Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler - Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

und

dem Institut für kardiovaskuläre Computer-assistierte Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Computergestützte Analyse und Modellierung von Belastungsuntersuchungen mittels bildgebender Verfahren bei Patienten mit Aortenisthmusstenose

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kilian Runte

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden bereits veröffentlicht in:

Runte K, Brosien K, Schubert C, Nordmeyer J, Kramer P, Schubert S, Berger F, Hennemuth A, Kuehne T, Kelm M, Goubergrits L. Image-Based Computational Model Predicts Dobutamine-Induced Hemodynamic Changes in Patients With Aortic Coarctation. Circ Cardiovasc Imaging. 2021 Feb;14(2):e011523.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **5**

Kurzzusammenfassung **6**

Abstract **8**

Manteltext **9**

Einleitung **9**
1.1 Belastungsuntersuchungen in der kardiologischen Diagnostik 9
1.2 Belastungsuntersuchungen bei Aortenisthmusstenose 9
1.3 Computergestützte Diagnostik bei Aortenisthmusstenose 11
1.4 Zielsetzung 11

Methoden **12**
2.1 Entwicklung eines Belastungsmodells für Aortenisthmusstenose 12
2.1.1 Teilmodell I 12
2.1.2 Teilmodell II 13
2.1.3 Teilmodell III 14
2.2 Überprüfung des Belastungsmodells 15
2.2.1 Studienkohorte 15
2.2.2 MRT-Untersuchung 16
2.2.3 Herzkatheteruntersuchung 17
2.3 Statistische Analyse 18

Ergebnisse **19**
3.1 Kohorteneigenschaften 19
3.2 Hämodynamische Reaktion auf Dobutamin-induzierten Stress 19
3.3 Optimierung des Belastungsmodells 20
3.3.1 Adaptation von Teilmodell I 20
3.3.2 Adaptation von Teilmodell III 21
3.4 Übereinstimmung von Belastungsuntersuchung und Modell 21

Diskussion **23**
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 23
4.2 Klinische Anwendung des Belastungsmodells 24
4.3 Ausblick: Nichtinvasive, individualisierte Therapieplanung 25
4.4 Limitationen 26
4.5 Schlussfolgerungen 26

Literaturverzeichnis **27**

Eidesstattliche Versicherung **33**

Anteilserklärung **34**

Auszug aus der Journal Summary List **36**

Ausgewählte Publikation **37**

Lebenslauf **56**

Publikationsliste **58**

Danksagung **59**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung (englische Bezeichnung)
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
bpm	Schläge pro Minute (beats per minute)
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
CFD	numerische Strömungssimulation (computational fluid dynamics)
CoA	Aortenisthmusstenose (aortic coarctation)
DoS	Stenosegrad (degree of stenosis)
dP	Druckgradient (pressure gradient)
HR	Herzfrequenz (heart rate)
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output)
MRT	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance imaging)
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic curve)
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
ST	systolische Zeit (systolic time)
Q	Flussrate (flow rate)
Q_{AV}	mittlere Flussrate (average flow rate)
Q_{PS}	systolische Spitzenflussrate (peak systolic flow rate)
VENC	geschwindigkeitskodiert (velocity encoded)

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Belastungsuntersuchungen können in der klinischen Diagnostik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden, um unter Ruhebedingungen nicht vorhandene Symptome und pathologische Veränderungen zu demaskieren. Bei Patienten mit einer Aortenisthmusstenose können pharmakologische Belastungsuntersuchungen genutzt werden, um die hämodynamische Relevanz des Vitiums besser einzuschätzen. Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines numerischen Modells zur Voraussage von Druckgradienten unter Belastung bei Patienten mit Aortenisthmusstenose sowie die Überprüfung der Ergebnisse anhand von Herzkathetermessungen.

Methoden: Das Belastungsmodell wurde basierend auf Literaturdaten zu hämodynamischen Veränderungen unter Dobutamin-induziertem Stress sowie der computergestützten Berechnung von Druckkarten aus magnetresonanztomographischen Flussmessungen bei 21 Patienten mit Aortenisthmusstenose entwickelt. Als Eingabeparameter wurden die Herzfrequenz, das Schlagvolumen, der Stenosegrad sowie der Druckgradient in Ruhe herangezogen, um die Veränderung des Druckgradienten durch Dobutamin-induzierten Stress zu berechnen. Das entwickelte Belastungsmodell wurde in einer weiteren Kohorte von 21 Patienten mit Aortenisthmusstenose angewendet. Bei diesen Patienten erfolgten im Rahmen der klinischen Routinediagnostik Flussmessungen mittels zweidimensionaler, geschwindigkeitskodierter Magnetresonanztomographie und pharmakologische Stresstestungen während der Herzkatheteruntersuchung. Anschließend wurde die Übereinstimmung zwischen modellierten und invasiv gemessenen Dobutamin-induzierten Druckgradienten statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 19 von 21 Patienten zeigte sich eine adäquate Reaktion auf Dobutaminbelastung mit einem Anstieg der Herzfrequenz von 74,2 ± 13,66 bpm in Ruhe auf 93,8 ± 16,93 bpm unter Belastung ($p < 0,001$) und des Druckgradienten von 15,7 ± 5,06 mmHg auf 33,6 ± 10,33 mmHg ($p < 0,001$). Zwischen modellierten und invasiv gemessenen Druckgradienten unter Dobutamin-induziertem Stress bestand eine lineare Korrelation ($R^2 = 0,743$; $p < 0,001$). In der Bland-Altman-Analyse betrug der Mittelwert der Differenz zwischen Modell und invasiver Messung -2,16 mmHg mit Übereinstimmungsgrenzen von ±11,16 mmHg. Bei Äquivalenzgrenzen von ±5,0 mmHg zeigten sich beide Methoden äquivalent zueinander (Modell versus Kathetermessung; 31,5 ± 11,5 mmHg versus 33,6 ± 10,33 mmHg; zwei einseitige *t*-Tests der Äquivalenz; $p = 0,021$).

Schlussfolgerungen: Das entwickelte Belastungsmodell ermöglicht eine Voraussage von Dobutamin-induzierten Druckgradienten bei Patienten mit Aortenisthmusstenose anhand von unter Ruhebedingungen erhobenen Parametern. Die modellierten Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit invasiv gemessenen Druckgradienten unter Dobutamin-induziertem Stress. Die sofortige Bestimmung des Zielparameters mittels eines online verfügbaren Rechners ermöglicht die Integration in bestehende klinische Abläufe. In Kombination mit nichtinvasiven diagnostischen Methoden kann das entwickelte Modell zu einer individualisierten Therapieplanung in dieser Patientengruppe beitragen.

Abstract

Introduction: Stress testing can be used in the clinical diagnosis of cardiovascular diseases to unmask symptoms and pathological changes not present under resting conditions. In patients with aortic coarctation, pharmacological stress testing can be used to further assess the hemodynamic relevance of the disease. The aim of this study was to develop a numerical model to predict pressure gradients during stress in patients with aortic coarctation and to test the results using cardiac catheter-derived measurements.

Methods: The stress model was developed based on data from the literature regarding hemodynamic changes under dobutamine-induced stress and computational calculation of pressure maps from magnetic resonance imaging flow measurements in 21 patients with aortic coarctation. Heart rate, stroke volume, degree of stenosis, and pressure gradient at rest were used as input parameters to calculate the change in pressure gradient caused by dobutamine-induced stress. The developed stress model was applied in another cohort of 21 patients with aortic coarctation. In these patients, flow measurements by two-dimensional velocity encoded magnetic resonance imaging and pharmacological stress testing during cardiac catheterization were performed as part of clinical routine diagnostics. The agreement between modeled and invasively measured dobutamine-induced pressure gradients was then statistically evaluated.

Results: Out of 21 patients, 19 showed an adequate response to dobutamine stress with an increase in heart rate from 74.2 ± 13.66 bpm at rest to 93.8 ± 16.93 bpm during stress ($p < 0.001$) and in pressure gradient from 15.7 ± 5.06 mmHg to 33.6 ± 10.33 mmHg ($p < 0.001$). There was a linear correlation between modeled and invasively measured pressure gradients under dobutamine-induced stress ($R^2 = 0.743$, $p < 0.001$). Bland-Altman analysis showed a mean difference of -2.16 mmHg between the model and invasive measurements with limits of agreement of ±11.16 mmHg. With noninferiority margins of ±5.0 mmHg, both methods were equivalent to each other (model versus catheter measurement, 31.5 ± 11.5 mmHg versus 33.6 ± 10.33 mmHg, two one-sided tests of equivalence, $p = 0.021$).

Conclusions: The developed stress model allows prediction of dobutamine-induced pressure gradients in patients with aortic coarctation using input parameters obtained under resting conditions. The modeled values show good agreement with invasively measured pressure gradients during dobutamine-induced stress. Instantaneous determination of the target parameter using an online available calculator allows integration into existing clinical workflows. In combination with non-invasive diagnostics, the developed model can contribute to individualized therapy planning in this patient population.

Manteltext

Einleitung

1.1 Belastungsuntersuchungen in der kardiologischen Diagnostik

Belastungsuntersuchungen werden heutzutage routinemäßig in der Diagnostik von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt, um die kardiale Reaktion auf physischen Stress zu quantifizieren und unter Ruhebedingungen nicht vorhandene Symptome zu demaskieren.[1,2] Neben dem etablierten Einsatz bei koronarer Herzkrankheit[3] besitzen Belastungstests auch bei Herzklappenerkrankungen wie der Aortenklappenstenose einen klaren prognostischen Wert.[4] Auch für die heterogene Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern stellen Belastungstests einen wichtigen Bestandteil der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen dar.[5,6] Allerdings erschwert die Heterogenität der verwendeten Methoden und Belastungsprotokolle in dieser Patientengruppe erheblich die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Kliniken trotz des Versuchs der Etablierung spezifischer Referenzwerte für ausgewählte angeborene Herzfehler.[7] Zudem ist der Einsatz dynamischer Belastungstests in Kombination mit bildgebenden Verfahren wie der Echokardiographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder mit Herzkatheteruntersuchungen aufgrund von Bewegungsartefakten oder einer gegebenenfalls notwendigen Sedierung deutlich erschwert.[8] In Kombination mit der bildgebenden Diagnostik wird daher häufig auf pharmakologische Belastungsuntersuchungen zurückgegriffen, welche zur Risikostratifizierung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung geeignet sind,[9] aber auch bei Patienten mit strukturellen und angeborenen Herzerkrankungen eingesetzt werden.[10,11] Das zu diesem Zweck oftmals verwendete synthetische Katecholamin Dobutamin führt aufgrund seines positiv inotropen und in geringerem Maße chronotropen Effekts zu einem effektiven Anstieg des Herzzeitvolumens (engl. cardiac output, CO).[12,13] Auf diese Weise ermöglicht es eine kardiale Diagnostik mittels bildgebender Verfahren unter Belastungsbedingungen ohne Einschränkung durch Bewegungsartefakte und kann auch bei sedierten Patienten eingesetzt werden.

1.2 Belastungsuntersuchungen bei Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose (engl. aortic coarctation, CoA) gehört mit einem Anteil von 5 - 7 % zu den häufigsten angeborenen Herzfehlern und weist eine weltweite Geburtsprävalenz von 0,34 Fällen pro 1000 Lebendgeburten auf.[14,15] Als CoA wird eine Einengung im Bereich des Aortenisthmus bezeichnet, dem anatomischen Übergang von Aortenbogen zu Aorta descendens, wobei hier sowohl kurzstreckige (zirkumskripte) als auch längerstreckige (tubuläre) Stenosen vorliegen können.[16] Häufig geht eine CoA mit weiteren kardialen oder vaskulären Fehlbildungen einher, wobei am häufigsten eine anatomisch oder funktionell

bikuspide Aortenklappe zu finden ist.[17] Auch ein gestörter Aufbau der Gefäßwand, insbesondere der Tunica media, wurde bei Patienten mit CoA beschrieben, wodurch das Risiko für die Entwicklung von Aneurysmen und Dissektionen erhöht sein kann.[18,19] Eine chirurgische Behandlung, beispielsweise durch erweiterte End-zu-End-Anastomose, kann bei kritischer CoA schon im Neugeborenen-Alter notwendig werden.[20] Jenseits der Neugeborenen-Periode ist eine Therapie je nach Alter, Gewicht und anatomischen Gegebenheiten entweder operativ oder mittels kathetergestützter perkutaner Intervention (Ballonangioplastie und/oder Stentimplantation) möglich.[21] Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es häufig zu erneuten Verengungen der operierten oder interventionell behandelten Stenose (Re-CoA) mit der Notwendigkeit von Folgeeingriffen.[22] Insbesondere bei Folgeeingriffen, aber auch bei Patienten mit nativer CoA, die initial kaum klinische Symptome aufweisen, stellt die Festlegung des optimalen Therapiezeitpunkts eine Herausforderung dar. Die Indikation zur Therapie bei nativer oder Re-CoA ist gemäß der verschiedenen Leitlinien gegeben, wenn sich ein arterieller Hypertonus in Zusammenhang mit einer relevanten Stenose zeigt, deutlich ausgebildete Kollateralkreisläufe zu finden sind oder wenn ein Ruhedruckgradient von mehr als 20 mmHg über die CoA besteht.[23-26] Eine valide, nichtinvasive Messung des Druckunterschieds kann jedoch durch verschiedene Faktoren erschwert sein. Nichtinvasiv gemessene Blutdruckwerte unterliegen einer gewissen Ungenauigkeit und sind aufgrund verschiedener Einflussfaktoren häufig nicht verlässlich reproduzierbar.[27] Die Abschätzung des Druckgradienten anhand der dopplersonographischen Messung der Flussgeschwindigkeit mittels der vereinfachten Bernoulli-Gleichung bietet einen Anhalt für den Schweregrad der CoA. Allerdings ist für diese Methode eine Diskrepanz zu invasiven Druckmessungen - tendenziell eine Überschätzung des tatsächlichen Druckgradienten - bekannt, sodass die diagnostische Exaktheit der Echokardiographie in diesem Punkt eingeschränkt ist.[28,29] Insbesondere bei grenzwertig therapiebedürftigen Fällen stellt daher die invasive Kathetermessung weiterhin den Referenzstandard für die Bestimmung des Druckgradienten dar. Es gilt jedoch zu beachten, dass diese Untersuchung meist in Analgosedierung durchgeführt wird. Unter der Sedierung mit Propofol ist häufig ein Abfall des Blutdrucks und des CO zu beobachten,[30] was potenziell erniedrigte Druckgradienten nach sich zieht. Zur adäquaten Einschätzung bei diagnostischen Grenzfällen kann daher eine pharmakologische Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Bei CoA ist vor allem die Verwendung der beiden Pharmaka Isoproterenol und Dobutamin für die Stresstestung beschrieben.[31-34] Im Deutschen Herzzentrum Berlin wird bei Patienten mit grenzwertigen Druckgradienten unter der Sedierung routinemäßig Dobutamin eingesetzt, um die hämodynamische Relevanz der CoA besser einzuschätzen und eine adäquate Therapieentscheidung zu treffen.

1.3 Computergestützte Diagnostik bei Aortenisthmusstenose

Das Streben nach einer möglichst präzisen Diagnostik und Therapie für den individuellen Patienten gewinnt zunehmend an Bedeutung in allen Bereichen der Medizin, nicht zuletzt der Kardiologie.[35,36] Für Patienten mit CoA wurden bereits verschiedene Ansätze für eine präzisere nichtinvasive Diagnostik entwickelt. Die Anwendung numerischer Strömungssimulationen (engl. computational fluid dynamics, CFD) trägt zu einem besseren Verständnis der hämodynamischen Veränderungen bei diesem Krankheitsbild bei.[37] Verschiedene Ansätze ermöglichen inzwischen eine nichtinvasive, valide Voraussage von systolischen Druckgradienten über die CoA. Sowohl vereinfachte, auf zweidimensionaler Fluss-MRT basierende Modelle[38,39] als auch CFD-Methoden basierend auf vierdimensionaler Fluss-MRT zeigen eine gute Übereinstimmung mit invasiv gemessenen Druckgradienten.[40-42] Insbesondere bei Patienten mit grenzwertig behandlungsbedürftiger CoA unter Ruhebedingungen ist die hämodynamische Veränderung unter Belastung für die individuelle Einschätzung des Schweregrads diagnostisch hilfreich. Eine Modellierung von Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit CoA ist bisher nur vereinzelt durchgeführt worden unter Nutzung rechenintensiver, bildbasierter CFD-Methoden.[43-45]

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, ein klinisch nutzbares, vereinfachtes numerisches Belastungsmodell zu entwickeln, um die Veränderung von Druckgradienten bei Patienten mit CoA unter pharmakologischem Dobutamin-induzierten Stress vorauszusagen. Anschließend sollte die Überprüfung der modellierten Werte gegen den Referenzstandard, die invasive Messung von Dobutamin-induzierten Druckgradienten im Rahmen der klinisch indizierten Herzkatheterdiagnostik, erfolgen.

