Aus der Arbeitsgruppe Kardiale MRT des Experimental and Clinical Research Centers, eine gemeinsame Einrichtung der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC)

DISSERTATION

Effekte von Herzklappenprothesen auf Phasenkontrast-Flussmessung in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Richau

aus Rüdersdorf/ Berlin

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	3	
2.	. Abstract		
3.	Hintergrund		
	3.1. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie		
	3.1.1. B0-Mapping		
	3.1.2. Phasenkontrast-Flussmessung		
	3.1.2.1. Verfahren	7	
	3.1.2.2. Indikationen	8	
	3.1.2.3. Herausforderungen der PC-basierten Flussmessungen	9	
	3.1.2.3.1. Hintergrundphasenfehler	9	
	3.1.2.3.2. Aliasing	10	
	3.1.2.3.3. Rauschen	10	
	3.1.2.3.4. Suszeptibilitätsartefakte	10	
	3.2. angeborene und erworbene Vitien		
	3.3. Aortenklappenprothesen		
	3.4. Herleitung der Fragestellung		
4.	Material und Methoden		
	4.1. in-vitro – Flussphantom		
	4.1.1. 1.5 Tesla CMR		
	4.1.2. 3 Tesla CMR		
	4.1.3. Aufbau		
	4.1.4. Kunststoff-Inlay		
	4.1.5. Aortenklappenprothesen		
	4.1.6. Cerclagendraht		
	4.1.7. Messprotokoll		
	4.1.7.1. B0-Mapping	17	
	4.1.7.2. Phasenkontrast-Flussmessungen	18	
	4.1.7.3. Hintergrundphasenkorrektur	18	
	4.2. in-vivo – Patienten/ Proband		
	4.2.1. Patientenrekrutierung		
	4.2.1.1. Einschlusskriterien	19	
	4.2.1.2. Messprotokoll		
	4.3. Statistische Analysen		

5.	5. Ergebnisse				
	5.1. in-vitro – Flussphantom				
	5.1.1. B0-Mapping 1.5 & 3T				
	5.1.1.1.	1. Kunststoff-Inlay			
	5.1.1.2.	Prothesen	23		
	5.1.1.3.	Cerclagendraht	23		
	5.1.2. Phasenkontrast-Flussmessung 1.5T & 3T				
	5.1.2.1.	Kunststoff-Inlay	26		
	5.1.2.2.	Prothesen	26		
	5.1.2.3. Cerclagendraht				
	5.1.3. Hintergrundphasenkorrektur				
	5.1.3.1.	1.5T CMR	27		
	5.1.3.2.	3TCMR	28		
	5.2. in-vivo – Patienten/ Proband				
	5.2.1. Phase	enkontrast-Flussmessung	28		
	5.2.1.1.	native Aortenklappe	28		
	5.2.1.2.	Prothesen	29		
6.	Diskussion		31		
	6.1.B0-Mapping	g und Phasenkontrast-Flussmessung	31		
	6.1.1. Einfluss der Materialzusammensetzung				
	6.1.2. Einfluss der Distanz zur Prothesenebene				
	6.1.3. Entfernung zum Isozentrum/ Hintergrundphasenfehler				
	6.1.4. Cerclagendraht				
	6.2. Klinische R	elevanz	35		
	6.3. Limitationen		35		
7.	Fazit		36		
8.	Literaturverzeic	chnis	37		
9.	9. Eidesstattliche Versicherung				
10. Anteilserklärung			45		
11.Lebenslauf					
12	12. Publikationsliste				
13	. Danksagung		47		

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) ist eine etablierte Methode Patienten mit Herzklappenerkrankungen zur Evaluation von und nach Studie analysiert systematisch Einfluss Herzklappenersatz. Diese den von Herzklappenprothesen auf Phasenkontrast (PC)- Flussmessungen in der CMR im Flussmodell [1].

Methoden

Zwei biologische und eine mechanische Aortenklappenprothese wurden in ein Flussphantom eingesetzt. B₀-Maps und Phasenkontrast-Flussmessungen wurden am 1.5 und 3 Tesla (T) CMR in definierten Abständen von der Prothese durchgeführt. Die Resultate wurden mit Messungen eines Kunststoff-Inlays verglichen. Zudem wurde exemplarisch für jede Prothese jeweils ein Patient untersucht und die Resultate mit einem herzgesunden Probanden verglichen [1].

Ergebnisse

Die Resultate der Flussmessungen in Höhe der Prothese unterschieden sich signifikant von Referenzmessungen proximal der Prothese. Die maximale Fehlkalkulation sowohl im 1.5T als auch im 3T CMR betrug etwa 150 ml/s in einer der beiden biologischen Prothesen und 140 ml/s in der mechanischen Prothese im 1.5T CMR. Messungen mit eingesetztem Kunststoff-Inlay zeigten demgegenüber keine signifikanten Abweichungen. Die Ergebnisse der Flussmessungen circa 20 mm in-vitro und 30 mm in-vivo distal der Prothese entsprachen den Referenzflussmessungen in allen getesteten Prothesen und Feldstärken [1].

Fazit

Die untersuchten Herzklappenprothesen zeigten eine signifikante Abweichung der gemessenen Flussraten verglichen mit einem Referenzpunkt. Mit einem Abstand 20 mm in-vitro und 30 mm in-vivo distal zur Prothese war diese Abweichung nicht mehr zu verzeichnen [1].

2. Abstract

Background

Cardiovascular Magnetic Resonance is established in patients with heart valve diseases before and after surgery. This study analyses systematically the influence of heart valve prostheses on phase contrast measurements in a phantom [1].

Methods

Two biological and one mechanical aortic valve prostheses were placed in a flow phantom. B_0 maps and phase contrast flow measurements were acquired at a 1.5T and 3T CMR scanner using in predefined distances to the prostheses. Results were compared to measurements with a synthetic metal-free aortic valve. Additionally for each prosthesis a patient was examined and the results were compared to a hearth-healthy volunteer [1].

Results

The flow results at the level of the prosthesis differed significantly from the reference flow acquired before the level of the prosthesis. The maximum flow miscalculation was around 150 ml/s in 1.5.T and 3T CMR for one of the biological prostheses and 140 ml/s in 1.5T CMR for the mechanical prosthesis. Measurements with the synthetic aortic valve did not show significant deviations. Flow values measured approximately 20 mm in-vitro and 30 mm in-vivo distal to the level of the prosthesis agreed with the reference flow for all tested all prostheses [1].

Conclusions

The tested heart valve prostheses lead to a significant deviation of the measured flow rates compared to a reference. A distance of 20 mm in-vitro and 30mm in-vivo was effective in our setting to avoid this influence [1].

3. Hintergrund

3.1. Kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil der kardialen Bildgebung etabliert [2].

Als Methode zur Quantifizierung der ventrikulären Masse und des kardialen Schlagvolumens, zur Beurteilung der rechts- und linksventrikulären Ejektionsfraktion und der myokardialen Kinetik liefert sie valide Ergebnisse [3, 4]. Zusätzlich bietet sie mittels pharmakologischer Belastungsuntersuchungen die Möglichkeit der nichtinvasive Ischämiediagnostik [5, 6]. Im Rahmen der nichtinvasiven Myokarditis-Diagnostik ermöglicht die CMR frühzeitig den Nachweis einer myokardialen Inflammation [7]. Bei Kardiomypathien dient die CMR durch Visualisierung myokardialer Fibroseareale und spezifischer Gewebecharakterisierung der Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik [8].

Die Darstellung in allen anatomischen Ebenen ermöglicht die komplette Visualisierung des Herzens und der Herzklappen mit Ein- und Ausflusstrakt in allen Phasen des Herzzyklus [9]. Bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzklappenerkrankungen kann mittels CMR sowohl die Vermessung des Klappenareals mit Bestimmung der Klappenöffnungsfläche als auch die Anatomie der Herzklappen und der großen assoziierten Gefäße durchgeführt werden [10, 11]. Gerade in der quantitativen Evaluation von Regurgitationen und Stenosen der Klappen und der Einschätzung der Notwendigkeit einer operativen Versorgung, insbesondere der Aortenklappe, hat die CMR durch die direkte Beurteilung der Morphologie und der Öffnungsfläche einen hohen Stellenwert. Es können Fluss- und Regurgitationsvolumina der einzelnen Klappen bestimmt und durch Kombination selbiger mit dem ebenfalls ermittelten Schlagvolumen multiple Vitien identifiziert werden [12].

Die Echokardiographie ist im klinischen Alltag der Goldstandard zur Evaluation von Patienten mit Vitien. Aufgrund der guten zeitlichen Auflösung ermöglicht sie die visuelle Darstellung auch von zarten und flotierenden Klappenanteilen [9]. Die Einschätzung des Schweregrades eines Vitiums kann mithilfe der Doppler-Technik vorgenommen werden. Ebenso ist die Bestimmung der rechts- und linksventrikulären Größe und Funktion möglich [13].

Zudem besticht die Echokardiographie durch geringe Kosten, eine nahezu flächendeckende Verfügbarkeit, schnelle Untersuchungsalgorithmen und ihre Eigenschaft als Echtzeitverfahren [14].

Nachteilig zu werten, sind das unter Umständen eingeschränkte Schallfenster und die unzureichende Schallqualität im Rahmen schlechter Ableitbedingungen z.B. bei adipösen oder postoperativen Patienten. Das erweist sich beispielsweise in der akkuraten Bestimmung des Schweregrades eines Vitiums als problematisch, da hier die präzise Ausrichtung des Doppler-Signals parallel zum Insuffizienzstrahl (Jet) sowie die exakte Vermessung des linksventrikulären Ausflusstraktes essentiell sind [15].

Zudem gestaltet sich aus anatomischen Gründen die Beurteilung des rechten Herzens teilweise schwierig [16].

Die Überlegenheit der CMR im Vergleich zur konventionellen Echokardiographie liegt in der größeren Unabhängigkeit vom Untersucher und von den physischen Gegebenheiten des Patienten [17].

Des Weiteren können in relativ kurzer Zeit eine Vielzahl von anatomischen und funktionellen Informationen allen drei in Dimensionen gewonnen werden. Beispielsweise ist die Analyse und Visualisierung des intrakardialen Blutflusses deutlich genauer und dementsprechend die diagnostischen Möglichkeiten weitreichender [18]. Die Beurteilung des rechten Ventrikels mit Quantifizierung des rechtsventrikulären Volumens, der Morphologie und der entsprechenden Klappen gelingt zudem mittels CMR valider [19]. Die Bestimmung von Klappeninsuffizienzen gilt durch die differenzierte Bestimmung der Bildebenen, in denen selbige stattfindet, als valider und es kommt seltener zu Unterschätzungen [20].

Im Vergleich zur ebenfalls in der kardialen Diagnostik einsetzbaren Computertomographie ist in der CMR keine Exposition mit ionisierender Strahlung notwendig. Zudem sind bei einer Vielzahl der Untersuchungen keine Kontrastmittel-Injektionen nötig, was gerade für die wachsende Gruppe von multimorbiden Patienten, z.B. mit gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz, von erheblicher Bedeutung ist [21].

3.1.1. B₀-Mapping

Zur Visualisierung des statischen Magnetfeldes B_0 und potentiell vorhandener Magnetfeldinhomogenitäten dient das B_0 -Feld-Mapping als etablierte Methode. B_0 beschreibt das angelegte externe konstante Hauptmagnetfeld des Scanners. In unserem Fall die Magnetfeldstärken 1.5T und 3T [22].

3.1.2. Phasenkontrast-Flussmessung

3.1.2.1. Verfahren

Bei transversaler Magnetisierung entwickeln sich zwischen den einzelnen magnetischen Momenten (Spins) während der Dephasierung unterschiedliche Phasen zwischen +180° und -180°. Im Rahmen der Flussmessung werden diese Phasen zur Geschwindigkeiten indem Kodieruna von genutzt, durch spezielle Gradientenschaltungen die Phasen auf diejenigen Phasendifferenzen reduziert werden, die durch die Bewegung eines Spins entstehen, zum Beispiel beim Fluss des Blutes in einem Gefäß relativ zur stationären Gefäßwand. Die Gradienten ermöglichen eine Ortszuordnung des Signals. Dabei bewirkt der zugeschaltete Gradient einen linearen Anstieg des Magnetfeldes entlang seiner Richtung und erzeugt damit eine Phasenverschiebung, die aufgrund der Bewegung der Protonen in Richtung des Gradientenfeldes als flussinduzierte Phasenverschiebung bezeichnet wird. Die gemessene Phasendifferenz zwischen den fließenden und den stationären Spins, der Phasenkontrast, verhält sich dann proportional zur Geschwindigkeit der fließenden Spins im Gefäß und ermöglicht eine zeitbezogene Quantifizierung von Flussgeschwindigkeitsprofilen und Flussvolumina [17, 23].

