

Aus dem Institut für kardiovaskuläre Computer-assistierte Medizin (ICM)

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Myokardiale Leistung und Leistungseffizienz bei chronisch erhöhter

Druck- und Volumenlast des linken Ventrikels

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Chong Bin Lee

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in folgender Publikation vorveröffentlicht:

Chong Bin Lee, Leonid Goubergrits, Joao Filipe Fernandes, Sarah Nordmeyer, Christoph Knosalla, Felix Berger, Volkmar Falk, Titus Kühne, Marcus Kelm, Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease, Scientific Reports, 11/2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52909-9>, Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, publiziert durch den Verlag Nature Research.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract.....	7
1 Darstellung des Forschungsstandes	9
1.1 Konzept der myokardialen Leistung und Effizienz	9
1.2 Chronisch erhöhte Druck- und Volumenlast bei Aortenklappenerkrankungen	10
1.3 Bisherige Messmethoden und Studienergebnisse zur myokardialen Effizienz bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des linken Ventrikels.....	11
1.4 Vergleichbarkeit der Messmethoden myokardialer Leistung und Effizienz.....	13
1.5 Zielsetzungen der Arbeit.....	14
2 Methodik	14
2.1 Patientenkohorte.....	14
2.2 Datenakquirierung	16
2.2.1 Klinische Datenerfassung.....	16
2.2.2 Apparative Datenerfassung	16
2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie	16
2.3.1 Blutflussanalyse mittels 2D-Phasenkontrast- und 4D-VEC-Magnetresonanztomographie ..	17
2.3.2 Linksventrikuläre Volumetrie mittels 2D-Kurzachse	17
2.4 Postprozessierung und Bildanalyse	17
2.4.1 2D- und 4D-Blutflussanalyse	17
2.4.2 Linksventrikuläre Volumetrie	18
2.5 Berechnung der myokardialen Leistung und Effizienz	18
2.5.1 Linksventrikuläre myokardiale Leistung (interne Leistung)	18
2.5.2 Zirkulatorische Leistung und externe myokardiale Leistung	20
2.5.3 Zirkulatorische Effizienz und externe myokardiale Effizienz	21

2.6	Experimentelle Qualitätsprüfung der Kontraktionszeitmessung.....	21
2.7	Reproduzierbarkeit der Messdaten	22
2.8	Statistische Analyse	22
3	Wesentliche neue Ergebnisse	23
3.1	Myokardiale Hypertrophie bei Druck- und Volumenlast	23
3.2	Linksventrikuläre myokardiale Leistung (interne Leistung)	25
3.3	Kardiales Remodeling und linksventrikuläre myokardiale Leistung	25
3.4	Mechanische externe Leistungsparameter	25
3.5	Kardiale Leistungseffizienz.....	25
3.6	Kardiale Leistungseffizienz bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion.....	25
3.7	Assoziationen myokardialer Leistung und Effizienz mit etablierten klinischen Parametern..	26
4	Klinische Anwendungen und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	26
5	Literaturverzeichnis	30
	Eidesstattliche Versicherung	35
	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal.....	36
	Auszug aus der Journal Summary List.....	38
	Publikation	39
	Lebenslauf	50
	Publikationsliste.....	53
	Danksagung	54

Zusammenfassung

Einleitung: Die myokardiale Effizienz bildet das Verhältnis aus externer mechanischer Arbeit und myokardialen Energieverbrauch des linken Ventrikels (LV) ab. Die myokardiale Effizienz ist bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des LV beeinträchtigt. Ihre Quantifizierung hat jedoch keinen Stellenwert in der klinischen Diagnostik gefunden, da ihre Quantifizierung meist invasive Verfahren oder ionisierende Strahlung erforderte. Ziel dieser Arbeit war es die LV myokardiale Leistung und Effizienz bei Patienten mit chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zu quantifizieren.

Methodik: Die LV myokardiale Leistung, zirkulatorische Effizienz und externe myokardiale Effizienz wurden bei Patienten mit Aortenklappenstenose (AS, n=59), kombinierter Aortenklappenstenose/Aortenklappenregurgitation (AS/AR, n=21) und bei einer Kontrollgruppe (n=14) quantifiziert. Diese wurden aus Blutfluss- und LV-Volumetrie Messdaten der kardialen Magnetresonanztomographie berechnet.

Ergebnisse: Die zirkulatorische Effizienz war signifikant niedriger bei AS, 8,6% (6,8–11,1;p<0,001) und AS/AR, 5,4% (4,1–6,2;p<0,001) als bei der Kontrollgruppe, 11,8% (9,8–16,9). Die zirkulatorische Effizienz war bei Patienten mit normaler Ejektionsfraktion (EF) reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (p<0,001), während die externe myokardiale Effizienz zwischen Patienten mit normaler EF und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied zeigte. Die LV myokardiale Leistung war signifikant höher bei AS, 7,7W/m² (6,0–10,2;p=0,010) und kombinierter AS/AR, 10,8W/m² (8,9–13,4;p<0,001) als bei der Kontrollgruppe, 5,4W/m² (4,2–6,5). Die LV myokardiale Leistung korrelierte signifikant (R²=0,82; p<0,001) mit EF (p<0,001), aortalen mittleren Druckgradienten (p<0,001), LV Volumen (p<0,001) und Masse (p<0,001). 13 von 80 Patienten zeigten erhöhte LV myokardiale Leistung (> 6,8W/m²) und klinische Symptome einer Herzinsuffizienz, während EF, LV Volumen und Masse im Normbereich waren.

Zusammenfassung: Wir konnten die LV myokardiale Leistung und Effizienz bei Patienten mit chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast nicht-invasiv und ohne ionisierende Strahlung quantifizieren. Traditionelle Parameter der kardialen Hypertrophie und der Funktion zeigten

sich noch kompensiert, während die LV myokardiale Leistung und die zirkulatorische Effizienz bei erhöhter Druck-Volumenlast bereits beeinträchtigt waren. Das Myokard zeigte sich zudem in seiner Leistung und Effizienz nicht nur durch die erhöhte Druck- und Volumenlast, sondern auch durch das kardiale Remodeling belastet. Weitere longitudinal angelegte Studien sollten den Nutzen einer nicht-invasiven Quantifizierung myokardialer Leistung und Effizienz bei der Evaluierung von medikamentösen Therapien oder chirurgischen Interventionen untersuchen.

Abstract

Background: Myocardial efficiency reflects the ratio of external mechanical work to myocardial energy consumption of the left ventricle (LV). Myocardial efficiency is reduced in pressure- and volume-overload conditions. However, this concept has not become clinical routine as its quantification has required usage of invasive tools or ionizing radiation. Aim of this work was to quantify LV myocardial power and power efficiency in patients with chronic pressure- and volume-overload using magnetic resonance imaging (MRI).

Methods: LV myocardial power, circulatory efficiency and external myocardial efficiency were quantified in patients with aortic stenosis (AS, n=59), combined aortic stenosis/aortic regurgitation (AS/AR, n=21) and controls (n=14). Power and efficiency were calculated using blood flow and LV volumetric measurements obtained from cardiac MRI.

Results: Circulatory efficiency was significantly lower in AS 8,6% (6,8–11,1;p<0,001) and AS/AR 5,4% (4,1–6,2;p<0,001) than in controls 11,8% (9,8–16,9). Circulatory efficiency was reduced in patients with normal ejection fraction (EF) compared to controls (p<0,001), while external myocardial efficiency did not differ when comparing patients with normal EF and controls. LV myocardial power was significantly higher in AS 7,7W/m² (6,0–10,2;p=0,010) and combined AS/AR 10,8W/m² (8,9–13,4;p<0,001) than in controls 5,4W/m² (4,2–6,5). LV myocardial power significantly correlated (R²=0,82; p<0,001) with EF (p<0,001), mean aortic pressure gradient (p<0,001), LV volume (p<0,001) and mass (p<0,001). In 13 out of 80 patients, LV myocardial power was increased (> 6,8W/m²) and patients presented clinical symptoms of heart failure while EF, LV volume indices and mass were in normal range.

Conclusion: We quantified LV myocardial power and efficiency in patients with chronic pressure-volume overload non-invasively and without usage of ionizing radiation. Traditional parameters of cardiac hypertrophy and pump function were still compensated, while myocardial power and circulatory efficiency were gradually impaired in pressure-volume overload condition. Myocardial power and efficiency were not only influenced by pressure and volume load but also by cardiac remodeling. Longitudinal studies should investigate the value

of a non-invasive quantification of myocardial power and efficiency in the monitoring of medical and surgical therapies.

1 Darstellung des Forschungsstandes

1.1 Konzept der myokardialen Leistung und Effizienz

Seit den 1940er-Jahren wurden Ansätze intensiver erforscht, den energetischen Status des Myokards beim erkrankten Herzen zu evaluieren. Dazu wird die externe mechanische Auswurfleistung (externe Leistung) des LV ins Verhältnis zum myokardialen Energieverbrauch während einer Kontraktion (interne Leistung) gesetzt (1-9). Dieses Verhältnis wurde erstmals von Bing et al. 1949 vorgestellt und wird als myokardiale Effizienz bezeichnet (1-5, 8). Studien weisen darauf hin, dass bei struktureller Herzerkrankung der Energieverbrauch des Myokards erhöht und damit die myokardiale Effizienz reduziert ist (6, 10-13). Die myokardiale Effizienz erlaubt somit eine energetische Evaluation der ventrikulo-vaskulären Kopplung (1, 3, 9, 11).

Die Beeinträchtigung der myokardialen Effizienz besitzt eine prognostische Relevanz (14) und wurde in ihrer Pathophysiologie sowohl unter biochemischen als auch unter biomechanischen Gesichtspunkten beschrieben (3, 9, 15-18). Biochemisch betrachtet, werden im erkrankten Myokard Netzwerke von zellulären Signalkaskaden aktiviert, welche durch die veränderte Expression und Aktivität von Transkriptionsproteinen wie dem Hypoxie induzierten Faktor-1 α (HIF-1 α) charakterisiert sind (16, 17). Diese Mechanismen begünstigen unter anderem einen Wechsel von mitochondrialem oxidativem Metabolismus zur anaeroben Glykolyse (18, 19). Ebenfalls führen sie zum relativ erhöhten Anteil der oxidativen Fettsäure Metabolisierung im Verhältnis zur oxidativen Glukose-Metabolisierung (18, 19). Diese metabolischen Veränderungen führen insgesamt zur ineffizienten Adenosintriphosphat (ATP) Ausbeute für das jeweilige Substrat pro Molekül Sauerstoff und zur Störung der energie-verbrauchenden Ionenhomöostase der Myokardzelle (16, 17). Folglich führen diese biochemischen Prozesse zum erhöhten Energieverbrauch und zur reduzierten Effizienz des Herzens (15-17).

Biomechanisch betrachtet, reagiert der LV als mechanische Pumpe auf eine gesteigerte externe Last kompensatorisch mit geometrischen Adaptationsmechanismen wie mit einer Zunahme der myokardialen Wanddicke und des LV Volumens, um das benötigte Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten (Gesetz von Laplace). Jedoch führt diese anfangs kompensatorische Zunahme der LV Muskelmasse und des Volumens bei fortschreitender

Erkrankung zum erhöhten Energieverbrauch und damit zur Reduktion der mechanischen LV Effizienz (1, 3, 5, 9). Externe Lasten, wie eine chronisch erhöhte Druck- und Volumenlast des Herzens können über die beschriebenen Mechanismen zur Beeinträchtigung der myokardialen Effizienz führen (1, 16, 20-22).

1.2 Chronisch erhöhte Druck- und Volumenlast bei Aortenklappenerkrankungen

Eine chronisch erhöhte Druck- und Volumenlast des LV charakterisiert die Aortenklappenerkrankung. Die Aortenklappenerkrankung gehört zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen (23, 24). Ihre Prävalenz ist über die letzten Jahrzehnte mit dem Altern der westlichen Gesellschaft dramatisch angestiegen mit ebenfalls sozio-ökonomischen Folgen für die Gesellschaft (23-25). Die Aortenklappenerkrankung lässt sich in die Aortenklappenstenose (AS) und die Aortenklappenregurgitation (AR) klassifizieren. Die Aortenklappenstenose ist in den entwickelten Ländern primär gekennzeichnet durch eine altersbedingte Degeneration der Aortenklappe mit Verengung der Klappenöffnungsfläche (25). Dieser erhöhte Widerstand geht einher mit einem Druckanstieg im linken Ventrikel (LV), welcher wiederum die Wandspannung auf das Myokard erhöht. Auf diese gesteigerte Wandspannung reagiert das Myokard mit einer adaptiven konzentrischen Hypertrophie zum Erhalt der systolischen Funktion entsprechend des Gesetzes von Laplace (20, 21, 26, 27).

Die Aortenklappenregurgitation ist durch einen Rückfluss von einem Teil des Blutvolumens aus der Aorta ascendens in den LV durch eine Insuffizienz einer abnormalen Aortenklappe charakterisiert. Diese chronisch erhöhte Volumenlast des LV führt zu einem erhöhten diastolischen Füllungsdruck. Darauf reagiert der LV mit einer adaptiven exzentrischen Hypertrophie, um ein adäquates effektives Schlagvolumen zu gewährleisten (22, 28).

Diese Anpassungsmechanismen des LV auf die chronisch erhöhte Druck- und Volumenlast werden als myokardiales „Remodeling“ bezeichnet. Bleiben diese Klappenerkrankungen unbehandelt, schreitet die Hypertrophie voran und es resultiert ein irreversibles maladaptives Remodeling, welches mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (20-22, 28-33). Leitlinien empfehlen daher die rasche Behandlung von symptomatischen Patienten (34). Das Ausmaß des myokardialen Remodelings auf die Druck-Volumenlast ist sehr variabel und wird

in der Klinik unter anderem als myokardiale Muskelmasse und LV-Kammergröße erfasst (34, 35). Jedoch weisen Studien darauf hin, dass die Druck- und Volumenlast weder mit dem Ausmaß des myokardialen Remodelings noch mit dem Auftreten der Symptome direkt zusammenhängen (27, 28, 36-40).

Alternative Ansätze zur Evaluierung der chronischen Druck- und Volumenlast auf den LV könnten sowohl im klinischen Alltag als auch für das tiefere Verständnis der Aortenklappenerkrankung, welche noch nicht vollständig verstanden ist, von Nutzen sein.

1.3 Bisherige Messmethoden und Studienergebnisse zur myokardialen Effizienz bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des linken Ventrikels

Studien weisen darauf hin, dass bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast der myokardiale Energieverbrauch gesteigert und damit die myokardiale Effizienz verringert ist (6, 10-13). Die Quantifizierung der myokardialen Leistung (interne Leistung) und damit der Effizienz hat sich jedoch nicht in der Klinik etablieren können, da ihre Quantifizierung meist komplex, invasiv oder mit Strahlenbelastung verbunden war. Während die externe Leistung auch nicht-invasiv aus Schlagvolumen, Herzfrequenz und mittleren arteriellen Druck bestimmt werden konnte, gestaltete sich die Messung des myokardialen Energieverbrauchs (interne Leistung) komplex (8). Die Quantifizierung des myokardialen Energieverbrauchs erfolgte traditionell über die Messung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (MVO_2). Dieser Ansatz basiert auf einer Schätzung des tatsächlichen Energieverbrauchs, da das Myokard hauptsächlich über die aerobe Oxidation von energie-tragenden Substraten versorgt wird (5, 9). Diese Messungen erforderten die Durchführung einer invasiven Herzkatheteruntersuchung mit Katheterisierung des rechten und linken Herzens und des Koronarsinus (5, 9, 41). Diese Methode hat sich zwar als Goldstandard für die Messung des MVO_2 etabliert, ist jedoch im klinischen Alltag aufgrund ihrer Invasivität auf ausgewählte Indikationen beschränkt.