Methoden

2.1 Entwicklung eines Belastungsmodells für Aortenisthmusstenose

Das Belastungsmodell beruht auf literaturbasierten physiologischen Zusammenhängen, auf einer vorab durchgeführten Metaanalyse von Belastungsuntersuchungen sowie auf mathematischen Beziehungen zwischen Flussrate und Druckgradient bei Patienten mit CoA, die sich aus einer computergestützten Analyse von MRT-Messungen ableiten. Das endgültige Modell zur Berechnung des Druckgradienten unter Belastung setzt sich aus mehreren Teilmodellen zusammen wie in der hier dargestellten Arbeit von Runte et al. beschrieben.[46]

2.1.1 Teilmodell I

Die systolische Flusskurve des aortalen Blutflusses während eines Herzzyklus lässt sich vereinfacht als Parabel mit einem aufsteigenden und einem absteigenden Anteil darstellen. Der aufsteigende Anteil entspricht der Beschleunigungsphase der kardialen Austreibung bis zum Erreichen der systolischen Spitzenflussrate (engl. peak systolic flow rate, Q_{PS}), der absteigende Anteil entspricht der Verzögerungsphase während der passiven myokardialen Relaxation. Das Schlagvolumen (engl. stroke volume, SV) stellt die Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) dar, die mittlere Flussrate (engl. average flow rate, Q_{av}) entspricht ⅔ der Q_{PS}. Die Dauer der Flusskurve vom Öffnen bis zum Schließen der Aortenklappe entspricht der systolischen Zeit (engl. systolic time, ST). Die systolische Flusskurve ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

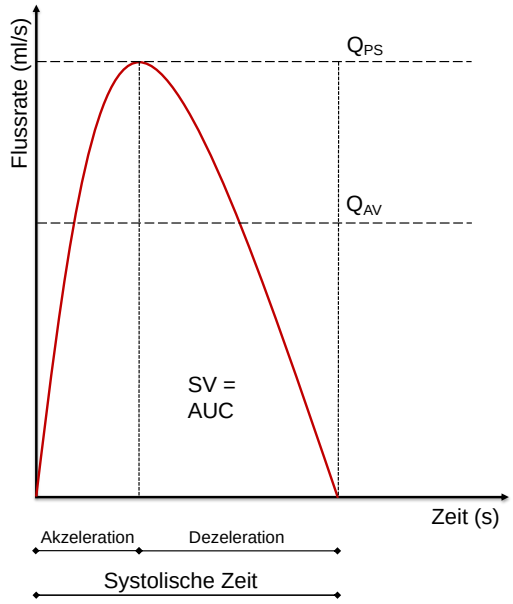

Abbildung 1: Schematische Darstellung der systolischen Flusskurve
Q_{PS}: Systolische Spitzenflussrate, Q_{av}: Mittlere Flussrate, SV: Schlagvolumen, AUC: Fläche unter der Kurve
Quelle: Selbst erstelle Grafik modifiziert nach Pappano und Wier[47]

Unter Kenntnis von SV und ST lässt sich die Flusskurve modellieren und damit der Parameter Q_{PS} bestimmen. Die ST in Ruhe und unter Belastung kann wiederum als funktioneller Zusammenhang anhand der Herzfrequenz (engl. heart rate, HR) ermittelt werden, basierend auf Daten, die aus der Arbeit von Spodick et al. extrahiert wurden (Formel 1).[48] Da sich in einer initialen Auswertung der Katheter-Messungen in einer Teilgruppe ein höherer Anstieg des Druckgradienten zeigte, der sich durch eine stärkere Verkürzung der ST unter Belastung als initial angenommen erklären ließ, wurde für diese Gruppe eine angepasste Berechnung der ST vorgenommen (siehe Ergebnisteil). Für Patienten mit einem Ruhe-SV ab 92 ml erfolgt daher die Berechnung der ST unter Belastungsbedingungen gemäß der Daten aus der Arbeit von Weissler et al., in der eine stärkere Verkürzung der ST mit steigender Herzfrequenz bei Patienten mit Herzinsuffizienz beschrieben wurde (Formel 2).[49]

$$ST\ (HR) = 444.9 - 2.1 \times HR\ [ms] \quad \text{(Formel 1)}$$
$$ST\ (HR) = 444.9 - 2.6 \times HR\ [ms] \quad \text{(Formel 2)}$$

Um aus der ST (berechnet aus der HR) und dem SV den Zielparameter Q_{PS} zu erhalten, können unter Annahme eines parabolischen Verhaltens der systolischen Flusskurve die folgenden Zusammenhänge genutzt werden:

$$SV\ (AUC) = Q_{av} \times ST$$
$$Q_{PS} = 1{,}5 \times Q_{av}$$

Durch Umformung erhält man Formel 3:

$$Q_{PS} = 1{,}5 \times SV / ST\ (HR) \times 1000\ [ml/s] \quad \text{(Formel 3)}$$

Auf diese Weise kann bei Vorliegen der beiden Parameter HR und SV die Flusskurve inklusive der Q_{PS} modelliert werden.

2.1.2 Teilmodell II

Für eine Berechnung der Flusskurve und damit der systolischen Spitzenflussgeschwindigkeit sowohl in Ruhe als auch unter Belastung müssen die Parameter HR und SV entweder gemessen (Ruhebedingungen) oder berechnet werden (Belastungsbedingungen). Hierfür erfolgte eine quantitative Abschätzung, wie sich die standardisierte Gabe von Dobutamin auf die beiden Kreislaufparameter HR und SV auswirkt, anhand einer zuvor durchgeführten Metaanalyse.[50] In dieser Arbeit wurden die Daten von 445 Dobutamin-induzierten Stresstestungen bei gesunden Probanden aus 33 Studienarmen ausgewertet. Tabelle 1 zeigt die gemittelten Werte für die Veränderung von HR und SV unter Dobutaminadministration für verschiedene Intensitätsstufen mit den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.

Tabelle 1: Mittlere Veränderung (Δ) inklusive 95 % Konfidenzintervall der Herzfrequenz (HR) und des Schlagvolumens (SV) ausgehend von den Ruhewerten entsprechend dreier Intensitätsstufen von Dobutamin-induziertem Stress

Intensität	Dobutamin-Dosis	ΔHR [bpm]	ΔSV [ml]
Leicht	0 - 10 µg/kg/min	13.71 (7.87 - 19.56)	5.47 (0.3 - 10.63)
Moderat	11 - 20 µg/kg/min	42.83 (36.94 - 48.72)	6.29 (-2.0 - 14.58)
Hoch	> 20 µg/kg/min	53.58 (36.53 - 70.64)	0.98 (-9.32 - 11.27)

Quelle: Modifizierte Tabelle nach Runte et al.[50]

Diese Werte wurden für das Modell so angepasst, dass jeder Dobutamindosis eine spezifische Steigerung von HR und SV zugeordnet werden konnte. Dies erfolgte, indem die mittlere Veränderung der jeweiligen Belastungsstufe linear mit der entsprechenden Dobutamin-Dosis ins Verhältnis gesetzt wurde, sodass sich für jede Dosis eine spezifische Steigerung der HR und des SV ergab. Auf diese Weise wird im Belastungsmodell gemäß der verabreichten Dobutamin-Dosis eine entsprechende Veränderung der HR und des SV abgeschätzt, sodass die entsprechende Flusskurve unter Dobutaminbelastung nach Teilmodell I berechnet werden kann.

2.1.3 Teilmodell III

Zwischen der systolischen Spitzenflussrate, die anhand der Flusskurve in Ruhe und unter Belastung abgeleitet werden kann, und dem Druckgradienten über die CoA besteht ein mathematischer Zusammenhang. Dieser beruht auf einem Datensatz vierdimensionaler geschwindigkeitskodierter (engl. velocity encoded, VENC) Fluss-MRT von 21 CoA-Patienten, die im Deutschen Herzzentrum Berlin bereits im Rahmen vorangegangener Studien untersucht wurden.[40,42] Diese Daten wurden mittels des Programms *MEVISFlow* (Fraunhofer Mevis, Bremen, Deutschland) analysiert und auf diese Weise Druckdifferenzkarten erstellt, aus denen wiederum Druckgradienten über die CoA für jede der rekonstruierten Phasen des Herzzyklus berechnet werden konnten. Diese Methode beruht auf der computergestützten Lösung der Poisson-Gleichung für den Druck, die zuvor detailliert beschrieben und gegen invasive Kathetermessungen validiert wurde.[40,42] Anschließend wurden die so berechneten Druckgradienten mit den jeweiligen systolischen Flussraten korreliert, sodass eine polynomische Funktion für jeden der 21 Patienten aus dieser Entwicklungskohorte gebildet werden konnte. Druckgradienten und Flussraten wurden auf systolische Spitzenwerte normiert, um eine gemeinsame Analyse aller Daten zu ermöglichen. Es zeigten sich zwei Gruppen, bei denen sich der Zusammenhang zwischen normierter Flussrate (Q_N) und normiertem Druckgradienten (dP_N) entweder mit einem vorwiegend linearen Term (Formel 4)

bzw. einem vorwiegend nicht-linearen Term (Formel 5) darstellen ließ. Zur Unterscheidung der beiden Gruppen wurde der Stenosegrad der CoA (engl. degree of stenosis, DoS) genutzt und ein Trennwert mittels Grenzwertoptimierungskurve (engl. receiver operating characteristic curve, ROC) ermittelt (siehe Ergebnisteil). Der Zusammenhang zwischen Druckgradient und Flussrate wird entsprechend bei Patienten mit einem DoS unter 45 % nach Formel 4, bei Patienten mit einem DoS ab 45 % nach Formel 5 berechnet.

$$dP_N = 0.2974 \times Q_N^2 + 0.7011 \times Q_N \text{ (Formel 4)}$$

$$dP_N = 0.8630 \times Q_N^2 + 0.1356 \times Q_N \text{ (Formel 5)}$$

Durch Kombination der verschiedenen Teilmodelle kann anhand der Eingabe der Parameter HR, SV, DoS und Ruhe-Druckgradient der Anstieg des Druckgradienten unter Dobutamin-induziertem Stress berechnet werden. Eine schematische Darstellung des kombinierten Belastungsmodells zeigt Abbildung 2.

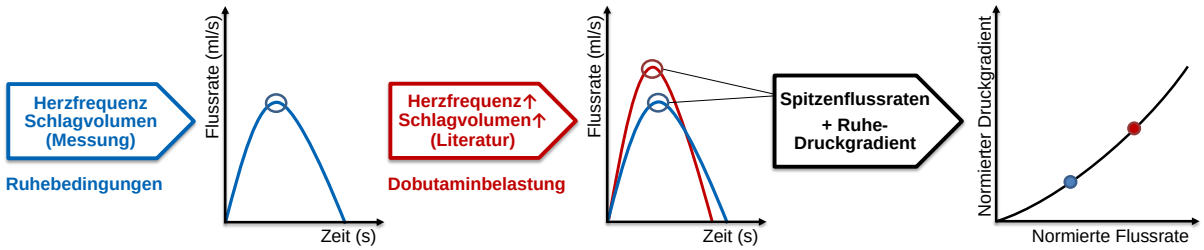

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Modells zur Berechnung des Dobutamin-induzierten Druckgradienten
In Blau sind die Ruheflusskurve und die normierten Werte für Ruhedruckgradient und -flussrate dargestellt, in Rot die entsprechenden Parameter unter Dobutaminbelastung.
Quelle: Selbst erstellte Grafik modifiziert nach Runte et al.[46]

2.2 Überprüfung des Belastungsmodells

2.2.1 Studienkohorte

Im Rahmen der Beobachtungsstudie zur Überprüfung der Ergebnisse des Belastungsmodells wurde eine Kohorte von 21 CoA-Patienten untersucht, bei denen eine MRT-Bildgebung inklusive zweidimensionaler Phasenkontrastflussmessung sowie eine Herzkatheter-Untersuchung inklusive klinisch indizierter Dobutamin-Belastungsuntersuchung durchgeführt wurde. Vier dieser Patienten wurden im Rahmen vorangegangener Studien im Zeitraum zwischen 2012 bis 2014 eingeschlossen, während 17 weitere Patienten prospektiv zwischen 2017 bis 2019 eingeschlossen werden konnten. Ausschlusskriterien waren das Fehlen einer MRT-Bildgebung (n = 3), einer Herzkatheteruntersuchung (n = 11), einer Dobutamin-Belastungsuntersuchung während der Kathetermessungen (n = 8) oder ein bereits hoher

Druckgradient in Ruhe (n = 3) sowie eine fehlende Einwilligungserklärung (n = 6). Es wurden Studieneinwilligungen von allen Patienten und/oder deren Sorgeberechtigten eingeholt, die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Ethikantrag EA2/172/13) und die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki zur Durchführung von Studien an Menschen wurden eingehalten.[51]

2.2.2 MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchungen wurden unter Einsatz einer kardialen Oberflächen-Spule mit einem 1,5 Tesla MRT-Gerät durchgeführt (Achieva R 3.2.2.0, Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Zur Bestimmung der Flussrate und damit des SV in Ruhe wurden zweidimensionale VENC-MRT-Messungen durchgeführt. Die Parameter während des MRT-Scans waren: retrospektives EKG-synchronisiertes kardiales Gating, automatisch rekonstruierte Phasen pro Herzzyklus 30 - 35, Echozeit (engl. echo time) 4 ms, Wiederholungszeit (engl. repetition time) 3 ms, Anregungswinkel (engl. flip angle) 15°, erhobene Voxelgröße 2 x 2 x 5 mm^3, rekonstruierte Voxelgröße 1 x 1 x 5 mm^3, kodierte Geschwindigkeit (engl. velocity encoded) 200 - 450 cm/s. Die Messung erfolgte in einer axialen Schnittebene in der Aorta ascendens kurz oberhalb der Aortenklappe. Hier wurde eine manuelle Region von Interesse definiert und der effektive antegrade Fluss in der Aorta während eines Herzzyklus als SV gemessen (Abbildung 3). Die Analyse der Messungen erfolgte mittels der Software *ViewForum* (R 6.3V1L7 SP1, Philips Medical Systems, Best, Niederlande).

A **B**

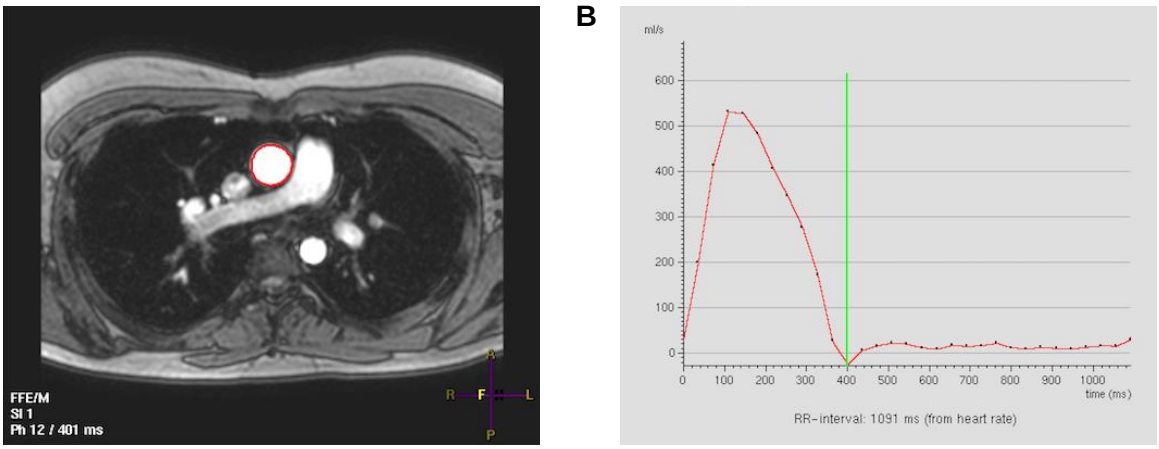

Abbildung 3: MRT-basierte Messung des Ruhe-Schlagvolumens
A: Aorta ascendens in axialer Darstellung mit manuell definierter Region von Interesse
B: Resultierende aortale Flusskurve
Quelle: Selbst erstellte Darstellung einer beispielhaften Messung des Schlagvolumens mittels der Software ViewForum (R 6.3V1L7 SP1, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) in Anlehnung an Runte et al.[46]

2.2.3 Herzkatheteruntersuchung

Die kardialen Katheteruntersuchungen wurden in Analgosedierung unter kontinuierlicher Monitorüberwachung der Patienten durchgeführt. Zur Sedierung wurden initial Bolusgaben von Midazolam (0,1 mg/kg, max. 5 mg) und Propofol (1%ige Lösung, 1 - 2 mg/kg) verabreicht, anschließend erfolgte eine kontinuierliche Perfusor-gestützte Infusion von Propofol (2 - 5 mg/kg/h). Nach lokaler Betäubung erfolgte unter sonographischer Kontrolle in Seldinger-Technik das Einbringen der Gefäßschleusen in die Arteria femoralis mit folgender anterograder Sondierung der CoA mittels diagnostischer 4 - 6 French Pigtail- oder Multipurpose-Katheter (Cordis, Warren, USA). Diese Katheter wurden mit Druckabnehmern (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA) verbunden und Druckkurven mit dem *Schwarzer Hemodynamic Analyzing System* (Schwarzer Cardiotek, Heilbronn, Deutschland) während des Eingriffs aufgezeichnet, über mehrere Herzzyklen gemittelt und analysiert. Die Druckgradienten über die CoA wurden mittels Rückzugs des Katheters von der Aorta ascendens über den Aortenbogen in die Aorta descendens bestimmt bzw. ebenfalls simultan gemessen, falls zusätzlich eine Druckmessung in der Arteria femoralis erfolgte. Vor Nutzung der Druckdaten für die Simulation erfolgte bei Vorhandensein der Rohdaten eine zusätzliche manuelle Analyse der Druckgradienten unter Berücksichtigung der arteriellen Blutdruckveränderungen im Zeitraum des Katheterrückzugs mit Hilfe eines hausinternen Matlab-Skripts (MathWorks, Natick, USA). Zeigte sich in den Kathetermessungen ein grenzwertig interventionsbedürftiger Druckgradient unter oder um 20 mmHg wurde die klinische Indikation zur Dobutamin-Belastungsuntersuchung gestellt. Die Gabe von Dobutamin erfolgte entweder als Bolus mit 10 µg/kg bei 5 Patienten oder als kontinuierliche Infusion mit einer Laufrate von 10 µg/kg/min bei 15 Patienten bzw. von 15 µg/kg/min bei einem Patienten bis zum Erreichen eines konstant erhöhten Herzfrequenz- und/oder Blutdruckniveaus. Daraufhin wurde die Messung des belastungsinduzierten Druckgradienten über die CoA nach dem oben beschriebenen Prinzip durchgeführt. Es erfolgte zudem die Anfertigung angiographischer Darstellungen der Aorta mit einer biplanen Durchleuchtungseinheit (Allura Xper FD10/10 Clarity, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) unter Gabe von Kontrastmittel (Accupaque 300 Injektionslösung, GE Healthcare Buchler, Braunschweig, Deutschland). Anhand der Angiographien erfolgte die Berechnung des Stenosegrads (DoS) der CoA, indem der minimale Diameter der CoA (DiaCoA) und der Diameter der Aorta descendens (DiaDes) unterhalb der Stenose ausgemessen und die Querschnittsflächen zueinander ins Verhältnis gesetzt wurden: $DoS\ (\%) = 100 \times (1 - DiaCoA^2 / DiaDes^2)$.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit *SPSS Statistics* (Version 23, IBM, Armonk, USA) und *STATA* (Version 15.1, StataCorp, College Station, USA). Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt, falls nicht anders angegeben. Ein *p*-Wert ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Normalverteilung der einzelnen Werte wurde durch den Shapiro-Wilk Test und den nichtparametrischen Kolmogorov-Smirnov Test untersucht. Normalverteilte Werte wurden mittels Student *t*-Test auf Mittelwertsunterschiede untersucht, während bei nicht-normalverteilten Werten der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Einsatz kamen. Mittels ROC-Analyse wurden Grenzwerte und deren jeweilige Sensitivität und Spezifität ermittelt. Mittels linearer Regressionsanalysen wurden Korrelationen zwischen im Katheter gemessenen Daten unter Dobutaminbelastung und modellierten Werten analysiert. Die Übereinstimmung zwischen invasiv gemessenen und simulierten Druckgradienten wurde mittels Bland-Altman-Diagramm, Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Modell mit Ein-Weg-Zufallseffekt, durchschnittliche Maße) und Äquivalenztest (zwei einseitige *t*-Tests) untersucht.