Das komplexe MR-Signal enthält Phaseninformationen in einem imaginären Anteil, der im Rahmen der Flussmessung mittels PC zum Phasenbild verrechnet wird, das die eigentliche Flussmessung abbildet und keinerlei anatomische Informationen liefert.

Das Phasenbild enthält in jedem Pixel kodiert über Graustufenskalen Informationen zu Geschwindigkeit und Richtung des zugehörigen Bildvoxels. Die Fließrichtung weißer Bildpunkte richtet sich zum Betrachter hin, sie bilden den positiven, antegraden Fluss ab. Die Fließrichtung schwarzer Pixel bewegt sich vom Betrachter weg, sie repräsentieren den negativen, retrograden Fluss. Stationäres Gewebe wird grau dargestellt, das entspricht einer Flussgeschwindigkeit von 0. Als Referenz wird in der Regel das gleichzeitig akquirierte Magnitudenbild hinzugezogen, das ausschließlich die anatomischen Strukturen darstellt [17].

Flussmessungen sind in mehreren Ebenen mit verschiedenen flusskodierenden Gradienten möglich, je nach Indikation wird der Fluss entweder durch eine ausgewählte Messebene (throughplane) oder innerhalb der Messebene (inplane) bestimmt.

,Throughplane' beschreibt die Flussmessung mit Kodierung des durch die Schicht fließenden Blutes, also orthogonal zur Gefäßachse und wird zur Quantifizierung von Maximalgeschwindigkeiten und Flussvolumina genutzt, die pro Zeiteinheit durch ein Gefäß fließen.

Flussmessungen mit Kodierung des in der Schicht fließenden Blutes, also parallel zur Flussrichtung im Gefäß, werden als ,inplane' bezeichnet und eignen sich zur Abschätzung der maximalen Flussgeschwindigkeit, z.B. in einem Stenosejet [17].

3.1.2.2. Indikationen zur PC-basierten Flussmessung

Seit modernen Sequenztechniken und verbesserter der Einführung von Auswertungssoftware hat sich die Flussmessung mittels Phasenkontrastsequenzen in Methode zur nichtinvasiven direkten Quantifizierung der CMR als von Flussgeschwindigkeiten und Flussvolumina im rechten und linken Herzen entwickelt. Des weiteren kann eine Darstellung und Geschwindigkeitsbestimmung des Insuffizienzstrahls (Jet) erfolgen [19, 24].

Die PC-basierte Flussmessung ermöglicht die Evaluation von Regurgitationen der Herzklappen, die Quantifizierung des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion als Maß der Klappeninsuffizienz [25].

Ebenfalls möglich ist die Bestimmung des Schlagvolumens, was ein geforderter diagnostischer Bestandteil zur Gradierung einer schweren Klappeninsuffizienz ist [17].

Zudem ist eine Beurteilung von Shuntvitien, v.a. bei vorliegendem Vorhof- und/ oder Ventrikelseptumdefekte, über die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz des Shunts (Shunt-Fluss) in Kombination mit einer direkten Shuntquantifizierung möglich [17, 21].

Über die Phasenkontrastmessung kann ebenfalls eine Kalkulation der kardialen Auswurffraktion erfolgen. Die Kombination von Messungen des linksventrikulären Volumens oder des mitralen Einflusses mit Messungen des aortalen Ausflusses ermöglicht auch indirekte Berechnungen von Regurgitationen über der Mitralklappe [21].

Darüber hinaus ist die Evaluation von Aortenisthmusstenosen bezüglich der hämodynamischen Relevanz über die Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit innerhalb der Stenose möglich [17].

8

3.1.2.3. Herausforderungen der PC-basierten Flussmessung

3.1.2.3.1. Hintergrundphasenfehler

Ein Problem in der Flussmessung mittels CMR stellen Hintergrund-Phasen-Verschiebungs-Fehler (background phase offset error) dar, die zu signifikanten Ungenauigkeiten in der Flussmessung führen und damit die Präzision der abgeleiteten Messwerte bezüglich der Regurgitation oder des Shunt-Flusses massiv beeinträchtigen können [21].

Derartige Fehler entstehen dort, wo ortsständiges Gewebe kleine scheinbare Geschwindigkeiten (Verwirbelungen) zeigt, die größer werden, je weiter sie vom Mittelpunkt des Bildes entfernt liegen. Sind diese involviert in Regionen der Flussmessungen, bedingen sie Ungenauigkeiten in selbiger [21]. Die Problematik wird dadurch verschärft, dass diese Fehler häufig nicht offensichtlich in den Veloctiy-Map-Images erscheinen und abhängig von der Akquisitions-Ebene sind [26].

Die Bedeutung dieser scheinbar kleinen Fehler liegt in der Methode der Kalkulation des Volumenflusses, die auf der Summation der Geschwindigkeiten aller Gefäßquerschnitte und durch alle Phasen des Herzzyklus basiert [21].

Bei einer Kodiergeschwindigkeit (Venc, encoding velocity) von 150 cm/s bedingt bereits ein kleiner Geschwindigkeits-Offset-Fehler von 0,6 cm/s (also 0,4% der Kodiergeschwindigkeit!), der als gerade noch akzeptabel gilt, Fehlkalkulationen von mindestens 5% bezüglich des kardialen Auswurfs und fehlerhafte Shunt- oder Flussmessungen von 10% und mehr. Bei der Berechnung der Schwere von Klappeninsuffizienzen können durch derartige Offset-Fehler Fehleinschätzungen von 12,5-17,5% entstehen [21, 26].

Mit zunehmende Distanz vom magnetischen Isozentrum nehmen Geschwindigkeits-Offsets (im Mittel 2,7 cm/s) signifikant zu. In der koronaren 45°- Aortenebene sind die Velocity-Offsets geringer mit im Mittel 1,6 cm/s, als in sagittaler 45°- Ebene der großen Pulmonalarterien mit 2,9 cm/s im Durchschnitt in Kopf-Fuss-Phasen-Kodierung und gemittelt 3,7 cm/s in Rechts-Links-Phasen-Kodierung. Darüber hinaus steht zu befürchten, dass die Effekte von Geschwindigkeits-Verschiebungs-Fehlern signifikant größer werden, wenn das zu erfassende Gefäß dilatiert, das Schlagvolumen reduziert ist oder ein verlängertes R-R-Intervall im Rahmen einer Bradykardie vorliegt [21]. Daraus folgt, dass, wenn keine Hard- oder Software- genutzt wird, um Phasen-Verschiebungs-Fehler zu korrigieren, nach der Daten-Erfassung Korrekturen der Geschwindigkeits-Verrechnungs-Fehler notwendig sind, um gleichbleibend verlässliche Flussmessungen und adäquate abgeleitete Messungen zu erhalten, was aber gleichzeitig potentielle neue Fehler bergen kann [21].

Aus dem beschriebenen Prinzip der Flusskodierung entstehen zwei häufige Artefakte: Aliasing und Rauschen.

3.1.2.3.2. Aliasing

Bei ungenau definiertem Geschwindigkeitsbereich der geplanten Messung entstehen Phasendifferenzen, die nicht dem Geschwindigkeitsbereich der Messsequenz entsprechen. Liegen die maximalen Phasendifferenzen mit über +180° und unter -180° außerhalb des Gradientenprofils der Sequenz, werden diese nicht richtig erkannt und im Datensatz als Fluss in entgegengesetzter Richtung dargestellt. Dieses Phänomen im Phasenbild nennt sich Phaseneinfaltung oder Aliasing, es entsteht bei zu gering definierter Kodiergeschwindigkeit und verursacht starke Verfälschungen der Messwerte, dargestellt als inverse Graustufen in der Region der höchsten Geschwindigkeit im Gefäß. Daher sollten auch Messungen mit kleinem Aliasing mit veränderter Kodiergeschwindigkeit wiederholt werden [17].

3.1.2.3.3. Rauschen

Bei zu hoher Kodiergeschwindigkeit entsteht verstärkt Rauschen in der Flussmessung, das zu Überlagerungen und Verfälschungen der Maximalgeschwindigkeit in einem Gefäß führen kann [17].

Die Kodiergeschwindigkeit wird entsprechend der Größe des zu vermessenden Gefäßes ausgewählt; bei hohen Herzzeitvolumina oder ausgeprägter Atherosklerose bedarf es einer Anpassung. Aus oben beschriebenen Gründen soll die Kodiergeschwindigkeit so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig gewählt werden [17].

3.1.2.3.4. Suszeptibilitätsartefakte

Bei Patienten mit Herzklappenprothesen induzieren die Metallbestandteile der Prothesen lokale Magnetfeldinhomogenitäten, in deren Folge lokale Dephasierungen und falsche Zuordnungen von Signalen und Orten zueinander im Rahmen der Fourier-Transformation zu Signalverlusten und Bildverzerrungen führen. Sichtbar werden diese Veränderungen in den abgeleiteten Magnituden- und Phasenbildern als Artefakte [27].

3.2. Angeborene und erworbene Vitien

Angeborene Herzerkrankungen wie z.B. Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender Ductus arteriosus oder die Fallot-Tetralogie sind mit einer Inzidenz von 1 % der häufigste Geburtsdefekt überhaupt [28]. Durch die rasante Entwicklung der operativen Möglichkeiten und vielfältige Innovationen in der multimodalen Betreuung erreichen heute nahezu 100% der Patienten mit einfachen angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter, bei schweren angeborenen Herzerkrankungen liegt diese Zahl bei circa 55% [29]. Daraus resultiert eine wachsende Population von Patienten mit speziellen Bedürfnissen, die intermittierend einer kardiovaskulären Bildgebung zugeführt werden müssen. Dies ergibt sich aus dem häufigen Vorliegen von residualen Defekten, der Notwendigkeit von Folge-Operationen oder Interventionen und einer gegebenenfalls veränderten Hämodynamik [14]. Zudem steht initial die Identifikation und Graduierung von anatomischen und funktionellen Veränderungen im Fokus [14, 30]. Hier ergeben sich häufig Indikationen zur differenzierten Beurteilung und angrenzenden Strukturen [11, 19].

Erworbene Erkrankungen der Herzklappen zählen nach der Koronaren Herzkrankheit zu den häufigsten Erkrankungen des Herzens. Das Auftreten wird häufiger mit zunehmendem Lebensalter und liegt bei ca. 12% bei den über 75-Jährigen [31]. Dabei ist die Aortenklappenstenose mit ca. 40% die häufigste Klappenerkrankung, sie entsteht in den meisten Fällen durch progrediente sklerotische Veränderungen an den Klappentaschen [31, 32]. Etwas 3% der über 75-Jährigen leiden an einer moderaten oder schweren Aortenklappenstenose. Um die linksventrikuläre Ejektionsfraktion gegen die Aortenklappenstenose aufrecht zu erhalten, kommt es im linken Ventrikel zu einem Druckanstieg. Ohne Behandlung führt diese im fortgeschrittenen massiven Krankheitsstadium innerhalb von wenigen Jahren zum Tod durch Herzversagen, es existiert keine medikamentöse Therapieoption [31, 33]. Die Aortenklappeninsuffizienz macht etwa 13% der Klappenerkrankungen aus, ungefähr 2,0% der über 75-Jährigen sind von einer moderate oder schweren Aortenklappeninsuffizienz betroffen [31, 32]. allem Sie entsteht vor durch bakterielle Endokarditiden, degenerative artherosklerotische Veränderungen oder Verletzungen der Herzklappe.

Durch die Insuffizienz der Klappe kommt es während der Diastole im Herzzyklus zur Regurgitation von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel. Ohne rechtzeitige Behandlung führt die Aortenklappeninsuffizienz zur Herzinsuffizienz mit irreversiblen Schäden am Myokard [34]. Die vermehrte Volumenbelastung des linken Ventrikels bei der Aortenklappeninsuffizienz und die starke Druckbelastung des linken Ventrikels bei der Aortenklappenstenose führen sukzessive zu einer Hypertrophie des Ventrikelmyokards mit progredienter Entwicklung einer Herzinsuffizienz, die erst im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium symptomatisch wird.

Die Entscheidung zur Operation wird anhand der Öffnungsfläche bzw. dem Insuffizienzgrad der Aortenklappe, des ermittelten mittleren Druckgradienten, dem Durchmesser des linken Ventrikels und der Symptome des Patienten gestellt [15, 32, 35].