Modernere nicht-invasive Verfahren stützen sich auf den Gebrauch einer kombinierten Methode aus der ^{11}C -Acetat-Positron-Emissionstomographie (PET) und der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung der myokardialen Effizienz (2, 8, 10, 11). Dabei wird der myokardiale Energieverbrauch (interne Leistung) über eine indirekte

metabolische Messung des MVO_2 durch den Umsatz des ^{11}C -Acetats als Teil des myokardialen Energiestoffwechsels geschätzt (42). Die LV Metrik wird über die kardiale MRT erfasst. Die Arbeitsgruppen Güclu et al. und Hansson et al. konnten mit einer kombinierten PET/MRT Studie erfolgreich zeigen, dass die myokardiale Effizienz bei Patienten mit einer chronischen Druckbelastung (AS) reduziert ist (10, 11). Diese Methodik ist zwar nicht-invasiv, aber mit starker Strahlungsbelastung verbunden und daher im klinischen Alltag ebenfalls limitiert (2, 8, 10, 11).

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) misst nicht-invasiv direkt die einzelnen Metabolite des myokardialen Energiestoffwechsels Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatin (PCr). Daraus können mit der PCr-ATP-Ratio Informationen über den Energiezustand des Myokards gewonnen werden. Chronische Druck- und Volumenlast können zu einer Reduktion der myokardialen PCr-ATP-Ratio führen, welche mit einer Herzinsuffizienz und einer schlechten Prognose assoziiert ist (15, 43, 44). Die MRS ist jedoch ein kostenintensives komplexes Verfahren, das nur in bestimmten Zentren mit entsprechender Software und Expertise bisher im Rahmen von Studien durchgeführt wurde (43, 45).

Russel et al. und Chan et al. konnten durch Echokardiographie-basierte Studien zeigen, dass Parameter der myokardialen Effizienz bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen reduziert ist (46, 47). Diese Methodik basiert auf einer nicht-invasiven Schätzung der Druck-Strain-Schleife, deren Fläche die myokardiale Arbeit reflektiert (47). Die Echokardiographie-basierte Methodik ist nicht-invasiv und bietet den Vorteil einer großen Verfügbarkeit. Jedoch ist bei diesem Ansatz die LV-Geometrie, myokardiale Wanddicke und die Wandspannung, welche wichtige Informationen über das individuelle kardiale Remodeling liefern, nicht miteinbezogen, was die inter-individuelle Vergleichbarkeit erschwert (47, 48).

Gerdts et al. konnten mit einem LV Masse-Wandstress-Herzfrequenz Produkt als eine nicht-invasive, Echokardiographie-basierte Schätzung des MVO_2 bei Patienten mit chronischer LV Drucklast zeigen, dass eine Erhöhung dieses Produkts langfristig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (49). Bei dieser Echokardiographie-basierten Methode sind Limitationen durch

Untersucherabhängigkeit und Messungenauigkeiten bei Erfassung der LV-Metrik bei komplexer LV Anatomie möglich (49, 50).

Fernandes et al. stellten eine Methode vor, mit der bei Patienten mit erhöhter Drucklast ohne die Bestimmung von MVO_2 mittels MRT- und invasiven Druckmessungen myokardiale Leistung und Effizienz quantifiziert werden konnten (4). Es wurde gezeigt, dass nach interventioneller Versorgung der Drucklast die myokardiale Leistung des LV absank. Jedoch ist diese Messmethode zeitaufwendig, noch nicht validiert und durch ihre Invasivität limitiert.

1.4 Vergleichbarkeit der Messmethoden myokardialer Leistung und Effizienz

Invasive Studien konnten direkt MVO_2 als Äquivalent des myokardialen Energieverbrauchs zur Quantifizierung der myokardialen Effizienz messen (5, 6, 9). Dagegen quantifizierten PET-Studien den metabolischen Umsatz des ^{11}C -Acetats zur indirekten bio-chemischen Bestimmung von MVO_2 (10, 11). Fernandes et al. konnten Parameter der myokardialen Leistung und Effizienz ohne die direkte oder indirekte Messung von MVO_2 mit einem rein bio-mechanischen Ansatz quantifizieren (4). Dabei wurde die externe Leistung ins Verhältnis zur potenziellen Energie des LV bei einer Kontraktion, welche aus geometrischen Parametern des LV und invasiven Druckmessungen berechnet wurde, gesetzt. MRS-Studien dagegen konnten direkt die energetischen Metabolite messen, sodass die PCr-ATP-Ratio als Maß des myokardialen Energiezustandes gebildet werden konnte (15, 43, 45). Echokardiographie-Studien nach Russel et al. nutzten eine andere Definition der myokardialen Effizienz als traditionell durch Bing et al. als Verhältnis der externen Leistung zum myokardialen Energieverbrauch beschrieben wurden (5, 9). Es ist das Verhältnis aus konstruktiver Arbeit (zur LV Kontraktion beitragend) zur Summe aus verlorener („wasted“) Arbeit (nicht zur LV Kontraktion beitragend) und konstruktiver Arbeit (46, 47). Gerdts et al. erfassten dagegen echokardiographisch eine nicht-invasive Schätzung des MVO_2 mittels eines LV Masse-Wandstress-Herzfrequenz Produktes (49).

Die Ergebnisse der bisherigen Studien, welche die myokardialer Energetik bei chronischer Druck- und Volumenlast untersuchen, sind somit aufgrund der unterschiedlichen Messansätze und Definitionen der myokardialen Effizienz nicht direkt miteinander vergleichbar.

Zusammengefasst gibt es bisher nur wenig klinische Studien über die myokardiale Effizienz bei Druck- und Volumenlast des LV. Diese sind bisher meist durch Invasivität, Komplexität oder durch Strahlungsbelastung der Messmethodik limitiert.

1.5 Zielsetzungen der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, nicht-invasiv die LV myokardiale Leistung (interne Leistung) und die Leistungseffizienz bei Patienten mit AS (Drucklast), kombinierter AS/AR (Druck- und Volumenlast) und einer Kontrollgruppe ohne die direkte oder indirekte Bestimmung von MVO_2 zu quantifizieren. Unsere Messmethodik stützt sich auf die Gesetzmäßigkeiten von Laplace und nutzt dabei rein geometrische Parameter des LV und Messwerte der Blutflussanalyse, welche aus der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) akquiriert wurden. Ziel war es zudem Zusammenhänge zwischen myokardialer Effizienz und etablierten klinischen Parametern zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Patientenkohorte

Bei dieser Arbeit wurden die Parameter der myokardialen Leistung und Effizienz bei den Teilnehmern der prospektiven SMART-Studie (Systems Medicine of Heart Failure, Clinical Trial Registrationsnummer NCT03172338, 01 Juni 2017) und CARDIOPROOF-Studie (Proof of Concept of Model Based Cardiovascular Prediction, Clinical Trial Registrationsnummer NCT02591940, 30 Oktober 2015) quantifiziert. Bei diesen Studien handelte es sich um Beobachtungsstudien bei Patienten mit unter anderem Aortenklappenerkrankungen. Alle verwendeten klinischen Daten und MRT-Bilddaten dieser Arbeit wurden im Rahmen der oben genannten Studien erhoben. Die Studien wurden nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethik-Kommission (Charité Universitätsmedizin Berlin) für die SMART-Studie (EA2/133/14), CARDIOPROOF-Studie (EA2/172/13) und Probanden (EA2/163/11) genehmigt. Die schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer wurde vor der Studienteilnahme eingeholt.

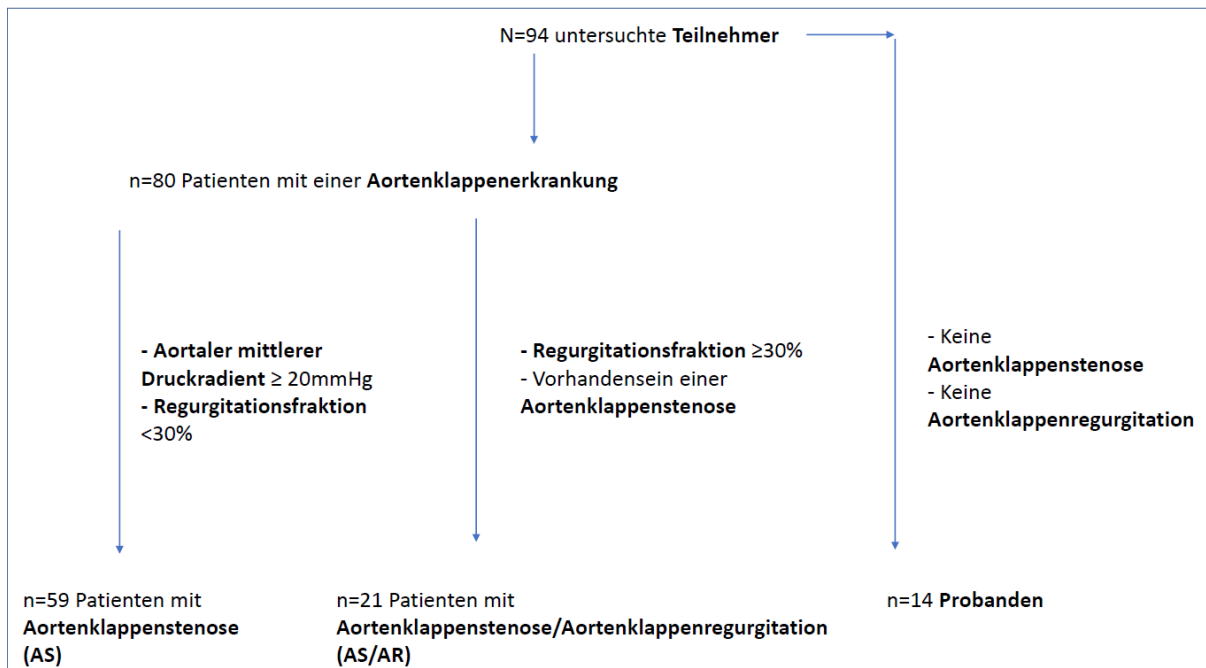


Abbildung 1.: Einteilung der untersuchten Teilnehmer in Patienten mit einer Aortenklappenstenose, kombinierter Aortenklappenstenose/Aortenklappenregurgitation und Probanden.

Wie in Graphik 1 dargestellt, wurden bei dieser Arbeit 80 Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung untersucht, bei denen die benötigten MRT-Bilddaten für die Leistungs- und Effizienzanalyse vorhanden waren. Diese Patientenkohorte bestand aus 59 Patienten mit moderater bis schwerer Aortenklappenstenose (AS) ohne Vorliegen einer moderaten bis schweren Regurgitation und aus 21 Patienten mit kombiniertem Aortenklappenvitium: Patienten mit kombiniertem Vitium waren über die Präsenz einer Aortenklappenstenose und einer moderaten bis schweren Aortenklappenregurgitation (AS/AR) charakterisiert. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mit 14 Probanden ohne das Vorliegen einer AS und AR zu dieser Arbeit hinzugezogen. Die Einteilung in die Krankheitsschweregrade erfolgte anhand der entsprechenden Leitlinie (22, 51-53). Weitere Sub-Analysen wurden bei 12 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) und 68 Patienten mit normaler EF durchgeführt. Eine reduzierte LV Pumpfunktion lag bei EF kleiner als 50% vor.

2.2 Datenakquirierung

2.2.1 Klinische Datenerfassung

Parameter wie Alter, Körpergröße und Gewicht wurden am Tag der MRT-Untersuchung erfasst. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation wurde zur Einordnung der klinischen Herzinsuffizienz-Symptomatik genutzt. Die Angina Pectoris Symptomatik wurde gemäß der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) eingeordnet. Ein relevanter Diabetes mellitus wurde bei dieser Arbeit erfasst, wenn eine Therapie mit oraler anti-diabetischer Medikation oder mit Insulin bestand. Eine Dyslipidämie wurde über das Bestehen einer Hypertriglyceridämie, Hyperlipoproteinämie und/oder Hypercholesterinämie definiert (54). Der systolische und diastolische Blutdruck wurde direkt vor der kardialen MRT mit dem Blutdruckmessgerät Dinamap pro-100-Gerät (Critikon, Milwaukee, WI, USA) am rechten Arm bestimmt. Eine arterielle Hypertonie bestand gemäß der geltenden Leitlinien ab einem systolischen Blutdruck von über 140mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck von über 90mmHg (55). Das N-terminale pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) wurde mittels einer Blutentnahme akquiriert (n=32).

2.2.2 Apparative Datenerfassung

Das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe wurde mittels Echokardiographie erfasst. Der mittlere und maximale Druckgradient über der Aortenklappe wurde gemäß des aktuellen klinischen Standards (34, 51) ebenfalls mittels Echokardiographie bestimmt. Das Herzzeitvolumen, die Regurgitationsfraktion (RF) und die LV Anatomie wurden aus den Messdaten der kardialen MRT-Untersuchung bestimmt. Eine LV Hypertrophie oder Dilatation bestanden, wenn LV Parameter wie myokardiale Muskelmasse, end-diastolisches Volumen (EDV) und end-systolisches Volumen (ESV) mindestens zwei Standardabweichungen vom Referenzmittelwert (35) abwichen.

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardialen MRT-Untersuchungen dauerten abhängig von der Größe des Herzens 45 bis 60 Minuten an. Diese wurden mit einem Ganzkörper 1,5 Tesla MR System (Achieva R 3.2.2.0,

Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) und mit einer 5-Element Cardiac-Phased-Array Spule durchgeführt.

2.3.1 Blutflussanalyse mittels 2D-Phasenkontrast- und 4D-VEC-Magnetresonanztomographie

Für die Blutflussmessungen wurden 2-dimensionale (2D) Phasenkontrast und 4-dimensionale (4D) geschwindigkeitskodierte (VEC)-MRT-Sequenzen mit einem vorher beschriebenen MRT-Protokoll angewandt (56): Die 2D Phasenkontrast MRT-Bilder umfassten 30 Herzphasen eines Herzschlages. Die Sequenzparameter waren: Wiederholungszeit (TR) 3,9ms, Echozeit (TE) 2,4ms, Flipwinkel (FA) 15°; Pixelgröße 1,1mm x 1,1mm. Ebenfalls wurde eine 4D-VEC MRT, eine anisotrope 4D segmentierte k-Raum Phasenkontrast Gradienten-Echo-Sequenz, welche retrospektiv EKG getriggert war, durchgeführt. Diese Bilder umfassten 25 rekonstruierte Herzphasen und 30 Schichten. Die Sequenzparameter waren: TR 3,5ms, TE 2,2ms, FA 5°, number of signal averaged (NSA) 1, gemessene Voxelgröße 2,5 x 2,5 x 2,5mm, rekonstruierte Voxelgröße 1,7 x 1,7 x 2,5mm. Die Geschwindigkeitskodierung in allen drei Raumrichtungen betrug 4,0 m/s. Sie wurde in dieser Höhe gewählt, um bei den erhöhten Flussgeschwindigkeiten einer hochgradigen AS „Aliasing-Effekte“ zu vermeiden.

2.3.2 Linksventrikuläre Volumetrie mittels 2D-Kurzachse

„Gapless-balanced Turbo Field Echo (bTFE)-CINE“ 2D-Kurzachsen-Sequenzen wurden mit einem bereits beschriebenen MRT-Protokoll angewandt (4), um die anatomischen Maße des linken Ventrikels zu bestimmen. Die Bilder umfassten 25 Herzphasen eines Herzschlages. Die Schichtanzahl war abhängig von der LV Größe. Die Sequenzparameter waren: TR 3,97ms, TE 1,96ms, FA 60°, parallele Bildgebung mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 (SENSE); Voxelgröße 1,5mm x 1,5mm, eine Schichtdicke von 7mm, und ein Bildfeld („field of view“ FOV), welches den gesamten LV umfasst (4).

