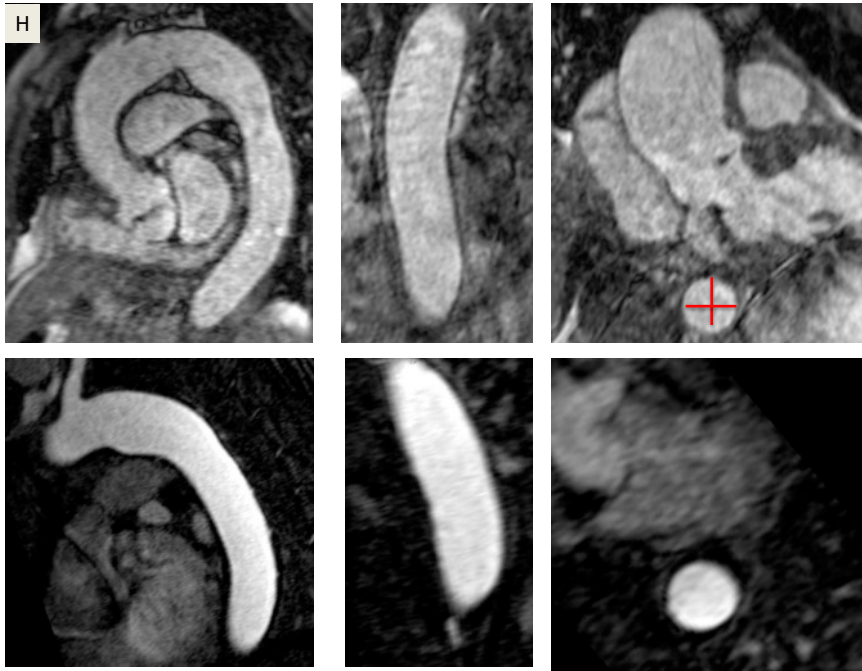
Abbildung 4 Diametermessung in den Ebenen







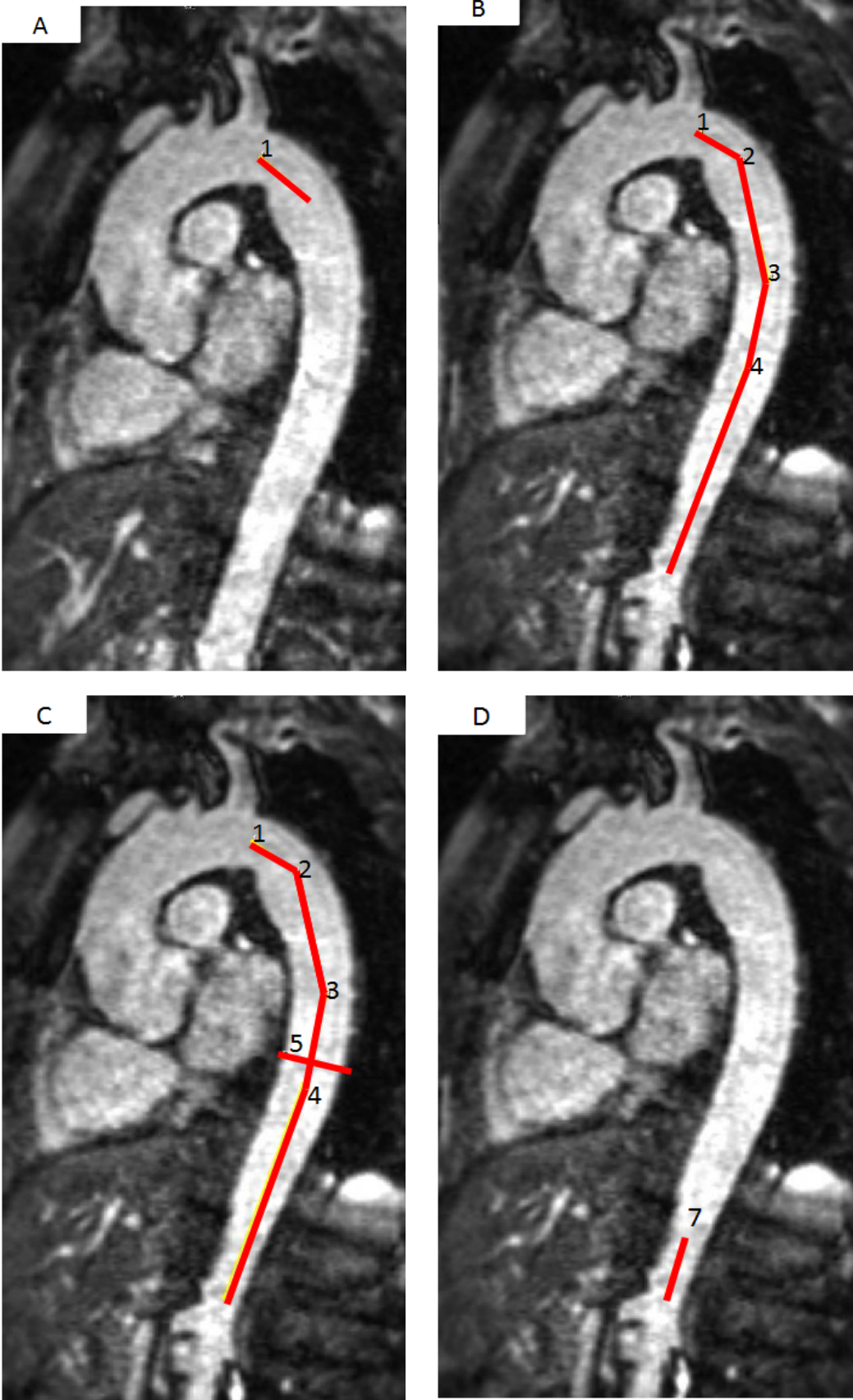




Gegenüberstellung der Diametermessung in den Ebenen in kontrastmittel-freier (oben) und kontrastmittel-verstärkter (unten) MRA. (A) Ebene 1, Annulus aortae; (B) Ebene 2, Bulbus aortae; (C) Ebene 3, Sinutubulärer Übergang; (D) Ebene 4, Mitte Aorta ascenden;, (E) Ebene 5, Proximaler Arcus aortae; (F) Ebene 6, Mitte Arcus aortae; (G) Ebene 7, Proximale Aorta descendens; (H) Ebene 8, Mitte Aorta descendens; (I) Ebene 9, Diaphragmaebene.

Die Ermittlung der Ebenen 1-6 war standardmäßig an lokale Anhaltspunkte wie Bifurkationen, Abgänge großer Gefäße oder Trunci geknüpft. In der Auswertungssoftware CMR⁴² war es möglich, mittels Mess-Rauten, die mittig in das Lumen der Aorta gesetzt wurden, auch die genaue Position der definierten Ebenen 7, 8, 9 verifizierbar zu ermitteln.

Abbildung 5 Darstellung der Ermittlung von Ebene 7,8 und 9



(A) Ermittlung von Ebene 7, proximale Aorta descendens, Abmessung 2 cm distal der linken Arteria subclavia mittels in den Bilddatensatz mittig in das Aortenlumen eingelegter Mess-Raute (1); (B-C) Ermittlung von Ebene 8, Mitte Aorta descendens, die Mess-Raute wurde vom Abgang der Arteria subclavia sinistra bis zur Zwerchfellebene mittig in das Aortenlumen eingelegt (1-4), die Distanz durch Addition errechnet, Mitte Aorta ascendens durch Dividierung der Distanz durch zwei ermittelt, Markierung Mitte Aorta ascendens (5); (D) Ermittlung von Ebene 9, Zwerchfellebene, Abmessung 2 cm proximal des Truncus coeliacus mittels in den Bilddatensatz mittig in das Aortenlumen eingelegter Mess-Raute (6).

3.4 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) und Prism 5.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).

Der Vergleich der Bilddatenqualität erfolgte über den Wilcoxon Test für abhängige Stichproben. Die quantitativen Messungen an der Aorta thoracalis wurden zuerst durch den Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung hin geprüft. Der T-Test für verbundene Stichproben verglich daraufhin die Messungen der beiden Methoden. Eine Korrelationsanalyse nach Pearson sowie eine Bland-Altman-Analyse ergänzten die Auswertungen. Für die Untersuchung der Inter- und Intra-Observer Analysen galt der Intraclass Correlations Coefficient (ICC) als Reliabilitätsmaß.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von $<0,05$ wurde die statistische Signifikanz angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Durchführbarkeit beider Methoden

Bei allen 76 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnte die Kontrastmittel-verstärkte MRA effektiv durchgeführt werden. Die Kontrastmittel-freie MRA erlaubte eine erfolgreiche Durchführung in 70 von 76 Fällen. Aufgrund von ungenügend gleichmäßiger Atmung der Patienten war hierbei die Atemnavigation in sechs Fällen (7,9 %) nicht effizient genug. Sie wurden von der Endauswertung ausgeschlossen.

4.2 Diametermessung der Aorta

An 70 Bilddatensätzen wurde der Vergleich von Kontrastmittel-verstärkter und Kontrastmittel-freier MRA vorgenommen. Pro Bilddatensatz wurden 9 Ebenen standardmäßig (siehe Kapitel 3.3) jeweils in der Kontrastmittel-freien und Kontrastmittel-verstärkten MRA untersucht. Daraus ergaben sich pro MRA-Methode 630 zu untersuchende Ebenen.

10 von 70 Aortenklappenebenen (14,3%) in der Kontrastmittel-verstärkten MRA wurden zuvor als nicht beurteilbar eingestuft und flossen nicht in die Messung mit ein. 4 Bilddatensätze dieser Ebene (5,7%) in der Kontrastmittel-freien MRA wurden ebenso eingestuft und von den Messungen ausgeschlossen. Aufgrund ungenügender Planung des FOV konnten auf der Diaphragmaebene der Kontrastmittel-freien MRA und den Ebenen „Mitte Aorta ascendens“ und „proximale Aorta descendens“ je einmal keine Messungen vorgenommen werden. 2 Bilddatensätze der Ebenen „Mitte Aorta ascendens“ und „proximale Aorta descendens“ der Kontrastmittel-verstärkten MRA konnten aus demselben Grund nicht ausgewertet werden.

Von den insgesamt 630 Ebenen konnten von der Kontrastmittel-verstärkten MRA so 618 und von der Kontrastmittel-freien MRA 623 zur Messung der Aortendiamter und anschließenden Auswertung herangezogen werden.

Die Diametermessungen und ihre statistische Auswertung sind in Tabelle 5 zusammengefasst. In 6 von 9 Ebenen (Annulus aortae, Bulbus aortae, Mitte Aorta ascendens,

proximaler Arcus aortae, proximale Aorta descendens, Diaphragmaebene) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden. Am sinutubulären Übergang und Mitte Aorta descendens wurden mittels der Kontrastmittel-verstärkten MRA signifikant höhere Diameter gemessen als mit der Kontrastmittel-freien. In der Mitte des Aortenbogens hingegen wurden mittels der Kontrastmittel-verstärkten MRA signifikant kleinere Werte gemessen als mit der Kontrastmittel-freien MRA. Die Korrelationsanalyse aller Diametermessungen der 9 Ebenen mittels Kontrastmittel-freier und-verstärkter MRA ergab mit $r=0,99$ eine sehr hohe Korrelation.