Ergebnisse

Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse der hier dargestellten Arbeit von Runte et al. aufgeführt.[46]

3.1 Kohorteneigenschaften

Die Kohorte zur Überprüfung der modellbasierten Belastungsdruckgradienten bestand aus 21 Patienten mit CoA, bei denen eine MRT inklusive zweidimensionaler Flussmessung sowie eine Herzkatheteruntersuchung mit Dobutamin-Stresstestung durchgeführt wurde. Der zeitliche Abstand zwischen MRT und Herzkatheter betrug zwischen 0 bis 290 Tagen. In der Kohorte gab es 6 weibliche und 15 männliche Patienten, das mittlere Alter betrug 15,8 ± 7 Jahre (Spanne 6 - 32 Jahre), die Körperoberfläche (engl. body surface area, BSA) 1,58 ± 0,39 m^2 (0,78 - 2,15 m^2), der Stenosegrad im Bereich des Aortenisthmus 56 ± 16,5 % (19 - 84 %) und der oszillometrisch gemessene Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität 11 ± 26,2 mmHg (-29 - 79 mmHg). Bisher hatten 5 Patienten (24 %) keine invasive Therapie der CoA erhalten, 11 Patienten (52 %) waren nur interventionell vorbehandelt, während 5 Patienten (24 %) bereits eine chirurgische und interventionelle Behandlung erhalten hatten. Insgesamt erhielten bereits 7 Patienten (33 %) vor dem Zeitpunkt der Katheteruntersuchung eine antihypertensive Dauermedikation. Die Patienten wiesen verschiedene assoziierte angeborene Herzfehler auf, wobei am häufigsten eine bikuspide Aortenklappe bei 8 Patienten (38 %) vorlag, gefolgt von einem ventrikulären Septumdefekt bei 6 Patienten (29 %).

3.2 Hämodynamische Reaktion auf Dobutamin-induzierten Stress

Die hämodynamische Reaktion auf die intravenöse Dobutaminapplikation während der Herzkatheteruntersuchung wurde ausgewertet. Bei 19 von 21 Patienten (90,5 %) zeigte sich ein Anstieg des Druckgradienten über die CoA während der Belastungsuntersuchung. Bei 2 Patienten kam es jedoch zu einem Abfall des Druckgradienten um 8 bzw. 5 mmHg bei einem gleichzeitigem Absinken der Herzfrequenz während der Stresstestung. Es handelte sich hierbei um einen 6-jährigen Patienten mit einem junktionalen AV-Ersatzrhythmus unter der Dobutamingabe bzw. um eine 13-jährige Patientin unter regulärer medikamentöser Therapie mit einem β-Blocker mit fraglicher Einnahme am Tag der Untersuchung. Diese Patienten wurden daher als nicht adäquat auf Dobutamin reagierende Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. In der verbliebenen Gruppe von 19 Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren Druckgradienten von 15,7 ± 5,06 mmHg in Ruhe auf 33,6 ± 10,33 mmHg unter Dobutaminbelastung ($p < 0,001$) bei einem gleichzeitigen Herzfrequenzanstieg von 74,2 ± 13,66 Schlägen pro Minute (engl. beats per minute, bpm) auf 93,8 ± 16,93 bpm ($p < 0,001$). Der Vergleich zwischen den Patienten mit Bolusgabe von

Dobutamin und den Patienten mit kontinuierlicher Dobutamininfusion bei einer Dosis von 10 µg/kg ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anstiegs der Herzfrequenz und des Druckgradienten (17,1 ± 5,69 bpm vs. 19,8 ± 16,89 bpm; p = 0,687 respektive 17,1 ± 4,98 mmHg vs. 18,2 ± 8,87 mmHg; p = 0,893), sodass eine Simulation des Druckgradienten unter Belastung unabhängig von der Form der Dobutaminadministration durchgeführt wurde.

3.3 Optimierung des Belastungsmodells

Zur genaueren Voraussage von Belastungsdruckgradienten wurden zwei patientenspezifische Adaptationen des Belastungsmodells vorgenommen.

3.3.1 Adaptation von Teilmodell I

Bei einer vorläufigen Auswertung der Kathetermessungen und einem visuellen Vergleich mit den initialen Modellvoraussagen fand sich eine Subgruppe von Patienten, bei denen der Druckgradient über die CoA deutlich stärker anstieg. Diese Gruppe von 6 Patienten unterschied sich von den anderen 13 Patienten neben dem verhältnismäßig stärkeren Anstieg des Druckgradienten (relativer Anstieg 3,0 ± 0,57 vs. 1,9 ± 0,35; p < 0,001) durch ein höheres Alter (21,0 ± 7,04 Jahre vs. 14,3 ± 6,07 Jahre; p < 0,05), eine größere BSA (2,0 ± 0,12 m^2 vs. 1,5 ± 0,28 m^2; p < 0,001) und ein höheres SV in Ruhe (104 ± 19,7 ml vs. 69 ± 11,8 ml; p < 0,001). Unter Annahme von Formel 1 nach Spodick et al.[48] zur Berechnung der systolischen Zeit und der weiteren Modellierung der Flusskurve und des Druckgradienten nach dem oben beschriebenen Modell wäre der gemessene Druckgradient nur durch einen sehr starken Anstieg der HR (+52 bpm) und des SV (+16ml) zu erklären. Es zeigte sich jedoch im Vergleich zu der Gruppe mit moderatem Anstieg des Gradienten kein signifikanter Unterschied in der gemessenen HR unter Belastung (96 ± 23,8 bpm vs. 93 ± 13,9 bpm; p = 0,831). Auch ein starker Anstieg des SV war unter der gegebenen Dobutamin-Dosis von 10 µg/kg gemäß den Literaturdaten nicht zu erwarten.[50] Ein direkter Vergleich war nicht möglich, da eine Messung des SV während der Katheteruntersuchung nicht durchgeführt wurde. Die ST kann als wichtiger Einflussparameter der systolischen Flusskurve ebenfalls einen solchen stärkeren Anstieg des Druckgradienten verursachen. Gemäß der Daten von Weissler et al. war im Vergleich zu Formel 1 eine stärkere Verkürzung der ST mit steigender Herzfrequenz bei Herzinsuffizienzpatienten beschrieben worden.[49] Zur Unterscheidung, bei welchen der für das Belastungsmodell untersuchten CoA Patienten eine stärkere Verkürzung der ST mit steigender HR anzunehmen sei, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Hier zeigte sich ein Ruhe-SV von 92,35 ml als Grenzwert zur Unterscheidung beider Gruppen mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 83,3 % bei einer Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve von 0,949 (95 % Konfidenzintervall 0,841 - 1,0). Es erfolgte

daher eine entsprechende Anpassung von Teilmodell I mit einer Berechnung der ST unter Belastung nach Formel 2 für Patienten mit einem Ruhe-SV ab 92 ml. Ein Patient aus der Gruppe mit starkem Anstieg des Druckgradienten zeigte kein Überschreiten dieses Grenzwerts. Stattdessen zeigte sich eine sehr ausgeprägte Zunahme der HR von 55 bpm wie sie für eine hohe Intensität einer Dobutamin-Stresstestung zu erwarten wäre[50] und welche die starke Zunahme des Druckgradienten in diesem Fall erklärte.

3.3.2 Adaptation von Teilmodell III

Nach Auswertung der Druckkarten, generiert aus vierdimensionaler Fluss-MRT der 21 CoA-Patienten aus vorherigen Studien,[40,42] die für die Entwicklung von Teilmodell III genutzt wurden, ließ sich der Zusammenhang zwischen systolischer Flussrate und Druckgradient jeweils besser durch einen vorwiegend linearen bzw. einen vorwiegend nicht-linearen Term darstellen. In der Teilgruppe aus 9 Patienten mit vorwiegend linearem Zusammenhang zeigte sich im Vergleich mit der Teilgruppe aus 12 Patienten mit vorwiegend nicht-linearem Zusammenhang der DoS der CoA signifikant niedriger (37,9 ± 9,74 % vs. 53,8 ± 14,76 %; $p < 0,05$). In der ROC-Analyse zeigte sich, dass eine Unterscheidung der Gruppen bei einem DoS von 45 % möglich war mit einer Spezifität von 88,9 % und einer Sensitivität von 75 % bei einer Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve von 0,792 (95 % Konfidenzintervall 0,59 - 0,993). Je nach DoS wurde daher entsprechend Formel 4 (DoS < 45 %) bzw. Formel 5 (DoS ≥ 45 %) zur Berechnung der Beziehung zwischen Flussrate und Druckgradient in Teilmodell III genutzt.

3.4 Übereinstimmung von Belastungsuntersuchung und Modell

Die auf den Literaturdaten basierende modellierte Herzfrequenz gemäß Teilmodell II unter Belastung betrug im Mittel 102,8 ± 13,41 bpm mit einem modellierten 95 % Konfidenzintervall von 97,0 - 108,6 bpm. Zwischen gemessener und angenommener Herzfrequenz unter Belastung zeigte sich eine lineare Korrelation mit einem Determinationskoeffizienten von $R^2 = 0,346$ ($p = 0,008$). Die mittlere gemessene Herzfrequenz unter Belastung von 93,8 ± 16,93 bpm war niedriger als der modellierte Mittelwert von 102,8 bpm ($p = 0,013$), jedoch ohne signifikanten Unterschied zum unteren Grenzwert des modellierten Konfidenzintervalls von 97,0 bpm ($p = 0,345$). Die Übereinstimmung von modellbasierten und Katheter-gemessenen Dobutamin-induzierten Druckgradienten wurde anhand verschiedener Methoden untersucht. Für die Kathetermessung wurde aufgrund der maximal zulässigen Ungenauigkeit von invasiven Druckmessungen von 4 % bzw. 4 mmHg pro Messung bei zwei notwendigen Druckmessungen eine maximale Unsicherheitsspanne von ±8 mmHg angenommen,[52] die Äquivalenzgrenze für den Modellvergleich wurde noch unter diesen Wert bei ±5 mmHg gesetzt. Für das Belastungsmodell wurden 95 % Konfidenzintervalle

entsprechend der zugrundeliegenden Literaturdaten berechnet. Eine visuelle Inspektion der übereinandergelegten Unsicherheitsspanne beider Methoden ergab eine Überschneidung in 18 von 19 Fällen. Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen modellbasierten und invasiven Belastungsdruckgradienten mit einem R^2 von 0,743 ($p < 0,001$). Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient betrug 0,918 (95 % Konfidenzintervall 0,791 - 0,968). In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Mittelwert der Differenz zwischen Modell und Messung von -2,16 mmHg mit Übereinstimmungsgrenzen (Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung) von ±11,16 mmHg. Der Äquivalenztest ergab eine signifikante Äquivalenz zwischen simulierten und gemessenen Dobutamin-induzierten Druckgradienten von 31,5 ± 11,5 mmHg und 33,6 ± 10,33 mmHg (zwei einseitige *t*-Tests mit einer oberen und unteren Äquivalenzgrenze von 5,0 mmHg; $p = 0,021$).

Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde ein Belastungsmodell für Patienten mit CoA entwickelt, adaptiert und anhand der aktuellen Referenzmethode, der invasiven Druckmessung mittels Herzkatheter, überprüft. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung von gemessenen und modellierten Dobutamin-induzierten Druckgradienten. Die einfache Nutzbarkeit mit sofortiger Ausgabe des Zielparameters ermöglicht eine Anwendung im klinischen Kontext.

Das Modell beruht auf Literatur- und MRT-Daten zu hämodynamischen Zusammenhängen unter Ruhe- und Belastungsbedingungen und enthält patientenspezifische Adaptationen. Nach Modellierung der Ruhe-Flusskurve aus HR und SV erfolgt eine Berechnung der dosisabhängigen Veränderung dieser Parameter unter pharmakologischer Belastung. Anschließend erfolgt die Modellierung der Stress-Flusskurve, welche bei Vorliegen eines höheren Ruhe-SV mit einer angepassten Berechnung der ST vorgenommen wird bei beschriebener Abhängigkeit von der ventrikulären Pumpfunktion.[49] Anhand eines mathematischen Zusammenhangs zwischen systolischer Spitzenflussrate und Druckgradient wird schließlich der Zielparameter Dobutamin-induzierter Druckgradient berechnet. Hierfür wird je nach Stenosegrad der CoA ein adaptierter Zusammenhang genutzt, da bei einem höheren Stenosegrad eine vorwiegend nicht-lineare Abhängigkeit des Druckgradienten von der Flussrate besteht.

Das finale Modell lieferte eine gute Übereinstimmung zwischen simulierten und gemessenen Dobutamin-induzierten Druckgradienten mit einer signifikanten Äquivalenz zwischen beiden Methoden unter Annahme einer Äquivalenzgrenze von 5 mmHg. Es zeigte sich lediglich eine geringe Unterschätzung des Belastungsdruckgradienten durch das Modell. Diese hätte nur in einem Fall zu einer anderen Therapieentscheidung als die Kathetermessung führen können, in welchem der simulierte Druckgradient inklusive Konfidenzintervall im Gegensatz zur Kathetermessung unterhalb von 20 mmHg lag. Jedoch bestand auch in diesem Fall noch eine Überschneidung mit der angenommenen Unsicherheitsspanne der Kathetermessung. Die modellierte Literatur-basierte Voraussage des HR-Anstiegs lag leicht über den gemessenen Werten, wobei der mittlere Unterschied von 9 bpm auch auf eine gewisse Variabilität der HR in dieser Gruppe von jüngeren Patienten zurückgeführt werden kann.[53] Bei zwei Patienten zeigte sich eine paradoxe Reaktion auf Belastung mit Dobutamin mit Abfall der HR und des Druckgradienten. Die interindividuell unterschiedliche Reaktion auf Dobutamin ist ein in der Literatur vorbeschriebenes Problem.[54] Das Modell bietet keine Möglichkeit, diese Patienten vorab zu identifizieren, sodass sie aus dem direkten Vergleich mit dem Modell ausgeschlossen wurden. Es ist anzunehmen, dass sich unter physiologischer Belastung auch bei diesen Patienten eine entsprechende Kreislaufreaktion mit Anstieg des Druckgradienten zeigt. Die

hämodynamische Reaktion auf eine pharmakologische Stresstestung sollte daher unter Vorbehalt und nicht als alleiniger Parameter für eine therapeutische Entscheidung herangezogen werden. Hier kann das Modell möglicherweise einen gewissen Vorteil bieten, da der zu erwartende Anstieg des Druckgradienten unter Belastung ohne die individuelle Schwankungsbreite der Dobutaminreaktion berechnet wird.