2.4 Postprozessierung und Bildanalyse

2.4.1 2D- und 4D-Blutflussanalyse

2D Phasenkontrast-MRT-Bilder wurden genutzt, um die Aorta ascendens distal der Aortenklappe in allen 30 Herzphasen eines Herzschlages im Querschnitt zu umranden. Aus

diesen ermittelten Flussdaten konnten mittels View Forum Programm (Philips Medical Systems Nederland B.V; View Forum R6.3V1L7 SP1) die Regurgitationsfraktion gemessen und damit das effektive Schlagvolumen (SV_{eff}) und effektive Herzzeitvolumen (CO_{eff}) berechnet werden. 4D VEC-MRT Bilder wurden genutzt, um den drei-dimensionalen Blutfluss an der Aorta ascendens und der Mitralklappe zu quantifizieren. Dabei wurden Flussdaten aus dem Gebiet der Aorta ascendens und der Mitralklappe in allen 25 Herzphasen eines Herzschlages erhoben. Diese Flussdaten wurden genutzt, um die auxobare Kontraktionszeit t_{ABC} und die isovolumetrische Kontraktionszeit t_{IVC} direkt zu messen. Die Zeit vom Beginn des Blutflusses in der Aorta ascendens bis zur maximalen Flussgeschwindigkeit wurde als auxobare Kontraktionszeit t_{ABC} gemessen. Die Zeit vom Schließen der Mitralklappe (Ende der A-Welle) bis zum Beginn des Blutflusses in der Aorta ascendens wurde als isovolumetrische Kontraktionszeit t_{IVC} gemessen. Die systolische Gesamtkontraktionszeit t_{CS} ist die Summe aus t_{ABC} und t_{IVC} . Zur Auswertung der 4D Daten wurde das Programm „GT-Flow“ (Version 2.0.10, Gyrotools, Zurich, Switzerland) verwendet.

2.4.2 Linksventrikuläre Volumetrie

Die LV Volumetrie wurde mit dem View Forum Programm (Philips Medical Systems Nederland B.V; View Forum R6.3V1L7 SP1) durchgeführt. Die epikardialen und endokardialen Ränder aller LV Myokard Schichten wurden in Systole und Diastole in der LV Kurzachse umrandet. Dabei wurden die Papillarmuskeln bei der Messung der myokardialen Muskelmasse nicht inkludiert (57). Die Bestimmung der basalsten Schicht wurde für die Volumetrie gemäß des klinischen Standards bestimmt (57). Aus der LV Volumetrie konnten folgende Werte gemessen werden: Myokardiale Muskelmasse (MM), myokardiales Volumen, end-systolisches Volumen (ESV), end-diastolisches Volumen (EDV), absolutes Schlagvolumen (SV_{absolut}) und Länge des LV.

2.5 Berechnung der myokardialen Leistung und Effizienz

2.5.1 Linksventrikuläre myokardiale Leistung (interne Leistung)

Bei dieser Arbeit wurde die Leistung, welche das LV Myokard bei einer Kontraktion benötigt, um den systolischen Spitzendruck während einer Kontraktionszeit zu erzeugen als **LV**

myokardiale Leistung (LVMP) definiert. Die angewandte Methodik zur Berechnung der LV myokardialen Leistung ist eine Annäherung auf Basis des Laplace'schen Gesetzes und verzichtet auf die metabolische Quantifizierung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. LVMP hat die Einheit [Watt] und wurde mit folgender Formel berechnet (58):

Gleichung 1:

$$LVMP = \frac{V_{wall} * \sigma_{wall}}{t_{cs}}$$

V_{wall} ist das myokardiale Wandvolumen und berechnet sich durch den Quotienten aus myokardialer Masse (MM) und myokardialer Dichte (1,05 g/ml). σ_{wall} ist der myokardiale Wandstress während des systolischen Spitzendrucks im LV. t_{cs} ist die LV systolische Kontraktionszeit.

σ_{wall} wurde mit folgender Formel berechnet:

Gleichung 2:

$$\sigma_{wall} = P_{sys} * \frac{R_{BP}}{2 * S_{wall}}$$

P_{sys} ist der systolische Spitzendruck im LV und die Summe aus systolischem Blutdruck und dem maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe. S_{wall} ist die mittlere systolische myokardiale Wanddicke und wurde mit folgender Formel berechnet:

Gleichung 3:

$$S_{wall} = \sqrt{\frac{V_{wall}}{L_{BP} * \pi} + R_{BP}^2} - R_{BP}$$

L_{BP} ist die Länge des Blutpools des LV. Es ist das Produkt aus der LV Blutpool Schichtanzahl und der Schichtdicke (7mm). R_{BP} ist der mittlere Radius des Blutpools während der Spitzensystole und wurde wie folgt berechnet:

Gleichung 4:

$$R_{BP} = \sqrt{\frac{ESV}{L_{BP} * \pi}}$$

ESV ist das end-systolische Volumen des LV. Der linksventrikuläre end-systolische Durchmesser (LVESD) berechnete sich aus: $LVESD = 2 * R_{BP}$.

Sowohl S_{wall} als auch R_{BP} sind Schätzungen der anatomischen Maße des LV, da diese nicht direkt gemessen, sondern unter der Annahme einer Zylindergeometrie des LV aus Messdaten der Volumetrie berechnet wurden. Die Zylindergeometrie ist eine mögliche mathematische Annahme für den LV (59). Damit sollen im Vergleich zur einzelnen LV Segmentmessung Messfehler aufgrund von potenziellen regionalen Wandbewegungsstörungen oder Unterschiede in bestimmten LV-Myokardsegmenten minimiert werden. Die errechnete Wandspannung ist eine Näherung der tatsächlichen myokardialen Wandspannung während der Spitzensystole auf Basis der Laplace Formel. Die LVMP wurde an der Körperoberfläche („body surface area“, BSA) normiert, um eine bessere inter-individuelle Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Die Einheit der BSA-normierten LVMP ist daher bei dieser Arbeit Watt pro Quadratmeter (W/m^2).

2.5.2 Zirkulatorische Leistung und externe myokardiale Leistung

Die hydrodynamische Leistung distal der Aortenklappe, welche als **zirkulatorische Leistung** („**circulatory power**“, **CP**) definiert wurde, entspricht der Leistung, die benötigt wird, um einen effektiven Blutfluss im vaskulären System gegen den peripheren systemischen Gefäßwiderstand zu gewährleisten. CP wird folgenderweise berechnet:

Gleichung 5:

$$CP = MAP * CO_{eff}$$

MAP ist der mittlere arterielle Druck. CO_{eff} ist das effektive Herzzeitvolumen und berechnet sich durch $CO_{eff} = SV_{eff} * \text{Herzfrequenz}$. Dabei gilt: $SV_{eff} = SV_{absolut} * (1-RF)$.

Die hydrodynamische Leistung im linksventrikulären Ausflusstrakt, welche als **externe myokardiale Leistung** („**external myocardial power**“, **EMP**) definiert wurde, stellt die Leistung dar, die benötigt wird, um einen effektiven Blutfluss gegen alle externen Lasten zu gewährleisten. Diese externen Lasten sind zusätzlich zum peripheren Gefäßwiderstand, sowohl die zusätzliche Volumenlast aufgrund der Klappenregurgitation als auch der zusätzliche Widerstand aufgrund der Klappenstenose. EMP wurde mit folgender Formel berechnet:

Gleichung 6:

$$EMP = (MAP + A_o \text{ MPG}) * CO_{absolut}$$

Ao MPG („aortic mean pressure gradient“) ist der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe während der Systole. CO_{absolut} ist das Produkt aus dem absolutem Schlagvolumen (SV_{absolut}) und der Herzfrequenz. Die Einheiten von CP und EMP sind jeweils Watt (W).

2.5.3 Zirkulatorische Effizienz und externe myokardiale Effizienz

Der Quotient aus CP und LVMP wurde als **zirkulatorische Effizienz („circulatory efficiency“, CircE)** definiert:

Gleichung 7:

$$CircE = \frac{CP}{LVMP}$$

CircE ist das Maß der Effizienz des LV Myokards bei gegebener Kontraktionsleistung ein effektives Herzzeitvolumen gegen den systemischen vaskulären Widerstand zu gewährleisten.

Der Quotient aus EMP und LVMP wurde als **externe myokardiale Effizienz („external myocardial efficiency“/EME)** definiert:

Gleichung 8:

$$EME = \frac{EMP}{LVMP}$$

EME ist das Maß der Effizienz des LV Myokards bei gegebener Kontraktionsleistung ein effektives Herzzeitvolumen gegen den systemischen Widerstand und zusätzlich gegen die stenosierte und insuffiziente Klappe zu gewährleisten. Die Einheiten von CircE und EME sind jeweils Prozent (%).

2.6 Experimentelle Qualitätsprüfung der Kontraktionszeitmessung

Die Messung der Kontraktionszeit t_{cs} erfolgte bei dieser Arbeit über die 4D-VEC-MRT-Flussmessung mit 25 Herzphasen. Die 4D-VEC-MRT-Flussmessung bietet im Vergleich zur 2D Flussmessung eine optimale Angulierung der Messpunkte (Aorta ascendens und Mitralklappenebene) in allen drei Raumrichtungen. Jedoch besteht bei der 4D Flussmessung die Möglichkeit von Messungenauigkeiten durch die relativ geringe zeitliche Auflösung, da der kardiale Zyklus in nur 25 Herzphasen unterteilt wurde. Daher wurde eine Qualitätsprüfung an 15 Flusskurven der Aorta ascendens durchgeführt, um mögliche methodische

Ungenauigkeiten zu untersuchen und die Qualität der gemessenen Daten zu sichern. 2D MRT Blutflusskurven mit einer hohen zeitlichen Auflösung (75 Herzphasen) wurden auf die zeitliche Auflösung der 4D-VEC-MRT Flusskurven (25 Herzphasen) herunter getaktet („down-sampling“). Es wurde dann die absolute Abweichung der Zeiten bis zum Spitzenfluss evaluiert. Die absolute Abweichung der Zeiten bis zum Spitzenfluss betrug im Median 9,12ms (Interquartilabstand 9,1ms – 18,2ms). Bei einer durchschnittlichen Gesamtkontraktionszeit unserer Kohorte von tcs 174,5ms liegt der Fehler bei unter 6%. Damit ist die 4D-VEC-MRT-Flussmessung mit 25 Herzphasen eine mögliche Alternative zur 2D-Phasenkontrast-MRT-Flussmessung mit deutlich höherer zeitlicher Auflösung.

2.7 Reproduzierbarkeit der Messdaten

Die Parameter myokardialen Leistung und Effizienz berechnen sich aus den einzelnen Parametern der Volumetrie- und Blutflussmessung der kardialen MRT Untersuchung. Vorherige Studien konnten bereits eine hohe Reproduzierbarkeit und Qualität der 4D-VEC-MRT-Flussmessungen zeigen (60-62). Auch wurden die 4D-VEC-MRT Daten gegen etablierte 2D-Phasenkontrast-MRT und invasive Flussmessungen validiert, sodass von einer guten Vereinbarkeit der 4D Flussdaten und 2D Flussmessungen auszugehen ist (56, 63, 64). Ebenfalls konnten vorherige Studien eine niedrige Intra- und Inter-Observer Variabilität und damit gute Reproduzierbarkeit der LV-Volumetrie- und 2D Flussmessungen der kardialen MRT zeigen (65-67).

2.8 Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als Median (IQR) angegeben. Um die Daten auf Normalverteilung zu prüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Saphiro-Wilk-Test durchgeführt. Für die Untersuchung der Gruppenunterschiede bezüglich demographischer, klinischer und MRT-Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test als nicht-parametrischer Test durchgeführt. Für eine paarige Testung zwischen den einzelnen Gruppen wurde der entsprechende Post-Hoc Test (Dunns Test) durchgeführt. Der p-Wert wurde mit der Bonferroni-Methode korrigiert, um eine Alphafehler-Kumulierung durch Mehrfachtestungen zu vermeiden. Der Pearsons-Chi-Quadrat-Test wurde in Kombination mit dem exakten Fischer-Test für die Testung der

Unterschiede kategorialer Daten (Geschlecht, bikuspidale Klappe, NYHA, CCS, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie) durchgeführt. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde für den Vergleich der Gruppen bezüglich LVMP, CircE und EME durchgeführt. Die ANCOVA-Analyse konnte Störfaktoren durch Kovariaten wie Alter, Geschlecht und Präsenz einer bikuspiden Klappe vermindern. Der p-Wert wurde auch hier mit der Bonferroni-Methode korrigiert. Das robuste Regressionsmodell wurde genutzt, um Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern (MM, EDV, mittlerer aortale Druckgradient, Alter, Kontraktionszeit, Geschlecht, NT-proBNP und EF) und Parametern der myokardialen Leistung und Effizienz (LVMP, CircE und EME) zu untersuchen. Die statistische Prüfung wurde als signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$ war. Die Daten wurde mit Stata (Version 15.1, StataCorp, Texas, USA) ausgewertet.

3 Wesentliche neue Ergebnisse

3.1 Myokardiale Hypertrophie bei Druck- und Volumenlast

Die BSA-normierte myokardiale Muskelmasse (MM), das myokardiale Volumen, die end-systolische myokardiale Wanddicke und der Masse-Volumen-Index waren bei AS und AS/AR im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Bei kombinierter AS/AR waren zusätzlich der LV end-systolischer Diameter (LVESD), der end-diastolische Volumen Index (EDVI), der end-systolische Volumen Index (ESVI) und das CO_{absolut} im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Ebenso waren bei kombinierter AS/AR das myokardiale Volumen, die MM, die LVESD, der EDVI, der ESVI und der Masse-Volumen Index signifikant höher als bei der isolierten AS. Die vollständigen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1. Demographische und klinische Daten in Median und Interquartilabständen (IQR) und n (%)*.

Parameter	AS (n=59)	AS/AR (n=21)	Kontrollen (n=14)	p-Wert AS vs. AS/AR	p-Wert AS vs. Kontrollen	p-Wert AS/AR vs. Kontrollen	p-Wert gesamt
Alter (Jahre)	65 (53;72)	41 (18;61)	27 (25;47)	<0,001	0,001	1,0	<0,001
Männliches Geschlecht (n)	33 (56%)	16 (76%)	8 (57%)				0,253
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,4 (22,9;29,1)	23,2 (21;28)	21,4 (20;22,5)	0,101	<0,001	0,111	<0,001
BSA (m ²)	1,86 (1,69;2,11)	1,89 (1,63;2,0)	1,83 (1,67;1,91)	0,732	0,382	0,957	0,473
Bikuspide Klappe (n)	15 (25%)	14 (67%)	1 (7%)				<0,001
Dyslipidämie (n)	18 (31%)	4 (19%)	0 (0%)				0,046
Diabetes mellitus (n)†	7 (12%)	0 (0%)	0 (0%)				0,106
CCS III-VI (n)	5 (8%)	1 (5%)	0 (0%)				0,477
NYHA III-IV (n)	18 (31%)	4 (19%)	0 (0%)				0,046
Arterielle Hypertonie (n)	44 (75%)	8 (38%)	2 (14%)				<0,001
Systolischer Blutdruck [mmHg]	135 (127;151)	119 (111;141)	118 (108;120)	0,014	0,001	0,479	<0,001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	77 (68;83)	68 (55;71)	68 (64;73)	<0,001	0,025	0,738	<0,001
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	97 (88;104)	84 (76;91)	85 (79;88)	<0,001	0,002	1,0	<0,001
Mittlerer aortale Druckgradient [mmHg]	48 (36;61)	24 (18;50)	2 (2;3)	0,009	<0,001	<0,001	<0,001
RF [%]	9 (4;17)	40 (36;54)	1 (1;3)	<0,001	0,002	<0,001	<0,001

BSA, body surface area/Körperoberfläche; RF, Regurgitationsfraktion; CCS, Canadian Cardiovascular Society; NYHA, New York Heart Association; †Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie, Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyzeridämie.

*Modifizierte Tabelle 1 "Table 1. General demographic and clinical data; median and lower and upper quartiles (Q1; Q3) and n(%)"

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-52909-9/tables/1> der Publikation Lee et al., Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease, Scientific Reports, 11 Nov 2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52909-9> (68). Diese Tabelle unterliegt dem Urheberrecht und ist unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Tabelle 2. Geometrische und funktionelle Parameter bei AS, AS/AR und Kontrollen*.