Abbildung 6 Korrelationsanalyse aller Diametermessungen

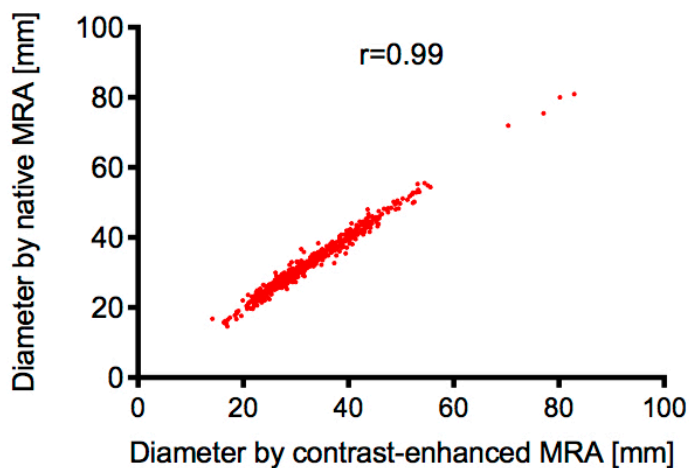


Tabelle 6 Analyse der Aortendiametermessungen mittels Kontrastmittel-freier MRA verglichen mit Kontrastmittel-verstärkter MRA

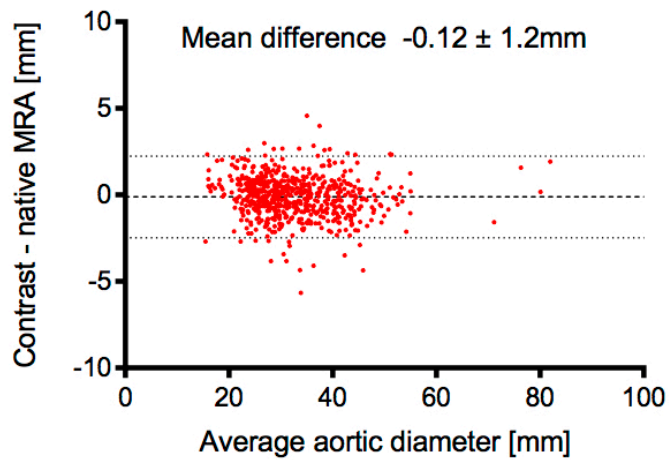
Ebene	Kontrastmittel-freie MRA (MW ±SD in mm)	Kontrastmittel-verstärkte MRA (MW ± SD in mm)	Abweichung (MW ± SD in mm)	P-Wert
Annulus aortea	29,8 ± 4,5	29,8 ± 4,8	0,02 ± 1,7	0,912
Bulbus aortea	40,4 ± 7,6	40,5 ± 8,3	0,09 ± 1,4	0,589
Sinutubulärer Übergang	36,4 ± 8,3	37,0 ± 8,3	0,63 ± 1,5	0,001
Mitte Aorta descendens	42,1 ± 8,8	42,0 ± 9,3	0,05 ± 2,5	0,875
Proximaler Arcus aortae	35,7 ± 5,5	35,7 ± 5,1	0,03 ± 1,0	0,813
Mitte Arcus aortea	29,9 ± 4,2	29,5 ± 3,9	0,44 ± 1,1	0,002
Proximale Aorta descendens	27,6 ± 4,7	27,6 ± 4,4	0,02 ± 1,2	0,871
Mitte Aorta descendens	25,9 ± 4,1	26,1 ± 3,9	0,19 ± 0,8	0,035
Diaphragmaebene	23,9 ± 3,9	23,9 ± 3,5	0,01 ± 1,4	0,957

Die Abweichung bezieht sich auf die Bland-Altman-Analyse; der P-Wert wurde mittels T-Test für verbundene Stichproben errechnet. MW,

Mittelwert; SD, Standardabweichung.

Mit $r = -0,09$ sind die Unterschiede in den Diametermessungen von Kontrastmittel-verstärkter- und Kontrastmittel-freier MRA nicht abhängig von der Größe der Aorta.

Abbildung 7 Bland Altman Analyse



Die Intra- und Interobserver Variabilitäts-Analyse der Diametermessungen zeigte mit ICC-Werten von 0,99 eine sehr gute Reliabilität der beiden Methoden an (Tabelle 6).

Tabelle 7 Intra- und Inter-Observer Variabilitätsanalyse für die Messung der Aortendiameter

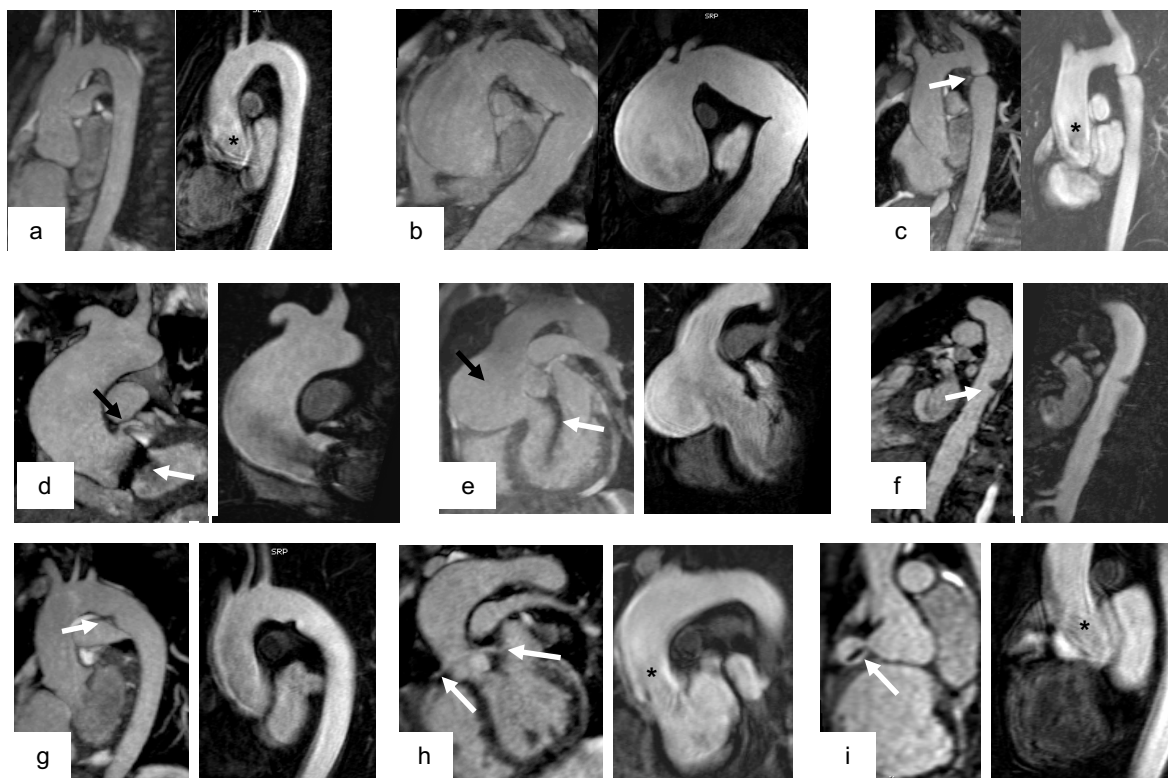
Aortendiameter	Kontrastmittel-freie MRA		Kontrastmittel-verstärkte MRA	
	Mittelwert \pm SD	ICC	Mittelwert \pm SD	ICC
Intra-Observer	0,05 \pm 1,25	0,99	-0,02 \pm 1,01	0,99
Inter-Observer	-0,11 \pm 0,98	0,99	-0,19 \pm 1,22	0,99

SD, Standardabweichung; ICC, Intra-Klassen-Korrelation.

4.3 Diagnosefindung

Bei allen erfolgreich durchgeführten Kontrastmittel-freien MR-Angiographien konnte die gleiche Diagnose wie mittels des Goldstandards, der Kontrastmittel-verstärkten MR-Angiographie, gestellt werden. Von den 76 durchgeführten MR-Angiographien wurden 19 als normal diagnostiziert, dabei handelte es sich vornehmlich um Ausschlüsse von Aortenaneurysmata. Bei 49 MR-Angiographien konnte die Diagnose einer dilatierten Aorta ascendens gestellt werden. Einmal wurde eine Sinus valsalva Ektasie festgestellt und sieben Aortenisthmusstenosen wurden erfasst. Vier Aortenplaques wurden ebenfalls ermittelt. Da sechs von 76 Kontrastmittel-freien MR-Angiographien nicht erfolgreich durchgeführt werden konnten, besteht für die native MRA somit eine Sensitivität bezüglich der diagnostischen Sicherheit von 92,1% gegenüber der Kontrastmittel-verstärkten MRA.

Abbildung 8 Beispiele der Befunde



Links in den Abbildungen sind die Aufnahmen der kontrastmittel-freien MRA, rechts die der kontrastmittel-verstärkten MRA zu sehen. (A) Die thorakale Aorta ohne Pathologien. Zu beachten ist die höhere Bildschärfe der kontrastmittel-freien MRA (links) bezüglich der Aortenwand der Aortenwurzel im Vergleich zur

kontrastmittel-verstärkten MRA (rechts). (B) Großes Aneurysma der Aorta ascendens. (C) Aortenisthmusstenose (Pfeil). (D) Aorta ascendens bei Z.n. mechanischem Aortenklappenersatz. Der Abgang der linken Koronararterie ist nur in der kontrastmittel-freien MRA zu sehen. (E) Aneurysma des Sinus valsalvae (schwarzer Pfeil). Der Regurgitationsjet während der Diastole ist in der kontrastmittel-freien MRA deutlich zu erkennen (weißer Pfeil). (F) Plaque in der Aorta descendens (weißer Pfeil). (G) Z.n. Operation des Ductus arteriosus (weißer Pfeil). (H) Die Abgänge der linken und rechten Koronararterien sind nur in der kontrastmittel-freien MRA zu erkennen (weiße Pfeile). (I) Z.n. Stent-Implantation bei einem Aneurysma der rechten Koronararterie bei Kawasaki-Syndrom. Das Aneurysma, als auch der Stent, lassen sich in der kontrastmittel-freien MRA deutlich besser erkennen als in der kontrastmittel-verstärkten MRA. (77)

4.4 Bildqualität

Von insgesamt 630 Ebenen konnten von der Kontrastmittel-verstärkten MRA 628 und von der Kontrastmittel-freien MRA 627 Ebenen zur Beurteilung der Bildqualität herangezogen werden. Für diese Limitation war die suboptimale Positionierung des FOV, wie in Kapitel 4.2. beschrieben, verantwortlich. Die Kontrastmittel-freie MRA wurde in allen Ebenen signifikant besser bewertet als die Kontrastmittel-verstärkte MRA ($2,4 \pm 0,6$ vs. $1,6 \pm 0,5$ Mittelwert, SD; $p < 0,001$). Die Verteilung auf die einzelnen Ebenen und die statistische Analyse sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

Tabelle 8 Beurteilung der Bildqualität aller Aortenebenen mittels Kontrastmittel-freier MRA und Kontrastmittel-verstärkter MRA

Ebene	Kontrastmittel-freie MRA					Kontrastmittel-verstärkte MRA				
	0	1	2	3	Me- dian	0	1	2	3	Me- dian
Annulus aortae	4	14	48	4	2	10	55	5	0	1
Bulbus aortae	0	2	39	29	2	0	59	11	0	1
Sinutubulä- rer Über- gang	0	2	37	31	2	0	34	36	0	2
Mitte Aorta ascendens	0	0	27	43	3	0	11	59	0	2
Proximaler Arcus aor- tae	0	0	26	44	3	0	9	60	1	2
Mitte Arcus aortae	0	0	15	54	3	0	9	60	0	2

Proximale Aorta	0	1	37	31	2	0	8	61	0	2
descendens										
Mitte Aorta	0	0	39	31	2	0	1	37	31	2
descendens										
Diaphragmaebene	0	0	55	14	2	0	41	28	1	2

Die Bildqualität wurde bewertet als 0= schlecht abgrenzbar, keine diagnostische Aussagekraft; 1=abgrenzbar, jedoch diagnostisch unsicher; 2=gut, mit geringer diagnostischer Einschränkung; 3=sehr gut.

Tabelle 9 Beurteilung der Bildqualität von Kontrastmittel-freier MRA verglichen mit der Kontrastmittel-verstärkten MRA

Ebene	Kontrastmittel-freie MRA (MW ± SD)	Kontrastmittel-verstärkte MRA (MW ± SD)	P-Wert
Annulus aortea	1,7 ± 0,7	0,9 ± 0,5	<0,001
Bulbus aortea	2,4 ± 0,6	1,2 ± 0,4	<0,001
Sinutubulärer Über- gang	2,4 ± 0,6	1,5 ± 0,5	<0,001
Mitte Aorta ascen- dens	2,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4	<0,001
Proximaler Arcus aor- tae	2,6 ± 0,5	1,9 ± 0,4	<0,001
Mitte Arcus aortea	2,8 ± 0,5	1,9 ± 0,4	<0,001
Proximale Aorta descendens	2,4 ± 0,5	1,9 ± 0,3	<0,001
Mitte Aorta descen- dens	2,4 ± 0,5	1,7 ± 0,5	<0,001
Diaphragmaebene	2,2 ± 0,4	1,4 ± 0,5	<0,001

Die Bildqualität wurde bewertet als 0= schlecht abgrenzbar, keine diagnostische Aussagekraft; 1=abgrenzbar, jedoch diagnostisch unsicher; 2=gut, mit geringer diagnostischer Einschränkung; 3=sehr gut. Der P-Wert wurde mittels Wilcoxon-Test errechnet. MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

Die als Surrogatmarker für die Bildschärfe der Aortenklappenebene erhobenen Abgänge der Arteria coronaria dexter und sinistra wurden in 61 von 70 Fällen (85,7 %) mittels Kontrastmittel-freier MRA und in 24 von 70 Fällen (34,3 %) mittels Kontrastmittel-verstärkter MRA sichtbar. Eine Aussage über die Aortenklappenmorphologie ließ sich mit Hilfe der Kontrastmittel-freien MRA für 45 von 70 (64,3 %) und der Kontrastmittel-verstärkten MRA für 12 von 70 Bilddaten (17,1 %) machen.

