

Aus dem Experimental and Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

DISSERTATION

Einfluss der Aortenklappenstenose auf die Hämodynamik
in der Aorta ascendens und deren Wechselspiel
mit myokardialen Veränderungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Achudhan Karunaharamoorthy
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Ätiologie und Epidemiologie	8
1.2 Pathophysiologie	9
1.2.1 Linksventrikuläre Hypertrophie	9
1.2.2 Linksventrikuläres Remodeling.....	9
1.2.3 Folgen der linksventrikulären Hypertrophie.....	10
1.3 Klassifikation.....	11
1.3.1 Low-flow, low-gradient Aortenklappenstenose	12
1.4 Klinik.....	12
1.4.1 Symptomatik.....	12
1.4.2 Diagnostik.....	13
1.5 Behandlungsprinzipien	14
1.5.1 Konservative Therapie.....	14
1.5.2 Operative Therapie	15
1.5.2.1 Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz	15
1.5.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation	16
1.6 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	17
1.6.1 Physikalische Grundlagen	17
1.6.2 Bilderzeugung.....	18
1.6.3 T1- und T2-Relaxation	18
1.6.4 Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie	19
1.6.5 4D-Fluss-MRT.....	19
1.6.6 Kardiale 4D-Fluss-MRT	20
1.6.7 4D-Fluss-MRT und Aortenklappenstenose	20
1.7 Fragestellung	21
2 Methodik	21
2.1 Studienpopulation.....	21
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.1.2 Rekrutierung	22

2.2	Datenerhebung.....	22
2.2.1	Vorbereitung.....	22
2.2.2	MRT-Protokoll.....	23
2.2.3	Cine-Bilder.....	23
2.2.4	4D-Fluss-MRT.....	23
2.3	Datenanalyse.....	24
2.3.1	Preprocessing.....	24
2.3.2	4D-Fluss-Visualisierung.....	26
2.3.3	Analyse der Blutflussparameter.....	27
2.3.4	Analyse des Blutflussmusters.....	28
2.3.4.1	Helices und Vortices.....	28
2.3.4.2	Exzentrizität.....	29
2.3.4.3	Wandscherkräfte.....	29
2.3.5	Herzdimensionen.....	30
2.3.5.1	Volumetrie und Funktionsparameter.....	30
2.3.5.2	LV-Remodeling.....	31
2.3.5.3	Aortenklappenplanimetrie.....	31
2.4	Statistik.....	31
2.4.1	Modellierung der Flussparameter.....	32
2.4.2	Modellierung der LV-Remodeling-Parameter.....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Studienpopulation.....	33
3.2	Vergleich des Blutflussmusters.....	35
3.2.1	Helices.....	35
3.2.2	Vortices.....	36
3.2.3	Exzentrizität.....	38
3.2.3.1	Semiquantitative Analyse.....	38
3.2.3.2	Normalized flow displacement.....	39
3.3	Vergleich der Wandscherkräfte.....	40
3.3.1	Maximale Wandscherkraft.....	40
3.3.2	Zirkumferentielle Wandscherkraft.....	42
3.3.3	Axiale Wandscherkraft.....	43
3.3.4	Absolute Wandscherkraft.....	44

3.4	Beeinflussende Faktoren auf die Blutflussmuster und -parameter.....	45
3.5	LV-Remodeling.....	46
3.5.1	Prävalenz	46
3.5.2	Korrelation zwischen LV-Remodeling und Blutflussmustern und -parametern ...	47
4	Diskussion.....	49
4.1	Studienpopulation.....	49
4.2	Blutflussmuster bei Patienten mit Aortenklappenstenose	50
4.3	Blutflussparameter bei Patienten mit Aortenklappenstenose.....	51
4.4	LV-Remodeling und Hämodynamik.....	52
4.5	Bikuspidalität und Hämodynamik.....	53
4.6	Risikostratifizierung der Aortenklappenstenose	53
4.7	Limitationen der Studie	58
4.8	Ausblick.....	60
4.9	Fazit.....	61
	Literaturverzeichnis.....	62
	Eidesstattliche Versicherung	69
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	70
	Lebenslauf	71
	Publikationsliste	72
	Danksagung.....	73

Zusammenfassung

Die folgende Zusammenfassung bezieht sich auf die Publikation mit Zweitautorenschaft und entsprechend unten aufgeführten Eigenanteil, sie ist inhaltlich teilweise dieser entnommen:

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RF, Barker AJ, Blaszczyk E, Markl M, Schulz-Menger J. Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Mar;9(3):e004038. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004038.

Hintergrund: Die Aortenklappenstenose (AS) führt durch die chronische Linksherzbelastung zu einer Hypertrophie und verschiedenen Formen des Remodelings des linken Ventrikels (LV). Das Ziel dieser Studie war es, die Blutflussmuster in der Aorta ascendens bei AS-Patienten zu charakterisieren und Zusammenhänge zwischen ihnen und dem Remodeling zu untersuchen.

Methodik: Bei 37 Patienten mit AS (14 leichte, 8 mittlere und 15 schwere; Alter 63 ± 13 Jahre) und 37 gesunden Probanden (Alter 60 ± 10 Jahre) wurde eine vierdimensionale flusssensitive Magnetresonanztomographie (4D-Fluss-MRT) im 3-Tesla-Scanner ohne Kontrastmittel durchgeführt. Nach dem Preprocessing der Daten wurden die Helices, Vortices und Exzentrizität in der Aorta ascendens analysiert. Das Normalized flow displacement von der Gefäßmitte und die maximale Wandscherkraft in der Aorta ascendens wurden quantifiziert. Das LV-Remodeling wurde anhand des LV-Massenindex und dem Verhältnis zwischen der LV-Masse und enddiastolischen Volumen (relative Wandmasse) bestimmt. Die Herzdimensionen (Volumetrie, Funktionsparameter) wurden berechnet und eine Planimetrie der Aortenklappe durchgeführt.

Ergebnisse: Schwere Helices und Vortices sowie Exzentrizität waren häufiger bei Patienten mit AS als bei gesunden Probanden; die Patienten zeigten eine höhere und asymmetrisch verteilte maximale Wandscherkraft. Vortices ($p=0,0274$), Exzentrizität ($p=0,0070$) und Normalized flow displacement ($p=0,0021$) korrelierten negativ zur Klappenöffnungsfläche bei Patienten. Eine bikuspidale Aortenklappe ging mit stärkeren Helices ($p=0,0098$), Vortices ($p=0,0536$), Exzentrizität ($p=0,11$) und höherer maximalen Wandscherkraft ($p=0,0926$) einher. Der LV-Massenindex und die relative Wandmasse waren signifikant zur Klappenöffnungsfläche ($p=0,0611$, $p=0,0058$) und Normalized flow displacement ($p=0,0058$, $p=0,00283$) assoziiert.

Fazit: Diese Pilotstudie zeigte, dass AS zu einer Veränderung des Blutflussmusters und einer höheren maximalen Wandscherkraft in der Aorta ascendens führt. Die Klappenöffnungsfläche und das Normalized flow displacement korrelierten mit dem LV-Remodeling. Die 4D-Fluss-MRT könnte in der Zukunft bei der AS zur Risikostratifizierung beitragen.

Abstract

The following abstract refers to the publication with second authorship and respective contribution as stated below. It is partly taken from:

von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RF, Barker AJ, Blaszczyk E, Markl M, Schulz-Menger J. Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Mar;9(3):e004038. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004038.

Background: Aortic stenosis (AS) leads to chronic stress for the left ventricle (LV) and consequently LV hypertrophy and a broad range of LV remodeling. The aim of this study was to describe blood flow patterns in the ascending aorta of patients with AS and determine their association with remodeling.

Methods: Thirty-seven patients with AS (14 mild, 8 moderate, 15 severe; age, 63±13 years) and 37 healthy controls (age, 60±10 years) underwent 4-dimensional-flow magnetic resonance imaging (4D flow MRI) in a 3-T scanner without contrast agent. After preprocessing the flow data, helical and vortical flow formations and flow eccentricity were assessed in the ascending aorta. Normalized flow displacement from the vessel center and peak systolic wall shear stress in the ascending aorta were quantified. LV remodeling was assessed based on LV mass index and the ratio of LV mass:end-diastolic volume (relative wall mass). Cardiac dimensions (volumetric indices, functional parameters) were measured and an aortic valve area planimetry performed.

Results: Marked helical and vortical flow formation and eccentricity were more prevalent in patients with AS than in healthy subjects, and patients with AS exhibited an asymmetrical and elevated distribution of peak wall shear stress. In AS, aortic orifice area was strongly negatively associated with vortical flow formation (P=0.0274), eccentricity (P=0.0070), and flow displacement (P=0.0021). Bicuspid aortic valve was associated with more intense helical (P=0.0098) and vortical flow formation (P=0.0536), higher flow displacement (P=0.11), and higher peak wall shear stress (P=0.0926). LV mass index and relative wall mass were significantly associated with aortic orifice area (P=0.0611, P=0.0058) and flow displacement (P=0.0058, P=0.0283).

Conclusion: In this pilot study, AS leads to abnormal blood flow pattern and peak wall shear stress in the ascending aorta. In addition to aortic orifice area, normalized flow displacement was significantly associated with LV remodeling. 4D flow MRI could contribute to the risk stratification of AS in the future.

Abkürzungsverzeichnis

4D-Fluss-MRT	vierdimensionale flusssensitive Magnetresonanztomographie
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
BSA	Körperoberfläche
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KÖF-I	Klappenöffnungsflächenindex
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LV-EDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LV-EDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EDV-I	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVM-I	linksventrikulärer Massenindex
LVV	linksventrikuläres Volumen
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
MTF	maximaler transvalvulärer Fluss
PC MRI	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
ROI	region of interest, interessierende Region
RWM	relative Wandmasse
SD	Standardabweichung
SSFP	steady-state free-precession, freie Präzession im Gleichgewicht
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
V_{enc}	Geschwindigkeitskodierung
V_{max}	maximale Flussgeschwindigkeit
WSS	Wandscherkraft

1 Einleitung

1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Aortenstenose bezeichnet eine Obstruktion zwischen dem linken Ventrikel (LV) und der Aorta ascendens. Meistens ist sie valvulär bedingt im Sinne einer Aortenklappenstenose (AS), seltener kann sie sub- oder supra-valvulär auftreten. Die AS ist die häufigste Herzklappenerkrankung in den Industrieländern. Die Prävalenz bei über 65-Jährigen beträgt 2-9 % und nimmt mit dem Alter stetig zu, sodass angesichts der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung die Erkrankung klinisch und volkswirtschaftlich eine zunehmende Rolle spielen wird.¹ Männer sind in allen Formen der AS häufiger betroffen, jedoch gleicht sich die Prävalenz bei Frauen im hohen Alter an.²

Die Ätiologie der AS kann in fünf Hauptgruppen unterteilt werden (Prävalenz in Klammern): degenerativ kalzifizierend (82 %), rheumatisch (11 %), kongenital (5 %), endokarditisch (1 %) und andere (< 1 %).³

Die degenerativ kalzifizierende AS, die mit Abstand häufigste Form, betrifft vor allem ältere Menschen. Entgegen der früheren Ansicht handelt es sich dabei nicht um eine lediglich altersbedingte, mechanische Abnutzung der Aortenklappe (AK) mit nachfolgender Dystrophie; vielmehr zeigt die aktuelle Forschung, dass ursächlich ein aktiver entzündlicher Prozess stattfindet. Nach einer initialen Endothelläsion kommt es zur Einwanderung von Immunzellen, Einlagerungen von Kalziumsalzen und Knochenmatrixproteinen durch Osteoblasten ähnliche Zellen und Lipidablagerungen. Die Kalzifikation beginnt typischerweise am Ansatz der Aortentaschen an der Aortenwand und führt zu einer Verformung und Versteifung der AK. Dabei wird der Prozess durch das Alter, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie und -cholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 begünstigt. Die Sklerose der AK, d.h. die Verdickung und Kalzifikation ohne hämodynamische Relevanz, wie sie bei etwa einem Drittel aller über 65-Jährigen zu finden ist, gilt als weiterer Risikofaktor.^{1, 4-5} Angeborene Abnormitäten der AK prädisponieren ebenfalls zur degenerativen Kalzifikation. Es wird vermutet, dass hierbei der erhöhte mechanische Stress sowohl den Beginn beschleunigt als auch den Progress fördert.⁶ Ein klassisches Beispiel dafür ist die Bikuspidalität, die mit einer Prävalenz von 1-2 % in der Gesamtbevölkerung häufigste Fehlbildung der AK, die bei den meisten Patienten unter 65 Jahren mit einer relevanten AS vorliegt.⁷

Sowohl die rheumatische als auch endokarditische AS betrifft primär Menschen mittleren Alters.⁸ Beide Formen sind Spätfolgen einer Infektion, bei der Antikörper eine Entzündung der AK und anderen Herzklappen induzieren. Das elastische Bindegewebe wird dabei langsam durch starre Kollagenfasern ersetzt und die Taschen verschmelzen zunehmend an den drei Kommissuren

miteinander.⁹ In Mitteleuropa und den USA wurde die Prävalenz der postinflammatorischen AK in den 1970er Jahren vom degenerativ kalzifizierenden Typ überholt, seither sinkt sie stetig. In Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung dagegen, bei der bakterielle Infektionen häufig nicht oder nicht adäquat behandelt werden, spielt sie nach wie vor eine große Rolle.^{4, 8, 10} Der kongenitalen AS liegt eine seit Geburt vorhandene Abnormität der AK zu Grunde und betrifft vermehrt Jungen. Meist weisen die Patienten eine bikuspidale AK auf, zu den selteneren Ursachen zählen u.a. die uni- und quadrikuspidale AK, Aortenhypoplasie und das hypoplastische Linksherzsyndrom. Auch eine trikuspidale AK mit ungleichgroßen Taschen oder einer teilweisen Fusion an den Kommissuren (funktionelle bikuspidale AK) kann zu einer Obstruktion führen.¹¹ Die kongenitale AS tritt gehäuft familiär auf und ist oft mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen assoziiert, wie z.B. einer Aortenisthmusstenose oder einem Ventrikelseptumdefekt.¹²⁻¹³

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

Jede Form der AS stellt einen mechanischen Widerstand für den linksventrikulären Ausfluss dar. In Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz aus der Elektrizitätslehre gilt für die Austreibungsphase¹⁰ (Gleichung 1):

$$(1) \text{ Druckgradient} = \text{Schlagvolumen} \times \text{Widerstand}$$

Um das Schlagvolumen (SV) trotz Stenose aufrechtzuerhalten, muss demnach der systolische Druckgradient zwischen LV und Aorta ascendens steigen. Der erhöhte enddiastolische Druck im LV (LV-EDP) führt wiederum nach dem Laplace-Gesetz zu einer Steigerung der Wanddicke. Sieht man den LV als idealisiertes Hohlorgan, besagt das Gesetz^{4, 14} (Gleichung 2):

$$(2) \text{ Wandspannung} = \frac{\text{Ventrikeldruck} \times \text{Ventrikelpolradius}}{2 \times \text{Wanddicke}}$$

Eine Verdickung des Myokards wirkt somit dem transmuralen Druck, der auf die Wand des LV einwirkt, entgegen und minimiert die Wandspannung. Langfristig führt die chronische Linksherzbelastung durch die AS zu einer Hypertrophie des LV (LVH) mit Parallelausbildung von Myofibrillen und Verdickung der Myozyten¹⁴. Dieser physiologische Adaptationsmechanismus erlaubt den Strömungswiderstand an der AK zu überbrücken und gleichzeitig eine normale LV-Funktion sowie Kontraktilität aufrechtzuerhalten.¹⁵

1.2.2 Linksventrikuläres Remodeling

Während sich zu Beginn das Myokard typischerweise gleichmäßig ohne Zunahme des linksventrikulären Volumens (LVV) verdickt, sieht man bei der mittleren und schweren AS

verschiedene Konfigurationen des LV (LV-Remodeling). Nach Dweck et al. gibt es sechs Phänotypen, die sich in der Morphologie, dem Schweregrad der Hypertrophie und funktionell voneinander unterscheiden¹⁶ (s. Tab. 1):

Tab. 1: Formen des LV-Remodeling bei AS nach Dweck et al.¹⁶. Modifiziert.

Geometrie	LVM-I	LV-EDV-I	RWM	Asymmetrie	LVEF
normal	=	=	=	nein	=
konzentrisches Remodeling	=	↓	↑	nein	= / ↑
asymmetrisches Remodeling	=	↓	↑	ja	= / ↑
konzentrische Hypertrophie	↑	=	↑	nein	= / ↓
asymmetrische Hypertrophie	↑	=	↑	ja	= / ↓
LV-Dekompensation	↑	↑	=	nein	↓

LVM-I: linksventrikulärer Massenindex ([LVM/LV-EDV]/BSA); LV-EDV-I: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LV-EDV/BSA); RWM: relative Wandmasse (LVM/LV-EDV); Asymmetrie: lokale Wandverdickung > 1,5x der gegenüberliegenden Seite und min. ≥ 13 mm; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine direkte Korrelation zwischen der Klappenöffnungsfläche (KÖF) der AK und dem Remodelingstyp konnte nicht festgestellt werden. Vielmehr scheinen zahlreiche Faktoren sowie systemische und kardiovaskuläre Erkrankungen Einfluss auf die Veränderungen im LV zu haben, u.a. das Geschlecht, Adipositas, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathien.¹⁵ Ob die Remodelingstypen Abstufungen voneinander sind oder es sich um grundsätzlich unterschiedliche Adaptationsformen handelt, ist noch nicht abschließend geklärt. Einzig die Geometrie des dekompensierten, dilatierten LV mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (LVEF) scheint ein Endstadium darzustellen, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.¹⁶

1.2.3 Folgen der linksventrikulären Hypertrophie

Die zunehmende LVH über der Kompensationsphase hinaus hat weitreichende pathophysiologische Folgen. Sie steigert das Risiko für Koronarinsuffizienzen, Arrhythmien und Herzinsuffizienz und somit die Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse.

Physiologisch kommt es bei erhöhtem Sauerstoffbedarf des Myokards zu einer Vasodilatation der Koronararterien und Erhöhung der Koronardurchblutung. Dieser Mechanismus ist bei LVH selbst bei ansonsten gesunden Gefäßen eingeschränkt, was zu vermehrten Koronarinsuffizienzen bei körperlicher Belastung führt.¹⁷ Als Ursache des verminderten koronaren Reserveflusses,

d.h. der Fähigkeit zur Erhöhung der koronaren Durchblutung bei Stresssituationen, wird eine diastolische Dysfunktion sowie die relativ verminderte Kapillardichte im LV vermutet.⁴

Eine LVH ist sowohl mit der Häufigkeit und der Komplexität von ventrikulären Arrhythmien assoziiert, die zum plötzlichen Herztod führen kann. Des Weiteren stellt sie einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern dar.¹⁷

Ferner ist die LVH ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, die sowohl bei erhaltender als auch reduzierter LVEF entstehen kann.¹⁷ Neben der systolischen Dysfunktion kommt es häufig dabei auch zu einer diastolischen Relaxationsstörung. Die Ursache liegt darin, dass die LVH neben hypertrophen Myozyten auch durch eine Anreicherung von Kollagen und interstitieller Fibrose in der extrazellulären Matrix gekennzeichnet ist. Dies senkt die Elastizität des LV und verlängert die Zeit zwischen der Schließung der AK und Öffnung der Mitralklappe (isovolumische Relaxationszeit). In der somit verkürzten Füllungszeit wird trotz des kompensatorischen Anstiegs des diastolischen Drucks der LV nicht ausreichend gefüllt.^{4,17}

1.3 Klassifikation

Die KÖF stellt das Hauptkriterium für die Klassifikation des Schweregrads der AS dar (Tab. 2). Da kleinere Menschen von Natur aus eine niedrigere KÖF aufweisen, wird diese zusätzlich anhand der Körperoberfläche (BSA, *body surface area*) indexiert (KÖF-I). So werden bei ihnen mittlere und schwere Formen der AS früher erkannt als im klassischen Einteilungssystem.¹⁸

Mit Progredienz der AS nimmt der Druckunterschied zwischen dem LV und der Aorta ascendens (transvalvulärer Druckgradient) und die Strömungsgeschwindigkeit durch die AK (transvalvulärer Fluss) während der Systole zu. Beides sind direkte Folgen der Stenosierung der AK und des dadurch gebildeten Widerstands für den Auswurf.

Tab. 2: Klassifikation des Schweregrads der AS nach Lindman et al.¹⁸. Modifiziert.

Schweregrad	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
KÖF [cm ²]	> 3,0	1,5 - 3,0	1,0 - 1,5	< 1,0
KÖF-I [cm ² /m ²]	-	-	-	< 0,6
MTF [m/s]	< 2,5	2,5 - 3,0	3,0 - 4,0	> 4,0
MTD [mmHg]	< 10	10 - 20	20 - 40	> 40

KÖF: Klappenöffnungsfläche, KÖF-I: indexierte Klappenöffnungsfläche, MTF: maximaler transvalvulärer Fluss, MTD: mittlerer transvalvulärer Druckgradient

1.3.1 Low-flow, low-gradient Aortenklappenstenose

Eine Sonderform der AS ist die Low-flow, low-gradient AS, die ca. 20% aller Patienten mit einer schweren AS betrifft.² Hierbei ist meist durch eine Linksherzinsuffizienz die Kontraktilität des LV zu schwach, um einen ausreichenden Auswurf zu gewährleisten. Der benötigte Druckgradient und die Flussgeschwindigkeit können nicht aufrechterhalten werden und sinken wieder in den „gesunden Bereich“. Die hämodynamischen Parameter spiegeln somit nicht den eigentlichen Schweregrad der AS wider, weshalb sie klinisch häufig unterschätzt wird. Andere Ursachen können eine KHK, Kardiomyopathien oder gar ein kleines Herz mit einem niedrigen SV sein.^{10, 18}

1.4 Klinik

1.4.1 Symptomatik

Der Beginn und die Ausprägung der Symptome variieren stark von Patienten zu Patienten. Dabei korrelieren diese nicht immer mit dem objektiv gemessenen Schweregrad der AS. Patienten mit einer leichten AS sind überwiegend beschwerdefrei und haben keine subjektiv empfundene körperliche Einschränkung. Diese symptomfreie Phase kann trotz zunehmender Obstruktion der AK viele Jahre anhalten.¹⁰ Erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kommt es in der Regel zu relevanten kardialen Beschwerden. Die drei klassischen Symptome der AS sind dabei Angina pectoris, Synkope und Dyspnoe.¹⁸

Die Angina pectoris ist ein plötzlich auftretendes Engegefühl im Thorax und entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen dem Sauerstoffbedarf und -angebot des Myokards. Ersteres steigt bei der AS durch den höheren Sauerstoffverbrauch des hypertrophierten LV und der gestiegenen Nachlast, letzteres sinkt im Rahmen der diastolischen Dysfunktion und dem reduzierten koronaren Reservefluss.¹⁰

Die Synkope beschreibt einen kurzzeitigen Bewusstseinsverlust durch eine Minderung der zerebralen Blutversorgung. Bei AS-Patienten tritt diese insbesondere bei Hypotonien im Rahmen von sportlichen Aktivitäten auf. Während das gesunde Herz bei Blutdruckabfällen mit einer Steigerung des SV reagiert (Frequenz ↑, Kontraktilität ↑), ist dies bei einer AS durch die Obstruktion der Ausflussbahn nur begrenzt möglich.^{4, 10}

Die Dyspnoe stellt ein Zeichen der Linksherzinsuffizienz dar und tritt zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe auf. Ursächlich ist der chronisch erhöhte LV-EDP, der sich auf den linken Vorhof und anschließend auf den Lungenkreislauf überträgt. Sie deutet darauf hin, dass die LVH ihre Kompensationsphase bereits überschritten hat und sich die Erkrankung in einem weit fortgeschrittenen Stadium befindet. Ihr Auftreten ist daher mit einer äußerst schlechten Prognose

verbunden. In schweren Fällen kann sich die pulmonale Hypertonie auch auf das rechte Herz übertragen und eine zusätzliche Rechtsherzinsuffizienz herbeiführen.^{2, 4, 10}

1.4.2 Diagnostik

Die AS wird meist nebenbefundlich bei einer Herzauskultation oder einer anderweitig indizierten kardialen Bildgebung festgestellt. Das typische Herzgeräusch ist ein crescendo-decrescendo im Systolikum mit Punctum maximum am rechten oberen Sternalrand. Es entsteht durch die Flussturbulenzen an der Obstruktion, korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der AS. Häufig wird das Geräusch bis in die Karotiden fortgeleitet, was hilfreich zur Differenzierung von der Mitralklappeninsuffizienz sein kann. Charakteristisch ist zudem eine schwache Pulswelle mit verspätetem Anstieg (Pulsus parvus et tardus).^{10, 19}

Bei klinischem Verdacht auf eine AS ist eine bildgebende Diagnostik indiziert. Die von Klinikern bevorzugte und in der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfohlene Methode zur Ersteinschätzung ist die transthorakale Echokardiographie. Sie erlaubt die Bestimmung der KÖF und Klappenmorphologie, der hämodynamischen Parameter und LV-Funktion. Gewöhnlich zeigen sich eine Verdickung und verminderte Beweglichkeit der AK-Taschenklappen sowie Verkalkungen in den Kommissuren. Mittels Dopplermessung lässt sich die Flussgeschwindigkeit bestimmen und daraus mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung der transvalvuläre Druckgradient berechnen. Darüber hinaus ermöglicht sie die Untersuchung von Regurgitationen (kombiniertes Aortenklappenvitium) und weiteren Herzklappenvitien sowie die Darstellung der Aortenwurzel und proximalen Aorta ascendens.¹⁹⁻²⁰

Eine verminderte Belastbarkeit wird von Seiten der Patienten oft dem Alter oder mangelnder Fitness zugeschoben. Ein zusätzlicher Belastungstest kann daher hilfreich sein, um diese vermeintliche Beschwerdefreiheit rechtzeitig zu erkennen. Inwiefern eine dabei beginnende Symptomatik, z.B. Dyspnoe, ungenügender Blutdruckanstieg oder Angina pectoris, der AS oder tatsächlichen der allgemeinen körperlichen Fassung zuzuschreiben ist, ist objektiv nicht immer einfach zu bestimmen. Aus diesem Grund wird die verlässlichere, wenn auch technisch anspruchsvollere Stressechokardiographie empfohlen. Da das SV bei einer AS nur begrenzt steigen kann, erhöht sich während der körperlichen Belastung der transvalvuläre Druck überproportional.