4.2 Klinische Anwendung des Belastungsmodells

Patienten mit relevanter CoA haben aufgrund einer erhöhten ventrikulären Druckbelastung und einer arteriellen Hypertonie ein erhöhtes Risiko für Endorganschäden.[55] Die Festlegung des optimalen Therapiezeitpunkts bei diesem häufigen angeborenen Herzfehler ist daher entscheidend, stellt jedoch eine diagnostische Herausforderung dar. Die Ungenauigkeiten der verschiedenen nichtinvasiven Messmethoden wie der Blutdruckmessung oder der Doppler-Echokardiographie erschweren die sichere Indikationsstellung für eine chirurgische oder interventionelle Therapie.[27-29] Eine Messung des Druckgradienten im Herzkatheterlabor gilt daher weiterhin als Referenzstandard der Diagnostik, geht jedoch aufgrund der invasiven Natur der Untersuchung mit erhöhten Risiken einher und stellt außerdem eine Strahlenbelastung dar. Darüber hinaus muss die Untersuchung meist in Sedierung durchgeführt werden, was zu einem Abfall des Blutdrucks führen und damit die Messung des Druckgradienten beeinflussen kann.[30] Es ist zudem bekannt, dass vorbehandelte CoA-Patienten mit nur geringen Druckgradienten in Ruhe deutliche Gradienten unter Belastung entwickeln können.[56,57] Belastungsuntersuchungen, die eine Erhöhung des CO verursachen, ergänzen in diesen Fällen die Evaluation der hämodynamischen Auswirkung der Erkrankung.[6] Die Möglichkeit zur physiologischen Belastungsuntersuchung mittels dynamischer Ergometrie ist jedoch häufig dadurch eingeschränkt, dass sie Bewegungsartefakte während der Bildgebung verursacht,[8] nicht von allen Patienten wie zum Beispiel jüngeren Kindern umgesetzt werden kann und dass eine Sedierung für bestimmte Untersuchungen notwendig ist. Alternativ werden daher pharmakologische Belastungsuntersuchungen eingesetzt.[10] Insbesondere zur Evaluation von Patienten mit grenzwertigen Druckgradienten über die CoA während der Katheteruntersuchung ist die pharmakologische Stresstestung diagnostisch hilfreich.[33] Diese verursacht allerdings im Vergleich zu einer dynamischen Belastung eine weniger stark ausgeprägte Kreislaufreaktion.[50] Auch können Faktoren wie die Einnahme von Medikamenten wie β-Blockern oder die interindividuell unterschiedliche Reaktion auf pharmakologischen Stress die Aussagekraft vermindern.[54] Schließlich geht eine pharmakologische Belastungsuntersuchung auch mit einem gewissen Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen - wie das Auslösen von Herzrhythmusstörungen - einher und erfordert daher eine adäquate Überwachung bei insgesamt längerer Dauer der diagnostischen Prozedur.[58]

Computergestützte Modelle bieten hier eine vielversprechende Alternative. LaDisa et al. konnten mittels eines CFD-Modells am Beispiel eines Patienten mit nativer CoA sowie zwei Patienten mit Zustand nach Reparatur einer CoA simulieren, wie sich die Steigerung des CO auf die hämodynamischen Flussbedingungen auswirkte. Ein Vergleich mit einer Belastungsmessung erfolgte jedoch nicht, sodass eine Verifizierung der simulierten Ergebnisse nicht möglich war.[43] Valverde et al. überprüften die Ergebnisse eines starrwandigen CFD-Modells für Belastung anhand invasiv erhobener Druckgradienten unter pharmakologischem Isoprenalin-induzierten Stress, stellten allerdings nur eine moderate Übereinstimmung in einer Kohorte aus fünf Patienten mit CoA fest.[44] Schubert et al. zeigten, dass MRT-kompatible ergometrische Untersuchungen in Kombination mit CFD-Methoden zur Evaluation der Hämodynamik von CoA Patienten unter Belastungsbedingungen geeignet sind.[45] Allerdings benötigen die beschriebenen bildbasierten CFD-Modelle aufwendige MRT-Untersuchungen und sind aufgrund der hohen Rechenintensität derzeit nur eingeschränkt in der klinischen Routinediagnostik anwendbar. Dagegen bietet das in dieser Arbeit präsentierte, vereinfachte numerische Belastungsmodell eine leicht nutzbare Alternative. Die sofortige Ausgabe des Druckgradienten unter Belastung anhand der Eingabeparameter HR, SV, DoS und Ruhe-Druckgradient ermöglicht mittels eines online verfügbaren Rechners die zukünftige Integration in klinische Arbeitsprozesse.

4.3 Ausblick: Nichtinvasive, individualisierte Therapieplanung

Zur Überprüfung der Voraussagen des Belastungsmodells wurden in dieser Arbeit klinische Routinemessungen genutzt, die teils invasive Methoden wie Angiographien oder Katheter-basierte Messungen von Druckgradienten beinhalten und aktuell als Referenzstandard der Diagnostik gelten. Ein gänzlich nichtinvasiver Untersuchungsablauf wäre jedoch in Zukunft umsetzbar. Neben dem in dieser Studie bereits aus zweidimensionalen Flussmessungen generierten Ruhe-SV könnte anstelle von angiographischer Bildgebung auch die Echokardiographie oder MRT als Grundlage für die Abschätzung des DoS der CoA dienen.[59,60] Des Weiteren ist eine nichtinvasive Abschätzung des Ruhe-Druckgradienten unter Zuhilfenahme von Messungen mittels vierdimensionaler Fluss-MRT als valide Methode beschrieben.[40-42] Auch wenn diese Methodik derzeit noch ausgewählten Zentren im Rahmen von Forschungsprojekten vorbehalten ist, ist eine breitere Anwendung durchaus vorstellbar, sobald entsprechende Diagnostikprodukte verfügbar werden. Die etwas ungenauere, dafür jedoch leicht durchführbare, dopplersonographische Abschätzung des transstenotischen Ruhe-Druckgradienten stellt eine weitere mögliche Untersuchungsmethode dar. Damit können prinzipiell alle benötigten Eingabeparameter für das Modell auf nichtinvasive Weise erhoben werden. Gemeinsam mit zuvor entwickelten Werkzeugen zur Voraussage des Ergebnisses von invasiven Behandlungen bei CoA wie der Veränderung von hämodynamischen

Flussprofilen[61] oder dem simulierten Einsetzen eines aortalen Stents[62] stehen der medizinischen Diagnostik in Zukunft vielversprechende Ansätze zur Verfügung, deren signifikanter Einfluss auf mögliche Therapieentscheidungen belegt ist.[63] Ein kombinierter Einsatz der verschiedenen computergestützten Möglichkeiten der Diagnostik einer CoA könnte so in Zukunft die Ermittlung der optimalen Therapie und des entsprechenden Therapiezeitpunkts für den individuellen Patienten ohne das Risiko invasiver Prozeduren ermöglichen.

4.4 Limitationen

Das entwickelte Belastungsmodell nimmt Veränderungen der HR und des SV basierend auf aggregierten Literaturdaten von gesunden Probanden an, da spezifische Daten für Patienten mit CoA für die Veränderung dieser Parameter unter Dobutaminbelastung nur sehr begrenzt vorliegen. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der Barorezeptorreflex bei dieser Patientengruppe an einen höheren mittleren arteriellen Druck angepasst ist und daher eine verminderte Sensitivität für Druckveränderungen aufweist[64] und dass insbesondere bei hypertensiven Patienten mit CoA nach Reparatur eine geringere Sensitivität der Barorezeptoren zu finden ist.[65] Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich eine abweichende hämodynamische Reaktion auf pharmakologische Belastung zumindest in einer Teilgruppe der Patienten finden könnte. Die zur Entwicklung und Überprüfung des Modells genutzten Kohorten stellen ein relativ kleines Patientenkollektiv dar. Dies stellt ein häufiges Problem im Studiendesign bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen bei großen interindividuellen Unterschieden zwischen den Krankheitsbildern dar. Neben der Durchführung von multizentrischen Studien und dem Aufbau nationaler Register kann diesem Problem in Zukunft auch durch digitale Methoden begegnet werden. So konnte bereits gezeigt werden, dass die synthetische Generierung von realistischen Anatomien einer CoA auf Grundlage von statistischen Formmodellen aus vorhandenen Bilddatensätzen möglich ist.[66] Auf diese Weise könnten in Zukunft ausreichend Daten generiert werden, um akkurate Modelle für Patienten mit angeborenen Herzfehlern auch mittels maschinellem Lernen zu entwickeln.

4.5 Schlussfolgerungen

Das entwickelte Belastungsmodell ermöglicht eine Voraussage Dobutamin-induzierter Druckgradienten bei Patienten mit CoA. Es stellt eine mögliche Alternative zu konventionellen Belastungsuntersuchungen dar und kann bei der Einschätzung der hämodynamischen Relevanz der Erkrankung helfen. Eine Übertragbarkeit auf andere strukturelle Herzerkrankungen, zum Beispiel der Herzklappen, sollte in künftigen Studien evaluiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873-934.

2. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123:668-680.

3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Jr., Smith SC, Jr., Spertus JA, Williams SV. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44-e164.

4. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:972-977.

5. Miliaresis C, Beker S, Gewitz M. Cardiopulmonary stress testing in children and adults with congenital heart disease. *Cardiol Rev*. 2014;22:275-278.

6. Rhodes J, Ubeda Tikkanen A, Jenkins KJ. Exercise testing and training in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2010;122:1957-1967.

7. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33:1386-1396.

8. Le TT, Huang W, Bryant JA, Cook SA, Chin CW. Stress cardiovascular magnetic resonance imaging: current and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:181-189.

9. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1225-1234.

10. Robbers-Visser D, Luijnenburg SE, van den Berg J, Moelker A, Helbing WA. Stress imaging in congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:552-562.

11. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart

disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1191-1229.

12. Ruffolo RR, Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci*. 1987;294:244-248.

13. Leier CV, Binkley PF. Acute positive inotropic intervention: the catecholamines. *Am Heart J*. 1991;121:1866-1870.

14. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2241-2247.

15. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:787-793.

16. Perloff JK. The variant associations of aortic isthmic coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1038-1041.

17. Teo LL, Cannell T, Babu-Narayan SV, Hughes M, Mohiaddin RH. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:1120-1127.

18. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation*. 2001;103:393-400.

19. Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne DD, Cleveland RJ. Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation*. 1987;75:689-695.

20. Conte S, Lacour-Gayet F, Serraf A, Sousa-Uva M, Bruniaux J, Touchot A, Planché C. Surgical management of neonatal coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:663-675.

21. Luijendijk P, Bouma BJ, Groenink M, Boekholdt M, Hazekamp MG, Blom NA, Koolbergen DR, de Winter RJ, Mulder BJ. Surgical versus percutaneous treatment of aortic coarctation: new standards in an era of transcatheter repair. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:1517-1531.

22. Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C. Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. *J Card Surg*. 2000;15:369-377.

23. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology, Association for European Paediatric Cardiology, E. S. C. Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957.

24. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, Hijazi ZM, Ing FF, de Moor M, Morrow WR, Mullins CE, Taubert KA, Zahn EM, American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology Intervention, American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2607-2652.

25. Haas N, Rickers C, Kozlik-Feldmann R, Cesnjevar R. S2k-Leitlinie: Aortenisthmusstenose. AWMF-Leitlinien-Registernummer 023/010. 2018.

26. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698-e800.

27. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35:421-441.

28. Giardini A, Tacy TA. Pressure recovery explains doppler overestimation of invasive pressure gradient across segmental vascular stenosis. *Echocardiography*. 2010;27:21-31.

29. Donati F, Myerson S, Bissell MM, Smith NP, Neubauer S, Monaghan MJ, Nordsletten DA, Lamata P. Beyond Bernoulli: Improving the Accuracy and Precision of Noninvasive Estimation of Peak Pressure Drops. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005207.

30. Bilotta F, Fiorani L, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. *Anaesthesia*. 2001;56:266-271.

31. Weber HS, Cyran SE, Grzeszczak M, Myers JL, Gleason MM, Baylen BG. Discrepancies in aortic growth explain aortic arch gradients during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1002-1007.

32. Kim KS, Eryu Y, Asakai H, Hayashi T, Kaneko M, Kato H. Isoproterenol stress test during catheterization of patients with coarctation of the aorta. *Pediatr Int*. 2012;54:461-464.

33. Patel ND, Sullivan PM, Takao CM, Badran S, Ahdoot J, Ing FF. Unmasking the borderline coarctation: the utility of isoproterenol in the paediatric cardiac catheterisation laboratory. *Cardiol Young*. 2018;28:804-810.

34. Banaszak P, Szkutnik M, Kusa J, Banaszak B, Bialkowski J. Utility of the dobutamine stress echocardiography in the evaluation of the effects of a surgical repair of aortic coarctation in children. *Cardiol J*. 2009;16:20-25.

35. Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine — Personalized, Problematic, and Promising. 2015;372:2229-2234.

36. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:591-602.

37. LaDisa JF, Taylor CA, Feinstein JA. Aortic coarctation: Recent developments in experimental and computational methods to assess treatments for this simple condition. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2010;30:45-49.

38. Itu L, Sharma P, Ralovich K, Mihalef V, Ionasec R, Everett A, Ringel R, Kamen A, Comaniciu D. Non-Invasive Hemodynamic Assessment of Aortic Coarctation: Validation with In Vivo Measurements. *Annals of Biomedical Engineering*. 2013;41:669-681.

39. Shi Y, Valverde I, Lawford PV, Beerbaum P, Hose DR. Patient-specific non-invasive estimation of pressure gradient across aortic coarctation using magnetic resonance imaging. *J Cardiol*. 2019;73:544-552.

40. Riesenkampff E, Fernandes JF, Meier S, Goubergrits L, Kropf S, Schubert S, Berger F, Hennemuth A, Kuehne T. Pressure fields by flow-sensitive, 4D, velocity-encoded CMR in patients with aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:920-926.

41. Goubergrits L, Riesenkampff E, Yevtushenko P, Schaller J, Kertzscher U, Hennemuth A, Berger F, Schubert S, Kuehne T. MRI-based computational fluid dynamics for diagnosis and treatment prediction: clinical validation study in patients with coarctation of aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:909-916.

42. Goubergrits L, Hellmeier F, Neumann D, Mihalef V, Gulsun MA, Chinali M, Secinaro A, Runte K, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Hennemuth A, Kelm M. Patient-specific requirements and clinical validation of MRI-based pressure mapping: A two-center study in patients with aortic coarctation. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49:81-89.

43. LaDisa JF, Jr., Alberto Figueroa C, Vignon-Clementel IE, Kim HJ, Xiao N, Ellwein LM, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Computational simulations for aortic coarctation: representative results from a sampling of patients. *J Biomech Eng*. 2011;133:091008.

44. Valverde I, Staicu C, Grotenhuis H, Marzo A, Rhode K, Shi Y, Brown AG, Tzifa A, Hussain T, Greil G, Lawford P, Razavi R, Hose R, Beerbaum P. Predicting hemodynamics in native and residual coarctation: preliminary results of a Rigid-Wall Computational-Fluid-Dynamics model (RW-CFD) validated against clinically invasive pressure measures at rest and during pharmacological stress. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:P49.

45. Schubert C, Brüning J, Goubergrits L, Hennemuth A, Berger F, Kühne T, Kelm M. Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics. *Sci Rep*. 2020;10:18894.

46. Runte K, Brosien K, Schubert C, Nordmeyer J, Kramer P, Schubert S, Berger F, Hennemuth A, Kuehne T, Kelm M, Goubergrits L. Image-Based Computational Model Predicts Dobutamine-Induced Hemodynamic Changes in Patients With Aortic Coarctation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e011523.

47. Pappano AJ, Wier WG. The Cardiac Pump. In: A. J. Pappano and W. G. Wier, eds. *Cardiovascular Physiology.* 10th ed. Philadelphia:Elsevier;2013:55-90.

48. Spodick DH, Doi YL, Bishop RL, Hashimoto T. Systolic time intervals reconsidered. Reevaluation of the preejection period: absence of relation to heart rate. *Am J Cardiol*. 1984;53:1667-1670.

49. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*. 1968;37:149-159.

50. Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:43.

51. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310:2191-2194.

52. International Electrotechnical Commission. International Electrotechnical Commission Standard: IEC60601-2-34:2011. Medical electrical equipment – Part 2-34: Particular requirements for the basic safety and essential performance of invasive blood pressure monitoring equipment. 2011.

53. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Snieder H, Riese H. Reference values of heart rate variability from 10-second resting electrocardiograms: the Lifelines Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019:2047487319872567.

54. Chenzbraun A, Potekhin M, Dreyfuss M, Alper-Gendelman T, Kott F, Keren A. Variability of inotropic and chronotropic response during dobutamine stress echocardiography and possible implications for diagnostic accuracy. *Am J Cardiol*. 2003;92:1451-1454.

55. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002;89:541-547.

56. Cyran SE, Grzeszczak M, Kaufman K, Weber HS, Myers JL, Gleason MM, Baylen BG. Aortic "recoarctation" at rest versus at exercise in children as evaluated by stress Doppler echocardiography after a "good" operative result. *Am J Cardiol*. 1993;71:963-970.

57. Markham LW, Knecht SK, Daniels SR, Mays WA, Khoury PR, Knilans TK. Development of exercise-induced arm-leg blood pressure gradient and abnormal arterial compliance in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am J Cardiol*. 2004;94:1200-1202.

58. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;88:15-19.

59. Gutberlet M, Hosten N, Vogel M, Abdul-Khaliq H, Ehrenstein T, Amthauer H, Hoffmann T, Teichgräber U, Berger F, Lange P, Felix R. Quantification of morphologic and hemodynamic severity of coarctation of the aorta by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2001;11:512-520.

60. Goudar SP, Shah SS, Shirali GS. Echocardiography of coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia, and arch interruption: strategies for evaluation of the aortic arch. *Cardiol Young*. 2016;26:1553-1562.

61. Goubergrits L, Riesenkampff E, Yevtushenko P, Schaller J, Kertzscher U, Berger F, Kuehne T. Is MRI-based CFD able to improve clinical treatment of coarctations of aorta? *Ann Biomed Eng*. 2015;43:168-176.

62. Neugebauer M, Glockler M, Goubergrits L, Kelm M, Kuehne T, Hennemuth A. Interactive virtual stent planning for the treatment of coarctation of the aorta. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2016;11:133-144.

63. Naci H, Salcher-Konrad M, McGuire A, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Muthurangu V, Wilson B, Kelm M. Impact of predictive medicine on therapeutic decision making: a randomized controlled trial in congenital heart disease. *NPJ Digit Med*. 2019;2:17.

64. Beekman RH, Katz BP, Moorehead-Steffens C, Rocchini AP. Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol*. 1983;52:112-117.

65. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Caputo M, Wilson DG, Cockcroft JR, Paton JF, Wolf AR. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 2011;162:398-404.