Die Inter- und Intra-Observer Variabilitäts-Analyse der qualitativen Bildauswertung zeigte mit einem ICC von >0,7 gute Reliabilitätswerte an (Tabelle 10).

Tabelle 10 Intra- und Inter-Observer Variabilitätsanalyse für die Beurteilung der Bildqualität

Bildqualität	Kontrastmittel-freie MRA		Kontrastmittel-verstärkte MRA	
	Mittelwert ± SD	ICC	Mittelwert ± SD	ICC
Intra-Observer	0,00 ± 0,24	0,92	0,01 ± 0,21	0,93
Inter-Observer	0,01 ± 0,40	0,76	-0,05 ± 0,37	0,76

SD, Standardabweichung; ICC, Intraklassenkorrelation

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion

Erkrankungen der Aorta präsentieren sich meist symptomlos, deshalb werden sie oftmals nicht oder verspätet erkannt. (78) Um Erkrankungen an der Aorta frühzeitig zu diagnostizieren und im Verlauf zu kontrollieren, benötigt es eine Technik, die idealerweise robust, valide, nichtinvasiv, frei von ionisierender Strahlung und Kontrastmitteln ist. Die hier vorgelegte Studie mit einer hohen Fallzahl zeigt, dass dies mittels einer neuen nativen 3D-SSFP Magnetresonanztangiographie möglich ist. Diese neue, technisch weiterentwickelte Sequenz ermöglicht die bisher maximale Auflösung für genaue Messungen der Aortendiameter und führt zu präzisen Diagnosen, auch kleinerer Pathologien.

5.1.1 Durchführbarkeit der Methode

Die Datenaquisition der Kontrastmittel-freien MRA war erfolgreich, die mittlere Datenaquisitionszeit vertretbar, somit ist die Umsetzung der Sequenz in der Klinik praktikabel. Die Fälle der Navigatorineffizienz (in dieser Studie liegt diese bei 8% der Untersuchungen, dies entspricht den prozentualen Anteilen anderer Berichte (79)) könnten durch den Einsatz von Bauchgurten reduziert und die Datenaquisition beschleunigt werden. (79) Zudem sollten die Navigatorotechniken in Zukunft verbessert werden, um die Navigatoren noch effizienter werden zu lassen. Neuere, geschwindigkeitserhöhende Techniken versprechen bereits eine baldige Verkürzung der Datenaquisition. (80, 81)

5.1.2 Bildqualität

Die Kontrastmittel-freie MRA überzeugte mit signifikant besserer Bildqualität im Vergleich zur Kontrastmittel-verstärkten MRA. Dies wurde vor allem an der Aortenwurzel deutlich. Beide Sequenzen werden mittels EKG-Triggerung akquiriert, da sich durch dieses

Verfahren die Bewegungsartefakte u.a. an der Aortenwurzel minimieren lassen und somit die Bildqualität verbessert wird. (82) Die Kontrastmittel-verstärkte MRA wird dabei während eines Atemanhaltes erzeugt und muss passend zur optimalen Verteilung des einmalig applizierten Kontrastmittels erfolgen. Für die Kontrastmittel-freie MRA hingegen werden die Bilddaten über viele Herzzyklen hinweg und unabhängig von einer Kontrastmittelverteilung akquiriert. Diese Methode, gekoppelt an den Zwerchfell-Navigator, erlaubt eine Minimierung der Akquisitionszeit pro Herzzyklus und akquiriert die Bilddaten während der End-Diastole. Bewegungsartefakte sind daher weniger. Die längere Akquirierungszeit pro Herzzyklus bedeutet für die Kontrastmittel-verstärkte MRA eine Ausdehnung der Akquirierung auf die Systole und Diastole. Dies führt zu einem stärkeren Einfluss der Bewegungsartefakte auf die Bilddaten, vor allem in Bezug auf die Aortenwurzel. Hier wirken sich die Herzbewegungen während der Systole am meisten aus. Die Bildqualität sinkt und Diametermessungen an der Aortenwurzel können ungenau werden. Vorangegangene Studien haben die Überlegenheit der nativen MRA gegenüber der Kontrastmittel-verstärkten MRA, wenn auch durch kleinere Fallzahlen und zum Teil im Vergleich mit nicht EKG-getriggelter Kontrastmittel-freier MRA, dargestellt. (75,83,84) Krishnam et al. (83) stellten in ihrer Studie signifikant höhere Bildqualitäten mittels Kontrastmittel-freier MRA im Vergleich zur nicht EKG-getriggerten Kontrastmittel-verstärkten MRA in Bezug auf die Aortenwurzel in 50 untersuchten Fällen fest. Francois et al. (75) veröffentlichen eine mittlere Bilddatenqualität der Aortenwurzel für die native MRA von 4,7 und für die Kontrastmittel-verstärkte MRA von 3,8 in 23 untersuchten Fällen (1 entspricht hier keiner diagnostische Aussagekraft und 5 entspricht einer sehr guten diagnostischen Aussagekraft). Die vorliegende Studie bestätigt den Nutzen der verringerten Bewegungsartefakte durch die verwendete neue native 3D-SSFP-Sequenz im Vergleich zur Standard-Kontrastmittel-verstärkten Sequenz in einer Gruppe von über 70 Patienten. Die Möglichkeit der Darstellung der gesamten Anatomie mittels Kontrastmittel-freier MRA führt neben der beschriebenen Technik der Bilddatenaquirierung ebenfalls zu einer Verbesserung der Bilddatenqualität. Denn die native MRA bildet sowohl das Lumen als auch die Aortenwand und das umgebene Gewebe ab. Dies erleichtert die topographische Orientierung und ermöglicht somit eine bessere Abgrenzung der Aorta zu anderen Strukturen. In vielen klinischen Fragestellungen ist diese Abgrenzung wichtig, z.B. bei den angeborenen Krankheiten des Herzens. (85) Die Kontrastmittel-verstärkte MRA zeigt lediglich das Lumen der Aorta.

5.1.3 Diametermessung

Die aortalen Diameter und die Observeranalysen zu den aortalen Diameter der Kontrastmittel-freien MRA und der Kontrastmittel-verstärkten MRA korrelieren in einem sehr hohen Maße. Dabei fanden sich statistisch signifikante Unterschiede in den Messungen am sinutubulären Übergang, an der Mitte des Aortenbogens und in der Mitte der Aorta descendens. Die absoluten Unterschiede liegen jedoch im sub-millimeter Bereich. Die Korrelation beider Sequenzen ist klinisch relevant, da die Behandlung von z.B. Aneurysmata der Aorta ascendens abhängig von dem Aortendiameter und der jährlichen Größenprogression ist. So raten gegenwärtige Leitlinien (2) mit dem Empfehlungsgrad A, dass asymptotische Patienten mit einem thorakalen Aortenaneurysma, bei denen die Aorta ascendens oder der Sinus Valsalvae mit einer Größe von $\geq 5,5$ cm, Patienten mit dem Marfan-Syndrom oder anderen genetisch bedingten Erweiterungen der Aortenwand mit der Größe von 4,0-5,0 cm, für eine chirurgische Intervention in Betracht kommen. Daneben gilt auch eine Größenprogression von $>0,5$ cm/Jahr als Indikator für eine Operation. Diese Empfehlungen zeigen, dass genaue Messungen im Millimeterbereich mit einer niedrigen Inter- und Intra-Observer-Variabilität wichtig für eine optimale Patientenversorgung sind. Die hier vorgelegte Studie zeigt, dass die neue, native, Kontrastmittel-freie, MRA so akkurat und observer-unabhängig ist, wie der gegenwärtige Goldstandard, die Kontrastmittel-verstärkte MRA. Bezüglich der Inter-Scan-Variabilität der nativen MRA nehmen wir eine hohe Robustheit an, da aufgrund der standardisierten Einstellungen nur ein rechteckiges FOV benötigt wird, welches den gesamten Brustkorb abdeckt. Dieser Aspekt wurde jedoch nicht explizit untersucht. Trotz der beschriebenen sehr guten Korrelationen beider Sequenzen bezüglich der Messung der Diameter, zeigt sich bei einzelnen Patientendaten eine Abweichung von mehreren Millimetern zwischen den Sequenzen. Das scheint hauptsächlich mit der eingestellten Messebene im Auswertungsprogramm zusammenzuhängen. Z.b. umfasst die Ebene 4, Mitte Aorta ascendens, an der Bifurkation der Pulmonararterie) nicht eine einzelne Schnittebene, sondern eine Region. Im Falle eines Aortenaneurysmas können Unterschiede in der Einstellung der Messebene von ein paar Millimetern zu mehreren Millimetern Messunterschieden der Diameter führen.

5.1.4 Diagnostische Aussagekraft

Die korrekte Diagnose zu stellen ist entscheidend für das weitere Vorgehen mit dem Patienten und sollte unnötige, weitere Diagnostikverfahren vermeiden. Schließen wir die nicht erfolgreich durchführbaren nativen MRAs aus, so erreichten wir eine vollständige Übereinstimmung von Kontrastmittel-verstärkter und Kontrastmittel-freier MRA bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft. Dieses Ergebnis reiht sich ein in das Ergebnis vorhergegangener Studien. (83) Die hier vorgelegte Studie deckt jedoch nicht alle möglichen Krankheiten der thorakalen Aorta ab, weitere Untersuchungen hierzu sind nötig, um eine Aussage zur allgemeinen diagnostischen Aussagekraft zu treffen.

5.2 Fazit

Zusammenfassend führt in dieser Studie der Einsatz der neuen 3D SSFP MRA mit ihrer hohen räumlichen Auflösung im Vergleich zum gegenwärtigen Goldstandard, der EKG-getriggerten Kontrastmittel-verstärkten MRA, zu einer signifikant verbesserten Bilddatenqualität insbesondere im Bereich der Aortenwurzel. In Bezug auf Diametermessung und Diagnosestellung ist sie der Kontrastmittel-verstärkten MRA nicht unterlegen. Die Bilddatenerhebung war in der Mehrzahl der Patienten zeitlich vertretbar. Die in dieser Studie vorgestellten Daten unterstreichen den Einsatz der Kontrastmittel-freien MRA als Alternative zur standardmäßig durchgeführten Kontrastmittel-verstärkten MRA. Sie ist robust, valide und reproduzierbar. Technische Verbesserungen zur Optimierung der Navigatoreffizienz bei Atembewegungen sind dabei noch nötig.