3.3. Aortenklappenprothesen

Derzeit ist der offen-chirurgische Aortenklappenersatz mittels medianer oder partieller oberer Sternotomie und extrakorporaler Zirkulation die Standardversorgung [32]. Dabei wird die erkrankte Herzklappe entfernt und durch eine biologische oder mechanische Klappenprothese ersetzt [36]. Bei Patienten mit gesteigertem OP-Risiko, hohem Lebensalter oder Multimorbidität kann die minimalinvasive, katheterbasierte transfemorale oder transapikale Implantation einer biologischen Klappenprothese (TAVI) erwogen werden [32, 33, 37, 38].

Ungefähr 280.000 Herzklappenprothesen werden weltweit jedes Jahr implantiert. 50% davon sind mechanische, 50% biologische Klappenprothesen. Basierend auf dem medizinischen Fortschritt und der steigenden Lebenserwartung ist eine sukzessive Zunahme der konventionellen Operationen und minimalinvasiven Interventionen zu erwarten [39].

Mechanische Herzklappenprothesen zeigen in der Regel keine Materialdegeneration und weisen daher eine nahezu unbegrenzte Haltbarkeit auf, erfordern allerdings eine lebenslange orale Antikoagulation. Biologische Herzklappenprothesen bedürfen keiner oralen Antikoagulation, allerdings kommt es nach 10-15 Jahren zu Degenerationsprozessen am Prothesengewebe, die langfristig einen Funktionsverlust der Prothese bedingen und einen erneuten operativen Klappenersatz nötig machen.

Nahezu alle Prothesen enthalten Metallkomponenten in unterschiedlicher Menge und Zusammensetzung [36].

12

Die Evaluation der Prothesenfunktion und potentieller Prothesenkomplikationen ist essentieller Bestandteil der Nachbetreuung von Patienten nach Klappenersatz, da sich sowohl Insuffizienzen als auch Stenosen an der Prothese auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion auswirken [37, 39]. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist dafür derzeit die Methode der ersten Wahl [40, 41]. Allerdings ist die Aussagekraft der TTE aufgrund der physischen Gegebenheiten des Patienten vor allem im postoperativen Setting potentiell limitiert. Darüberhinaus weist die TTE eine hohe Untersucherabhängigkeit auf. Zudem ist sie durch die häufig reduzierte Bildqualität gerade bei differenzierteren Fragestellungen nur eingeschränkt nutzbar. [9, 24].

Die kardiovaskulären Magnetresonanztomographie funktioniert unabhängig von der anatomischen Grundkonstitution des Patienten und ist weniger untersucherabhängig [9].

Flussmessungen mittels Phasenkontrastsequenzen in der CMR sind im klinischen Alltag etabliert zur Evaluation und Quantifizierung von Herzklappenerkrankungen und gelten als reproduzierbar und valide [9, 42, 43]. Die direkte Einschätzung der Öffnungsfläche und die Analyse von Flussmustern von biologischen Klappenprothesen mittels CMR konnte bereits gezeigt werden [10, 44, 45].

3.4. Herleitung der Fragestellung

Die Ergebnisse der PC-basierten Flussmessungen in der CMR sind abhängig von der Homogenität des Magnetfeldes [25], welches durch die Metallbestandteile in Aortenklappenprothesen verändert wird.

Die Genauigkeit und Verlässlichkeit der Methode sind aber von überaus großer Bedeutung, da sich hieraus direkte, zum Teil lebensverändernde Therapieentscheidungen und Aussagen über die Progredienz und damit über die Prognose einer jeweiligen Erkrankung ergeben. Dabei ist es zur Sicherung der Qualität und Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode essentiell, häufig auftretende und signifikante Artefakte zu erkennen, die die Ergebnisse der Flussmessung und deren Interpretation maßgeblich beeinflussen können.

Ziel dieser Studie ist die Evaluation des Einflusses von Herzklappenprothesen mit Metallbestandteilen auf die Ergebnisse von Phasenkontrast-basierten Flussmessungen in der CMR.

4. Material und Methoden

4.1. in-vitro – Flussphantom 1.5 Tesla + 3 Tesla CMR

Der Studienanteil mit Messungen am Flussphantom fand an zwei MR-Scannern statt. Das unten erwähnte Messprotokoll wurde identisch an beiden Scannern durchgeführt.

4.1.1. 1.5 Tesla

Wir benutzten ein 1.5T MR System (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers Erlangen, Germany) unter zu Hilfenahme einer 6-Kanal Körperspule.

4.1.2. 3 Tesla

Wir benutzten ein 3T MR System (MAGNETOM Verio, Siemens Healthineers Erlangen, Germany) unter zu Hilfenahme einer 32-Kanal Körperspule.



4.1.3. Aufbau



- a. Schema des experimentellen Aufbaus, gezeigt ist das geschlossene Zirkulationssystem des Flussphantoms und dessen Positionierung im Scanner.
- b. Schema des Acrylzylinders und Positionierung der Messschichten (S1-S12).
- c. Koronares Magnitudenbild des Acrylzylinders, proximales und distale Anteile des Schlauchsystems und Positionierung der Messschichten. Die Richtung des Flusses wird durch den Pfeil demonstriert.

Wir verwendeten ein bereits publiziertes, speziell angefertigtes Flussphantom mit geschlossenem Kreislauf, bestehend aus einem halbstarren Schlauchsystem und einer Pumpe, die einen justierbaren konstanten Fluss generiert [46].

In das Schlauchsystem integriert befindet sich ein die Dimension des Aortenbulbus nachahmender Acrylzylinder, der verschiedene Klappenprothesen fassen kann. Um annähernd die Viskosität des Blutet und dessen Relaxationszeit nachzuahmen, wurde das System mit einem Mischung aus Glycerol (40%) und Wasser (60%) gefüllt. Anschließend wurde das Flussphantom in einen wassergefüllten Container eingelassen. Der Acrylzylinder wurde in koronarer Ebene 45° quer zwischen der Kopf-Fuß- und Links-Rechts-Achse positioniert, um die Ausrichtung der Aorta ascendens zu imitieren. In Abbildung 1 ist der Aufbau illustriert.

Es wurden im Phantom Flussmessungen mit dem metallfreien Kunststoff-Inlay und den drei unten beschriebenen Aortenklappenprothesen durchgeführt. Um einen Einfluss des Metalls zu identifizieren, wurden die Flussmessungen des metallfreien Aortenklappenmodells mit denen der Prothesen verglichen.

4.1.4. Kunststoff-Inlay

Ein 3D-gedrucktes, der Aortenklappe nachempfundenes synthetisches Inlay (Abbildung 2) diente als metallfreies Modell und damit als Referenz zu den metallhaltigen Prothesen. In Annäherung an die untersuchten Klappenprothesen betrug die Öffnungsfläche circa 2.0 cm² (Tabelle 1).





a. Kunststoff-Inlay

b. Prothese I



c. Prothese II



d. Prothese III

e. Cerclagendraht

Abb. 2. Untersuchte Objekte im Flussphantom.

- a. Metallfreies Kunststoff-Inlay.
- **b.** Biologische Aortenklappenprothese mit Metallstent.
- c. Biologische Aortenklappenprothese mit Metallstent.
- d. Mechanische Aortenklappenprothese mit Carbonanteil.
- e. Cerclagendraht aus Edelstahl, Chrom + Nickel.

Untersuchte Objekte	Materialzusammensetzung, prozentualer Anteil an Metall, Öffnungsfläche
Kunststoff-Inlay	AcryInitril-Butadien-Styrol-Copolymerisat (ABS plus), 3D gedruckt Öffnungsfläche: 2.0 cm ²
Prothese I	Stent: Polyoxymethylen, überzogen mit Polyester, Ring aus Wolfram und Silikon Klappensegel: Glutaraldehyd-fixiertes Rinder-Perikard Öffnungsfläche: 2.0 cm ²
Prothese II	Stent: Korrosion-resistentes Elgiloy (Kobalt 40%, Chrom 20%, Nickel 15%, Molybdän 7%, Mangan 2%, Kohlenstoff <0,10%, Beryllium <0,10%, Eisen 5,8%) Klappensegel: Rinder-Perikard Öffnungsfläche: 1.8 cm ²
Prothese III	Ring: pyrolytisches Carbon, Velourpolyester, Titan, bezogen mit Hemashield- Conduit aus doppeltem Velourgewebe m. Collagen imprägniert Klappensegel: pyrolytisches Carbon mit Graphitsubstrat beschichtet und mit Wolfram (20%) imprägniert Öffnungsfläche: 1.55 cm ²
Cerclagendraht	Drahtdurchmesser: 1.25mm Rostfreier Stahl: Chrom 17-19%, Nickel 13-15%, Molibdän 2.25-3.5%, Mangan 2%, Silizium 1% Kupfer 0.50%, Nitrogen 0.10%, Phosphor 0.03%, Schwefel 0.01%, Carbon 0.03%, Eisen

Tabelle 1. Detaillierte Aufstellung der Materialzusammensetzung.

4.1.5. Aortenklappenprothesen

Es wurden drei Metall beinhaltende Aortenklappenprothesen von drei unterschiedlichen Herstellern untersucht (Abbildung 2). Die Größe der Prothesen wurde nach ungefährer Ähnlichkeit der Klappenöffnungsfläche ausgewählt. Prothese I und II sind biologische Klappenprothesen bestehend aus Rinderperikard aufgespannt auf einen Stent. Prothese III ist eine mechanische zweiflüglige Klappenprothese. Die Materialzusammensetzung ist basierend auf den Herstellerdaten gelistet in Tabelle 1. Alle untersuchten Klappenprothesen sind im klinischen Gebrauch für den konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz und gelten als MR-fähig [41, 47-49].

4.1.6. Cerclagendraht

Wir untersuchten zudem Sternalcerclagendraht aus rostfreien Stahl (Synthes®, West Chester, PA, USA), der zur Adaptation der sternalen Anteile der Thoraxwand nach Sternotomie z.B. nach operativem Klappenersatz zum Thoraxverschluss benutzt wird. Der Draht hat einen Durchmesser von 1.25mm, eine detaillierte Darstellung der Bestandteile ist in Tabelle 1 zu finden. Der Draht wurde von außen auf den Acrylzylinder aufgetragen, in dem sich das Kunststoff-Inlay befand.

4.1.7. Messprotokoll

Alle Messdurchläufe entsprachen dem folgenden Protokoll: Messungen in transversaler, sagittaler und koronarer Ebene zur Lokalisation des Aortenmodells. B0-Maps in koronarer Langachse des Modells. Flussmessungen in 12 Schichten transversal zur Flussrichtung.

4.1.7.1. B₀-Mapping

 B_0 Maps in koronarer Ebene wurden in Abwesenheit des Flusses erzeugt, um lokale Magnetfeldinhomogenitäten zu vermeiden. Eine Multi-Echo Gradientenechosequenz mit insgesamt 5 Echos wurde benutzt, um die ausschließlich für das B_0 -Mapping vorgesehenen Magnituden- und Phasen-Bilder zu akquirieren. Folgende Sequenzparameter waren enthalten: Wiederholungzeit (TR) = 50.00 ms, Echozeit TE₁ = 3.86 ms, TE₂ = 9.12 ms, TE₃ = 14.38 ms, TE₄ = 19.64 ms, TE₅ = 24.90 ms, Schichtdicke 5 mm + 1 mm Abstand, Flipwinkel 15°, Voxelgröße 2.0x2.0x5.0 mm³.

Im Postprocessing-Prozess wurden die eigentlichen Maps mit Hilfe eines Computertools in MatLAb (The Math-Works, Natick, MA, USA) erstellt. Eine B₀-Map beinhaltet dann die Differenz zwischen zwei Phasenbildern, die mit verschiedenen Echozeiten aufgenommen wurden und wird visualisiert über Frequenzunterschiede in Hertz [22].

Um quantitative Profildarstellungen zu erhalten, wurde durch die Ebene der Klappenprothese eine intraluminale lange Achse gezogen (dargestellt in Abbildung 3, oben rechts).

Um die visuellen Eindruck der Magnitudenbilder und B₀-Maps objektiv zu beurteilen, benutzten wir einen quantitativen Score, mit dem die lokale Magnetfeldverzerrung beschrieben werden konnte. Dieser Score wird abgeleitet aus den Profildarstellungen (Abbildung 3) und ist definiert als quantitative Verzerrung des lokalen Magnetfeldes in Hertz (Hz). Die Ergebnisse wurden in parts per million (ppm) umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit der Artefakte zwischen verschiedenen Feldstärken herzustellen [50].

Distorsionen des Magnetfelds von B_0 von weniger als 0.50 ppm wurden als ,nicht relevant' eingestuft, von 0.51 bis 1.50 ppm als ,mild', 1.51 bis 2.50 ppm als 'moderat' und mehr als 2.50 ppm als ,schwer'.