66. Thamsen B, Yevtushenko P, Gundelwein L, Setio AAA, Lamecker H, Kelm M, Schafstedde M, Heimann T, Kuehne T, Goubergrits L. Synthetic Database of Aortic Morphometry and Hemodynamics: Overcoming Medical Imaging Data Availability. *IEEE Trans Med Imaging*. 2021;40:1438-1449.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kilian Runte, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Computergestützte Analyse und Modellierung von Belastungsuntersuchungen mittels bildgebender Verfahren bei Patienten mit Aortenisthmusstenose* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum Unterschrift

Anteilserklärung

Der Promovend Kilian Runte hatte folgenden Anteil an der ausgewählten Publikation:

Kilian Runte, Kay Brosien, Charlotte Schubert, Johannes Nordmeyer, Peter Kramer, Stephan Schubert, Felix Berger, Anja Hennemuth, Titus Kuehne, Marcus Kelm*, Leonid Goubergrits*. Image-based computational model predicts dobutamine-induced hemodynamic changes in patients with aortic coarctation. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021 Feb;14(2):e011523.
*Marcus Kelm und Leonid Goubergrits sind gemeinsame Letzt-Autoren.

Beitrag im Einzelnen:

- Diskussion und Überarbeitung des Studienkonzepts und Entwicklung einer Idee für ein Belastungsmodell in Kooperation mit Herrn Brosien, Dr. Kelm, Prof. Goubergrits und Prof. Kühne
- Auswertung vorhandener Daten aus vorangegangenen Studien und Optimierung der Erhebung notwendiger Parameter für diese Arbeit
- Rekrutierung der Studienteilnehmer zur Adaptation und Validierung des Belastungsmodells in Kooperation mit Frau Schubert
- Begleitung der Messungen während der Herzkatheteruntersuchungen
- Eigenständige Nachmessung der invasiv erhobenen Druckkurven
- Eigenständige Auswertung der MRT-Datensätze zur Bestimmung der Schlagvolumina
- Erstellung und Führung einer anonymisierten Datenbank
- Durchführung einer ausführlichen Literaturrecherche inklusive Metaanalyse als Grundlage des Belastungsmodells
- Eigenständige Anwendung des Belastungsmodells
- Überarbeitung des Belastungsmodells in Kooperation mit Herrn Brosien und Prof. Goubergrits
- Statistische Analyse in Kooperation mit Dr. Kelm und Prof. Goubergrits
- Eigenständige Interpretation der Daten und wissenschaftliche Kontextualisierung
- Konzeption und Entwurf des Manuskripts
- Überarbeitung des Manuskripts in Kooperation mit Dr. Kelm, Prof. Goubergrits und Prof. Kühne
- Erstellung der Tabelle 1 und 2 sowie S1 aus den erhobenen klinischen Daten
- Erstellung der Abbildungen 1 - 2 und S1 in Kooperation mit Dr. Kelm, Prof. Goubergrits und Prof. Kühne
- Erstellung der Abbildungen 3 - 5
- Einarbeitung der Änderungsvorschläge der Co-Autoren

– Einreichung des Manuskripts zur Begutachtung im Peer-Review-Verfahren
– Überarbeitung des Manuskripts nach Begutachtung im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens in Kooperation mit Dr. Kelm, Prof. Goubergrits und Prof. Kühne
– Korrekturlesen des Artikels vor Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Die Publikation erschien im Journal *Circulation: Cardiovascular Imaging.* Im Jahr 2019 lag dieses Journal in seinem Gebiet auf Platz 20/138 und gehörte damit zu den oberen 25 Prozent der Journals geordnet nach Impact Factor.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 138 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Ausgewählte Publikation

Kilian Runte, Kay Brosien, Charlotte Schubert, Johannes Nordmeyer, Peter Kramer, Stephan Schubert, Felix Berger, Anja Hennemuth, Titus Kuehne, Marcus Kelm*, Leonid Goubergrits*.

Image-based computational model predicts dobutamine-induced hemodynamic changes in patients with aortic coarctation.

Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021 Feb;14(2):e011523.
https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011523

*Marcus Kelm und Leonid Goubergrits sind gemeinsame Letzt-Autoren.

Circulation: Cardiovascular Imaging

ORIGINAL ARTICLE

Image-Based Computational Model Predicts Dobutamine-Induced Hemodynamic Changes in Patients With Aortic Coarctation

BACKGROUND: Pharmacological stress testing can help to uncover pathological hemodynamic conditions and is, therefore, used in the clinical routine to assess patients with structural heart diseases such as aortic coarctation with borderline indication for treatment. The aim of this study was to develop and test a reduced-order model predicting dobutamine stress induced pressure gradients across the coarctation.

METHODS: The reduced-order model was developed based on n=21 imaging data sets of patients with aortic coarctation and a meta-analysis of subjects undergoing dobutamine stress testing. Within an independent test cohort of n=21 patients with aortic coarctation, the results of the model were compared with dobutamine stress testing during catheterization.

RESULTS: In n=19 patients responding to dobutamine stress testing, pressure gradients across the coarctation during dobutamine stress increased from 15.7±5.1 to 33.6±10.3 mm Hg (paired *t* test, $P<0.001$). The model-predicted pressure gradients agreed with catheter measurements with a mean difference of −2.2 mm Hg and a limit of agreement of ±11.16 mm Hg according to Bland-Altman analysis. Significant equivalence between catheter-measured and simulated pressure gradients during stress was found within the study cohort (two 1-sided tests of equivalence with a noninferiority margin of 5.0 mm Hg, 33.6±10.33 versus 31.5±11.15 mm Hg, $P=0.021$).

CONCLUSIONS: The developed reduced-order model can instantly predict dobutamine-induced hemodynamic changes with accuracy equivalent to heart catheterization in patients with aortic coarctation. The method is easy to use, available as a web-based calculator, and provides a promising alternative to conventional stress testing in the clinical routine.

REGISTRATION: URL: https://www.clinicaltrials.gov. Unique identifier: NCT02591940.

Kilian Runte
Kay Brosien, MSc
Charlotte Schubert
Johannes Nordmeyer, MD, PhD
Peter Kramer, MD
Stephan Schubert, MD, PhD
Felix Berger, MD, PhD
Anja Hennemuth, PhD
Titus Kuehne, MD, PhD
Marcus Kelm, MD*
Leonid Goubergrits, PhD*

*Drs Kelm and Goubergrits contributed equally to this work.

Key Words: aortic coarctation ■ catheterization ■ computer simulation ■ dobutamine ■ heart defects, congenital ■ magnetic resonance imaging

© 2021 The Authors. *Circulation: Cardiovascular Imaging* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

https://www.ahajournals.org/journal/circimaging

CLINICAL PERSPECTIVE

In structural heart diseases, stress testing can be used to unmask pathological hemodynamic conditions. In patients with aortic coarctation measuring pressure gradients across the isthmus at rest and during stress is used for guiding intervention planning in borderline cases. One of the most common methods to induce stress is pharmacological stimulation with dobutamine. However, this approach has many limitations. The hemodynamic effect of dobutamine can be quite variable between individuals. In addition, sedation during cardiac catheterization can have an impact on the hemodynamic measurements. Ultimately, stress examinations are time-consuming, uncomfortable for the patient, and carry a risk for adverse events. In this study, a computational reduced-order model was developed and tested that can predict the changes of pressure gradients across the aortic coarctation for dobutamine stress. In the study cohort, good agreement between invasively measured and model-predicted pressure gradients during dobutamine stress was found. The model requires information based on resting conditions as input parameters: heart rate, stroke volume, pressure gradient, and the vessel diameter at the narrowing. Although in this validation study, all parameters were obtained by their respective gold standard methods (2-dimensional flow magnetic resonance imaging, catheter-based pressure measurements, and angiography), they can be assessed fully noninvasively by magnetic resonance imaging-based methods. The applied model is a reduced-order model, which allows an instantaneous computation of pressure gradients at stress. This allows a user-friendly integration of the model into existing clinical workflows, including the option to run the tool as a web service.

Stress testing allows to assess the ability of the cardiovascular system to respond to external stress load.[1] Stress imaging methods are commonly used in ischemic and structural heart diseases for the purpose of studying changes in perfusion, myocardial contractility, or hemodynamic parameters.[2,3] In acquired or congenital structural heart diseases, pharmacological stress induced by dobutamine can be applied to test how gradients change across stenotic compartments such as valves or the great arteries and has become part of clinical guidelines.[4,5]

Aortic coarctation (CoA) is one of the most frequent congenital heart diseases requiring interventional or surgical therapy when systemic hypertension develops or the peak-to-peak pressure gradient across the coarctation exceeds 20 mm Hg.[6,7] However, in borderline cases with gradients around 20 mm Hg the indication for treatment remains unclear. This situation is compounded by the fact that noninvasive measurement methods, such as Doppler echocardiography or cuff-based blood pressure measurements, can be inaccurate.[8,9] However, invasive catheter-based measurements involve ionizing radiation and are commonly made in sedation, which can affect arterial blood pressure and pressure gradients.[10]

Stress testing helps to better estimate the relevance of CoA. However, imaging during physical exercise is challenging and difficult to standardize.[4] Alternatively, pharmacological stress testing can be used but has also several important limitations. Dobutamine stress testing reproduces the circulatory effect of dynamic exercise only to a certain degree.[11] In addition, reactions to pharmacological stress are highly variable between individuals which makes the interpretation of the measured effect very difficult.[12,13] Finally, dobutamine stress testing has potential health risks such as the induction of arrhythmias.[14] Therefore, examinations need to be well monitored requiring additional efforts.

Computational biophysical models have the potential to overcome the limitations of current pressure gradient measurements as well as pharmacological stress testing. A recent comprehensive review of computational fluid dynamics modeling of the diseased aorta highlighted its potential for improved treatment guidance and prediction.[15] LaDisa et al[16] described a computational fluid dynamics approach to simulate exercise in CoA by increasing heart rate (HR) and flow by 50% to match moderate exercise conditions, however, validation was not performed. The current work describes a computational reduced-order model (ROM) for the prediction of dobutamine-induced pressure gradients in patients with CoA and compares its results to invasively measured values.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

In this observational study, the novel computational stress testing model for CoA was compared with prospective catheter measurements of dobutamine-induced pressure gradients in a study cohort of n=21 patients with CoA. The model was developed based on imaging data of an independent cohort of n=21 patients with CoA and literature data. A detailed description of the model assumptions and adjustments is provided within the Data Supplement.

CoA patients with borderline indication for treatment who underwent cardiac catheterization with diagnostic dobutamine stress testing between January 2012 and June 2019 were included into this study. The study has been registered with ClinicalTrials.gov, met the requirements of the Helsinki

Declaration, and was approved by the institutional ethics committee. Written informed consent was obtained from all study participants or their legal guardians. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Prospective Data Acquisition for Model Validation

Stroke Volume Assessment

Left ventricular stroke volume (SV) was quantified by magnetic resonance imaging (MRI) from 2-dimensional phase-contrast imaging using a whole-body 1.5T Achieva device and ViewForum software R 6.3 for image analysis (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Two dimensional velocity-encoded MRI was acquired distally to the aortic valve perpendicular to the ascending aorta (voxel size acquired/reconstructed 2×2×5/1×1×5 mm^3, TE 4 ms, TR 3 ms, flip angle 15°, 30 automatically reconstructed phases, retrospective cardiac gating). Effective antegrade aortic flow was assessed over one cardiac cycle in the manually drawn region of interest defining the aorta in the image plane.

Measurements During Catheterization

Biplane angiography was acquired with a Philips Allura Xper FD10/10 Clarity (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) using contrast agent (Accupaque 300, GE Healthcare, Germany). Catheterization was conducted under conscious sedation by intravenous administration of a bolus of midazolam (0.1 mg/kg, max. 5 mg), and a bolus of propofol 1% (1–2 mg/kg) followed by continuous infusion of propofol as needed (2–5 mg/kg per hour). Pressures were obtained by either using 4 to 6 French fluid-filled pigtail or multipurpose catheters (Cordis, Warren, NJ) connected to pressure transducers (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ) and analyzed using the Schwarzer Hemodynamic Analyzing System (Schwarzer Cardiotek, Heilbronn, Germany). Pressure curves were obtained in predefined locations of the ascending and the descending aorta by pullback of a catheter or simultaneously if an additional femoral arterial line was in place and peak-to-peak pressure gradients at rest and stress were calculated.

Angiography images were used to calculate the degree of stenosis (DoS) by measuring the minimal diameter of the coarctation and the diameter of the descending aorta downstream of the stenosis (DoS=100×[1−diameter of the coarctation^2/diameter of the descending aorta^2], [%]). Dobutamine was administered as a continuous infusion with an infusion rate of 10 µg/kg per minute in 15 patients until a steady state was reached and with an infusion rate of 15 µg/kg per minute in one patient who did not react sufficiently to the lower infusion rate. In 5 patients, dobutamine was administered as a bolus (10 µg/kg) instead of continuous infusion.

Reduced-Order Model for Stress Testing

The computational ROM for stress testing calculates the pressure gradient during stress. Input parameters include (1) measurements at rest and (2) parameters computed at rest and during stress based on 3 submodels (Figure 1).

The model was developed based on quantitative imaging data of 21 patients with CoA described in the Data Supplement as well as previously extracted literature data on hemodynamic changes under stress conditions.[17]

The peak systolic flow rate under stress conditions, which was normalized to the respective peak systolic flow rate at rest, was the key parameter responsible for the increase in the pressure gradient during stress. An unchanged coarctation shape and size during stress was assumed. To calculate the normalized peak systolic flow rate, the peak systolic flow rate at rest and during stress was assessed according to the proposed submodel I described below. For the determination of the peak systolic flow rate at rest, the SV and HR at rest were measured and the systolic time (ST) at rest calculated accordingly.

To assess the peak systolic flow rate during stress according to submodel I, changes in SV and HR due to dobutamine were calculated in the dose-specific submodel II described below. Next, the peak systolic flow rate during stress was normalized with the peak systolic flow rate during rest. Furthermore, the systolic pressure gradient during stress, which was normalized with the peak systolic pressure gradient during rest, was calculated according to submodel III. The nondimensional submodel III defining a nonlinear relation between the normalized pressure gradient (dP) and the normalized peak systolic flow rate (Q) is described below. This dP-Q relation was assumed to be dependent on the DoS and required the measurement of this parameter at rest. This measurement was done during catheterization (angiography).

To calculate the absolute dP during stress, the resting dP had to be known. In this study, the resting dP was determined by the gold standard cardiac catheterization.

Submodel I

The model describing the flow rate curve and thus allowing to calculate the peak systolic flow rate was established. The flow rate curve was simplified as a parabola calculating the peak systolic flow rate with the 2 parameters SV and ST. The ST was calculated as a function of the HR according to literature data (Equation 1).[18] In addition, the ST at stress was also considered to be dependent of the measured resting SV, and therefore, the ST was computed differently during stress if the resting SV of a patient exceeded a cutoff value of 92 mL (Equation 2).[19] A detailed description of this assumption is provided within the Data Supplement.

$$ST\ (HR) = 444.9 - 2.1 \times HR\ [ms]\ (SV < 92\ mL) \quad (1)$$

$$ST\ (HR) = 444.9 - 2.6 \times HR\ [ms]\ (SV \geq 92\ mL) \quad (2)$$

The average flow rate (Q_{av}) represents two-thirds of the peak systolic flow rate (Q_{PS}), and the SV is equal to SV=Q_{av}×ST. Respectively, knowledge of the HR and SV allows calculation of the peak systolic flow rate (Q_{PS}) as a function of the SV and ST:

$$Q_{PS} = 1.5 \times 10^3 \times SV / ST\ (HR)\ [mL/s] \quad (3)$$

Submodel II

The cardiac output (CO) during stress was computed based on changes in HR and SV during stress. Since no significant difference in the regulation of CO has been reported for CoA, data from healthy subjects were used. Changes in HR and SV during pharmacological stress testing were based on a

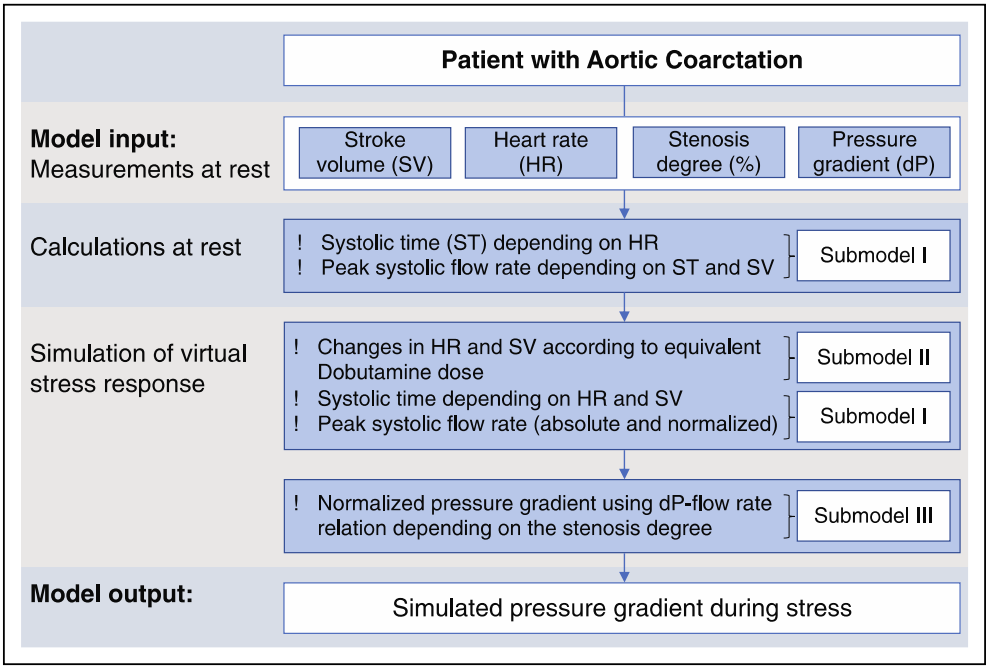

Figure 1. Flowchart showing input data and main computational processing steps for the reduced-order model as done at rest and for simulated stress. The corresponding steps of model development are indicated in brackets. dP indicates pressure gradient; HR, heart rate; ST, systolic time; and SV, stroke volume.

previously published meta-analysis evaluating 445 pharmacological dobutamine stress examinations.[17] To account for noncontinuous data and to assign a unique hemodynamic change to any dose of dobutamine, an adjustment of the previously reported values of HR and SV changes was performed for this model as shown in Figure 2. Literature data also provided information about uncertainty of HR and SV changes during dobutamine stress. For the light stress level, the SD of the HR increase was about ±5 bpm, whereas the SD of the SV increase was about ±6 mL. These data were used to calculate the 95% CIs of the pressure gradient prediction.