6 Anhang

CRF

„Vergleich einer kontrastmittel-freien MRT-Angiographie der thorakalen Aorta mit der kontrastmittel-verstärkten MRT-Angiographie als Goldstandard“

Teilnehmer (Pseudonym)	
Geburtsdatum	
Geschlecht	männlich / weiblich

Datum der MRT	
MRT-Fragestellung	

Größe	Gewicht	BMI
Blutdruck	Herzfrequenz	
Herzrhythmus:		

Vorerkrankungen		
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie Diabetes mellitus Nikotin Familiäre Disposition	o ja o nein o ja o nein o ja o nein o ja o nein o ja o nein
Medikation		

Kontrastmittel	Typ:	Menge:
----------------	------	--------

Datenspeicherung auf CD	o ja o nein
-------------------------	-------------

	Kontrastmittelverstärkte MRT	Kontrastmittelfreie MRT	Kontrastmittelfreie MRT nach Kontrastmittelverstärkter MRT	3 CV CINE
Erfolgt	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein
Dauer	---			---
Navigator-Effizienz	---			---

	Kontrastmittelverstärkte MRT	Kontrastmittelfreie MRT	Kontrastmittelfreie MRT nach Kontrastmittelverstärkter MRT	3 CV CINE
Beurteilbarkeit Aortenwand (Kontinuität, Kontrast)	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3
(0= nicht beurteilbar; 1= abgrenzbar, jedoch diagn. Unsicherheit; 2 gut mit geringer Einschränkung; 3= exzellent)				
AK-Ebene				
Bulbus				
ST-Übergang				
Mitte Ascendens				
Proximaler Arcus				---
Mitte Arcus				---
Proximale Descendens				---
Mitte Descendens				---
Diaphragmaebene				---

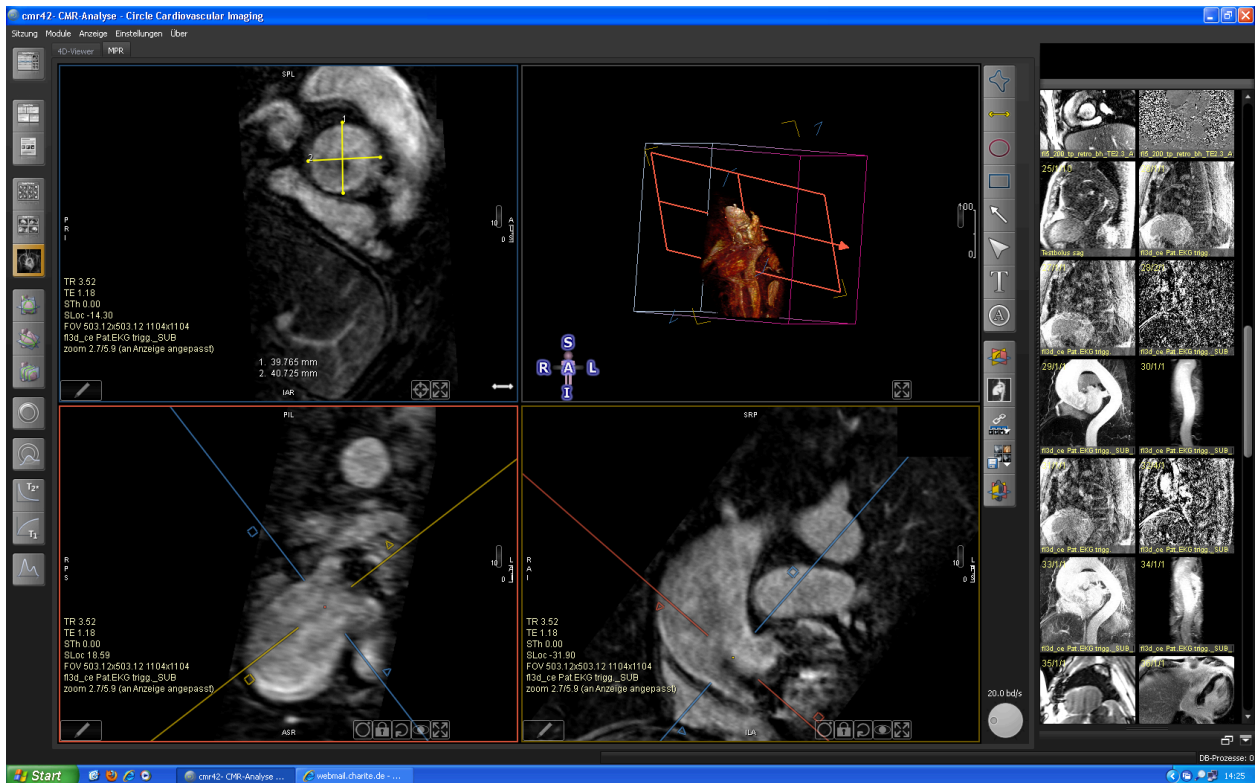
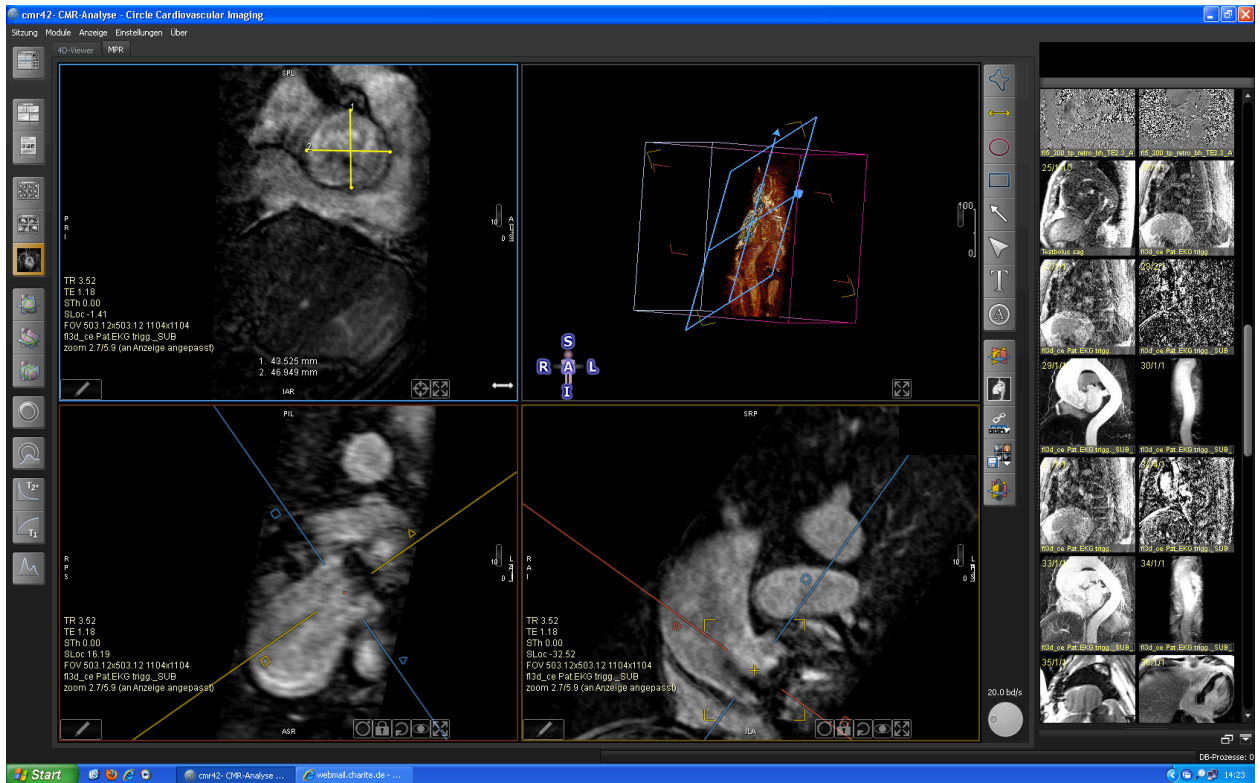
Bewegungs- unschärfen	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3
(0= nicht beurteilbar; 1= abgrenzbar, jedoch diagn. Unsicherheit; 2 gut mit geringer Einschränkung; 3= exzellent)				
AK-Ebene				
Bulbus				
ST-Übergang				
Mitte Ascendens				
Proximaler Arcus				---
Mitte Arcus				---
Proximale Descendens				---
Mitte Descendens				---
Diaphragmaebene				---
Diameter				
Diameter AK-Ebene				
Diameter Bulbus				
Diameter ST-Übergang				
Diameter Mitte Ascendens				
Diameter Höhe proximaler Arcus				---
Diameter Höhe Mitte Arcus				---
Diameter Höhe Proximale Descendens				---
Diameter Höhe Mitte Descendens				---
Diameter Höhe Diaphragmaebene				---
Pathologie Aorta				
Pathologie weitere				

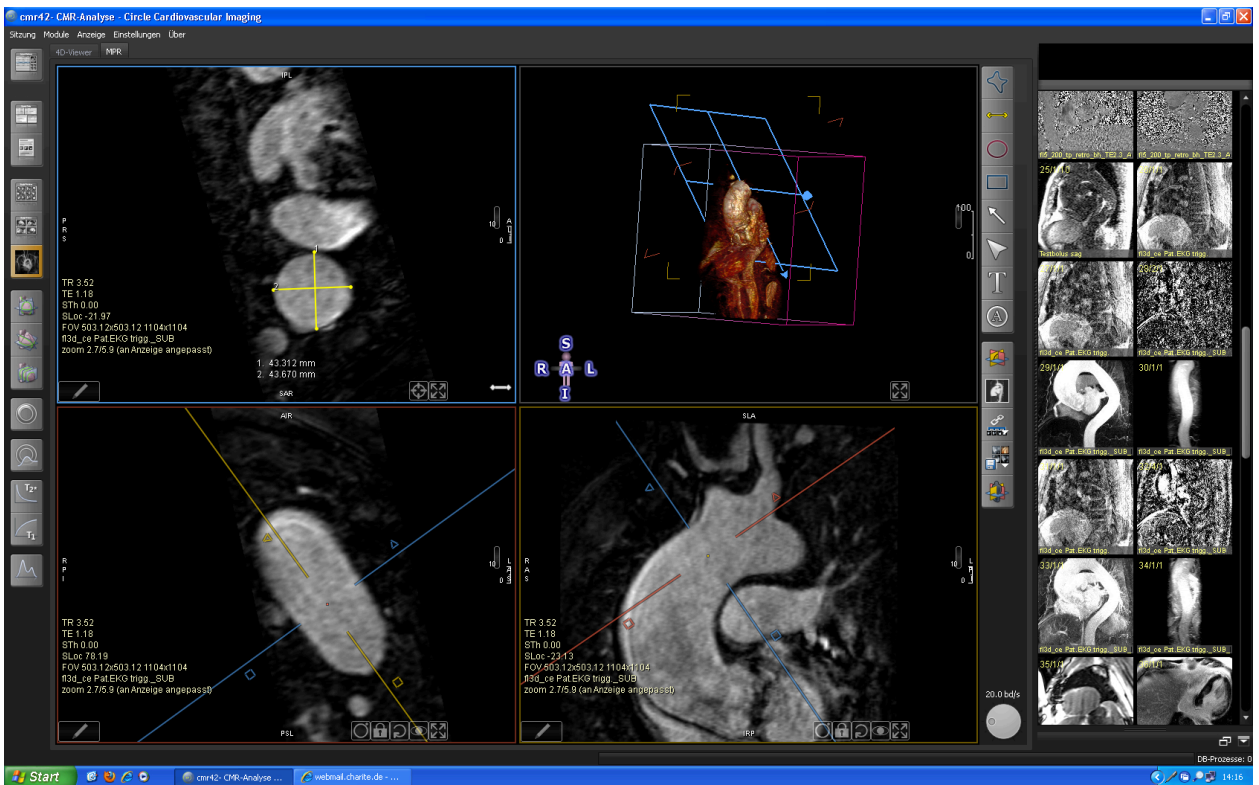
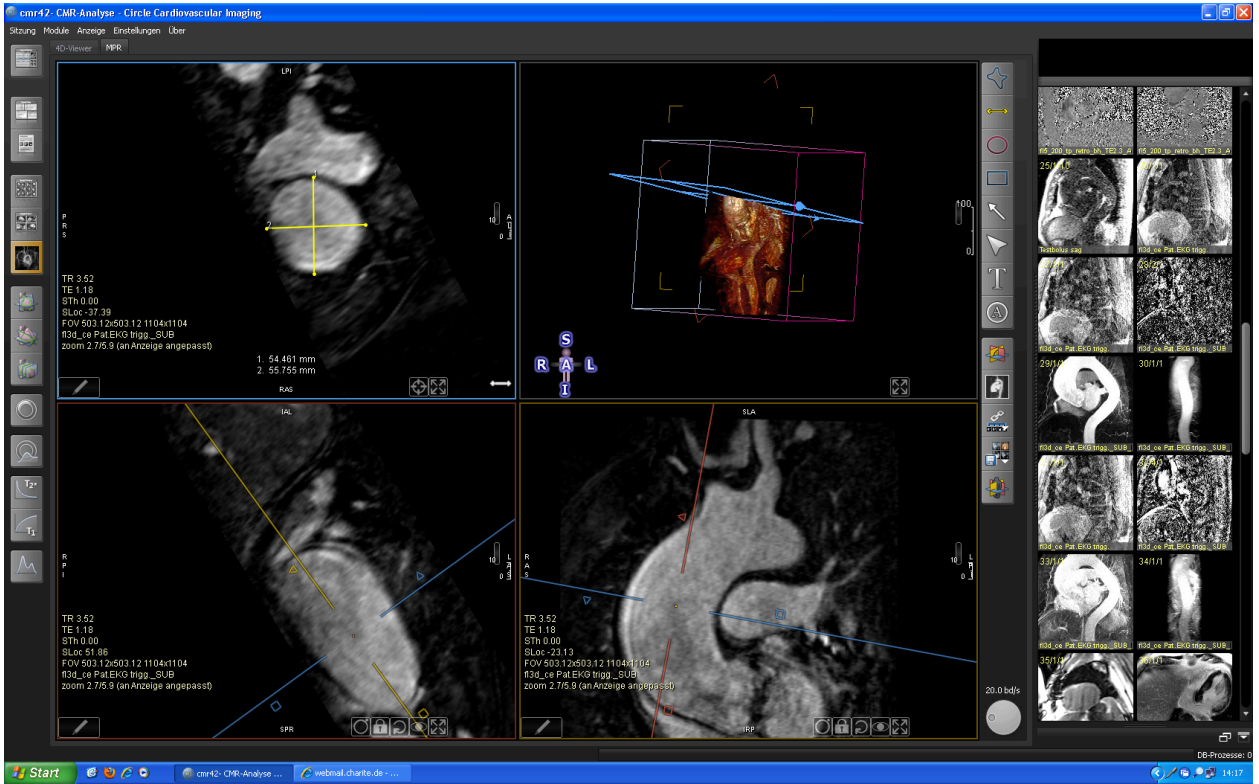
	Kontrastmittelverstärkte MRT	Kontrastmittelfreie MRT	Kontrastmittelfreie MRT nach Kontrastmittelverstärkter MRT	3 CV CINE
LCA sichtbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	---
RCA sichtbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	---
Beide Koronarien sichtbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	o ja o nein o nicht beurteilbar	---
AK-Morphologie	o trikuspid o bikuspid o nicht beurteilbar	o trikuspid o bikuspid o nicht beurteilbar	o trikuspid o bikuspid o nicht beurteilbar	o trikuspid o bikuspid o nicht beurteilbar
PV erkennbar	Links: Rechts:	Links: Rechts:	Links: Rechts:	---
SNR				
Ascendens				
Arcus				---
Descendens				---
Pathologie Aorta				