4.1.7.2. Phasenkontrast-Flussmessungen

Es wurde eine konventionelle segmentierte Gradientenecho-basierte Phasenkontrast Cinesequenz angewendet. Sequenzparameter waren wir folgt: Zeitliche Auflösung (TR) 47.7 ms, Echozeit (TE) 2.3 ms, TR 5.9 ms, Schichtdicke 5.5mm + 1.1mm Abstand, Flipwinkel 30°, Auflösung der Ebene 1.9x1.9 mm², GRAPPA Reduktion Faktor 2.

Um die Sequenzparameter während der gesamten Messreihe konsistent aufrechtzuerhalten und aber gleichzeitig eventuellem Phasenaliasing durch unterschiedliche maximale Flussgeschwindigkeiten in den einzelnen Prothesen vorzubeugen, wurde die Flusscodierung mit 500 cm/s für alle Messungen gewählt.

Als Akquisitionstrigger wurde ein EKG-Simulator mit 60 Schlägen pro Minute benutzt.

Phasenkontrastbilder wurden an 12 Positionen aufgenommen: Schicht 1 (S1) wurde senkrecht zum Schlauch 40 mm proximal der Prothesen festgelegt. Diese Schicht wurde als Referenzflussniveau mit konstantem laminaren Fluss definiert. S2 wurde in der Ebene der Prothese festgelegt und wurde im Isocenter des Scanners ausgerichtet. Es wurden 10 weitere Positionen (S3-S12) mit einer Schichtdicke von 5.5mm +1.1mm Abstand zur Ebene der Prothese definiert (Abbildung 1). S1 und S3 bis 12 wurden nicht im Isocenter aufgenommen, um Tischveränderungen und damit Flüssigkeitsbewegungen im wassergefüllten Container zu vermeiden.

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten war die Festlegung eines Referenzmesspunktes analog zum Flussphantom in-vivo nicht möglich. Daher begannen die in-vivo-Messungen auf Höhe der Aortenklappe mit Schicht 2 (S2) und zählten insgesamt 11 Messpositionen.

PC-Messungen wurden dreimal pro Position wiederholt, die Flussergebnisse anschließend gemittelt.

PC-Bilder wurden mit Hilfe von cvi42 Version 4.1.5 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) analysiert. Die Segmentierung des Schlauches wurde in den Magnitudenbildern vorgenommen. Die Konturen wurden automatisch in alle zeitlichen Etappen der Phasenbilder übernommen und manuell korrigiert, wenn nötig.

4.1.7.3. Hintergrundphasenkorrektur

Um Hintergrundphasenfehler zu erfassen, wurden alle Aufnahmen mit Phasenkontrastsequenzen ebenfalls mit ausgeschalteter Pumpe ohne Fluss generiert. Um versehentlichen Fluss und Verwirbelungen im wassergefüllten Container zu vermeiden, wurde nach jeder Tischbewegung eine 15-minütigen Wartezeit eingehalten. Im unserem Phantom wurden die statistische Analysen der Äquivalenzgrenzen für die Messungen ohne durch die Pumpe generierten Fluss, wie sie im Messprotokoll vorgesehen sind als nicht relevant angesehen, da die Referenzflusswerte quantitativ zu gering sind. Daher wurde Signifikanz in diesem Fall als relevante Abweichung vom Null-Fluss in ml/s mit einem p-Wert ≤ 0.05 definiert.

4.2. in-vivo – Patienten und Proband 1.5 Tesla CMR

Um die beschriebenen Einflüsse auch in-vivo im Sinne eines Fallbeispiels zu zeigen, untersuchten wir jeweils einen Patienten mit dem entsprechenden Klappenprothesentyp und einen gesunden Probanden. Die Messungen wurden am oben bereits erwähnten klinischen 1.5T MR System (Magnetom Avanto, Magnetom Avanto, Siemens Healthineers Erlangen, Germany) unter zur Hilfenahme einer 6-Kanal Körperspule durchgeführt.

4.2.1. Patientenrekrutierung

Es erfolgte prospektiver Einschluss Patienten implantiertem ein von mit Aortenklappenersatz. Dabei wurden alle Patienten gescreent, die in der Echoabteilung der Hochschulambulanz für Kardiologie in Berlin Buch und im HELIOS-Klinikum Berlin Buch untersucht wurden. Im Rahmen einer echokardiographischen Routineuntersuchung erfolgte die Einschätzung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, die Teilnahme wurde vorgeschlagen. Ein positives Ethikvotum der lokalen Ethikommisson lag vor und die Patienten gaben entsprechend ihr Einverständnis

4.2.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit implantierter Aortenklappenprothese entsprechend dem in der Phantomstudie untersuchten Klappentyp.

Voraussetzung für den Einschluss war das Vorliegen einer Echokardiographie innerhalb der letzten 6 Monate und dort evaluierter adäquater Klappenprothesenfunktion und eine nicht-dilatierte Aorta ascendens.

Zusätzlich wurde ein gesunder Proband als in-vivo Kontrolle als Referenz untersucht. Dies diente als Pendant zum Kunststoff-Inlay, das in der Phantomstudie untersucht wurde.

4.2.1.2. Messprotokoll

Das Messprotokoll entsprach dem der Phantomstudie wie unter 4.1.7. detailliert dargestellt.

4.3. Statistische Analysen

Kalkulationen wurden mit Unterstützung durch Dr. Carsten Schwenke (scossis) mittels SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Abbildungen wurden mithilfe von R V Version 3.2.1 [51] mit ggplot2-Zusatzpacket [52] und RColorBrewer [53] erstellt. Die Studie wurde in zwei Substudien unterteilt (1.5T und 3T). In 1.5T wurden drei Prothesentypen untersucht. In 3T wurden die gleichen drei Prothesentypen und zusätzlich der Cerclagendraht untersucht.

Die mittlere Flussabweichung vom Referenzfluss wurde mit 95% Konfidenzintervall (KI) im statistischen linear gemischten Modell mit dem Fluss am Referenzpunkt (S1) als Ko-Faktor kalkuliert. Die Sensitivitätsanalysen basierend auf einem nicht-parametrischen Modell wurden gestützt durch die Ergebnisse des linear gemischten Modells und werden nicht weiter aufgeführt. Weitere Faktoren waren der Abstand zur Prothese und der Prothesentyp. Aufgrund der kleinen Stückzahl wurde das statistische linear gemischte Modell im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wiederholt, dabei wurden eventuelle Abweichungen der Daten von der Normalität identifiziert und so die Belastbarkeit der Annahme der Normalität sichergestellt.

Die Flussabweichungen wurden pro Prothesentyp graphisch dargestellt. Zusätzlich wurde die Distanz zur Prothesenebene mit Äquivalenzgrenzen von ±15% und ±20% visualisiert. Die Äquivalenzgrenzen wurden als mittlerer Fluss am Referenzpunkt ±der vordefinierten prozentualen Grenze der klinischen Irrelevanz kalkuliert. In Anbetracht der Tatsache, dass keine validierten oder etablierten Äquivalenzgrenzen publiziert sind, werden hier zwei angemessene Grenzen verwendet.

Signifikanz wurde in dieser Studie als Abweichung des Flussvolumens vom Referenzfluss (S1) von weniger als 15% bzw. 20% (Äquivalenzintervall) definiert. Messpositionen innerhalb dieser Grenzen wurden als signifikant beschrieben, d.h. diese wiesen eine Äquivalenz zum Referenzfluss auf. Im Umkehrschluss wurde Nicht-Äquivalenz für Werte außerhalb dieser Grenzen definiert.

Eine Annäherung der Flusswerte wurde definiert als mittlere Flussdifferenz von weniger als 15% zum Referenzfluss und nahezu identische Flusswerte distal dieses Abstandes.

5. Ergebnisse

Alle Phasenkontrast-Bildserien wurden erfolgreich aufgenommen und ausgewertet.

5.1. Ergebnisse in-vitro - Flussphantom

Es wurden Messungen am Flussphantom mit einem Kunststoff-Inlay, zwei biologischen und einer mechanischen Aortenklappenprothese am 1.5T und 3T MR System durchgeführt. Am 3T wurden zusätzlich Messungen mit Cerclagendraht ausgeführt. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt und in den entsprechenden Abbildungen visualisiert.



Abb. 3. Ergebnisse des B₀ Mappings in-vitro.

- **a.** Koronare Bilder der B₀ Maps in 1.5T & 3T MR, farbige Skalierung in Hertz zeigt B₀-Feldverzerrung.
- **b.** Zugehörige Profildarstellungen der quantitativen Magnetfeldverzerrungen von B_0 in Hertz.
- **c.** Zugehörige koronare Magnitudenbilder. Weiße gestrichelte Linie oben rechts: Intraluminale Positionierung zur Erstellung von Profildarstellungen in MatLab.
- d. Beschreibung der Magnetfeldverzerrungen abgeleitet aus quantitativen Score.

5.1.1. B₀-Mapping 1.5 & 3T

Bereits rein visuell ist anhand der B₀-Maps in Abbildung 3 zu sehen, dass die lokalen Magnetfeldverzerrungen abhängig vom Prothesentyp variieren. Das Kunststoff-Inlay weist in beiden Feldstärken keinerlei relevante Verzerrung auf. Im Gegensatz dazu zeigen die B₀-Maps der Prothesen moderate und schwere Verzerrungen.

Die quantitative Abweichung vom B₀₋Magnetfeld als Ausdruck der Verzerrung ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die Quantifizierung entspricht dem in 4.1.7.1. erwähnten Score und beschreibt Distorsionen des Magnetfelds von $B_0 < 0.50$ ppm als ,nicht relevant', 0.51 - 1.50 ppm als ,mild', 1.51 - 2.50 ppm als 'moderat' und > 2.50 ppm als ,schwer'.



Abb. 4. Quantitative Abweichung vom B₀ Magnetfeld in allen untersuchten Objekten in 1.5T und 3T MR. Abweichung in parts per million (ppm) abgeleitet aus B₀-Maps und Profildarstellungen. Korrespondierende Tabelle zeigt maximale positive und negative Abweichungen vom B₀-Feld in ppm über die gesamte untersuchte Distanz. Zahlen innerhalb der Balken geben die absolute Spannbreite der Abweichungen in ppm an, so wie für den quantitativen Score benutzt.

5.1.1.1. Kunststoff-Inlay

Die Magnetfeldverzerrung betrug im Kunststoff-Inlay 0.42 ppm in 1.5T und 0.19 ppm in 3T, gemäß dem quantitative Score als ,nicht relevant' klassifiziert.

5.1.1.2. Prothesen

Demgegenüber zeigte die biologische Prothese I eine Abweichung von 3.60 ppm in 1.5T und 1.08 ppm in 3T, das entspricht einer schweren bzw. milden Verzerrung in der jeweiligen Feldstärke.

In der biologischen Prothese II betrug die Abweichung 4.39 ppm in 1.5T und 2.90 ppm in 3T, klassifiziert als schwere Verzerrung in beiden Feldstärken.

Die mechanische Prothese III zeigte Abweichungen von B_0 von 2.67 ppm in 1.5T und 2.11 ppm in 3T, gemäß dem Score als schwer bzw. moderat in der jeweiligen Feldstärke klassifiziert.

5.1.1.3. Cerclagendraht

Die Analyse der B₀-Maps des extern applizierten Cerclagendrahtes zeigte moderate extraluminale lokale Magnetfeldverzerrungen von 2.18 ppm in 3T und ist dargestellt in Abbildung 5.



Abb. 5. Extern applizierter Cerclagendraht 3T.

- a. Flussabweichung vom Referenzfluss über die gesamte Distanz. Dunkelgrau: Äquivalenzgrenze
 15%. Hellgrau: Äquivalenzgrenze 20%. Schwarze gestrichelte Linie: 95% Konfidenzintervall.
- **b.** Koronare Bilder der B₀ Maps, farbige Skalierung in Hertz zeigt B₀-Feldverzerrung.
- **c.** Zugehörige Profildarstellungen der quantitativen Magnetfeldverzerrungen von B₀ in Hertz. Entsprechend dem quantitativen Score moderate Verzerrung von B₀.
- **d.** Koronare Magnitudenbilder mit Signalverlusten verursacht durch den Cerclagendraht an den Phantomgrenzen.

	1.5T MR in-vitro	Kunststoff-Inlay	Prothese I	Prothese II	Prothese III	
ы.	Mittlere max./ min. Flussabweichung [ml/s]	5.28 (-4.92 bis 15.48) an S2 bis - 41.03 (-51.23 bis -30.83) an S7	55.47 (49.54 bis 61.39) an S4 bis -32.41 (-38.34 bis -26.49) an S8	132.20 (126.13 bis 138.27) an S2 bis - 22.20 (- 28.27 bis -16.13) an S5	119.13 (112.14 bis 126.12) an S3 bis - 21.15 (- 28.14 bis - 14.16) an S6	
ف	Absolute Fluss- variation [ml/s] Prozent bezogen auf Referenzpunkt [%]	46 15	88 29	154 53	140 35	
ပ်	Signifikanz innerhalb 15% Äquivalenz- grenze [ml/s]	alle Positionen, bis auf S7 +/-47.08	alle Positionen, bis auf S3 & S4 +/-44.91	alle Positionen, bis auf S2 & S3 +/-43.94	alle Positionen, bis auf S3 +/-32.20	
	Signifikanz innerhalb 20% Äquivalenz- grenze [ml/s]	alle Positionen +/-62.77	alle Positionen, bis auf S4 +/-59.87	alle Positionen, bis auf S2 & S3 +/-58.59	alle Positionen, bis auf S3 +/-42.94	
ġ	Wiederannäherung an Referenzfluss [mm]	idem	19.8 (S5)	13.2 (S4)	13.2 (S4)	
ъ	3T MR in-vitro Mittlere max/ min. Flussabweichung [m//s]	Kunststoff-Inlay 3.47 (- 7.72 bis 14.65) an S3 bis 34.62 (23.43 bis 45.80) an S8	Prothese 1 59.73 (47.79 bis 71.67) an S3 bis 8.49 (- 3.45 bis 20.43) an S6	Prothese II 133.97 (118.53 bis 149.40) an S3 bis - 18.52 (- 33.96 bis - 3.09) an S4	Prothese III 33.60 (21.37 bis 45.84) an S2 bis 1.59 (-10.65 bis 13.82) an S4	Cerclagendraht 42.81 (31.04 bis 54.58) an S2 bis 10.96 (22.73 bis 0.81) an S10
Ö	Absolute Fluss- variation [ml/s]	31	51	152	32	32
	Prozent bezogen auf Referenzpunkt [%]	14	26	69	14	16
Ċ	Signifikanz innerhalb 15% Äquivalenz- grenze [ml/s]	an S3, 4, 5, 11 & 12 +/-33.37	alle Positionen, bis auf S2, 3, 4 & 5 +/-29.88	alle Positionen, bis auf S2, 3 & 4 +/-33.09	alle Positionen, bis auf S2, 3 & 6 +/-34.69	alle Positionen, bis auf S2, 5 & 6 +/-29.35
	Signifikanz innerhalb 20% Äquivalenz- grenze [ml/s]	alle Positionen, bis auf S8 +/-44.50	alle Positionen, bis auf S2, 3 & 4 +/-39.84	alle Positionen, bis auf S2 & 3 +/-44.12	alle Positionen +/-46.25	alle Positionen, bis auf S2 +/-39.13
ġ	Wiederannäherung an Referenzfluss [mm]	idem	25 (S6)	19.8 (S5)	13.2 (S4)	25 (S6)
ო ძინ ო	 abelle 2. Ergebniss Min. & max. Abwe Absolute Flussvai Signifikanz für alle Wiederannäherun 1-12 = Schicht 1 bis 	e Phasenkontrast-basiertusichung der Flusswerte vom riation zwischen zwei Spitze gemessenen Schichten ini ng der Flusswerte: Mittlere F 12, Position der Bildakquise	e Flussmessungen in-vitr Referenzfluss (S1) und der anwerten. Prozent der Fluss nerhalb von zwei verschiede -lussabweichung von wenige e im Flussphantom.	 1.5T + 3T. Iokale Zuordnung (jeweilige variation bezogen auf absolute enen Äquivalenzgrenzen (15% er als 15% zum Referenzfluss, 	e Spitzenwerte), 95% Konfid e Flusswerte an S1. • und 20%). , nahezu identische Flusswe	denzintervall in Klammem. erte distal dieses Punktes.

5.1.2. Phasenkontrast-Flussmessung 1.5T & 3T

Die detaillierte Ergebnisdarstellung ist in Tabelle 2 und Abbildung 6 zu sehen.



Abb. 6. Flussabweichung im Phantom im 1.5 & 3T MR. Flussabweichung vom Referenzfluss über die gesamte Distanz. Dunkelgrau: Äquivalenzgrenze 15%. Hellgrau: Äquivalenzgrenze 20%. Schwarze gestrichelte Linie: 95% Konfidenzintervall.

5.1.2.1. Kunststoff-Inlay

Das Kunststoff-Inlay zeigt eine maximale absolute Abweichung des Flusses über die gesamte Distanz von 46 ml/s in 1.5T und 31 ml/s in 3T, was 15% bzw. 14% des Referenzflusses entspricht.

5.1.2.2. Prothesen

In der biologischen Prothese I betrug die Abweichung des Flusses 88 ml/s in 1.5T und 51 ml/s in 3T, entsprechend 29% bzw. 26% vom Referenzfluss. In Prothese I wurde eine Wiederannäherung des Flusses an den Referenzfluss in 1.5T nach 19.8 mm distal der Prothesenebene beobachtet, im 3T fand die Wiederannäherung nach 25 mm distal der Prothesenebene statt.

Die biologische Prothese II zeigte 154 ml/s Flussabweichung in 1.5 T und 152 ml/s Flussabweichung in 3T, entsprechend 53% bzw. 69% vom Referenzfluss. In Prothese II wurde eine Wiederannäherung des Fluss an den Referenzfluss in 1.5T nach 13.2 mm distal der Prothesenebene beobachtet, im 3T fand die Wiederannäherung nach 19.8 mm distal der Prothesenebene statt.

In der mechanischen Prothese III wurde eine Flussabweichung von 140 ml/s in 1.5T und 32 ml/s in 3T verzeichnet, entsprechend 35% bzw. 14% vom Referenzfluss. In Prothese III wurde eine Wiederannäherung des Flusses an den Referenzfluss sowohl in 1.5T als auch in 3T nach 13.2 mm distal der Prothesenebene beobachtet.

5.1.2.3. Cerclagendraht

Der Cerclagendraht wurde im 3T MR System untersucht und zeigt eine maximale absolute Abweichung des Flusses über die gesamte Distanz von 32 ml/s, was 16% des Referenzflusses entspricht. Eine Wiederannäherung des Flusses an den Referenzfluss wurde nach 26.4 mm n distal der Aortenklappenebene beobachtet.

5.1.3. Hintergrundphasenkorrektur 1.5T & 3T

Flussmessungen ohne Fluss wiesen keine Differenzen zwischen dem Referenzpunkt und den Schichten distal zur Prothesenebene auf. Wie in Abbildung 7 dargestellt, zeigte sich keine signifikante Abweichung der Flusswerte über die gesamte Distanz (p> 0.05), im Sinne der Abwesenheit von relevanten Hintergrundphasenfehlern.

5.1.3.1. Hintergrundphasenerkennung 1.5T

Flussmessung ohne Fluss am 1.5T CMR zeigten in keiner der untersuchten Prothesen Differenzen zwischen Referenzfluss und den Schichten distal der Prothesenebene. Wie in Abbildung 7 dargestellt gibt es keine signifikante Abweichung der Flusswerte über die gesamte Distanz (p>0.05).



Abb. 7. Hintergrundphasenfehlererkennung im Phantom im 1.5 & 3T MR. Messungen ohne Fluss generiert durch die Pumpe. Flussabweichungen vom Referenzfluss über die gesamte Distanz in allen untersuchten Objekte. S2-S12 = Schicht 2-12, Positionen der Bildakquise im Flussphantom.

5.1.3.2. Hintergrundphasenerkennung 3T

Flussmessungen ohne Fluss am 3T CMR zeigten keine Differenzen zwischen dem Referenzfluss und den Schichten distal der Prothesenebene (p>0.05) in Prothese I und III. Wie in Abbildung 7 dargestellt, weist Prothese II signifikante Abweichungen vom Referenzfluss (p<0.05) in mehreren Schichten auf. Die Evaluation der absoluten Daten der Abweichung vom Referenzfluss zeigt einen geschätzten Fluss von -43.16 ml/ s (95% KI von -55.34 bis -33.98) an S3. Der geschätzte Fluss an S6 beträgt 44.70 ml/s (95% KI 35.53 bis 53.89).

In den Messungen des Cerclagendrahtes zeigte sich eine signifikante Abweichung vom Referenzfluss (p<0.05) an S9 und S10. Die Evaluation der absoluten Daten der Abweichung vom Referenzfluss zeigt einen geschätzten Fluss -16.19 ml/s (95% KI von -25.31 bis -7.08) an S10 und -19.69 ml/s (95% KI -28.80 bis -10.58) an S9.

5.2. Ergebnisse in-vivo – Patienten und Proband

Im Sinne eines Fallbeispiels wurden am 1.5T MR System Messungen an drei Patienten mit Aortenklappenprothese und ein herzgesunder Proband untersucht. Die Prothesentypen entsprachen den im Flussphantom untersuchten, das Messprotokoll war identisch. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt und in den entsprechenden Abbildungen visualisiert.

5.2.1. Phasenkontrast-Flussmessung

5.2.1.1. native Aortenklappe

Wie in Tabelle 3 dargestellt, betrug im herzgesunden Probanden die maximale absolute Flussabweichung über die gesamte Distanz 18 ml/s mit einem maximalen mittleren Fluss von 154 ml/s in der Ebene der nativen Aortenklappe (entspricht S2 im Flussphantom) und einen minimalen mittleren Fluss von 136 ml/s 33 mm distal zur Ebene der nativen Aortenklappe (entspricht S7 im Flussphantom).

	1.5T MR in-vivo	Native Aortenklappe	Prothese I	Prothese II	Prothese III
a.	Min. Mittlerer Fluss [ml/s]	136 (33mm distal AOK, S7)	42 (59.4mm distal AOK, S11)	59 (26.4mm distal AOK, S6)	37 (Aortenklappenebene, S2)
b.	Max. Mittlerer Fluss [ml/s]	154 (Aortenklappenebene, S2)	71 (13.2mm, S4)	123 (Aortenklappenebene, S2)	100 (6.6mm distal AOK, S3)
C.	Absolute Flussvariation [ml/s]	18	28	65	64
d.	Normalisierung der Flusswerte [mm]	idem	26.4 (S6)	26.4 (S6)	19.8 (S5)

Tabelle 3. Ergebnisse der Phasenkontrast-basierten Flussmessungen in-vivo 1.5T.

- **a.** Minimaler mittlerer Fluss in ml/s. In Klammern Ort desselben in mm distal zur Aortenklappenebene und Angabe Messposition ,S' zum Vergleich der Positionen im Phantom.
- **b.** Maximaler mittlerer Fluss in ml/s. In Klammern Ort desselben in mm distal zur Aortenklappenebene und Angabe Messposition ,S' zum Vergleich der Positionen im Phantom.
- c. Absolute Flussvariation zwischen min.+ max. mittleren Fluss in ml/s.
- d. Normalisierung der Flusswerte auf konstantes Flussniveau. Distanz in mm zur Aortenklappenebene,
 In Klammern Ort desselben und Angabe Messposition ,S' zum Vergleich der Positionen im Phantom.

5.2.1.2. Prothesen

In Bioprothese I betrug die Flussabweichung 28 ml/s mit einem maximalen mittleren Fluss von 71 ml/s 13.2 mm distal zur Prothesenebene (entspricht S4 im Phantom) und einem minimalen mittleren Fluss von 42 ml/s 59.4 mm distal zur Prothesenebene (entspricht S11 im Phantom). Eine Normalisierung des Flussvolumens zeigte sich bei 26.4mm (S6).

Bioprothese II zeigte 65 ml/s Flussabweichung mit einem maximalen mittleren Fluss von 123 ml/s in der Ebene der Prothese (S2 im Phantom) und einem minimalen mittleren Fluss von 59 ml/s 26.4 mm distal zur Ebene der Prothese (S6 im Phantom). Eine Normalisierung des Flussvolumens zeigte sich bei 26.4mm (S6).

In der mechanischen Prothese III wurde eine Abweichung des Fluss von 64 ml/s beobachtet mit einem maximalen mittleren Fluss von 100 ml/s 6.6 mm distal zur Prothesenebene (S3 im Phantom) und einem minimalen mittleren Fluss von 37 ml/s in der Prothesenebene (S2 im Phantom).

In Abbildung 8 ist zu sehen, dass die Flussvolumenkurven der Messungen am Patienten und im Flussphantom annähernd die gleiche Gestalt ausweisen.



Abb. 8. PC Flussmessungen in-vitro im 1.5T & 3T MR und in-vivo im 1.5T MR mit Kunststoff-Inlay, zwei biologischen und einer mechanischen Aortenklappenprothese.

- a. Flussmessungen in-vitro über die gesamte Distanz zur Prothese 1.5T MR
- b. Flussmessungen in-vitro über die gesamte Distanz zur Prothese 3T MR
- c. Flussmessungen in-vivo über die gesamte Distanz zur Prothese 1.5T MR
- **d.** In-vivo: Lang-Achsen-Blick (Cine-Imaging, steady state free precession) mit linksventrikulärem Ausflusstrakt und Position der Aortenklappenebene (weißer Pfeil).
- e. In-vivo: Cine-Imaging der Aortenklappenebene (links) und der Aorta ascendens im Bereich des erwarteten wiederhergestellten Flusses 26.4 mm distal der Aortenklappenebene (rechts)

6. Diskussion

Diese Studie untersuchte den Einfluss von drei unterschiedlichen metallhaltigen Herzklappenprothesen auf Phasenkontrast-basierte Flussmessungen im 1.5T und 3T CMR in-vitro im Flussphantom und exemplarisch im Sinne eines Fallbeispiels in-vivo an drei Patienten mit Aortenklappenersatz im 1.5T CMR.

Die Haupterkenntnis besteht darin, dass die Flussmessungen in der Umgebung der getesteten Klappenprothesen durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes alteriert wurden. Das Ausmaß der Fehlkalkulation des Flusses war abhängig von der Materialzusammensetzung der Prothese und von der Distanz der Messposition zur Prothesenebene. Demgegenüber zeigten Flussmessungen selbst in der unmittelbaren Umgebung eines Kunststoff-Inlays oder der nativen menschlichen Aortenklappe nahezu konstante Flusswerte.

Die biologische Klappenprothese II zeigte in-vivo sowohl die schwersten Artefakte als auch die größten Flusskalkulationsfehler. Das deckt sich mit den Ergebnissen der Phantommessungen mit dieser Prothese. Der Vergleich zwischen den in-vivo Cine-Bildern (Abbildung 8, d & e) und den in-vitro Magnitudenbildern (Abb. 5, d) visualisiert die Übereinstimmung.

Eine Normalisierung des Flussvolumens zum Ausgangswert zeigt sich ungefähr 26 mm distal zur Ebene der Prothesen in allen in-vivo-Messungen, distal dieser Position sind nahezu konstante Flusskurven zu verzeichnen. An dieser Position ist in den korrespondierenden anatomischen Bildern rein visuell kein Artefakt mehr zu identifizieren.

6.1. B₀-Mapping und Phasenkontrast-Flussmessung

Erwartungsgemäß gelten Phasenkontrastmessungen als B₀-unempfindlich, da zwei Bilder, die die gleichen flussunabhängigen Phasenfehler enthalten, voneinander abgezogen werden [54]. Wir konnten diese Erkenntnis in unserer Studie in den Messungen ohne Fluss reproduzieren, allerdings alterierten alle getesteten metallhaltigen Prothesen das lokale Magnetfeld deutlich. Darüber hinaus induzieren Imaging- und Flusskodierende Gradienten im metallhaltigen Stent Wirbelströme (eddy currents), die wiederum überlagernde lokale Magnetfeldverzerrungen hervorriefen. In den Messungen ohne Fluss, d.h. mit ausgeschalteter Pumpe, konnten wir zeigen, dass die Phasenkontrastmessungen nach Subtraktion der flusskompensierten von der flusskodierten Messung einen Nettofluss von 0 ml/s ergaben und das auch in der Anwesenheit von zusätzlichen lokalen Magnetfeldverzerrungen (siehe Abbildung 7).

In den Messungen mit Fluss hingegen zeigten sich in der Umgebung der metallhaltigen Prothesen schwere Fehlkalkulationen in den Flussmessungen.

So wie durch das statische Magnetfeld einerseits und durch Imaging-Gradienten andererseits Verzerrungen entstehen, erfahren sowohl die flusskodierten als auch die flusskompensierten Messungen identische Alterationen des umgebenden Gebietes.

Allerdings induzieren diese Gradientenschemata ebenfalls verschiedene lokale und zeitliche Magnetfeldverzerrungen, da die flusskodierten Gradienten und die flusskompensierten Gradienten unterschiedlich sind.

Die Analyse der B₀-Maps in der Umgebung der Herzklappenprothesen lässt erkennen, dass eine Koinzidenz besteht zwischen der Schwere der lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und der Schwere der Fehlkalkulation des Flusses.

6.1.1. Einfluss der Materialzusammensetzung

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Fehlkalkulation des Flusses und der variablen Materialzusammensetzung der Prothesen erscheint wahrscheinlich. Dies ist dadurch begründbar, dass unterschiedliche Materialzusammensetzungen verschiedene magnetische Suszeptibilitäten aufweisen und dadurch vielgestaltige Magnetfeldverzerrungen bedingen. So wie die Interaktion mit stärker suszeptiblem Material schwerere B₀-Inhomogenitäten bedingt, führt die Interaktion der Gradienten mit stärker suszeptiblem Material zu schweren Phasenfehlern. Darüber hinaus beeinflusst auch die Flussgeschwindigkeit die Menge der zusätzlich kumulierten Phasen und so das Ausmaß der Fehlkalkulation der Flussresultate.

Die stärksten lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und maximalen Fehlkalkulationen des Flusses wurden sowohl in-vitro als auch in-vivo in Prothese II beobachtet. Im Phantom zeigte sich im 1.5T MR eine maximale Flussüberschätzung von circa 150 ml/s, entsprechend einer Abweichung von 53% vom Referenzfluss. Im 3T MR betrug die Abweichung vom Referenzfluss 69%. Im Patienten betrug die Abweichung des Flusses 65 ml/s.

Unsere Erkenntnisse sind vereinbar mit dem jeweiligen spezifischen Material der Prothesen.

Der Einfluss auf das Magnetfeld ist abhängig vom Material und der Materialzusammensetzung der Prothese. Die induzierten Magnetfeldverzerrungen haben unterschiedliche Einflüsse auf die Flussmessungen [27, 55].

Wie in Abbildung 3 und 4 gezeigt, verursachten die beiden biologischen Klappenprothesen Magnetfeldverzerrungen und Signalverluste in unterschiedlichem Ausmaß. Prothese I besteht aus einem flexiblen, zarten Stent, während Prothese II einen semi-rigiden, dreifüßigen Rahmen enthält. Das Ausmaß der Magnetfeldverzerrung ist abhängig vom Metallanteil. Eine andere Studie zeigte, dass Aortenklappenprothesen mit Metallstent in der CMR Artefakte in Form von Signalverlusten im gesamten linksventrikulären Ausflusstrakt induzierten, die eine Vermessung des Prothesenringes unmöglich machten und die Bildqualität in der Region der Aortenwurzel negativ beeinflussten. Im Gegensatz dazu produzierten Klappenprothesen ohne Stent keinerlei Artefakte [56].

In der Forschung zu Herzklappenprothesen existieren einige Studien zur Untersuchung von Magnetfeldverzerrung durch Metallbestandteile, Daten zum Einfluss auf Flussmessungen sind dabei allerdings rar [18]. Die in unserer Studie untersuchte Prothese II besteht aus Elgiloy, einer für biomedizinische Implantate empfohlenen Metalllegierung. Wie in Abbildung 3 und 4 zu sehen, verursacht es lokale Magnetfeldverzerrungen. Die mechanische Prothese III besteht hauptsächlich aus pyrolythischem Carbon, das als nichtmagnetisch eingeschätzt wurde, aber dennoch Magnetfeldverzerrungen bewirkt [18].

Es wurde bereits beschrieben, dass Elemente aus rostfreiem Stahl stärkere Artefakte verursachen als nitinolhaltige Produkte [27, 55].

Die Interaktion zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen und magnetisch induzierten elektrischen Strömen wurde demonstriert [57]. Die MR-Sicherheit von Herzklappenprothesen bis zu einer Feldstärke von 4.7 T ist allerdings unabhängig von magnetisch induzierten elektrischen Ströme und deren Einfluss auf die diagnostische Leistung [50, 58].

6.1.2. Einfluss der Distanz zur Prothesenebene

Der Einfluss der Herzklappenprothesen-abhängigen Magnetfeldverzerrungen ist abhängig von der Distanz der Messposition zur Ebene der Prothese. Maximale Fehleinschätzung zeigt sich in der unmittelbaren Umgebung der Prothese. In den untersuchten Prothesen näherten sich die Flusswerte in-vitro nach einem Abstand von circa 20 mm und in-vivo von circa 30 mm distal der Prothesenebene wieder dem normalen Niveau an. Wir benutzen eine Äquivalenzgrenze von 15% als Marker für signifikante Abweichungen vom Referenzfluss. Die Hintergrundphasenfehler bewegten sich in diese Grenze. Daraus schlussfolgern wir einen flussabhängigen Einfluss der Metallkomponenten.

6.1.3. Entfernung zum Isozentrum/ Hintergrundphasenfehler

Bis auf die Messungen in der Prothesenebene (S2) wurden alle Messungen außerhalb des Isozentrums des Scanners gemacht. S1 und S3 bis S12 wurden manuell bestimmt, um Bewegungen des Scannertisches und damit Flüssigkeitsbewegungen im wassergefüllten Container vorzubeugen. Messungen ausserhalb des Isozentrums bergen das Risiko stärkerer Hintergrundphasenfehler. Dieser Effekt nimmt mit höherer Feldstärke zu [21, 26]. Das bietet eine Erklärung für die in Abbildung 7 sichtbaren Flussabweichungen in den 3T-Messungen im Kunststoff-Inlay, welches unbeeinflusst sein sollte von Magnetfeldverzerrung.

Die beschriebenen signifikanten Flussabweichungen im 3T in Prothese II und im Cerclagendraht (Abbildung 7) konnten auch nach ausführlicher Analyse der absoluten Daten auf keinen systematischen Fehler zurückgeführt werden und können damit gegenwärtig nicht sicher interpretiert werden.

6.1.4. Cerclagendraht

Die Evaluation der B₀-Maps des extern auf den Acrylzylinder applizierten Cerclagendrahtes aus rostfreiem Stahl zeigen moderate extraluminale Magnetfeldverzerrungen. Im Gegensatz dazu weist die Analyse der PC-basierten Flussmessungen keine signifikante Abweichung vom Referenzfluss auf. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der Cerclagendraht die Ergebnisse der PC-basierten Flussmessung aufgrund des Abstandes zum Prothesenlumen nicht beeinflusst. Die Wanddicke des Acrylzylinders beträgt 18.5mm, die mittlere Distanz vom Sternum zur Mitte des linken Ventrikels beträgt 5.4cm [59]. Daraus kann man ableiten, dass Artefakte durch Sternalcerclagen in den CMR-Bildern zu keiner Ergebnisveränderung führen.

6.2. Klinische Relevanz

Die CMR ist im klinischen Alltag zunehmend konfrontiert mit Patienten mit implantiertem prothetischem Material, die sich regelmäßig zur Evaluation der Prothesenfunktion und der Herzfunktion vorstellen.

Es bedarf einer validen und reproduzierbaren Beurteilung aller relevanten Strukturen und Parameter zur optimalen Betreuung von Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen.

Die dargestellten Einflüsse durch die Metallbestandteile in den Prothesen auf die Ergebnisse der Flussmessung müssen sensibel behandelt und kritisch hinterfragt werden, da sich für den jeweiligen Patienten und seinen behandelnden Arzt hieraus weitreichende Entscheidungsnotwendigkeiten wie z.B. eine erneute Operation oder Intervention ergeben.

6.3. Limitationen

Unsere Ergebnisse beruhen sowohl in-vitro als auch in-vivo auf einer relativ kleine Fallzahl. Die Ergebnisse sind in ihrer Aussage dahingehend limitiert, als dass wir in unserem Aufbau keine MR-unabhängigen Techniken zur Flussquantifizierung als Referenz eingeschlossen haben und die vorliegende Studie erlaubt aufgrund des Versuchsaufbaus keine Flussquantifizierung mit absoluten Flusswerten erlaubt. Allerdings ist der besagte Aufbau bereits validiert [60] und wir uns bewusst für einen Aufbau mit konstantem Fluss entschieden haben.

Wir haben das Verhalten von Phasenkontrast-basierter Flussquantifizierung mittels einer flusskodierten und einer flusskompensierten Messung untersucht. In Anbetracht der Tatsache, dass weitere Techniken wie z.B. Quantifizierung mit zwei flusskodierten Messungen existieren, können unsere Erkenntnisse nicht generalisiert auf alle vorhandenen Flussmessungstechniken angewendet werden.

Unsere Studie umfasste drei häufig verwendete Klappenprothesen, auf dem Markt befinden sich derzeit ca. 25 unterschiedliche Modelle biologischer und mechanischer Klappenprothesen. Unsere Erkenntnisse können nicht direkt auf alle weiteren Prothesentypen extrapoliert werden. Vor allem der empfohlene Abstand zur Prothesenebene zur Sicherstellung korrekter Flusswerte muss gewissenhaft in weiteren Studien mit verschiedenen Klappenprothesen untersucht werden.

Die Messungen der Patienten mit Aortenklappenprothesen verstehen sich in diesem Kontext als Fallbeispiele.

35

Jedoch untermauert die beschriebene Ähnlichkeit der Kurven in den Messergebnissen die Notwendigkeit der Evaluation der Fragestellung in einer größeren Kohorte sowohl bezüglich der Patientenanzahl als auch der zu untersuchenden Klappenprothesenmodelle.

7. Fazit

Die Stärke dieser Studie liegt in der Fokussierung auf eine potentielle Beeinflussung bei der Anwendung von Phasenkontrast-basierten Techniken bei Patienten mit Klappenprothesen und den daraus resultierenden Konsequenzen für die klinische Entscheidungsfindung. Die Einschätzung von Klappenprothesen sowohl postoperativ als auch im weiteren Verlauf der Betreuung dieser Patientengruppe ist von hohem Stellenwert in der klinischen Kardiologie und die CMR hat dabei einen zunehmenden Einfluss. Daher haben die Ergebnisse dieser Studie das Potential, Einzug zu halten in den klinischen Alltag Anwendungsmöglichkeiten und können die der Flussquantifizierung bei dieser Patientengruppe beeinflussen. Derzeit liegen Empfehlungen für spezifische Distanzen für Flussmessungen an der nativen Aortenklappe und an Klappenprothesen vor [61]. Aber die Wachsamkeit bezüglich Fehleinschätzungen des Flusses durch Magnetfeldverzerrungen ist deutlich limitiert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse von Flussmessungen in der direkten Umgebung von Klappenprothesen nicht verlässlich sind [1]. Bei der Durchführung von Phasenkontrast-basierten Flussmessungen bei Patienten mit Herzklappenersatz sollte im klinischen Alltag ein verstärktes Bewusstsein für potentielle Fluss- und Volumenfehleinschätzungen aufgrund von Prothesen-bedingten Magnetfeldverzerrungen herrschen.

Weitere Untersuchungen an anderen verwendeten Klappenprothesen sind nötig, da das klinische Ergebnis nach Herzklappenersatz maßgeblich von auf den Patienten zugeschnittenen Prothesen abhängt, für deren Evaluation eine zuverlässige Messmethoden essentiell ist.

Des weiteren sind Anschlussstudien nötig, um Handlungsempfehlungen für die unterschiedlichen Feldstärken und Prothesentypen zur Verfügung zu stellen.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden im Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance unter dem Titel ,Effects of heart valve prostheses on phase contrast flow measurements in Cardiovascular Magnetic Resonance - a phantom study' publiziert [1].

36

8. Literaturverzeichnis

- 1. Richau, J., M.A. Dieringer, J. Traber, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Greiser, C. Schwenke, and J. Schulz-Menger, *Effects of heart valve prostheses on phase contrast flow measurements in Cardiovascular Magnetic Resonance a phantom study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 5.
- Bruder, O., S. Schneider, D. Nothnagel, T. Dill, V. Hombach, J. Schulz-Menger, E. Nagel, M. Lombardi, A.C. van Rossum, A. Wagner, J. Schwitter, J. Senges, G.V. Sabin, U. Sechtem, and H. Mahrholdt, *EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(15): p. 1457-66.
- Kristensen, S.D., J. Knuuti, A. Saraste, S. Anker, H.E. Botker, S.D. Hert, I. Ford, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Gorenek, G.R. Heyndrickx, A. Hoeft, K. Huber, B. lung, K.P. Kjeldsen, D. Longrois, T.F. Luscher, L. Pierard, S. Pocock, S. Price, M. Roffi, P.A. Sirnes, M. Sousa-Uva, V. Voudris, C. Funck-Brentano, and M. Authors/Task Force, 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J, 2014. 35(35): p. 2383-431.
- McMurray, J.J., S. Adamopoulos, S.D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M.A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G.Y. Lip, A.P. Maggioni, A. Parkhomenko, B.M. Pieske, B.A. Popescu, P.K. Ronnevik, F.H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P.T. Trindade, A.A. Voors, F. Zannad, A. Zeiher, and E.S.C.C.f.P. Guidelines, *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 2012. 33(14): p. 1787-847.
- Lockie, T., M. Ishida, D. Perera, A. Chiribiri, K. De Silva, S. Kozerke, M. Marber, E. Nagel, R. Rezavi, S. Redwood, and S. Plein, *High-resolution magnetic* resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol, 2011. 57(1): p. 70-5.
- Roffi, M., C. Patrono, J.P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J.J. Bax, M.A. Borger, C. Brotons, D.P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, C. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B.S. Lewis, G.Y. Lip, M.F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P.G. Steg, C. Vrints, J. Luis Zamorano, and S.T.S.E.o.t.E.S.o.C. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2016. 37(3): p. 267-315.
- 7. Habib, G., P. Lancellotti, M.J. Antunes, M.G. Bongiorni, J.P. Casalta, F. Del Zotti, R. Dulgheru, G. El Khoury, P.A. Erba, B. lung, J.M. Miro, B.J. Mulder, E.

Plonska-Gosciniak, S. Price, J. Roos-Hesselink, U. Snygg-Martin, F. Thuny, P. Tornos Mas, I. Vilacosta, J.L. Zamorano, R. Document, C. Erol, P. Nihoyannopoulos, V. Aboyans, S. Agewall, G. Athanassopoulos, S. Aytekin, W. Benzer, H. Bueno, L. Broekhuizen, S. Carerj, B. Cosyns, J. De Backer, M. De Bonis, K. Dimopoulos, E. Donal, H. Drexel, F.A. Flachskampf, R. Hall, S. Halvorsen, B. Hoen, P. Kirchhof, M. Lainscak, A.F. Leite-Moreira, G.Y. Lip, C.A. Mestres, M.F. Piepoli, P.P. Punjabi, C. Rapezzi, R. Rosenhek, K. Siebens, J. Tamargo, and D.M. Walker, *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J, 2015. 36*(44): p. 3075-128.

- Achenbach, S., J. Barkhausen, M. Beer, P. Beerbaum, T. Dill, J. Eichhorn, S. Fratz, M. Gutberlet, M. Hoffmann, A. Huber, P. Hunold, C. Klein, G. Krombach, K.F. Kreitner, T. Kuhne, J. Lotz, D. Maintz, H. Mahrholdt, N. Merkle, D. Messroghli, S. Miller, I. Paetsch, P. Radke, H. Steen, H. Thiele, S. Sarikouch, and R. Fischbach, [Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]. Rofo, 2012. 184(4): p. 345-68.
- 9. Cawley, P.J., J.H. Maki, and C.M. Otto, *Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation.* Circulation, 2009. **119**(3): p. 468-78.
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., A. Rudolph, R. Wassmuth, S. Bohl, E.E. Buschmann, H. Abdel-Aty, R. Dietz, and J. Schulz-Menger, *Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprostheses.* Circ Cardiovasc Imaging, 2009. 2(5): p. 397-404, 2 p following 404.
- Baumgartner, H., P. Bonhoeffer, N.M. De Groot, F. de Haan, J.E. Deanfield, N. Galie, M.A. Gatzoulis, C. Gohlke-Baerwolf, H. Kaemmerer, P. Kilner, F. Meijboom, B.J. Mulder, E. Oechslin, J.M. Oliver, A. Serraf, A. Szatmari, E. Thaulow, P.R. Vouhe, E. Walma, C. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of, C. Association for European Paediatric, and E.S.C.C.f.P. Guidelines, *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010).* Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2915-57.
- Jabbour, A., T.F. Ismail, N. Moat, A. Gulati, I. Roussin, F. Alpendurada, B. Park, F. Okoroafor, A. Asgar, S. Barker, S. Davies, S.K. Prasad, M. Rubens, and R.H. Mohiaddin, *Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2165-73.
- 13. Bax, J.J. and V. Delgado, *Advanced imaging in valvular heart disease*. Nat Rev Cardiol, 2017. **14**(4): p. 209-223.
- 14. Burchill, L.J., J. Huang, J.T. Tretter, A.M. Khan, A.M. Crean, G.R. Veldtman, S. Kaul, and C.S. Broberg, *Noninvasive Imaging in Adult Congenital Heart Disease*. Circ Res, 2017. **120**(6): p. 995-1014.

- 15. O'Brien, K.R., B.R. Cowan, M. Jain, R.A. Stewart, A.J. Kerr, and A.A. Young, *MRI phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets.* J Magn Reson Imaging, 2008. **28**(1): p. 210-8.
- 16. Larios, G. and M.K. Friedberg, *Imaging in repaired tetralogy of Fallot with a focus on recent advances in echocardiography.* Curr Opin Cardiol, 2017.
- 17. Lotz, J., [Flow measurements in cardiac MRI]. Radiologe, 2007. 47(4): p. 333-41.
- Kvitting, J.P., P. Dyverfeldt, A. Sigfridsson, S. Franzen, L. Wigstrom, A.F. Bolger, and T. Ebbers, *In vitro assessment of flow patterns and turbulence intensity in prosthetic heart valves using generalized phase-contrast MRI.* J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(5): p. 1075-80.
- 19. Kilner, P.J., T. Geva, H. Kaemmerer, P.T. Trindade, J. Schwitter, and G.D. Webb, *Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 794-805.
- 20. Miller, T.A., A.B. Landes, and A.M. Moran, *Improved accuracy in flow mapping of congenital heart disease using stationary phantom technique.* J Cardiovasc Magn Reson, 2009. **11**: p. 52.
- Gatehouse, P.D., M.P. Rolf, M.J. Graves, M.B. Hofman, J. Totman, B. Werner, R.A. Quest, Y. Liu, J. von Spiczak, M. Dieringer, D.N. Firmin, A. van Rossum, M. Lombardi, J. Schwitter, J. Schulz-Menger, and P.J. Kilner, *Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements.* J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 5.
- 22. Robinson, S. and J. Jovicich, *B0 mapping with multi-channel RF coils at high field.* Magn Reson Med, 2011. **66**(4): p. 976-88.
- 23. Hombach, V., N. Merkle, and V. Rasche, *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging* 2013, Stuttgart: Schattauer. p. 3-14, 58-64.
- 24. Myerson, S.G., *Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance.* J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 7.
- 25. Myerson, S.G., J. d'Arcy, R. Mohiaddin, J.P. Greenwood, T.D. Karamitsos, J.M. Francis, A.P. Banning, J.P. Christiansen, and S. Neubauer, *Aortic regurgitation quantification using cardiovascular magnetic resonance: association with clinical outcome.* Circulation, 2012. **126**(12): p. 1452-60.
- Kilner, P.J., P.D. Gatehouse, and D.N. Firmin, *Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising.* J Cardiovasc Magn Reson, 2007.
 9(4): p. 723-8.
- 27. Kahlert, P., H. Eggebrecht, B. Plicht, O. Kraff, I. McDougall, B. Decker, R. Erbel, M.E. Ladd, and H.H. Quick, *Towards real-time cardiovascular magnetic resonance-guided transarterial aortic valve implantation: in vitro evaluation and modification of existing devices.* J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 58.
- 28. Marelli, A.J., A.S. Mackie, R. Ionescu-Ittu, E. Rahme, and L. Pilote, *Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution.* Circulation, 2007. **115**(2): p. 163-72.
- 29. Verheugt, C.L., C.S. Uiterwaal, E.T. van der Velde, F.J. Meijboom, P.G. Pieper, A.P. van Dijk, H.W. Vliegen, D.E. Grobbee, and B.J. Mulder, *Mortality in adult congenital heart disease.* Eur Heart J, 2010. **31**(10): p. 1220-9.
- 30. Hiratzka, L.F., G.L. Bakris, J.A. Beckman, R.M. Bersin, V.F. Carr, D.E. Casey, Jr., K.A. Eagle, L.K. Hermann, E.M. Isselbacher, E.A. Kazerooni, N.T. Kouchoukos, B.W. Lytle, D.M. Milewicz, D.L. Reich, S. Sen, J.A. Shinn, L.G.

Svensson, D.M. Williams, G. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice, S. American Association for Thoracic, R. American College of, A. American Stroke, A. Society of Cardiovascular, A. Society for Cardiovascular, Interventions, R. Society of Interventional, S. Society of Thoracic, and M. Society for Vascular, 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: 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. Circulation, 2010. **121**(13): p. e266-369.

- 31. Go, A.S., D. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin, J.D. Berry, M.J. Blaha, S. Dai, E.S. Ford, C.S. Fox, S. Franco, H.J. Fullerton, C. Gillespie, S.M. Hailpern, J.A. Heit, V.J. Howard, M.D. Huffman, S.E. Judd, B.M. Kissela, S.J. Kittner, D.T. Lackland, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, R.H. Mackey, D.J. Magid, G.M. Marcus, A. Marelli, D.B. Matchar, D.K. McGuire, E.R. Mohler, 3rd, C.S. Moy, M.E. Mussolino, R.W. Neumar, G. Nichol, D.K. Pandey, N.P. Paynter, M.J. Reeves, P.D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T.N. Turan, S.S. Virani, N.D. Wong, D. Woo, M.B. Turner, C. American Heart Association Statistics, and S. Stroke Statistics, *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.
- 32. Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, R.A. Guyton, P.T. O'Gara, C.E. Ruiz, N.J. Skubas, P. Sorajja, T.M. Sundt, 3rd, and J.D. Thomas, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014.
- Smith, C.R., M.B. Leon, M.J. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V.H. Thourani, P. Corso, A.D. Pichard, J.E. Bavaria, H.C. Herrmann, J.J. Akin, W.N. Anderson, D. Wang, S.J. Pocock, and P.T. Investigators, *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
- 34. Bekeredjian, R. and P.A. Grayburn, *Valvular heart disease: aortic regurgitation.* Circulation, 2005. **112**(1): p. 125-34.
- Polte, C.L., S.A. Gao, A.A. Johnsson, K.M. Lagerstrand, and O. Bech-Hanssen, Characterization of Chronic Aortic and Mitral Regurgitation Undergoing Valve Surgery Using Cardiovascular Magnetic Resonance. Am J Cardiol, 2017. 119(12): p. 2061-2068.
- 36. Walther, T., J. Blumenstein, A. van Linden, and J. Kempfert, *Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard.* Heart, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv23-9.
- 37. Hartlage, G.R., V.C. Babaliaros, V.H. Thourani, S. Hayek, C. Chrysohoou, N. Ghasemzadeh, A.E. Stillman, S.D. Clements, J.N. Oshinski, and S. Lerakis, *The role of cardiovascular magnetic resonance in stratifying paravalvular leak severity after transcatheter aortic valve replacement: an observational outcome study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 93.

- Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, L.A. Fleisher, H. Jneid, M.J. Mack, C.J. McLeod, P.T. O'Gara, V.H. Rigolin, T.M. Sundt, 3rd, and A. Thompson, 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation, 2017. 135(25): p. e1159-e1195.
- 39. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management.* Circulation, 2009. **119**(7): p. 1034-48.
- 40. Bach, D.S., *Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients.* JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(3): p. 296-304.
- 41. Zoghbi, W.A., J.B. Chambers, J.G. Dumesnil, E. Foster, J.S. Gottdiener, P.A. Grayburn, B.K. Khandheria, R.A. Levine, G.R. Marx, F.A. Miller, Jr., S. Nakatani, M.A. Quinones, H. Rakowski, L.L. Rodriguez, M. Swaminathan, A.D. Waggoner, N.J. Weissman, M. Zabalgoitia, G. American Society of Echocardiography's, C. Standards, V. Task Force on Prosthetic, C. American College of Cardiology Cardiovascular Imaging, A. Cardiac Imaging Committee of the American Heart, E. European Association of, C. European Society of, E. Japanese Society of, E. Canadian Society of, F. American College of Cardiology, A. American Heart, E. European Association of, C. European Society of, E. Japanese Society of, and E. Canadian Society of, Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22(9): p. 975-1014; quiz 1082-4.
- 42. Markl, M., W. Wallis, and A. Harloff, *Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI.* J Magn Reson Imaging, 2011. **33**(4): p. 988-94.
- 43. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., R.F. Trauzeddel, and J. Schulz-Menger, *Cardiovascular magnetic resonance in adults with previous cardiovascular surgery.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013.
- 44. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., A. Rudolph, R. Wassmuth, and J. Schulz-Menger, Assessment of mitral bioprostheses using cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 36.
- 45. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., R.F. Trauzeddel, A.J. Barker, H. Gruettner, M. Markl, and J. Schulz-Menger, *Blood flow characteristics in the ascending aorta after aortic valve replacement-a pilot study using 4D-flow MRI.* Int J Cardiol, 2013.
- 46. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., M.A. Dieringer, A. Greiser, and J. Schulz-Menger, *In vitro assessment of heart valve bioprostheses by cardiovascular*

magnetic resonance: four-dimensional mapping of flow patterns and orifice area planimetry. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(3): p. 736-42.

- Eichinger, W.B., F. Botzenhardt, A. Keithahn, R. Guenzinger, S. Bleiziffer, I. Wagner, R. Bauernschmitt, and R. Lange, *Exercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: a prospective randomized comparison of the mosaic and perimount aortic valves.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(5): p. 1056-63.
- 48. Jamieson, W.R., W.R. Forgie, R.I. Hayden, Y. Langlois, H. Ling, E.A. Stanford, K.A. Roberts, and W.B. Dolman, *Hemodynamic performance of mitroflow aortic pericardial bioprosthesis optimizing management for the small aortic annulus.* Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **58**(2): p. 69-75.
- 49. Van Nooten, G.J., T. Bove, Y. Van Belleghem, K. Francois, F. Caes, G. Vandenplas, M. De Pauw, and Y. Taeymans, *Twenty-year single-center experience with the medtronic open pivot mechanical heart valve.* Ann Thorac Surg, 2014. **97**(4): p. 1306-13.
- 50. Edwards, M.B., R.J. Ordidge, J.W. Hand, K.M. Taylor, and I.R. Young, Assessment of magnetic field (4.7 T) induced forces on prosthetic heart valves and annuloplasty rings. J Magn Reson Imaging, 2005. **22**(2): p. 311-7.
- 51. Core, T.R., *A language and environment for statistical computing.* . The R Foundation for Statistical Computing., 2015.
- 52. Wickham, H., *ggplot2: elegant graphics for data analysis.* Springer, New York, 2009.
- 53. Neuwirth, E., *R ColorBrewer: ColorBrewer Palettes. R package version 1.1-2.* 2014.
- 54. Khodarahmi, I., M. Shakeri, M. Kotys-Traughber, S. Fischer, M.K. Sharp, and A.A. Amini, *In vitro validation of flow measurement with phase contrast MRI at 3 tesla using stereoscopic particle image velocimetry and stereoscopic particle image velocimetry-based computational fluid dynamics.* J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(6): p. 1477-85.
- 55. Khan, S.N., S. Rapacchi, D.S. Levi, and J.P. Finn, *Pediatric cardiovascular interventional devices: effect on CMR images at 1.5 and 3 Tesla.* J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 54.
- 56. Quail, M.A., J. Nordmeyer, S. Schievano, M. Reinthaler, M.J. Mullen, and A.M. Taylor, *Use of cardiovascular magnetic resonance imaging for TAVR assessment in patients with bioprosthetic aortic valves: comparison with computed tomography.* Eur J Radiol, 2012. **81**(12): p. 3912-7.
- 57. Edwards, M.B., J. McLean, S. Solomonidis, B. Condon, and T. Gourlay, *In vitro assessment of the Lenz effect on heart valve prostheses at 1.5 T.* J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(1): p. 74-82.
- 58. Levine, G.N., A.S. Gomes, A.E. Arai, D.A. Bluemke, S.D. Flamm, E. Kanal, W.J. Manning, E.T. Martin, J.M. Smith, N. Wilke, F.S. Shellock, D. American Heart Association Committee on, C. Interventional Cardiac, C. American Heart Association Council on Clinical, R. American Heart Association Council on Cardiovascular, and Intervention, Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the

Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Circulation, 2007. **116**(24): p. 2878-91.

- 59. Seth, R., P. Magner, F. Matzinger, and C. van Walraven, *How far is the sternal angle from the mid-right atrium*? J Gen Intern Med, 2002. **17**(11): p. 852-6.
- Dieringer, M.A., J. Hentschel, T. de Quadros, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, W. Hoffmann, T. Niendorf, and J. Schulz-Menger, *Design, construction, and evaluation of a dynamic MR compatible cardiac left ventricle model.* Med Phys, 2012. **39**(8): p. 4800-6.
- 61. O'Brien, K.R., R.S. Gabriel, A. Greiser, B.R. Cowan, A.A. Young, and A.J. Kerr, Aortic valve stenotic area calculation from phase contrast cardiovascular magnetic resonance: the importance of short echo time. J Cardiovasc Magn Reson, 2009. **11**: p. 49.

9. Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Johanna Richau, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ..Effekte dass ich von Herzklappenprothesen auf Phasenkontrast-Flussmessung in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie" 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

10. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Johanna Richau hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Richau, J., M.A. Dieringer, J. Traber, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Greiser, C. Schwenke, and J. Schulz-Menger, *Effects of heart valve prostheses on phase contrast flow measurements in Cardiovascular Magnetic Resonance - a phantom study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 5.

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit an Entwicklung der Idee zur Studie, Weiterführung der Grundidee zur endgültigen Fragestellung, Vermittlung zwischen allen Projektbeteiligten, Koordination der Entwicklung des Studienkonzepts
- ausführliche Literaturrecherche, Erstellung des Ethikantrages f
 ür die Messreihe an Patienten, Erstellung der Case-Report Form, Erarbeitung des Studienprotokoll
- Einwerbung eines Stipendiums zur Eigenfinanzierung während der Studie
- Planung der Durchführung der Messungen mit Fluss-Phantom, Positionierung im Scanner, Beschaffung aller nötigen Materialien, Auswahl der zu messenden Klappenprothesen entsprechend der Häufigkeit der Implantation
- Beteiligung an der Durchführung der Messreihen in-vitro: 4 Messreihen (synthetisches Inlay, 3 Klappenprothesen), je ein Durchlauf mit und ohne Fluss, je 3 Wiederholungen/ Messposition, 25 Bilder/ Position, 12 Positionen (6h Messzeit)
- Patientenakquisition, Screening aus Poliklinik und Echo, Kontaktaufnahme zu Patienten, Terminvereinbarung, Erstellung von Info-Blättern zur Studie
- Beteiligung an der Durchführung der in-vivo Messungen: 4 Messreihen (1 Proband, 3 Patienten), 3 Wiederholungen, 11 Positionen, 25 Bilder/ Position (2h Messzeit)
- Datenerhebung: Erhebung und Auswertung aus 7.200 MR-Bildern invitro, in-vivo aus 3.300 Bildern, Datenauswertung in cvi42, B0-map Erstellung in MatLab
- Erhebung einfacher statistischer Erhebungen
- Mitarbeit an erweiterter statistischer Analyse
- Erstellung des Manuskripts, der Abbildungen und Tabellen, aktive Beteiligung am internen Review
- Einreichungsprozess der Publikation
- Aktive Übernahme des Reviewprozesses

11. Curriculum Vitae

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

12. Publikationsliste

Richau, J., M.A. Dieringer, J. Traber, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, A. Greiser, C. Schwenke, and J. Schulz-Menger, *Effects of heart valve prostheses on phase contrast flow measurements in Cardiovascular Magnetic Resonance - a phantom study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 5.

13. Danksagung

Sehr herzlich danke ich Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger. Zunächst für die Begeisterung für das Thema, im Verlauf für die dauerhafte Motivation, daraus mein ganz eigenes Thema zu machen und die Geduld, mich bei der Durchsetzung zu fordern und zu fördern. Ich habe durch sie gelernt, wissenschaftlich zu denken und zu arbeiten, Rückschläge als Herausforderungen zu erkennen und hartnackig zu bleiben. Und schlussendlich bin ich ebenso froh über die ganz persönliche Unterstützung und den Raum, den ich mir nehmen konnte, als anderes Priorität hatte.

Meinen Eltern, meiner Großmutter Lilly und meinem Onkel Reiner danke ich sehr für die Möglichkeit, meinem Herzenswunsch zu folgen. Für die Erziehung zu Geduld, Akribie und den Mut loszulaufen, auch wenn der Weg steinig und verzweigt ist.

Und nicht zuletzt, sondern von ganzem Herzen danke ich Christian für die allumfassende Unterstützung, die es in den vergangenen Jahren möglich gemacht hat, mich auf das zu konzentrieren, was für mich essentiell geworden ist. Für die zauberhaften Lichtblicke, als der Schreibtisch mich zu absorbieren drohte.

Euer Stolz und der uneingeschränkte Glaube an meine Fähigkeiten sind ein fantastischer Motor.