Submodel III

The relationship between the pressure gradient and the flow rate was established as a nondimensional function based on 4-dimensional flow MRI data of 21 patients with CoA as described in the Data Supplement. Depending on the DoS, the respective polynomial fit (Equations 4 and 5) was used for calculating the nondimensional pressure gradient (dP_N) as a function of the nondimensional flow rate (Q_N). The flow rate was normalized to the peak systolic flow rate at rest.

$$dP_N = 0.2974 \times Q_N^2 + 0.7011 \times Q_N \ (\text{DoS} < 45\%) \quad (4)$$

$$dP_N = 0.8630 \times Q_N^2 + 0.1356 \times Q_N \ (\text{DoS} \geq 45\%) \quad (5)$$

Statistical Analysis

Data are presented as mean and SD unless indicated otherwise. Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to test data for normality. The Student *t* test was used to test for differences within normally distributed parameters. Mann-Whitney *U* and Wilcoxon signed-rank tests were used for testing non-normally distributed parameters. Agreement between model-predicted and measured pressure gradients was assessed using the two 1-sided tests of equivalence,[20] the intraclass correlation coefficient intraclass correlation coefficient (1-way model, average measures), and visualized by Bland-Altman plots. The null hypothesis of the equivalence test assumes that measurements between methods differ considering a set clinical threshold of relevant differences (5.0 mm Hg). This threshold was set below the accepted uncertainty margin of pressure gradient measurements of 8 mm Hg by catheters.[21] Correlations were assessed by linear regression analysis and quantified by the coefficient of determination R^2. All tests used a standard significance level of 0.05. Statistical analysis was performed using SPSS version 23 (IBM, Armonk) and STATA version 15.1 (StataCorp, College Station).

RESULTS

A comparison between model-predicted and catheter-measured dobutamine stress parameters was performed in 21 patients (15 males/6 females) with CoA. Baseline characteristics are summarized in Table 1. The pipeline concept is illustrated in Figure 3.

Response to Dobutamine

In 2 cases, catheter-measured pressure gradients and HR decreased during stress testing (Figure 4). One patient was routinely on beta-blocker therapy with unclear intake on the day of cardiac catheterization. The other patient showed a chronotropic incompetence with sinus arrhythmia and an intermittent atrioventricular junctional rhythm during the catheterization. These 2 patients were identified as dobutamine nonresponders and excluded from further comparison.

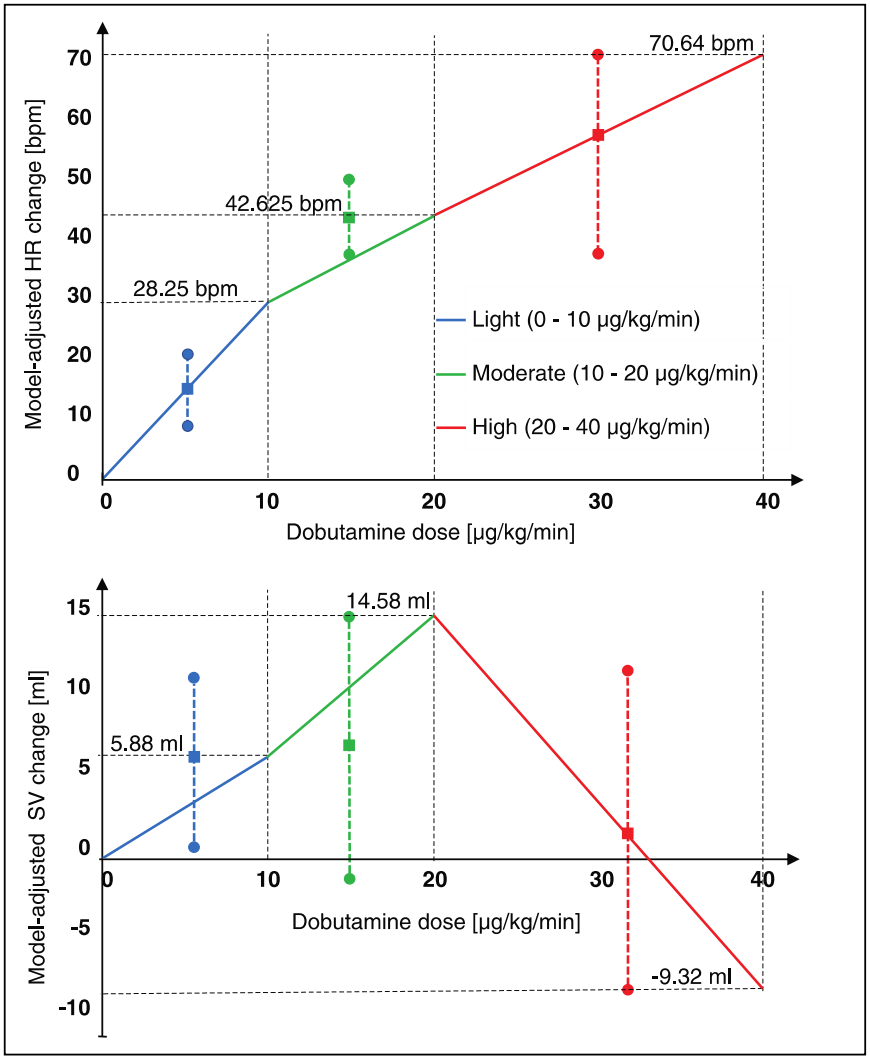

Figure 2. Heart rate (HR) and stroke volume (SV) change as a piecewise linear function of the dobutamine dose used for the reduced-order model.
Mean changes (boxes) and 95% CIs (circles) from the literature are shown according to 3 reported dobutamine stress levels (light, moderate, and high).

The measured hemodynamic parameters at rest and during dobutamine stress for the remaining 19 patients are presented in Table 2. Pressure gradients during dobutamine stress increased from 15.7±5.06 to 33.6±10.33 mm Hg (paired *t* test, *P*<0.001). There was no difference between patients with bolus or continuous dobutamine administration at a dose of 10 µg/kg regarding the increase of HR (17.1±5.69 versus 19.8±16.89 bpm, Mann-Whitney *U* test, *P*=0.687) and pressure gradient (17.1±4.98 versus 18.2±8.87 mm Hg, Mann-Whitney *U* test, *P*=0.893). Therefore, model-based prediction of the pressure gradient during stress was conducted independently of the type of dobutamine administration.

Comparison of Model- and Catheter-Based Measurements During Stress

Catheter-derived pressure gradients at rest and during dobutamine stress as well as simulated pressure gradients under stress conditions for all 21 patients are provided in Figure 4. Simulated stress pressure gradients are plotted with calculated averaged 95% CIs of ±4.6 mm Hg against catheter-measured dobutamine pressure gradients with uncertainty margins of ±8.0 mm Hg. This threshold was set since the accuracy of pressure measurements using catheterization is required to be about 4% of the measured value or 4 mm Hg if the measured pressure is below 100 mm Hg according to the International Electrotechnical Commission.[21] Since 2 measurements are necessary to calculate the peak-to-peak pressure gradient, one in the ascending and one in the descending aorta, a value of 8 mm Hg was assumed for the uncertainty margin of catheter-derived pressure gradients.

Comparison of HRs

There was a linear correlation between measured and predicted HR values (R^2=0.35, *P*=0.008). Measured HR values during dobutamine stress were lower than values of model prediction (94±16.9 versus 103±13.4 bpm; paired *t* test, *P*=0.013), but there was no difference between measured HR values and the 95% CI

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Cohort (n=21)

Baseline characteristics	Mean±SD (range)
Age, y	15.8±7.0 (6 to 32)
BSA, m^2	1.58±0.39 (0.78 to 2.15)
Degree of stenosis (%)	56±16.5 (19 to 84)
Cuff-measured dP,* mm Hg	11±26.2 (−29 to 79)
Previous treatment	N (%)
Native CoA	5 (24%)
Angioplasty only	2 (10%)
Stenting only	4 (19%)
Angioplasty and stenting	5 (24%)
Surgery and angioplasty	3 (14%)
Surgery and stenting	1 (5%)
Surgery and angioplasty and stenting	1 (5%)
Antihypertensive treatment	N (%)
ACE inhibitor/ARB	4 (19%)
ACE inhibitor/ARB + CCB	2 (10%)
ACE inhibitor/ARB + β-blocker	1 (5%)
Associated congenital defects†	N (%)
Bicuspid aortic valve	8 (38%)
Ventricular septal defect	6 (29%)
Atrial septal defect	2 (10%)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BSA, body surface area; CCB, calcium channel blocker; CoA, aortic coarctation; and dP, pressure gradient.

*Cuff-measured systolic pressure gradient between right arm and leg at rest.

†Selection of the most prevalent associated defects.

lower bound of model prediction (97±13.4 bpm; paired *t* test, *P*=0.345).

Comparison of Pressure Gradients

A linear correlation between measured and predicted pressure gradients (Figure 5A) was found in the linear regression analysis (R^2=0.743; *P*<0.001). Significant equivalence between catheter-derived and simulated dobutamine pressure gradients was found within the study cohort (two 1-sided tests of equivalence, noninferiority margin of 5.0 mm Hg, 33.6±10.33 versus 31.5±11.15 mm Hg, *P*=0.021). Good agreement between both methods was found by Bland-Altman analysis with a mean difference between predicted and catheter-measured pressure gradients of −2.2 mm Hg with a moderate limit of agreement of ±11.16 mm Hg (Figure 5B) as well as by an intraclass correlation coefficient of 0.918 with a 95% CI of 0.791 to 0.968.

Linear regression analyses between catheter-measured pressure gradients during stress and measured parameters during rest (HR, SV, DoS, and dP) showed that there was a linear correlation between the resting and the stress pressure gradient (*P*<0.001) with a lower R^2 of 0.5.

DISCUSSION

An image-based ROM for stress testing was developed and compared with catheter-derived pharmacological dobutamine stress testing (gold standard) in patients with CoA. The ROM provided good agreement with significant equivalence between the simulated pressure gradients and those measured during catheterization. The novel computational method is fast and simple to use and thus suitable for the clinical setting.

Model Development

The computational stress testing ROM developed and tested in this study combined data provided by a meta-analysis of hemodynamic changes during stress and MRI data of patients with CoA. Three submodels connected different hemodynamic considerations, including flow rate curves, the relation of HR, SV, and CO, and the relation of dP and peak flow rate. The focus was on the dependence of the dP on the peak systolic flow rate and the DoS. The resting peak systolic flow rate was modeled from resting HR and SV. Literature-based changes of HR and SV for different intensities of dobutamine stress were used to estimate the peak systolic flow rate during stress.[17] The basic model assumptions were adapted to improve the accuracy of the model's predictions: The relationship between the flow rate Q and dP was adapted according to the DoS with a cutoff value set to 45%. This cutoff was based on the finding that inclines in dP were stronger and became nonlinear at higher flow rates in more severe stenoses. Another patient-specific model adaption was made for the computation of the ST which is known to be highly dependent on the ventricular pump function.[19] Within our study cohort, we found that patients with a larger SV at rest had higher increases in dP (data shown in the Data Supplement).

The proposed model uses a set of physiological assumptions and literature-based knowledge. Alternatively, a multiple regression model model could also predict dP during stress conditions. However, such a model development requires knowledge of all involved hemodynamic parameters under resting and stress conditions, which is currently not available.

Interpretation of Model Outputs

The simulated stress dP was shown to be accurate within a noninferiority margin of ±5 mm Hg which was set below the accuracy margin recommended by the International Electrotechnical Commission Standard for the performance of invasive blood pressure measurements of ±8 mm Hg.[21] There was a mild underestimation of the stress dP by the model. Of all cases responding to dobutamine, this may have impacted decision making

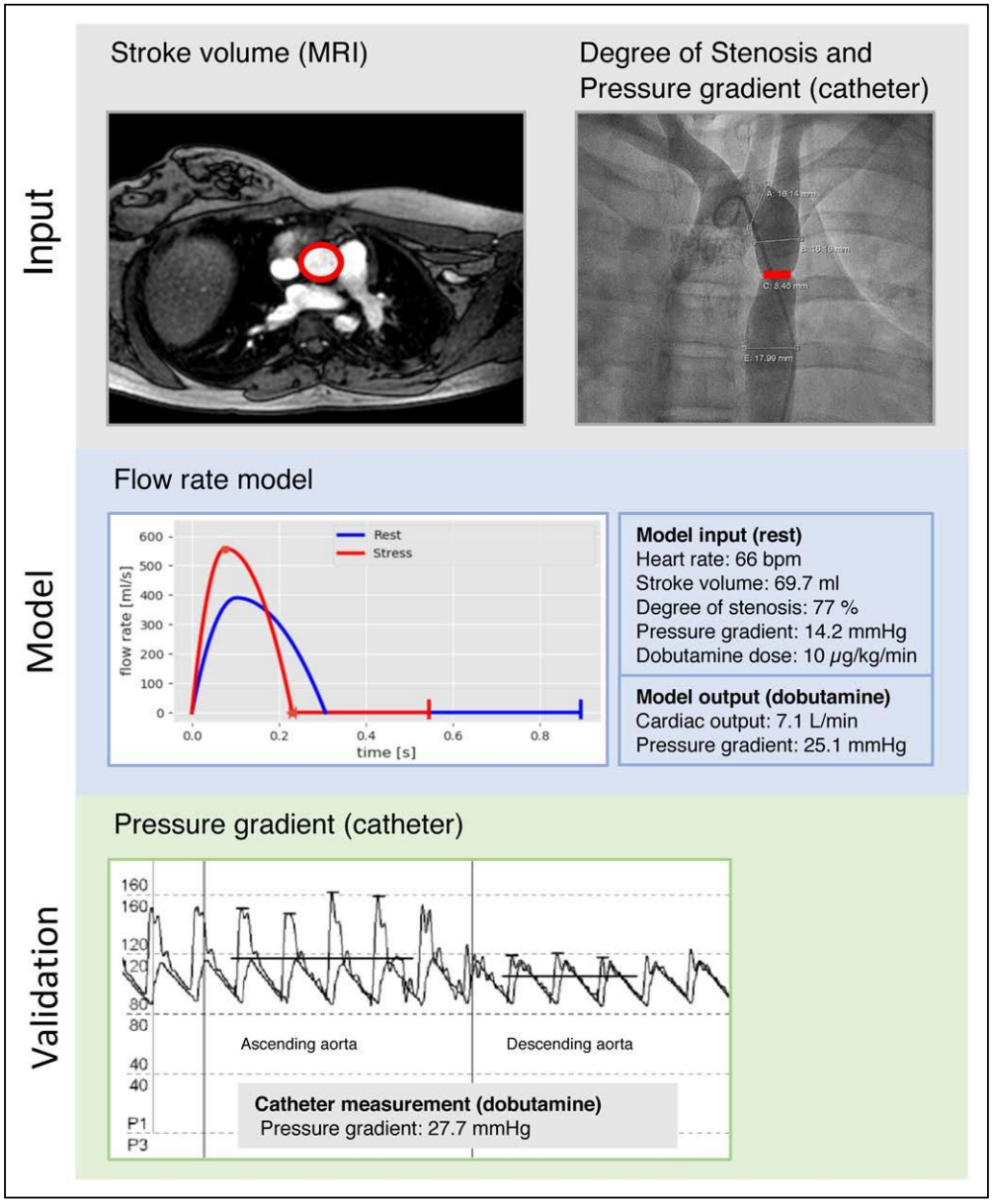

Figure 3. Representative illustration of the simulation pipeline with input parameters and simulation of the dobutamine stress pressure gradient across aortic coarctation.
To test the model, it was parameterized with gold standard methods: stroke volume derived from 2-dimensional flow MRI, degree of stenosis from angiography, and pressure gradient from catheterization. MRI indicates magnetic resonance imaging.

in one case (21) as the predicted dP with its respective 95% CI was below the interventional threshold of 20 mm Hg (Figure 4). However, the uncertainty margins of the measured and modeled dP still overlapped, representing uncertainties found in each of the methods and without exceeding the diagnostic accuracy of heart catheterization.

Within our test cohort, 2 patients had abnormal responses to dobutamine stress testing, a known limitation of pharmacological stress testing.[12,13] In both cases, HR as a main mechanism of CO increase did not rise: in one case due to β-blocker intake, in the other case due to intermittent atrioventricular junctional rhythm.

The HR measured during stress was lower than predicted by the literature-based model. However, the mean difference of 9 bpm was within the 95% CI of model prediction and can also be explained by measurement differences due to HR variability in the young cohort of patients.[22]

A group with a high increase in dP was identified in which a SV-dependent adaption of the ST calculation was done and thereby an accurate simulation of stress dP was achieved. Such a reduction of the ST with increasing HR has been described for patients with heart failure,[19] but no signs of heart failure were found in this subgroup of CoA patients with high resting SV.