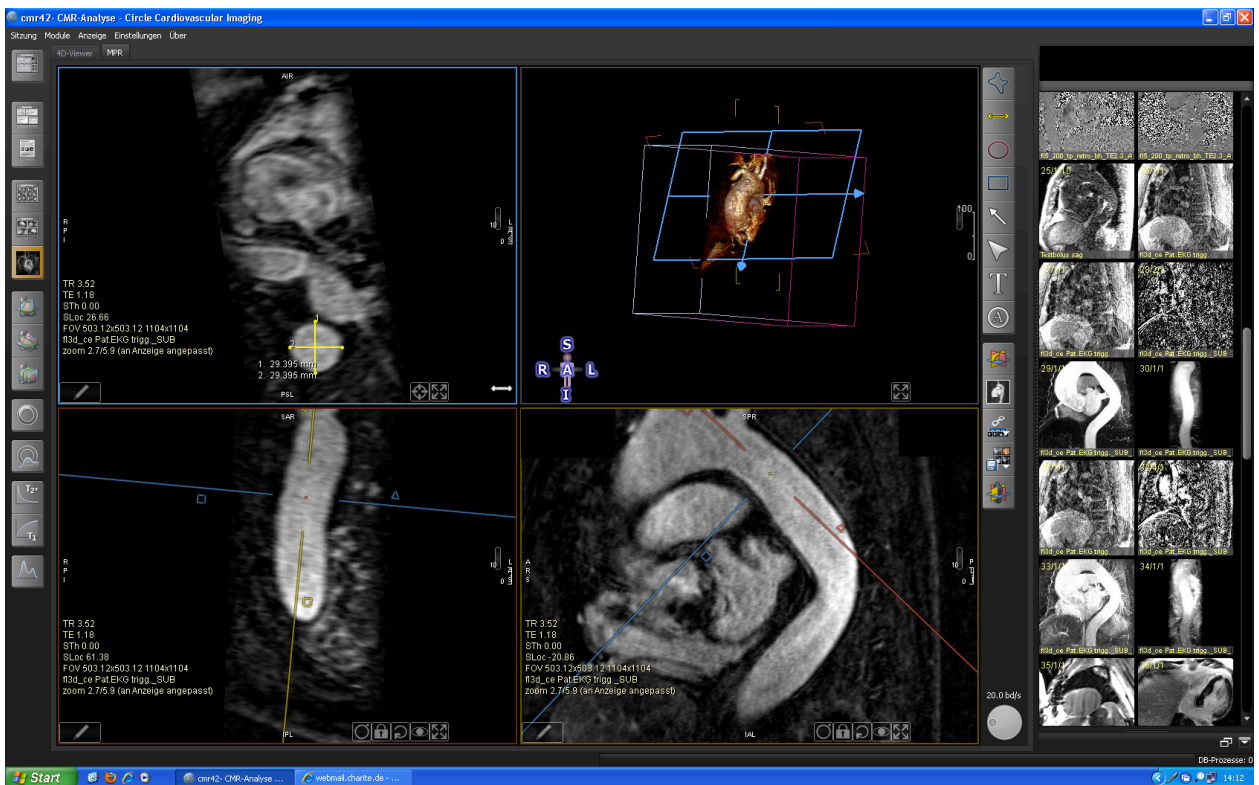
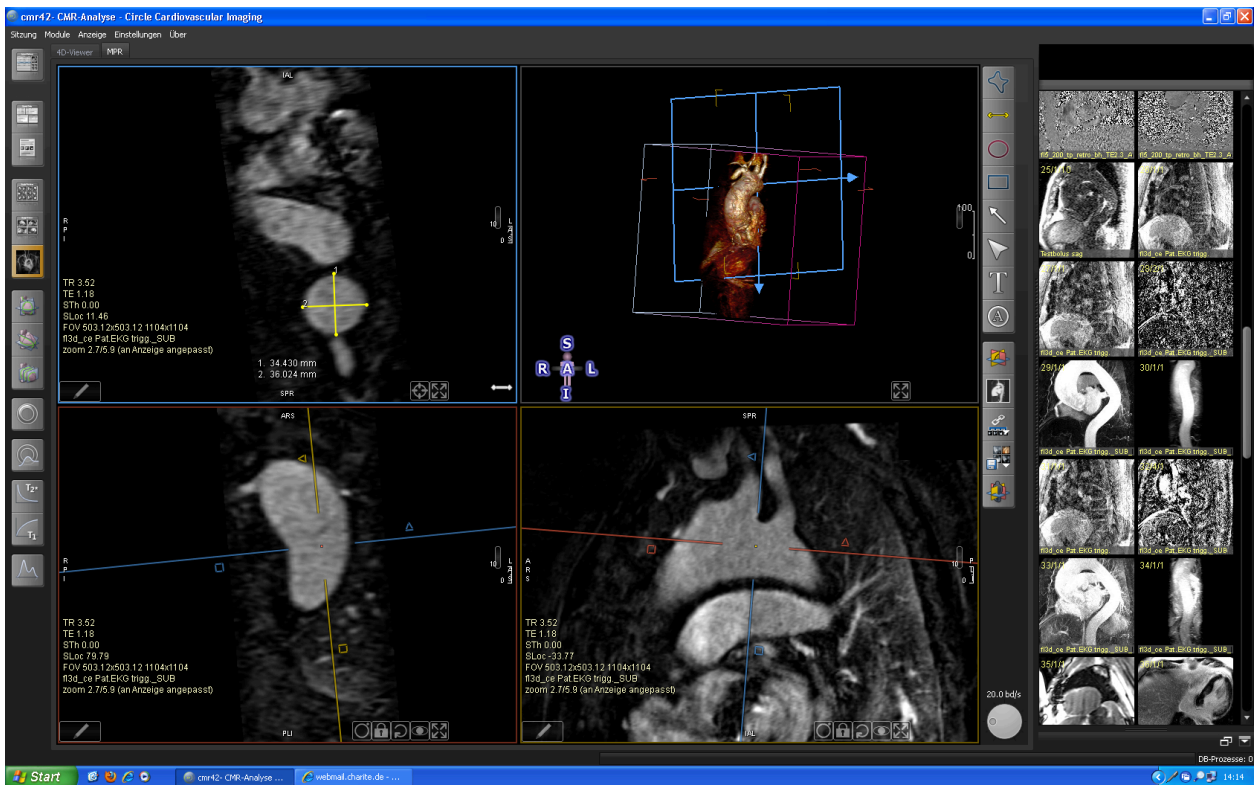
Pathologie

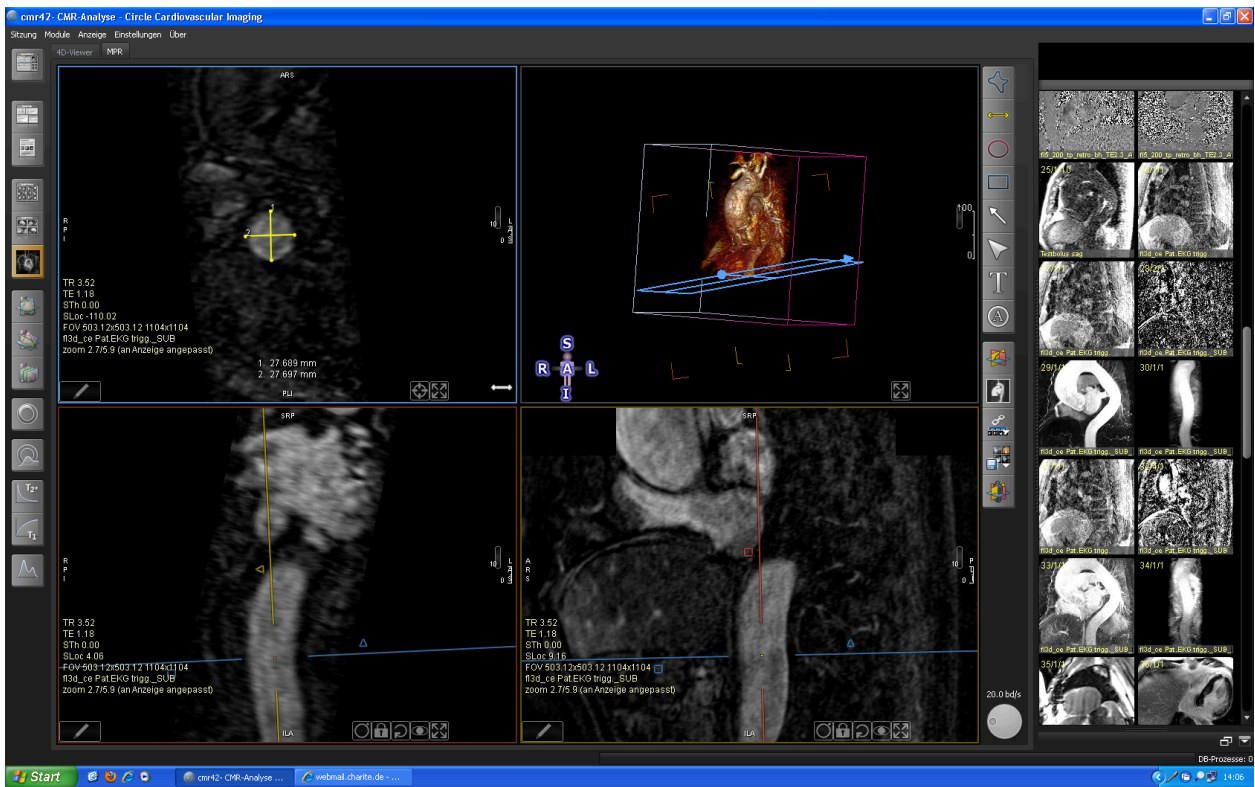
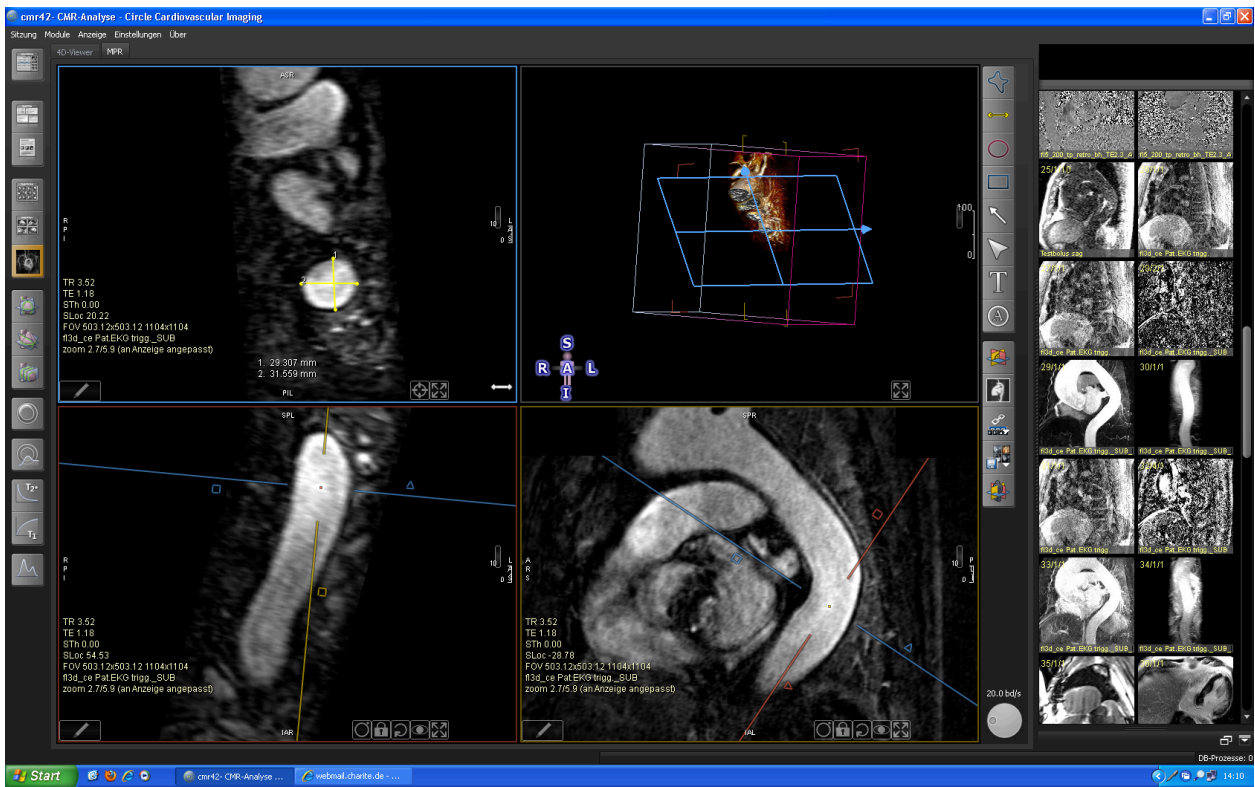
weitere

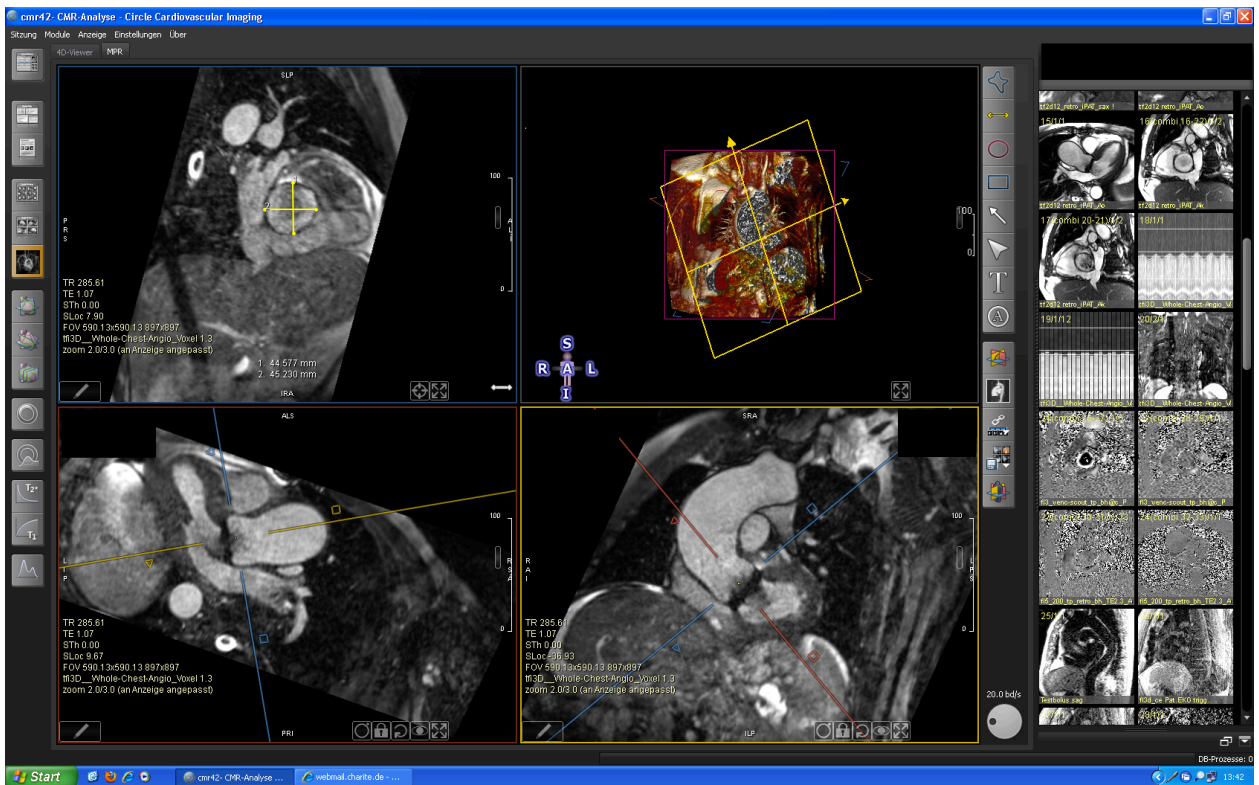
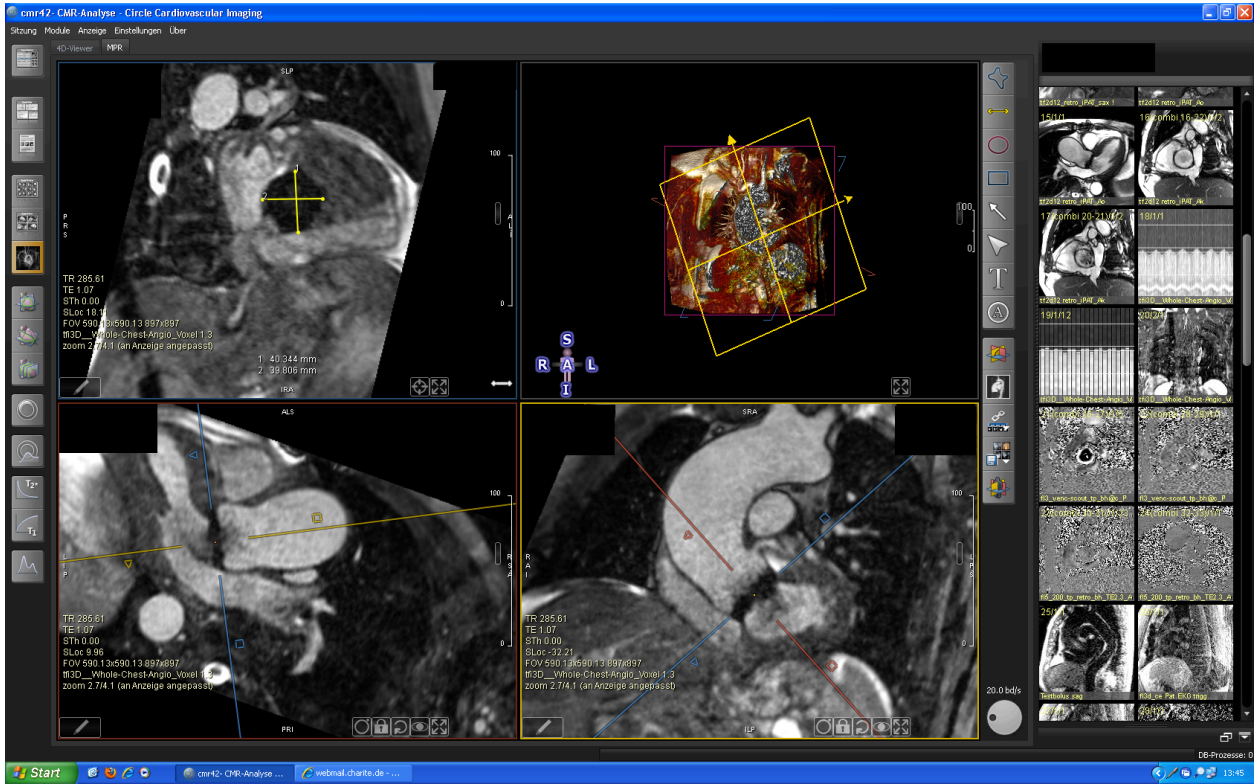
Screenshots

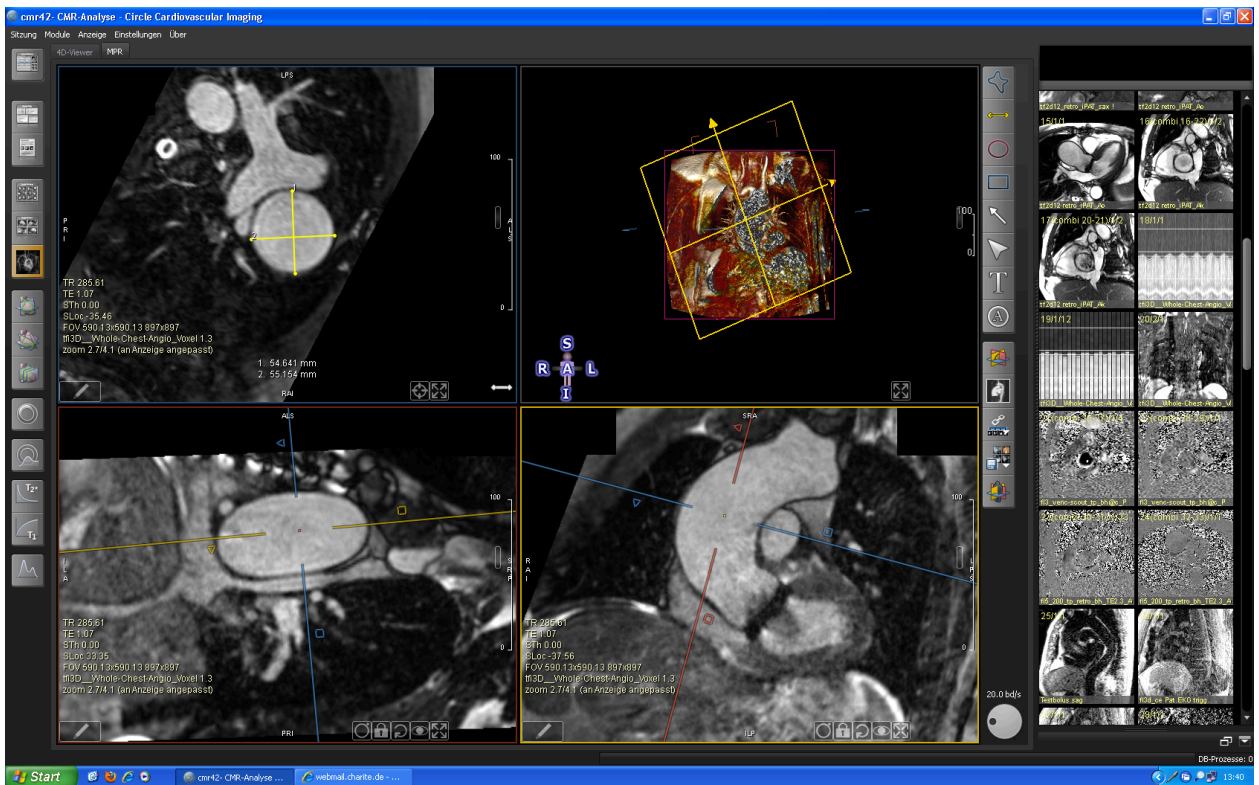
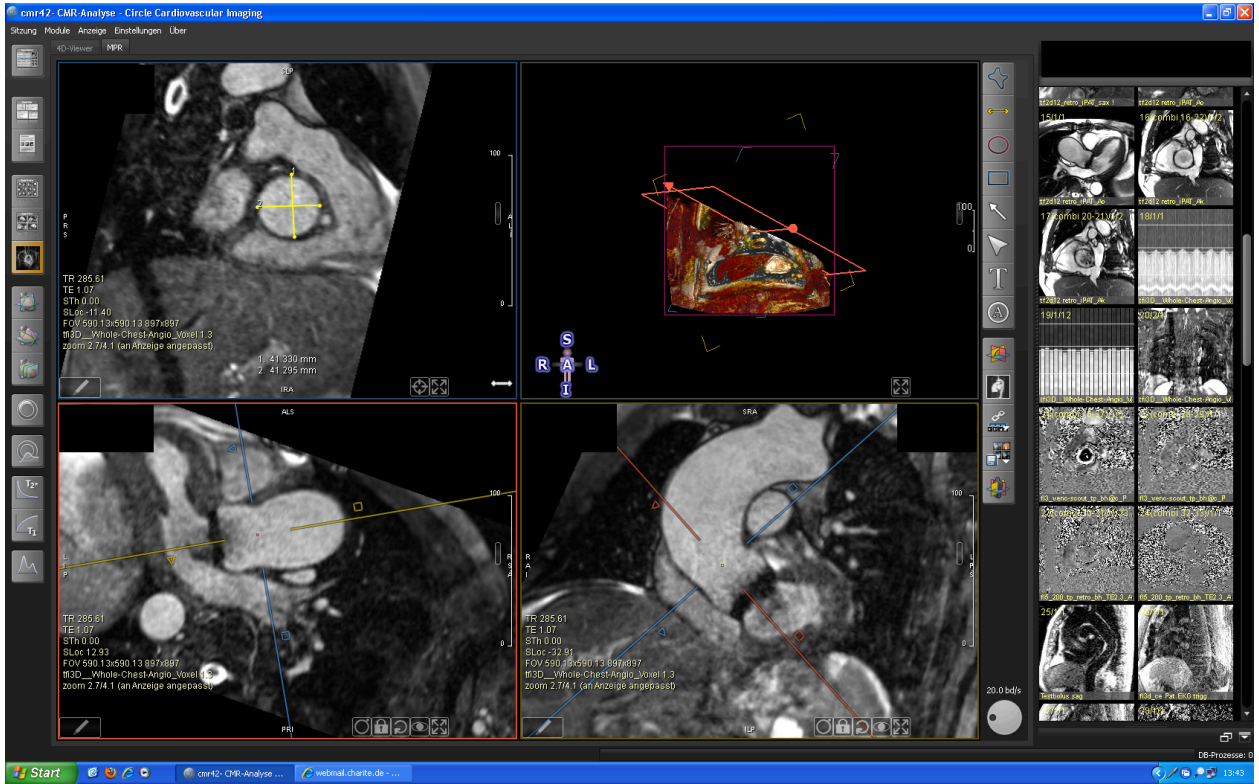


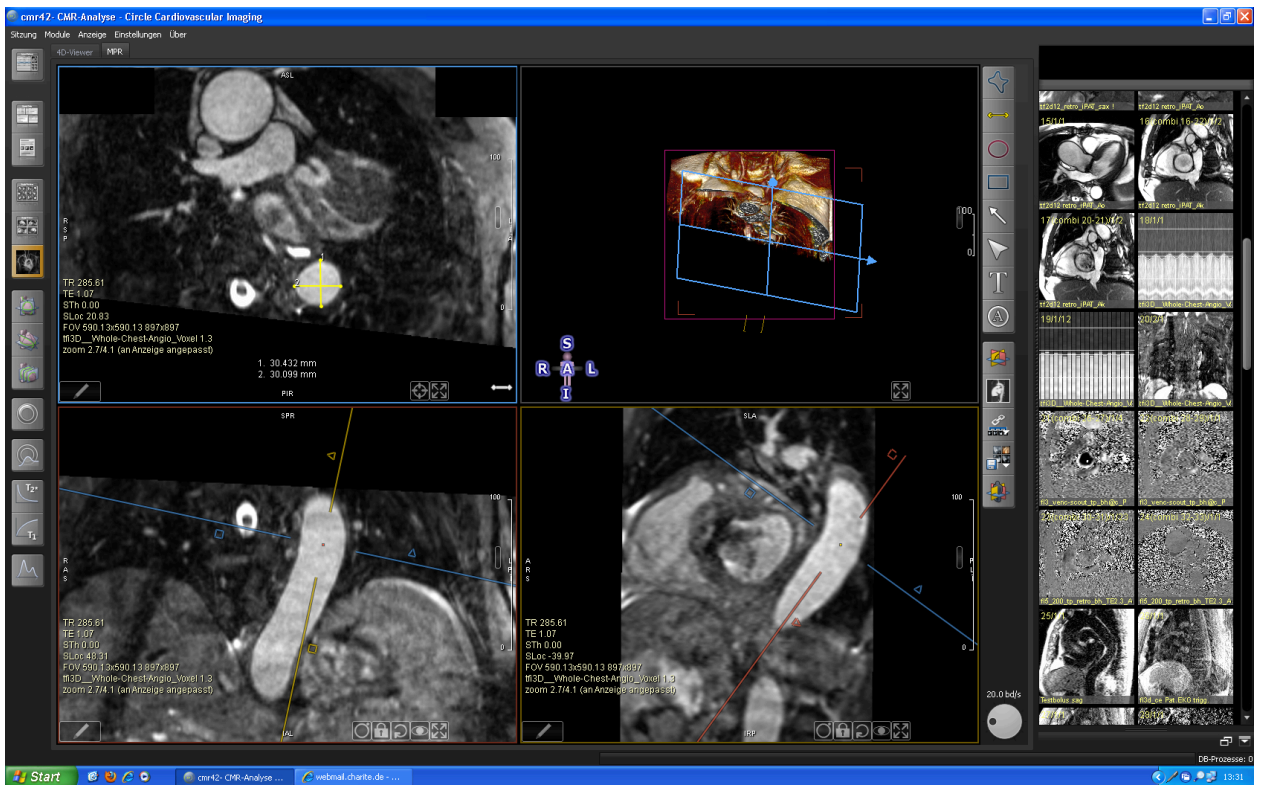
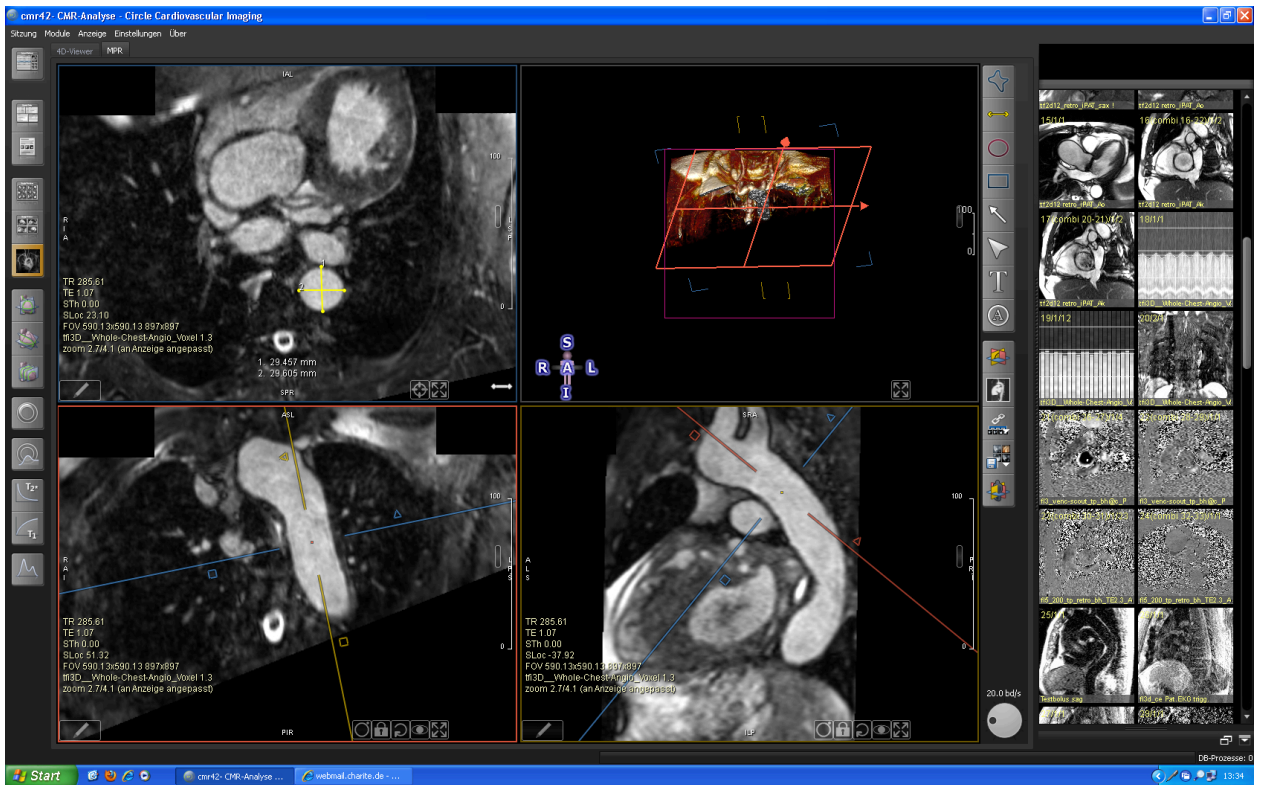


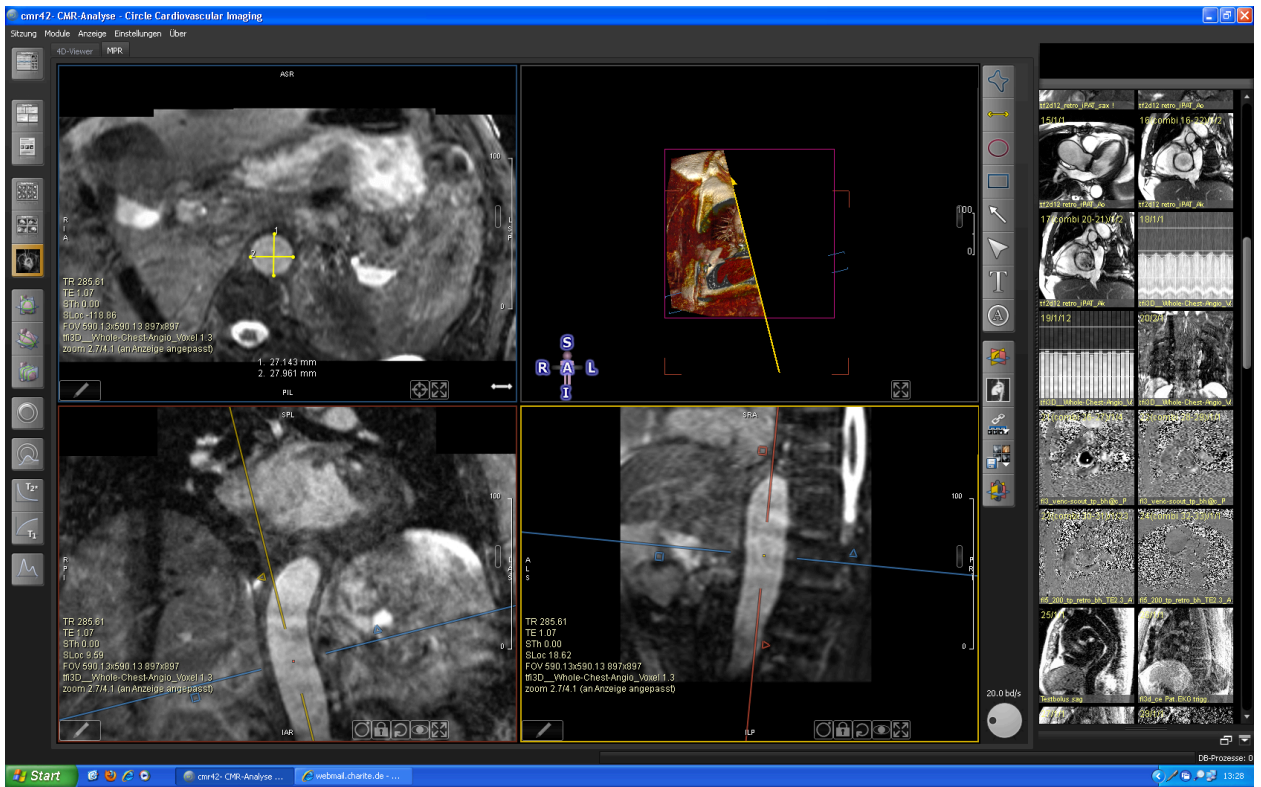












7 Quellenverzeichnis

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allem RS, Vrints CJ. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35(41):2873-926.
2. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2010;76(2):E43-86.
3. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(3):452-8.
4. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blucher S, Rapp K, Bernhardt TM, Galanski M, Hess J. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;123(6):1060-6.
5. Hannuksela M, Lundqvist S, Carlberg B. Thoracic aorta--dilated or not? *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2006;40(3):175-8.
6. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American journal of cardiology*. 1989;64(8):507-12.
7. Drexler M, Erbel R, Muller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1990;65(22):1491-6.

8. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006;92(1):137-42.
9. Fleig A, Seitz K. Das thorakale Aortenaneurysma [15.02.2018]. Available from: www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1245288.pdf?issue=10.1055/s-002-22103.
10. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annual review of genomics and human genetics*. 2008;9:283-302.
11. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiology clinics*. 1999;17(4):615-35; vii.
12. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1965-76.
13. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Bravermann AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *The New England journal of medicine*. 2006;355(8):788-98.
14. Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, Watanabe T. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II329-34.
15. 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(1):53-61.
16. Tavora F, Burke A. Review of isolated ascending aortitis: differential diagnosis, including syphilitic, Takayasu's and giant cell aortitis. *Pathology*. 2006;38(4):302-8.
17. Demers P, Miller C, Scott Mitchell R, Kee ST, Lynn Chagonjian RN, Dake MD. Chronic traumatic aneurysms of the descending thoracic aorta: mid-term results of endovascular repair using first and second-generation stent-grafts. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;25(3):394-400.
18. Bundesamt S. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2014 [16.06.2014]. Available from: www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=702:13466194D.
19. Clouse WD, Hallett JW, Jr., Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ, 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(22):1926-9.

20. Heilmaier C, Barkhausen J. Aorten- und Arterienerkrankungen. In: Hombach V, editor. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 268.
21. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-28.
22. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, Rakowski H, Struyven J, Radegran K, Sechtem U, Taylor J, Zillikofer C, Klein WW, Mulder B, Providencia LA. Diagnosis and management of aortic dissection. *European heart journal*. 2001;22(18):1642-81.
23. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation*. 2003;108(5):628-35.
24. Chen K, Varon J, Wenker OC, Judge DK, Fromm RE, Jr., Sternbach GL. Acute thoracic aortic dissection: the basics. *The Journal of emergency medicine*. 1997;15(6):859-67.
25. Meharwal ZS, Khanna SN, Choudhary A, Mishra M, Mehta Y, Trehan N. Ascending aortic aneurysm resection: 15 years' experience. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2006;14(4):300-5.
26. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):169-77.
27. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112(24):3802-13.
28. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJM, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European heart journal*. 2010;31(23):2915-57.
29. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold, G.; 2015. p. 182.
30. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 2004;110(12):1694-700.
31. Schneider G, Massmann A, Altmeyer K, Katoh M, Bucker A. [MR imaging and MR angiography of the aorta]. *Der Radiologe*. 2007;47(11):993-1002.
32. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(17):2262-72.

- 33.von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, Nicolas V, Berger J, Meinertz T. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *The American journal of medicine*. 2004;116(2):73-7.
- 34.Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, Yama N, Hareyama M, Morishita K, Abe T. Thoracic involvement of type A aortic dissection and intramural hematoma: diagnostic accuracy--comparison of emergency helical CT and surgical findings. *Radiology*. 2003;228(2):430-5.
- 35.Sommer T, Fehske W, Holzknacht N, Smekal AV, Keller E, Lutterbey G, Kreft B, Kuhl C, Gieseke J, Abu-Ramadan D, Schild H. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology*. 1996;199(2):347-52.
- 36.Zeman RK, Berman PM, Silverman PM, Davros WJ, Cooper C, Kladakis AO, Gomes MN. Diagnosis of aortic dissection: value of helical CT with multiplanar reformation and three-dimensional rendering. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;164(6):1375-80.
- 37.Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2006;166(13):1350-6.
- 38.Shellock FG, Spinazzi A. MRI safety update 2008: part 1, MRI contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(4):1129-39.
- 39.Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-84.
- 40.Pereles FS, McCarthy RM, Baskaran V, Carr JC, Kapoor V, Krupinski EA, Finn JP. Thoracic aortic dissection and aneurysm: evaluation with nonenhanced true FISP MR angiography in less than 4 minutes. *Radiology*. 2002;223(1):270-4.
- 41.Kersting-Sommerhoff BA, Sechtem UP, Fisher MR, Higgins CB. MR imaging of congenital anomalies of the aortic arch. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;149(1):9-13.
- 42.von Schulthess GK, Higashino SM, Higgins SS, Didier D, Fisher MR, Higgins CB. Coarctation of the aorta: MR imaging. *Radiology*. 1986;158(2):469-74.
- 43.Macura KJ, Szarf G, Fishman EK, Bluemke DA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of acute aortic syndromes. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2003;24(4):232-54.
- 44.von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, Gruettner H, Markl M, Schulz-Menger J. Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement--a pilot study using 4D-flow MRI. *International journal of cardiology*. 2014;170(3):426-33.

45. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging. *Heart*. 2008;94(7):943-8.
46. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, Clement O, Leander P, Heinz-Peer G, Reimer P, Stacul F, Molen A, Webb JAW. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2013;23(2):307-18.
47. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:6.
48. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Pilz G, Schulz-Menger J. Representation of cardiovascular magnetic resonance in the AHA / ACC guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):70.
49. Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V, editor. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer 2009. p. 1.
50. Weishaupt D. Spins und das MR-Phänomen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 5*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 1
51. Weishaupt D. Spins und das Magnetresonanzphänomen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 1-5.
52. Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 3-5.
53. Weishaupt D. Relaxation. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 7-10.
54. Weishaupt D. Bildkontrast. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 12.
55. Weishaupt D. Schichtwahl und Ortskodierung. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 21-7.
56. Weishaupt D. Basis-Pulssequenzen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 47-9.
57. Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V, editor. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 14-5.
58. Weishaupt D. Basis-Pulssequenzen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 7*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 52-4.

- 59.Nanz D. Kardiovaskuläre Bildgebung. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 93-4.
- 60.Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 27-31.
- 61.Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 5.
- 62.Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 110.
- 63.Raschke V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Stuttgart: Schattauer; 2009. p. 5-6.
- 64.Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 115.
- 65.Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 128.
- 66.Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 125.
- 67.Okigawa T, Utsunomiya D, Tajiri S, Okumura S, Sasao A, Wada H, Oda S, Arimura H, Hayashida E, Urata J, Yamashita Y. Incidence and severity of acute adverse reactions to four different gadolinium-based MR contrast agents. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2014;13(1):1-6.
- 68.Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sinha A, Wagner A, Dill T, Frank H, Rossum A, Schwitter J, Nagel E, Senges J, Sabin G, Sechtem U, Mahrholdt H. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients from the EuroCMR Registry. *JACC Cardiovascular imaging.* 2011;4(11):1171-6.
- 69.Beam AS, Moore KG, Gillis SN, Ford KF, Gray T, Steinwinder AH, Graham A. GBCAs and Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Literature Review. *Radiol Technol.* 2017;88(6):583-9.
- 70.Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in M. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-70.
- 71.Nanz D. Kardiovaskuläre Bildgebung. In: Weißhaupt D, Köchli VD, Marincek B, editors. Wie funktioniert MRI? 7. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 84-7.

- 72.Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243(1):148-57.
- 73.von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bublak A, El-Mahmoud S, Wassmuth R, Opitz C, Schulz-Menger J. Single-centre survey of the application of cardiovascular magnetic resonance in clinical routine. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(1):62-8.
- 74.Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001;219(3):828-34.
- 75.Francois CJ, Tuite D, Deshpande V, Jerecic R, Weale P, Carr JC. Unenhanced MR angiography of the thoracic aorta: initial clinical evaluation. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(4):902-6.
- 76.Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:35.
- 77.von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Gruettner H, Trauzeddel RF, Greiser A, Schulz-Menger J. Comparison of native high-resolution 3D and contrast-enhanced MR angiography for assessing the thoracic aorta. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(6):651-8.
- 78.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. *The Journal of heart valve disease*. 2010;19(3):349-56.
- 79.Ishida M, Schuster A, Takase S, Morton G, Chiribiri A, Bigalke B, Schaeffter T, Sakuma H, Nagel E. Impact of an abdominal belt on breathing patterns and scan efficiency in whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison between the UK and Japan. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:71.
- 80.Xu J, McGorty KA, Lim RP, Bruno M, Babb JS, Srichai MB, Kim D, Sodickson DK. Single breathhold noncontrast thoracic MRA using highly accelerated parallel imaging with a 32-element coil array. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;35(4):963-8.
- 81.Kawel N, Jhooti P, Dashti D, Haas T, Winter L, Zellweger MJ, Buser PT, Keegan J, Scheffler K, Bremerich J. MR-imaging of the thoracic aorta: 3D-ECG- and respiratory-gated bSSFP imaging using the CLAWS algorithm versus contrast-enhanced 3D-MRA. *European journal of radiology*. 2012;81(2):239-43.

82.Groves EM, Bireley W, Dill K, Carroll TJ, Carr JC. Quantitative analysis of ECG-gated high-resolution contrast-enhanced MR angiography of the thoracic aorta. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(2):522-8.

83.Krishnam MS, Tomasian A, Malik S, Desphande V, Laub G, Ruehm SG. Image quality and diagnostic accuracy of unenhanced SSFP MR angiography compared with conventional contrast-enhanced MR angiography for the assessment of thoracic aortic diseases. *European radiology*. 2010;20(6):1311-20.

84.Amano Y, Takahama K, Kumita S. Non-contrast-enhanced MR angiography of the thoracic aorta using cardiac and navigator-gated magnetization-prepared three-dimensional steady-state free precession. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;27(3):504-9.

85.Chang D, Kong X, Zhou X, Li S, Wang H. Unenhanced steady state free precession versus traditional MR imaging for congenital heart disease. *European journal of radiology*. 2013;82(10):1743-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henriette Kluge, geb. Grüttner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Vergleich einer nativen 3D MRA mit der konventionellen Kontrastmittel-verstärkten 3D MRA zur Beurteilung der thorakalen Aorta.“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge andere Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Henriette Kluge, geb. Grüttner, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Gruettner H, Trauzeddel RF, Greiser A, Schulz-Menger J. Comparison of native high-resolution 3D and contrast-enhanced MR angiography for assessing the thoracic aorta. European heart journal cardiovascular Imaging. 2014;15(6):651-8

Beitrag im Einzelnen:

- Mitkonzipieren des Studiendesigns mit Herrn Prof. Dr. med. Florian von Knobelsdorff und Frau Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger
- Etablierung der Auswertung in der Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ des Experimental and Clinical Research Center der medizinischen Fakultät Charité
- Verbesserung des Auswertungsablaufs
- Patientenrekrutierung
- Hauptanteil bei der Datenauswertung
- Hauptanteil bei den statistischen Analysen, Tabelle 1, 2, 3, 4, Abbildung 3
- Mitwirkung bei der Korrektur des Manuskripts
- Mitwirkung an der Herstellung und Zusammenstellung der Abbildungen, Abbildung 2

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, **Gruettner H**, Trauzeddel RF, Greiser A, Schulz-Menger J. Comparison of native high-resolution 3D and contrast-enhanced MR angiography for assessing the thoracic aorta. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2014; 15(6):651-8.

Wassmuth R, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, **Gruettner H**, Utz W, Schulz-Menger J. Cardiac magnetic resonance imaging of congenital bicuspid aortic valves and associated aortic pathologies in adults. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014;15(6):673-9

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, **Gruettner H**, Markl M, Schulz-Menger J. Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement—a pilot study using 4D-flow MRI. *International Journal of Cardiology*. 2014;170(3):426-33

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Trauzeddel RF, Barker AJ, **Gruettner H**, Markl M, Schulz-Menger J. Type of aortic valve replacement influences ascending aortic flow characteristics—a pilot study using 4D-flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;15:245

Danksagung

Mein besonderer herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. F. Knobelsdorff, der mich für das Thema meiner Dissertation begeistert, mit seiner Erfahrung, Geduld und fachlichen Ratschlägen betreut und so viele Jahre begleitet hat.

Ebenso geht mein Dank an Frau Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger, die mir als Ansprechpartnerin die Zuversicht und das Vertrauen gegeben hat, diese Dissertation zu Ende zu führen. Ich danke auch der gesamten Arbeitsgruppe „Kardiale MRT“ im Helios-Klinikum Berlin Buch für ihre Anregungen, Unterstützungen und Motivation.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie herzlich dafür bedanken, dass sie mich auf dem gesamten Weg hin zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.