Parameter	AS (n=59)	AS/AR (n=21)	Kontrollen (n=14)	p-Wert AS vs. AS/AR	p-Wert AS vs. Kontrollen	p-Wert AS/AR vs. Kontrollen	p-Wert gesamt
Myokardiales Volumen/BSA end-systolisch [ml/m ²]	65,1 (52,7;79,6)	82,1 (73,5;93,1)	36,7 (31,4;47,6)	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Myokardiale Masse/BSA [g/m ²]	68,3 (56,5;83,5)	86,2 (77,2;97,8)	38,6 (33,2;48,3)	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
LVESD end-systolisch [mm]	32,9 (30,0;37,6)	42,0 (38,6;45,0)	33,5 (31,4;36,9)	<0,001	1,0	<0,001	<0,001
myokardiale Wanddicke end-systolisch [mm]	10,7 (9,7;12,4)	10,4 (9,6;11,2)	7,0 (6,6;7,6)	0,733	<0,001	<0,001	<0,001
EDVI [ml/m ²]	86,3 (78,2;100,1)	150,1 (116,9;197,4)	91,4 (80,6;108,7)	<0,001	0,806	<0,001	<0,001
ESVI [ml/m ²]	36,9 (28,7;44,4)	63,6 (51,5;87,3)	36,7 (29,9;48,2)	<0,001	1,0	<0,001	<0,001
Mass-Volumen-Index [g/ml]	0,75 (0,62;0,89)	0,59 (0,52;0,71)	0,43 (0,39;0,47)	0,006	<0,001	0,005	<0,001
Herzfrequenz [bpm]	68 (59;76)	67 (63;73)	65 (60;73)	1,0	0,734	1,0	0,784
CO_absolut [l/min]	6,4 (5,4;8,0)	9,7 (8,6;10,8)	6,5 (6,1;7,0)	<0,001	1,0	<0,001	<0,001
CO_eff [l/min]	5,7 (4,8;6,9)	5,5 (4,4;6,3)	6,4 (6,1;6,8)	0,419	0,215	0,059	0,120
tcs [ms]	184 (157;210)	165 (150;192)	145 (129;167)	0,336	0,006	0,176	0,014

BSA, body surface area/Körperoberfläche; LVESD, left ventrikulärer end-systolischer Durchmesser; EDVI, end-diastolischer Volumen-Index; ESVI, end-systolischer Volume-Index; CO, cardiac output/Herzzeitvolumen; tcs, Kontraktionszeit.

*Modifizierte Tabelle 2 "Table 2. Geometric and functional parameters in AS, AS/AR and controls" <https://www.nature.com/articles/s41598-019-52909-9/tables/2> der Publikation Lee et al., Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease, Scientific Reports, 11 Nov 2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52909-9> (68). Diese Tabelle unterliegt dem Urheberrecht und ist unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

3.2 Linksventrikuläre myokardiale Leistung (interne Leistung)

Bei AS, $7,7\text{W}/\text{m}^2$ (6,0-10,2; $p=0,010$) und AS/AR, $10,8\text{W}/\text{m}^2$ (8,9-13,4; $p<0,001$) war die BSA-normierte LVMP signifikant höher als bei der Kontrollgruppe, $5,4\text{W}/\text{m}^2$ (4,2-6,5). Bei kombinierter AS/AR war die BSA-normierte LVMP signifikant höher als bei AS ($p<0,001$).

3.3 Kardiales Remodeling und linksventrikuläre myokardiale Leistung

Erhöhte BSA-normierte LVMP ($> 6,8\text{W}/\text{m}^2$) und klinische Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) waren bei 13 von 80 (16%) Patienten vorhanden, während klinische Parameter wie die MM, die LV Volumina und die EF sich nicht außerhalb des Normbereichs (35) befanden.

3.4 Mechanische externe Leistungsparameter

Die CP unterschied sich nicht signifikant im jeweiligen Vergleich von AS, $1,3\text{W}$ (1,0-1,5) und AS/AR, $1,0\text{W}$ (0,8-1,2) zu der Kontrollgruppe, $1,2\text{W}$ (1,1-1,3). Jedoch war die EMP bei AS, $2,1\text{W}$ (1,7-2,6; $p<0,001$) und AS/AR, $2,4\text{W}$ (2,1–2,9; $p<0,001$) jeweils signifikant höher als bei der Kontrollgruppe, $1,3\text{W}$ (1,2-1,3). Die CP war bei AS signifikant höher als bei AS/AR ($p=0,003$). Es bestand bezüglich der EMP kein signifikanter Unterschied zwischen AS und AS/AR.

3.5 Kardiale Leistungseffizienz

Bei AS, $8,6\%$ (6,8-11,1; $p<0,001$) und AS/AR, $5,4\%$ (4,1-6,2; $p<0,001$) war die CircE im Vergleich zu der Kontrollgruppe, $11,8\%$ (9,8-16,9) signifikant reduziert. Dagegen gab es bezüglich der EME keinen signifikanten Unterschied im jeweiligen Vergleich von AS, $15,2\%$ (11,9-18,6) und AS/AR, $12,2\%$ (10,1-14,2) zu der Kontrollgruppe, $12,2\%$ (10,7-18,1). Bei kombinierter AS/AR waren sowohl die CircE ($p<0,001$) als auch die EME ($p=0,031$) signifikant niedriger als bei AS.

3.6 Kardiale Leistungseffizienz bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion

Bei Patienten mit reduzierter EF waren im Vergleich zu Patienten mit normaler EF sowohl die EME ($p<0,001$) als auch die CircE ($p<0,001$) signifikant reduziert. Auch waren bei Patienten mit reduzierter EF im Vergleich zu der Kontrollgruppe sowohl die EME ($p=0,025$) als auch die

CircE ($p < 0,001$) signifikant reduziert. Die CircE war bei Patienten mit normaler EF im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant reduziert ($p < 0,001$), während es bezüglich der EME keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gab.

3.7 Assoziationen myokardialer Leistung und Effizienz mit etablierten klinischen Parametern

Es bestanden in der Krankheitsgruppe signifikante Zusammenhänge ($R^2=0,82$; $p < 0,001$) zwischen der BSA-normierten LVMP und [1] Alter ($p < 0,001$), [2] Kontraktionszeit ($p < 0,001$), [3] EDVI ($p < 0,001$), [4] MM ($p < 0,001$) und [5] dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe ($p < 0,001$). Zwischen der BSA-normierten LVMP und dem Geschlecht bestand keine signifikante Korrelation. Eine reduzierte CircE war mit höherer [1] MM ($R^2=0,43$; $p < 0,001$), [2] höherem EDV ($R^2=0,23$; $p < 0,001$), [3] niedriger EF ($R^2=0,26$; $p < 0,001$) und [4] höherem NT-proBNP ($R^2=0,27$; $p < 0,001$) assoziiert. Ebenfalls war eine reduzierte EME mit höherer [1] MM ($R^2=0,12$; $p < 0,001$), [2] höherer EDV ($R^2=0,10$; $p < 0,001$), [3] niedriger EF ($R^2=0,36$; $p < 0,001$) und [4] höherem NT-proBNP ($R^2=0,23$; $p=0,003$) assoziiert.

4 Klinische Anwendungen und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Quantifizierung myokardialer Leistung und Effizienz konnte bisher in der klinischen Diagnostik durch ihren invasiven Charakter, Komplexität und Strahlenbelastung bei der bisher meist eingesetzten Messmethoden keinen Stellenwert finden (1, 5, 8, 9). Wir konnten mit einer nicht-invasiven Messmethode und ohne die indirekte Bestimmung des MVO_2 die Parameter der myokardialen Leistung und Effizienz bei Patienten mit chronisch erhöhter Drucklast (AS), kombinierter Druck-Volumenlast (AS/AR) und einer Kontrollgruppe quantifizieren.

Unsere Arbeit konnte wie bereits erwartet zeigen, dass bei Patienten mit chronischer Druck- und Volumenlast die LV myokardiale Leistung erhöht und die CircE reduziert ist. Wir konnten signifikante Korrelationen zwischen der LV myokardialer Leistung/CircE und den klinisch etablierten Parametern (myokardiale Muskelmasse, LV Volumina, NT-proBNP, Ejektionsfraktion und aortale Druckgradient) zeigen. Somit gibt es Hinweise, dass die

myokardiale Energetik nicht nur durch die Druck- und Volumenlast, sondern auch durch das kardiale Remodeling beeinflusst wird. Studien weisen bereits darauf hin, dass die therapeutische Intervention der Druck- und Volumenlast zur Minderung der Hypertrophie und Steigerung der kardialen Effizienz führen kann (4, 10, 14, 69, 70). Beispielsweise demonstrierten Güclu et al. mit einer PET-basierten Studie bei einer kleinen Kohorte aus n=10 AS Patienten eine Verbesserung der kardialen Effizienz 4 Monate nach operativem Aortenklappenersatz (10). Medikamentenstudien weisen ebenfalls auf einen günstigen Einfluss hämodynamisch wirksamer Pharmaka wie Betablocker, Verapamil und Dobutamin auf die kardiale Effizienz hin (69-71). Da eine Steigerung der kardialen Effizienz mit einer günstigen Prognose assoziiert ist, könnte die Quantifizierung myokardialer Energetik die Möglichkeit für ein besseres pathophysiologisches und klinisches Verständnis von Herzerkrankungen bieten (8, 10, 14). Klinische Verlaufskontrollen von chirurgischen Interventionen und medikamentösen Therapien könnten perspektivisch mit Parametern der myokardialen Effizienz durch eine nicht-invasive und strahlenfreie Messmethode vereinfacht werden. Longitudinalstudien sollten daher mit unserem nicht-invasiven Ansatz die Effekte chirurgischer Interventionen und medikamentöser Therapien auf die myokardiale Energetik untersuchen.

Bei unserer Arbeit waren bei 13 von 80 Patienten die LV myokardiale Leistung erhöht und die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz präsent, während etablierte Parameter wie die EF, die myokardiale Muskelmasse und die LV Volumina sich im Normbereich befanden (35). Ebenfalls zeigte sich die CircE reduziert bei Patienten mit normaler EF im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die EME dagegen war bei normaler EF im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht reduziert. Longitudinal angelegte Studien sollten in mehreren Verlaufskontrollen die offene Fragestellung untersuchen, ob die LV myokardiale Leistung und die CircE bereits frühzeitig krankheits-spezifische Veränderungen zeigen können, während klinisch-etablierte Parameter kardialer Hypertrophie und Funktion im frühen Krankheitsstadium noch kompensiert sind.

Dabei könnte der Zusammenhang zwischen der myokardialen Energetik und dem Übergang vom adaptiven zum maladaptiven kardialen Remodeling untersucht werden.

Bei unserer Arbeit waren bei kombiniertem Klappenvitium die myokardiale Hypertrophie ausgeprägter und die CircE stärker beeinträchtigt als bei isolierter AS. Aktuell finden sich in den Leitlinien keine evidenz-basierten Empfehlungen zum klinischen Umgang des kombinierten Vitiums aufgrund der mangelnden Datenlage (34). Aktuelle Leitlinien empfehlen primär die Therapieleitlinie des dominanteren Klappenvitiums (34), auch wenn es Hinweise gibt, dass im Vergleich zur isolierter AS ein kombiniertes Aortenklappenvitium mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist (72). Weitere Arbeiten könnten die myokardiale Effizienz bei kombiniertem Vitium in longitudinalem Studienkonzept untersuchen. Dabei könnten die ungeklärten Zusammenhänge zwischen Symptombeginn, Übergang zum maladaptivem kardialem Remodeling und der myokardialen Energetik herausgearbeitet werden. Diese Zusammenhänge könnten einen weiteren Beitrag für sowohl das Verständnis der Pathophysiologie als auch für die klinische Diagnostik bei kombiniertem Klappenvitium leisten.

Die Studienergebnisse zur myokardialen Effizienz sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Messmethoden nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Zukünftige Studien sollten Parameter der myokardialen Leistung und Effizienz, welche mittels Herzkatheter, PET, MRS, Echokardiographie und unserer nicht-invasiven MRT - Methode quantifiziert wurden, miteinander vergleichen und mögliche Zusammenhänge untersuchen. Dabei sollte zudem eine Validierung unserer nicht-invasiven MRT-basierten Messmethode mit den bereits etablierten Messmethoden myokardialer Effizienz durchgeführt werden.

Es ist bekannt, dass geschlechtsspezifische Faktoren die myokardiale Hypertrophie und Funktion bei Patienten mit valvulären Herzerkrankungen und einer Herzinsuffizienz beeinflussen (38, 73, 74). Somit kann spekuliert werden, dass geschlechtsspezifische Faktoren ebenfalls einen Einfluss auf die myokardiale Leistung und Effizienz haben können

(75, 76). Bei dieser Arbeit bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und LV myokardiale Leistung. Die statistische Signifikanz könnte aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Arbeit nicht erreicht worden sein. Zukünftige Studien könnten die offene Fragestellung der geschlechtsspezifische Unterschiede und Einflussfaktoren der myokardialen Leistung und Effizienz in größeren Patientenkohorten genauer herausarbeiten.

Insgesamt leistet diese Arbeit einen Beitrag zur nicht-invasiven Quantifizierung myokardialer Energetik bei Patienten mit chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des LV. Diese Arbeit steht im Einklang mit vorherigen Studien, die eine Beeinträchtigung myokardialer Energetik bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des LV demonstrieren konnten (10, 11). Longitudinalstudien mit größerer Patientenzahl sollten mit unserer Messmethodik die therapeutischen Effekte medikamentöser Therapien und chirurgischer Interventionen auf die myokardiale Energetik untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Akins CW, Travis B, Yoganathan AP. Energy loss for evaluating heart valve performance. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(4):820-33.
2. Paul Knaapen TG. Myocardial efficiency in heart failure: non invasive imaging. *Heart and Metabolism*. 2008.
3. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *The American journal of physiology*. 1986;250(6 Pt 2):R1021-7.
4. Fernandes JF, Goubergrits L, Bruning J, Hellmeier F, Nordmeyer S, da Silva TF, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Beyond Pressure Gradients: The Effects of Intervention on Heart Power in Aortic Coarctation. *PloS one*. 2017;12(1):e0168487.
5. Bing RJ, Hammond MM, Handelsman JC, Powers SR, Spencer FC, Eckenhoff JE, Goodale WT, Hafkenschiel JH, Kety SS. The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of the left ventricle in man. *American heart journal*. 1949;38(1):1-24.
6. Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1990;322(2):100-10.
7. Laine H, Kato C, Luotolahti M, Yki-Jarvinen H, Kantola I, Jula A, Takala TO, Ruotsalainen U, Iida H, Haaparanta M, Nuutila P, Knuuti J. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1999;100(24):2425-30.
8. Knaapen P, Germans T, Knuuti J, Paulus WJ, Dijkmans PA, Allaart CP, Lammertsma AA, Visser FC. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation*. 2007;115(7):918-27.
9. Suga H. Ventricular energetics. *Physiological reviews*. 1990;70(2):247-77.
10. Guclu A, Knaapen P, Harms HJ, Vonk AB, Stoker W, Groepenhoff H, Lammertsma AA, van Rossum AC, Germans T, van der Velden J. Myocardial efficiency is an important determinant of functional improvement after aortic valve replacement in aortic valve stenosis patients: a combined PET and CMR study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):882-9.
11. Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, Frokiaer J, Bouchelouche K, Dodt KK, Sihm I, Poulsen SH, Wiggers H. Myocardial Oxygen Consumption and Efficiency in Aortic Valve Stenosis Patients With and Without Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2).
12. Silvestry SC, Lilly RE, Atkins BZ, Lucke JC, Owen CH, Marathe US, Samy RN, Davis J, Glower DD, Jr. Ventricular and myocardial efficiencies during acute aortic regurgitation in conscious dogs. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):li-108-14.
13. Vinten-Johansen J, Weiss HR. Regional O₂ consumption in canine left ventricular myocardium in experimental acute aortic valvular insufficiency. *Cardiovascular research*. 1981;15(6):305-12.
14. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation*. 1996;94(9):2285-96.
15. Conway MA, Allis J, Ouwkerk R, Niioka T, Rajagopalan B, Radda GK. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8773):973-6.
16. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *British journal of pharmacology*. 2014;171(8):2080-90.
17. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(1):207-58.
18. Mori J, Basu R, McLean BA, Das SK, Zhang L, Patel VB, Wagg CS, Kassiri Z, Lopaschuk GD, Oudit GY. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2012;5(4):493-503.

19. Zhabyeyev P, Gandhi M, Mori J, Basu R, Kassiri Z, Clanachan A, Lopaschuk GD, Oudit GY. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload. *Cardiovascular research*. 2013;97(4):676-85.
20. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardì E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(4):301-7.
21. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *European heart journal*. 2005;26(17):1790-6.
22. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(7):994-1000.
23. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(2):91-3.
24. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9540):1005-11.
25. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;83(6):721-5.
26. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107(7):984-91.
27. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(3):420-3.
28. Enache R, Antonini-Canterin F, Piazza R, Popescu BA, Leiballi E, Marinigh R, Andriani C, Pecoraro R, Gingham C, Nicolosi GL. CME: long-term outcome in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation, normal left ventricular ejection fraction, and severe left ventricular dilatation. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2010;27(8):915-22.
29. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999;99(14):1851-7.
30. Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Hanyu M, Ando K. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *Journal of cardiology*. 2015;65(5):353-9.
31. Martinez-Useros C, Tornos P, Montoyo J, Permanyer Miralda G, Alijarde M, Garcia del Castillo H, Moreno V, Soler-Soler J. Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: a further marker of impaired left ventricular function. *International journal of cardiology*. 1992;34(1):49-56.
32. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Kato T, Ishii K, Nagao K, Nakagawa Y, Toyofuku M, Saito N, Minatoya K, Kimura T. Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).
33. Urena M, Hayek S, Cheema AN, Serra V, Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Allende R, Paradis JM, Dumont E, Thourani VH, Babaliaros V, Francisco Pascual J, Cortes C, Del Blanco BG, Philippon F, Lerakis S, Rodes-Cabau J. Arrhythmia burden in elderly patients with severe aortic stenosis as determined by continuous electrocardiographic recording: toward a better understanding of arrhythmic events after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2015;131(5):469-77.
34. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 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). *European heart journal*. 2017.
35. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic

- resonance imaging. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2005;7(5):775-82.
36. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, Cook SA, Boon NA, Pepper J, Mohiaddin RH, Newby DE, Pennell DJ, Prasad SK. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:50.
 37. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):15-24.
 38. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86(4):1099-107.
 39. Salcedo EE, Korzick DH, Currie PJ, Stewart WJ, Lever HM, Goormastic M. Determinants of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1989;56(6):590-6.
 40. Seiler C, Jenni R. Severe aortic stenosis without left ventricular hypertrophy: prevalence, predictors, and short-term follow up after aortic valve replacement. *Heart (British Cardiac Society)*. 1996;76(3):250-5.
 41. Nichols AB, Pearson MH, Sciacca RR, Cannon PJ. Left ventricular mechanical efficiency in coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(2):270-9.
 42. Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, Chen K, Johnson JA, Huang SC, Kofoed KF, Weismueller S, Czernin J, Phelps ME, Schelbert HR. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using [1-carbon-11]acetate. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1998;39(2):272-80.
 43. Hudsmith LE, Neubauer S. Magnetic resonance spectroscopy in myocardial disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(1):87-96.
 44. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Harre K, Stromer H, Bertsch G, Sandstede J, Ertl G, Hahn D, Kochsiek K. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 1997;45(8):453-62.
 45. Holloway CJ, Suttie J, Dass S, Neubauer S. Clinical cardiac magnetic resonance spectroscopy. *Progress in cardiovascular diseases*. 2011;54(3):320-7.
 46. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, Scalia GM. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):31-9.
 47. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, Haugaa KH, Opdahl A, Fjeld JG, Gjesdal O, Edvardsen T, Smiseth OA. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European heart journal*. 2012;33(6):724-33.
 48. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):18-20.
 49. Gerds E, Saeed S, Midtbø H, Rossebø A, Chambers JB, Einarsen E, Bahlmann E, Devereux R. Higher left ventricular mass-wall stress-heart rate product and outcome in aortic valve stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(21):1629-33.
 50. Devereux RB, Bang CN, Roman MJ, Palmieri V, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Papademetriou V, Wachtell K, Hille DA, Dahlöf B. Left Ventricular Wall Stress-Mass-Heart Rate Product and Cardiovascular Events in Treated Hypertensive Patients: LIFE Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(5):945-53.
 51. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European journal of echocardiography : the*

- journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2009;10(1):1-25.
52. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
53. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-44.
54. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Monique Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Luis Zamorano J, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(2):115.
55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
56. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Crelier G, Khasheei A, Schnackenburg B, Berger F, Kuehne T. Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(3):677-83.
57. Suinesiaputra A, Bluemke DA, Cowan BR, Friedrich MG, Kramer CM, Kwong R, Plein S, Schulz-Menger J, Westenberg JJ, Young AA, Nagel E. Quantification of LV function and mass by cardiovascular magnetic resonance: multi-center variability and consensus contours. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:63.
58. Preston RR WT. *Physiology (Lippincott Illustrated Reviews Series)*. 2012. p. 211-2.
59. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation*. 1979;59(5):1024-34.
60. Bock J, Toger J, Bidhult S, Markenroth Bloch K, Arvidsson P, Kanski M, Arheden H, Testud F, Greiser A, Heiberg E, Carlsson M. Validation and reproducibility of cardiovascular 4D-flow MRI from two vendors using 2 x 2 parallel imaging acceleration in pulsatile flow phantom and in vivo with and without respiratory gating. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2019;60(3):327-37.
61. Markl M, Wallis W, Harloff A. Reproducibility of flow and wall shear stress analysis using flow-sensitive four-dimensional MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33(4):988-94.
62. Stoll VM, Loudon M, Eriksson J, Bissell MM, Dyverfeldt P, Ebberts T, Myerson SG, Neubauer S, Carlhäll CJ, Hess AT. Test-retest variability of left ventricular 4D flow cardiovascular magnetic resonance measurements in healthy subjects. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):15.
63. Stam K, Chelu RG, van der Velde N, van Duin R, Wielopolski P, Nieman K, Merkus D, Hirsch A. Validation of 4D flow CMR against simultaneous invasive hemodynamic measurements: a swine study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2019;35(6):1111-8.

64. Hsiao A, Alley MT, Massaband P, Herfkens RJ, Chan FP, Vasanawala SS. Improved cardiovascular flow quantification with time-resolved volumetric phase-contrast MRI. *Pediatric radiology*. 2011;41(6):711-20.
65. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 2002;90(1):29-34.
66. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:43.
67. Noda C, Ambale Venkatesh B, Ohyama Y, Liu CY, Chamera E, Redheuil A, Teixido-Tura G, Chugh AR, Wu CO, Hundley GW, Bluemke DA, Lima JA. Reproducibility of functional aortic analysis using magnetic resonance imaging: the MESA. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(8):909-17.
68. Lee CB, Goubergrits L, Fernandes JF, Nordmeyer S, Knosalla C, Berger F, Falk V, Kuehne T, Kelm M. Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):16407.
69. Nayler WG, Szeto J. Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization, and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovascular research*. 1972;6(2):120-8.
70. Beanlands RS, Bach DS, Raylman R, Armstrong WF, Wilson V, Montieth M, Moore CK, Bates E, Schwaiger M. Acute effects of dobutamine on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency measured using carbon-11 acetate kinetics in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(5):1389-98.
71. Hansson NH, Sorensen J, Harms HJ, Kim WY, Nielsen R, Tolbod LP, Frokiaer J, Bouchelouche K, Dodt KK, Sihm I, Poulsen SH, Wiggers H. Metoprolol Reduces Hemodynamic and Metabolic Overload in Asymptomatic Aortic Valve Stenosis Patients: A Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10).
72. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Zahler D, Czerny M, Maurer G, Rosenhek R. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(14):1489-95.
73. Lee JM, Park SJ, Lee SP, Park E, Chang SA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Lee SC, Park SW, Sohn DW, Choe YH. Gender difference in ventricular response to aortic stenosis: insight from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS one*. 2015;10(3):e0121684.
74. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM, Claggett B, Zile MR, Kraigher-Krainer E, Pieske B, Voors AA, Packer M, Bransford T, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2014;16(5):535-42.
75. Peterson LR, Soto PF, Herrero P, Mohammed BS, Avidan MS, Schechtman KB, Dence C, Gropler RJ. Impact of gender on the myocardial metabolic response to obesity. *JACC Cardiovascular imaging*. 2008;1(4):424-33.
76. Peterson LR, Soto PF, Herrero P, Schechtman KB, Dence C, Gropler RJ. Sex differences in myocardial oxygen and glucose metabolism. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2007;14(4):573-81.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Chong Bin Lee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Myokardiale Leistung und Leistungseffizienz bei chronisch erhöhter Druck- und Volumenlast des linken Ventrikels“** 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

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal

Es liegt keine geteilte Autorenschaft vor.

Publikation 1: **Chong Bin Lee**, Leonid Goubergrits, Joao Filipe Fernandes, Sarah Nordmeyer, Christoph Knosalla, Felix Berger, Volkmar Falk, Titus Kühne, Marcus Kelm, *Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease*, *Scientific Reports*, 11/2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52909-9>

Beitrag im Einzelnen:

- Ich war wesentlich an der Erstellung der Inklusions- und Exklusionskriterien der Patientenkohorte beteiligt.
- Ich war wesentlicher Bestandteil bei der Erstellung der Messmethodik und der Definition der neuen Herzleistungsparameter zusammen mit Dr. Marcus Kelm, Prof. Dr. Leonid Goubergrits und Prof. Dr. Titus Kühne.
- Ich habe zusammen mit Herrn Joao Filipe Fernandes die Messtechnik (Auswahl und Auswertung der geeigneten MRT Volumetrie- und Flussbilder zur Berechnung der myokardialen Effizienz) basierend aus der Formel entwickelt.
- Alle MRT Volumetrie (LV-Geometrie) - und Blutflussdaten (2D- und 4D-Flussdaten), womit unter anderem die Parameter der myokardialen Leistung und Effizienz berechnet wurden, wurden von mir aus den jeweiligen MRT-Bilddaten gemessen. Alle demographischen, klinischen und echokardiographischen Daten wurden von mir in Tabellenform als Primärdatei dokumentiert und die Daten von mir ebenfalls gepflegt. Aus diesen Daten wurde die Tabelle 1 der Publikation von mir erstellt. Aus meinen MRT-Messungen ergaben sich die Messwerte der Tabelle 2 und die Abbildungen 2-4 der Publikation.
- Die experimentelle Qualitätsprüfung der Kontraktionszeitmessung wurde durch das

Team von Prof. Dr. Leonid Goubergrits durchgeführt.

- Das statistische Konzept für die Auswertung der Messdaten für den Ergebnisteil mit Tabelle 1 und 2, Abbildung 2-4 der Publikation wurde von mir entworfen. Dr. Marcus Kelm stand mir dabei beratend zur Seite und besaß die Programmier-Kenntnisse für das Statistik Programm Stata.
- Die Abbildung 1 wurde von mir zusammen mit Dr. Marcus Kelm erstellt. Dabei stammt das gestalterische Konzept der Abbildung 1 der Publikation von mir.
- Ich betrieb die Literaturrecherche zu der entstandenen Publikation, stellte die Ergebnisse in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext und schrieb federführend den Hauptteil des Manuskripts mit Einleitung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion. Prof. Dr. Titus Kühne, Prof. Dr. Leonid Goubergrits und Dr. Marcus Kelm standen beratend und revidierend zur Seite. Der Abschnitt zum Finite-Element-Modell in der Publikation stammt wesentlich von Prof. Dr. Leonid Goubergrits.
- Das Journal wurde von mir ausgesucht und das Manuskript wurde von mir selbstständig beim Journal eingereicht. Ich nahm aktiv und federführend an dem Revisionsprozess des Journals durch die Peer-Reviewer teil, worunter es zur Publikation des Manuskripts kam. Prof. Dr. Titus Kühne, Prof. Dr. Leonid Goubergrits und Dr. Marcus Kelm standen auch hierbei beratend und revidierend zur Seite.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MULTIDISCIPLINARY SCIENCES”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 64 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	710,766	41.577	1.355810
2	SCIENCE	645,132	41.058	1.127160
3	Nature Communications	178,348	12.353	0.926560
4	Science Advances	10,194	11.511	0.057080
5	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	637,268	9.504	1.108220
6	National Science Review	952	9.408	0.004340
7	GigaScience	1,694	7.267	0.011030
8	Scientific Data	1,567	5.305	0.008550
9	Journal of Advanced Research	1,843	4.327	0.003820
10	Annals of the New York Academy of Sciences	46,160	4.277	0.033270
11	Science Bulletin	1,952	4.136	0.005900
12	Scientific Reports	192,841	4.122	0.718960
13	Journal of the Royal Society Interface	11,357	3.355	0.030960
14	Research Synthesis Methods	1,374	3.218	0.006030
15	PLoS One	582,877	2.766	1.862350
16	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,807	2.746	0.028220
17	Royal Society Open Science	2,145	2.504	0.009260
18	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,157	2.410	0.018270
19	PeerJ	7,377	2.118	0.031600
20	NPJ Microgravity	94	2.000	0.000350
21	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	1,496	1.859	0.002520
22	COMPLEXITY	1,369	1.829	0.002380
23	Science of Nature	324	1.789	0.001260

Publikation

Chong Bin Lee, Leonid Goubergrits, Joao Filipe Fernandes, Sarah Nordmeyer, Christoph Knosalla, Felix Berger, Volkmar Falk, Titus Kühne, Marcus Kelm, *Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease*, *Scientific Reports*, 11/2019, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52909-9>, Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, publiziert durch den Verlag Nature Research.

OPEN **Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease**

 Chong-Bin Lee^{1,2}, Leonid Goubergrits¹, Joao Filipe Fernandes¹, Sarah Nordmeyer², Christoph Knosalla^{3,4}, Felix Berger^{2,3}, Volkmar Falk^{3,4}, Titus Kuehne^{1,2,3} & Marcus Kelm^{1,2,4}

We aimed to assess surrogate markers for left ventricular (LV) myocardial power and efficiency in patients with isolated aortic stenosis (AS) and combined stenosis/regurgitation (AS/AR). In AS (n = 59), AS/AR (n = 21) and controls (n = 14), surrogates for LV myocardial power and circulatory/external myocardial efficiency were obtained from cardiac MRI. Median surrogate LV myocardial power was increased in AS, 7.7 W/m² (interquartile range 6.0–10.2; p = 0.010) and AS/AR, 10.8 W/m² (8.9–13.4; p < 0.001) when compared to controls, 5.4 W/m² (4.2–6.5), and was lower in AS than AS/AR (p < 0.001). Surrogate circulatory efficiency was decreased in AS, 8.6% (6.8–11.1; p < 0.001) and AS/AR, 5.4% (4.1–6.2; p < 0.001) when compared to controls, 11.8% (9.8–16.9). Surrogate external myocardial efficiency was higher in AS, 15.2% (11.9–18.6) than in AS/AR, 12.2% (10.1–14.2; p = 0.031) and was significantly lower compared to controls, 12.2% (10.7–18.1) in patients with reduced ejection fraction (EF), 9.8% (8.1–11.7; p = 0.025). In 16% of all cases, left ventricular mass/volume indices and EF were within normal ranges, whereas surrogate LV myocardial power was elevated and patients were symptomatic. Although influenced by pressure/volume load, the myocardium is additionally affected by remodelling processes. Surrogates for circulatory efficiency and LV myocardial power gradually reflect alterations in patients with AS and AS/AR, even when surrogate external myocardial efficiency, EF, mass and volume indices still remain compensated.

In aortic valve disease (AVD) pressure-volume overload conditions trigger cardiac remodeling causing concentric or eccentric hypertrophy^{1–3}. The degree of hypertrophy is conventionally described by muscle mass and chamber size. However, large variability exists, how patients respond to pressure-volume overload and neither the onset of clinical symptoms nor the degree of hypertrophy (chamber size, wall thickness) are exclusively and directly related to the degree of external load^{3,4}.

If left untreated, hypertrophy can lead to irreversible heart failure^{1,2,5} and arrhythmia with an increased risk for sudden cardiac death can evolve^{6,7}. Methods that can help to better recognize the underlying mechanisms are therefore of high clinical relevance. There is growing evidence, that in valvular heart disease myocardial efficiency is reduced^{8,9}. Hence, the myocardium will need more energy to pump a given amount of blood against the vasculature^{8–10}. New pharmacological or interventional therapeutic concepts aim to enhance myocardial efficiency and/or reduce energy demand likewise¹¹.

From a pathophysiological perspective, alterations in heart disease can occur at the mechanical and biochemical level^{12–14}. Increased energy requirements are known to result in adaptive changes in myocardial mass, left ventricle (LV) chamber size and interstitial fibrosis in order to maintain the pump function of the heart. Furthermore, in the resulting mechanisms of hypertrophy, the ventricle requires more energy for contraction and becomes less energetically efficient^{15,16}. These changes are associated to stiffening of the heart and to decreased efficiency of the LV^{13,14}. Underlying biochemical processes include an increase in cellular energy demand in the hypertrophied heart^{12,17} and a metabolic switch from mitochondrial fatty acid oxidation to anaerobic glycolysis^{15,16}.

The assessment of cardiac energy expenditure is challenging. Available methods are either invasive or associated to ionizing radiation and thus are limited in their clinical use^{18,19}. In addition, most existing methods also

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for Computational and Imaging Science in Cardiovascular Medicine, Berlin, Germany. ²German Heart Centre Berlin (Deutsches Herzzentrum Berlin), Department of Congenital Heart Disease, Berlin, Germany. ³DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany. ⁴German Heart Centre Berlin (Deutsches Herzzentrum Berlin), Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Berlin, Germany. *email: mkelm@dhzb.de

measure cardiac work/energetics at different levels that are not directly comparable to each other. For example, conductance catheter techniques focus on the assessment of “mechanical” circulatory energy components whereas combined Magnetic Resonance Imaging (MRI)²⁰ and Positron Emission Tomography (PET) methods have been used to describe energy efficiency between metabolic (biochemical) measures in relation to circulatory output (mechanical)^{8,9}.

In this study, the aim was to assess surrogate markers for LV myocardial power and the resulting efficiency, using a non-invasive MRI technique without direct measurements of biochemical or cellular mechanisms of energy consumption. The objective was to apply this method in a cohort of patients with isolated aortic stenosis (AS) and combined aortic stenosis/regurgitation (AS/AR) in order to assess potential differences of these surrogate markers between groups.

Materials and Methods

Study population and design. The study was conducted in 80 patients with aortic valve disease (AVD) and 14 healthy volunteers. AVD patients were assigned to two groups: Patients with isolated aortic stenosis ($n = 59$), patients with combined aortic stenosis and regurgitation ($n = 21$). Furthermore, patients were compared to a group of volunteers ($n = 14$). The aortic stenosis (AS) group included patients with moderate or severe stenosis (mean gradient ≥ 20 mmHg)²¹ in the absence of moderate or severe aortic regurgitation (regurgitation fraction, RF $< 30\%$). The AS/AR group included patients with moderate and severe AR (RF $\geq 30\%$)^{22,23} in the presence of AS. The control group included participants without any type of aortic valve disease. Ejection fraction (EF) sub-analyses were performed in patients with reduced (EF $< 50\%$, $n = 12$) and normal EF (EF $> 50\%$, $n = 68$). In patients where NT-pro-BNP laboratory data was available, information were included in the dataset ($n = 32$).

The pressure gradient across the aortic valve was assessed using Doppler echocardiography. Cuff-based blood pressure measurements were obtained from the patient's right arm before Magnetic Resonance Imaging (MRI). Clinical symptoms of heart failure were assessed using the New York Heart Association (NYHA) classification. In controls, an identical protocol was applied, and the absence of AS was confirmed using four-dimensional velocity encoded MRI (4D-VEC MRI). Age and gender specific reference values from healthy volunteers²⁴ were used to assess the presence or absence of abnormalities in parameters typically associated with left ventricular (LV) remodeling: LV muscle mass per body surface area (hypertrophy), LV end-diastolic and end-systolic volumes per body surface area (dilatation), LV EF. Measurements were considered within normal ranges if they were within two standard deviations of reference values²⁴. An ejection fraction $< 50\%$ was defined as functional impairment.

Cardiovascular magnetic resonance and post processing. MRI examinations were performed using a whole body 1.5 Tesla MR system (Achieva R 3.2.2.0, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) using a five-element cardiac phased array coil. All MRI examinations lasted 45 to 60 minutes and were performed successfully.

Epicardial and endocardial segmentations as well as LV volumetry and anatomical measurements were performed based on previously described gapless balanced Turbo Field Echo (bTFE) cine two-dimensional short axis sequences²⁵. All images were analyzed using View Forum (Philips Medical Systems Nederland B.V; View Forum R6.3V1L7 SP1). The entire ventricle and the myocardium without the papillary muscles were segmented during diastole and systole.

According to clinical standards aortic regurgitation was quantified in the ascending aorta distally to the valve using (a) two-dimensional phase contrast MRI: repetition time (TR) 3.9msec, echo time (TE) 2.4msec, flip angle (FA) 15°; 30time steps, voxel size 1.1×1.1 mm. Furthermore, (b) Four-dimensional velocity-encoded MRI (4D-VEC MRI) was used to quantify blood flow across the aortic valve, the mitral valve and the ascending aorta in order to assess aortic contraction time t_{ABC} , isovolumetric contraction time t_{IVC} and the aortic pressure gradient, respectively: acquired voxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5$ mm, reconstructed voxel $1.7 \times 1.7 \times 2.5$ mm, TR 3.5msec, TE 2.2msec, FA 5°, 25 reconstructed cardiac phases, retrospective gating, one signal average. 4D data were analyzed using GT Flow (Version 2.0.10, Gyrotools, Zurich, Switzerland). Total systolic contraction time t_{CS} is the sum of t_{ABC} and t_{IVC} measurements obtained directly from 4D flow.

Quality assurance. High intra- and interobserver reproducibility of MRI-based volumetric LV and 2D flow measurements has been demonstrated^{26–29}. Previous studies have also shown the accuracy and reproducibility of 4D-VEC MRI-based flow measurements and demonstrated good agreement to 2D flow data^{30,31}.

As an alternative to 2D flow MRI, contraction time assessment included the quantification of the time to maximum aortic flow from 4D flow MRI sequences with 25 phases in order to allow for an optimal angulation (orthogonal). To exclude any methodological bias and to ensure sufficiently resolved data we performed a quality experiment in 15 aortic flow curves by comparing time measurements to higher temporal resolution 2D flow measurements with a temporal resolution of 75 phases. High temporal resolution flow curves were down-sampled to the resolution of the 4D flow MRI (25 phases) and the error for the peak flow time was evaluated. The median absolute error was 9.12 ms (interquartile range 9.1ms–18.2ms) and thus was within acceptable range in our patients regarding an averaged t_{CS} of 174.5 ms (error $< 6\%$), making 4D flow measurements with 25 phases a feasible alternative to higher temporal resolution 2D flow if e.g. further post-processing is needed.

Surrogate for LV myocardial power. The surrogate for left ventricular myocardial power estimates the power of the LV myocardium required to perform contraction generating LV peak systolic pressure during a contraction time³². Since the applied method is an estimation, we defined it as a surrogate for myocardial power. The surrogate marker is a dimensional parameter [Watt] calculated as a product of the three parameters - myocardial wall stress σ_{wall} , myocardial volume V_{wall} and the contraction time. Surrogate left ventricular myocardial power, SLVMP, was calculated in our study using the equation:

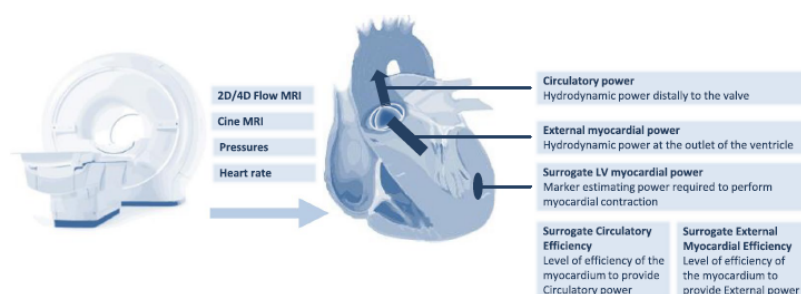


Figure 1. Summary illustrating the concept of surrogate LV myocardial power and power efficiency.

$$sLVMP = \frac{V_{wall} * \sigma_{wall}}{t_{CS}}$$

in which V_{wall} is myocardial wall volume, σ_{wall} is peak systolic wall stress, and t_{CS} is the systolic contraction time (period between start of the contraction to peak systole) of the left ventricle. Peak systolic wall stress σ_{wall} was defined as:

$$\sigma_{wall} = P_{sys} * \frac{R_{BP}}{2 * S_{wall}}$$

where S_{wall} is the mean systolic myocardial wall thickness, P_{sys} is the peak systolic pressure in the left ventricle and R_{BP} is the mean radius of the blood pool in peak systole. In order to correct for potential regional differences, mean myocardial wall thickness and mean radius of the blood pool estimations during peak systole were based on myocardial segmentations considering the LV as a cylindrical geometry. We then used a spherical Laplace-based approach as a very simplified model to estimate wall stress. Compared to finite element models, the combination with the spherical approach was demonstrated to provide a good approximation of the global mean stress in the circumferential-longitudinal plane of the LV³³. P_{sys} is the sum of the systolic pressure in the right arm and the peak systolic pressure gradient across the aortic valve. Surrogate LV myocardial power was indexed to body surface area (BSA) allowing inter-individual comparison. The concept of the surrogate LV myocardial power and power efficiency is summarized in Fig. 1.

Circulatory power and surrogate power efficiency. Circulatory power defines the hydrodynamic power distally to the valve and represents the power needed to maintain effective blood flow against systemic vascular resistance (Fig. 1). Circulatory power, CP, was calculated as followed:

$$CP = MAP * Q$$

where MAP is the mean arterial pressure and Q is the effective Cardiac Output (CO_{eff}): $CO_{eff} = (\text{forward flow volume} - \text{backward flow volume}) * HR$ (heart rate). The ratio between circulatory power and the surrogate LV myocardial power ($CP/sLVMP * 100$ [%]) is defined as the surrogate circulatory efficiency (sCircE) of the heart.

External myocardial power and surrogate power efficiency. External myocardial power defines the hydrodynamic power at the outlet of the LV (Fig. 1). It represents the power needed to maintain effective blood flow against all resistances distally to that site including the pressure gradient across a stenotic valve and the additional volume load due to regurgitation. External myocardial power, EMP, was computed by following equation:

$$EMP = (MAP + \text{mean}\Delta p_{\text{valve}}) * CO_{\text{total}}$$

where $\text{mean}\Delta p_{\text{valve}}$ is the pressure gradient across the aortic valve in peak systole and CO_{total} is the total (forward flow) stroke volume (SV_{total}) multiplied by HR. The ratio between EMP and the surrogate LV myocardial power ($EMP/sLVMP * 100$ [%]) was defined as surrogate external myocardial efficiency (sEME). sEME is the surrogate parameter for the level of efficiency of the myocardium to provide effective cardiac output against the diseased valve and systemic pressure.

Statistics. Data are presented as median and interquartile range (Q1; Q3) unless stated otherwise. Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia and Kolmogorov-Smirnov tests were used to test data for normality. Analysis of covariance (ANCOVA) in conjunction with Bonferroni correction was used as appropriate to adjust inter-group tests (myocardial power and efficiency) for age, gender as well as the presence of bicuspid valves. Dunn's test was used as an appropriate nonparametric pairwise multiple comparison procedure of baseline data following a Kruskal-Wallis test of stochastic dominance among groups – it also included Bonferroni correction of p-values. Pearson's chi-squared test was used in conjunction with Fisher's exact test to test for differences in categorical

Subjects	AS (n= 59)	AS/AR (n= 21)	Control (n= 14)	p value AS vs. AS/AR	p value AS vs. control	p value AS/ AR vs. control	p value overall
Age (years)	65 (53; 72)	41 (18; 61)	27 (25; 47)	<0.001	0.001	1.0	<0.001
Male gender (n)	33 (56%)	16 (76%)	8 (57%)				0.253
body mass index (kg/m ²)	26.4 (22.9; 29.1)	23.2 (21; 28)	21.4 (20; 22.5)	0.101	<0.001	0.111	<0.001
BSA (m ²)	1.86 (1.69; 2.11)	1.89 (1.63; 2.0)	1.83 (1.67; 1.91)	0.732	0.382	0.957	0.473
Bicuspid (n)	15 (25%)	14 (67%)	1 (7%)				<0.001
Dyslipidaemia* (n)	18 (31%)	4 (19%)	0 (0%)				0.046
Diabetes mellitus (n)	7 (12%)	0 (0%)	0 (0%)				0.106
CCS III-VI (n)	5 (8%)	1 (5%)	0 (0%)				0.477
NYHA III-IV (n)	18 (31%)	4 (19%)	0 (0%)				0.046
Arterial hypertension (n)	44 (75%)	8 (38%)	2 (14%)				<0.001
Systolic blood pressure [mmHg]	135 (127; 151)	119 (111; 141)	118 (108; 120)	0.014	0.001	0.479	<0.001
Diastolic blood pressure [mmHg]	77 (68; 83)	68 (55; 71)	68 (64; 73)	<0.001	0.025	0.738	<0.001
Mean arterial pressure [mmHg]	97 (88; 104)	84 (76; 91)	85 (79; 88)	<0.001	0.002	1.0	<0.001
Mean aortic pressure gradient [mmHg]	48 (36; 61)	24 (18; 50)	2 (2; 3)	0.009	<0.001	<0.001	<0.001
RF [%]	9 (4; 17)	40 (36; 54)	1 (1; 3)	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

Table 1. General demographic and clinical data; median and lower and upper quartiles (Q1; Q3) and n(%). BSA, body surface area; RF, regurgitation fraction; CCS, Canadian Cardiovascular Society; NYHA, New York Heart Association; *presence of hyperlipoproteinaemia, hypercholesterinaemia and/or hypertriglyceridaemia.

data. Robust regression was used to assess multifactorial effects (and their 95% confidence interval, CI). The significance level was set at 0.05. Data were analyzed using Stata (Version 15.1, StataCorp, Texas, USA).

Ethics approval and consent to participate. The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (Ethics committee - Charité Universitätsmedizin Berlin). Written informed consent was obtained from the participants and/or their guardians. Trial Registration: clinicaltrials.gov NCT03172338, June 1, 2017.

Results

The analysis was performed in all included participants (N = 94). Table 1 shows a summary of general demographic and clinical parameters in both disease groups and controls. Significant disease-specific differences in geometrical and functional parameters were observed between groups (Table 2): Parameters of left ventricular hypertrophy including BSA-indexed myocardial volume, myocardial mass, left ventricular end systolic diameter (LVESD), myocardial wall thickness and mass-volume index were increased compared to controls. In AS/AR, even higher myocardial volume, myocardial mass, LVESD, myocardial thickness and mass-volume index than in AS were observed. In contrast, in the AS group, there were no differences for end diastolic volume index (EDVI) and end systolic volume index (ESVI) compared to controls. Furthermore, total cardiac output (CO_{total}) was the highest in patients with AS/AR while there were no significant differences for efficient cardiac output (CO_{eff}) between the groups. No significant differences for heart rate were observed between the groups.

Surrogate LV myocardial power. Figure 2 illustrates BSA-indexed surrogate LV myocardial power in AS, AS/AR and controls. BSA-indexed surrogate LV myocardial power was significantly higher in AS, 7.7 W/m² (6.0–10.2; p = 0.010) and AS/AR, 10.8 W/m² (8.9–13.4; p < 0.001) when compared to controls, 5.4 W/m² (4.2–6.5), and AS was lower when compared to AS/AR (p < 0.001). In AS and AS/AR a multifactorial correlation (p < 0.001, R² = 0.82) was found between surrogate LV myocardial power and: (1) indexed myocardial mass (Coef. 0.05 95% CI 0.02 to 0.08, p < 0.001) (2) indexed left ventricular end-diastolic volume (Coef. 0.06 95% CI 0.04 to 0.08, p < 0.001) (3) mean pressure gradient across the valve (Coef. 0.05 95% CI 0.03 to 0.07, p < 0.001), (4) age (Coef. 0.03 95% CI 0.01 to 0.05, p = 0.001) and (5) contraction time (Coef. -0.04 95% CI -0.05 to -0.03, p < 0.001). There was no significant correlation between surrogate LV myocardial power and sex (p = 0.087).

Circulatory power and external myocardial power. Circulatory power and external myocardial power were assessed in all three groups. There were no significant differences for circulatory power in AS, 1.3 W (1.0–1.5; p = 1.0), and AS/AR, 1.0 W (0.8–1.2; p = 0.076) when compared to control group, 1.2 W (1.1–1.3). When comparing AS and AS/AR, circulatory power was higher in AS than in AS/AR (p = 0.003). External myocardial power was higher in AS, 2.1 W (1.7–2.6; p < 0.001) and in AS/AR, 2.4 W (2.1–2.9; p < 0.001) when compared controls, 1.3 W (1.2–1.3). There were no significant differences for external myocardial power between AS and AS/AR (p = 0.085).

Parameter	AS (n = 59)	AS/AR (n = 21)	Control (n = 14)	p value AS; AS/AR	p value AS; control	p value AS/AR; control	p value overall
Myocardial volume/BSA end systolic [ml/m ²]	65.1 (52.7; 79.6)	82.1 (73.5; 93.1)	36.7 (31.4; 47.6)	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Myocardial mass/BSA [g/m ²]	68.3 (56.5; 83.5)	86.2 (77.2; 97.8)	38.6 (33.2; 48.3)	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LVESD end systolic [mm]	32.9 (30.0; 37.6)	42.0 (38.6; 45.0)	33.5 (31.4; 36.9)	<0.001	1.0	<0.001	<0.001
Myocardial wall thickness end systolic [mm]	10.7 (9.7; 12.4)	10.4 (9.6; 11.2)	7.0 (6.6; 7.6)	0.733	<0.001	<0.001	<0.001
EDVI [ml/m ²]	86.3 (78.2; 100.1)	150.1 (116.9; 197.4)	91.4 (80.6; 108.7)	<0.001	0.806	<0.001	<0.001
ESVI [ml/m ²]	36.9 (28.7; 44.4)	63.6 (51.5; 87.3)	36.7 (29.9; 48.2)	<0.001	1.0	<0.001	<0.001
Mass-volume-index [g/ml]	0.75 (0.62; 0.89)	0.59 (0.52; 0.71)	0.43 (0.39; 0.47)	0.006	<0.001	0.005	<0.001
HR [bpm]	68 (59; 76)	67 (63; 73)	65 (60; 73)	1.0	0.734	1.0	0.784
CO _{total} [l/min]	6.4 (5.4; 8.0)	9.7 (8.6; 10.8)	6.5 (6.1; 7.0)	<0.001	1.0	<0.001	<0.001
CO _{eff} [l/min]	5.7 (4.8; 6.9)	5.5 (4.4; 6.3)	6.4 (6.1; 6.8)	0.419	0.215	0.059	0.120
Contraction time [ms]	184 (157; 210)	165 (150; 192)	145 (129; 167)	0.336	0.006	0.176	0.014

Table 2. Geometric and functional parameters in AS, AS/AR and controls. LVESD, left ventricular end systolic diameter; EDVI, end diastolic volume index; ESVI, end systolic volume index; HR, heart rate; CO, cardiac output.

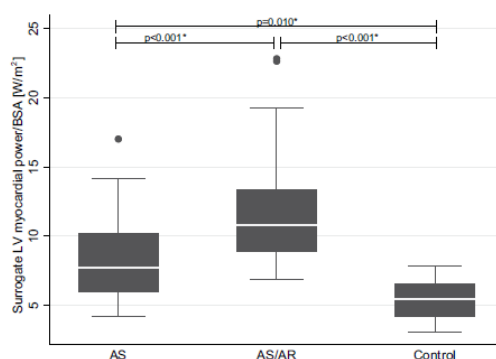


Figure 2. BSA-indexed surrogate LV myocardial Power in aortic stenosis, aortic stenosis/regurgitation and controls. *p-values adjusted for age and bicuspid aortic valve disease.

Surrogate power efficiency. Figure 3 illustrates surrogate circulatory and external myocardial efficiency in all three groups. As shown in Fig. 3, sCircE was significantly lower in AS, 8.6% (6.8–11.1; $p < 0.001$) and AS/AR, 5.4% (4.1–6.2; $p < 0.001$) when compared to controls, 11.8% (9.8–16.9), and AS was higher when compared to AS/AR ($p < 0.001$). sEME was significantly higher in AS, 15.2% (11.9–18.6) than in AS/AR, 12.2% (10.1–14.2; $p = 0.031$). There were no significant differences for sEME between AS and controls, 12.2% (10.7–18.1; $p = 1.000$) and AS/AR and controls ($p = 0.525$).

Reduced ejection fraction. In AS and AS/AR, surrogate LV myocardial power was significantly higher in patients with reduced EF, 12.1 W/m² (10.8–13.6) than in patients with normal EF, 7.9 W/m² (6.4–10.5) ($p < 0.001$). sCircE was decreased in patients with reduced EF, 4.9% (4.1–5.9) compared to patients with normal EF, 8.0% (6.1–10.6) ($p < 0.001$). sCircE was lower in patients with normal EF ($p < 0.001$), and was lower in patients with reduced EF ($p < 0.001$), when compared to controls. sEME did not differ in patients with normal EF, 14.9% (12.9–17.9) when compared to controls ($p = 0.218$). sEME was significantly reduced in patients with reduced EF, 9.8% (8.1–11.7) when compared to patients with normal EF ($p < 0.001$) and compared to controls ($p = 0.025$).

Correlation to established clinical standards. In AS and AS/AR, there was a significant positive correlation between N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and surrogate LV myocardial power ($R^2 = 0.37$, $p < 0.001$). Furthermore, there were significant negative correlations between NT-proBNP and: (1) sCircE ($R^2 = 0.29$, $p = 0.001$) and (2) sEME ($R^2 = 0.25$, $p = 0.003$) in patients with AVD. Besides NT-proBNP, significant correlations between sLVMP, sCircE and sEME to established clinical standards for pressure-volume load assessment (LV mass/volume indices and EF) can be found (shown in Fig. 4). While correlations were significant, the coefficient of determination (R^2) was below 54% for sLVMP and below 36% for sEME when compared to

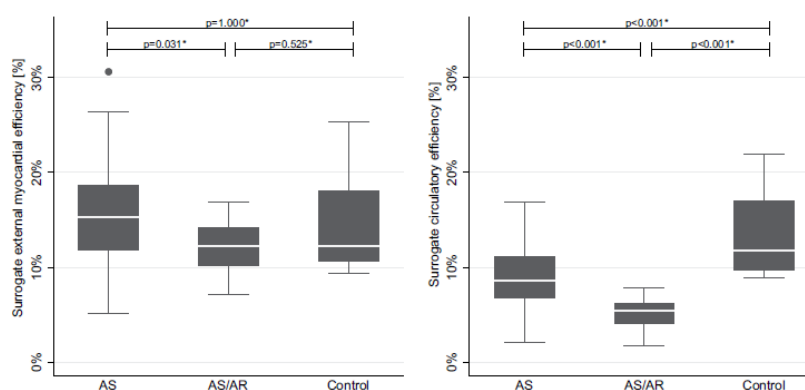


Figure 3. Power efficiency: External myocardial efficiency (EME) and Circulatory efficiency (CircE) in AS, AS/AR and controls. *p-values adjusted for age and bicuspid aortic valve disease.

established parameters, with each of the single parameters only explaining some of the variability of the combined energetic measures.

Hypertrophy was present in 32/80 (40%), dilatation in 37/80 (46%) and an EF impairment in 12/80 (15%) patients. In 13/80 (16%) of all cases, left ventricular volume indices, EF and mass were within normal ranges²⁴, whereas the surrogate LV myocardial power was elevated (above 6.8 W/m²) and patients were symptomatic (clinical symptoms during ordinary activity/less than ordinary activity or resting conditions).

Discussion

Information about LV myocardial energy demand and efficiency are valuable for the understanding of heart disease^{8–10}, including aortic valve disease where the heart is exposed to chronic pressure/volume overload. The patient-specific response to such overload conditions can vary substantially. Whereas some patients present with signs of hypertrophy, myocardial thickening and ventricular dilation, others may show alterations in contraction time or only modest signs of remodeling^{3,4}. In addition to pressure/volume overload, these adaptive processes can contribute to changes in energy efficiency of the heart.

The study follows previous research, which found increased LV myocardial oxygen demand (MVO₂) in hypertensive patients with LV hypertrophy³⁴. The MVO₂ is determined mainly by three factors: heart rate, velocity of contraction and systolic wall tension together with the myocardial mass³⁵. The major part of myocardial energy is used for the contraction of the myocardial muscle and approximately 50% of the total MVO₂ is required during the isovolumetric phase of contraction³⁵. Experimental studies found that MVO₂ correlates linearly with wall tension as well as the velocity of contraction, which inversely correlates to the generated tension^{36,37}. This tension-velocity relationship is also affected by heart disease³⁸. In order to estimate MVO₂ in patients, recent studies proposed the use of a LV mass-wall stress-heart rate product and already demonstrated its association to mortality and heart failure in aortic valve stenosis^{34,39}. The proposed surrogate LV myocardial power in our study can be of potential advantage, as (i) the use of myocardial volumes in our approach results in the power dimension [Watt] of the marker, that allows its direct use for the normalization of external and circulatory power and thus (ii) the calculation of the resulting surrogate efficiency. Furthermore, the integration of the contraction time instead of the heart rate (iii) corresponds with the major part of MVO₂ demand³⁵ and (iv) correlates better to the actual velocity of contraction.

In our study we used a non-invasive approach to quantify surrogate LV myocardial power and respective efficiency in a cohort of patients with isolated AS, combined AS/AR and controls. Surrogate LV myocardial power was increased in patients with aortic valve disease compared to controls, as what would be expected under conditions of increased afterload. In addition, sEME was at control levels in AS and AS/AR as long as the EF was preserved. However, sCircE was below control levels, even in patients with normal EF. The non-invasive character of this method made it possible to quantify these parameters in a routine clinical environment.

Several studies have shown that eccentric and concentric hypertrophy as well as an impairment of ventricular pump function can put patients with AS and AS/AR at risk for developing exercise intolerance, arrhythmia, sudden death and heart failure^{1,2,5,6}. The degree of hypertrophy and pump dysfunction are typically quantified by ventricular volumes, muscle mass and EF. In addition to the presence of clinical symptoms, these parameters are used for medical decision making²⁴. In our study, 16% of patients had ventricular volume indices, muscle mass and EF at normal levels, but at the same time exhibited clinical symptoms. All of these patients had markedly increased surrogate LV myocardial power. However, our study was not designed as an outcome study and further research is necessary to assess if such measurements can help to identify cardiac dysfunction at an early stage and whether they translate into disease progression and clinical outcome.

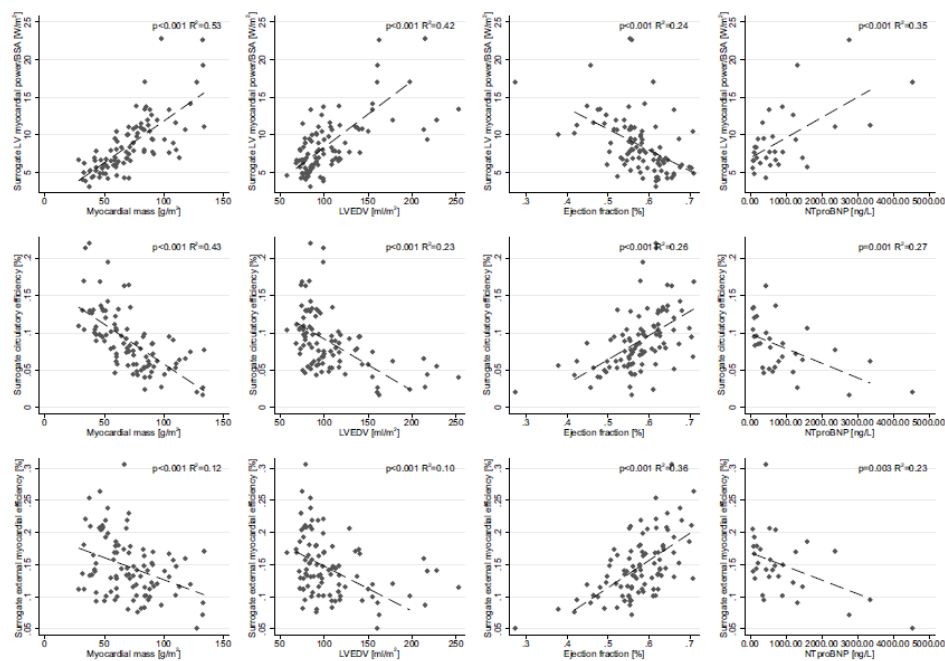


Figure 4. Correlations between surrogate LV myocardial power, Circulatory efficiency (CircE) and External myocardial efficiency (EME) to established clinical parameters: myocardial mass, LV end-diastolic volume (LVEDV), ejection fraction (EF) and N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP).

Cardiac energy demand and efficiency can be divided into biochemical and biomechanical components. PET and MR-spectroscopy²⁰ are used to indirectly assess cellular metabolic (biochemical) parameters and have shown interesting – though not yet fully uniform – results in valvular heart disease. In an MRI-PET study, Güclü *et al.* have combined biochemical measures in a ratio with the individual's mechanical external (circulatory) power in a small cohort of $N = 10$ patient. They demonstrate the resulting efficiency of the myocardium to be reduced in AS and a predictor of exercise capacity after aortic valve replacement⁸. In another combined MRI-PET study, Hansson *et al.* found reduced efficiency in patients with combined heart failure and low-flow low-gradient AS defined by indirect measurements of myocardial oxygen consumption in $N = 59$ patients⁹. In addition, the efficiency of compensated AS was reported to be at control levels. In our non-invasive approach, we also demonstrate (1) sEME to maintain normal in patients with compensated disease and (2) a similar decrease in sEME in patients with reduced EF. In our combined disease group (AS/AR), sEME was lower and surrogate LV myocardial power was substantially higher. These findings are in line with previous concepts of an accentuated degree of ventricular hypertrophy under combined pressure-volume load conditions⁴⁰.

The pathophysiology of elevated energy expenditure. Biomechanical stress due to pressure/volume overload triggers remodeling processes that lead to eccentric or concentric hypertrophy^{1–3}. By the law of Laplace, an enlarged heart also attempts to maintain wall stress, amongst others, by changing its shape, increasing myocardial wall thickness or fibrous tissue content. By the same law, all adaptive changes necessarily go along with an increased energy demand. In line we noted in our study an increase in ventricular volume and mass (hypertrophy) to be an important determinant of the surrogate LV myocardial power. Further determinants were the pressure gradient and the regurgitation fraction across the aortic valve.

In patients with chronic heart failure exercise capacity can be reduced even before the onset of EF impairment⁴¹. Comparably, in AS/AI even when the EF is normal, sCircE is reduced as soon as ventricular mass, volume and contraction start to alter. During this gradual process, it would be of high interest to determine the tilting point from an efficient (adaptive) to an inefficient (maladaptive) myocardium. However, this question cannot be answered without performance of longitudinal studies.

Several biochemical cellular processes require energy for cell excitation, contraction, active relaxation and protein turnover⁴². Therefore, in heart disease, including AS/AI, it would be desirable to understand, to which extent and at which pace increases in energy demand cause energy starvation at the cellular level and in turn impair excitation-contraction coupling. Even if the proposed concepts of myocardial power and efficiency are still at an early stage, together with PET, spectroscopy and more detailed finite element approaches³³ and further

experimental research they open the possibilities for future studies, that combine mechanical concepts at the organ level with molecular studies at the cellular level.

Methodological considerations. Earlier concepts for measuring parameters of myocardial energy demand and efficiency mainly required an indirect assessment of metabolic measures and/or involved the use of invasive methods. Conductance catheter derived pressure-volume-loops depict the external energy generated during one cardiac cycle and allow determining the mechanical efficiency of ventricular-arterial coupling^{18,43,44}. More recent approaches applied combined MRI-PET methods. PET is used to determine the myocardial oxygen consumption that is considered being an estimate of myocardial energy utilization^{8,9}. MRI-spectroscopy can assess metabolic processes, yet remains limited in its application as it typically requires higher magnetic field strengths. In the current study, we used a fully non-invasive MRI method without additional PET or spectroscopy with the advantage that it can be easily applied in clinical studies or even in the clinical routine. The method used in our study relies on an accurate and reproducible segmentation of the LV. Although echocardiography is able to assess flow, and thus can help estimating external power, it will be more dependent on image quality with larger heterogeneity between patients and observers, making the calculation of LV metrics and thus surrogate LV myocardial power more prone to errors. Nevertheless, recent and future technical improvements including the availability of 3D/4D echo may allow a translation to echocardiographic methods.

So far, we demonstrated a simplified approach for computing cardiac energetics. In this study, surrogate LV myocardial power was considered the potential energy of the LV myocardium generated by myocardial contraction and was based on geometrical parameters of the LV. Measures are, to some extent, comparable to those published in other studies. In a combined MRI-PET approach, Hansson *et al.* have shown AS patients are able to maintain normal energy efficiency until EF is reduced⁵, which corresponds to our findings regarding EME. In addition, the present MRI-based method permits assessing sCircE, that is able to detect imbalances between the circulatory power demand and the state of the myocardium, as soon as surrogate LV myocardial power increases due to alterations in underlying geometrical or functional measures.

Gsell *et al.* have described a detailed methodology how mechanical power can be assessed using a finite element (FE) approach³³. The approach can have several advantages over the method presented here for the calculation of wall stress, as the FE method can be of high accuracy and considers the entire heart cycle as well as spatially resolved myocardial wall deformations. If segmentation and simulation resources as well as the necessary expertise are available, the method of Gsell *et al.* showed a benefit over more simplified Laplace law based approaches in 5 in-silico cases. External mechanical efficiency, using physically correct internal mechanical power, will be 100% in idealised conditions of FE simulations by Gsell *et al.* In our work a surrogate internal myocardial power is estimated, without the same physical meaning, and as such this fundamental mechanical balance does not hold.

In contrast, the here presented approach estimates the power of the LV myocardium required to generate such mechanical power during systole (contraction) and its efficiency respectively. The deviating idea of our approach is that during isovolumetric contraction and systolic ejection the major part of myocardial oxygen consumption takes places³⁵. The energy for this will always be higher than the actual mechanical energy of the contraction. The loss of energy or higher MVO₂ demand is a function of the contraction time, as faster contraction will be less efficient for the ventricle and it also accounts for differences found in AS and AS/AR compared to controls. Thus, the surrogate LV myocardial power as presented here is higher than the energy calculated by the approach of Gsell *et al.* When compared to circulatory power, the resulting ratio is defined as the surrogate circulatory efficiency. Whereas the different mechanical approaches carry the potential for clinical application, their correlation to biochemical and catheterization based methods as well as their comparative accuracy needs to be further investigated in future clinical studies.

Limitations. While external power is based on mean arterial pressure and cardiac output (both commonly applied for pulsatile and non-pulsatile flow conditions in clinical routine), the surrogate LV myocardial power calculations are focused on the systole as this cardiac phase accounts for the majority of the heart's energy expenditure. The surrogate LV myocardial power does not cover any direct metabolic measurements of myocardial energy consumption or MVO₂ since the exact correlation between MVO₂, LV myocardial volume, wall stress and the contraction time is not yet known. In contrast, PET at an aerobic state already allows quantifying oxygen consumed from the coronaries at the costs of using ionizing radiation. Additionally, surrogate LV myocardial power as evaluated in this study differs by definition from FE approaches that require wall stresses and myocardial wall strain rate³³, as the approach by Gsell *et al.* represents the hydraulic pump power of the left ventricle, whereas surrogate LV myocardial power estimates the power of the LV myocardium required to perform contraction generating LV peak systolic pressure during a contraction time that also includes isovolumetric contraction (associated with zero resulting hydraulic pump power during this phase).

Both patient groups and controls were not matched and thus include differences, also reflecting disease specific characteristics, such as a high rate of patients with a bicuspid aortic valve. Group selection may have impacted relationships between surrogate LV myocardial power and power efficiency with the presented known clinical parameters. Comparison between groups was therefore statistically adjusted for age and bicuspid aortic valve disease. Nevertheless, genuine age/gender/disease specific reference cohorts should be acquired in future studies.

All aortic pressure gradients were assessed using Doppler echocardiography, according to current clinical recommendations. Consequently, pressure recovery was not considered and the aortic pressure gradient can be overestimated^{45,46} possibly overestimating the impact of the stenosis on surrogate LV myocardial power. It is suggested to improve the method in the future by using the continuity equation or model-based approaches⁴⁷. The calculation of myocardial wall stress was simplified. Details of the geometrical shape of the LV as well as regional strain both impact myocardial wall stress and power and should be considered for more exhaustive and

fine-tuned models. While higher temporal resolutions may be of help to improve contraction time measurements, their main benefit would be to increase the accuracy of the isovolumetric component, even this only accounts for 5–10% of total contraction time.

In addition, the present concept does not integrate processes at the tissue level such as fibrosis which is rather associated to diastole, as clinical routine myocardial mass measurements are also not corrected for extracellular volumes gained from T1 mapping. Future studies need to explore these mechanisms, especially as they may help to better understand the role of functional loss due to fibrotic remodeling and its impact on the remaining myocardium.

Conclusions

While the predictive qualities and the impact on mid-/long-term outcome or progression to heart failure need to be further investigated, we were able to demonstrate that surrogate parameters of myocardial power and efficiency can be determined non-invasively using routine MRI data.

Although influenced by pressure/volume load, cardiac energetics is additionally affected by remodelling processes. As cardiac output needs to maintain stable, the surrogate circulatory efficiency starts to decrease from an early stage of the disease. Surrogate circulatory efficiency and LV myocardial power gradually reflect alterations in patients with AS and AS/AR, even when surrogate external myocardial efficiency, EF, mass and volume indices still remain compensated. This may add helpful information in future longitudinal studies and the evaluation of new treatment targets and strategies.

Data availability

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 20 August 2018; Accepted: 12 October 2019;

Published online: 11 November 2019

References

- Kupari, M., Turto, H. & Lommi, J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J* **26**, 1790–1796 (2005).
- Cioffi, G. *et al.* Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* **97**, 301–307 (2011).
- Enache, R. *et al.* CME: long-term outcome in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation, normal left ventricular ejection fraction, and severe left ventricular dilatation. *Echocardiography* **27**, 915–922 (2010).
- Dweck, M. R. *et al.* Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* **14**, 50 (2012).
- Dujardin, K. S. *et al.* Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* **99**, 1851–1857 (1999).
- Urena, M. *et al.* Arrhythmia burden in elderly patients with severe aortic stenosis as determined by continuous electrocardiographic recording: toward a better understanding of arrhythmic events after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* **131**, 469–477 (2015).
- Wolfe, R. R. *et al.* Arrhythmias in patients with valvular aortic stenosis, valvular pulmonary stenosis, and ventricular septal defect. Results of 24-hour ECG monitoring. *Circulation* **87**, 189–191 (1993).
- Guclu, A. *et al.* Myocardial efficiency is an important determinant of functional improvement after aortic valve replacement in aortic valve stenosis patients: a combined PET and CMR study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **16**, 882–889 (2015).
- Hansson, N. H. *et al.* Myocardial Oxygen Consumption and Efficiency in Aortic Valve Stenosis Patients With and Without Heart Failure. *J Am Heart Assoc* **6** (2017).
- Katz, A. M. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* **322**, 100–110 (1990).
- Eichhorn, E. J. & Bristow, M. R. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* **94**, 2285–2296 (1996).
- Conway, M. A. *et al.* Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* **338**, 973–976 (1991).
- Alter, P. *et al.* Wall stress determines systolic and diastolic function—Characteristics of heart failure. *Int J Cardiol* **202**, 685–693 (2016).
- Lieb, W. *et al.* The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging* **7**, 870–878 (2014).
- Fillmore, N., Mori, J. & Lopuschuk, G. D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* **171**, 2080–2090 (2014).
- Tuomainen, T. & Tavi, P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. *Exp Cell Res* (2017).
- Jameel, M. N. & Zhang, J. Myocardial energetics in left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev* **5**, 243–250 (2009).
- Akins, C. W., Travis, B. & Yoganathan, A. P. Energy loss for evaluating heart valve performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* **136**, 820–833 (2008).
- Paul Knaepen, T. G. Myocardial efficiency in heart failure: non invasive imaging. *Heart and Metabolism* (2008).
- Hudsmith, L. E. & Neubauer, S. Magnetic resonance spectroscopy in myocardial disease. *JACC Cardiovasc Imaging* **2**, 87–96 (2009).
- Baumgartner, H. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* **10**, 1–25 (2009).
- Lancellotti, P. *et al.* Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **14**, 611–644 (2013).
- Zoghbi, W. A. *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **16**, 777–802 (2003).
- Hudsmith, L. E., Petersen, S. E., Francis, J. M., Robson, M. D. & Neubauer, S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* **7**, 775–782 (2005).
- Fernandes, J. F. *et al.* Beyond Pressure Gradients: The Effects of Intervention on Heart Power in Aortic Coarctation. *PLoS One* **12**, e0168487 (2017).

26. Olivetto, I. *et al.* Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **52**, 559–566 (2008).
27. Vogel-Claussen, J. *et al.* Left ventricular papillary muscle mass: relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* **30**, 426–432 (2006).
28. Grothues, F. *et al.* Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* **90**, 29–34 (2002).
29. Noda, C. *et al.* Reproducibility of functional aortic analysis using magnetic resonance imaging: the MESA. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **17**, 909–917 (2016).
30. van Ooij, P. *et al.* Reproducibility and interobserver variability of systolic blood flow velocity and 3D wall shear stress derived from 4D flow MRI in the healthy aorta. *J Magn Reson Imaging* **43**, 236–248 (2016).
31. Nordmeyer, S. *et al.* Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. *J Magn Reson Imaging* **32**, 677–683 (2010).
32. Preston, R. R. & Wilson, T. E. *Lippincott's Illustrated Review: Physiology*, 203–213 (Lippincott Williams & Wilkins, 2012).
33. Gsell, M. A. F. *et al.* Assessment of wall stresses and mechanical heart power in the left ventricle: Finite element modeling versus Laplace analysis. *Int J Numer Method Biomed Eng* **34**, e3147 (2018).
34. Devereux, R. B. *et al.* Left Ventricular Wall Stress-Mass-Heart Rate Product and Cardiovascular Events in Treated Hypertensive Patients: LIFE Study. *Hypertension* **66**, 945–953 (2015).
35. Alexios, S. A., Georgia Vogiatzi, A. G. & Tousoulis, D. *Coronary Artery Disease, From Biology to Clinical Practice*, 127–136 (2018).
36. Hoffman, J. I. & Buckberg, G. D. The myocardial oxygen supply:demand index revisited. *J Am Heart Assoc* **3**, e00285 (2014).
37. Coleman, H. N. 3rd Role of acetylcholinesterase in augmenting myocardial oxygen consumption. Relation of increased O₂ consumption to changes in velocity of contraction. *Circ Res* **21**, 487–495 (1967).
38. Ross, J. Jr., Covell, J. W. & Sonnenblick, E. H. The mechanics of left ventricular contraction in acute experimental cardiac failure. *J Clin Invest* **46**, 299–312 (1967).
39. Gerds, E. *et al.* Higher left ventricular mass-wall stress-heart rate product and outcome in aortic valve stenosis. *Heart* (2019).
40. Zilberszac, R. *et al.* Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* **61**, 1489–1495 (2013).
41. Yap, J. *et al.* Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol* **38**, 621–628 (2015).
42. Kolwicz, S. C. Jr., Purohit, S. & Tian, R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* **113**, 603–616 (2013).
43. Asanoi, H., Sasayama, S. & Kameyama, T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* **65**, 483–493 (1989).
44. Burkhoff, D. & Sagawa, K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* **250**, R1021–1027 (1986).
45. Amsel, B. J. Pressure recovery across the aortic valve. *Acta Clin Belg* **52**, 219–225 (1997).
46. Bahlmann, E. *et al.* Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* **3**, 555–562 (2010).
47. Donati, F. *et al.* Beyond Bernoulli: Improving the Accuracy and Precision of Non-Invasive Estimation of Peak Pressure Drops. *Circulation. Cardiovascular imaging* **10**, e005207 (2017).

Acknowledgements

We would like to thank Anne Gale for editorial assistance, Alireza Khasheei for his technical assistance, Manuela Bauer for her support as a study nurse. This study was supported by the European Commission under the H2020 Program (Grant No: 689617, Brussels, Belgium). SN and TK have received funding by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) through the following grant: 031A427A. LG has received funding in a project supported by the German Research Foundation (DFG, Grant GO1067/6-1-KU1329/10-1, Berlin, Germany). Marcus Kelm is participant in the Charité Digital Clinician Scientist Program funded by DFG.

Author contributions

T.K., F.B., V.F., C.K. and M.K. were responsible for conception and design of the study. C.K., S.N. and M.K. contributed to subject recruitment. L.G., J.F.F. and C.L. established the measurement method. C.L. and S.N. contributed to data acquisition and analyzed and interpreted the data. M.K. and C.L. conducted the statistical analysis. C.L. and M.K. drafted the manuscript. M.K., L.G. and T.K. critically revised and all authors reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.K.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Lebenslauf

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

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

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

Publikationsliste

Lee CB, Goubergrits L, Fernandes JF, Nordmeyer S, Knosalla C, Berger F, Falk V, Kuehne T, Kelm M., Surrogates for myocardial power and power efficiency in patients with aortic valve disease, **Sci Rep. 2019 Nov 11**;9(1):16407. doi: 10.1038/s41598-019-52909-9. *Impact Factor 4,122*

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. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034853. *Impact Factor 2,496*

Nordmeyer S, Hellmeier F, Yevtushenko P, Kelm M, **Lee CB**, Lehmann D, Kropf S, Berger F, Falk V, Knosalla C, Kuehne T, Goubergrits L., Abnormal aortic flow profiles persist after aortic valve replacement in the majority of patients with aortic valve disease: how model-based personalized therapy planning could improve results. A pilot study approach, **Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Jan 1**;57(1):133-141. doi: 10.1093/ejcts/ezz149. *Impact Factor 3,486*

Zelenak C, Radenovic S, Musial-Bright L, Tahirovic E, Sacirovic M, **Lee CB**, Jahandar-Lashki D, Inkrot S, Trippel TD, Busjahn A, Hashemi D, Wachter R, Pankuweit S, Störk S, Pieske B, Edelmann F, Düngen HD, Heart failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor, **ESC Heart Fail. 2017 Aug**;4(3):224-231. doi: 10.1002/ehf2.12144. Epub 2017 Mar 22. *Impact Factor 3,902*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich im Laufe meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Titus Kühne, meinem Doktorvater, der mir diese Arbeit in seinem angesehenen Institut ermöglichte und mich auf dem Weg zur Promotion jederzeit mit wertvoller Hilfestellung unterstützte.

Weiterer Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. Marcus Kelm, der mir als Betreuer unermüdlich zur Seite stand. Nur durch seine Unterstützung konnte ich meine wissenschaftlichen Ziele und die Fertigstellung dieser Promotionsschrift erreichen. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Leonid Goubergrits und bei Frau Dr. Sarah Nordmeyer für die immer freundliche Beratung und Hilfe.

Meinen Mitdoktoranden und Freunden Niky Ghorbani und Sophie Roth möchte ich für all ihre Unterstützung danken.

Mein größter Dank gebührt meiner Familie Young-Ki Lee, Young-Sook Chung und Hee-Jin Lee, ohne deren Förderung ich meine Träume nie hätte verwirklichen können.