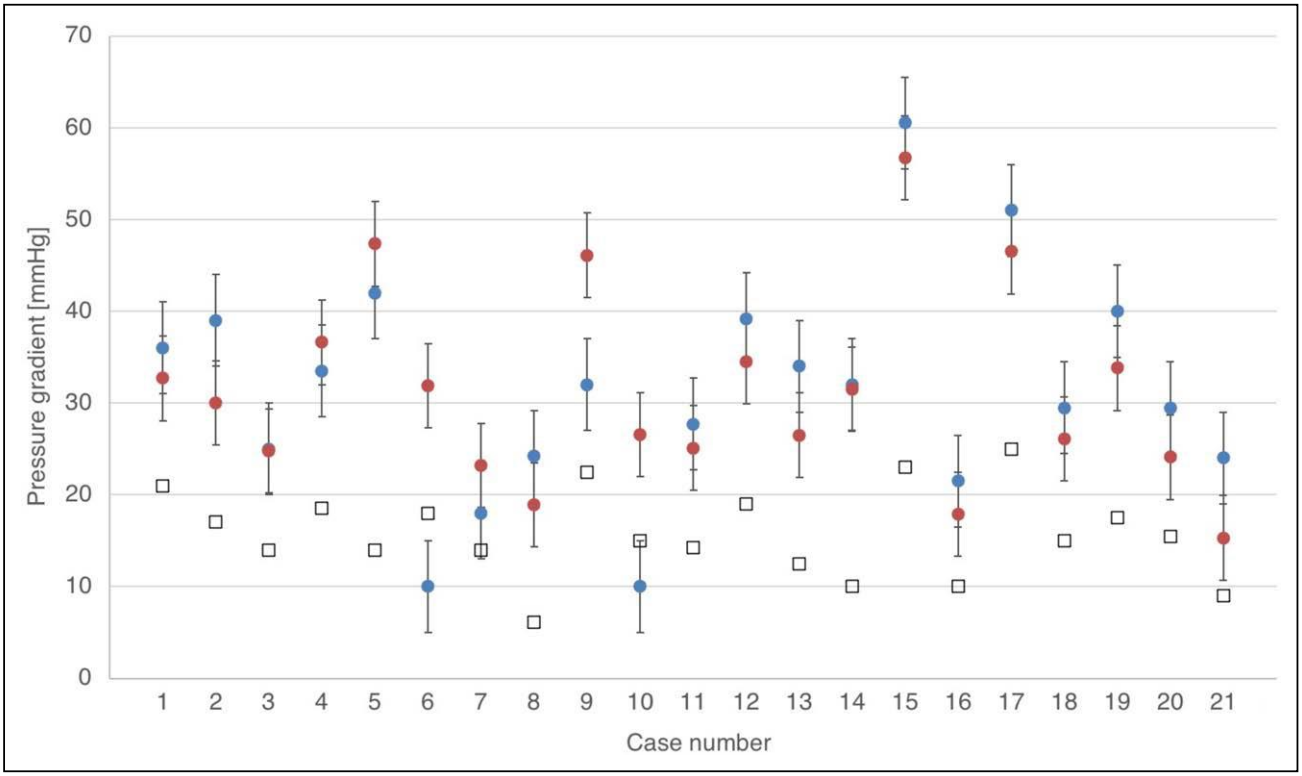

Figure 4. Simulated and catheter-measured dobutamine stress pressure gradients.
Simulated gradients with averaged 95% CIs of ±4.6 mm Hg (red) and catheter-measured gradients with uncertainty margins of ±8.0 mm Hg (blue). White squares represent pressure gradients at rest. Cases 6 and 10 are dobutamine nonresponders.

Medical Management of CoA

CoA can cause end-organ damage due to a chronic pressure overloaded heart by arterial hypertension or elevated pressure gradients.[23] Indication for treatment is given in the presence of persistent arterial hypertension that cannot be controlled pharmacologically and when the coarctation dP exceeds 20 mm Hg.[6,7] Even if short-term treatment results are good, recoarctation occurs frequently.[24] Therefore, monitoring by measuring arterial blood pressure and dP is important. Pressure gradients can be determined with cuff-based blood pressure measurements or Doppler echocardiography. However, both methods have limited accuracy, and it is not unusual to find a discrepancy between measurements.[8,9] Cardiac catheterization is currently considered the gold standard for measuring dP across vascular stenoses. Besides its invasiveness and use of ionizing radiation, catheter methods have the additional limitation that measurements are made in sedation. This potentially affects arterial blood pressure due to the hemodynamic effects of anesthesia.[10] Therefore, invasively obtained dP can be discrepant to noninvasive measurements in the awake state which is especially relevant in patients with borderline CoA.[25]

In the case of borderline dP for treatment indication further examinations can be performed using MRI. Novel 4-dimensional MRI approaches only available in specialized centers have reported good agreement with invasive catheter measurements[26,27] as well as MRI-based lumped-parameter models.[28]

Table 2. Measured Parameters at Rest and During Dobutamine Stress of the Study Cohort Without Dobutamine Nonresponders (n=19)

Rest	Mean±SD (range)
HR, bpm	74±13.7 (52 to 102)
SV, mL	80±21.8 (51 to 132)
SVI, mL/m²	49±7.3 (35.1 to 61.4)
CO, L/min	5.8±1.42 (3.4 to 9.6)
dP, mm Hg	15.7±5.06 (6.2 to 25.0)
Dobutamine	
HR, bpm	94±16.9 (70.5 to 140)
dP, mm Hg	33.6±10.33 (18 to 60.5)

Pressure gradients were derived from catheterization, flow-related parameters from magnetic resonance imaging. CO indicates cardiac output; dP, pressure gradient; HR, heart rate; SV, stroke volume; and SVI, stroke volume index.

Stress Testing in CoA

The basic idea of stress testing is to increase CO and thus the dP across the stenosis to gain further knowledge of its hemodynamic relevance. Currently, there are different approaches of stress testing. A variety of different protocols for physical exercise during noninvasive blood pressure measurements or echocardiography have been reported.[4] However, in the clinical setting the

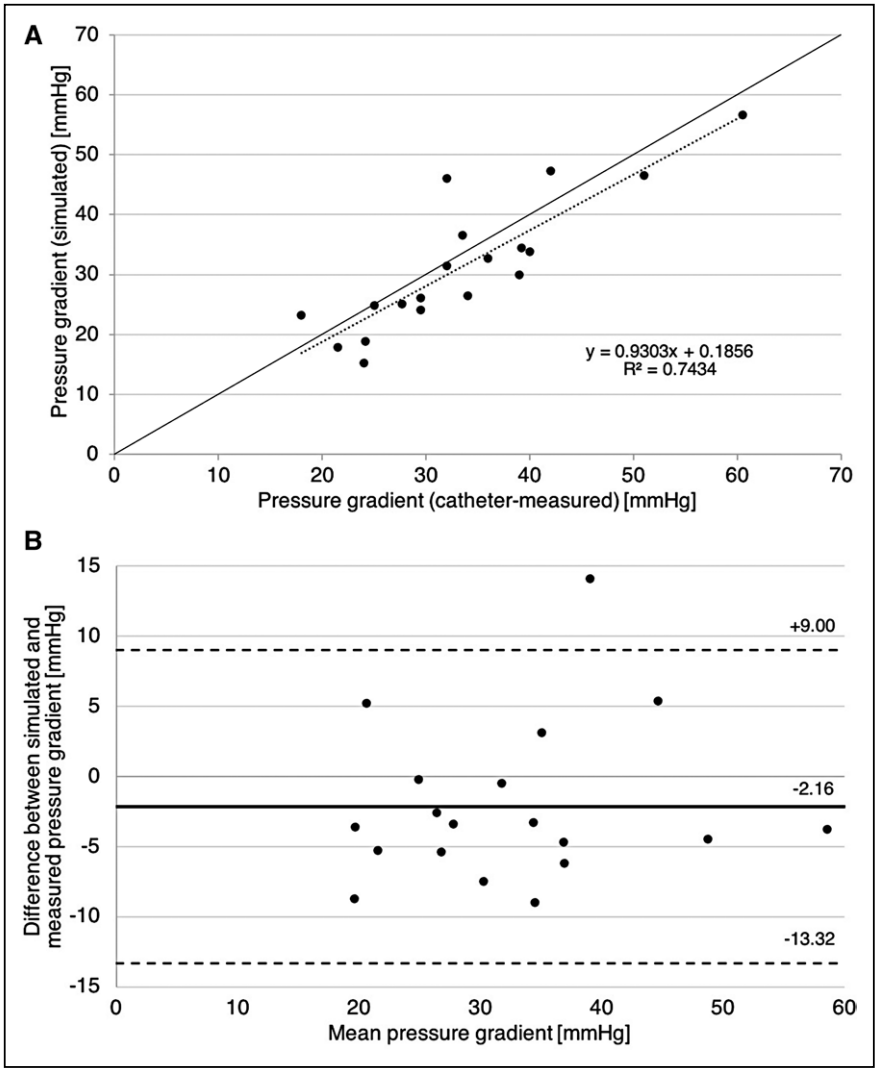

Figure 5. Simulated vs catheter-measured dobutamine stress pressure gradients of the study cohort without dobutamine nonresponders (n=19).
A, Linear regression analysis of the simulated and catheter-measured pressure gradient during dobutamine stress. The solid line represents the line of identity. **B**, Agreement analysis by Bland-Altman plot between simulated and catheter-measured dobutamine stress pressure gradient. The mean difference was −2.16 mm Hg with limits of agreement of ±11.16 mm Hg.

reproducibility of these methods is challenging. Alternatively, pharmacological stress testing is used. Patel et al[25] have recently described the usefulness of pharmacological stress testing for unmasking patients with borderline CoA before interventional treatment. However, widely accepted standards concerning pharmacological agent, dosage, and type of administration do not exist.

The most frequently used drugs for stress testing in CoA have been the synthetic catecholamines isoproterenol and dobutamine.[25,29] However, hemodynamic responses to these drugs differ vastly from responses to physical exercise. Dynamic exercise typically leads to a considerable increase in HR and SV and thus CO. In contrast, during pharmacological stress testing, increases in SV are typically milder and CO changes corresponding to high-intensity exercise are usually not reached at the highest intensity of dobutamine stress.[17] In addition, the response to dobutamine can vary largely: Besides external factors such as medication like β-blockers, there is a large interindividual variability in the physiological response to dobutamine stress, including blood pressure responses and changes in HR, SV, or CO.[12,13] Compared with dobutamine, the use of isoproterenol results in higher HRs during similar increases in contractility.[30]

The lack of existing standards and the interindividual variability in the hemodynamic response to pharmacological stressors are limiting the informative value of current stress testing for CoA. We, therefore, think that computational modeling of the stress response yields important advantages.

Towards a Fully Noninvasive Approach

The computational stress testing ROM is based on physiological hemodynamic principles and requires as input parameters HR, SV, an estimation of the DoS and the dP at rest. DoS and dP were measured by biplane angiography and cardiac catheterization, which are considered the current gold standard for validation purposes. The model itself would allow using of all input parameters

obtained noninvasively by MRI and echocardiography. Good agreement between the DoS measured by echocardiography or MRI compared with angiography images has been reported.[31,32] Pressure gradients across the coarctation at rest can already be assessed reliably using validated noninvasive MRI pressure mapping, computational fluid dynamic methods, or lumped-parameter models.[26–28] Nevertheless, until commercial or noncommercial product availability, the use of such validated image-based techniques has been limited to few clinical sites within research projects. For the translation to a completely noninvasive approach the uncertainties of the respective methods (ie, echocardiography or MRI) need to be further evaluated systematically in the future.

Study Limitations

The model development was partially based on literature data of hemodynamic reactions to stress in healthy subjects. However, patients with CoA may react differently to dobutamine. It can also be suspected that patients with CoA react differently to stress conditions in general due to an altered baroreceptor response.[33]

Although the presented approach already offers an additional value as it does not require any drug administration, it would become even more attractive if the input parameters were measured in a fully noninvasive way.

Additionally, to avoid biases due to nonphysiological responses related to pharmacological stress, modeling of physical exercise should be complemented in a future study.

Conclusions

The developed ROM represents a simple approach to compute stress-induced pressure gradients in patients with CoA providing additional treatment guidance. As a ROM, the method is fast and easy to use and thus well suited for the clinical practice. This novel concept provides a promising alternative to conventional stress testing of patients with CoA and is potentially transferrable to other structural heart diseases.

ARTICLE INFORMATION

Received July 8, 2020; accepted January 7, 2021.

The Data Supplement is available at https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCIMAGING.120.011523.

Correspondence

Leonid Goubergrits, Institute for Imaging Science and Computational Modeling in Cardiovascular Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Email leonid.goubergrits@charite.de

Affiliations

Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany (K.R., K.B., C.S., A.H., T.K., M.K., L.G.). Department of Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Germany (K.R., C.S., J.N., P.K., S.S., F.B., T.K., M.K.). Department of Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, Heart and Diabetes Center NRW, Ruhr-University Bochum, Bad Oeynhausen, Germany (S.S.). German Center for Cardiovascular Research, Partner Site Berlin, Germany (S.S., F.B., T.K.). Fraunhofer Institute for Medical Image Computing-MEVIS, Bremen, Germany (A.H.). Berlin Institute of Health, Germany (M.K.). Einstein Center Digital Future, Berlin, Germany (L.G.).

Sources of Funding

This study was partially funded by the European Commission (Grant agreement: 611232, Brussels, Belgium). Drs Kuehne and Goubergrits received funding from the German Research Foundation (DFG, Grant No: 223533535, Bonn, Germany). Dr Kelm is participating in the Charité - Digital Clinician Scientist Program funded by the DFG. We further acknowledge support from the DFG and the Open Access Publication Fund of Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Disclosures

Drs Kuehne and Goubergrits recently filed a patent application regarding central aspects of this publication. The other authors report no conflicts.

Supplemental Materials

Expanded Methods and Results

Web-based calculator: https://icm.charite.de/en/research/computational_stress_testing_for_coa_patients.

REFERENCES

1. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123:668–680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914788
2. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115:1769–1776. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652016
3. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1033–1040. doi: 10.1093/eurheartj/eht350
4. Robbers-Visser D, Luijnenburg SE, van den Berg J, Moelker A, Helbing WA. Stress imaging in congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:552–562. doi: 10.1017/S1047951109991818
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
6. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, Hijazi ZM, Ing FF, de Moor M, Morrow WR, et al; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2607–2652. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10
7. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698–e800. doi: 10.1161/CIR.0000000000000603
8. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35:421–441. doi: 10.1097/HJH.0000000000001197

9. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. "Overestimation" of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1655–1661. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00066-2
10. Bilotta F, Fiorani L, La Rosa I, Spinelli F, Rosa G. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. *Anaesthesia*. 2001;56:266–271. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01717-5.x
11. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med*. 1999;29:298–318. doi: 10.1016/s0001-2998(99)80018-x
12. Chenzbraun A, Potekhin M, Dreyfuss M, Alper-Gendelman T, Kott F, Keren A. Variability of inotropic and chronotropic response during dobutamine stress echocardiography and possible implications for diagnostic accuracy. *Am J Cardiol*. 2003;92:1451–1454. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.058
13. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012;27:630–638. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.08.002
14. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;88:15–19. doi: 10.1161/01.cir.88.1.15
15. Ong CW, Wee I, Syn N, Ng S, Leo HL, Richards AM, Choong AMTL. Computational fluid dynamics modeling of hemodynamic parameters in the human diseased aorta: a systematic review. *Ann Vasc Surg*. 2020;63:336–381. doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.032
16. LaDisa JF Jr, Alberto Figueroa C, Vignon-Clementel IE, Kim HJ, Xiao N, Ellwein LM, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Computational simulations for aortic coarctation: representative results from a sampling of patients. *J Biomech Eng*. 2011;133:091008. doi: 10.1115/1.4004996
17. Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Hemodynamic changes during physiological and pharmacological stress testing in healthy subjects, aortic stenosis and aortic coarctation patients-a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:43. doi: 10.3389/fcvm.2019.00043
18. Spodick DH, Doi YL, Bishop RL, Hashimoto T. Systolic time intervals reconsidered. Reevaluation of the preejection period: absence of relation to heart rate. *Am J Cardiol*. 1984;53:1667–1670. doi: 10.1016/0002-9149(84)90599-x
19. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*. 1968;37:149–159. doi: 10.1161/01.cir.37.2.149
20. Tost DA. Two one-sided tests of equivalence. Stata Software Package. 2019;version 3.1.0. Accessed January 2021. https://www.alexisdinno.com/stata/tost.html
21. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment - Part 2-34: Particular requirements for the basic safety and essential performance of invasive blood pressure monitoring equipment. 2011;IEC60601-2-34 (3rd Ed). Accessed January 25, 2021. https://webstore.iec.ch/publication/2650.
22. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Snieder H, Riese H. Reference values of heart rate variability from 10-second resting electrocardiograms: the Lifelines Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:2191–2194. doi: 10.1177/2047487319872567
23. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002;89:541–547. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02293-7
24. Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C. Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. *J Card Surg*. 2000;15:369–377. doi: 10.1111/j.1540-8191.2000.tb01295.x
25. Patel ND, Sullivan PM, Takao CM, Badran S, Ahdoot J, Ing FF. Unmasking the borderline coarctation: the utility of isoproterenol in the paediatric cardiac catheterisation laboratory. *Cardiol Young*. 2018;28:804–810. doi: 10.1017/S1047951118000239
26. Riesenkampff E, Fernandes JF, Meier S, Goubergrits L, Kropf S, Schubert S, Berger F, Hennemuth A, Henneumuth A, Kuehne T. Pressure fields by flow-sensitive, 4D, velocity-encoded CMR in patients with aortic coarctation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:920–926. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.017
27. Goubergrits L, Hellmeier F, Neumann D, Mihalef V, Gulsun MA, Chinali M, Secinaro A, Runte K, Schubert S, Berger F, et al. Patient-specific requirements and clinical validation of MRI-based pressure mapping: A two-center study in patients with aortic coarctation. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49:81–89. doi: 10.1002/jmri.26230
28. Shi Y, Valverde I, Lawford PV, Beerbaum P, Hose DR. Patient-specific non-invasive estimation of pressure gradient across aortic coarctation using magnetic resonance imaging. *J Cardiol*. 2019;73:544–552. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.12.016
29. Banaszak P, Szkutnik M, Kusa J, Banaszak B, Białkowski J. Utility of the dobutamine stress echocardiography in the evaluation of the effects of a surgical repair of aortic coarctation in children. *Cardiol J*. 2009;16:20–25.
30. Hinds JE, Hawthorne EW. Comparative cardiac dynamic effects of dobutamine and isoproterenol in conscious instrumented dogs. *Am J Cardiol*. 1975;36:894–901. doi: 10.1016/0002-9149(75)90079-x
31. Goudar SP, Shah SS, Shirali GS. Echocardiography of coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia, and arch interruption: strategies for evaluation of the aortic arch. *Cardiol Young*. 2016;26:1553–1562. doi: 10.1017/S1047951116001670
32. Gutberlet M, Hosten N, Vogel M, Abdul-Khaliq H, Ehrenstein T, Amthauer H, Hoffmann T, Teichgräber U, Berger F, Lange P, et al. Quantification of morphologic and hemodynamic severity of coarctation of the aorta by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young*. 2001;11:512–520. doi: 10.1017/s1047951101000749
33. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Caputo M, Wilson DG, Cockcroft JR, Paton JF, Wolf AR. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 2011;162:398–404. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.029

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Image-based computational model predicts dobutamine-induced hemodynamic changes in patients with aortic coarctation

Kilian Runte[1,2], Kay Brosien, MSc[1], Charlotte Schubert[1,2], Johannes Nordmeyer, MD, PhD[2], Peter Kramer, MD[2], Stephan Schubert, MD, PhD[2,3,4], Felix Berger, MD, PhD[2,4], Anja Hennemuth, PhD[1,5], Titus Kuehne, MD, PhD[1,2,4], Marcus Kelm, MD[1,2,6*], Leonid Goubergrits, PhD[1,7*]

*Drs Kelm and Goubergrits contributed equally to this work.