Die Stressechokardiographie erfasst diesen pathologischen Anstieg und kann somit direkter den Zusammenhang zwischen der Symptomatik und der kardialen Ursache herstellen.^{18, 20}

Liegt eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Echokardiographie und der Symptomatik des Patienten vor oder sind die Untersuchungsbedingungen erschwert (z.B. bei starker Adipositas), wird eine zusätzliche Untersuchung empfohlen. In Frage kommt die trans-

ösophageale Echokardiographie, alternativ steht die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Letztere erlaubt nicht nur die Bestimmung der KÖF und Klappenmorphologie, sondern darüber hinaus die Kalkulation der Dimensionen und Funktion beider Herzventrikel. Auch bei angeborenen AK-Fehlbildungen, Anomalien der Aorta ascendens oder anderen Fehlbildungen der großen zu- und abführenden Herzgefäße sollte eine MRT herangezogen werden.¹⁸ Die Herzkatheteruntersuchung galt lange als Goldstandard; sie ermöglicht die direkte, simultane Messung des Druckgradienten und SV, aus denen mit Hilfe der Gorlin-Formel die KÖF errechnet werden kann.²¹ Zudem erlaubt sie die Evaluierung einer gleichzeitig vermuteten pulmonalen Hypertonie (Rechtsherzkatheter) oder KHK (Linksherzkatheter), die zur besseren Einschätzung des Operationsrisiko hilfreich sein kann. In der Primärdiagnostik der AS hat sie heutzutage angesichts der nichtinvasiven Untersuchungsmethoden an Bedeutung verloren.^{2, 10, 18}

1.5 Behandlungsprinzipien

Der Progress der AS unterscheidet sich interindividuell und ist praktisch nicht vorhersagbar. Aus diesem Grund empfiehlt sich nach der Erstdiagnose auch trotz Beschwerdefreiheit und ansonsten unauffälligen Herzparametern eine aktive Beobachtung (Watchful-waiting-Ansatz). Diese sollte neben der Erfragung von neu aufgetretenen Symptomen und der körperlichen Untersuchung eine Echokardiographie beinhalten. Die American Heart Association empfiehlt abhängig vom Schweregrad eine Kontrolluntersuchung alle 3-5 Jahre (leichte AS), 1-2 Jahre (mittlere AS) oder 6-12 Monate (schwere AS).^{10, 18}

1.5.1 Konservative Therapie

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind keine Pharmaka bekannt, die den aktiven Stenosierungsprozess an der AK verlangsamen, stoppen oder gar rückgängig machen. Sie können jedoch helfen, Komorbiditäten und Folgeerkrankungen zu behandeln und so die Mortalität insgesamt zu senken. Auf Grund der Ähnlichkeiten in der Pathogenese zwischen der AS und Arteriosklerose wurde ein positiver Effekt einer Statintherapie vermutet, der jedoch in randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Nichtsdestotrotz gibt es Hinweise auf einen möglichen Nutzen einer Lipid senkenden und antiinflammatorischen Therapie.¹⁹

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist zwar bei der AS hochreguliert, die Beeinflussung der Kaskade konnte allerdings noch keinen eindeutigen positiven Effekt nachweisen. Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms und Angiotensin-II-Rezeptors scheinen bei Patienten mit leichter und mittlerer AS das Remodeling zu verlangsamen und Symptome der Herzinsuffizienz zu reduzieren.¹⁸ Vereinzelt profitieren Patienten in intensivmedizinischer Betreuung

von der Vor- und Nachlast senkenden Wirkung von Nitroprussiden. Diese und andere Pharmaka sind bei schwerer AS jedoch mit Vorsicht einzusetzen, da sie den mittleren arteriellen Blutdruck und damit die Koronarperfusion vermindern können.¹⁰

Zusammenfassend gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen für die konservative Therapie der AS und der Einsatz von Pharmaka sollte individuell entschieden werden.

1.5.2 Operative Therapie

Die einzige ursächliche Behandlung der AS ist der Aortenklappenersatz (AKE). Dabei wird zwischen chirurgischen und endovaskulären Verfahren unterschieden. Indiziert ist der AKE nach Empfehlung der ESC in erster Linie bei folgenden Patienten (Empfehlungsgrad I)²²:

- schwere, symptomatische AS
- schwere, symptomatische Low-flow, low-gradient AS mit LVEF < 50% und nachgewiesener kontraktile Reserve; ausgenommen sind Kardiomyopathien, bei denen die AK nur auf Grund eines zu geringen SV unvollständig öffnet („pseudoschwere AS“).²³
- schwere AS, bei einer aortokoronaren Bypassoperation, Operation an der Aorta ascendens oder anderen Herzklappenoperation
- schwere, asymptomatische AS mit LVEF < 50% oder pathologischem Belastungstest ohne andere Ursache

1.5.2.1 Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz

Der konventionelle chirurgische AKE gilt als Goldstandard. In der Regel wird dabei eine mediane Sternotomie durchgeführt und das Herz unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine stillgelegt (Kardioplegie). Anschließend werden die Aorta ascendens eröffnet, die Taschenklappen samt Verkalkungen aus dem Klappenring entfernt und eine Prothese auf Höhe des Aortenrings (Anulus aortae) eingenäht.²

Für den Klappenersatz stehen unterschiedliche Prothesenarten zur Verfügung. Die mechanische Prothese hat den Vorteil der langen Haltbarkeit und des besseren hämodynamischen Profils, auf Grund des erhöhten Risikos von thromboembolischen Ereignissen muss jedoch im Gegenzug eine lebenslange Antikoagulation (z.B. mit Marcumar) erfolgen. Deshalb wird sie Patienten unter 65 Jahren, die keine Kontraindikation für eine Antikoagulation haben oder bereits aus anderweitigen Gründen dauerhaft antikoaguliert werden, empfohlen.^{2, 10, 24}

Bei der Bioprothese handelt es sich meist um ein Xenograft, welches aus Herzklappen oder dem Perikard von Schweine- oder Rinderherzen gewonnen wird. Seltener kommen Homografts aus menschlichen Körperspendern zum Einsatz. Ihr Einbau erfordert zwar keine Antikoagulation, sie hat jedoch nur eine begrenzte Haltbarkeit von 10-15 Jahren. Sie wird deshalb bevorzugt bei

Patienten über 65 Jahren und bei Kontraindikationen zur Antikoagulation (z.B. Frauen im gebärfähigen Alter) eingesetzt.^{10, 18}

Ein alternatives AKE-Verfahren ist die Operation nach Ross. Bei dieser wird die AK durch die körpereigene Pulmonalklappe ersetzt und an ihrer Stelle ein Homograft transplantiert. Der Eingriff ist kompliziert und technisch anspruchsvoll, zeigt jedoch exzellente Langzeitergebnisse. Die Pulmonalklappe verkalkt deutlich langsamer als die Bioprothese und eine dauerhafte Antikoagulation ist ebenfalls nicht notwendig. Die Operation nach Ross eignet sich daher besonders für Kinder und junge Erwachsene.^{10, 18}

1.5.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Bei älteren, multimorbiden Patienten mit einem hohen Operationsrisiko werden bevorzugt endovaskuläre Verfahren angewandt. Die einfachste und schnellste Methode ist die Ballonvalvuloplastie, bei der über einen Katheter die AK mittels eines Ballons geweitet wird. Dabei brechen die Verkalkungen, die Taschenklappen werden beweglicher und es kann eine moderate Erhöhung der KÖF erreicht werden. Der Effekt hält jedoch nur wenige Monate und es können keine langfristigen Vorteile gewonnen werden. Die Ballonvalvuloplastie wird daher hauptsächlich in der palliativen Situation zur Symptomlinderung oder zur Überbrückung bei noch hämodynamisch instabilen Patienten angewandt.^{2, 10, 18}

Der endovaskuläre AKE, die sogenannte Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), stellt die wichtigste Alternative zur offenen Herzoperation dar. Sie wird von der ESC bei schwer symptomatischen AS-Patienten empfohlen, die zwar ungeeignet für den konventionellen AKE sind bzw. ein sehr hohes operatives Risiko haben, aber eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr haben und bei denen eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist (Empfehlungsgrad I).²⁵ Bei der TAVI wird eine Bioprothese im zusammengefalteten Zustand über einen Katheter bis zum Herzen geführt. Der Zugang erfolgt dabei meistens transvaskulär (z.B. über die Arteria femoralis) oder transapikal über die Herzspitze (via Hautschnitt unter der linken Brust), seltener transaortal über eine kleine Sterno- oder Thorakotomie. Am Aortenring angekommen wird die Prothese zur Originalgröße entfaltet und über ein Metallgeflecht an der Gefäßwand verankert. Die alte AK wird dabei nicht ausgetauscht, sondern lediglich zur Seite gedrückt. Weder eine Kardioplegie noch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sind für den Eingriff erforderlich.

War die TAVI bei der Einführung im Jahr 2002 noch komplikationsbehaftet, stieg die Erfolgsrate mit zunehmender Erfahrung der Operateure und Verbesserung der TAVI-Systeme stetig. Heutzutage kann sie als gleichwertiges Verfahren zur konventionellen Operation mit ähnlichem Sterberisiko gesehen werden. Beim direkten Vergleich beider Verfahren sind die vermehrten

Blutungen und Arrhythmien bei der offenen Operation gegen das erhöhte Risiko für Schlaganfälle und Gefäßschäden bei der TAVI abzuwägen. Für die Auswahl der Patienten, die am meisten von der TAVI profitieren, ist daher die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen und Herzchirurgen erforderlich.^{18, 25}

1.6 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, das zunehmend in der Kardiologie zur Diagnostik angewandt wird. Sie erlaubt sowohl die anatomische Darstellung als auch funktionelle Untersuchungen des Herzens, der Herzklappen sowie der zu- und abführenden Gefäße. Bei der kardialen MRT werden hierfür Geräte mit einer Magnetfeldstärke von 1,5-3,0 Tesla (T) verwendet, was ca. der 15- bis 30.000fachen Stärke des Erdmagnetfeldes entspricht.²⁶⁻²⁷

1.6.1 Physikalische Grundlagen

Im Folgenden werden die physikalischen Prinzipien der MRT mit klassischer Physik erläutert, tatsächlich unterliegen sie doch den Gesetzen der Quantenphysik. Alle Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl drehen sich permanent um ihre eigene Achse (Spin) und erzeugen durch die Bewegung der elektrischen Ladung ein magnetisches Moment.²⁸ Der häufigste dieser Art im menschlichen Körper ist der Wasserstoffkern, der aus einem einzelnen Proton besteht und insbesondere in Wasser- und Fettmolekülen vorkommt.²⁷ Im Ruhezustand sind die magnetischen Momente der Protonen zufällig im Raum angeordnet und heben sich gegenseitig auf. Legt man einen Menschen jedoch in ein externes statisches Magnetfeld \mathbf{B}_0 , ordnen sie sich parallel entlang der Feldlinien an. Sie schwingen dabei in einer identischen Frequenz kreisförmig um die Längs- bzw. z-Achse von \mathbf{B}_0 .²⁸ Diese sogenannte Larmorfrequenz hängt von der Stärke des Magnetfeldes und der gyromagnetischen Konstante ab (Gleichung 3):

$$(3) \quad \omega = \gamma \times \mathbf{B}_0$$

ω : Larmorfrequenz, γ : gyromagnetische Konstante, \mathbf{B}_0 : Magnetfeldstärke

Die gyromagnetische Konstante ist atomspezifisch und beträgt für Protonen 42,6 MHz/Tesla.²⁶ Bei einer Feldstärke von 3 T schwingen die Protonen demnach mit einer Frequenz von 127,8 MHz um die Längsachse des Magnetfeldes. Gruppen von magnetischen Momenten rotieren kohärent und erzeugen dadurch eine Nettomagnetisierung M_0 entlang des Hauptmagnetfeldes. Da sie in Richtung des Körpers zeigt, entspricht sie der Längsmagnetisierung M_z . Die Quermagnetisierung M_{xy} beträgt in diesem Äquilibrium fast null, da sich die magnetischen Momente entlang der x- und y-Achse praktisch gegenseitig aufheben.²⁹

1.6.2 Bilderzeugung

Die Spins der Protonen haben die Eigenschaft die Energie von elektromagnetischen Wellen zu absorbieren und in ein höheres Energieniveau überzugehen (Resonanz). Die Übertragung setzt dabei voraus, dass die Resonanzfrequenz der Larmorfrequenz der magnetischen Momente gleicht.²⁸ Zu diesem Zweck werden bei der MRT Hochfrequenzspulen eingesetzt, die möglichst nah an der zu untersuchenden Körperregion Hochfrequenzimpulse (HF-Impulse) erzeugen. Die Energie des Impulses wird durch die Spins aufgenommen, sodass M_0 von der z-Achse in die xy-Ebene ausgelenkt wird und M_{xy} steigt. Gleichzeitig synchronisieren sie und bewegen sich in der gleichen Phase.²⁸ Nach Ende des Impulses kehren die Spins spontan wieder in die Ausgangsposition zurück (Relaxation) und geben hierbei elektromagnetische Wellen ab. Dieses sogenannte Echo wird vom Hochfrequenzspulensystem registriert und später vom Computer zur Bildberechnung verwendet. Die Zeit zwischen der Impulsabgabe und der Signalmessung wird dabei als Echozeit (TE) bezeichnet²⁸, die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Impulsabgaben als Repetitionszeit (TR).²⁸ Für die Ortskodierung werden zeitlich versetzt schwache Gradientenfelder in den drei Raumebenen zwischen der Erzeugung des HF-Impulses und dem Echoempfang eingeschaltet.²⁸⁻²⁹ Sie verändern die lokale Resonanzfrequenz, sodass das Echo in einer leicht versetzten Frequenz und Phase entsteht. Diese Information wird genutzt, um jedes empfangene Signal einem konkreten Raumelement (Voxel) zuzuordnen. Zur Bilderzeugung werden über eine repetitive Serie von HF-Impulsen und Gradientenschaltungen nach einem Schema (Pulssequenz) Daten gewonnen. Die Auswahl der Sequenzparameter beeinflusst das Kontrastverhalten, die räumliche Auflösung und das Signal-Rausch-Verhältnis des Bildes und wird je nach klinischer Fragestellung und gewünschter Bildqualität vom Untersucher optimiert.²⁶⁻²⁸

1.6.3 T1- und T2-Relaxation

Bei der Relaxation laufen zwei Vorgänge unabhängig voneinander ab: die Rückkehr der Ausrichtung entlang des Hauptmagnetfeldes mit Wiederaufbau von M_z (T1-Relaxation) und die Desynchronisation der Spins (T2-Relaxation).²⁶⁻²⁷ Die T1-Zeit ist dabei definiert als die Zeit, in der M_z wieder 63% von M_0 aufweist. Sie hängt vom Energieaustausch zwischen den Spins und den umliegenden Molekülen ab (Spin-Gitter-Interaktion). Die Dauer, nach der M_{xy} auf 37% des Ausgangswerts sinkt, wird als T2-Zeit bezeichnet. Sie ist vom gegenseitigen Energieaustausch zwischen den Spins abhängig (Spin-Spin-Interaktion). Sowohl T1 als auch T2 sind gewebespezifisch und erzeugen daher einen Helligkeitskontrast, der die Unterscheidung von verschiedenen Gewebearten im Bild erlaubt.²⁶⁻²⁹

1.6.4 Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

Die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PC MRI) erlaubt die Messung und Quantifizierung von Blutflüssen im Gefäßsystem.³⁰ Sie basiert darauf, dass es bei der Bewegung eines Spins entlang eines Feldgradienten zu einer Phasenverschiebung kommt, die direkt proportional zur Flussgeschwindigkeit ist.³¹ Eine Methode zur Erzeugung des Phasenbilds ist durch die Aufnahme einer flusskompensierten Referenzmessung und einer zweiten flusssensitiven Messung, die anschließend voneinander subtrahiert werden. Mittels speziell geschalteter Feldgradienten werden in der Referenzmessung nicht flussbedingte Phasenveränderungen aufgehoben, z.B. Inhomogenitäten im Magnetfeld. In der flusssensitiven Messung werden oft zwei einander entgegengesetzte Feldgradienten (positiv/negativ) mit ansonsten identischen Parametern verwendet (*bipolar velocity encoding gradients*). Dadurch bleibt die Phase stationärer Spins in ruhenden Geweben unverändert, da die Verschiebung durch den ersten Gradienten durch den zweiten exakt kompensiert wird, während sich bewegende Spins weiterhin eine Phasenverschiebung erfahren. Nach der Subtraktion beider Aufnahmen entsteht ein Phasenbild, in dem sich ruhendes Gewebe grau und Flüsse – abhängig von der Richtung relativ zum flusssensitiven Gradienten – besonders signalreich oder -arm zeigen.^{27, 32-33}

Bei der PC MRI werden absolute Phasenverschiebungen bis $\pm 180^\circ$ registriert. Alle Werte darüber werden als falsch negativ und darunter als falsch positiv erfasst (Aliasing-Effekt).³² Um dieses Phänomen zu minimieren wird daher vor der Untersuchung der Geschwindigkeitskodierungs-Parameter V_{enc} (*velocity encoding*) festgelegt. Über die Einstellung der Stärke der flusssensitiven Gradientenfelder wird bestimmt, welche Geschwindigkeit einer Phasenverschiebung von $\pm 180^\circ$ entsprechen soll.³⁴ Je höher der V_{enc} , desto höhere Flussgeschwindigkeiten werden korrekt erfasst. Gleichzeitig sinkt aber dadurch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, da zunehmend mehr Hintergrundgeräusche miterfasst werden, und kleinere Flussunterschiede werden schlechter differenzierbar. Bei einem zu niedrigen V_{enc} dagegen führen höhere Flussgeschwindigkeiten zu Aliasing-Artefakten. Für ein optimales Messergebnis wird daher ein V_{enc} empfohlen, der leicht über dem Flussmaximum des zu untersuchenden Gefäßes liegt.³⁴

1.6.5 4D-Fluss-MRT

Eine Weiterentwicklung der PC MRI ist die vierdimensionale flusssensitive MRT (4D-Fluss-MRT). Hierbei werden statt eines einzelnen flusssensitiven Gradientenfeldes auf einer benutzerdefinierten Ebene jeweils eines entlang der x-, y- und z-Achse angelegt. Mit Hilfe dieser Technik erfolgt eine Geschwindigkeitskodierung in allen drei Raumrichtungen (v_x , v_y , v_z).³⁴⁻³⁵ Im Anschluss werden alle vier Datensets, d.h. die anatomischen Referenzbilder (*magnitude*) und v_x , v_y , v_z , zusammengefasst und eine zeitaufgelöste, dreidimensionale Visualisierung der Fluss-

bewegungen rekonstruiert. Zusätzlich zur konventionellen PC MRI erlaubt die 4D-Fluss-MRT die Messung komplexer hämodynamischer Parameter, z.B. Wandscherkräfte, Pulswellengeschwindigkeit, turbulente kinetische Energie und den Druckgradienten. Die Visualisierung ermöglicht zudem die Analyse des Flussmusters und Erkennung von auffälligen Strömungsverhältnissen wie starke Beschleunigungen, retrograde Flüsse, Helix- und Vortex-Formationen.³⁵

1.6.6 Kardiale 4D-Fluss-MRT

Die kardiale 4D-Fluss-MRT der großen zu- und abführenden Gefäße dauert abhängig von der Herzfrequenz, der raumzeitlichen Auflösung und der tatsächlichen anatomischen Größe 5-20 Minuten.³⁵ Damit die Daten trotz der langen Messzeit weiterhin genau mit dem Herzschlag synchronisieren, erfolgt die Messung Elektrokardiogramm (EKG)-getriggert. Anhand des RR-Intervalls in der EKG-Kurve wird der Herzschlag in 50-70 ms lange Zeitfenster unterteilt und pro Zyklus nur eine Geschwindigkeitskodierung gespeichert (*k-space segmentation*).³⁴ Dieser Vorgang wird bis zur vollständigen Gewinnung des Datensatzes wiederholt. Die konkrete Auswahl bzw. die Verwerfung nicht verwendeter Daten sollte idealerweise retrospektiv stattfinden, um die Messung selbst nicht zu unterbrechen.³⁶

Auf Grund der natürlichen Thoraxbewegungen ist bei der kardialen 4D-Fluss-MRT zusätzlich eine Atmungstriggerung notwendig. Sie erhöht die Bildschärfe und reduziert Artefakte.³⁴⁻³⁵ Das Prinzip besteht darin, nur dann Daten zu akquirieren, wenn sich der Thorax zum Zeitpunkt der Messung innerhalb eines bestimmten Raums befindet. Dieser wird zuvor anhand der endexpiratorischen oder -inspiratorischen Thoraxposition definiert.^{34, 36}

1.6.7 4D-Fluss-MRT und Aortenklappenstenose

Die KÖF, der transvalvuläre Blutfluss und die LV-Funktion sind häufig für die Evaluation der AS, insbesondere im Hinblick der Bestimmung des optimalen Zeitpunkts einer operativen Intervention und Prognose.³⁷ Neue Parameter werden daher erforscht, um die Erkrankung differenzierter und individuell auf den Patienten abgestimmt zu beurteilen (s. Diskussion, Kapitel 4.6).

Bisherige Studien haben gezeigt, dass sich der Blutfluss bei Herzklappen-, Aorten- und angeborenen Herzerkrankungen intrakardial sowie in den angrenzenden großen Herzgefäßen verändert.³⁶ Bei der AS wurden veränderte Blutflussmuster in Form von stenotischen und insuffizienten Jets, Helix- und Vortex-Formationen und erhöhten Wandscherkräfte an der Aortenwand beschrieben.^{36, 38} Mit Hilfe der 4D-Fluss-MRT kann der Verlust der kinetischen Energie durch Flussturbulenzen in der Aorta ascendens quantitativ bestimmt werden.³⁸ Auch können durch sie über die multidirektionale Registrierung von Blutflussveränderungen das Herz über den Zeitraum eines Herzschlags erfasst, kartiert und visualisiert bis hin zu pathologische Muster erkannt werden.³⁹ Insgesamt stellt die 4D-Fluss-MRT eine geeignete, nicht-invasive

Methode dar, den komplexen Blutfluss im und um den Herzen qualitativ und quantitativ zu erfassen, ihn umfänglich zu charakterisieren und somit die Theorie zu erforschen, ob die erweiterten hämodynamischen Parameter einen klinischen Nutzen in der Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognostizierung des weiteren Verlaufs der AS haben.

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, das Blutflussmuster in der Aorta ascendens bei Patienten mit AS durch 4D-Fluss-MRT zu analysieren und Assoziationen zwischen der Hämodynamik und myokardialen Veränderungen zu bestimmen. Wir formulieren folgende Hypothesen:

- Es bestehen Unterschiede in der Hämodynamik in der Aorta ascendens zwischen Patienten mit AS und gesunden Probanden.
- Das Blutflussmuster und die Wandscherkräfte in der Aorta ascendens hängen vom Schweregrad der AS ab.
- Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Blutverwirbelungen in der Aorta ascendens und den myokardialen Veränderungen, insbesondere dem LV-Remodeling.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für Patienten galten folgende Einschlusskriterien für die Studienteilnahme:

- diagnostizierte AS, ermittelt über die KÖF oder den KÖF-I mittels Echokardiographie (Planimetrie, Kontinuitätsgleichung) und/oder MRT (Planimetrie)
- keine operative Therapie der AS in der Vorgeschichte

In der gesunden Vergleichsgruppe nahmen Probanden mit folgenden Kriterien teil:

- keine signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen
- unauffälliges EKG
- in der MRT ermittelte Herzparameter und -dimensionen innerhalb der Normwerte

Für alle Studienteilnehmer galten folgende Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- eingeschränkte systolische LV-Funktion (LVEF < 50%)
- Herzklappenerkrankungen (Ausnahme: leichte Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz)
- KHK, ermittelt durch eine Koronarangiographie, nicht-invasive Methode oder klinisch

- allgemeine MRT-Kontraindikationen, z.B. schwere Klaustrophobie, Herzschrittmacher, Defibrillatoren, zerebrale Metallimplantate, Schwangerschaft und Stillzeit⁴⁰

Sowohl die AS-Patienten als auch die gesunden Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Genehmigung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Durchführung der Studie lag vor.

2.1.2 Rekrutierung

Alle MRT-Befunde von ambulanten und stationären Patienten der Klinik für Kardiologie und Nephrologie des HELIOS-Klinikum Berlin-Buch aus dem Zeitraum 01.01.2012 bis 31.05.2014 (n=6860) wurden manuell gescreent, aus denen 66 potentiell geeignete Patienten gefunden und am Ende 22 untersucht wurden. Über die internen Charité- und Studentenverteiler wurde ein Aufruf zur Studienteilnahme verschickt, woraufhin sich 35 geeignete gesunde Probanden meldeten. 17 Patienten und 6 Gesunde wurden aus einer ehemaligen Studie der AG Kardiale MRT von Prof. Schulz-Menger rekrutiert, bei der die Myokarddifferenzierung bei LVH untersucht wurde (EA 2/077/10). Bei zwei Gesunden wurde im Rahmen dieser AS-Studie erstmals eine AS diagnostiziert, sodass sie nachfolgend zur AS-Gruppe gezählt wurden. Insgesamt zwei Datensets wurden auf Grund einer Herzinsuffizienz ausgeschlossen, drei bei erheblichen Flussartefakten bei unregelmäßigen Thoraxbewegungen und eines bei KHK. Am Ende standen jeweils 37 vollständige Daten von AS-Patienten und gesunden Probanden zur Auswertung zur Verfügung.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Vorbereitung

Die Untersuchung der Studienteilnehmer fand in der Berlin Ultrahigh Field Facility auf dem Campus Buch statt, einer gemeinsamen Einrichtung der Charité Universitätsmedizin Berlin, des Max-Delbrück-Zentrum und der Physikalisch Technischen Bundesanstalt. Nach der Studienaufklärung und Anamnese wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und eine Blutdruckmessung durchgeführt sowie die Körpergröße und das Gewicht bestimmt. Zur Berechnung der BSA wurde die vereinfachte Formel nach Mosteller angewandt⁴¹ (Gleichung 4):

$$(4) \text{ Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$$

Die MRT-Messungen fanden in einem 3T-System (MAGNETOM Verio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) statt. Die Studienteilnehmer wurden auf dem Rücken gelagert und drei EKG-Elektroden angelegt. Sie bekamen eine Notfallklingel sowie einen Schutzkopfhörer, über

Mikrofon und Lautsprecher waren sie im ständigen Kontakt mit den Untersuchern und nahmen Anweisungen entgegen. Eine Gabe von intravenösen Kontrastmitteln erfolgte nicht.

2.2.2 MRT-Protokoll

Nach einer anfänglichen kurzen Sequenz zur Orientierung und weiteren Planung (*localizer*) und der Justierung der Homogenität des Magnetfeldes (*B₀ shimming*) wurden axiale und koronare Schichtstapel des Thorax mittels *steady-state free precession* (SSFP)-Sequenzen angefertigt. Anschließend wurden Vier-, Drei- und Zwei-Kammerblick-Cine-Aufnahmen (*4CV, 3CV, 2CV cine*), ein Kurzachsenstapel des Herzens in SSFP-Technik sowie Cine-Aufnahmen der AK erstellt. Zum Abschluss erfolgte die konventionelle PC MRI und 4D-Fluss-MRT.

2.2.3 Cine-Bilder

Die SSFP stellt eine Form der Gradientenechosequenz dar, bei der durch permanente Rephasierung die Quermagnetisierung M_{xy} beibehalten wird. Gewebe mit einem hohen T2/T1-Verhältnis erscheinen dadurch deutlich heller als ihre Umgebung, z.B. fließendes Blut im Kontrast zum Myokard.²⁶ Bei Cine-Aufnahmen werden mit Hilfe von schnellen SSFP-Sequenzen Serienbilder innerhalb einer Schicht erstellt, sodass das Herz zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzschlags erfasst und eine Animation dessen produziert werden kann. In dieser Studie wurden SSFP-Cine-Aufnahmen zur Messung der Herzdimensionen, Beurteilung der KÖF und Funktion der AK sowie Messung des Durchmessers der Aorta ascendens auf Höhe der Pulmonalisbifurkation verwendet.⁴²⁻⁴³ Darüber hinaus wurden die Dicke, das Gewicht und die Bewegungen des Myokards erfasst. Für die Nachbearbeitung (*postprocessing*) wurde die Software CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) genutzt.

Parameter: Echozeit 1,3 ms, Repetitionszeit 3,1 ms, Flipwinkel 45°, Field of view 276×340 mm², Matrix 156×192, Schichtdicke 6 mm (Ventrikel) und 5 mm (AK), Bandbreite 704 Hz/Px, parallele Bildgebung mit GRAPPA-Rekonstruktion (R=2), 30 Herzphasen.

2.2.4 4D-Fluss-MRT

Für die 4D-Fluss-MRT wurde anhand der Magnitudebilder ein angulierter quaderförmiger Raum im Thorax definiert, der möglichst nur die Aorta ascendens umrahmte. Die Flussdaten wurden prospektiv EKG- und atmungsgetriggert erhoben. Für letztere wurde das Diaphragma mittels Navigationstechnik über die Lungen-Leber-Grenze verfolgt, aus der die Atmungslage bewertet wurde, sodass letztendlich eine Messung bei freier Atmung möglich war. Bei Änderungen des Atmungsmusters passte der Navigator das akzeptierte Fenster dynamisch an.⁴⁴

Parameter: Echozeit 2,6 ms, Repetitionszeit 5,1 ms, Flipwinkel 7-9°, Field of view 360×270 mm², Matrix 133×118, Voxelgröße 2,7×2,3×2,6 mm³, zeitliche Auflösung 40,8 ms, Bandbreite 450 Hz/Px, Nettobeschleunigung 4,17, Referenzlinien 20, Schichtanzahl 32, Beschleunigung der Datenaufnahme durch PEAK GRAPPA (R=5)⁴⁵, Richtung der Geschwindigkeitskodierung: anterior-posterior, V_{enc} 1,5 m/s (gesund) und 2,5 m/s (AS).

2.3 Datenanalyse

Die Rohdaten im DICOM-Format wurden über OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) kopiert und für die weitere Analyse vorbereitet. Dabei wurden jeweils ein Ordner für die anatomischen Magnitude- (*mag*) und Phasenbilder (*flow*) erstellt. Zur Bereinigung von Flussartefakten und Verbesserung der Bildqualität erfolgte im nächsten Schritt eine Vorbearbeitung (*preprocessing*) mit Hilfe von Velomap, einem Plugin der AG Medizinphysik der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Freiburg basierend auf MATLAB (The Math Works, Natick, MA, USA).⁴⁶

2.3.1 Preprocessing

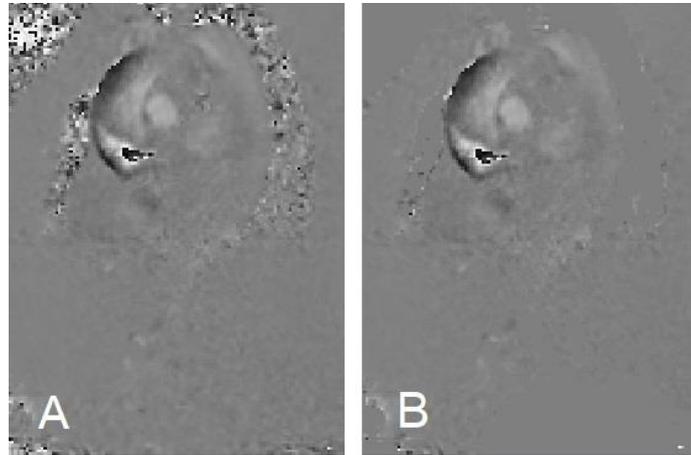
Folgende automatische und semiautomatische Funktionen von Velomap wurden angewandt:

- *noise filter* und *stdev filter* - Subtraktion der Hintergrundverzerrung von Phasenbildern und Eliminierung von zufälligen Bildpunkten, die sich deutlich von der Umgebung unterscheiden (Rauschunterdrückung) (s. Abb. 1).⁴⁷
- *anti-aliasing* - Korrektur von Aliasing, wo Flussgeschwindigkeiten über dem V_{enc} hinaus zu Phasenumbrüchen (falsch negativen Bildpunkten) führten (s. Abb. 2).
- *eddy current correction* - Die schnellen Gradientenschaltungen induzieren Wirbelströme in den elektrisch leitenden Strukturen des MRT-Systems (*eddy currents*), die durch Erzeugung eigener Magnetfelder das ursprünglich erwünschte Gradientenfeld räumlich und zeitlich variierend stören. Zur Kompensation wurden die räumlichen Variationen der Phasenverschiebungen im statischen Gewebe erfasst, anhand dessen das Muster der durch die Wirbelströme verursachten Verzerrungen berechnet und durch Subtraktion vom gesamten Bildvolumen in jedem Zeitfenster korrigiert (s. Abb. 3).⁴⁸⁻⁴⁹
- *Maxwell terms* - Nach der Maxwell-Gleichung erzeugt ein lineares Gradientenfeld stets zusätzliche nichtlineare, räumlich abhängige Gradientenfelder (*Maxwell terms*), die die Flussmessungen beeinflussen.⁴⁹ Die ausgleichenden Korrekturfaktoren wurden anhand der angewandten Gradientenwellenformen bei der Datenerfassung abgeleitet.⁵⁰

Im letzten Schritt wurde das relevante Areal (ROI, *region of interest*) im Thorax bestimmt, die möglichst nur die Aorta ascendens umfasste, und ein dreidimensionales PC MRI-Angiogramm

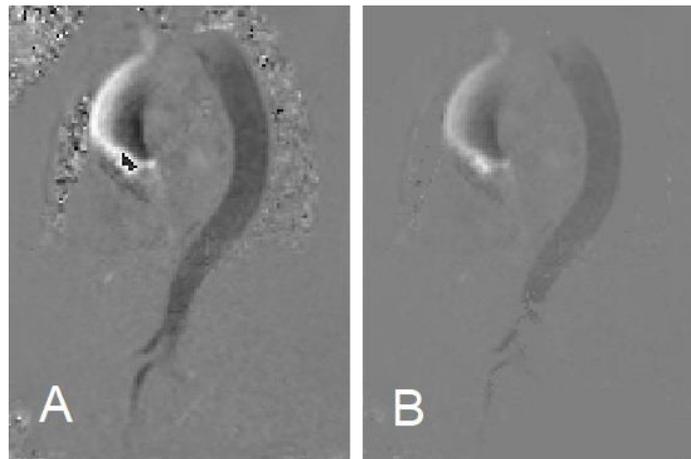
anhand der Magnitude- und Phasenbilder erstellt. Dieses diente als anatomische Orientierung für die nachfolgende 4D-Fluss-Visualisierung.³⁶

Abb. 1: Anwendung des Geräuschfilters (noise filter und stdev filter)



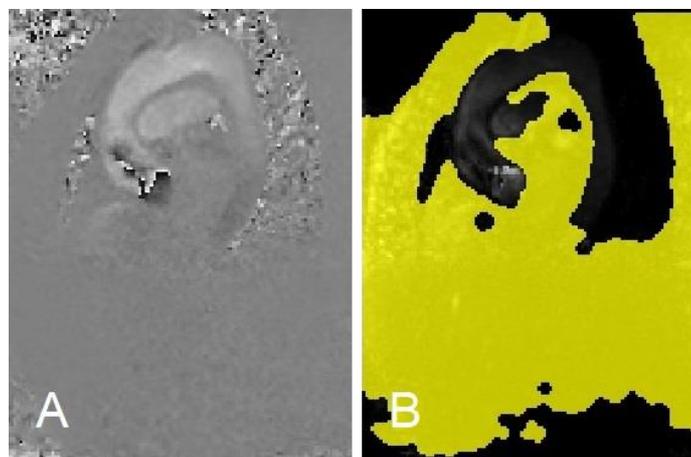
A: vor der Subtraktion, B: nach der Subtraktion

Abb. 2: Anwendung der Anti-Aliasing-Korrektur (anti-aliasing)



A: vor der Korrektur, B: nach der Korrektur

Abb. 3: Anwendung der Wirbelstromkorrektur (eddy current correction)



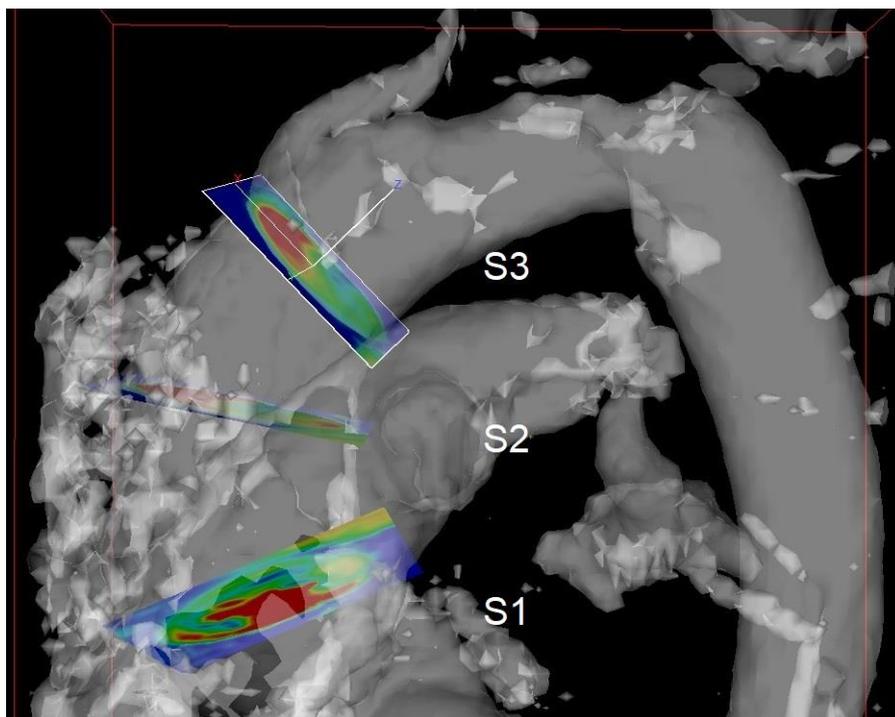
A: vor der Korrektur, B: nach der Korrektur

2.3.2 4D-Fluss-Visualisierung

Die Flussvisualisierung und Ebenendefinition erfolgte durch EnSight (Computational Engineering International, Apex, NC, USA). Nach idealer Darstellung der Oberfläche (*isosurface*) der Aorta ascendens im Programmfenster wurden als erstes die Analyseebenen bestimmt. Hierfür wurden drei quadratische Ebenen erstellt und diese im rechten Winkel zur Längsachse der Aorta ascendens positioniert: über der AK am sinutubulären Übergang (S_1), in der Mitte der Aorta ascendens (S_2) und kurz vor Abgang des Truncus brachiocephalicus (S_3). Dabei war es wichtig darauf zu achten, dass die x-Achse der Ebene stets zur äußeren Krümmung, die y-Achse nach ventral und die z-Achse entlang der Längsachse der Aorta ascendens zeigte (s. Abb. 4).

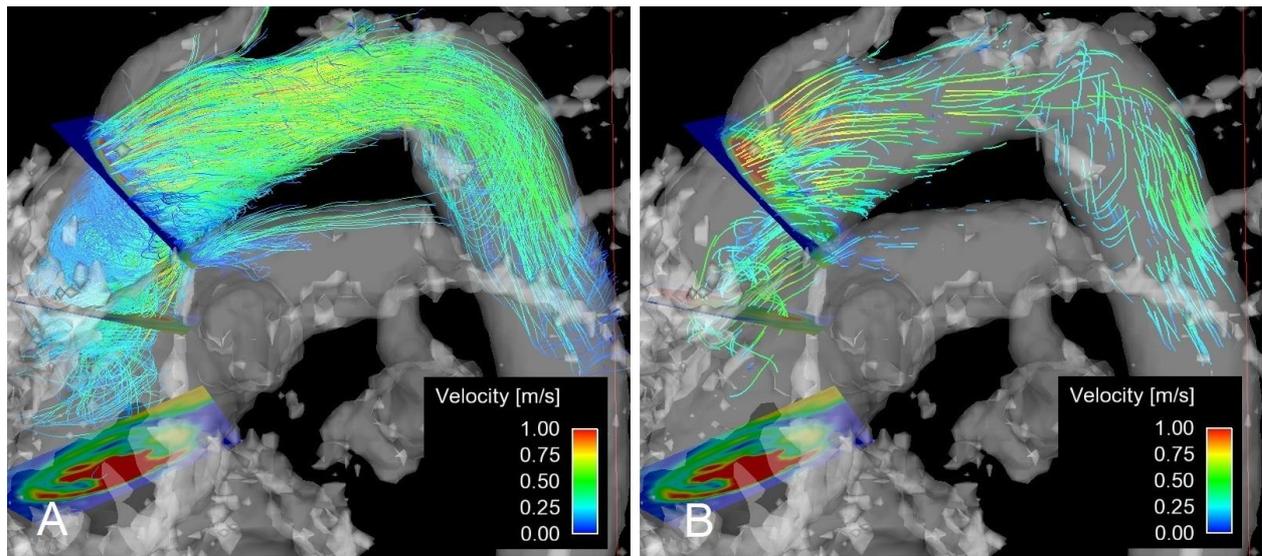
Aus den drei Ebenen konnten nun *pathlines* und *streamlines* generiert werden (s. Abb. 5). Bei beiden handelt es sich um Visualisierungen einer Flussbewegung von masselosen Partikeln innerhalb der Aorta ascendens während eines Herzschlags, die aus den Phasenbildern errechnet werden.³⁴ Bei Pathlines sind diese zeitlich aufgelöst (*time-resolved 3D particle traces*), als Video erlauben sie die Analyse der Flussdynamik und spiegeln die Veränderungen über den Zeitraum des Herzschlags wider.³⁵ Streamlines stellen dagegen den Blutfluss zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb des Herzschlags dar. EnSight wählt dabei automatisch den Zeitpunkt der maximalen Flussgeschwindigkeit V_{max} , da hier die räumliche Verteilung und Orientierung des Blutflusses am besten visualisiert wird.³⁵ Als Farbkodierung wurde die Geschwindigkeit ausgewählt, sodass Areale mit den höchsten Flussbeschleunigungen farblich erfasst wurden.

Abb. 4: Platzierung der Analyseebenen



S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 5: Visualisierung der Flussbewegung

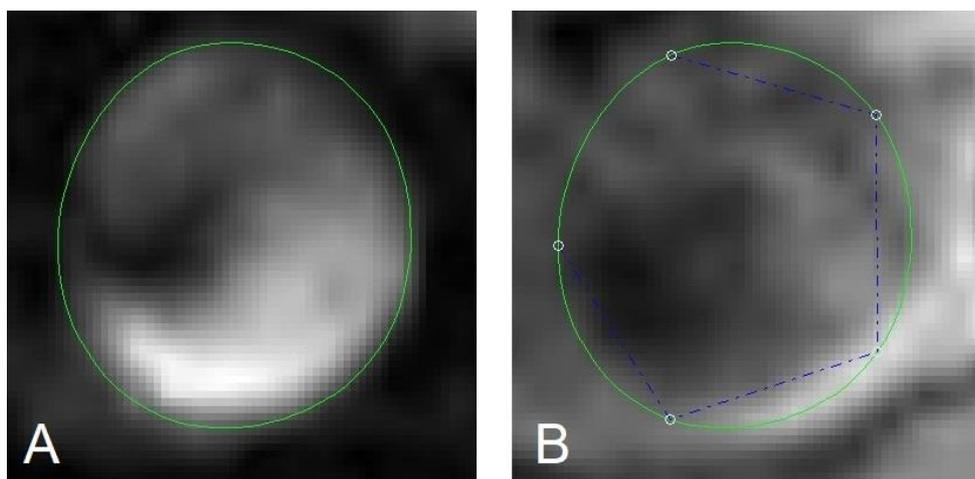


A: Pathline, B: Streamline

2.3.3 Analyse der Blutflussparameter

Zur quantitativen Analyse des Blutflusses wurden die Magnitude- und flusskodierte Phasenbilder der Ebenen S_1 , S_2 und S_3 aus EnSight exportiert und mit Flowtool (AG Medizinphysik der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Freiburg) geöffnet, einem weiteren Plugin auf Basis von MATLAB. Im nächsten Schritt wurde das Lumen der Aorta ascendens in allen drei Ebenen zu allen Zeitpunkten (von Frühsystole bis Spätdiastole) manuell mit Punkten markiert (s. Abb. 6).

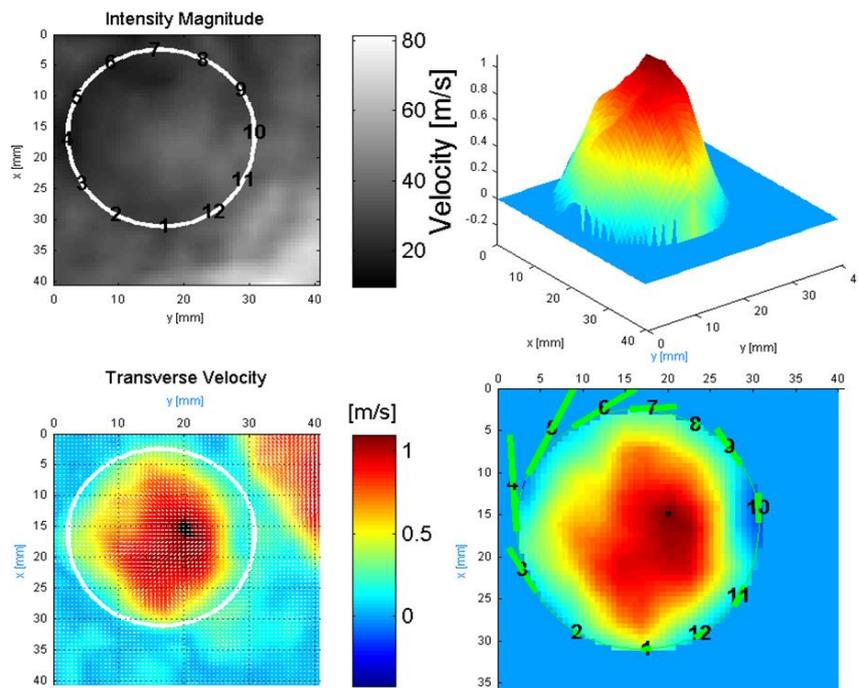
Abb. 6: Markierung der ROI (region of interest)



A: Navigationsansicht, B: Bearbeitungsansicht

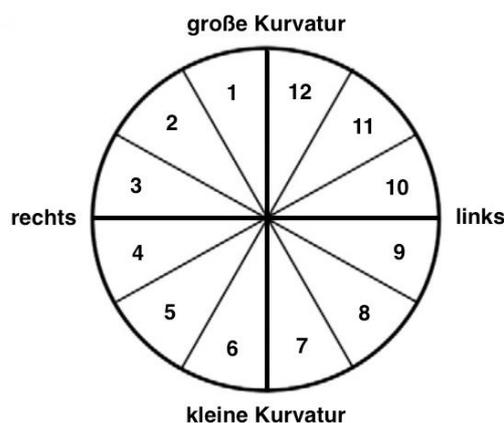
Ziel war es, das Gefäß als ROI zu definieren und extraluminale Flussinformationen von der weiteren Analyse auszuschließen. Zur Markierungsorientierung dienten dabei einerseits das geschwindigkeitskodierte Flussbild (s. Abb. 7) und das Magnitudebild des Gefäßes. Unebenheiten in der ROI-Einzeichnung von bis zu 1 mm wurden durch Flowtool automatisch geglättet.

Abb. 7: Flussbild der Analysenebene



Im letzten Schritt berechnete die Software die hämodynamischen Parameter und exportierte die Daten in drei Excel-Dateien (eine pro Ebene). Neben den Gesamtwerten gab sie zusätzlich Werte zu unterschiedlichen regionalen Arealen, indem sie die Gefäßwand in zwölf gleichgroße Segmente unterteilte. Zwischen Segment 1 und 12 durchlief die x-Achse (äußere Krümmung), die restlichen wurden gegen den Uhrzeigersinn durchnummeriert (s. Abb. 8).

Abb. 8: Unterteilung der Gefäßwand der Aorta ascendens in zwölf Segmente



2.3.4 Analyse des Blutflussmusters

2.3.4.1. Helices und Vortices

Der Blutfluss in der Aorta ascendens wurde anhand von Flussrotationen semiquantitativ bewertet. Dabei wurden visuell Helix- und Vortex-Formationen in der Pathline bestimmt und entlang einer Dreipunktskala zugeordnet.⁵¹

Tab. 3: Einteilung der Helix- und Vortex-Formationen nach Burk et al.⁵¹

Punkte	Helices	Vortices
0	keine	keine
1	leichte (< 360°)	leichte (< 360°)
2	starke (> 360°)	starke (> 360°)

Eine Helix ist definiert als eine Links- oder Rechtsrotation des Flusses entlang der Hauptflussrichtung, die bei orthogonaler Betrachtung der Form eines Korkenziehers ähnelt.⁵¹ Ein Vortex beschreibt dagegen eine lokale Verwirbelung um eine Achse, die $\geq 90^\circ$ von der Hauptflussrichtung abweicht. Für eine Interobserveranalyse wurden 25 Datensets zufällig ausgewählt.

2.3.4.2 Exzentrizität

Die Flussexzentrizität wurde in allen drei Ebenen sowohl semiquantitativ als auch quantitativ bestimmt. Hierfür wurde das farblich geschwindigkeitskodierte Flussbild der Ebene S₂ zum Zeitpunkt von V_{max} herausgesucht und das Flussmuster entsprechend folgender Skala bewertet⁵²:

Tab. 4: Semiquantitative Einteilung der Flussexzentrizität in der Aorta ascendens nach Hope et al.⁵²

Punkte	Fluss	Definition
0	zentraler Fluss	Hohe Geschwindigkeiten sind mittig lokalisiert und verteilen sich über $> \frac{2}{3}$ des Gefäßlumens.
1	leicht exzentrischer Fluss	Hohe Geschwindigkeiten erstrecken sich über $\frac{1}{3} - \frac{2}{3}$ des Gefäßlumens.
2	stark exzentrischer Fluss	Hohe Geschwindigkeiten befinden sich am Gefäßrand und machen $< \frac{1}{3}$ des Gefäßlumens aus.

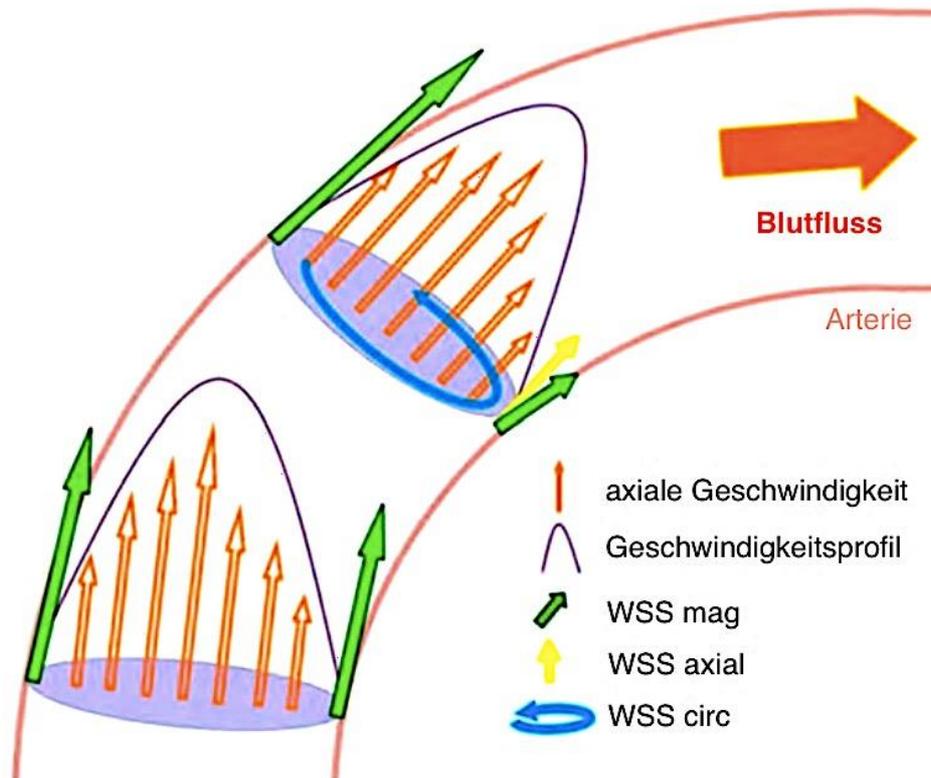
Zusätzlich wurde die Exzentrizität anhand der Verlagerung des Hauptflusses im Gefäßlumen beschrieben. Berechnet wurde die Distanz zwischen dem anatomischen Mittelpunkt des Lumens und dem Punkt des V_{max} relativ zum Gefäßdurchmesser (*normalized flow displacement*).⁵³

2.3.4.3 Wandscherkräfte

Drei Arten von Wandscherkräften (WSS, *wall shear stress*) wirken auf einem Blutgefäß ein (s. Abb. 9)⁵⁴: Die axiale Wandscherkraft WSS_{axial} verläuft parallel zum Fluss und wirkt rechtwinklig auf die Horizontalebene des Gefäßes ein. Sie ist bei einem laminaren Fluss naturgemäß am höchsten. Die zirkumferentielle Wandscherkraft WSS_{circ} läuft entlang des

Gefäßumfangs und ist bei helikalem Fluss am höchsten. Die zeitlich aufgelöste, netto resultierende absolute Wandscherkraft entlang der gesamten Gefäßwand wird als WSS_{mag} bezeichnet. Die maximale Wandscherkraft zu einem jemals gemessenen Zeitpunkt ist WSS_{peak} .

Abb. 9: Wandscherkräfte an einer Arterie. Nach Meierhofer et al.⁵⁴ Modifiziert.



WSS_{mag} : Nettowandscherkraft, WSS_{axial} : axiale Wandscherkraft, WSS_{circ} : zirkumferentielle Wandscherkraft.

2.3.5 Herzdimensionen

2.3.5.1 Volumetrie und Funktionsparameter

Die Bestimmung des LVV und der LV-Funktion erfolgte über den Längsachsenschnitt in CVI42.⁵⁵ Zunächst wurde die Mitralklappenebene erfasst und eine orthogonale Linie zum Apex des LV eingezeichnet (Längsachse). Anschließend markierte man die Ventrikelkonturen zum Zeitpunkt der Endsystole und -diastole, d.h. des minimalen und maximalen Volumens während des Herzschlags. Unter der vereinfachten Annahme einer paraboloiden Form des LV berechnete die Software nun in Anlehnung der Flächen-Längen-Methode nach Dodge die Volumina und Funktionsparameter.⁵⁶ Anhand der Einzeichnung des Epi- und Endokards wurde auch das Myokardvolumen bestimmt. Zur Vergleichbarkeit wurden die Werte mit der BSA und Körpergröße indiziert. Zusätzlich wurde die Fläche der Vorhöfe zum Zeitpunkt der größten Füllung bestimmt.

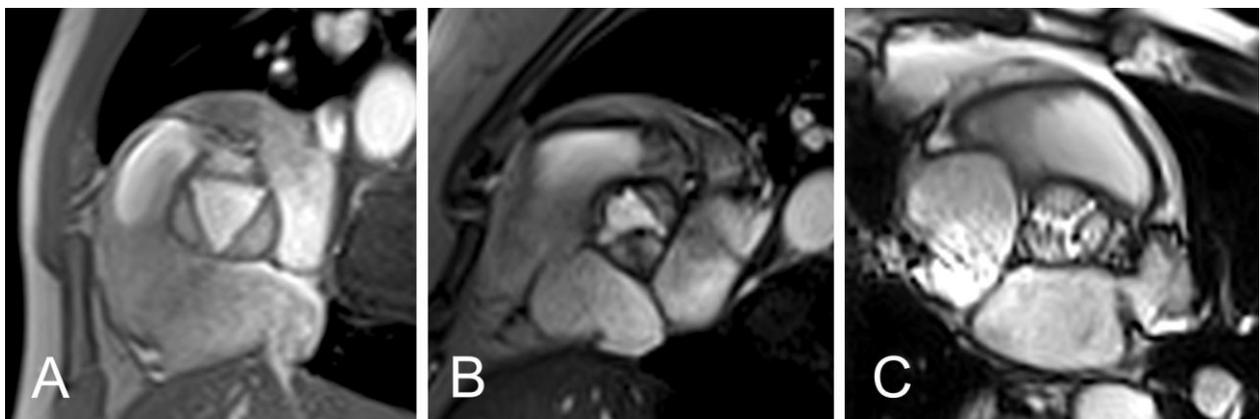
2.3.5.2 LV-Remodeling

Das LV-Remodeling wurde nach den sechs Kategorien von Dweck et al. bestimmt¹⁶ (s. S. 3). Das Gesamtgewicht wurde durch die Multiplikation des Myokardvolumens mit dem spezifischen Gewicht des Myokards (1,05 g/ml) berechnet.²⁷ Ein LV-EDV-I und LVM-I über der 95. Perzentile der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe galten als LV-Dilatation bzw. LVH. Eine verminderte LVEF wurde als einen Wert unter der 95. Perzentile definiert. Als Referenzwerte für alle drei Parameter galten die Daten aus Maceira et al..⁵⁷ Die Symmetrie des LV wurde über den Kurzachsenschnitt beurteilt; als asymmetrisch galt dabei eine lokale Wandverdickung, die größer als eineinhalbmals der gegenüberliegenden Seite und ≥ 13 mm betrug. Sie musste zudem an mindestens zwei nacheinander folgenden Schichten darstellbar sein. Die LVM geteilt durch die LV-EDV ergab das Massen-Volumen-Verhältnis, das vergleichbar mit der relativen Myokardmasse (RWM, *relative wall mass*) ist; als erhöht galt sie bei $\geq 1,16$ g/ml.¹⁶

2.3.5.3 Aortenklappenplanimetrie

Die KÖF wurde über die klinisch etablierte Aortenklappenplanimetrie bestimmt.⁵⁸ Entlang des LV-Ausflusses wurden im rechten Winkel zum transvalvulären Jet Serienbilder in Abständen von 5 mm aufgenommen. Anschließend wurde die Fläche innerhalb der AK während der Systole manuell eingezeichnet und der Moment der größten Öffnung als KÖF definiert (s. Abb. 10).

Abb. 10: Aortenklappenplanimetrie



A: gesund, B: leichte AS, C: schwere AS

2.4 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte über SPSS 20 (IBM, Armonk, NY, USA) und SAS 9.4 (SAS Institute Incorporated, Cary, NC, USA). Alle Modellierungen wurden mit Unterstützung einer externen Statistikberatung (SCO:SSiS, Berlin, Deutschland) erstellt. Die Abbildungen wurden über PRISM 5 (GraphPad Software Incorporated, San Diego, CA, USA), EnSight und Flowtool erstellt.

Kategorische, diskrete Daten wurden in Prozente ausgedrückt, kontinuierliche Daten in Mittelwerten \pm Standardabweichung (SD). Die Interobserver-Variabilität bei der visuellen Bestimmung der Helix- und Vortex-Formationen wurde durch Intraklassenkorrelation untersucht. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests wurden die nach Schweregrad eingeteilten Patientengruppen miteinander verglichen. Erkannte Tendenzen wurden daraufhin anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests genauer untersucht. Im Falle eines signifikanten Unterschieds wurde zusätzlich der Mann-Whitney-U-Test angewandt, um den tatsächlichen Einfluss der Tendenz zu erörtern. Das Maß des Zusammenhangs wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten bestimmt.

2.4.1 Modellierung der Flussparameter

Basierend auf allen vorhandenen Daten wurden die Flussparameter anhand ordinaler logistischer Regression oder linearer Regression modelliert. Als unabhängige Variablen des Modells galten die Bikuspidalität, der Aortendurchmesser, die LVEF, das Alter, die AS (ja/nein) und der Schweregrad sowie die Zweiweg-Interaktion zwischen der AS (ja/nein) und den restlichen unabhängigen Variablen. Durch schrittweise Auswahl ($P(\text{entry}) 0,15$; $P(\text{stay}) 0,15$) wurden *sparse models* entwickelt, sodass der verfälschende Einfluss durch Korrelationen zu den unabhängigen Variablen vermieden wurde. Der Einfluss der Interaktionsterme unterschied sich zwischen der AS- und gesunden Gruppe, sodass auch Modelle nur mit der AS-Gruppe generiert wurden. Das Ziel der Analyse war die Interpretation, nicht die Ergründung des Einflusses der Interaktionsterme.

2.4.2 Modellierung der LV-Remodeling-Parameter

Auf Basis der Patientendaten wurde der Einfluss der LV-Remodeling-Parameter LVM-I, RWM und LV-Remodeling (ja/nein) analysiert. Mit Hilfe univariater linearer oder logistischer Regressionsmodelle wurden univariate Zusammenhänge zwischen den Remodeling-Parametern und den Flussparametern Helices und Vortices, Exzentrizität, Normalized flow displacement und maximale Wandscherkraft untersucht. Am Anfang des multiplen Modells wurden multiple Regressionsanalysen mit dem systolischen Blutdruck, der KÖF und dem Alter als unabhängige Variablen durchgeführt, die bekanntermaßen die Remodeling-Parameter beeinflussen.¹⁶ Anschließend wurde das Model um die Variablen Helix- und Vortex-Formation, Exzentrizität, Normalized flow displacement und maximale Wandscherkraft (letztere beiden jeweils in allen drei Ebenen) ergänzt. Durch schrittweise Annäherung ($P(\text{entry}) 0,15$; $P(\text{stay}) 0,15$) wurden die relevanten Flussparameter bestimmt, die zur Erklärung der Variabilität in den Remodeling-Parameter beitragen.

Mit Ausnahme der Modellierungsansätze galt ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant. Da dies eine explorative Studie war, sind die errechneten p-Werte vorrangig als deskriptiv, beschreibend zu interpretieren, weniger als normativ, wertend oder gar erklärend.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die in der Endauswertung eingeschlossene Studienpopulation setzte sich aus 37 Gesunden und 37 Patienten zusammen. Die Charakteristika sind in Tabelle 5 und 6 aufgeführt. Unter den Patienten hatten 38% eine leichte (n=14), 22% eine mittlere (n=8) und 40% eine schwere AS (n=15).

Tab. 5: Patientencharakteristika der AS-Patienten vs. Kontrollgruppe. Die p-Werte stammen aus dem Mann-Whitney-U-Test, beim Geschlecht und der AK-Morphologie aus dem Chi-Quadrat-Test. *p<0,05.

Parameter	AS	gesund	p-Wert
n	37	37	
Geschlecht (männlich/weiblich)	23/14	20/17	0,48
Alter [Jahre]	63 ± 13	60 ± 10	0,042*
Körpergröße [cm]	169 ± 9	171 ± 13	0,25
Körpergewicht [kg]	83 ± 13	79 ± 17	0,074
BMI [kg/m ²]	28,8 ± 4,3	27,7 ± 10,3	0,005*
BSA [m ²]	1,97 ± 0,19	1,92 ± 0,21	0,22
systolischer Blutdruck [mmHg]	140 ± 15	134 ± 13	0,012*
diastolischer Blutdruck [mmHg]	83 ± 14	82 ± 10	0,84
Herzfrequenz [min ⁻¹]	67 ± 12	68 ± 9	0,77
Aortendurchmesser [mm]	35 ± 7	32 ± 3	0,016*
Klappenöffnungsfläche [cm ²]	1,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	<0,001*
KÖF-I [cm ² /m ²]	0,75 ± 0,33	1,85 ± 0,25	<0,001*
Klappenmorphologie [trikuspid/bikuspid]	21/16	37/0	<0,001*
LVEF [%]	66 ± 6	63 ± 5	0,062
LVSV-I [ml/m ²]	44 ± 11	48 ± 8	0,044*
LV-EDV-I [ml/cm]	0,77 ± 0,18	0,87 ± 18	0,020*
LVM-I [g/cm]	0,94 ± 0,30	0,70 ± 0,15	<0,001*
RWM [g/ml]	1,25 ± 0,38	0,81 ± 0,13	<0,001*

BMI: Body-Mass-Index, BSA: Körperoberfläche, KÖF-I: Klappenöffnungsflächenindex, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSV-I: linksventrikulärer Schlagvolumenindex, LV-EDV-I: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LVM-I: linksventrikulärer Massenindex, RWM: relative Wandmasse

Tab. 6: Patientencharakteristika der AS-Patienten (nach Schweregrad). Die p-Werte stammen aus dem Jonckheere-Terpstra-Test, beim Geschlecht und der Klappenmorphologie aus dem Chi-Quadrat-Test. *p<0,05.

Parameter	leichte AS	mittlere AS	schwere AS	p-Wert
n	14	8	15	
Geschlecht [männlich/weiblich]	8/6	3/5	12/3	0,12
Alter [Jahre]	58 ± 17	63 ± 13	68 ± 8	0,13
Körpergröße [cm]	168 ± 9	169 ± 11	172 ± 8	0,18
Körpergewicht [kg]	81 ± 14	82 ± 14	85 ± 13	0,36
BMI [kg/m ²]	28,6 ± 4,0	28,8 ± 3,6	29,0 ± 4,9	0,89
BSA [m ²]	1,93 ± 0,20	1,95 ± 0,22	2,01 ± 0,15	0,12
systolischer Blutdruck [mmHg]	140 ± 14	143 ± 18	140 ± 16	0,93
diastolischer Blutdruck [mmHg]	82 ± 15	85 ± 20	82 ± 11	0,90
Herzfrequenz [min ⁻¹]	67 ± 15	68 ± 10	69 ± 11	0,48
Aortendurchmesser [mm]	33 ± 7	38 ± 7	35 ± 6	0,52
Klappenöffnungsfläche [cm ²]	2,09 ± 0,39	1,28 ± 0,18	0,94 ± 0,21	<0,001*
KÖF-I [cm ² /m ²]	1,10 ± 0,24	0,66 ± 0,06	0,47 ± 0,11	<0,001*
Klappenmorphologie [trikuspid/bikuspid]	11/3	5/3	5/10	0,10
LVEF [%]	64 ± 6	66 ± 6	67 ± 6	0,19
LVSV-I [ml/m ²]	45 ± 12	42 ± 10	44 ± 10	0,89
LV-EDV-I [ml/cm]	0,80 ± 0,20	0,75 ± 0,15	0,76 ± 0,18	0,63
LVM-I [g/cm]	0,79 ± 0,19	0,93 ± 0,21	1,08 ± 0,36	0,036*
RWM [g/ml]	1,00 ± 0,15	1,28 ± 0,39	1,43 ± 0,42	<0,001*

BMI: Body-Mass-Index, BSA: Körperoberfläche, KÖF-I: Klappenöffnungsflächenindex, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSV-I: linksventrikulärer Schlagvolumenindex, LV-EDV-I: linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LVM-I: linksventrikulärer Massenindex, RWM: relative Wandmasse

Alle Studienteilnehmer wiesen im Ruhe-EKG einen Sinusrhythmus auf. Die AS-Patienten besaßen einen signifikant höheren Body-Mass-Index ($p=0,005$), systolischen Blutdruck ($p=0,012$), höheren Durchmesser der Aorta ascendens ($p=0,016$), niedrigeren LV-SV-I und LV-EDV-I ($p=0,044$, $p=0,02$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während alle Gesunden eine trikuspidale AK hatten, zeigten 43% ($n=16$) der AS-Patienten eine Bikuspidalität auf. Die AS-Patienten waren zwar rein statistisch betrachtet signifikant älter als die Gesunden (63 ± 13 vs. 60 ± 10 , $p=0,042$), beide Gruppen können jedoch als vergleichbare Altersklassen betrachtet werden. Ein Unterschied in der Geschlechterverteilung, dem diastolischen Blutdruck, der BSA, der Herzfrequenz und LVEF lag nicht vor. Die LV-Remodeling-Parameter LVM-I und RWM waren bedeutend höher in der AS-Gruppe (beide $p<0,001$), wobei die Werte mit zunehmendem Schweregrad stiegen (beide $p<0,001$). Die KÖF und der KÖF-I sanken naturgemäß mit zunehmendem Schweregrad (beide $p<0,001$).

3.2 Vergleich des Blutflussmusters

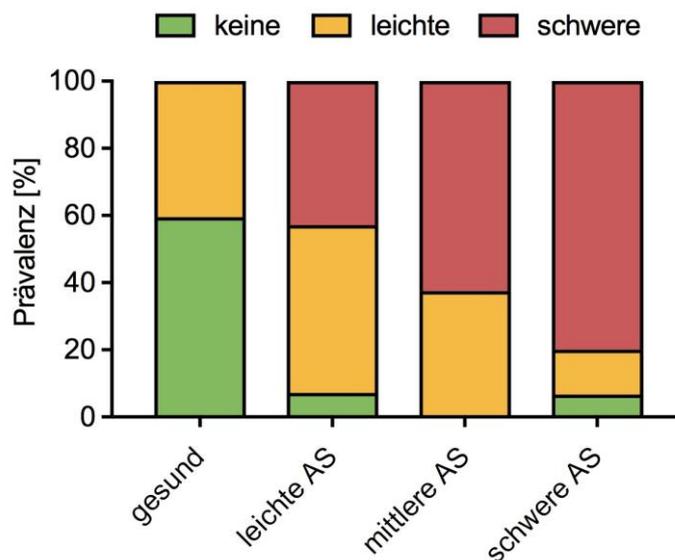
3.2.1 Helices

Helices traten signifikant häufiger bei AS-Patienten als bei Gesunden auf (95% vs. 41%, $p<0,001$) (s. Tab. 7). Schwere Helices wurden dabei nur bei AS-Patienten beobachtet. Die Prävalenz für schwere Helices stieg mit dem Schweregrad der AS (43% vs. 63% vs. 80%) (s. Abb. 11). Ebenso war sie höher bei Patienten mit bikuspidalen AK im Vergleich zu trikuspidalen AK (88% vs. 43%, $p=0,0098$). In der ordinalen logistischen Regression war der Schweregrad der AS statistisch signifikant für die Helix-Formation ($p<0,001$). Das Alter, die EF, der Aortendurchmesser, der AS-Schweregrad und die KÖF hatten keinen Einfluss auf die Intensität der Helix-Formationen innerhalb der Patienten. Bei allen Studienteilnehmern zusammen betrachtet waren ein hohes Alter und ein niedriger Aortendurchmesser mit stärkeren Helices assoziiert ($p=0,14$). Abbildung 13 zeigt Flussbewegungen mit keinen, leichten und schweren Helices.

Tab. 7: Helix-Formationen bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe

Helices	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
keine	22	1	0	1
leichte	15	7	3	2
schwere	0	6	5	12

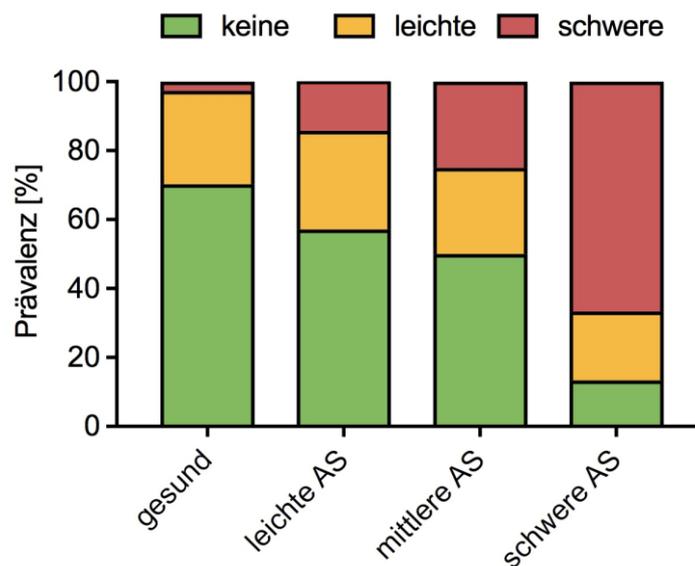
Abb. 11: Prävalenz der Helix-Formationen bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe



3.2.2 Vortices

Vortices kamen signifikant häufiger bei AS-Patienten als bei Gesunden vor (62% vs. 30%, $p < 0,001$) (s. Tab. 8). Die Prävalenz für leichte Vortices war ähnlich in allen Gruppen (27%, 29%, 25% und 20%), die für schwere Vortices stieg jedoch mit zunehmenden Schweregrad der AS (4% vs. 25% vs. 67%) (s. Abb. 12). Patienten mit einer bikuspiden AK hatten deutlich häufiger Vortices als die mit trikuspiden AK (88% vs. 43%, $p < 0,001$). Der Schweregrad der AS war für die Vortex-Formation in der ordinalen logistischen Regression statistisch signifikant ($p < 0,001$). Innerhalb der Patientengruppe war eine niedrige KÖF und ein größerer Aortendurchmesser mit intensiveren Vortex-Formationen assoziiert ($p = 0,0274$, $p = 0,14$). Abbildung 13 zeigt Flussbewegungen mit keinen, leichten und schweren Vortices.

Abb. 12: Prävalenz der Vortex-Formationen bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe

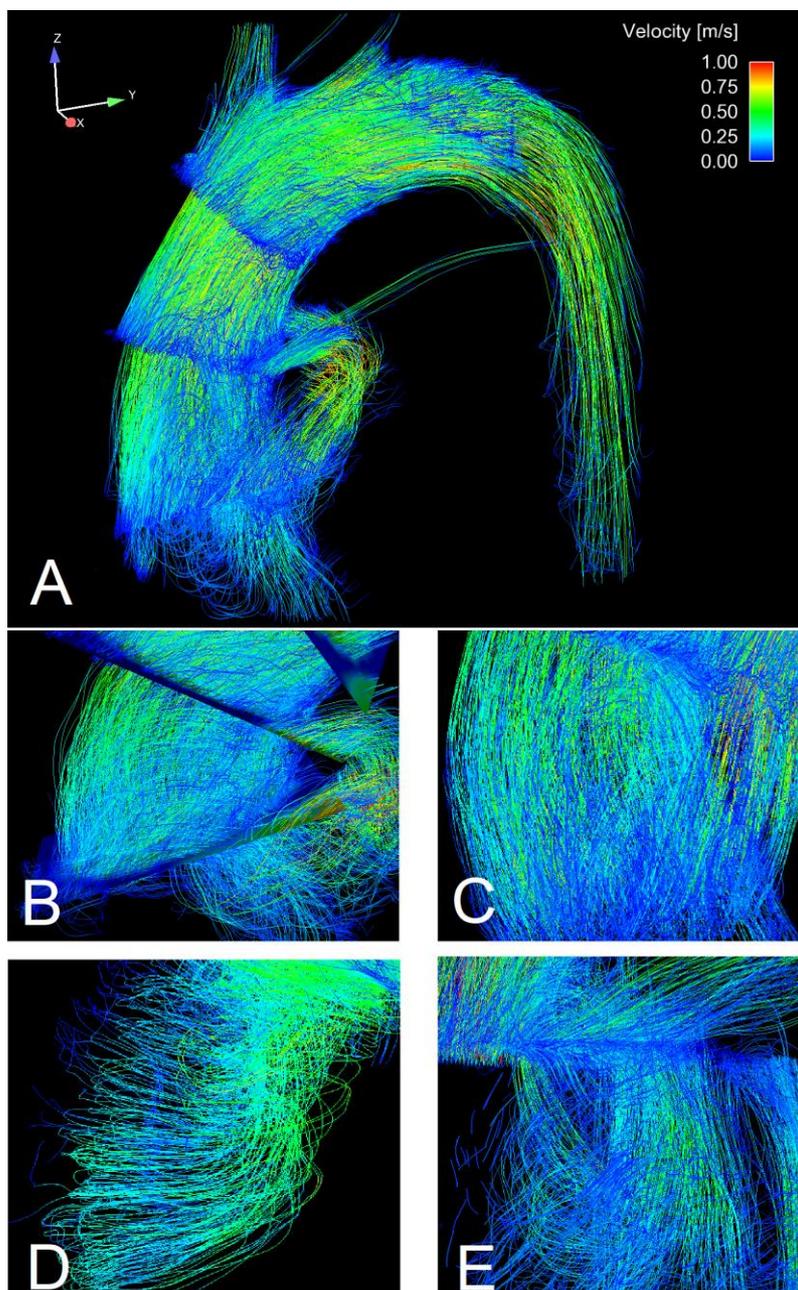


Tab. 8: Vortex-Formationen bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe

Vortices	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
keine	26	8	4	2
leichte	10	4	2	3
schwere	1	2	2	10

Die Interobserver-Variabilität in der visuellen Bestimmung der Helix- und Vortex-Formation war gering, die Intraklassenkorrelation-Koeffizienten betragen 0,82 bzw. 0,77.

Abb. 13: Helix- und Vortex-Formationen



A: gesund, B: leichte Helices, C: leichte Vortices, D: schwere Helices, E: schwere Vortices

3.2.3 Exzentrizität

3.2.3.1 Semiquantitative Analyse

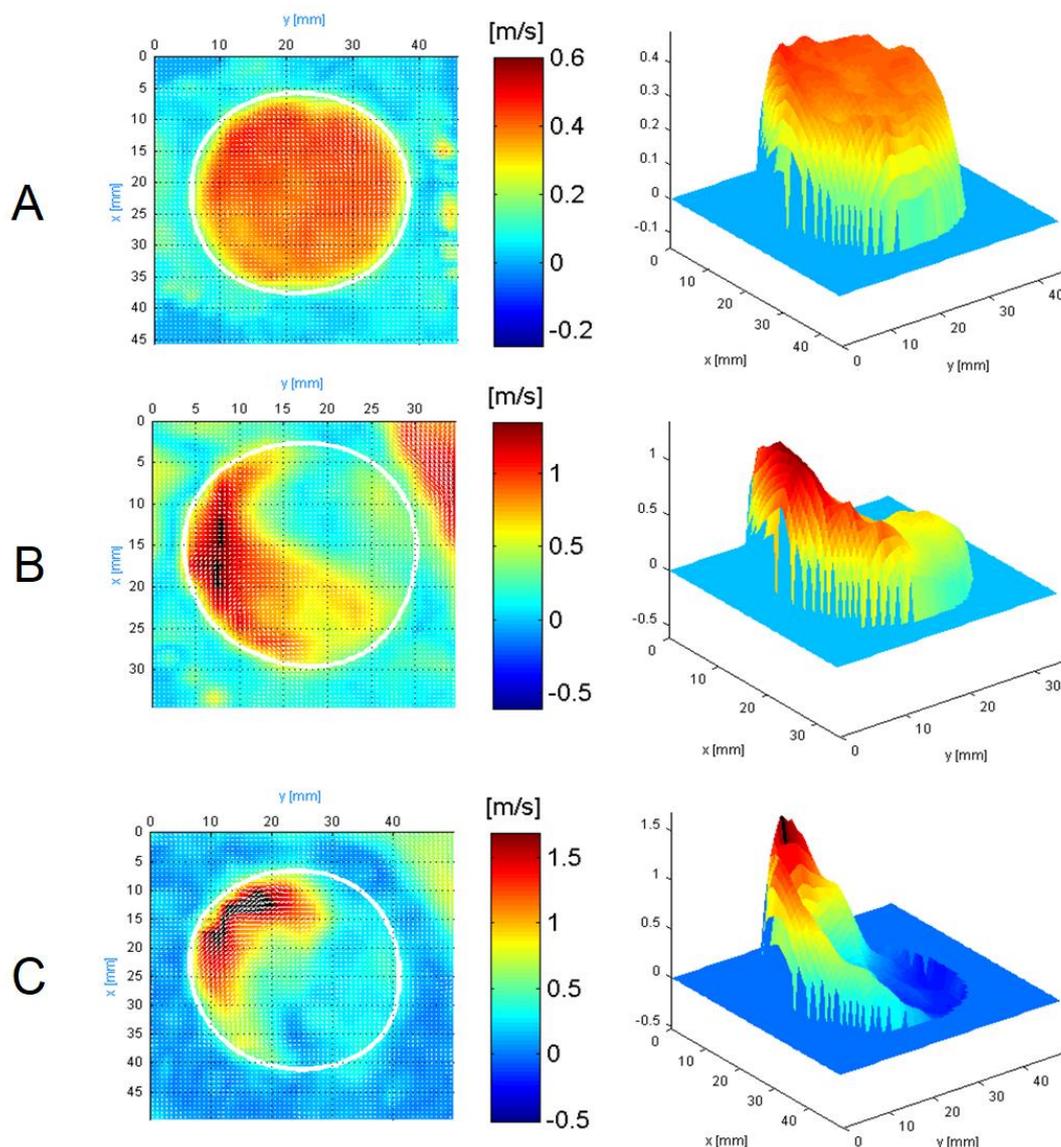
In allen Ebenen zeigten AS-Patienten deutlich häufiger einen exzentrischen Fluss in der Aorta ascendens im Vergleich zu den Gesunden (S_1 22% vs. 100%, S_2 16% vs. 100%, S_3 0% vs. 11%, $p < 0,001$) (s. Tab. 9). Die Prävalenz für schwere Exzentrizitäten stieg zudem mit dem Schweregrad der AS. Bei Ebene 1 und 2 konnte ein zentraler Fluss nur bei Gesunden festgestellt werden. Starke Exzentrizitäten kamen dagegen ausschließlich bei AS-Patienten vor (S_1 59%, S_2 68% und S_3 43%). Patienten mit bikuspider AK wiesen häufiger einen exzentrischen Fluss auf, jedoch nicht statistisch signifikant (S_1 69% vs. 52, S_2 75% vs. 62% und S_3 50% vs. 38%, $p_{s1}=0,404$, $p_{s2}=0,514$ und $p_{s3}=0,280$). Eine niedrige KÖF war im Regressionsmodell sowohl bei allen Teilnehmern als auch den Patienten alleine mit einer erhöhten Exzentrizität assoziiert ($p < 0,0001$ bei allen, $p=0,007$ bei Patienten). Abbildung 14 zeigt Flussbilder mit keiner, leichten und schweren Exzentrizität.

Tab. 9: Exzentrizität des Flusses in der Aorta ascendens bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.

Ebene	Exzentrizität	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
S₁	keine	29	0	0	0
	leichte	8	8	3	4
	schwere	0	6	5	11
S₂	keine	31	0	0	0
	leichte	6	8	2	2
	schwere	0	6	6	13
S₃	keine	37	4	0	0
	leichte	0	7	4	6
	schwere	0	3	4	9

S_1 : sinutubulärer Übergang, S_2 : Mitte der Aorta ascendens, S_3 : vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 14: Exzentrizität in der Analysenebene und im Flussprofil



A: keine Exzentrizität, B: leichte Exzentrizität, C: schwere Exzentrizität

3.2.3.2 Normalized flow displacement

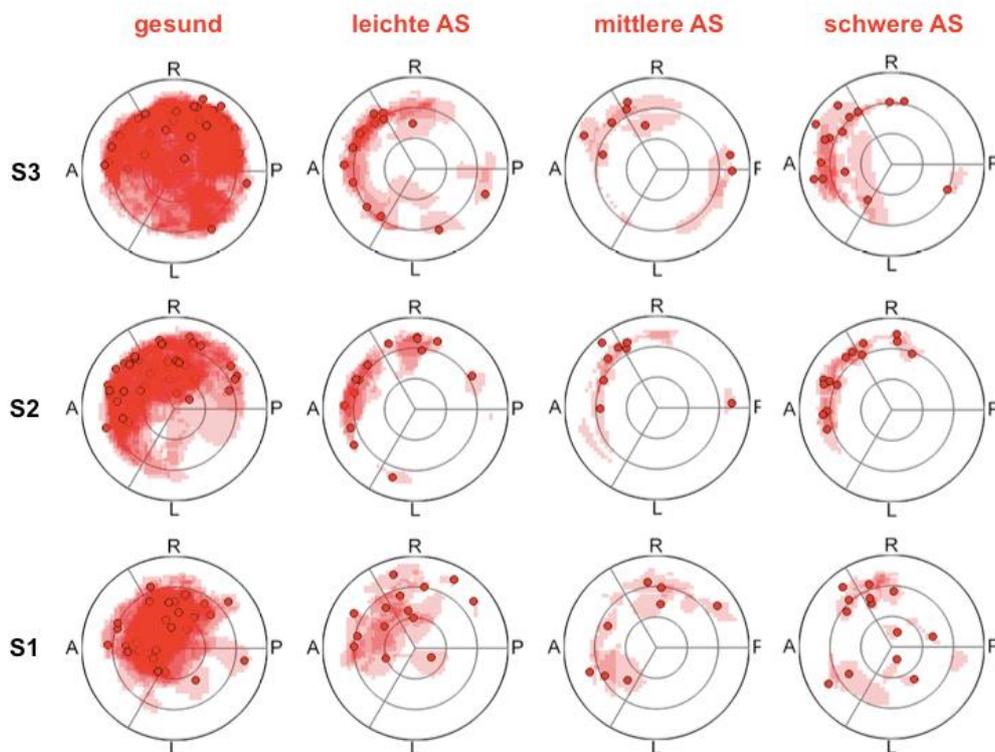
Das Ergebnis der Normalized flow displacement-Untersuchung ist in Tabelle 10 und in Abbildung 15 visualisiert. Demnach war die Exzentrizität in allen drei Ebenen bei AS-Patienten signifikant höher als bei Gesunden ($p < 0,001$). In Ebene 2 war sie höher bei schwerer AS im Vergleich zur leichten AS ($0,19 \pm 0,5$ vs. $0,14 \pm 0,4$, $p = 0,006$), in den restlichen Ebenen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Schweregraden festgestellt werden. Es bestand ein schwacher Zusammenhang zwischen der Bikuspidalität und dem Normalized flow displacement in Ebene 1 ($p_{S1} = 0,11$). Die Exzentrizität korrelierte in Ebene 2 stark negativ mit der KÖF ($p_{S2} = 0,0021$), d.h. umso niedriger die KÖF, desto exzentrischer der Fluss. In Ebene 3 lag eine positive Korrelation mit dem Alter vor ($p_{S3} = 0,0662$), d.h. umso älter der Patient, desto höher die Exzentrizität.

Tab. 10: Normalized flow displacement bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm SD).

Ebene	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
S ₁	0,11 \pm 0,04	0,18 \pm 0,05	0,20 \pm 0,05	0,19 \pm 0,07
S ₂	0,08 \pm 0,05	0,14 \pm 0,04	0,17 \pm 0,04	0,19 \pm 0,05
S ₃	0,04 \pm 0,01	0,12 \pm 0,06	0,16 \pm 0,04	0,14 \pm 0,07

S₁: sinutubulärer Übergang, S₂: Mitte der Aorta ascendens, S₃: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 15: Visualisierung des Flusses in der Aorta ascendens durch Kartierung der Orte der maximalen Flussgeschwindigkeit (rote Punkte) und der Regionen der oberen 15. Perzentile der Geschwindigkeiten (rote Felder) bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.



S₁: sinutubulärer Übergang, S₂: Mitte der Aorta ascendens, S₃: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus, A: anterior, P: posterior, L: links, R: rechts

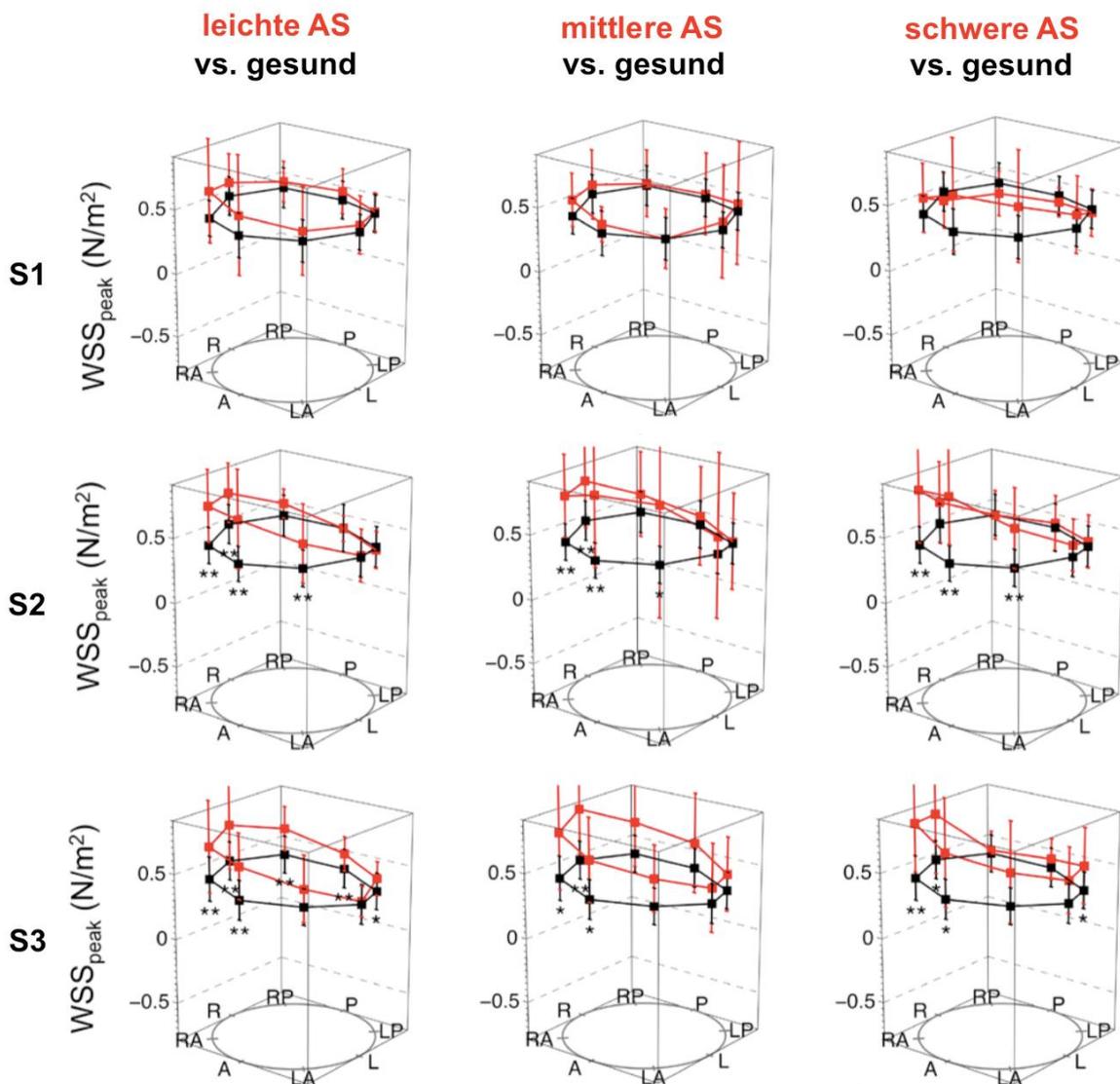
3.3 Vergleich der Wandscherkräfte

3.3.1 Maximale Wandscherkraft

Die WSS_{peak} war unter AS-Patienten in allen Ebenen deutlich höher als bei Gesunden ($p < 0,001$). Wie aus Abbildung 16 zu entnehmen weisen die Patienten eine asymmetrische Verteilung der WSS_{peak} auf. Die höchsten Werte auf Ebene 2 wurden links-anterior, anterior und rechts-anterior des Gefäßes gemessen, d.h. aus anatomischer Sicht entlang der großen Krümmung auf mittlerer Höhe

der Aorta ascendens. Ein ähnliches Muster ist auf Ebene 1 zu sehen, wobei es sich bei mittlerer und schwerer AS am deutlichsten zeigt. Auf Ebene 3 haben sich die WSS_{peak} bei leichter und mittlerer AS an denen der Gesunden angepasst. Bei schwerer AS sind zwar anterior und links-anterior weiterhin Tendenzen zu sehen, diese sind aber nicht signifikant ($p=0,077$, $p=0,133$). Im Regressionsmodell war die Bikuspidalität mit einer höheren WSS_{peak} in Ebene 2 assoziiert ($p=0,0926$). Patienten mit einer höheren LVEF hatten eine höhere WSS_{peak} auf Ebene 1 ($p=0,0474$) und Ebene 3 ($p=0,0592$). In Ebene 3 war ein hohes Alter in der Patientengruppe ebenfalls mit einer höheren WSS_{peak} assoziiert ($p=0,0469$).

Abb. 16: Verteilung der maximalen Wandscherkraft (WSS_{peak}) entlang des Aortendurchmessers bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit * ($p<0,05$) und ** ($p<0,001$) gekennzeichnet.



S₁: sinutubulärer Übergang, S₂: Mitte der Aorta ascendens, S₃: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus, A: anterior, LA: links-anterior, L: links, LP: links-posterior, P: posterior, RP: rechts-posterior, R: rechts, RA: rechts-anterior

3.3.2 Zirkumferentielle Wandscherkraft

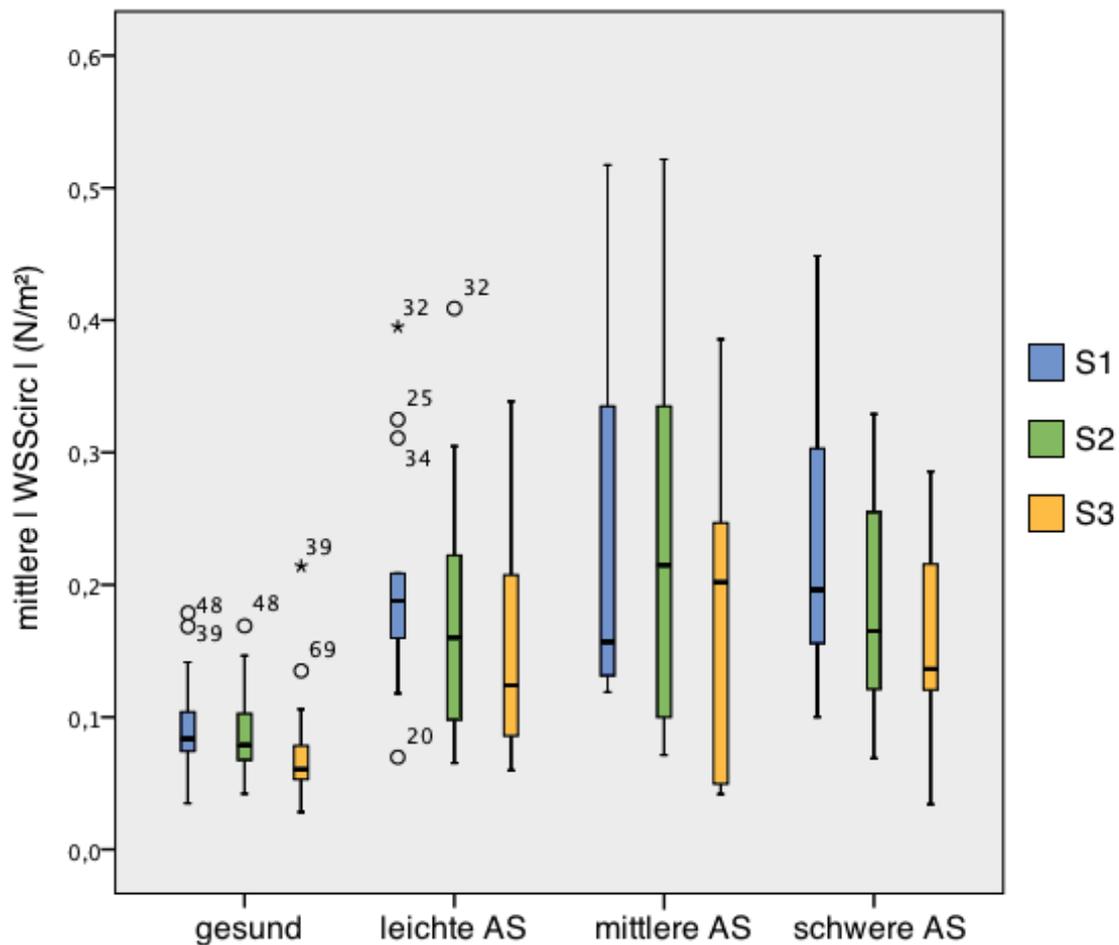
Der Mittelwert der WSS_{circ} war bei AS-Patienten in allen drei Ebenen höher als bei Gesunden (alle $p < 0,001$) (s. Tab. 11). Zwischen den Schweregraden selbst zeigte sich in keiner Ebene ein signifikanter Unterschied (s. Abb. 17).

Tab. 11: absolute zirkumferentielle Wandscherkraft bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm SD) in N/m^2 .

Ebene	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
S ₁	0,090 \pm 0,030	0,204 \pm 0,087	0,235 \pm 0,147	0,156 \pm 0,105
S ₂	0,086 \pm 0,029	0,178 \pm 0,100	0,236 \pm 0,156	0,145 \pm 0,100
S ₃	0,069 \pm 0,034	0,147 \pm 0,085	0,178 \pm 0,123	0,117 \pm 0,083

S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 17: mittlere absolute zirkumferentielle Wandscherkraft ($|WSS_{circ}|$) bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.



S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

3.3.3 Axiale Wandscherkraft

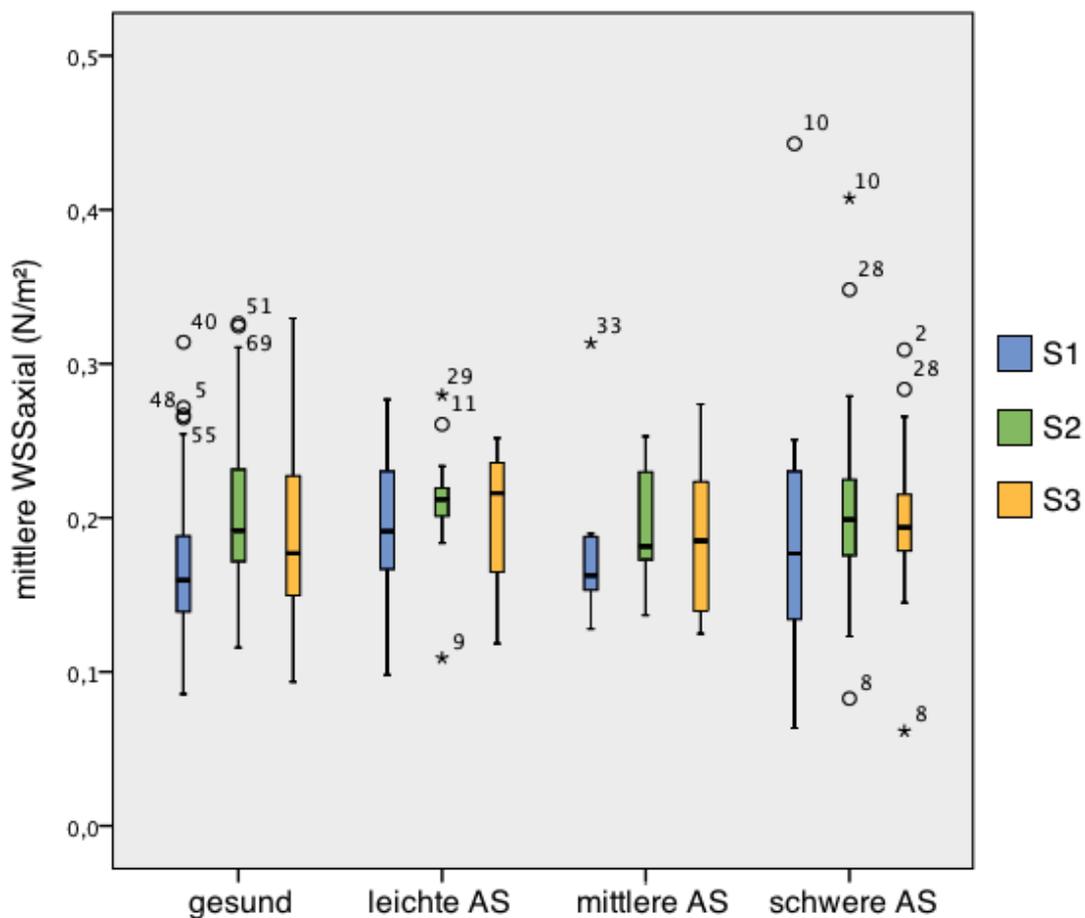
Es konnte kein signifikanter Unterschied in der WSS_{axial} zwischen Gesunden und AS-Patienten festgestellt werden ($p_{S1}=0,271$, $p_{S2}=0,428$, $p_{S3}=0,598$) (s. Tab. 12). Auch lag kein Unterschied zwischen den verschiedenen Schweregraden vor (s. Abb. 18).

Tab. 12: axiale Wandscherkraft bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm SD) in N/m^2 .

Ebene	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
S ₁	0,193 \pm 0,064	0,204 \pm 0,042	0,187 \pm 0,053	0,203 \pm 0,060
S ₂	0,202 \pm 0,055	0,210 \pm 0,039	0,195 \pm 0,039	0,224 \pm 0,084
S ₃	0,173 \pm 0,053	0,190 \pm 0,051	0,181 \pm 0,057	0,193 \pm 0,093

S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 18: mittlere axiale Wandscherkraft (WSS_{axial}) bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe



S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

3.3.4 Absolute Wandscherkraft

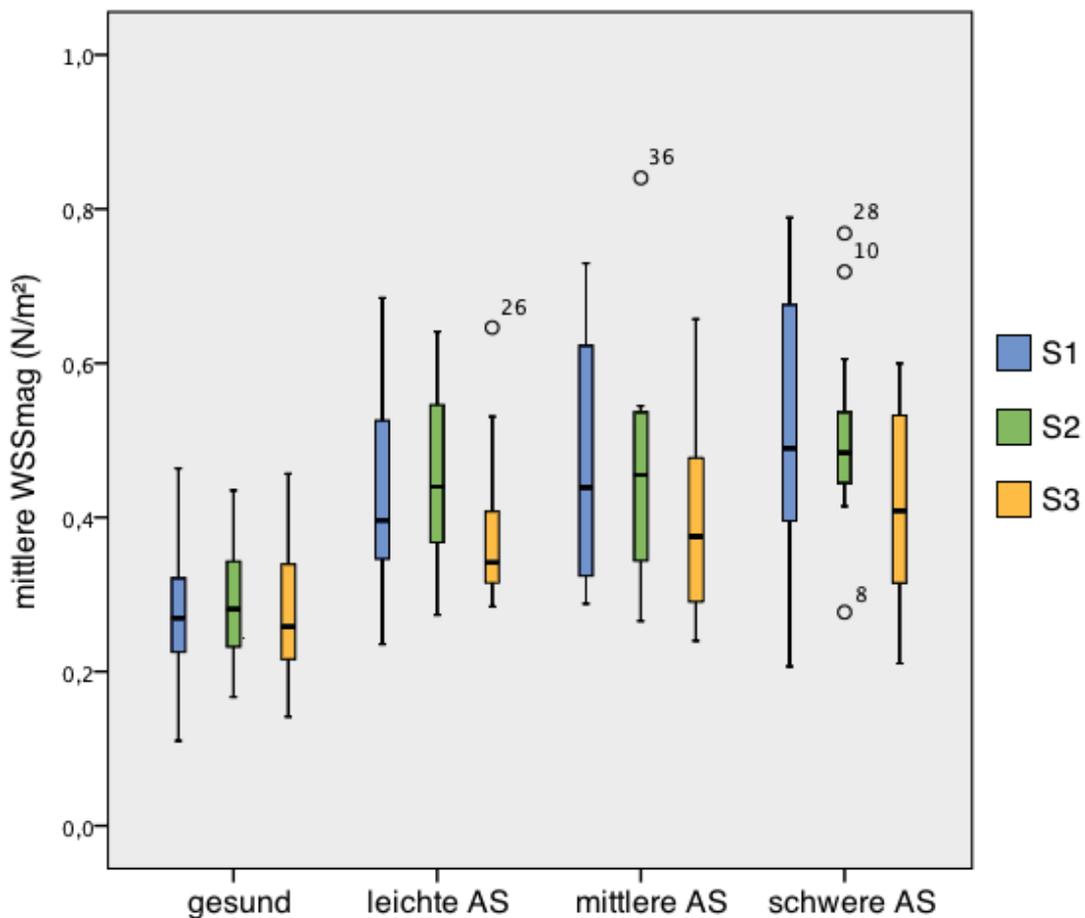
Die zeitlich aufgelöste WSS_{mag} war bei AS-Patienten in allen drei Ebenen größer als bei Gesunden (alle $p < 0,001$) (s. Tab. 13). Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Schweregraden untereinander vor (s. Abb. 19).

Tab. 13: zeitlich aufgelöste Nettowandscherkraft bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte \pm SD) in N/m².

Ebene	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
S ₁	0,273 \pm 0,0,70	0,442 \pm 0,133	0,474 \pm 0,167	0,526 \pm 0,198
S ₂	0,291 \pm 0,077	0,444 \pm 0,111	0,472 \pm 0,180	0,519 \pm 0,123
S ₃	0,277 \pm 0,090	0,380 \pm 0,103	0,398 \pm 0,137	0,449 \pm 0,157

S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

Abb. 19: zeitlich aufgelöste Nettowandscherkraft (WSS_{mag}) bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.



S1: sinutubulärer Übergang, S2: Mitte der Aorta ascendens, S3: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus

3.4 Beeinflussende Faktoren auf die Blutflussmuster und -parameter

Tabelle 14 fasst alle Modellierungen mit den Modellschätzungen und entsprechenden p-Werten nach Modellauswahl zusammen.

Tab. 14: Multiple Regressionsanalyse über die Assoziation zwischen Flussparametern und möglichen Einflussfaktoren, geschätzte Parameter und p-Werte des Endmodells durch schrittweise Auswahl. Nur Parameter aus dem Endmodell werden benannt. $\beta \pm SE$: standardisierter Steigungskoeffizient \pm Standardfehler

Flussparameter (Modell)	unabhängige Variable	alle (n=74), geschätztes $\beta \pm SE$, (p-Wert)	AS (n=37), geschätztes $\beta \pm SE$, (p-Wert)
Helix- Formation*	Alter	-0,04 \pm 0,02 (p=0,14)	
	Bikuspidalität	0,98 \pm 0,48 (p=0,0406)	1,13 \pm 0,44 (0,0098)
	KÖF	-1,81 \pm 0,38 (p<0,0001)	
Vortex- Formation*	Bikuspidalität	0,80 \pm 0,38 (p=0,0375)	0,74 \pm 0,38 (p=0,0536)
	Ø (Aorta)	0,12 \pm 0,06 (p=0,0522)	0,10 \pm 0,07 (p=0,14)
	KÖF	-1,84 \pm 0,55 (p=0,0009)	-1,42 \pm 0,64 (p=0,0274)
	AS (ja/nein)	-2,71 \pm 1,22 (p=0,0258)	...
Exzentrizität*, †	KÖF	-2,74 \pm 0,47 (p<0,0001)	-2,17 \pm 0,81 (p=0,0070)
Normalized flow displacement S ₁ ‡	Bikuspidalität	...	0,032 \pm 0,02 (p=0,11)
	LVEF	0,002 \pm 0,001 (p=0,0668)	...
	AS \times Ø (Aorta)	0,002 \pm 0,0003 (p<0,0001)	...
Normalized flow displacement S ₂ ‡	Alter	0,001 \pm 0,0004 (p=0,0788)	
	KÖF	-0,039 \pm 0,004 (p<0,0001)	-0,041 \pm 0,01 (p=0,0021)
Normalized flow displacement S ₃ ‡	Alter	...	0,001 \pm 0,001 (p=0,0662)
	AS \times Alter	0,002 \pm 0,0002 (p<0,0001)	...
WSS _{peak} S ₁ ‡	EF	0,01 \pm 0,01 (p=0,0269)	0,02 \pm 0,01 (p=0,0474)
	AS \times LVEF	0,01 \pm 0,001 (p<0,0001)	...

WSS _{peak} S ₂ †‡	Alter	-0,01 ± 0,003 (p=0,0002)	...
	Bikuspidalität	...	0,22 ± 0,13 (p=0,0926)
	AS × LVEF	0,01 ± 0,002 (p<0,0001)	...
	AS × KÖF	-0,22 ± 0,07 (p=0,0043)	...
WSS _{peak} S ₃ †‡	Alter	-0,01 ± 0,003 (p<0,0001)	-0,01 ± 0,004 (p=0,0469)
	EF	...	0,02 ± 0,01 (p=0,0592)
	AS × LVEF	0,01 ± 0,004 (p=0,0004)	...
	AS × Ø (Aorta)	-0,01 ± 0,01 (p=0,0859)	...
	AS × KÖF	-0,13 ± 0,07 (0,0540)	...

S₁: sinutubulärer Übergang, S₂: Mitte der Aorta ascendens, S₃: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus
 KÖF: Klappenöffnungsfläche, Ø (Aorta): Aortendurchmesser, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

* ordinale logistische Regression

† Modell ohne AS (ja/nein) und Interaktionsterme, da dies praktisch zu einer kompletten Abspaltung führte.

‡ lineare Regression

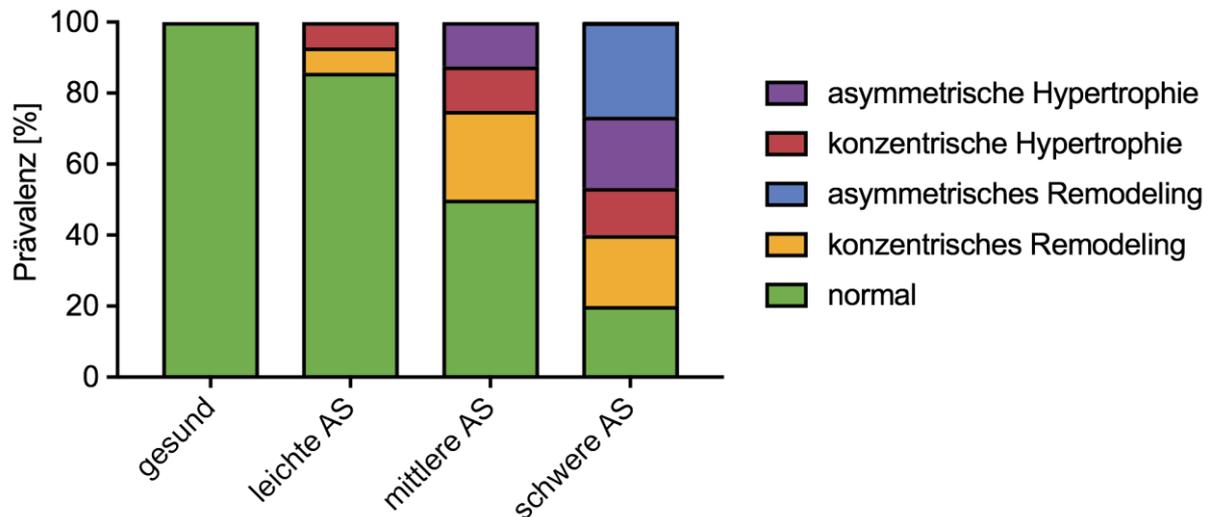
... Parameter im Auswahlprozess nicht eingesetzt

3.5 LV-Remodeling

3.5.1 Prävalenz

49% der AS-Patienten (n=18) wiesen ein pathologisches LV-Remodeling auf, bei den Gesunden 0% (s. Tab. 15). Die Prävalenz stieg zwar tendenziell mit dem Schweregrad (14% vs. 50% vs. 80%), jedoch war nur der Unterschied zwischen der leichten und schweren AS signifikant (p<0,001) (s. Abb. 20). Bei trikuspiden AS-Patienten zeigte sich ein LV-Remodeling bei 38%, bei bikuspiden AS-Patienten bei 62,5% (p<0,001). Asymmetrische Varianten traten nur bei mittlerer und schwerer AS auf, der Typ „asymmetrisches Remodeling“ ausschließlich bei schwerer AS. Der Typ „Dekompensation des LV“ lag bei keinem der Studienteilnehmer vor.

Abb. 20: Prävalenz des LV-Remodelings nach Dweck et al. bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.¹⁶



Tab. 15: LV-Remodeling nach Dweck et al. bei AS-Patienten (nach Schweregrad) vs. Kontrollgruppe.¹⁶

Remodelingstyp	gesund	leichte AS	mittlere AS	schwere AS
normal	37	0	0	0
konzentrisches Remodeling	0	1	2	3
asymmetrisches Remodeling	0	0	0	4
konzentrische Hypertrophie	0	1	1	2
asymmetrische Hypertrophie	0	0	1	3
Dekompensation des LV	0	0	0	0

3.5.2 Korrelation zwischen LV-Remodeling und Blutflussmustern- und parametern

Tabelle 16 zeigt das Ergebnis der Regressionsmodelle. Bei univariaten Modellen zeigte sich eine starke Korrelation zwischen schweren Vortex-Formationen und einem hohen LVM-I, RWM und einer höheren Wahrscheinlichkeit eines LV-Remodelings ($p=0,0213$, $p=0,0115$ und $p=0,0285$). Eine hohe Exzentrizität war mit einer hohen RWM assoziiert ($p=0,0270$). Ein hohes Normalized flow displacement in Ebene 2 tendierte zu einem größeren LVM-I und RWM ($p=0,0023$ und $p=0,0410$) und einer höheren Wahrscheinlichkeit des LV-Remodelings ($p=0,0459$). Ein hohes Normalized flow displacement in Ebene 3 dagegen zeigte nur eine signifikante Korrelation mit dem LVM-I ($p=0,0056$) und RWM ($p=0,0076$). Bezüglich der Wandscherkräfte lag eine signifikante Korrelation zwischen der WSS_{peak} und dem LVM-I ($p=0,0268$) vor.

In der multiplen Regression korrelierten der LVM-I, die RWM und das LV-Remodeling negativ mit der KÖF. Das Alter und der systolische Blutdruck standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit den genannten LV-Remodeling-Parametern. Zusätzlich zur KÖF war das Normalized flow displacement in Ebene 3 der einzige Parameter, der mit dem LV-Remodeling korrelierte. Sein Einbezug verbesserte das Model für LVM-I von $R^2=0,3108$ auf $R^2=0,1083$ ($p=0,0058$) und für RWM von $R^2=0,3351$ zu $R^2=0,2575$ ($p=0,0713$). Ein höheres Normalized flow displacement auf Ebene 3 war somit mit einem höheren LVM-I und RWM assoziiert.

Tab. 16: Univariate und multiple Regressionsmodelle über die Assoziation zwischen LV-Remodeling-Parametern und Flussparametern. In univariaten Modellen sind nur signifikante Assoziationen ($p<0,05$) gelistet.

Modell	Parameter	unabhängige Variable	Schätzung	p-Wert
<i>univariate Modelle</i>				
lineare Regression	LVM-I	Vortex-Formation	$10,94 \pm 4,54$	0,0213
		Normalized flow displacement S ₂	$172,00 \pm 81,04$	0,0410
		Normalized flow displacement S ₃	$185,61 \pm 62,94$	0,0056
		WSS _{peak} S ₂	$23,47 \pm 10,15$	0,0268
lineare Regression	RWM	Vortex-Formation	$0,18 \pm 0,07$	0,0115
		Exzentrizität	$0,29 \pm 0,13$	0,0270
		Normalized flow displacement S ₂	$3,65 \pm 1,11$	0,0023
		Normalized flow displacement S ₃	$2,65 \pm 0,94$	0,0076
logistische Regression	LV-Remodeling	Vortex-Formation	$0,92 \pm 0,42$	0,0285
		Normalized flow displacement S ₂	$16,53 \pm 8,28$	0,0459
<i>multiple Modelle nach schrittweiser Auswahl</i>				
lineare Regression	LVM-I	Alter*	$-0,48 \pm 0,33$	0,15
		systolischer Blutdruck*	$-0,24 \pm 0,26$	0,36
		KÖF*	$-13,84 \pm 7,11$	0,0611
		Normalized flow displacement S ₃	$195,50 \pm 65,82$	0,0058

lineare Regression	RWM	Alter*	$-0,003 \pm 0,005$	0,50
		systolischer Blutdruck*	$0,002 \pm 0,003$	0,55
		KÖF*	$-0,28 \pm 0,10$	0,0058
		Normalized flow displacement S ₃	$2,01 \pm 0,87$	0,0283
		WSS _{peak} S ₂	$-0,29 \pm 0,15$	0,0691
logistische Regression	LV- Remodeling	Alter*	$0,05 \pm 0,04$	0,27
		systolischer Blutdruck*	$0,004 \pm 0,03$	0,87
		KÖF*	$-2,27 \pm 0,97$	0,0195

S₁: sinutubulärer Übergang, S₂: Mitte der Aorta ascendens, S₃: vor Abgang des Truncus brachiocephalicus.
LVM-I: linksventrikulärer Massenindex, KÖF: Klappenöffnungsfläche, RWM: relative Wandmasse,
WSS_{peak}: maximale Wandscherkraft, * Aufnahme des Parameters in das Modell erzwungen.

4 Diskussion

In dieser Studie wurden Patienten mit einer bekannten AS und eine gesunde Kontrollgruppe in einem 3-T-MRT-System untersucht. Mittels der neuen 4D-Fluss-MRT-Technik wurde der Blutfluss in der Aorta ascendens visualisiert und charakterisiert; Flussparameter wie die Wandscherkräfte und Exzentrizität wurden gemessen. Darüber hinaus wurden das LV-Remodeling bestimmt und Wechselwirkungen zwischen diesem und der Hämodynamik in der Aorta ascendens ermittelt.

4.1 Studienpopulation

Die AS-Patienten und die gesunde Kontrollgruppe unterschieden sich signifikant im durchschnittlichen Alter (63 Jahre vs. 60 Jahre) und BMI (28,8 kg/m² vs. 27,7 kg/m²). Physiologische Veränderungen der Aorta mit zunehmendem Alter sind zwar bekannt (u.a. Verlust elastischer Fasern, Kollagenumbau und Versteifung des Gefäßes) und spielen eine Rolle in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, doch auf Grund des geringen Unterschieds können beide Gruppen als eine Altersklasse betrachtet werden.⁵⁹ Des Weiteren hatten die Patienten einen höheren systolischen Blutdruck und niedrigeren LV-SV-I als die Gesunden, was mit den Adaptationsveränderungen des LV im Rahmen der AS erklärbar ist.¹⁰ Die Patientengruppe wies einen größeren Aortendurchmesser als die Kontrollgruppe auf. Die poststenotische Dilatation der Aorta ascendens ist ein bekanntes Phänomen bei der AS, bei einer bikuspiden AK tritt sie sogar

unabhängig von einer Stenosierung gehäuft auf.⁶⁰⁻⁶¹ Ursächlich scheinen neben der Hämodynamik genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer LV-EDV-I, höherer LVM-I und höhere RWM bei den Patienten, was mit der erhöhten Prävalenz des LV-Remodelings in dieser Gruppe zu erklären ist.

4.2 Blutflussmuster bei Patienten mit Aortenklappenstenose

AS-Patienten zeigten häufiger Helix- und Vortex-Formationen in der Aorta ascendens als Gesunde, die Prävalenz stieg dabei mit zunehmendem Schweregrad. Ein hohes Alter und ein niedriger Aortendurchmesser haben diese in der Gesamtstudienpopulation betrachtet begünstigt. Leichte Helices wurden in 41% der Gesunden festgestellt und können in Einklang mit der aktuellen Studienlage als physiologisch betrachtet werden. Nicht nur in der Aorta ascendens, sondern auch in anderen großen Arterien und Venen wurden sie beschrieben.⁶² Ein leichter helikaler Fluss mindert die Adhäsion von Blutzellen und Akkumulation von Low-Density-Lipoproteinen an der Gefäßwand und könnte protektiv auf die Bildung von Arteriosklerose und Thrombosen wirken.⁶² Schwere Helices wurden dagegen ausschließlich bei AS-Patienten gesehen. Sie steigern bewiesenermaßen die Entwicklung einer Aortenektasie und wahrscheinlich das Risiko für Plaqueablagerungen sowie Dissektionen.^{38, 63} Zudem reduzieren sie die kinetische Energie des Flusses und somit den effektiven Bluttransport in der Aorta ascendens, was die LV-Funktion der AS-Patienten langfristig negativ belasten könnte.³⁸

Starke Vortices kamen mit Abstand am häufigsten bei schwerer AS vor, zudem bestand eine starke Korrelation zwischen ihrem Auftreten und der KÖF, jedoch nur eine schwache mit dem Aortendurchmesser. Daraus lässt sich schließen, dass sie hauptsächlich durch die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts bedingt sind, die zu regionalen Zusammenbrüchen des laminaren Flusses in der Aorta ascendens führen. Die Bikuspidalität stellte einen weiteren Risikofaktor dar, wie es in früheren Studien ebenfalls beschrieben wurde.⁶⁴ Demnach traten Vortices bei bikuspiden AK auch ohne AS auf, sodass anzunehmen ist, dass die abnorme AK-Morphologie selbst die Grenzschichtablösung verursacht.

Der Blutfluss war bei AS-Patienten entlang der gesamten Aorta ascendens deutlich exzentrischer als bei der Kontrollgruppe. Die Exzentrizität gilt als ein Risikofaktor für das Wachstum und die Ausweitung der aortalen Gefäßwand, insbesondere bei gleichzeitiger Bikuspidalität.⁶⁵ In Burriss et al. wurde bei bikuspiden AS-Patienten und einem Normalized flow displacement von $\geq 0,2$ ein viermal höheres Wachstum der Aorta ascendens festgestellt.⁶⁶ In Mahadevia et al. zeigte das Normalized flow displacement bei bikuspiden AS-Patienten von allen Flussmustern die größte

Korrelation zum Phänotypen der Aortopathie und der regionalen Wandscherkraftverteilung. Beide Studien legen nahe, dass die Bestimmung der Exzentrizität eine Methode der Charakterisierung und Risikostratifizierung bei AS-Patienten sein könnte.

4.3 Blutflussparameter bei Patienten mit Aortenklappenstenose

Sowohl die WSS_{max} als auch WSS_{mag} war bei AS-Patienten höher im Vergleich zu Gesunden. Während die WSS bei Gesunden entlang der gesamten aortalen Gefäßwand gleichmäßig verteilt war, zeigten die AS-Patienten insbesondere auf Ebene 2 signifikant höhere Werte links-anterior, anterior und rechts-anterior. Dies bedeutete, dass der Reibungsdruck des Blutflusses an der großen Krümmung der Aorta ascendens besonders hoch war.

Die chronisch erhöhte WSS hat Folgen für die lokalen Endothelzellen, da sich diese mit der Zeit adaptiv verändern.⁶⁷ Sie besitzen hierfür ein komplexes System aus Mechanosensoren, bestehend aus speziellen Zell- und Transmembranrezeptoren, Ionenkanälen und G-Proteinen, die auf Druckveränderungen reagieren. Sie lösen eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die Zytokine freisetzen, Transkriptionsfaktoren aktivieren, die Genexpression verändern bis hin die Zellteilung oder den Zelltod stimulieren.⁶⁸ Studien weisen darauf hin, dass es sich um einen autoregulatorischen Vorgang handelt, der eine stets ausreichende Versorgung des Endothels sicherstellen soll.⁶⁹ Wird das Endothel jedoch chronisch einer extremen WSS ausgesetzt, kommt es zu pathologischen Adaptionen der Morphologie und Ausrichtung der Zellen: Sie tendieren zu proliferieren und sich parallel zum Fluss anzuordnen.⁷⁰ Die Folgen sind eine Erweiterung des Gefäßlumens mit Zersplitterung der Membrana elastica interna und ein unproportionales Wachstum der Endothel- und glatten Muskelzellen. Dies stützt die These, dass die veränderte Hämodynamik bei AS-Patienten ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der häufig vorliegenden poststenotischen Dilatation spielt.⁷¹ Wichtig ist dabei die Erkenntnis, dass unabhängig vom Schweregrad ähnlich hohe WSS bei allen AS-Patienten vorlagen. Es ist daher anzunehmen, dass nicht die Verringerung der KÖF, sondern die veränderte Morphologie der AK selbst im Rahmen der Stenosierung den Blutfluss entscheidend verändert. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass Patienten mit einer bikuspiden AK in Ebene S_2 tendenziell eine höhere WSS_{peak} aufwiesen als Patienten mit einer trikuspiden AK.

Die o.g. maladaptiven Gefäßveränderungen begünstigen langfristig die Bildung von Aneurysmata und Plaques sowie Verletzungen der Intima.⁶⁷ Daraus lässt sich schließen, dass die AS-Patienten mit hohen WSS-Werten einem höheren Risiko ausgesetzt sind, aortale Pathologien und andere

kardiovaskuläre Erkrankungen in der Zukunft zu entwickeln. Eine longitudinale Untersuchung aller Studienteilnehmer diesbezüglich würde notwendig sein, diese These zu bestätigen.

4.4 LV-Remodeling und Hämodynamik

Während alle Gesunden einen unauffälligen LV aufwiesen, zeigte sich bei knapp jedem zweiten AS-Patienten (49%) ein LV-Remodeling. Diese morphologischen und funktionellen Veränderungen sind in der Literatur mit kardialen Dysfunktionen, Arrhythmien und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert und führen zu einer erhöhten Mortalität.⁷²⁻⁷³ Sie können zwar auch physiologisch im Laufe des Alters auftreten und werden geschlechterspezifisch sowie durch verschiedenste Stoffwechsel- und andere Erkrankungen gefördert, aber zu den klinisch relevantesten Risikofaktoren zählen nach wie vor Myokardinfarkte, Myokarditiden sowie chronische Vor- und Nachlasterhöhungen.^{16, 72-73}

Da Flussturbulenzen in der Aorta ascendens zu einem Verlust von kinetischer Energie führen und den LV zunehmend belasten, vermuteten wir einen Zusammenhang zwischen den Blutflussmustern- und parametern und dem LV-Remodeling.³⁸ In der univariaten Analyse zeigten sich signifikante Korrelationen zu den Vortex-Formationen, der Exzentrizität und dem Normalized flow displacement. Im multiplen Regressionsmodell hatte jedoch nur das Normalized flow displacement neben der KÖF einen Einfluss auf das LV-Remodeling. Eine vorstellbare Erklärung dafür ist, dass die flussassoziierten Werte gleichzeitig mit der KÖF mittel- bis hochgradig korrelierten (Helices $r=-0,31$; Vortices $r=-0,52$; Exzentrizität $r=-0,48$; Normalized flow displacement $r=-0,56$). Dadurch könnte die Berechnung ihres isolierten Einflusses auf das LV-Remodeling erschwert worden sein, solange die KÖF im multiplen Modell mit einbezogen wird. Nichtsdestotrotz präsentierte sich das Normalized flow displacement auch unabhängig von der KÖF als ein Einflussfaktor für das LV-Remodeling. Der Zusammenhang zwischen der KÖF und dem LV-Remodeling verstärkt zudem den Verdacht, dass LV-Veränderungen ein Merkmal des AS-Schweregrads sein könnten.

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer Förderfaktor des LV-Remodeling, der in den Analysen berücksichtigt wurde.¹⁶ Der systolische Blutdruck war bei den AS-Patienten leicht erhöht im Vergleich zu den Gesunden (140 ± 15 mmHg vs. 134 ± 13 mmHg), was den Unterschied zwischen den beiden Gruppen erklären könnte. Gleichwohl gab es deutliche Prävalenzunterschiede zwischen den AS-Schweregraden (14% vs. 50% vs. 80%), obwohl sich der systolische Blutdruck nicht unterschied (140 ± 14 mmHg vs. 143 ± 18 mmHg vs. 140 ± 16 mmHg). Auch zeigte die multiple Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss des systolischen Blutdrucks auf das

LV-Remodeling unter den AS-Patienten. Eine Erklärung könnte dafür sein, dass der tatsächliche Einfluss der arteriellen Hypertonie auf den LV zwischen den AS-Schweregraden variiert.

Pathophysiologisch handelt es sich bei der Entstehung des LV-Remodeling um einen Circulus vitiosus: Der veränderte LV verbraucht mehr Energie und stimuliert die Aktivierung von Wachstumsfaktoren. Ersteres erhöht den Energiebedarf und Zellverlust, letzteres fördert die Hypertrophie der Myozyten und Strukturveränderungen der extrazellulären Matrix mit vermehrter Fibrose. Das Resultat ist ein zunehmendes LV-Remodeling, womit der Kreislauf von vorne beginnt.⁷⁴ Unsere Studie gibt Hinweise für einen Zusammenhang zwischen hämodynamischen Veränderungen in der Aorta ascendens und LV-Remodeling. Die Hypothese wird durch Geiger et al. unterstützt, die eine Korrelation zwischen Parametern der Hämodynamik der Aorta ascendens (V_{\max} und WSS_{\max}) und des LV-Remodeling (LVM und extrazelluläre Volumenfraktion) bei AS-Patienten mit bikuspidaler AK beobachteten. Da sich diese bei bikuspidaler AK mit physiologischer Funktion oder Regurgitationen ohne Stenose nicht zeigte, vermuten die Autoren die Stenosierung selbst und damit einhergehende Nachlasterrhöhung des LV als wesentlichen Einflussfaktor.⁷⁵

Es liegt nahe, dass LV-Remodeling eine Rolle für die Progredienz der AS spielen könnte. Ob es prognostisch (un-)günstige Phänotypen gibt und welchen Stellenwert das LV-Remodeling in der klinischen Praxis haben könnte, werden zukünftige longitudinale Studien zeigen müssen.

4.5 Bikuspidalität und Hämodynamik

Patienten mit bikuspidaler AK zeigten intensivere Helix-Formationen als Patienten mit trikuspidaler AK; darüber hinaus tendierten sie zu höheren Vortex-Formationen ($p=0,0536$), exzentrischerem Blutfluss ($p=0,11$) und höheren WSS_{peak} ($p=0,0926$). Die Ergebnisse unterstützen die 4D-Fluss-MRT-Studien der letzten Jahre, dass die bikuspidale AS mit einer veränderten Hämodynamik in der Aorta ascendens einhergeht.⁷⁶⁻⁷⁷ Dabei wurden signifikante Unterschiede auch außerhalb einer klinisch relevanten AK-Stenosierung beobachtet, sodass davon auszugehen ist, dass die alleinige Abnormität der AK-Geometrie bereits ausschlaggebend ist. Dabei muss bedacht werden, dass die bikuspidale AS keine uniforme Erkrankung ist, sondern abhängig von den involvierten Aortentaschen, Sinus und Kommissuren die Funktion und Morphologie der AK unterschiedlich betroffen sind.⁷⁸ In Barker et al. wurden die größten hämodynamischen Veränderungen in der Aorta ascendens beim Typ L/R beobachtet.⁷⁷ Rodriguez-Palomares et al. stellten fest, dass der zentrale Blutfluss bei Typ L/R durchgehend entlang der ventralen / rechts-ventralen Wand der Aorta ascendens geht, bei Typ R/N dagegen auf Höhe der Aortenwurzel dorsal beginnt und sich erst nach Drehung im Verlauf nach rechts / rechts-ventral verschiebt.⁷⁹ Daraus ergeben sich bei

Typ L/R höhere WSS_{axial} an der gesamten ventralen Wand der Aorta ascendens und bei Typ R/N mehr Helices und WSS_{circ} auf Höhe der mittleren und distalen Aorta ascendens. Van Ooij et al. bestätigten in der bisher weltweit größten 4D-Fluss-MRT-Studie diese Befunde und fanden zudem eine geringe Variabilität der WSS-Verteilung innerhalb der Subtypen der bikuspiden AK.⁸⁰ Die Unterschiede in der Hämodynamik und WSS-Verteilung unterstützen die Hypothese, dass der flussbedingte, regional ungleiche mechanische Stress entlang der Gefäßwand je nach Subtyp ein weiterer Grund für die verschiedenen auftretenden Aortopathien sein könnte.^{64, 79}

Raghav et al. benennen genetisch bedingte unterschiedliche Vulnerabilitäten für Gefäßänderungen bei mechanischem Stress als weiteren möglichen Grund für die Unterschiede zwischen den Subtypen der bikuspiden AK. In ihrer Studie korrelierten bei Typ R/N die Flussparameter an der Aortenwurzel stärker mit dem Durchmesser der distalen Aorta ascendens als die klassischen geometrischen Parameter der AK (KÖF, Kreisförmigkeit und Exzentrizität der Klappenöffnung), die Korrelation fanden sie bei Typ L/R und trikuspiden AK dagegen nur schwach bis gar nicht.⁸¹ Trotz aller Unterschiede in der WSS-Verteilung innerhalb der Bikuspidalitätstypen bleibt wesentlich, dass bei jeglicher Stenosierung der bi- und trikuspiden AK die Variabilität und das Ausmaß der WSS signifikant im Vergleich zu Patienten ohne AS steigen. Van Ooij et al. fanden bei mittlerer und schwerer AS sogar keine signifikanten Unterschiede mehr in der Hämodynamik und WSS-Verteilung in der Aorta ascendens zwischen den Bikuspidalitätstypen oder zwischen Patienten mit bikuspiden AK und trikuspiden AK mit Aortendilatation.⁸⁰

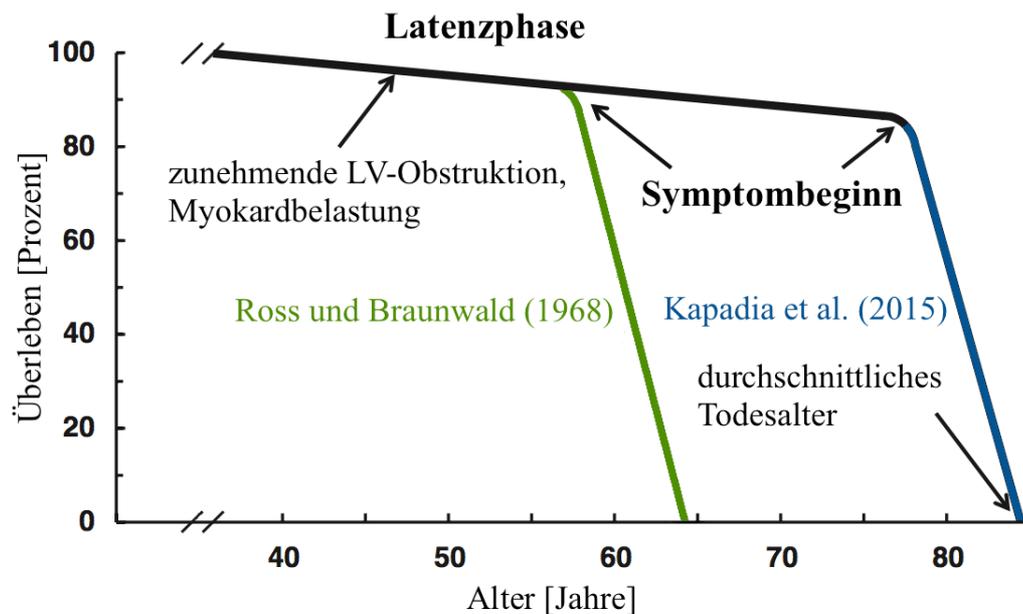
In unserer Studie verglichen wir die Untergruppen der bikuspiden AS nicht, da die Phänotypen unproportional häufig vorlagen und zwei fehlten (Typ L/R 62,5%, Typ R/N 25%, Typ N/L 6,25%, Typ 0 lat. 6,25%; Typ 0 ap und Typ 2 0%). Eine weitergehende, longitudinale Studie mit höheren Fallzahlen und einer repräsentativen Verteilung der Bikuspidalitätstypen ist notwendig, um verlässlichere Aussagen zu ihren Einflüssen auf die aortale Hämodynamik zu machen.

4.6 Risikostratifizierung der Aortenklappenstenose

AS-Patienten können jahrzehntelang mit der Erkrankung leben, ohne Einschränkungen im Leben zu empfinden.¹⁰ In dieser symptomfreien Latenzphase haben sie eine nur leicht geringere Lebenserwartung als gleichaltrige gesunde Menschen.⁴ Kritisch wird es dagegen bei Anzeichen von kardialen Symptomen, woraufhin die Mortalität bei Nichtbehandlung stark ansteigt. Dies wurde erstmals 1968 von Ross und Braunwald beschrieben; die PARTNER-Studie aus 2015 bestätigte diesen akuten Krankheitsverlauf mit einer 1-Jahres-Mortalität von 50% und 5-Jahres-Mortalität von 90% bei einer symptomatischen, nicht operativ behandelten AS (s. Abb. 21).⁸²⁻⁸³

Aus diesem Grund zählt die hochgradige, symptomatische AS in der ESC-Guideline zu den wichtigsten Indikationen für den AKE (Empfehlungsgrad I).²⁵ Ein erfolgreicher AKE steigert nicht nur die Lebenserwartung, sondern mindert die Symptome und erhöht die Lebensqualität.⁸⁴

Abb. 21: Mortalität der unbehandelten AS. Daten aus Ross und Braunwald (1969) und Kapadia et al. (2015).⁸²⁻⁸³ Modifiziert.



Heutzutage weiß man, dass AS-Patienten unter Umständen auch in der symptomfreien Latenzphase von einem AKE profitieren können. Bei der Indikationsstellung werden daher neben der KÖF zusätzlich eine erhöhte transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (< 4 m/s), ein erhöhter transvalvulärer Druckgradient (< 40 mmHg), ein pathologischer Belastungstest ohne andere Ursache und eine Linksherzinsuffizienz (LVEF $< 50\%$) berücksichtigt.^{4, 25} Dem gegenüber steht die operative Gesamtmortalität von ca. 2,5% bzw. $< 1\%$ bei ansonsten gesunden Patienten.⁴ Zu den Faktoren, die allgemein mit einer schlechten postoperativen Genesung assoziiert sind, gehören ein hohes Alter, Komorbiditäten (u.a. COPD, Niereninsuffizienz, pAVK), eine gleichzeitig vorliegende KHK, pulmonale Hypertonie, Arrhythmien (u.a. Vorhofflimmern) sowie irreversible Vorschädigungen des Herzens (z.B. große Myokardnarben) oder Herzoperationen in der Vorgeschichte.⁸⁴ Die Herausforderung des behandelnden Arztes besteht somit darin individuell für jeden Patienten abzuwägen, ob der Nutzen das Operationsrisiko überwiegt.

Ein zunehmendes Verständnis der Pathophysiologie der AS führte dazu, dass in den letzten Jahren neue Parameter der Risikostratifizierung abseits der KÖF und linksventrikulären Funktion in Studien erprobt und vorgeschlagen wurden. Zu ihnen zählen:

- BNP und NT-proBNP: Das Hormon BNP (*brain natriuretic peptide*) wird primär in Kardiomyozyten gebildet und bei erhöhter Wandspannung der Ventrikel vermehrt freigesetzt. Über die Steigerung der Natriurese, Vasodilatation und weiteren Mechanismen bewirkt es eine Senkung der kardialen Vor- und Nachlast. Erste Ergebnisse zeigten, dass ein präoperativ erhöhtes BNP bei symptomatischen AS-Patienten mit einer deutlich höheren peri- und postoperativen Mortalität assoziiert ist.⁸⁵ Ein hoher Spiegel seines Prohormons NT-proBNP (*N-terminal prohormone of BNP*) steht in Verbindung mit einer kürzeren symptomfreien Latenzphase, einer niedrigen postoperativen LV-Funktion und hohen postoperativen Mortalität.⁸⁶ Der Nachteil der natriuretischen Peptide ist, dass sie nicht krankheitsspezifisch sind und der Spiegel je nach körperlicher Belastung vor der Blutentnahme variieren kann. Die ESC schlägt daher vor, bei asymptomatischer schwerer AS mit niedrigem OP-Risiko einen AKE zu erwägen, wenn ein deutlich erhöhtes BNP wiederholt gemessen wird, welches nicht durch eine andere Erkrankung erklärbar ist (Evidenzgrad IIb).²⁵
- kontraktile Reserve: Ein pathologischer Belastungstest ist nicht immer einfach zu interpretieren, insbesondere bei älteren, übergewichtigen und untrainierten Patienten. Eine objektivere Aussage zur Belastbarkeit des Herzens gibt die kontraktile Reserve. Diese kann durch die Dobutamin-Stressechokardiographie oder -MRT bestimmt werden, bei der die körperliche Belastung unter Verabreichung des Katecholamins Dobutamin nachgeahmt wird.¹⁸ Besonders Patienten mit einer mangelnden kontraktiven Reserve, d.h. einer Steigerung des LV oder der EF bei Belastung unter 20%, profitieren von einer operativen Therapie mit einer markanten Senkung der 5-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Patienten mit gesunder kontraktiver Reserve.⁸⁷
- Verformungsrate: Die Gewebedoppler-Echokardiographie erlaubt die Bestimmung regionaler Bewegungsunterschiede im Myokard; eine eingeschränkte Verformung über Zeit steht dabei für eine reduzierte Kontraktion und somit Funktionsfähigkeit. Studien deuten darauf hin, dass eine niedrige Verformungsrate mit einer schlechteren postoperativen Genesung assoziiert ist, u.a. einem höheren Herzinsuffizienzrisiko und einer geringeren körperlichen Belastbarkeit.⁸⁸ Eine reduzierte longitudinale Verformung ist mit einer kürzeren symptomfreien Latenzphase assoziiert.⁸⁹⁻⁹⁰
- Klappenverkalkung: Asymptomatische schwere AS-Patienten mit einer mittleren bis schweren Klappenverkalkung haben eine kürzere Latenzphase als Patienten mit keiner oder nur leichter Klappenverkalkung. Das Ausmaß der Verkalkung beeinflusst nicht nur

den AS-Schweregrad indirekt, sondern ist tatsächlich ein unabhängiger Prädiktor für die Länge der symptomfreien Phase und das Gesamtüberleben.⁹¹ Die ESC schlägt das Abwägen eines AKE bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Klappenverkalkung bei gleichzeitiger jährlicher Steigerung der transvalvulären Maximalgeschwindigkeit von $\geq 0,3$ m/s vor (Empfehlungsgrad IIa), wogegen die American College of Cardiology den Empfehlungsgrad lediglich als IIb einstuft.^{25, 92}

- Myokardfibrose: Die Myokardfibrose beschreibt einen bindegewebigen, narbigen Umbau des Myokards; bei der AS kann dabei zwischen der interstitiellen und reparativen Ersatzfibrose unterschieden werden.⁹³ Beide sind mit einer ungünstigen Entwicklung der postoperativen LV-Funktion, des transvalvulären Gradienten und einem niedrigen Gesamtüberleben assoziiert.^{18, 94} Die intramyokardiale Fibrose konnte als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und LVEF bei mittlerer und schwerer AS isoliert werden.⁹⁵ Während in der Vergangenheit eine aufwendige und komplikationsbehaftete Endomyokardbiopsie notwendig war, kann heutzutage dank der neuesten Fortschritte in der kardialen MRT und LGE-Technik (*Late Gadolinium Enhancement*) die Myokardfibrose nichtinvasiv nachgewiesen und quantifiziert werden.⁹³ Inwiefern ihr Ausmaß konkret bei der Therapieentscheidung hilfreich sein kann, ist in Studien bisher noch nicht untersucht worden.
- valvuloarterielle Impedanz: Die valvuloarterielle Impedanz Z_{va} beschreibt die hämodynamische Last auf die AK und Aorta. Sie berechnet sich durch die Addition des systolischen Blutdrucks und transvalvulären Druckgradienten geteilt durch den Schlagvolumen-Index. Eine hohe Z_{va} steht für eine große hämodynamische Last auf den LV und ist prognostisch ungünstig für die Entstehung einer LV-Dysfunktion, kardialen Symptomen und das Gesamtüberleben.^{18, 96} Eine große retrospektive Studie zeigte jedoch, dass die präoperative Z_{va} für Patienten mit schwerer AS und reduzierter LVEF keinen Vorhersagewert für das postoperative Überleben hat.⁹⁷ Es wird daher angenommen, dass eine hohe Z_{va} besser mit einer intensiveren medikamentösen Hypertonietherapie statt einem vorzeitigen AKE beantwortet werden sollte.¹⁸

Zusammenfassend gibt es eine Reihe von neuen Parametern, die für die Risikostratifizierung bei AS-Patienten vorgeschlagen und teilweise bereits in den neuesten Guidelines der ESC und ACC übernommen wurden. Blutflussparameter und -muster in der Aorta ascendens, die mit Hilfe der 4D-Fluss-MRT untersucht werden, könnten in Zukunft weitere Größen darstellen, anhand dessen Risikopatienten in der asymptomatischen Latenzphase früher erfasst und die Indikation für einen präventiven AKE genauer überprüft werden könnte.

4.7 Limitationen der Studie

Bei dieser Studie standen die Exploration und Gewinnung von neuen theoretischen Einsichten zur AS und 4D-Fluss-MRT im Vordergrund. Die Methodik stellt gleichzeitig die größte Limitation der Studie dar und schränkt ihren Aussagewert ein. Die erhobenen Daten sind nicht repräsentativ im statistischen Sinne, sondern dienen ersten Analysen zur Generierung von Hypothesen.

Auf Grund der begrenzten Fallanzahl pro Gruppe (jeweils $n = 37$) ist davon auszugehen, dass kleinere Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe sowie zwischen den AS-Schweregraden nicht statistisch signifikant aufgefallen sind. In der AS-Gruppe wurden Patienten mit bi- und trikuspiden AK einbezogen, zudem fand keine Differenzierung der Subklassen der bikuspiden AK statt. Das alleinige Vorliegen einer bikuspiden AK verändert die Hämodynamik in der Aorta ascendens, auch wurden Unterschiede zwischen den Phänotypen der Erkrankung beschrieben; eine separate Betrachtung der Untergruppen war durch die kleine Fallanzahl jedoch nicht möglich.⁷⁷ Studien mit deutlich größeren Fallzahlen und einer repräsentativen Vertretung der Untergruppen sind für eine adäquate, differenzierte Analyse erforderlich.

Die Helix- und Vortexformationen wurden nur qualitativ untersucht. Kritisch anzumerken ist, dass die Auswertung dabei visuell durch den Untersucher erfolgte. Die Intraklassenkorrelationskoeffizienten von 0,82 bzw. 0,77 deuten zwar daraufhin, dass es eine weitestgehende Übereinstimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten gab, aber eine vollständige Unabhängigkeit und somit Objektivität lagen nicht vor. Eine beobachterunabhängige, automatisierte Messung der Helix- und Vortexformationen ist notwendig, um den Einfluss durch die subjektive Einschätzung des Untersuchers weiter einzugrenzen.

Die Auswahl der gemessenen Flussparameter in dieser Studie war durch die technischen Möglichkeiten von EnSight und Flowtool begrenzt. Innovative, weiterführende Größen, wie z.B. die absolute Flussquantifizierung oder der viskose Energieverlust, sind denkbar überlegen und aussagekräftiger.³⁸ Die Platzierung der drei Ebenen der Aorta ascendens (S_1 , S_2 , S_3) sowie die Eingrenzung des Gefäßlumens erfolgte beides manuell durch den Untersucher. Es ist daher nicht auszuschließen, dass relevante Flussdaten durch die Herangehensweise verpasst und die WSS entlang der Aorta ascendens über- oder unterschätzt wurden. Eine ganzheitliche Betrachtung des Gefäßes dagegen wäre ohne Frage objektiver, aber die Integration der anatomischen MRT-Bilder und aller Geschwindigkeitskodierungen in einer großen Analyse bleibt bis zum heutigen Stand Gegenstand der Forschung. Bisherige Versuche zeigten gemischte Ergebnisse bezüglich der Gefäßsegmentierung und Genauigkeit der gemessenen Werte.⁹⁸

Unterschiedliche Faktoren haben die Daten der 4D-Fluss-MRT beeinflusst und die Visualisierung des Flusses sowie die Quantifizierung der Flussparameter gestört. In einzelnen Fällen war die vollständige Eliminierung des Rauschens in den Phasenbildern und des Aliasing im Preprocessing nicht möglich; eine stärkere Filterung durch Velomap hätte zu einem Datenverlust geführt. Bei 13 Studienteilnehmern (18 %) ist die Bildqualität als eingeschränkt zu betrachten, was insbesondere die korrekte Positionierung der Aortenebenen erschwerte. Die Gabe von intravenösen Kontrastmitteln hätte das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und somit die Datenqualität erhöht, doch diese und frühere Studien der Arbeitsgruppe zeigten, dass auch in einer kontrastmittelfreien 4D-Fluss-MRT Daten in ausgezeichneter Qualität gewonnen werden können.^{24, 99}

Eine der größten Herausforderungen der 4D-Fluss-MRT bleibt die lange Messzeit von bis zu 20 Minuten abhängig von der Regelmäßigkeit des R-R-Intervalls in der EKG-Kurve und der Thoraxbewegungen, die den meist älteren, herzkranken Patienten häufig nicht zuzumuten ist. In dieser Studie wurden 3 Teilnehmer auf Grund unregelmäßiger Atmungsmuster ausgeschlossen, da eine Verzerrung der Flussdaten durch die verlängerte Akquisitionszeit nicht auszuschließen war. Zwar ließe sich die Messzeit durch Veränderungen der Scannerparameter verringern (z.B. durch Herabsetzen der Field of view), dies führt jedoch gleichzeitig zu einer Verringerung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und reduziert somit die Genauigkeit der Daten.³⁸ Erste Experimente wurden gestartet, Flussdaten in kürzeren Messzeiten ohne Datenverlust zu gewinnen. Besonders spannend ist dabei der Versuch von Allen et al. (2013), die dreidimensionale Struktur eines Gefäßes und den Fluss aus einer einzelnen Messung zu akquirieren.¹⁰⁰ Diese Pilotstudie zeigte prinzipiell die technische Machbarkeit, verzeichnete jedoch Schwankungen in der gewonnenen Datenmenge von durchschnittlich 35% und Probleme mit Aliasing. Neueste Forschungen untersuchen die Durchführung von beschleunigten Verfahren im Vergleich zu konventionellen Protokollen, u.a. wurden Compressed Sensing, parallele Bildgebungen, k-t-Beschleunigung, freie Atemtechniken ohne Navigator und Anpassungen der zeitlichen und räumlichen Auflösung als mögliche Beschleunigungsfaktoren erprobt. Dabei wurden bereits Reduktionen der Akquisitionszeit auf unter zwei Minuten (Bollache et al.) bis zu einem einzigen Atemzug (Dyvorne et al.) als technisch machbar erwiesen.¹⁰¹⁻¹⁰² Auf Grund der geringen Probandenzahlen und mangelnden Vergleichsstudien sind aktuell keine zuverlässigen Aussagen zur Reliabilität und Verwertbarkeit der 4D-Fluss-Daten bei beschleunigten Messverfahren zu machen.

4.8 Ausblick

4D-Fluss-MRT-Studien bei AS-Patienten erlauben pathophysiologische Zusammenhänge zwischen der AS, Hämodynamik in der Aorta ascendens und Aortopathien zu erforschen. Die Erkenntnisse dienen nicht nur dem verbesserten Verständnis der Erkrankung, sondern aus ihnen könnten potentiell neue Behandlungsperspektiven für die AS abgeleitet werden, z.B. neue Marker zur Risikostratifizierung, ein erweiterter Algorithmus zur Findung des optimalen Zeitpunkts für einen AKE durch eine verbesserte Nutzen-Risiken-Abwägung oder für Verlaufskontrollen nach erfolgtem AKE.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Unsere Pilotstudie unterstützt zum einen Hypothesen aus bisherigen Studien zu veränderten Blutflussmustern und -parametern in der Aorta ascendens bei AS, zum anderen gibt sie neue Einsichten in das Krankheitsbild und generiert weitere Hypothesen über die möglichen Langzeitfolgen auf den LV und die Aorta ascendens bei Progredienz der AS. Dazu zählen die beobachteten Abweichungen der hämodynamischen Parameter in bereits sehr frühen Stadien der AS, die spezifischen Unterschiede zwischen den Schweregraden und der Einfluss der Bikuspidalität. Zudem wurden erstmals in einer 4D-Fluss-MRT-Studie mögliche Verbindungen zwischen abnormen Flussveränderungen in der Aorta ascendens und LV-Remodeling bei AS untersucht und dabei eine Korrelation beobachtet. Die Erkenntnis stellt die Frage offen, ob spezifische hämodynamische Parameter in der Aorta ascendens möglicherweise Risikomarker für Umbauprozesse im Myokard des LV darstellen und somit für die Risikostratifizierung der AS einen Aussagewert haben könnten; diese Hypothese gilt es in Langzeitstudien zu überprüfen.

Anatomische und hämodynamische Messungen der 4D-Fluss-MRT zeigen eine hohe Korrelation zu Befunden der Echokardiographie und der klassischen kardialen MRT (2D PC MRI) und könnten diese zukünftig ergänzen oder alternativ durchgeführt werden.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Darüber hinaus erlaubt der großvolumige dreidimensionale und zeitlich aufgelöste Datensatz retrospektiv beliebige Analysen des Herzens und seiner zu- und abführenden Gefäße. Dieser entscheidende Vorteil könnte bei bestimmten Fragestellungen die 4D-Fluss-MRT sogar zur Mittel der Wahl werden lassen, z.B. bei komplexen Herzfehlern, die aktuell noch zeitintensive Vorplanungen und hohe fachliche Anforderungen an den Untersuchenden stellen zur Bestimmung der optimalen Messebenen und Aufnahmeparametern.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

Zum heutigen Zeitpunkt wird die 4D-Fluss-MRT primär zu Forschungszwecken angewandt. Die Studienergebnisse der unterschiedlichen Forschungsgruppen sind dabei oft nicht direkt vergleichbar bei fehlenden Standards für Scannerparameter, uneinheitlichen Definitionen für pathologische Grenzwerte und unterschiedlichen Methoden in der Gewinnung und Verarbeitung

der 4D-Fluss-Daten. Die Entwicklung von benutzer- und patientenfreundlicheren, automatisierten Analyseprogramme würden den Einzug der Technik in den klinischen Alltag zu erleichtern.

4.9 Fazit

Die Studie ist mit 74 Teilnehmern eine der größten durchgeführten 4D-Fluss-MRT-Studien und bis dato die größte zum Thema 4D-Fluss-MRT bei AS-Patienten. Sie brachte neue Einsichten zur Hämodynamik in der Aorta ascendens bei AS. Die Analysen bestätigen die Hypothese, dass der aortale Blutfluss bei AS im Vergleich zu Gesunden abweicht: Es kommt zu stärkeren Helix- und Vortex-Formationen, der Fluss ist exzentrischer und die WSS verteilen sich asymmetrischer. Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit dem AS-Schweregrad, insbesondere der KÖF, und werden durch eine Bikuspidalität begünstigt. Patienten mit LV-Remodeling wiesen vermehrt abnormale Flussparameter auf als Patienten ohne. Besonders das Normalized flow displacement war signifikant höher, was deshalb als ungünstige Flussveränderung und möglicher Indikator für linksventrikuläre Belastung gesehen werden kann. Ein Zusammenhang zwischen dem LV-Remodeling und der WSS-Verteilung konnte nicht beobachtet werden, was darauf deutet, dass diese Veränderungen im poststenotischen Fluss bereits in frühen Stadien der AS entstehen. Diese neuen Erkenntnisse tragen zum Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung bei und könnten dabei helfen, die klinische Einschätzung der AS in der Zukunft zu verbessern. Die Studie zeigte, dass die 4D-Fluss-MRT zusätzliche Informationen zur AS liefert, die potentiell diagnostisch und therapeutisch relevant sind. Technische Herausforderungen in der Datengewinnung und Analyse sind noch zu bewältigen, bevor eine erfolgreiche Integration in der Praxis möglich ist. Der klinische Nutzen der 4D-Fluss-MRT bei AS bleibt zu diesem Zeitpunkt offen. Die Forschungen und technischen Fortschritte der letzten Jahre lassen darauf hoffen, dass diese innovative Bildgebungstechnik zukünftig für vielfältige kardiologische Fragestellungen – nicht nur zur Risikostratifizierung der AS – eine wertvolle Unterstützung im klinischen Alltag darstellen wird.

Literaturverzeichnis

1. Faggiano, P.; Antonini-Canterin, F.; Baldessin, F.; Lorusso, R.; D'Aloia, A.; Cas, L. D., Epidemiology and Cardiovascular Risk Factors of Aortic Stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* **2006**, *4*, 27.
2. Bonow, R. O.; Leon, M. B.; Doshi, D.; Moat, N., Management Strategies and Future Challenges for Aortic Valve Disease. *Lancet* **2016**, *387*, 1312-23.
3. Iung, B., A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* **2003**, *24*, 1231-1243.
4. Carabello, B. A., Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res* **2013**, *113*, 179-85.
5. Towler, D. A., Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res* **2013**, *113*, 198-208.
6. Otto, C. M., Calcification of Bicuspid Aortic Valves. *Heart* **2002**, *88*, 321-2.
7. Fedak, P. W.; Verma, S.; David, T. E.; Leask, R. L.; Weisel, R. D.; Butany, J., Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation* **2002**, *106*, 900-4.
8. Horstkotte, D.; Loogen, F., The Natural History of Aortic Valve Stenosis. *Eur Heart J* **1988**, *9 Suppl E*, 57-64.
9. Wallby, L.; Steffensen, T.; Jonasson, L.; Broqvist, M., Inflammatory Characteristics of Stenotic Aortic Valves: A Comparison between Rheumatic and Nonrheumatic Aortic Stenosis. *Cardiol Res Pract* **2013**, *2013*, 895215.
10. Czarny, M. J.; Resar, J. R., Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* **2014**, *8*, 15-24.
11. Perloff, J. K.; Marelli, A. J., *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease*, 6th ed.; W.B. Saunders: Philadelphia, 2012, p 576.
12. Driscoll, D. J.; Michels, V. V.; Gersony, W. M.; Hayes, C. J.; Keane, J. F.; Kidd, L.; Pieroni, D. R.; Rings, L. J.; Wolfe, R. R.; Weidman, W. H., Occurrence Risk for Congenital Heart Defects in Relatives of Patients with Aortic Stenosis, Pulmonary Stenosis, or Ventricular Septal Defect. *Circulation* **1993**, *87*, 1114-20.
13. Siu, S. C.; Silversides, C. K., Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* **2010**, *55*, 2789-800.
14. Grossman, W.; Jones, D.; McLaurin, L. P., Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. *J Clin Invest* **1975**, *56*, 56-64.
15. Elmariah, S., Patterns of Left Ventricular Remodeling in Aortic Stenosis: Therapeutic Implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **2015**, *17*, 391.
16. Dweck, M. R.; Joshi, S.; Murigu, T.; Gulati, A.; Alpendurada, F.; Jabbour, A.; Maceira, A.; Roussin, I.; Northridge, D. B.; Kilner, P. J.; Cook, S. A.; Boon, N. A.; Pepper, J.; Mohiaddin, R. H.; Newby, D. E.; Pennell, D. J.; Prasad, S. K., Left Ventricular Remodeling and Hypertrophy in Patients with Aortic Stenosis: Insights from Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* **2012**, *14*, 50.
17. Artham, S. M.; Lavie, C. J.; Milani, R. V.; Patel, D. A.; Verma, A.; Ventura, H. O., Clinical Impact of Left Ventricular Hypertrophy and Implications for Regression. *Progress in cardiovascular diseases* **2009**, *52*, 153-67.
18. Lindman, B. R.; Bonow, R. O.; Otto, C. M., Current Management of Calcific Aortic Stenosis. *Circ Res* **2013**, *113*, 223-37.
19. Christen, T.; Lerch, R.; Trindade, P. T., Die Aortenklappenstenose Beim Erwachsenen. *Schweiz Med Forum* **2006**, 626-632.

20. Daniel, W. G.; Baumgartner, H.; Gohlke-Barwolf, C.; Hanrath, P.; Horstkotte, D.; Koch, K. C.; Mügge, A.; Schäfers, H. J.; Flachskampf, F. A., Klappenvitien Im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* **2006**, *95*, 620-641.
21. Hamm, C. W.; Albrecht, A.; Bonzel, T.; Kelm, M.; Lange, H.; Schächinger, V.; Terres, W.; Voelker, W., Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* **2008**, *97*, 475-512.
22. Daniel, W. G.; Baumgartner, H.; Gohlke-Bärwolf, C.; Hanrath, P.; Horstkotte, D.; Koch, K. C.; Mügge, A.; Schäfers, H. J.; Flachskampf, F. A., 2017 Esc/Eacts Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* **2017**, *38*, 2739-2791.
23. Flachskampf, F. A., *Kursbuch Echokardiografie*, 6 ed.; Thieme, 2017, p 324.
24. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F.; Trauzeddel, R. F.; Barker, A. J.; Gruettner, H.; Markl, M.; Schulz-Menger, J., Blood Flow Characteristics in the Ascending Aorta after Aortic Valve Replacement--a Pilot Study Using 4d-Flow Mri. *International journal of cardiology* **2014**, *170*, 426-33.
25. Vahanian, A.; Alfieri, O.; Andreotti, F.; Antunes, M. J.; Baron-Esquivias, G.; Baumgartner, H.; Borger, M. A.; Carrel, T. P.; De Bonis, M.; Evangelista, A.; Falk, V.; Lung, B.; Lancellotti, P.; Pierard, L.; Price, S.; Schafers, H. J.; Schuler, G.; Stepinska, J.; Swedberg, K.; Takkenberg, J.; Von Oppell, U. O.; Windecker, S.; Zamorano, J. L.; Zembala, M., E. S. C. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (Esc) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Eacts). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **2012**, *42*, S1-44.
26. Ridgway, J. P., Cardiovascular Magnetic Resonance Physics for Clinicians: Part I. *J Cardiovasc Magn Reson* **2010**, *12*, 71.
27. Tseng, W. Y.; Su, M. Y.; Tseng, Y. H., Introduction to Cardiovascular Magnetic Resonance: Technical Principles and Clinical Applications. *Acta Cardiologica Sinica* **2016**, *32*, 129-44.
28. Reiser, M.; Kuhn, F. P.; Debus, J., *Duale Reihe Radiologie*, 3rd ed.; Thieme Verlag, 2011.
29. Imhoff, A. B., *Magnetresonanztomographie*; Steinkopff Verlag: Darmstadt, 2001.
30. Pelc, N. J.; Herfkens, R. J.; Shimakawa, A.; Enzmann, D. R., Phase Contrast Cine Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Q* **1991**, *7*, 229-54.
31. Lotz, J.; Meier, C.; Leppert, A.; Galanski, M., Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast Mr Imaging: Basic Facts and Implementation. *Radiographics* **2002**, *22*, 651-71.
32. Hombach, V.; Grebe, O.; Botnar, R. M., *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik - Klinische Anwendung*; Schattauer: Stuttgart, 2005.
33. Freyschmidt, J.; Aichinger, H.; Balzer, J. O., *Handbuch Diagnostische Radiologie: Kardiovaskuläres System*; Springer: Berlin, 2007.
34. Markl, M.; Frydrychowicz, A.; Kozerke, S.; Hope, M.; Wieben, O., 4d Flow Mri. *J Magn Reson Imaging* **2012**, *36*, 1015-36.
35. Stankovic, Z.; Allen, B. D.; Garcia, J.; Jarvis, K. B.; Markl, M., 4d Flow Imaging with Mri. *Cardiovasc Diagn Ther* **2014**, *4*, 173-92.
36. Dyverfeldt, P.; Bissell, M.; Barker, A. J.; Bolger, A. F.; Carlhall, C. J.; Ebberts, T.; Francios, C. J.; Frydrychowicz, A.; Geiger, J.; Giese, D.; Hope, M. D.; Kilner, P. J.; Kozerke, S.; Myerson, S.; Neubauer, S.; Wieben, O.; Markl, M., 4d Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Consensus Statement. *J Cardiovasc Magn Reson* **2015**, *17*, 72.

37. Pibarot, P.; Dumesnil, J. G., Improving Assessment of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2012**, *60*, 169-80.
38. Barker, A. J.; van Ooij, P.; Bandi, K.; Garcia, J.; Albaghdadi, M.; McCarthy, P.; Bonow, R. O.; Carr, J.; Collins, J.; Malaisrie, S. C.; Markl, M., Viscous Energy Loss in the Presence of Abnormal Aortic Flow. *Magnetic resonance in medicine* **2014**, *72*, 620-8.
39. Markl, M.; Kilner, P. J.; Ebberts, T., Comprehensive 4d Velocity Mapping of the Heart and Great Vessels by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* **2011**, *13*, 7.
40. Dill, T., Contraindications to Magnetic Resonance Imaging: Non-Invasive Imaging. *Heart* **2008**, *94*, 943-8.
41. Mosteller, R. D., Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med* **1987**, *317*, 1098.
42. Friedrich, M. G.; Schulz-Menger, J.; Poetsch, T.; Pilz, B.; Uhlich, F.; Dietz, R., Quantification of Valvular Aortic Stenosis by Magnetic Resonance Imaging. *American heart journal* **2002**, *144*, 329-34.
43. Grizzard, J. D.; Judd, R. M.; Kim, R. J., *Cardiovascular Mri in Practice*; Springer: London, 2008.
44. Markl, M.; Harloff, A.; Bley, T. A.; Zaitsev, M.; Jung, B.; Weigang, E.; Langer, M.; Hennig, J.; Frydrychowicz, A., Time-Resolved 3d Mr Velocity Mapping at 3t: Improved Navigator-Gated Assessment of Vascular Anatomy and Blood Flow. *J Magn Reson Imaging* **2007**, *25*, 824-31.
45. Bauer, S.; Markl, M.; Foll, D.; Russe, M.; Stankovic, Z.; Jung, B., K-T Grappa Accelerated Phase Contrast Mri: Improved Assessment of Blood Flow and 3-Directional Myocardial Motion During Breath-Hold. *J Magn Reson Imaging* **2013**, *38*, 1054-62.
46. Stalder, A. F.; Russe, M. F.; Frydrychowicz, A.; Bock, J.; Hennig, J.; Markl, M., Quantitative 2d and 3d Phase Contrast Mri: Optimized Analysis of Blood Flow and Vessel Wall Parameters. *Magnetic resonance in medicine* **2008**, *60*, 1218-31.
47. Walker, P. G.; Cranney, G. B.; Scheidegger, M. B.; Waseleski, G.; Pohost, G. M.; Yoganathan, A. P., Semiautomated Method for Noise Reduction and Background Phase Error Correction in Mr Phase Velocity Data. *J Magn Reson Imaging* **1993**, *3*, 521-30.
48. Bock, J.; Kreher, B.; J., H.; Markl, M., Optimized Pre-Processing of Time-Resolved 2d and 3d Phase Contrast Mri Data. *Proc Int Soc Magn Reson Med* **2007**, 3138.
49. Lorenz, R.; Bock, J.; Snyder, J.; Korvink, J. G.; Jung, B. A.; Markl, M., Influence of Eddy Current, Maxwell and Gradient Field Corrections on 3d Flow Visualization of 3d Cine Pc-Mri Data. *Magnetic resonance in medicine* **2014**, *72*, 33-40.
50. Bernstein, M. A.; Zhou, X. J.; Polzin, J. A.; King, K. F.; Ganin, A.; Pelc, N. J.; Glover, G. H., Concomitant Gradient Terms in Phase Contrast Mr: Analysis and Correction. *Magnetic resonance in medicine* **1998**, *39*, 300-8.
51. Burk, J.; Blanke, P.; Stankovic, Z.; Barker, A.; Russe, M.; Geiger, J.; Frydrychowicz, A.; Langer, M.; Markl, M., Evaluation of 3d Blood Flow Patterns and Wall Shear Stress in the Normal and Dilated Thoracic Aorta Using Flow-Sensitive 4d Cmr. *J Cardiovasc Magn Reson* **2012**, *14*, 84.
52. Hope, M. D.; Hope, T. A.; Crook, S. E.; Ordovas, K. G.; Urbania, T. H.; Alley, M. T.; Higgins, C. B., 4d Flow Cmr in Assessment of Valve-Related Ascending Aortic Disease. *JACC. Cardiovascular imaging* **2011**, *4*, 781-7.
53. Sigovan, M.; Dyverfeldt, P.; Wrenn, J.; Tseng, E. E.; Saloner, D.; Hope, M. D., Extended 3d Approach for Quantification of Abnormal Ascending Aortic Flow. *Magnetic resonance imaging* **2015**, *33*, 695-700.
54. Meierhofer, C.; Schneider, E. P.; Lyko, C.; Hutter, A.; Martinoff, S.; Markl, M.; Hager, A.; Hess, J.; Stern, H.; Fratz, S., Wall Shear Stress and Flow Patterns in the Ascending

- Aorta in Patients with Bicuspid Aortic Valves Differ Significantly from Tricuspid Aortic Valves: A Prospective Study. *European heart journal cardiovascular Imaging* **2013**, *14*, 797-804.
55. Valbuena-Lopez, S.; Hinojar, R.; Puntmann, V. O., Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. *Revista espanola de cardiologia* **2016**, *69*, 202-10.
 56. Dodge, H. T.; Sandler, H.; Ballew, D. W.; Lord, J. D., Jr., The Use of Biplane Angiocardigraphy for the Measurement of Left Ventricular Volume in Man. *American heart journal* **1960**, *60*, 762-76.
 57. Maceira, A. M.; Prasad, S. K.; Khan, M.; Pennell, D. J., Normalized Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Steady State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* **2006**, *8*, 417-26.
 58. Haimerl, J.; Freitag-Krikovic, A.; Rauch, A.; Sauer, E., Quantification of Aortic Valve Area and Left Ventricular Muscle Mass in Healthy Subjects and Patients with Symptomatic Aortic Valve Stenosis by Mri. *Zeitschrift fur Kardiologie* **2005**, *94*, 173-81.
 59. Collins, J. A.; Munoz, J. V.; Patel, T. R.; Loukas, M.; Tubbs, R. S., The Anatomy of the Aging Aorta. *Clinical anatomy* **2014**, *27*, 463-6.
 60. Verma, S.; Siu, S. C., Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* **2014**, *370*, 1920-9.
 61. Wilton, E.; Jahangiri, M., Post-Stenotic Aortic Dilatation. *Journal of cardiothoracic surgery* **2006**, *1*, 7.
 62. Liu, X.; Sun, A.; Fan, Y.; Deng, X., Physiological Significance of Helical Flow in the Arterial System and Its Potential Clinical Applications. *Annals of biomedical engineering* **2015**, *43*, 3-15.
 63. Frazin, L. J.; Vonesh, M. J.; Chandran, K. B.; Shipkowitz, T.; Yaacoub, A. S.; McPherson, D. D., Confirmation and Initial Documentation of Thoracic and Abdominal Aortic Helical Flow. An Ultrasound Study. *ASAIO journal* **1996**, *42*, 951-6.
 64. Mahadevia, R.; Barker, A. J.; Schnell, S.; Entezari, P.; Kansal, P.; Fedak, P. W.; Malaisrie, S. C.; McCarthy, P.; Collins, J.; Carr, J.; Markl, M., Bicuspid Aortic Cusp Fusion Morphology Alters Aortic Three-Dimensional Outflow Patterns, Wall Shear Stress, and Expression of Aortopathy. *Circulation* **2014**, *129*, 673-82.
 65. Bissell, M. M.; Hess, A. T.; Biasioli, L.; Glaze, S. J.; Loudon, M.; Pitcher, A.; Davis, A.; Prendergast, B.; Markl, M.; Barker, A. J.; Neubauer, S.; Myerson, S. G., Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease: Flow Pattern Is a Major Contributor and Differs with Valve Fusion Type. *Circ Cardiovasc Imaging* **2013**, *6*, 499-507.
 66. Burris, N. S.; Sigovan, M.; Knauer, H. A.; Tseng, E. E.; Saloner, D.; Hope, M. D., Systolic Flow Displacement Correlates with Future Ascending Aortic Growth in Patients with Bicuspid Aortic Valves Undergoing Magnetic Resonance Surveillance. *Invest Radiol* **2014**, *49*, 635-9.
 67. Dolan, J. M.; Kolega, J.; Meng, H., High Wall Shear Stress and Spatial Gradients in Vascular Pathology: A Review. *Annals of biomedical engineering* **2013**, *41*, 1411-27.
 68. Fisher, A. B.; Chien, S.; Barakat, A. I.; Nerem, R. M., Endothelial Cellular Response to Altered Shear Stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2001**, *281*, L529-33.
 69. Kamiya, A.; Togawa, T., Adaptive Regulation of Wall Shear Stress to Flow Change in the Canine Carotid Artery. *Am J Physiol* **1980**, *239*, H14-21.
 70. Malek, A. M.; Alper, S. L.; Izumo, S., Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA* **1999**, *282*, 2035-42.
 71. Hope, M. D.; Dyverfeldt, P.; Acevedo-Bolton, G.; Wrenn, J.; Foster, E.; Tseng, E.; Saloner, D., Post-Stenotic Dilatation: Evaluation of Ascending Aortic Dilatation with 4d Flow Mr Imaging. *International journal of cardiology* **2012**, *156*, e40-2.

72. Villa, E.; Troise, G.; Cirillo, M.; Brunelli, F.; Tomba, M. D.; Mhagna, Z.; Tasca, G.; Quaini, E., Factors Affecting Left Ventricular Remodeling after Valve Replacement for Aortic Stenosis. An Overview. *Cardiovasc Ultrasound* **2006**, *4*, 25.
73. Azevedo, P. S.; Polegato, B. F.; Minicucci, M. F.; Paiva, S. A.; Zornoff, L. A., Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* **2016**, *106*, 62-9.
74. Yared, K.; Hung, J., *Heart Failure*, 2 ed.; CRC Press - Taylor & Francis Group, 2013.
75. Geiger, J.; Rahsepar, A. A.; Suwa, K.; Powell, A.; Ghasemiesfe, A.; Barker, A. J.; Collins, J. D.; Carr, J. C.; Markl, M., 4d Flow Mri, Cardiac Function, and T1 -Mapping: Association of Valve-Mediated Changes in Aortic Hemodynamics with Left Ventricular Remodeling. *J Magn Reson Imaging* **2018**, *48*, 121-131.
76. Lorenz, R.; Bock, J.; Barker, A. J.; von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F.; Wallis, W.; Korvink, J. G.; Bissell, M. M.; Schulz-Menger, J.; Markl, M., 4d Flow Magnetic Resonance Imaging in Bicuspid Aortic Valve Disease Demonstrates Altered Distribution of Aortic Blood Flow Helicity. *Magnetic resonance in medicine* **2014**, *71*, 1542-53.
77. Barker, A. J.; Markl, M.; Burk, J.; Lorenz, R.; Bock, J.; Bauer, S.; Schulz-Menger, J.; von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Bicuspid Aortic Valve Is Associated with Altered Wall Shear Stress in the Ascending Aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* **2012**, *5*, 457-66.
78. Sievers, H. H.; Schmidtke, C., A Classification System for the Bicuspid Aortic Valve from 304 Surgical Specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2007**, *133*, 1226-33.
79. Rodríguez-Palomares, J. F.; Dux-Santoy, L.; Guala, A.; Kale, R.; Maldonado, G.; Teixidó-Turà, G.; Galian, L.; Huguet, M.; Valente, F.; Gutiérrez, L.; González-Alujas, T.; Johnson, K. M.; Wieben, O.; García-Dorado, D.; & Evangelista, A., Aortic Flow Patterns and Wall Shear Stress Maps by 4d-Flow Cardiovascular Magnetic Resonance in the Assessment of Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Cardiovasc Magn Reson* **2018**, *20*, 28.
80. van Ooij, P.; Markl, M.; Collins, J. D.; Carr, J. C.; Rigsby, C.; Bonow, R. O.; Malaisrie, S. C.; McCarthy, P. M.; Fedak, P. W. M.; Barker, A. J., Aortic Valve Stenosis Alters Expression of Regional Aortic Wall Shear Stress: New Insights from a 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Study of 571 Subjects. *J Am Heart Assoc* **2017**, *6*.
81. Raghav, V.; Barker, A. J.; Mangiameli, D.; Mirabella, L.; Markl, M.; Yoganathan, A. P., Valve Mediated Hemodynamics and Their Association with Distal Ascending Aortic Diameter in Bicuspid Aortic Valve Subjects. *J Magn Reson Imaging* **2018**, *47*, 246-254.
82. Ross, J., Jr.; Braunwald, E., Aortic Stenosis. *Circulation* **1968**, *38*, 61-7.
83. Kapadia, S. R.; Leon, M. B.; Makkar, R. R.; Tuzcu, E. M.; Svensson, L. G.; Kodali, S.; Webb, J. G.; Mack, M. J.; Douglas, P. S.; Thourani, V. H.; Babaliaros, V. C.; Herrmann, H. C.; Szeto, W. Y.; Pichard, A. D.; Williams, M. R.; Fontana, G. P.; Miller, D. C.; Anderson, W. N.; Akin, J. J.; Davidson, M. J.; Smith, C. R., 5-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared with Standard Treatment for Patients with Inoperable Aortic Stenosis (Partner 1): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* **2015**, *385*, 2485-91.
84. Vahanian, A.; Otto, C. M., Risk Stratification of Patients with Aortic Stenosis. *Eur Heart J* **2010**, *31*, 416-23.
85. Pedrazzini, G. B.; Masson, S.; Latini, R.; Klersy, C.; Rossi, M. G.; Pasotti, E.; Faletta, F. F.; Siclari, F.; Minervini, F.; Moccetti, T.; Auricchio, A., Comparison of Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels Versus Logistic Euroscore in Predicting in-Hospital and Late Postoperative Mortality in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Symptomatic Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* **2008**, *102*, 749-54.
86. Bergler-Klein, J.; Klaar, U.; Heger, M.; Rosenhek, R.; Mundigler, G.; Gabriel, H.; Binder, T.; Pacher, R.; Maurer, G.; Baumgartner, H., Natriuretic Peptides Predict

- Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* **2004**, *109*, 2302-8.
87. Tribouilloy, C.; Levy, F.; Rusinaru, D.; Gueret, P.; Petit-Eisenmann, H.; Baleynaud, S.; Jobic, Y.; Adams, C.; Lelong, B.; Pasquet, A.; Chauvel, C.; Metz, D.; Quere, J. P.; Monin, J. L., Outcome after Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* **2009**, *53*, 1865-73.
 88. Bauer, F.; Mghaieth, F.; Dervaux, N.; Donal, E.; Derumeaux, G.; Cribier, A.; Bessou, J. P., Preoperative Tissue Doppler Imaging Differentiates Beneficial from Detrimental Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Surgical Aortic Stenosis. A Postoperative Morbidity Study. *Heart* **2008**, *94*, 1440-5.
 89. Lancellotti, P.; Donal, E.; Magne, J.; Moonen, M.; O'Connor, K.; Daubert, J. C.; Pierard, L. A., Risk Stratification in Asymptomatic Moderate to Severe Aortic Stenosis: The Importance of the Valvular, Arterial and Ventricular Interplay. *Heart* **2010**, *96*, 1364-71.
 90. Allen, B. D.; Barker, A. J.; Carr, J. C.; Silverberg, R. A.; Markl, M., Time-Resolved Three-Dimensional Phase Contrast Mri Evaluation of Bicuspid Aortic Valve and Coarctation of the Aorta. *European heart journal cardiovascular Imaging* **2013**, *14*, 399.
 91. Messika-Zeitoun, D.; Aubry, M. C.; Detaint, D.; Bielik, L. F.; Peyser, P. A.; Sheedy, P. F.; Turner, S. T.; Breen, J. F.; Scott, C.; Tajik, A. J.; Enriquez-Sarano, M.; Evaluation and Clinical Implications of Aortic Valve Calcification Measured by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* **2004**, *110*, 356-62.
 92. Katayama, M.; Chaliki, H. P., Diagnosis and Management of Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *World J Cardiol* **2016**, *8*, 192-200.
 93. Neubauer, S.; Bull, S., Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC. Cardiovascular imaging* **2016**.
 94. Azevedo, C. F.; Nigri, M.; Higuchi, M. L.; Pomerantzeff, P. M.; Spina, G. S.; Sampaio, R. O.; Tarasoutchi, F.; Grinberg, M.; Rochitte, C. E., Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* **2010**, *56*, 278-87.
 95. Dweck, M. R.; Joshi, S.; Murigu, T.; Alpendurada, F.; Jabbour, A.; Melina, G.; Banya, W.; Gulati, A.; Roussin, I.; Raza, S.; Prasad, N. A.; Wage, R.; Quarto, C.; Angeloni, E.; Refice, S.; Sheppard, M.; Cook, S. A.; Kilner, P. J.; Pennell, D. J.; Newby, D. E.; Mohiaddin, R. H.; Pepper, J.; Prasad, S. K., Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients with Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardio* **2011**, *58*, 1271-9.
 96. Hachicha, Z.; Dumesnil, J. G.; Pibarot, P., Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2009**, *54*, 1003-11.
 97. Katayama, M.; Najib, M. Q.; Marella, P. C.; Temkit, M. H.; Belohlavek, M.; Chaliki, H. P., Does Valvuloarterial Impedance Impact Prognosis after Surgery for Severe Aortic Stenosis in the Elderly? *Open Heart* **2015**, *2*, e000241.
 98. Binter, C.; Gulan, U.; Holzner, M.; Kozerke, S., On the Accuracy of Viscous and Turbulent Loss Quantification in Stenotic Aortic Flow Using Phase-Contrast Mri. *Magnetic resonance in medicine* **2016**, *76*, 191-6.
 99. Bock, J.; Frydrychowicz, A.; Stalder, A. F.; Bley, T. A.; Burkhardt, H.; Hennig, J.; Markl, M., 4d Phase Contrast Mri at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on Snr, Pc-Mra, and Blood Flow Visualization. *Magnetic resonance in medicine* **2010**, *63*, 330-8.
 100. Allen, B. D.; Barker, A. J.; Parekh, K.; Sommerville, L. C.; Schnell, S.; Jarvis, K. B.; Carr, M.; Carr, J.; Collins, J.; Markl, M., Incorporating Time-Resolved Three-

- Dimensional Phase Contrast (4d Flow) Mri in Clinical Workflow: Initial Experiences at a Large Tertiary Care Medical Center. *16th Annual SCMR Scientific Sessions* 2013, p 32.
101. Bollache, E.; Barker, A. J.; Dolan, R. S.; Carr, J. C.; van Ooij, P.; Ahmadian, R.; Powell, A.; Collins, J. D.; Geiger, J.; Markl, M., K-T Accelerated Aortic 4d Flow Mri in under Two Minutes: Feasibility and Impact of Resolution, K-Space Sampling Patterns, and Respiratory Navigator Gating on Hemodynamic Measurements. *Magnetic resonance in medicine* **2018**, *79*, 195-207.
 102. Dyvorne, H.; Knight-Greenfield, A.; Jajamovich, G.; Besa, C.; Cui, Y.; Stalder, A.; Markl, M.; Taouli, B., Abdominal 4d Flow Mr Imaging in a Breath Hold: Combination of Spiral Sampling and Dynamic Compressed Sensing for Highly Accelerated Acquisition. *Radiology* **2015**, *275*, 245-54.
 103. Semaan, E.; Markl, M.; Malaisrie, S. C.; Barker, A.; Allen, B.; McCarthy, P.; Carr, J. C.; Collins, J. D., Haemodynamic Outcome at Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Following Valve-Sparing Aortic Root Replacement with Tricuspid and Bicuspid Valve Morphology. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **2014**, *45*, 818-25.
 104. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Advanced Assessment of Aortic Stenosis Reflecting the Complex Interplay of Valve, Ventricle, Vessel, and Flow. *Circ Cardiovasc Imaging* **2017**, *10*.
 105. van Wijk, W. H. S.; Breur, J.; Westenberg, J. J. M.; Driessen, M. M. P.; Meijboom, F. J.; Driesen, B.; de Baat, E. C.; Doevendans, P.; Leiner, T.; Grotenhuis, H. B., Validation of Aortic Valve 4d Flow Analysis and Myocardial Deformation by Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients after the Arterial Switch Operation. *J Cardiovasc Magn Reson* **2019**, *21*, 20.
 106. Gabbour, M.; Schnell, S.; Jarvis, K.; Robinson, J. D.; Markl, M.; Rigsby, C. K., 4-D Flow Magnetic Resonance Imaging: Blood Flow Quantification Compared to 2-D Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging and Doppler Echocardiography. *Pediatr Radiol* **2015**, *45*, 804-13.
 107. Cheng, J. Y.; Hanneman, K.; Zhang, T.; Alley, M. T.; Lai, P.; Tamir, J. I.; Uecker, M.; Pauly, J. M.; Lustig, M.; Vasanawala, S. S., Comprehensive Motion-Compensated Highly Accelerated 4d Flow Mri with Ferumoxytol Enhancement for Pediatric Congenital Heart Disease. *J Magn Reson Imaging* **2016**, *43*, 1355-68.
 108. Garcia, J.; Barker, A. J.; Markl, M., The Role of Imaging of Flow Patterns by 4d Flow Mri in Aortic Stenosis. *JACC. Cardiovascular imaging* **2019**, *12*, 252-266.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Achudhan Karunaharamoorthy, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss der Aortenklappenstenose auf die Hämodynamik in der Aorta ascendens und deren Wechselspiel mit myokardialen Veränderungen“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den Uniform Requirements for Manuscripts (URM) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM 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

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Achudhan Karunaharamoorthy hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F.; Karunaharamoorthy A.; Trauzeddel R. F.; Barker, A. J.; Blaszczyk, E.; Markl, M.; Schulz-Menger, J., Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association with Left Ventricular Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging* **2016**, 9.

Beitrag im Einzelnen:

Literaturrecherche, Patientenrekrutierung, Datenerhebung und -verwaltung, Erstellung der Datenbank, Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten, Mitwirkung an der Interpretation der Ergebnisse, Teilhabe an der Verfassung des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F.; Karunaharamoorthy A.; Trauzeddel R. F.; Barker, A. J.; Blaszczyk, E.; Markl, M.; Schulz-Menger, J., Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association with Left Ventricular Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging* **2016**, 9.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich beim Team der AG Kardiale MRT im Experimental and Clinical Research Center in Berlin-Buch für die klasse Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung, insbesondere den Studienschwestern Elke und Annette, MTAs Kerstin, Denise und Evelyn und Mitdotorandin Luisa.

Lieber Felix, danke, dass du mich für die 4D-Fluss-MRT begeistert und mich eingearbeitet hast und mir durchweg im Studium und während der Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standst. Liebe Edyta, für deinen unermüdlichen Einsatz bei den MRT-Untersuchungen, Auswertungen der Bilder und geduldigen Erklärungen bin ich dir von ganzem Herzen dankbar.

Ein ganz großer Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff und Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger. Lieber Florian und liebe Jeanette, vom ersten Kennenlerngespräch bis zum letzten Satz der Dissertation wart ihr immer für mich da. Ihr habt mich gefordert und gefördert, dazu angeleitet neue Fragen zu stellen und die eigene Arbeit stets kritisch zu betrachten. Mit eurer Hilfe habe ich eine Dissertation verfasst, auf die ich stolz sein kann. Die herausfordernde, anstrengende, aber auch wundervolle Doktorandenzeit mit euch werde ich in guter Erinnerung behalten.

Nicht zuletzt gebührt meine Wertschätzung allen Patienten und gesunden Probanden, die mir ihre wertvolle Zeit und das Vertrauen schenkten. Durch ihre Teilnahme leisteten sie einen Beitrag dazu, die Aortenklappenstenose in Zukunft besser zu verstehen und behandeln.