Affiliations:

[1]Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
[2]Department of Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany
[3]Department of Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, Heart- and Diabetes Center NRW, Ruhr-University Bochum, Bad Oeynhausen, Germany
[4]German Center for Cardiovascular Research, Partner Site Berlin, Berlin, Germany
[5]Fraunhofer Institute for Medical Image Computing - MEVIS, Bremen, Germany
[6]Berlin Institute of Health, Berlin, Germany
[7]Einstein Center Digital Future, Berlin, Germany

Correspondence:
Leonid Goubergrits
Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany
E-Mail: leonid.goubergrits@charite.de

Expanded Methods and Results

I Adaption of the model predicting the peak systolic flow rate during stress (Sub-Model I)

After a first analysis of the catheter-measured pressure gradient increases during dobutamine stress in the clinical study cohort, six cases with a high increase of their respective pressure gradients (Group I) were found. In 13 cases, a moderate increase in pressure gradients was found (Group II). Table S1 compares clinically measured parameters between these two groups.

There was no difference regarding the intake of anti-hypertensive drugs between both groups. However, resting stroke volume (SV) and body surface area (BSA) differed significantly. With a cut-off value of 92.3 ml, the resting SV allowed a differentiation between both groups with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 100% in the receiver operating curve (ROC) analysis. An area under the curve (AUC) of 0.949 (95% CI, 0.841 - 1.000) was found in the ROC analysis. Nevertheless, there was one case without exceeding the cut-off-value for resting SV in group I (SV=74 ml), but with a high increase in pressure gradient. We found, however, an extreme increase in heart rate (HR) of 55 bpm during dobutamine stress in this case instead. This HR increase corresponded to high intensity dobutamine stress and explained the high increase in pressure gradient.

Relative increases of catheter-measured pressure gradients in Group I were significantly higher during dobutamine stress compared to Group II (table S1). According to our pressure gradient - flow rate (dP-Q) model (*equations 4 and 5* in the main text) the average flow rate (Q) increase had to be equal to 1.79 in Group I whereas the increase in Group II had to be equal to 1.41 to reach the measured

pressure gradients (dP) during dobutamine stress. The respective increases in HR and SV to cause the required increase in the peak systolic flow rate to achieve the measured stress pressure gradients would be the following: Group I, DHR=+52 bpm and DSV=+16 ml; Group II, DHR=+28 bpm and DSV=+8 ml. The required HR and SV increase in Group II with a resting SV<92 ml therefore would correspond to a moderate dobutamine stress intensity. In contrast, Group I with a resting SV≥92 ml would show a nonphysiologically high increase of the HR and SV.

However, the target increase in the peak systolic flow rate of 1.79 in Group I with a resting SV≥92 ml could be achieved by a greater decrease of the ST with increasing HR instead than assumed initially based on data for healthy subjects by Spodick et al. (*equation 1* in the main text)[18]*.* A greater decrease of the ST would cause a significant increase in the peak systolic flow rate. This possibility was described before by Weissler et al.: In heart failure patients a shorter left ventricular ejection time and a 25% greater decrease in ST with rising HR was found[19]. By assuming a respectively adapted ST change for Group I, the following relation would be valid (*equation 2* in the main text):

$$ST\ (HR)=444.9-2.6*HR \quad [ms]$$

Based on this relation, the target increase in the peak systolic flow rate of 1.79 necessary to reach the pressure gradient measured during dobutamine infusion could be achieved by DHR=+28 bpm and DSV=+8 ml corresponding to the physiologic increases of Group II.

***Table S1**: Clinically measured parameters (mean and standard deviation) in two groups of patients: Group I - 6 cases with high increase in pressure gradient; Group II - 13 cases with moderate increase in pressure gradient.*

Parameters	**Group I** (n=6)	**Group II** (n=13)	**P-Value**
Age (years)	21.0±7.04	14.3±6.07	0.035
BSA (m^2)	2.01±0.116	1.47±0.284	<0.001
HR Rest (bpm)	67±13.9	78±12.6	0.072
HR Stress (bpm)	96±23.8	93±13.9	0.831
SV Rest* (ml)	103.8 (88.95 - 118.65)	69.3 (58.87 - 84.22)	<0.001
SVI Rest (ml/m²)	51.8±9.62	47.9±6.04	0.179
EF Rest (%)	58.7±12.83	67.0±9.31	0.106
dP Rest (mmHg)	13.8±5.82	16.6±4.65	0.244
dP Stress (mmHg)	38.6±12.36	31.3±8.85	0.179
dP_{stress}/dP_{rest}	3.0±0.57	1.9±0.35	<0.001

*Data shown as median and interquartile ranges for non-normally distributed data. BSA: body surface area; HR: heart rate; SV: stroke volume; SVI: stroke volume index; CO: cardiac output; EF: ejection fraction; dP: pressure gradient; dP_{stress}/dP_{rest}: relative pressure gradient increase during stress.

II Development of the stenosis degree dependent model predicting the non-dimensional pressure gradient as a function of the flow rate (Sub-Model III)

The model predicting the dimensionless increase of the pressure gradient (pressure gradient during stress was normalized with pressure gradient during rest) as a function of the non-dimensional flow rate increase (peak systolic flow rate during stress was normalized with peak systolic flow rate during rest) was developed using earlier collected clinical cohort data: The non-dimensional function calculating the non-dimensional pressure gradient over the coarctation as a function of the non-dimensional flow rate was based on earlier collected 4-dimensional velocity encoded cardiac magnetic resonance imaging (4D VEC MRI) data of aortic coarctation (CoA) patients included into the aortic coarctation study arm of the CARDIOPROOF trial (NCT02591940) at German Heart Center Berlin[27]. Imaging data of 21 CoA patients (10 males/11 females) acquired at rest were used for the initial model development process. The mean age of these patients was 23±14.9 (age range 6 - 61) years.

First, CoA pressure gradients were calculated for each reconstructed cardiac phase of the available 4D VEC MRI data of the cohort for model development using MEVISFlow (Fraunhofer Mevis, Bremen, Germany). Pressure gradients were calculated by solving the Pressure Poisson equation - a method called Pressure Mapping. The Pressure Mapping methodology was clinically validated against catheter-measured pressure gradients and described in detail previously[26].

For each filtered data set of the 21 patients, a polynomial fit of the second degree for the relationship between pressure gradient (dP) and flow rate (Q) was calculated (figure S1 A):

$$dP=C_1*Q^2+C_2*Q \quad [mmHg].$$

The average goodness of these fits measured by R^2 was 0.89±0.083. Next, all fits were normalized with the peak systolic flow rate, which was normalized with peak systolic flow rate during rest, resulting in the non-dimensional flow rate (Q_N), and with the peak systolic pressure gradient, which was normalized with peak systolic pressure gradient during rest, resulting in the non-dimensional pressure gradient (dP_N) (figure S1 B). Two groups were identified: One group (12 cases) showed a dominating non-linear term of the fit with the constant C_1=0.8630 which is higher than the constant C_2=0.1356 (figure S1 C), whereas the other group (9 cases) showed a dominating linear term with the constant C_1=0.2974 which is lower than the constant C_2=0.7011 (figure S1 D). The average degree of stenosis in the group with 12 cases was significantly higher than in the group with 9 cases (53.8±14.76% vs. 37.9±9.74%, p=0.011). The two groups could be separated by the degree of stenosis with a threshold of 45% allowing differentiation between both groups with a sensitivity of 75.0% and a specificity of 88.9% in the ROC analysis. In the ROC analysis an AUC of 0.792 (95% CI, 0.59 - 0.993) was found.

Therefore, the following equations were adopted for the non-dimensional pressure gradient - flow rate (dp-Q) relation:

$$dP_N = 0.2974 * Q_N^2 + 0.7011 * Q_N \qquad \text{(degree of stenosis < 45\%)}$$

$$dP_N = 0.8630 * Q_N^2 + 0.1356 * Q_N \qquad \text{(degree of stenosis ≥ 45\%).}$$

The proposed threshold-based model is currently the best approximation of available data. An attempt to elaborate a unified quadratic function with coefficients as a continuous function of the stenosis degree was not possible. This is due to the

fact that other factors such as the length and the shape of the stenosis affect the pressure gradient and respectively more data would be necessary in order to refine the current model.

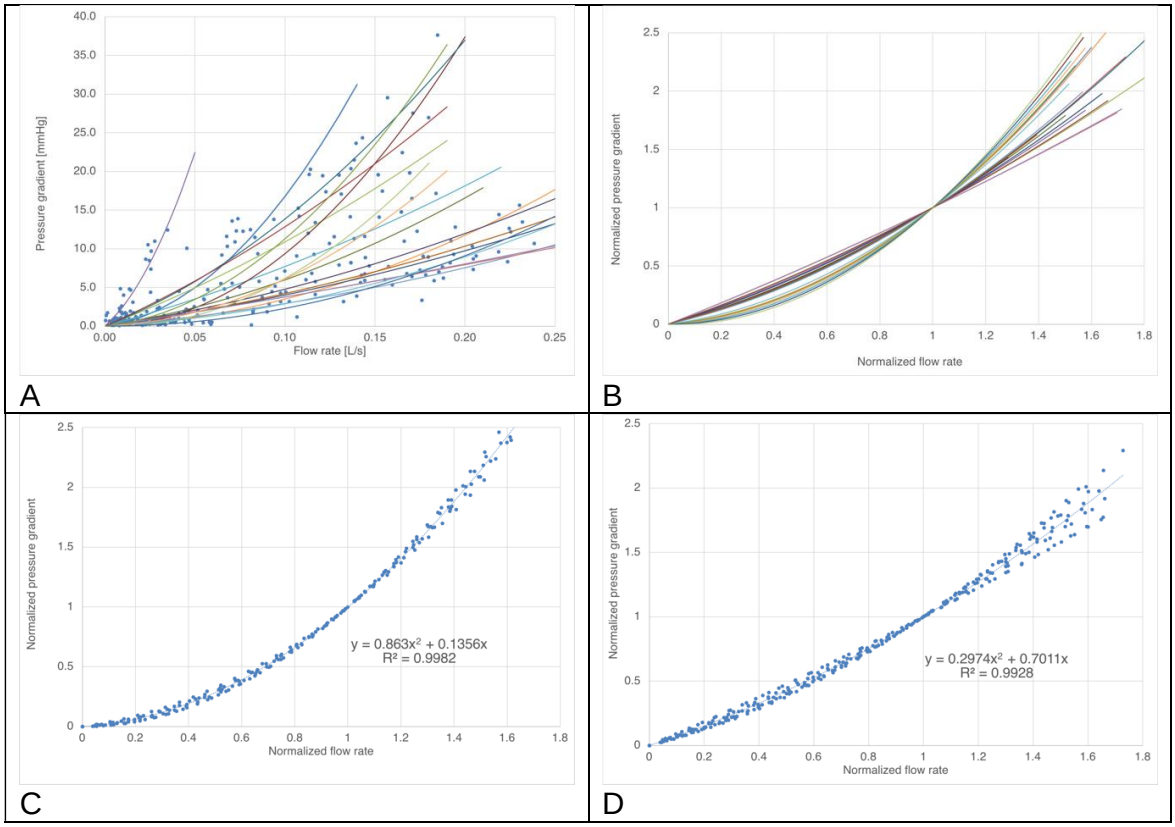

Figure S1*: Development of the non-dimensional pressure gradient model based on the development cohort of 21 aortic coarctation patients.* ***A****: Pressure mapping results including polynomial fits of the entire development cohort (n=21).* ***B****: Normalized polynomial fits of pressure mapping results (n=21).* ***C****: Averaged normalized fit of the group with dominating non-linear pressure gradient - flow rate relationship (n=12).* ***D****: Averaged normalized fit of the group with dominating linear pressure gradient - flow rate relationship (n=9).*

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Arbeiten als Erst-Autor

Runte K, Brosien K, Schubert C, Nordmeyer J, Kramer P, Schubert S, Berger F, Hennemuth A, Kuehne T, Kelm M, Goubergrits L. Image-Based Computational Model Predicts Dobutamine-Induced Hemodynamic Changes in Patients With Aortic Coarctation. Circ Cardiovasc Imaging. 2021 Feb;14(2):e011523. **JIF: 5.691.**

Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients - A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2019 Apr 10;6:43. **JIF: 3.915.**

Arbeiten als Co-Autor

Schubert C, Archer G, Zelis JM, Nordmeyer S, Runte K, Hennemuth A, Berger F, Falk V, Tonino PAL, Hose R, Ter Horst H, Kuehne T, Kelm M. Wearable devices can predict the outcome of standardized 6-minute walk tests in heart disease. NPJ Digit Med. 2020 Jul 9;3:92. **JIF: N/A.**

Blum M, Hashemi D, Motzkus LA, Neye M, Dordevic A, Zieschang V, Zamani SM, Lapinskas T, Runte K, Kelm M, Kuehne T, Tahirovic E, Edelmann F, Pieske B, Düngen HD, Kelle S. Variability of Myocardial Strain During Isometric Exercise in Subjects With and Without Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2020 Jun 30;7:111. **JIF: 3.915.**

Ghorbani N, Muthurangu V, Khushnood A, Goubergrits L, Nordmeyer S, Fernandes JF, Lee CB, Runte K, Roth S, Schubert S, Kelle S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Impact of valve morphology, hypertension and age on aortic wall properties in patients with coarctation: a two-centre cross-sectional study. BMJ Open. 2020 Mar 25;10(3):e034853. **JIF: 2.496.**

Goubergrits L, Hellmeier F, Neumann D, Mihalef V, Gulsun MA, Chinali M, Secinaro A, Runte K, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Hennemuth A, Kelm M. Patient-specific requirements and clinical validation of MRI-based pressure mapping: A two-center study in patients with aortic coarctation. J Magn Reson Imaging. 2019 Jan;49(1):81-89. **JIF: 3.954.**

Kongressbeiträge

Runte K, Brosien K, Nordmeyer J, Kramer P, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Kelm M. Computational Prediction of Dobutamine-Induced Hemodynamic Changes in Aortic Coarctation. Vortrag im Rahmen der Herzmedizin 2021 Digital – 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. 27.02.2021.

Danksagung

Mein Dank gilt allen Menschen, die an der Entstehung dieser Dissertation beteiligt waren und mich unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Titus Kühne danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, seinen festen Glauben an das Gelingen und die Relevanz des Projekts sowie die Förderung meiner Publikations-Aktivitäten. Auch danke ich sehr Herrn Dr. med. Marcus Kelm für die intensive Betreuung, die vielen Einfälle, den konstruktiven Austausch und die Einführung in die Welt der medizinischen Forschung. Ebenso dankbar bin ich Herrn Prof. Dr.-ing. Leonid Goubergrits, der durch seine ingenieurswissenschaftliche Perspektive viele Male die Ideen seiner medizinischen Kollegen in neue Richtungen lenkte und dessen Expertise und kontinuierlicher Einsatz entscheidend für die Entwicklung des Belastungsmodells waren. Auch Herrn Kay Brosien, der die initiale Entwicklung und technische Gestaltung des Modells begleitete, sei herzlich gedankt. Dem kinderkardiologischen Herzkatheter-Team gilt mein Dank dafür, dass ich den Untersuchungen beiwohnen und die erhobenen Daten für dieses Projekt nutzen konnte. Ich danke allen Co-Autoren der vorgestellten Arbeit für die konstruktive und ergiebige Zusammenarbeit.

Dem gesamten Team der Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin und des Instituts für kardiovaskuläre Computer-assistierte Medizin, insbesondere meinen Mitdoktoranden, möchte ich danken für die gemeinsamen Stunden des (wissenschaftlichen) Austauschs in den vergangenen Jahren.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden und meinen Geschwistern, die in allen Phasen der Arbeit immer ein offenes Ohr für mich hatten. Meiner Freundin Johanna danke ich von Herzen für die stetigen motivierenden Worte zum richtigen Zeitpunkt und ihren unerschütterlichen Glauben an mich.

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichten.