

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

4D Transösophageale Echokardiographie des linken Vorhofohrs:
Eine Studie über Form und Funktion mittels Volumen- und
Vektorflussbildgebung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-Ing. Chan Yong Schüle, Ph.D.

aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abstract (Deutsch).....	x
Abstract (Englisch).....	xii
Einleitung	1
Das linke Vorhofohr.....	2
Anatomie	2
Histologie	5
Physiologie	5
Pathophysiologie und Thrombusbildung	7
Modalitäten der kardialen Bildgebung des linken Vorhofohrs	7
Was ist der Nutzen von Vektorflussmessungen?	10
Stand der Technik bei echokardiographischen Vektorflussmessungen	12
Volumensegmentierungen für Volumenmessungen und Morphologiebestimmungen	14
Zielsetzung der Arbeit	15
Methoden.....	17
1a. Implementierung der Software zur Vektorflussmessung: Echokardiographische Particle-Image-Velocimetrie (E-PIV).....	17
PIV-Methode	17
Seeding	20
1b. Implementierung der LAA-Software zur 3D-Volumensegmentierung.....	21
Definition der LAA-Grenzen	23
2.+3. Studiendesign	25
2.+3. Transösophageale Echokardiographie (TEE) und Datenverarbeitung.....	27
2.+3. Statistik.....	27
2c. Timing der LAA-Kontraktion	28
3a. Anwendung von 2D-Echo-PIV für vektorielle in-vivo-Strömungsmessungen.....	28
3b. Anwendung von 3D E-PIV für in-vivo Vektor-Strömungsmessungen	30
Ergebnisse	32
1a. Validierung und Fehlerschätzung der auf 2D- und 3D-Echokardiographie basierenden Particle-Image Velocimterie (E-PIV).....	32
2D: Referenz-Geschwindigkeitsvektorfeld	36
2D: Validierung.....	37
3D: Definition der Eigenschaften von synthetischen Echo-Bildern	44
3D: Referenz-Geschwindigkeitsvektorfeld	46

3D: Validierung.....	47
1b. Validierung und Fehlerschätzung des 3DVolumensegmentierungsalgorithmus	53
2.+3. Auswertung der Merkmale der Studienpopulation	55
2a. Frank-Starling-Mechanismus: Lineare Regressionen einschließlich LAA- und LV- Volumina.....	60
Untergruppen-Analyse	60
2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche	62
2c. Timing der LAA-Kontraktion	63
3a. 2D-Vektor-Strömungsmessungen	65
Gemittelte Geschwindigkeitsfelder und LA-Strömungsmorphologie.....	66
LAA Wash-Out/Auswaschung.....	79
Kumulative Scherspannung einzelner Seeding-Partikel	81
Zurückgelegte Strecken einzelner Blut- bzw. Seedingpartikel	83
3b. 3D-Vektor-Strömungsmessungen	86
Zusammenfassung der Ergebnisse	90
Diskussion	93
1a. Validierung der 2D- und 3D-E-PIV-Algorithmen.....	93
2D E-PIV Algorithmus.....	93
3D E-PIV Algorithmus.....	94
1b. 3D-Volumen-Segmentierungen	94
2.+3. Studienpopulation	95
2a. Der Frank Starling-Mechanismus.....	95
Klinische Bedeutung	96
2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche	97
2c. Timing der LAA-Kontraktion	98
3a. 2D Vektorflussmessungen.....	99
Gültigkeit der Geschwindigkeitsdaten	99
LA und LAA Strömungsfelder.....	99
Partikelpfadlinien und Thrombogenität	99
3b. 3D Vektorflussmessungen.....	104
Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse des Vektorflusses.....	105
Erkenntnisse zum Vektorfluss.....	105
LAA-Mechanik und Thromben.....	105
Limitierungen	108
1a. 2D und 3D Echo-Particle Image Velocimetry.....	108
1b. 3D Volumensegmentation.....	108
2a. Der Frank Starling Mechanismus	108
2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche	109

3a. 2D Vektorflussmessungen	109
3b. 3D Vektorflussmessungen.....	110
Allgemeine Limitationen.....	110
Schlussfolgerungen	112
1a. 2D und 3D Vektorflussmethodenentwicklung	112
1b. Entwicklung einer 3D-Volumensegmentierungs-Methode.....	113
2. Charakteristika der Population	113
2a. Der Frank Starling-Mechanismus.....	113
2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche	113
2c. LAA timing	113
3a. 2D Vektorflussmessungen.....	113
3b. 3D Vektorflussmessungen.....	114
Empfehlungen	115
Literaturverzeichnis.....	116
Eidesstattliche Versicherung	128
Lebenslauf	129
Publikationsliste	130
Danksagung	131

Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
4D	Vierdimensional = 3D + Zeit
AF/VHF	Vorhofflimmern
CCS	Kryptogener kardioembolischer Schlaganfall
Crypt.	Kryptogen
CSS	Kumulative Schubspannung
EF	Entleerungsfractioni
E-PIV	Echo-PIV
FS	Frank-Starling
IA	Interrogation Area
IQR	Interquartilenbereich
IV	Interrogation Volume
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Vorhofohr
LAA-V	LAA-Volumen
LIC	Line Integral Convolution
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MRT/MRI	Magnetresonanzbildgebung
n.s.	nicht signifikant
pAF	paroxysmales AF
PIV	Particle Image Velocimetry
pw	pulsed wave
SD/STD	Standardabweichung
SR	Sinusrhythmus
TEE/TOE	Transösophageales Echo
V	Volumen
v	Geschwindigkeit
α	y-Achsenabschnitt
β	Steigung
τ	Schubspannung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Modalitäten für die kardiale Bildgebung.	8
Tabelle 2: Komorbiditäten und Medikationen der Studienpopulation.	26
Tabelle 3: Partikelgröße, -form und -dichte eines typischen 2D-B-Mode-Bildes..	33
Tabelle 4: Verschiebungsschätzung für typische Spitzengeschwindigkeiten.	34
Tabelle 5: Schätzung der Verschiebungsgradienten des Geschwindigkeitsfeldes.	35
Tabelle 6: Zusammenfassung der synthetischen PIV-Bildparameter und Echo-PIV- Rekonstruktionsmethoden.	38
Tabelle 7: Partikelgröße, -form und -dichte eines typischen 3D-Volumenbildes.....	45
Tabelle 8: Parameter für die Validierung der 3D-Testfälle.....	48
Tabelle 9: Fehlerschätzung der 3D PIV-Rekonstruktionen.	51
Tabelle 10: Fehlerschätzung der 3D PIV-Rekonstruktionen..	51
Tabelle 11: Fehlerschätzung der 3D PIV-Rekonstruktionen..	52
Tabelle 12: Fehlerschätzung der 3D PIV-Rekonstruktionen..	52
Tabelle 13: Vergleich der Wahl der Grauwertschwellen zur Volumenbestimmung für Patient 009.	55
Tabelle 14: Gemessene Eigenschaften der Studienpopulation und ihrer Untergruppen.....	56
Tabelle 15: Charakteristika der Patienten mit 2D-Vektorflussmessungen.	56
Tabelle 16: Rohdaten der gesunden Kohorte part 1.	57
Tabelle 17: Rohdaten der gesunden Kohorte part 2 continued	57
Tabelle 18: Rohdaten der AF-Kohorte, part 1.....	57
Tabelle 19: Rohdaten der AF-Kohorte, part 2 continued.....	58
Tabelle 20: Rohdaten der paroxysmalen AF-Kohorte, part 1	58
Tabelle 21: Rohdaten der paroxysmalen AF-Kohorte, part 2 continued	58
Tabelle 22: Rohdaten der kryptogenen Schlaganfallkohorte, part 1	59
Tabelle 23: Rohdaten der kryptogenen Schlaganfallkohorte, part 2 continued	59
Tabelle 24: Lineare Regressionsparameter LAA und LV Volumina.....	60
Tabelle 25: Vorhandensein kohärenter Strukturen.....	79
Tabelle 26: Vergleich der mittleren kumulativen Scherspannungen in 2D und 3D für Patient Nr. 30.....	89
Tabelle 27: Vergleich der geometrischen und dynamischen LAA-Eigenschaften.	102
Tabelle 28: Schätzung der Anzahl der Herzschläge/Zyklen bei Thrombozytenaktiveirung..	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen des ischämischen Schlaganfalls´.....	2
Abbildung 2: Anatomische Zeichnung der Lage des linken Vorhofohrs.....	3
Abbildung 3: B-Mode-Bild des LAA.....	3
Abbildung 4: Typische Morphologien des LAA.....	4
Abbildung 5: Histologischer Schnitt durch das linke Vorhofohr.....	5
Abbildung 6: Flussphasen im LAA im Sinusrhythmus.	6
Abbildung 7: Darstellung der LA-Strömungsmerkmale.....	11
Abbildung 8: Repräsentative Stromlinienbilder der linken atrialen (LA) Flussdynamik.	12
Abbildung 9: PIV-Kreuzkorrelation für die Rekonstruktion von Geschwindigkeitsvektorfeldern.....	18
Abbildung 10: Flussdiagramm Daten-Post-Processing für die Echo-PIV	19
Abbildung 11: Übersicht adaptive thresholding.....	22
Abbildung 12: Flussdiagramm Daten-Post-Processing 3D Volumensegmentation mit adaptive thresholding.....	23
Abbildung 13: Definition der LAA-Grenze in einem 2D-B-Modus-Bild.....	24
Abbildung 14: Isoliertes LAA nach Entfernung des LAs	25
Abbildung 15: Zusammenfassung der Studienkohorten.	25
Abbildung 16: Beurteilung von Ultraschall-Kontrastmittelbildern.	32
Abbildung 17: pw-Doppler des LAA.....	33
Abbildung 18: Räumliche Geschwindigkeitsgradienten.....	35
Abbildung 19: 2D-Referenzflussfeld Rankine-Wirbel.....	36
Abbildung 20: Synthetische Partikelbilder.	37
Abbildung 21: Validierung der 2D-Echo-PIV-Vektorgeschwindigkeitsfeldrekonstruktion....	39
Abbildung 22: Einfluss der Partikelform auf die Genauigkeit der Geschwindigkeitsfeldrekonstruktion.....	40
Abbildung 23: Einfluss der Teilchendichte auf die Rekonstruktion.	41
Abbildung 24: Auswirkung einer Bewegung außerhalb der Ebene auf die Geschwindigkeitsrekonstruktion.	41
Abbildung 25: Einfluss von Zufallsrauschen auf die Geschwindigkeitsrekonstruktion..	42
Abbildung 26: Auswirkung der Korrelationskorrektur nach Hart auf die Rekonstruktion der Geschwindigkeitsfelder.....	43
Abbildung 27: Räumliche Geschwindigkeitsgradienten in Strömungsrichtung..	44

Abbildung 28: Pixelskalierte Bilder eines beispielhaften in-vivo-Bildes eines LAA mit Kontrastmittel.....	45
Abbildung 29: Wirbelring mit Wirbel.....	46
Abbildung 30: Darstellung der Geschwindigkeitsprofile in einer Ebene senkrecht zur Drallgeschwindigkeit..	47
Abbildung 31: Exemplarisches 3D-Volumenbild.....	48
Abbildung 32: Beispielhafte Visualisierungen des 3D-Geschwindigkeitsvektorfeldes.	50
Abbildung 33: Qualitativer Vergleich der Stromlinien.....	53
Abbildung 34: Qualitativer Vergleich verschiedener Ultraschallgerätespezifischer Methoden zur Volumenbildgebung des LAA	54
Abbildung 35: Auswirkung der Grauwertschwelle auf das Erscheinungsbild der Volumenbegrenzungsfläche.....	55
Abbildung 36: Darstellung des Frank-Starling-Mechanismus (FS).....	61
Abbildung 37: Dargestellt sind die Entleerungsfraction des linken Vorhofohrs (LAA-EF) ...	62
Abbildung 38: Darstellung für die Ableitung der konstanten LAA-Surrogathöhe h.	63
Abbildung 39: Dauer der Kontraktion des linken Vorhofohrs vs. Herzfrequenz..	64
Abbildung 40: Streudiagramm der pQ-Intervalle und p-Einsatz der LAA-Kontraktionsintervalle vs. RR-Intervalle (Herzfrequenz).....	64
Abbildung 41: Verhältnis der Zeit zwischen dem Zeitpunkt des Beginns der LAA-Kontraktion und der pQ-Zeit.	65
Abbildung 42: Abhängigkeit der Dopplergeschwindigkeit von RR-Intervallen.....	65
Abbildung 43: Exemplarischer Vergleich von Dopplerspuren gepulster Wellen und entsprechenden Geschwindigkeiten aus 2D E-PIV.....	66
Abbildung 44: Beispielhafte 2D-Strömungsmorphologie.....	68
Abbildung 45: pAF Kohorte, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden.	69
Abbildung 46: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 1.....	70
Abbildung 47: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 2.....	71
Abbildung 48: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 3.....	72
Abbildung 49: Gesunde Kontrollgruppe, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden.....	73
Abbildung 50: AF-Kohorte, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden.	74
Abbildung 51: LIC Visualisierung pAF.....	75
Abbildung 52: LIC Visualisierung kryptogene Schlaganfallkohorte.....	76

Abbildung 53: LIC Visualisierung Gesunde Kontrollkohorte.	77
Abbildung 54: LIC Visualisierung AF-Kohorte.	78
Abbildung 55: Exemplarische Partikelspuren in der Diastase des LAA.	79
Abbildung 56: Vergleich der LAA-Auswaschung.	80
Abbildung 57: Abhängigkeiten zwischen LAA-Volumen, Herzfrequenz und relativer Auswaschung.	80
Abbildung 58: Vergleich der relativen kumulativen Scherspannungshäufigkeiten.....	82
Abbildung 59: Untergruppen der Schlaganfallpatienten auf Basis der Herzfrequenz.	83
Abbildung 60: Verteilung der insgesamt zurückgelegten Entfernungen durch alle Partikel. ..	84
Abbildung 61: Konturdiagramme der Entfernungen, die von den Partikeln in Diastase für jede Kohorte zurückgelegt wurden.	86
Abbildung 62: Zeitgemittelte Geschwindigkeitsfelder des 3D-Strömungsfeldes.....	86
Abbildung 63: Vergleich von zeitlich gemittelten Geschwindigkeiten aus dem 3D- Strömungsfeld und 2D-Messungen.	87
Abbildung 64 Teilchenspuren in der Leitungs- und Reservoirphase.....	88
Abbildung 65: Herkunftsregion, aus der Partikel das LAA verlassen. Auswaschung 28 % . .	89
Abbildung 66: Die Ursprungsregion der das LAA verlassenden Seedingpartikel.....	89
Abbildung 67: Vergleich der integralen 2D- und 3D-Schubspannungen von Patient 30..	90
Abbildung 68: Blutanteil, der innerhalb des LAA in Abhängigkeit von der Anzahl der Herzschläge verbleibt.	103

Abstract (Deutsch)

Einführung: Der Anteil kryptogener kardioembolischer Schlaganfälle an allen ischämischen Schlaganfällen beträgt ca. 30-40%. Das linke Vorhofohr (LAA) wurde hierbei häufig als Quelle des thrombotischen Materials identifiziert, so dass die mechanischen Eigenschaften des LAA maßgebend bei der Entstehung von Vorhofthromben sind. Im Gegensatz zum linken Ventrikel (LV) oder Vorhof (LA) gibt es jedoch keine systematische Beschreibung seiner Mechanik oder des hieraus entstehenden Geschwindigkeitsvektorfeldes des Blutflusses. Das Ziel dieser Arbeit ist daher, ebenjene mittels Echtzeitbildgebung zu analysieren und gemeinsame Strömungscharakteristika von Patienten im Vorhofflimmern (VHF) und im Sinusrhythmus zu identifizieren und hieraus Risikofaktoren für die Entstehung von kryptogenen kardioembolischen Schlaganfällen zu identifizieren.

Methoden: Echtzeitaufnahmen des LA werden mittels 2D und 4D Trans-Ösophagealer Echokardiographie mit und ohne i.v. Kontrastmittel angefertigt. Um die Strömungsvektorfelder sowie die Kontraktilität des LAA zu bestimmen, wird ein 2D und 4D-fähiger Echo-Particle-Image Velocimetry (E-PIV) Algorithmus sowie ein semi-automatischer Volumensegmentierungsalgorithmus in MATLAB implementiert und validiert. Diese wurden in einer Pilotstudie mit 50 Patienten, hiervon N=7 gesund, N=22 mit kryptogenem kardioembolischen Schlaganfall in SR, N= 11 mit paroxysmalem VHF im SR und N= 10 mit VHF angewendet. Es wurden LAA-volumen und charakteristische Zeiten der LAA Kontraktion, sowie pw-Dopplergeschwindigkeiten bestimmt. Die 2D und 4D Vektorfelder wurden genutzt, um individuelle Partikeltrajektorien im Vorhofohr zu erfassen und die kumulative Scherspannungsbelastung abzuschätzen.

Ergebnisse: Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen maximalem und minimalem Vorhofohrvolumen gefunden werden (cumulative sum test $p>0.1$). Ebenso gab es eine lineare Beziehung zwischen LAA-Öffnungsfläche und dem Vorhofohrvolumen (cumulative sum test $p>0.1$). Die LAA-Entleerungsfractionen (LAA-EF) unterschieden sich nicht zwischen der gesunden Kohorte und der Schlaganfallkohorte (Mittelwert \pm Standardabweichung: $63 \pm 13\%$ und $68 \pm 14\%$, $p>0.05$), jedoch konnte eine signifikant kleinere LAA-EF für die pAF Kohorte festgestellt werden ($39 \pm 13\%$, $p<0.01$). Die Echo-PIV Methode lieferte valide Ergebnisse für die zu erwartenden Geschwindigkeiten in der Diastasephase des LAA. Es konnte gezeigt werden, dass die Auswaschung des LAA in der Diastase für die Schlaganfallpatienten signifikant kleiner war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die VHF und pVHF in SR Kohorten hatten die größten kumulative Scherbelastung.

Schlussfolgerungen: Die Kontraktion des LAA folgt dem Frank-Starling Mechanismus und die Abschätzung des LAA-Volumens mittels LAA-Öffnungsfläche ist möglich. Neben einer verminderten Kontraktilität der VHF- und pVHF in SR-Patienten konnte eine erhöhte potentielle Thrombozytenaktivierung gezeigt werden. Eine verminderte Auswaschfraktion in LAA-Diastase ist ein möglicher Prediktor für das Risiko, einen kryptogenen kardiogenen Schlaganfall zu erleiden. Weitere Untersuchungen zur Bestätigen hiervon sind allerdings notwendig.

Abstract (Englisch)

Background: Cryptogenic cardioembolic stroke (CCS) accounts for 30-40 % of all ischemic strokes with the left atrial appendage (LAA) as common source of cardiogenic thrombi. However, in contrast to the left atrium or ventricle, quantifiable descriptions of the LAA-mechanics and its vector flow features are still cryptic. The objective of this work is therefore to better describe the LAA mechanics and the resulting blood flow patterns in real time imaging in order to find common flow features in atrial fibrillation and sinus rhythm for the identification of risk factors for CCS.

Methods: 2D and 4D Trans-esophageal echocardiography with and without contrast agent is used for real time imaging. In order to evaluate vector flow fields and estimate contractility by means of emptying fractions (EF), a 2D and 4D capable echo-particle image velocimetry (E-PIV) algorithm and a semi-automatic 3D volume segmentation method are implemented and validated in MATLAB. The methods are applied in a pilot study with four cohorts and a total of 50 patients: Healthy (N=7), paroxysmal AF in sinus rhythm (SR) (N=11), CCS (N=22), and atrial fibrillation (AF) (N=11). LAA volumes are estimated together with characteristic time scales for LAA contraction. Measurements of LAA pw-Doppler velocities and 2D/4D vector fields including particle tracks for the calculation of individual particle histories are also performed.

Results: A linear relationship between maximum and minimum LAA volume could be found and the LAA orifice areas depend linearly on their respective LAA volume (cusum-test $p > 0.1$). The LAA-EF for the CCS and healthy control group were similar (mean \pm std.-dev.: $63 \pm 13\%$ and $68 \pm 14\%$, $p > 0.05$), however, the paroxysmal AF LAA-EF was significantly smaller ($39 \pm 13\%$, $p < 0.01$). The E-PIV method proved valid for velocities present at LAA diastasis. In diastasis the CCS group had significantly lower LAA wash-out than the healthy control group. In AF and pAF, the cumulated shear stresses of the measured particle tracks were larger than in the stroke and healthy patients.

Conclusions: There is a Frank-Starling mechanism in the LAA and the assumption that LAA orifice area is related to LAA volume is valid. An impaired contractility of the LAA could be found in pAF and AF patients as expression of structurally altered LAA together with an increased potential for platelet activation. The wash-out fraction of the LAA in diastasis is postulated to be relevant for the increased risk for thrombus formation in CCS patients. This finding needs further verification.

Einleitung

Sechszwanzig Millionen Menschen weltweit erleiden jedes Jahr einen Schlaganfall, der damit die zweithäufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für langfristige Gesundheitseinschränkungen ist^{1,2}. Zwei Drittel der Schlaganfälle sind auf Ischämie zurückzuführen, wobei Herzembolien schwerere Schlaganfälle verursachen als solche, die auf zerebrale Atherosklerose oder den Verschluss kleiner Hirngefäße zurückzuführen sind³. In Ländern mit hohem Einkommen verbessert sich die Behandlung von Bluthochdruck und Dyslipidämie derart, dass die kardiale Embolie für eine zunehmende relative Anzahl von Schlaganfällen verantwortlich ist. Im Vereinigten Königreich wurde sogar beobachtet, dass sich die Zahl der kardioembolischen Schlaganfälle in den letzten Jahrzehnten verdreifacht hat und sich bis 2050 erneut verdreifachen könnte⁴.

Der häufigste Risikofaktor für kardioembolische Schlaganfälle ist Vorhofflimmern⁵. Kardioembolische Schlaganfälle treten in der Regel mit plötzlich auftretenden neurologischen Defiziten auf und erfordern eine genaue Klassifikation mittels Neurologischer Bildgebung, sowie kardialer und vaskulärer Evaluation, um z.B. große arterielle Plaques oder paroxysmales Vorhofflimmern auszuschließen. In der Neurobildgebung werden mehrere zerebrale arterielle Territorien des Gehirns mit Schwerpunkt auf kortikalen Regionen als von kardioembolischen Thromben betroffen angesehen².

Wie Kamel et al.² in ihrem Übersichtsartikel zusammenfassen, beinhaltet die Ätiologie des kardioembolischen Schlaganfalls kryptogene kardioembolische und embolische Schlaganfälle unbestimmter Herkunft. Diese zeichnen sich durch das Vorhandensein von thrombogener Vorhofsubstanz in Abwesenheit von Vorhofflimmern aus (Abbildung 1). Nach Yaghi et al.⁶ machen kryptische kardioembolische Schlaganfälle etwa 24 % aller Schlaganfälle aus. Somit gibt es immer noch eine relevante Menge an zugrunde liegenden Pathologien, die nicht einfach durch Vorhofflimmern erklärt werden können.

Es wird vermutet, dass das linke Vorhofohr (LAA) die Hauptquelle kardiogener Thromben bei Vorhofflimmern und Sinusrhythmus ist⁷⁻¹¹. Wie in der Virchow-Trias postuliert¹², sind Regionen mit geringer Scherbelastung, wie z.B. Rezirkulationszonen oder Zonen der Blutstase, für die Blutgerinnung anfällig. Daher beeinflussen die mechanischen Eigenschaften des LAA, welche bis zu einem gewissen Grad die lokalen Blutflussprofile bestimmen, die Wahrscheinlichkeit für kardiale Thromben. Im Gegensatz zum linken Atrium oder Ventrikel sind die quantifizierbaren Beschreibungen der LAA-Mechanik und der daraus resultierenden Hämodynamik jedoch noch nicht gut verstanden. Daher liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der geometrischen Beschreibung der Mechanik des LAA und seiner Dynamik sowie des

resultierenden hämodynamischen Blutflusses im LAA und dem umgebenden Atrium. Basierend auf den gefundenen Zusammenhängen werden die derzeit etablierten Zusammenhänge zwischen LAA-Form, Funktion und dem Auftreten von Thromben und insbesondere des kryptogenen kardioembolischen Schlaganfalls diskutiert.

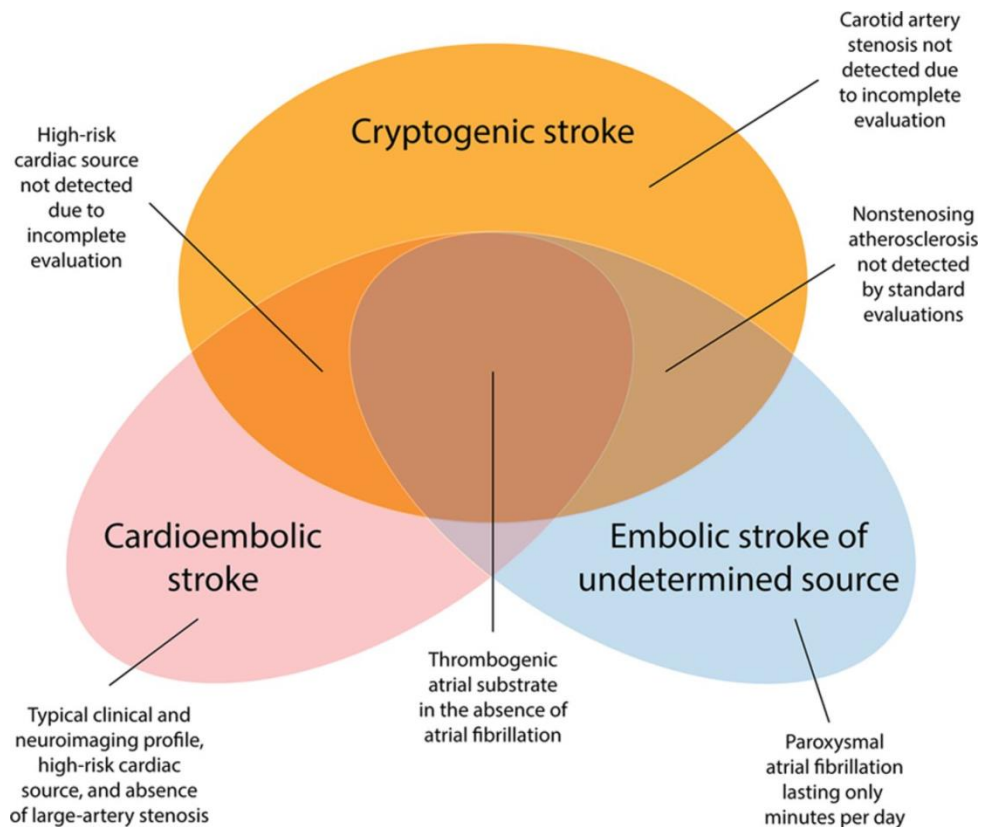


Abbildung 1: Ursachen des ischämischen Schlaganfalls, grafische Zusammenfassung entnommen aus Hooman et al.²

Das linke Vorhofohr

Anatomie

Das linke Vorhofohr ist eine trabekuläre Struktur, die mit seiner Öffnung in das linke Vorhof mündet. Eine Darstellung seiner Lage relativ zu den umgebenden Strukturen ist in Abbildung 2 dargestellt. Das Ostium befindet sich in der Nähe der linken Zirkumflexarterie und der linken oberen sowie der linken unteren Lungenvene. Der LAA-Körper verläuft in der Regel parallel zur Pulmonalarterie.

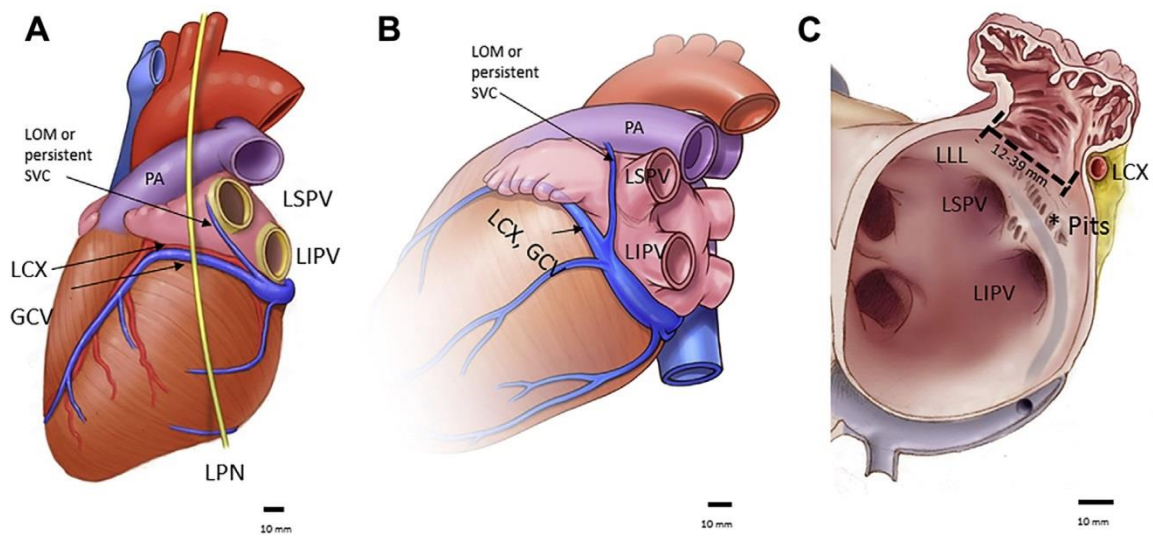


Abbildung 2: Anatomische Zeichnung der Lage des linken Vorhofohrs und der angrenzenden Strukturen. Bild entnommen aus Naksuk et al.¹³.

Ein Beispiel für die in dieser Arbeit aufgenommenen Standard-2D-B-Mode Ultraschall-Bilder ist in Abbildung 3 dargestellt, mit Markierungen der entsprechenden anatomischen Strukturen.

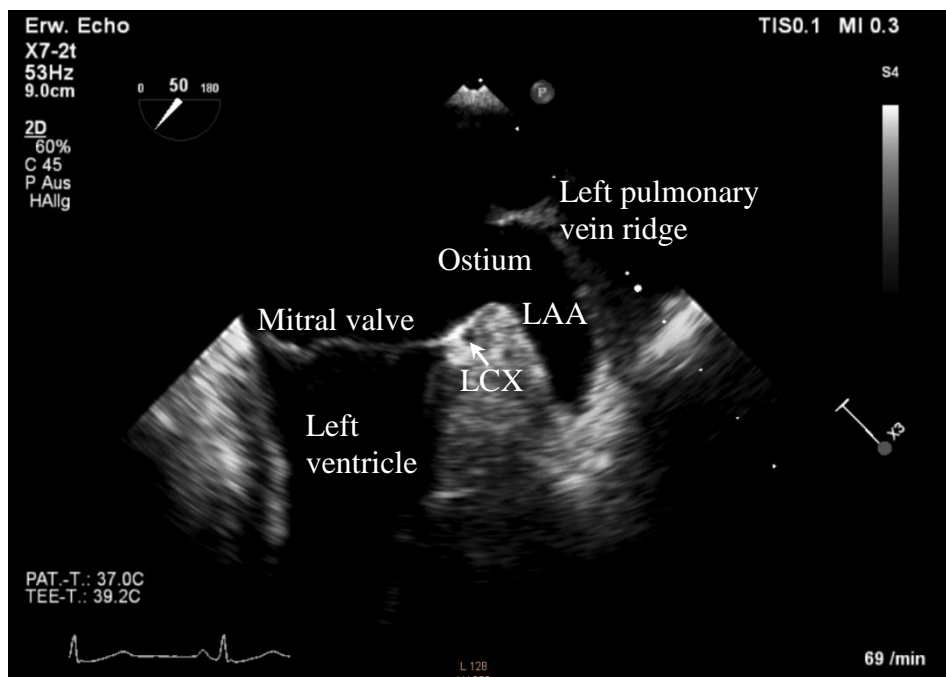


Abbildung 3: B-Mode-Bild des LAA. TEE in mittlerer ösophagealer Position, 50° Blickwinkel.

Die Morphologie des LAA weist eine große interindividuelle Variabilität auf und wird üblicherweise in vier morphologische Kategorien unterteilt: Kaktus, Hühnerflügel, Windsack und Blumenkohl. Eine grafische Darstellung der vier Morphologien ist in Abbildung 4 dargestellt. Die häufigste Morphologie ist "Hühnerflügel" (48 %), gefolgt von "Kaktus" (30

%), "Windsack" (19 %) und "Blumenkohl" (3 %). Die meisten LAA haben nur einen einzigen Lobus (20-70 %), während etwa 16-54 % zwei Lobi haben¹³. Die übrigen LAA haben höchstens vier Lobi. Die mittlere Wanddicke des linken Vorhofanhangsgebilde beträgt Berichten zufolge etwa 1 mm.

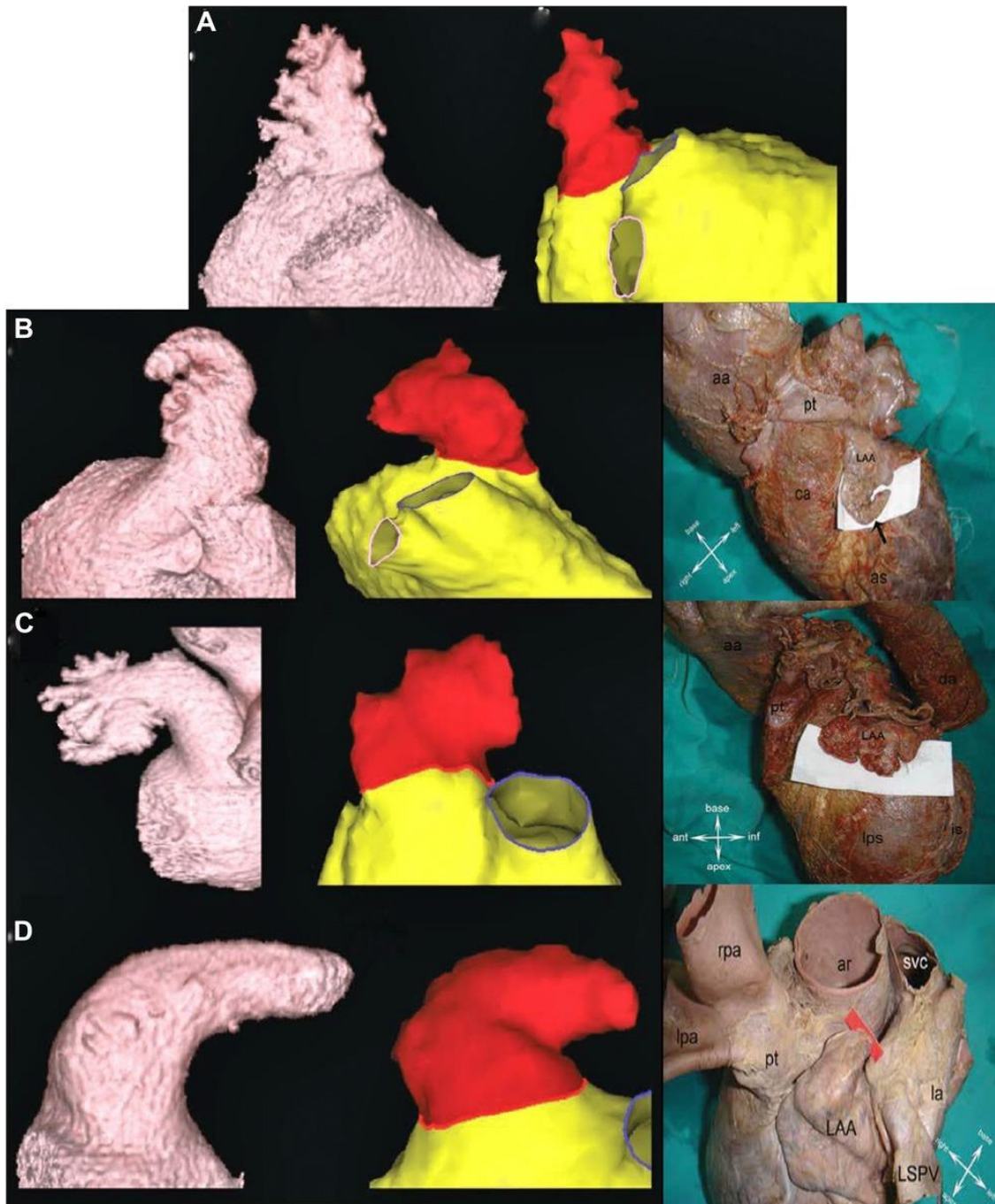


Abbildung 4: Typische Morphologien des LAA. Bild von Romero et al.¹⁴ mit der folgenden Beschreibung: "(A) "Kaktus" hat einen dominanten Mittellappen mit ausladenden Nebenzweigen. (B) "Windsack" hat einen dominanten Lappen, der größer ist als die distalen Anteile des LAA. (C) "Blumenkohl" hat keinen dominanten Lappen, weist aber komplexere Merkmale auf als andere Morphologien. (D) "Hühnerflügel" weist eine offensichtliche Krümmung im proximalen oder mittleren Teil des dominanten Lappens auf oder faltet sich auf sich selbst zurück, was ein sekundärer Lappen oder Zweig sein kann.

Histologie

Das linke Vorhofohr ist die einzige Struktur im Herzen, die embryologisch vom primitiven Vorhof abstammt und daher nicht denselben histologischen Ursprung hat wie die Vorhöfe oder die Ventrikel^{15,16}. Das LA ist glattwandig und besteht aus Gefäßwandgewebe, während das trabekulierte LAA kein Gefäßwandgewebe enthält. Es besteht aus einem Endokard mit einer dünnen subendokardialen Schicht aus Kollagen und elastischen Fasern und an der Außenseite aus einer dicken Myokardschicht, die von einem Epikard bedeckt ist. Zwischen dem linken Vorhofohr und dem LA-Körper besteht eine Übergangszone, die glattwandig und gefäßlos ist¹⁷.

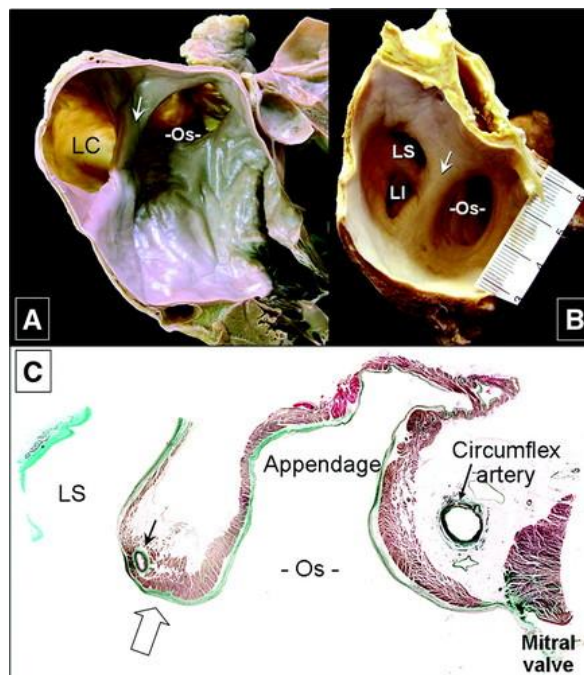


Abbildung 5: Histologischer Schnitt durch das linke Vorhofohr und die angrenzenden Strukturen. Bild entnommen aus Ho et al.¹⁸

Physiologie

Das linke Vorhofohr ist eine Struktur, die sich aktiv zusammenzieht und während des Herzzyklus einen Teil seines Volumens in den linken Vorhof ausstößt¹⁶. Eine deskriptive Beziehung zwischen der Kontraktionskraft und dem diastolischen Volumen des LAA konnte bisher nicht gezeigt werden, obwohl eine lineare Beziehung zwischen beiden, die auch als Frank-Starling-Mechanismus¹⁹ bekannt ist, im linken Ventrikel (LV) und im linken Vorhof (LA)²⁰ beobachtet wurde.

Es gibt vier verschiedene Phasen des LAA-Flusses¹⁶ im Sinusrhythmus, die in Abbildung 6 dargestellt sind: 1. die LAA-Kontraktion kurz nach der p-Welle im EKGs, 2. die LAA-Füllung, 3. die systolischen Reflexionswellen, die besonders nach hohen LAA-

Kontraktionsgeschwindigkeiten auftreten, und 4. Früher diastolischer Fluss als Zeichen der passiven LAA-Entleerung während der schnellen ventrikulären Füllung.

Die erste Phase des LAA-Flusses fällt mit der so genannten Booster-Pump-Funktion des linken Vorhofs zusammen, die während des späten diastolischen Flusses durch die Mitralklappe auftritt, während die zweite und dritte Phase während der Reservoirphase des LA auftreten, die der systolischen Phase des LV und des pulmonalen Veneneinstroms in den linken Vorhof entspricht. Die Conduit-Phase des LA wird durch die diastolische Füllung des LV²¹ definiert.

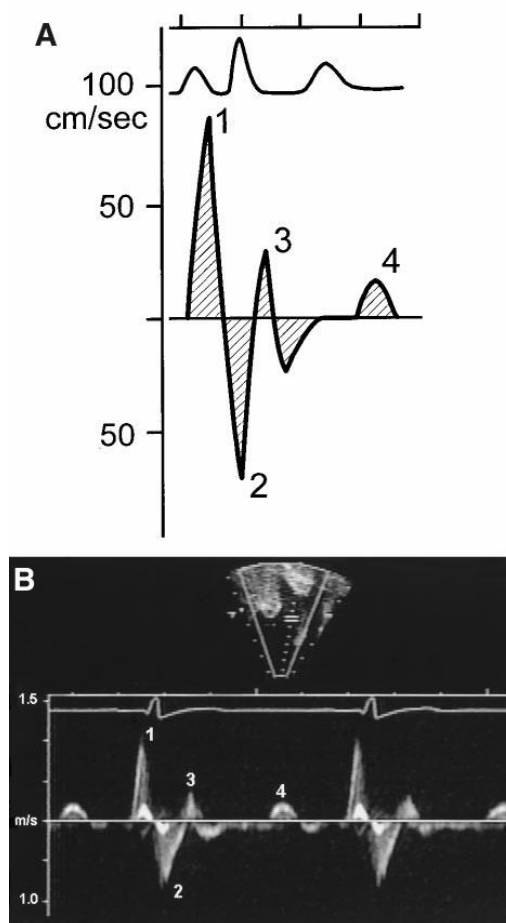


Abbildung 6: Flussphasen im LAA im Sinusrhythmus. Bild aus Agmon et al.¹⁶ mit der ursprünglichen Bildbeschreibung: "1, LAA-Kontraktion; 2, LAA-Füllung; 3, systolische Reflexionswellen (positiv und negativ); 4, früher diastolischer LAA-Ausfluss (...). B, Puls-Doppler-Verfolgung des LAA-Flusses im Sinusrhythmus (Flussignale 1 bis 4 wie in A)".

Die Funktion des linken Vorhofohrs ist noch nicht vollständig verstanden. Dennoch konnte gezeigt werden, dass das LAA als Compliance-verändernde Struktur dient, da seine Compliance größer ist als die des LA. Somit spielt es eine wichtige Rolle in der LA-Reservoirfunktion bei erhöhtem LA-Druck oder Volumenüberlastung²².

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass das LAA durch die Stimulation der ANP-Produktion eine endokrine Funktion hat. Bis zu 30 % des ANP wird produziert, wenn die LAA-Wände gedehnt werden²³.

Eine weitere Beobachtung aus Tierversuchen ist das Vorhandensein von kardialen Vorläuferzellen im LAA²⁴.

Pathophysiologie und Thrombusbildung

Eine ausreichende Kontraktion des LAA führt normalerweise zu ausreichenden Strömungsgeschwindigkeiten in seinem Volumen und senkt das Risiko für die Bildung von Thromben. Infolgedessen erhöhen eine verringerte Kontraktionsfähigkeit und Blutstase das Risiko für die Bildung von Thromben innerhalb des LAA. Die häufigste Ursache für eine verminderte Kontraktilität und Funktion ist das Vorhandensein von Vorhofflimmern. Es wurde beobachtet, dass in diesen Fällen eine Dilatation des LAA vorliegt und das LAA in Bezug auf die Kontraktilität fast statisch wird. Neben einer beeinträchtigten Funktion des LAA können auch Patienten mit einer signifikanten linksventrikulären (LV) Dysfunktion und erhöhten enddiastolischen LV-Drücken selbst im Sinusrhythmus ein Risiko für die Bildung von LAA-Thromben aufweisen²⁵. Wie Beigel et al. feststellen¹⁵: "Folglich scheint das Risiko einer Thrombusbildung im LAA unabhängig von der Ursache mit einer beeinträchtigten LAA-Funktion, einer reduzierten kontraktilen Funktion und erhöhten Füllungsdrücken zusammenzuhängen."

Aktuelle Leitlinien z.B. der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie empfehlen die gepulste Wellen-Doppler-Messung der LAA-Kontraktionsgeschwindigkeiten in 1-2 cm Abstand innerhalb der LAA-Höhle mittels TEE²⁶. An diesem Ort werden die höchsten Geschwindigkeiten im LAA erwartet²⁷. Kontraktionsgeschwindigkeiten von weniger als 20 cm/s sind dann mit einem erhöhten Risiko für Thromben, Spontan-Echokontrast und embolische Ereignisse verbunden. Wenn die Kontraktionsgeschwindigkeiten über 40 cm/s liegen, ist eine Rückkehr zu einem anhaltenden normalen Sinusrhythmus nach einer Kardioversion bei Vorhofflimmern wahrscheinlicher.

Modalitäten der kardialen Bildgebung des linken Vorhofohrs

Die Beurteilung der Funktion des linken Vorhofohrs kann auf verschiedenen bildgebenden Verfahren beruhen, z.B. CT, MRT oder Echokardiographie. In dieser Arbeit wird die Echokardiographie aufgrund ihrer einfachen Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der minimalen Invasivität für den kardiologischen Patienten für die kardiologische Bildgebung eingesetzt werden.

Mit der Echokardiographie können sowohl die zwei- und dreidimensionale Geometrie als auch die Dynamik der Geometrie der Herzkammern einschließlich der Strömungseigenschaften beurteilt werden. Sie hat die Fähigkeit von Echtzeitmessungen, die keine Mittelung über mehrere Herzzyklen erfordern, und ist entweder nicht oder im Falle der TEE minimal invasiv und setzt den Patienten keiner Strahlung aus. Es ist sehr aussagekräftig bei der Messung der myokardialen Funktion und Struktur, der Funktion der Klappen und der Existenz von Thromben. Die Standard-Flussmessung kann mit Doppler durchgeführt werden, jedoch können nur Radialgeschwindigkeiten zum Schallkopf hin oder von ihm weg aufgelöst werden. Um tangentielle räumliche Komponenten des Blutflusses zu messen, müssen nicht standardisierte Methoden wie z.B. die Verfolgung der Bewegung von z.B. Blutspeckles oder Kontrastmittelbläschen angewendet werden. Vor kurzem, nach Beginn der Datenerhebung in dieser Arbeit, wurden einige klinische Echokardiographiegeräte verfügbar, die qualitative 2D-Rekonstruktionen von Strömungsfeldern ermöglichen.

Referenzwerte der Echokardiographie zusammen mit einem Vergleich mit CT- und MRT-Bildgebung sind in Tabelle 1 zusammengefasst. 4D stellt in diesem Zusammenhang die zeitaufgelöste 3D-Bildgebung dar.

Tabelle 1: Vergleich der Modalitäten für die kardiale Bildgebung einschließlich der Möglichkeiten zur Vektorflussmessung.

	CT	(Phase contrast) MRT	Echokardiographie
Dimensionen	2D/3D/4D	2D/3D/4D	2D/3D/4D
Zeitl. Auflösung	Volumen 42 - 135 ms ²⁸	Vector Flow 37.6-41.6 ms ²⁹ Volumen 20-50 ms ²⁸	B-mode: 5-20 ms Volumen: 12-20 ms
Echtzeit	Ja	Nein	Ja
Aufnahmezeit	< 1min	10-20min	<1 min
Räuml. Auflösung	Volumen: Slice thickness 0.625 to 1.25 mm ¹⁴	Vector Flow 3D: 2.5-3.0×2.5-3.0×3.0-4.0mm ³ 29 Volume: 0.8 to 1.5mm isovoxel size	Vector Flow 2D: 1.8x1.8 mm ² Vector Flow 3D: 2.4x2.4x2.4 mm ³ Volume: ~0.2-0.3mm isovoxel size
Flussmessungen	Momentan nicht möglich	Vector flow, je nach velocity-encoding mehrere m/s	Doppler: > 3 m/s vector flow: 0.2-0.6 m/s
Gesichtsfeld	anpassbar	anpassbar	begrenzt

Pros	+ Kurze Aufnahmezeit + Guter Kontrast + Große Sampling-Volumen	+ Keine Strahlung + Beliebige Spitzen-geschwindigkeiten + Großes Gesichtsfeld	+ Gute spatiotemporale Auflösung + Keine Strahlung + Kostengünstig + Verfügbarkeit
Cons	- Strahlenexposition - Geringe zeitliche Auflösung - i.v. contrast - Strömungsmessungen schwer durchzuführen	- Teuer - Sehr lange Aufnahmezeiten - i.v. Kontrastmittel - Bei VHF nicht anwendbar - Empfindlich ggü. Bewegungs-artefakten	- i.v. Kontrastmittel - Niedriges Signal-Rausch-Verhältnis - Kleines Gesichtsfeld - Funktioniert nur bei niedrigen Geschwindigkeiten

Obwohl die MRT neben geometrischen Größen auch Strömungs-Features messen kann, ist die Echokardiographie in Kombination mit Kontrastmittel eine gute Alternative für kleinvolumige Strömungsfeldmessungen mit niedriger Geschwindigkeit und Echtzeitfähigkeit bei vergleichbarer räumlicher Auflösung.

Die Bedeutung von Flussmessungen im LAA

Bis heute gibt es viele Studien, die die Faktoren untersuchen, die zum Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls durch Herzthromben führen. Die meisten von ihnen basieren auf der Echokardiographie und inkludieren die maximalen Doppler-Flussgeschwindigkeiten während der LAA-Kontraktion und sind zu dem Schluss gekommen, dass niedrige Auswurfgeschwindigkeiten mit einem höheren Risiko der Thrombusbildung verbunden sind. Ein weiteres Strömungsfeldmerkmal, das in der B-Modus-Bildgebung beurteilt werden kann, ist das Vorhandensein von Spontan-Echokontrast als indirekter Marker der Blutstase^{11,30,31}. Die globale Funktion oder Kontraktilität in Bezug auf die Entleerungsfraction, die bei Vorhofflimmern stark reduziert ist, hat sich ebenfalls als Prädiktor für einen ischämischen kardioembolischen Schlaganfall erwiesen. Nur wenige Studien basieren auf der MRT-Bildgebung und konzentrieren sich hauptsächlich auf die Detektion maximaler Strömungsgeschwindigkeiten während der LAA-Kontraktion und auf die Identifizierung von Regionen der Stase im LAA, in Analogie zur Detektion des Vorhandenseins von SEC in drei Dimensionen²⁹. Schließlich konnte in einer größeren Studie¹⁴ eine signifikante Korrelation zwischen Schlaganfall und Morphologie des linken Vorhofohrs auf der Grundlage der CT-Bildgebung des LAA gezeigt werden. Die Kategorisierung in Bezug auf die Morphologie ist

willkürlich, aber die meisten Studien beschreiben vier allgemeine Morphologien: Blumenkohl, Windsack, Hühnerflügel und Kaktus.

Mit Ausnahme des rein morphologischen Kriteriums für das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls enthalten alle Prädiktoren entweder eindimensionale Strömungsmessgrößen oder Indikatoren für das mechanische Verhalten des linken Vorhofohrs.

Was ist der Nutzen von Vektorflussmessungen?

Da die oben genannten Strömungsmerkmale aufgrund der Beschränkung der Messmethoden auf nur eine Dimension nicht vollständig beschrieben sind, nehmen wir an, dass noch wesentliche zugrunde liegende Informationen zum Verständnis noch fehlen. Natürlich kann die Blutstase bereits ausreichend identifiziert werden, aber andere Merkmale wie Rezirkulationszonen und komplexe zwei- und dreidimensionale Strömungsmerkmale können nicht beurteilt werden. Eine weitere wichtige Information ist die zeitabhängige Exposition gegenüber lokalen Scherkräften, die als Input für die Modellierung pro-thrombogener Bedingungen z.B. im Hinblick auf die Thrombozytenaktivierung³² oder biochemische Prozesse einschließlich der Gerinnungskaskade³³ verwendet werden kann. Um tatsächlich die genauen Pfade der Blutpartikel abzuleiten, die zur Berechnung der Dauer der Scherbeanspruchung benötigt werden, sind zeitaufgelöste und im besten Falle dreidimensionale Strömungsfelder notwendig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bereits mehrere etablierte Prädiktoren für das Auftreten von Thromben und ischämischen Schlaganfällen gibt, aber dennoch gibt es immer noch eine bedeutende Untergruppe kryptogener kardioembolischer Thromben, die auftreten, obwohl die klassischen nicht-vektoriellen Strömungsparameter normwertig sind.

Es gibt soweit keine publizierte Arbeit, die das mechanistische Verhalten des LAA systematisch beschreibt und die charakteristischen Strömungseigenschaften mit seiner mechanistischen Funktion verknüpft, um z.B. besser zu verstehen, warum eine bestimmte LAA-Morphologie zu weniger Thrombusbildung führt oder warum Patienten ohne globale kontraktile Beeinträchtigung unter einem kardiogenen kardioembolischen Schlaganfall leiden.

Vektorielle Strömungsfeldmorphologie im linken Vorhof und im linken Vorhofohr

In-vivo-Vektorflussmessungen in den Herzhöhlen wurden hauptsächlich in Bezug auf den linksventrikulären und linksatrialen Strömung veröffentlicht. Ein kürzlich erschienener Übersichtsartikel von Mele et al.³⁴ fasst den aktuellen Stand der Technik und Anwendungen der Ultraschall-Vektorflussbildgebung zusammen. Die Hauptinformation, die aus den Vektorflussbildern gewonnen wurde, war die Identifizierung von Wirbelstrukturen. Es wird

angenommen, dass große Wirbelstrukturen im gesunden Herzen vorhanden sind, weil sie den intrakardialen Blutfluss ökonomisieren. In pathologischen Zuständen, wie z.B. in erweiterten Hohlräumen oder im fibrillierenden Atrium, ist die Wahrscheinlichkeit der Bildung kohärenter Wirbelstrukturen geringer. Suwa et al.³⁵ und Fyrenius et al.³⁶ zeigten dies für den linken Vorhof mit CMRI und Vedula et al.³⁷ führten numerische Strömungssimulationen der LA-Strömungsfelder durch. Die linksventrikuläre Strömung wurde z.B. von Hong et al.³⁸, Tang et al.³⁹, Sengupta et al.^{40,41} und Faludi et al.⁴² mit Echo-PIV analysiert und zeigte die oben erwähnten Wirbelstrukturen. Untersuchungen der Strömung innerhalb des linken Vorhofohrs mittels MRT wurden von Markl et al.^{29,43} publiziert. Sie untersuchten vor allem die Volumina von sich in Stase befindendem Blut und die Flussgeschwindigkeiten im LAA bei Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern, ohne die Flusscharakteristiken innerhalb des LAA weiter zu diskutieren. Numerische Flussimulationen innerhalb des LAA wurden von Masci et al.⁴⁴ für Patienten mit Vorhofflimmern ohne Berücksichtigung einer Restkontraktilität veröffentlicht.

Die Wirbelstrukturen im linken Atrium werden von Sengupta et al.⁴⁰, Fyrenius et al.³⁶ und Suwa et al.³⁵ beschrieben. Alle beschreiben eine grosse Wirbelstruktur in der Vorhofdiastole, die von kranial gesehen gegen den Uhrzeigersinn rotiert (z.B. von der linken oberen Pulmonalvene in Richtung der rechten Pulmonalvenen und dann in Richtung der Mitralklappe und des LAA) und den linken Vorhof ausfüllt (Abbildung 7).

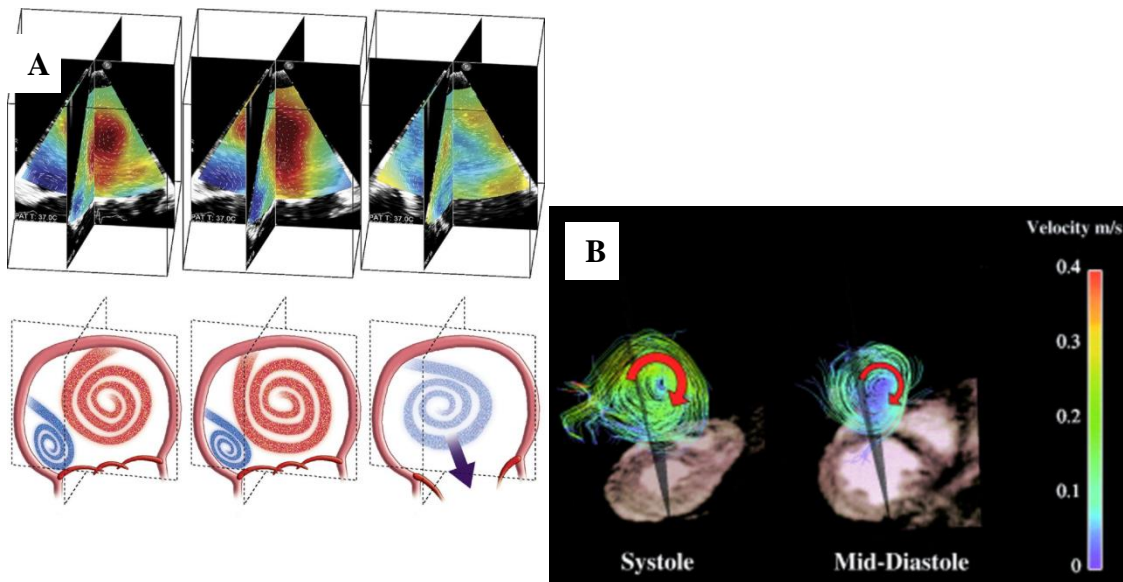


Abbildung 7: (A) Bild von Sengupta et al.⁴⁰ mit der Darstellung der LA-Strömungsmerkmale mit folgender Erklärung (übersetzt aus dem Englischen): "Der Strahl aus der rechten oberen Pulmonalvene verläuft peripher entlang der Wand mit minimalem Entrainment. Die Wirbel im Hohlraum verschwinden mit dem Beginn der Mitralklappenöffnung. Das Vorhandensein mehrerer transients Wirbel beim Normalprobanden kann sich günstig auf die Vermeidung einer LA-Stase im Sinusrhythmus auswirken" und (B) Fyrenius et al.³⁶, die ihre Abbildung wie folgt beschreiben: "Ein Teil des linken Vorhofs wird von einem organisierten Wirbelfluss eingenommen, und zwar

nicht nur während der "Reservoir"-Phase der Systole, sondern auch während der "Conduit"-Phase der mittleren Diastole. Der Wirbel, der weitgehend durch den linken pulmonalvenösen Einstrom erzeugt wird, formt den Pfad für den rechten Einstrom und drückt ihn gegen die interatriale Scheidewand, wodurch der Einstromimpuls und die Einstromrichtung erhalten bleiben.

Sie sind sich alle einig, dass sein Hauptbeitrag von den oberen Lungenvenen kommt. Je nach den Autoren trägt jedoch entweder die linke oder die rechte obere Vene mehr zum LA-Wirbel bei. Während Sengupta et al. feststellen, dass der LA-Wirbel in der Conduit-Phase verschwindet, beobachteten Fyrenius et al. einen anhaltenden LA-Wirbel auch während der Conduit-Phase.

Das Vorhandensein des LA-Wirbels ist im Falle von Vorhofflimmern oder vergrößertem LA weniger wahrscheinlich (Abbildung 8). Explizite Schlussfolgerungen in Bezug auf LAA-Flussphänomene wurden von keinem der Autoren gezogen.

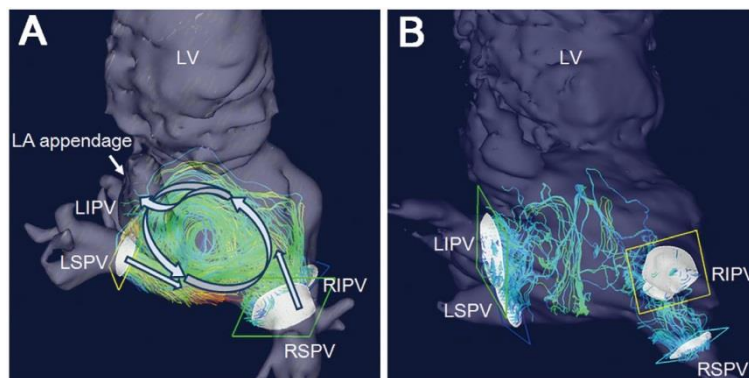


Abbildung 8: Das Bild stammt von Suwa et al. ³⁵ und beschreibt es als (übersetzt aus dem Englischen): "Repräsentative Stromlinienbilder der intra-atrialen (LA) Flussdynamik bei Patienten mit (A) und ohne (B) Vortex. (A) Der Vortex ist gegen den Uhrzeigersinn gerichtet, wenn er von der kranialen Seite der Testpersonen aus betrachtet wird (Pfeile). Die meisten Flussvektoren von den rechten Pulmonalvenen (PVs) verlängern sich in Richtung der Mitralklappen, und ein Teil von ihnen richtet sich in Richtung des LA-Anhängsels. Die Flussvektoren von den linken PVs führen nach rechts entlang der hinteren Wand und vereinigen sich mit der Vortexperipherie. (B) Die Flussvektoren der PVs rotieren nicht, sondern kollidieren miteinander. LSPV und LIPV, linke obere und untere Pulmonalvenen; LV, der linke Ventrikel; RSPV und RIPV, rechte obere und untere Pulmonalvenen. Jedes Bild wird als anterior-kraniale Ansicht dargestellt".

Die Messung von 4D-Flussfeldern ermöglicht eine vollständige Beschreibung des Blutflusses innerhalb des LAA und des LA. Solche Messungen des Flusses innerhalb der linken Vorhofanhänge mit Echtzeittechniken sind unseres Wissens nach bis heute nicht publiziert worden.

Stand der Technik bei echokardiographischen Vektorflussmessungen

Eine Standardtechnik zur Messung von Strömungen in technischen Anwendungen ist die Particle Image Velocimetry (PIV). Dabei handelt es sich um eine optische Methode zur

Messung von Geschwindigkeitsfeldern in Fluiden durch Verfolgung der Bewegung so genannter Seeding-Partikel. PIV wird seit vielen Jahrzehnten angewandt, während in der medizinischen Ultraschallbildgebung die frühesten Veröffentlichungen für 2D-Strömungsfelder im Jahr 2004⁴⁵ zu finden sind und in-vivo-Anwendungen in den Jahren danach folgten³⁸. Die Seeding-Partikel in intravaskulären Strömungen waren meist Kontrastmittelblasen. Bei geringen Seeding-Partikel-Dichten können einzelne Kontrastmittelblasen in der B-Mode-Bildgebung verfolgt werden, die als Particle Tracking Velocimetry (PTV)⁴⁶ bezeichnet wird. Bei hohen Seeding-Partikel-Dichten wird die Bewegung einer ganzen Seeding-Partikelwolke verfolgt, indem die maximale Korrelation zwischen vordefinierten entsprechenden Bereichen der B-Mode-Bilder aus zwei Zeitschritten ermittelt wird. Diese Methode wird als Particle Image Velocimetry (PIV)⁴⁶ bezeichnet. Die Rekonstruktion von Vektorströmungen mittels 3D/4D echokardiographischer PIV (E-PIV) wurde 2014⁴⁷ veröffentlicht, jedoch wurden außer einem Konferenz-Abstract, der die linksventrikuläre Strömung beschreibt, keine weiteren detaillierten Informationen veröffentlicht. Neben der klassischen B-Modus-Bildgebung wurde 2001⁴⁸ die so genannte plane-wave Bildgebung eingeführt, die wesentlich höhere Bildwiederholraten ermöglicht. Hierfür reichen in-vivo-Blutspeckle aus, jedoch mit dem Nachteil einer reduzierten räumlichen Auflösung und eines niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses⁴⁹. Diese Technik gehörte bis vor kurzen nicht zur Standardausstattung in kommerziellen klinischen Ultraschallgeräten und war zu Beginn dieser Arbeit nicht verfügbar.

Aktuell ist die E-PIV-Technik basierend auf der plane-wave Methode z.B. durch GE (Blood-Speckle Tracking mit der Plane-Wave-Methode⁵⁰) für 2-dimensionale Flüsse implementiert. Es gibt kommerziell erhältliche E-PIV-Postprocessing-Software für 4D-Anwendungen, z.B. DaVIS (LaVision GmbH, Göttingen, Deutschland). Wir haben uns jedoch entschieden, einen eigenen E-PIV-Code zu implementieren, der uns die Flexibilität gibt, eigene Methoden in der Datenverarbeitung hinzuzufügen.

Neben des auf Korrelationstechniken basierenden Vector-Flow-Imaging gibt es andere Ansätze⁵¹, z.B. basierend auf Doppler-Imaging und dessen Kombination mit Speckle-Tracking. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit für 4D-Blutspeckle-Messungen im Jahr 2018 wurde festgestellt, dass extrem hohe Abtastraten von bis zu 4000 Volumina pro Sekunde innerhalb einer einzigen dünnen 3D-Scheibe erreicht werden können⁵². Andere Ansätze basieren auf so genannten Mehrstrahl-Doppler-Schätzverfahren, bei denen die Geschwindigkeitsdifferenz am gleichen räumlichen Punkt in radialer Richtung zu einem

Ultraschallwandlerarray verwendet werden kann, um zwei⁴⁸ oder drei⁵³ Geschwindigkeitskomponenten mit hoher Wiederholrate zu erhalten.

Diese Methoden versprechen einen wesentlich besseren Dynamikbereich der gemessenen Geschwindigkeiten bei hoher zeitlicher Auflösung; die Implementierung ist jedoch nicht trivial und daher für unser Projekt nicht durchführbar, da wir uns entschieden haben, die Standardausgabe und Standardeinstellungen für klinische Echokardiographiegeräte zu verwenden. Daher war die auf i.v.-Kontrastblasen basierende E-PIV-Technik die Methode der Wahl, da sie nur eine Entwicklung in der Nachbearbeitung der Daten und nicht in der Datenerfassung selbst erforderte.

Volumensegmentierungen für Volumenmessungen und Morphologiebestimmungen

Derzeit gibt es keine Umsetzung einer automatischen Volumensegmentierung für Standard-Echokardiographiegeräte. Für regelmäßige, symmetrische Strukturen wie die Kammern und in gewissem Umfang auch die Vorhöfe des Herzens können Volumen und Formen auf der Grundlage der Rekonstruktion aus zwei orthogonalen Querschnitten ausreichend extrapoliert werden. Für das LAA, das interindividuell mehrere unterschiedliche Morphologien und einen hohen Grad an Asymmetrie aufweist, ist jedoch eine vollständige Segmentierung notwendig.

Standardtechniken zur Segmentierung von 3D-Volumina⁵⁴ sind Grauwertschwellenwertmethoden, Volumenmarschalgorithmen, Energieminimierungsmethoden oder Deep-Learning Methoden wie Gradient Adversarial Networks⁵⁵. In dieser Arbeit wird aufgrund seiner Einfachheit ein schwellenwertbasierter Algorithmus zusammen mit einem Volumenmarschschema in MATLAB implementiert. Unabhängig von der angewandten Methode ist jedoch aufgrund signifikanter Artefakte in den echokardiographischen Bildern eine deutliche manuelle Korrektur erforderlich.

Für die Bildsegmentierung stehen Open-Source-Werkzeuge zur Verfügung (z.B. MITK, Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Medizinische Bildverarbeitung, Heidelberg, Deutschland). Um den Work-Flow zu optimieren und die weitere Verbesserung des Schwellwertalgorithmus (einschließlich mehrerer nicht standardisierter Filter) zu erleichtern, wurde beschlossen, einen unabhängigen Code in MATLAB zu implementieren (The MathWorks, Inc., USA).

Die meisten Studien, die die Morphologie und die Volumina des LAA untersuchten, basierten auf CT-Daten unter Verwendung von Kontrastmittel. Die Segmentierung ist in diesen Fällen aufgrund des höheren Signal-Rausch-Verhältnisses und weniger Artefakten im Vergleich zu echokardiographischen Bildern wesentlich einfacher.

Obwohl es mehrere Autoren gibt, die die Volumina der LAA beschreiben, gibt es keinen, der die Volumina aus der kardialen Bildgebung in vivo mit anatomischen Präparaten vergleicht. Nur Nakajima et al. verglichen ex-vivo Volumenmessungen von LAA-Präparaten mit 3D-Ultraschallbildern und fanden eine gute Übereinstimmung⁵⁶. Die genaue Methode der 3D-Segmentierung wurde jedoch nicht beschrieben. Es gibt einige wenige Arbeiten, die verschiedene Methoden miteinander vergleichen, z.B. CT vs. Echokardiographie⁵⁷. Die meisten von ihnen stimmen darin überein, dass TEE und CT zu einer vernünftigen Korrelation zwischen beiden Methoden führen.

Zielsetzung der Arbeit

Das allgemeine Ziel ist es, einen detaillierteren Einblick in die mechanischen Eigenschaften des Vorhofohrs zu gewinnen, welche das Vorhandensein dortiger kardiogener Thromben begünstigen. Wie in der Einleitung dargestellt, fehlt noch immer das Verständnis dafür, wie im LAA bei einem kryptogenen Schlaganfall thrombogenes Material entsteht, obwohl kein Vorhofflimmern aufgetreten ist. Daher werden in der vorliegenden Arbeit klassische Risikofaktoren wie Vorhofflimmern, aber auch Subkohorten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall einbezogen, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den "klassischen" und zu bestimmenden Faktoren der Vorhofthrombusbildung zu finden.

Im Gegensatz zur derzeit publizierten Literatur werden wir erstmals Echtzeit-Ultraschall-Vektorflussdaten in 2D und 3D zur Abschätzung von Blutpartikelbewegungslinien verwenden, um Strömungsmerkmale zu identifizieren, die das Risiko einer Thrombusbildung erhöhen. Zusätzlich versuchen wir, eine verallgemeinerbare Beziehung zwischen Volumen (im weiteren Sinne Form) und Entleerungsfraction (Funktion) des LAA zu systematisieren.

Die folgenden Schritte werden durchgeführt:

1. Entwicklung, Implementierung und Validierung einer Software für die Evaluierung von
 - a. 2D/4D Strömungsfeldern und
 - b. 3D-LAA-Geometrie mit Hilfe von klinischen Standard-Echokardiographiegeräten.
2. Beschreibende LAA-Mechanik: Die Verbindung zwischen Form und Funktion
 - a. In den meisten Übersichtsarbeiten findet sich die Aussage, dass bei dysfunktionellem LAA die Kontraktilität deutlich reduziert und die Volumina des LAA erhöht sind^{13,15,16}. Es konnte jedoch keine systematische Untersuchung bezüglich der LAA-Kontraktilität und der LAA-Größe gefunden

werden. Daher stellte sich die Frage, ob es eine dem Frank-Starling-Mechanismus ähnliche Beziehung zwischen Volumen und Kontraktilität gibt, wie sie z.B. für den linken Ventrikel¹⁹ oder das linke Atrium²⁰ bekannt ist. Die Kenntnis eines solchen Zusammenhangs könnte helfen, den aktuellen Funktionszustand des LAA zu identifizieren, lange bevor andere Indikatoren wie der Spontan-Echokonstrast oder stark reduzierte LAA-Kontraktionsflussgeschwindigkeiten auftreten.

- b. Einige Publikationen gehen davon aus, dass die Entleerungsfraction des linken Vorhofanhangs durch das Kontraktionsverhältnis der LAA-Öffnung^{11,58,59} approximiert werden kann, während andere die LAA-Öffnungsfläche als unabhängigen Marker für den kardioembolischen Schlaganfall^{56,57,60-64} definieren. Ob die Annahme der Entleerungsfraction gültig ist und ob die Ostiumfläche in Beziehung zum Volumen steht, wird im zweiten Abschnitt untersucht
 - c. Schließlich wird des Timing der LAA-Kontraktion in Abhängigkeit von der Herzfrequenz weiter untersucht, um
 - i. die Abhängigkeit der LAA-Kontraktions- und Relaxationsdauer von der Herzfrequenz,
 - ii. die Abhängigkeit der EKG-basierten Zeiten wie pQ-Zeit und p-Beginn der LAA-Kontraktion von der Herzfrequenz und
 - iii. die pw-Dopplergeschwindigkeit bei LAA-Kontraktion und ihr relatives zeitliches Auftreten von der Herzfrequenzbesser zu verstehen.
3. Echtzeit-Vektorflussmessungen in 2D und 4D und Bestimmung von Blutpartikelpfadlinien zur
- a. Abschätzung der Scherspannungsgeschichte von Blutzellen als Maß für das Risiko einer Aktivierung von z.B. Thrombozyten, sowie
 - b. Quantifizierung des effektiven Blutaustausches im LAA mit Identifikation von Stagnationsbereichen als Indikatoren für die Thrombogenität.

Methoden

1a. Implementierung der Software zur Vektorflussmessung: Echokardiographische Particle-Image-Velocimetrie (E-PIV)

PIV-Methode

Grundlagen der PIV finden sich in der Literatur im Detail z.B. bei Westerweel et al.⁶⁵ oder Adrian⁴⁶. Es folgt eine kurze Zusammenfassung der Methode und ihrer wichtigsten Merkmale und Einschränkungen basierend auf den zuvor genannten Publikationen.

Die PIV-Methode basiert auf der Kreuzkorrelation von Bildsegmenten aus verschiedenen Zeitschritten. Diese Segmente werden als Interrogation Areas (IA) in 2D oder Interrogation Volumes (IV) in 3D bezeichnet und haben zunächst gleiche Kantenlängen. Eine grafische Beschreibung ist in Abbildung 9 dargestellt. In 2D werden mindestens 4-10 Partikel pro IA benötigt, wobei der Durchmesser der Partikel 4 Pixel betragen sollte. Die besten Geschwindigkeitsrekonstruktionen im Sinne eines hohen Signal-Rausch-Verhältnisses erhält man, wenn die mittlere Teilchenbewegung nur $\frac{1}{4}$ der IA- bzw. IV-Kantenlänge zwischen den Zeitschritten⁶⁶ beträgt. Prominente Fehlerquellen sind der Verlust von Teilchen zwischen den Zeitschritten, in 2D z.B. durch Bewegung aus der Ebene, zufälliges Pixelrauschen sowie asymmetrische Teilchen. Ein weiteres Problem ist der relativ geringe Dynamikbereich, da z.B. für eine typische IA-Größe von 32x32 Pixeln maximal nur 16 diskrete Pixelverschiebungen pro Zeitschritt nachweisbar wären. Der Dynamikbereich wird noch weiter reduziert, wenn die räumliche Auflösung durch Verringerung der Größe der IA verbessert wird. Um diese Grenze zu umgehen, besteht ein typischer Durchlauf aus einem iterativen Ansatz (Multipass), bei dem zu Beginn eine große IA gewählt wird und diese dann in kleinere IA aufgeteilt wird, um dann im nächsten iterativen Schritt die kleineren IAs um den Betrag der bereits bestimmten Verschiebung zu versetzen. Zusätzlich wird jede IA bzw. IV entsprechend der Verschiebung zwischen zwei benachbarten Verschiebungen aus dem vorherigen Durchlauf deformiert, um Strömungen mit Geschwindigkeitsgradienten besser rekonstruieren zu können (Bilddeformationsmethode). Auf diese Weise kann ein größerer Dynamikbereich mit einer räumlichen Auflösung der kleinsten IA abgedeckt werden. Um Verschiebungen im sub-pixel Bereich darstellen zu können, wird die sogenannte Sub-Pixel-Peak-Detektion der Korrelationskarten angewendet⁶⁷.

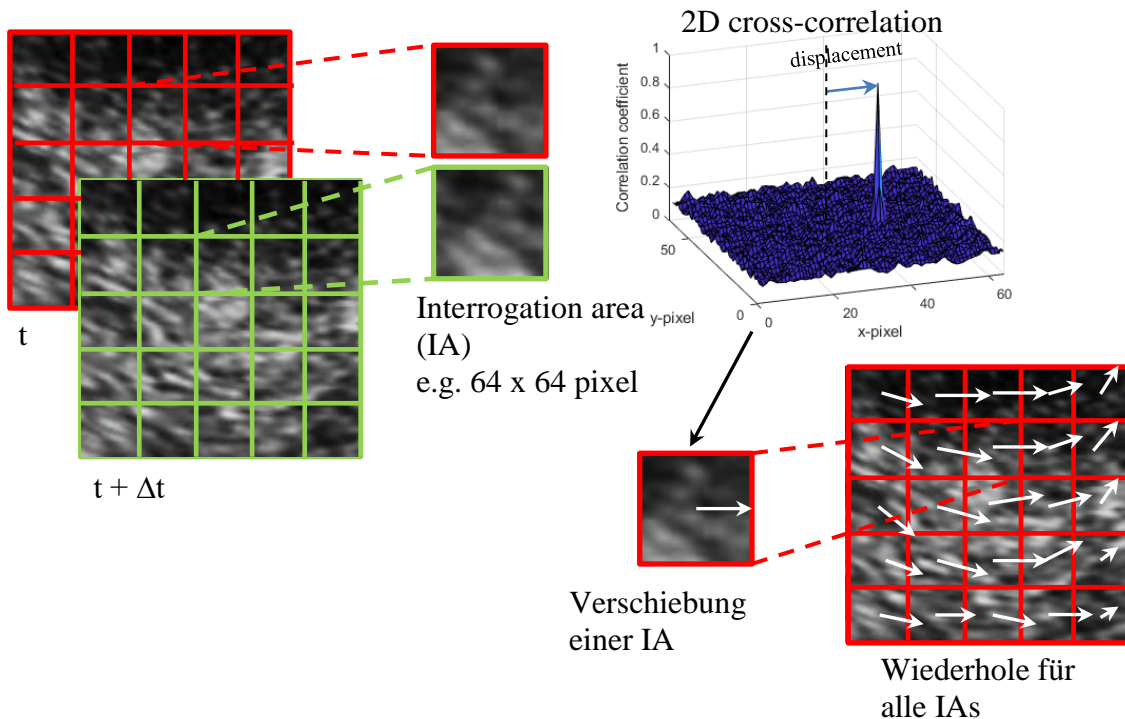


Abbildung 9: PIV-Kreuzkorrelation für die Rekonstruktion von Geschwindigkeitsvektorfeldern aus advektierten Kontrastmittelpartikeln. Das Originalbild wird in Bereiche/Volumina mit gleicher Kantenlänge unterteilt. Dies sind die so genannten Interrogationsbereiche. Dann wird jedes Interrogationsfeld in 2D bzw. 3D kreuzkorreliert und das Korrelationsmaximum zur Berechnung der Verschiebung zwischen zwei Zeitschritten verwendet ($t, t + \Delta t$).

Echo-PIV ist ein recht anspruchsvolle Methodik, da die Bilder viel verrauschter sind als in der klassischen optischen Bildgebung. Außerdem ist die Abtastrate der B-Mode- und Volumenbilder technisch stark begrenzt. Zusätzlich basiert die B-Mode Bildaufnahme auf einem Sweep über den Bildbereich, so dass bestimmte Regionen der B-Modus-Bilder nicht von genau demselben Zeitpunkt stammen. Durch die Divergenz des Ultraschallstrahls ist die Bildauflösung tiefenabhängig, was eher unerwünscht ist. Eine Übersicht zu diesem Thema findet sich z.B. bei Poelma et al. ⁶⁸. Die begrenzte Abtastrate ist grundsätzlich der wichtigste begrenzende Faktor von Echo-PIV, da die maximal erreichbaren Geschwindigkeiten durch die Verschiebung der Partikel zwischen den einzelnen Bildpaaren definiert sind. Abhängig von der B-Modus-Bildgröße (2D) und der lateralen Auflösung (4D) wurden Abtastraten von bis zu 200 Hz für aktuelle Ultraschallgeräte in 2D und bis zu 80 Hz in 3D berichtet. Der Fehler durch den Sweep des Ultraschallstrahls kann zwar korrigiert werden, jedoch sollten die zu erwartenden Fehler unter 10%⁶⁹ liegen, was für unsere Anwendung akzeptabel ist, insbesondere im Hinblick auf alle anderen potentiellen Fehlerquellen.

Das Rauschen in den echokardiographischen Bildern kann dagegen durch digitale Filterung und Bildverbesserung in der Datenvorverarbeitung sowie mit verbesserten PIV-Algorithmen wie der Hart-Korrelationskorrektur⁷⁰ und Nachbearbeitung in Form von

Ausreißerentfernung⁷¹ und raum-zeitlicher Vektorfeldglättung⁷² abgeschwächt werden. In der Literatur wurde über eine maximal erreichbare Geschwindigkeit von 0,4-0,8 m/s auf der Basis von Echo-PIV berichtet. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Werte immer eine Kombination aus Bildwiederholrate und räumlicher Auflösung oder räumlicher Vergrößerung sind, so dass bei stärkerer Vergrößerung eine höhere Bildwiederholrate erforderlich ist, um Geschwindigkeiten gleicher Größenordnung erfassen zu können.

Ein Flussdiagramm der Datenverarbeitung ist in Abbildung 10. dargestellt. Zuerst müssen die Bilder der echokardiographischen Untersuchung in ein Format mit kartesischen 3D-Daten exportiert werden. In unserer Studie wurde ein Philips Epiq7G-Gerät verwendet. Die Desktop-Version der Qlab-Software von Philips konnte dann die privaten DICOM-Container in allgemein lesbare kartesische DICOM-Datendateien konvertieren. Dann wurde das Medical Imaging Toolkit (MITK, Abteilung für medizinische Bildverarbeitung im Deutschen Krebsforschungszentrum) verwendet, um die Philips-spezifischen kartesischen DICOM-Dateien einzulesen und sie in ein MATLAB-lesbares Format zu konvertieren. MATLAB ist eine multiparadigmatische numerische Rechenumgebung und proprietäre Programmiersprache für Anwendungen in Technik und Wissenschaft. In MATLAB wurden die Bilder durch Interpolation der Bilder auf Pixel bzw. Voxel gleicher Größe sowie durch Filterung mit einem CLAHE-Filter vorverarbeitet. Falls erforderlich, wurde eine Maskierung der Region of Interests vorgenommen. Dann wurden die Kreuzkorrelationen durchgeführt, um die Verschiebungsvektorfelder zu berechnen. Die Nachbearbeitung der Strömungsfelder umfasst die Entfernung von Ausreißern und die Interpolation mit Glättung des endgültigen Strömungsfeldes. Die endgültigen Geschwindigkeitsfelder wurden dann verarbeitet und entweder in MATLAB oder Paraview (Kitware, Inc., Clifton Park, NY, USA) visualisiert.

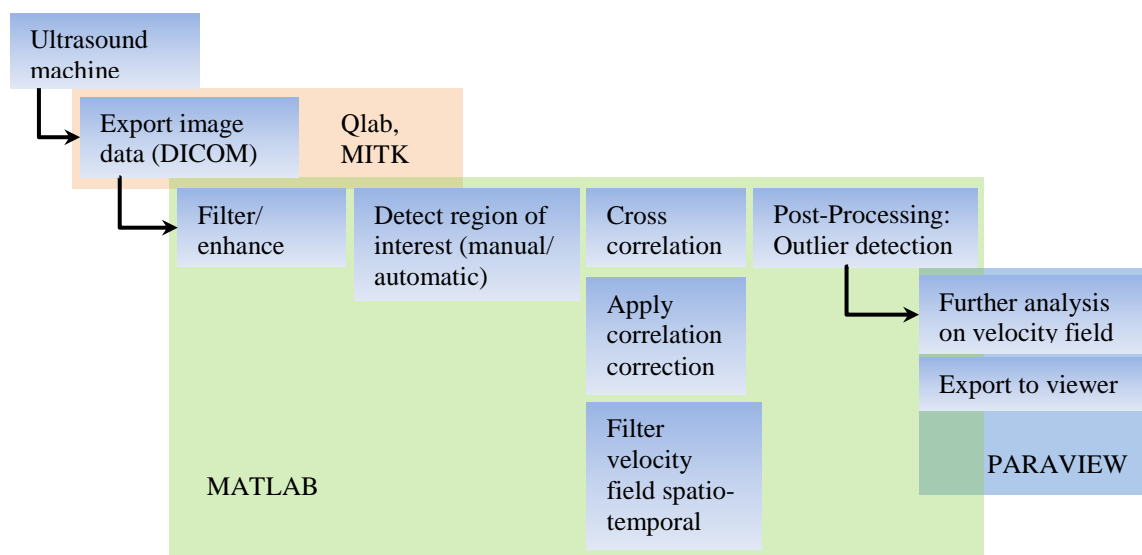


Abbildung 10: Flussdiagramm Daten-Post-Processing für die Echo-PIV

Validierung und Fehlerabschätzung

Die Validierung der Echo-PIV-Routine erfolgt durch die Generierung zeitlicher Serien synthetischer Echo-PIV-Bilder auf der Grundlage bekannter Geschwindigkeitsfelder, die ein Maß für die maximal messbare Spitzengeschwindigkeit sowie den maximalen räumlichen Geschwindigkeitsgradienten darstellen. Die Partikeldichte und Partikelform sowie die erwarteten Geschwindigkeitsgrößen und -gradienten werden an das entsprechende Erscheinungsbild in den in-vivo Ultraschallbildern des LAA angepasst.

Im Rahmen der Validierung werden die Bedingungen, unter denen das PIV-Programm zuverlässige Ergebnisse liefert, und der Grad der Genauigkeit ermittelt.

Seeding

Bei unseren Untersuchungen werden Seeding-Partikel benötigt, um Echo-PIV-Bilder zu erhalten. Das SonoVue-Kontrastmittel (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) war das Standardkontrastmittel, das in unseren Kliniken eingesetzt wurde, und wurde daher zur Visualisierung des intrakaradialen Blutflusses verwendet. SonoVue besteht aus Phospholipidblasen, die mit Schwefelhexafluoridgas gefüllt sind. Der mittlere Durchmesser der Kontrastpartikel beträgt $2,5\mu\text{m}$, wobei 90 % kleiner als $8\mu\text{m}$ ⁷³ sind.

Um zu beurteilen, ob die Kontrastmittelpartikel hauptsächlich durch die umgebende Strömung und nicht durch Auftrieb oder Trägheit bewegt wurden, mussten Abschätzungen bezüglich der so genannten charakteristischen Zeit der Seedingpartikel und der charakteristischen Zeit der Strömung gemacht werden. Dieser Zusammenhang wird durch die Stokes-Zahl beschrieben, die wie folgt definiert ist

$$St = \frac{t_T}{t_F}$$

mit t_T – charakteristische Zeit des Seedingpartikels, t_F – charakteristische Zeit der Strömung. Die charakteristische Zeit der Seedingpartikel kann für niedrige Partikel-Reynolds-Zahlen als⁷⁴

$$t_T = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu}$$

angenähert werden mit ρ_p – Partikeldichte, d_p – Partikeldurchmesser, μ - dynamische Viskosität. Schließlich ist die charakteristische Zeit der Strömung mindestens die Zeit zwischen den Aufzeichnungen von zwei PIV-Bildern (Δt). Es ist wünschenswert, dass die charakteristische Zeit des Seedingpartikels viel kleiner ist als die charakteristische Zeitskala der Strömung bzw. die Zeit zwischen zwei Bildern, weil dann die Seedingpartikel der

Strömung folgen. Experimente haben gezeigt, dass eine Stokes-Zahl $< 0,1$ Fehler von weniger als 1 % bei der Verfolgung der wahren Flüssigkeitsbewegung ergibt⁷⁵.

Daraus können wir ableiten, dass die kleinsten Zeitskalen, die sich zuverlässig abbilden lassen, durch

$$\Delta t = \frac{\rho_p d_p^2}{St 18 \mu}$$

definiert werden.

Die dynamische Viskosität von Blut beträgt etwa 3,5 mPas. Als Schwellenwert wurde eine Strouhal-Zahl von $St=0,1$ gewählt und das für die Echo-PIV-Messungen verwendete i.v.-Kontrastmittel ist SonoVue mit einem mittleren Partikeldurchmesser von $d_p = 2,5 \mu\text{m}$ ⁷³ und einer ungefähren Dichte von $\rho_p = 0,5 \text{ g/cm}^3$. Die resultierende Zeitskala beträgt dann $\sim 5 \times 10^{-7}$ s und liegt damit weit unter den erwarteten Bildfrequenzen. Daher können wir davon ausgehen, dass die SonoVue-Kontrastblasen dem Strömungsfeld ausreichend folgen werden.

1b. Implementierung der LAA-Software zur 3D-Volumensegmentierung

In dieser Arbeit wird ein adaptives Schwellenwertverfahren angewendet. Diese Methode basiert auf der lokalen Identifizierung eines Schwellengrauwertes, der mit der endokardialen Wand assoziiert ist. Das LAA-Volumen wird gefunden, indem man virtuelles Seeding innerhalb des LAA-Volumens platziert und dann das Volumen von hier aus wachsen lässt, bis ein Grauwert-Voxel erreicht ist, das der endokardialen Wand entspricht und das ihr Wachstum begrenzt. Der 'adaptive' Teil, der z.B. in MITK⁵⁴, einem weit verbreiteten Open-Source-Bildsegmentierungsprogramm für die medizinische Bildgebung, nicht implementiert ist, hängt von einem lokal angepassten Schwellenwert der endokardialen Wand ab. Dies ist aufgrund lokal unterschiedlicher Intensitäten der Wandpixel, insbesondere in Abhängigkeit vom Abstand zum Schallkopf, notwendig. Der Schwellenwert wird objektiviert, indem die Grenzen des Querschnitts einschließlich der endokardialen Wand in 2D-Schnitten mit ihren Oberflächennormalen in radialer Richtung (axialer Schnitt) manuell begrenzt werden. Dann wird ein Histogramm der Graustufenwerte (G) erzeugt und der Graustufenwert entsprechend $(G_{95\%} - G_{5\%}) * \text{GrayFrac} + G_{5\%}$ aller Graustufenwerte in der entsprechenden 2D-Scheibe als endokardiale Wandpixel definiert. Die Prozentzahl hinter G entspricht der Perzentile der Grauwerte. GrayFrac wurde basierend auf dem visuellen Erscheinungsbild der endokardialen Ränder auf 70% gesetzt.

Durch die manuelle Auswahl der Querschnitte war es möglich, Regionen, die im selben Verarbeitungsschritt verschattet werden, zu reparieren. Diese Artefakte treten vor allem mit zunehmendem radialen Abstand vom Schallkopf recht häufig auf. Um die manuelle

Verarbeitung zu beschleunigen, wird nur jede 10. Schicht für die Schätzung der lokalen Schwelle verwendet.

Ein beispielhafter Segmentierungsprozess ist in Abbildung 11 dargestellt, und ein Flussdiagramm der Datenverarbeitung ist in Abbildung 12 dargestellt.

Zusätzlich wird eine Validierung der halbautomatischen Segmentierung gegen eine vollautomatische Segmentierung durchgeführt.

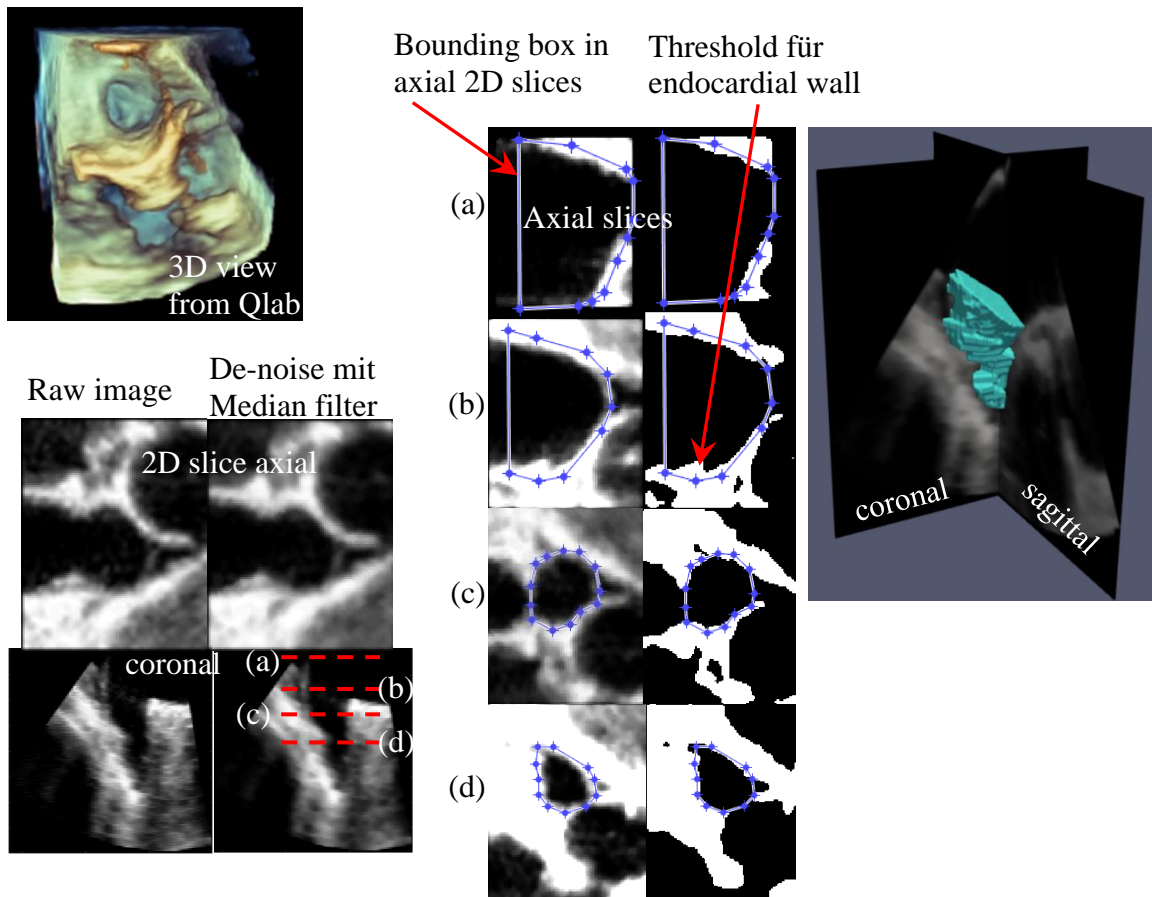


Abbildung 11: Zusammenfassung der erforderlichen Schritte zur Anwendung des adaptiven Schwellwertalgorithmus für die Volumensegmentierung des LAA.

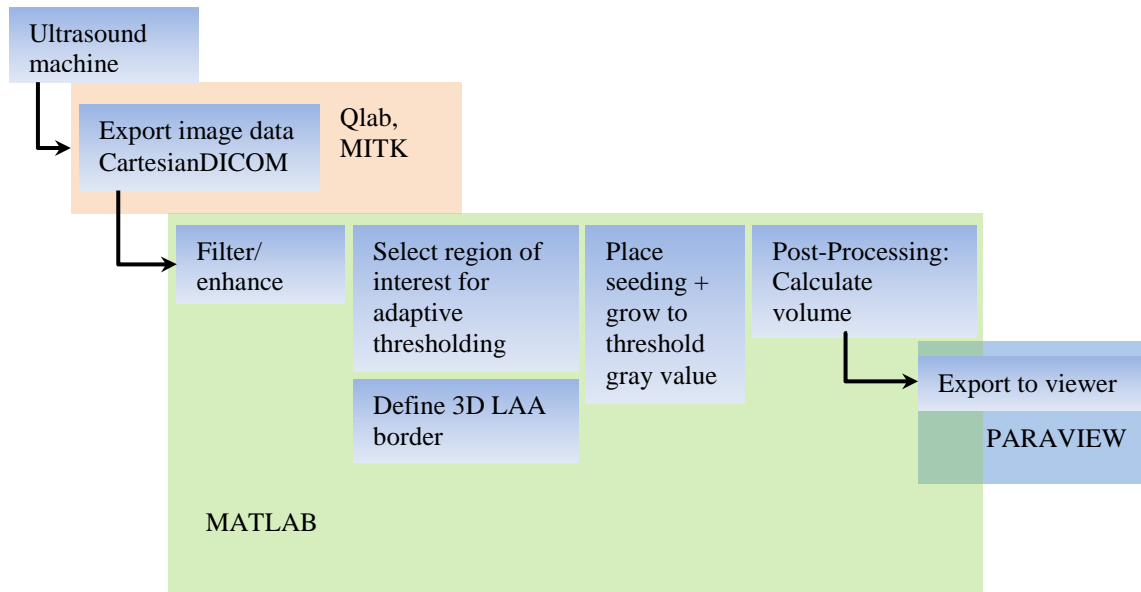


Abbildung 12: Flussdiagramm Daten-Post-Processing 3D Volumensegmentation mit adaptive thresholding

Definition der LAA-Grenzen

Die Messung des LAA-Volumens hängt von der Definition der LAA-Öffnungsfläche ab. Es ist möglich, den LAA-Öffnungsquerschnitt auf der Grundlage der histologischen Eigenschaften der Vorhofwand zu bestimmen, was wahrscheinlich der genaueste Weg ist, jedoch ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, diese Region in der kardialen Bildgebung zu identifizieren. Andere pragmatischere Ansätze basieren auf leicht zu identifizierenden Orientierungspunkten wie dem Lungenvenenkamm und dem Kamm, an dem die linke Zirkumflexarterie identifiziert werden kann. Diese Merkmale schienen in den 3D-Echokardiographie-Bildern am einfachsten zu finden zu sein und wurden auch von anderen Autoren für LAA-Volumenmessungen verwendet^{56,60} und wurden daher für die Definition des LAA-Volumens in dieser Arbeit ausgewählt.

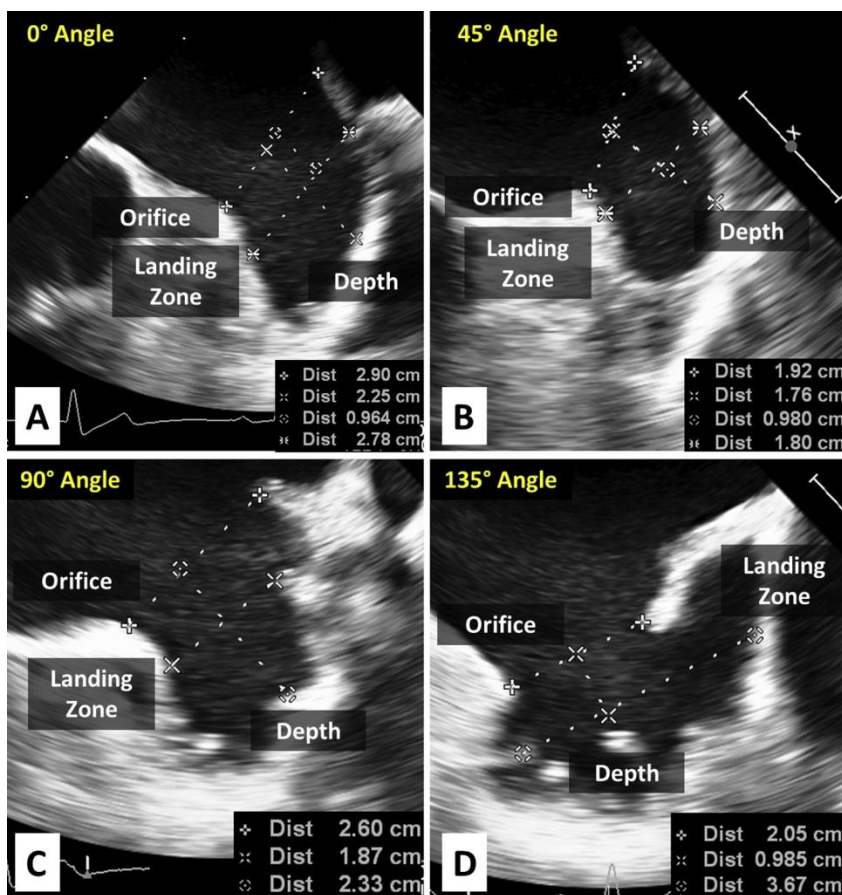
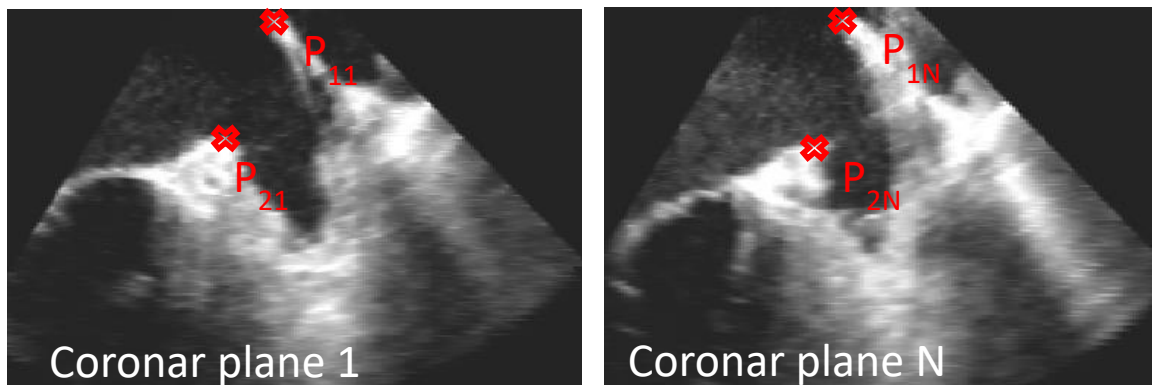


Abbildung 13: Oben: Definition der LAA-Grenze in einem 2D-B-Modus-Bild unserer eigenen Datensätze. Unten: Definition der LAA-Grenze: Definition der LAA-Blende von Vainrib et al. ⁷⁶

In der Praxis wurden die in Abbildung 13 dargestellten Koronarebenen verwendet, um den Lungenvenenkamm und den Kamm, in dem die linke Koronararterie verläuft, für möglichst viele Koronarschnitte zu markieren. Dann wurde durch diese Punkte (P11 P12 ... P1N P2N), die die 3D-Grenzen der LAA-Öffnung definieren, eine Ebene eingepasst. Das Endergebnis ist in Abbildung 14 dargestellt.

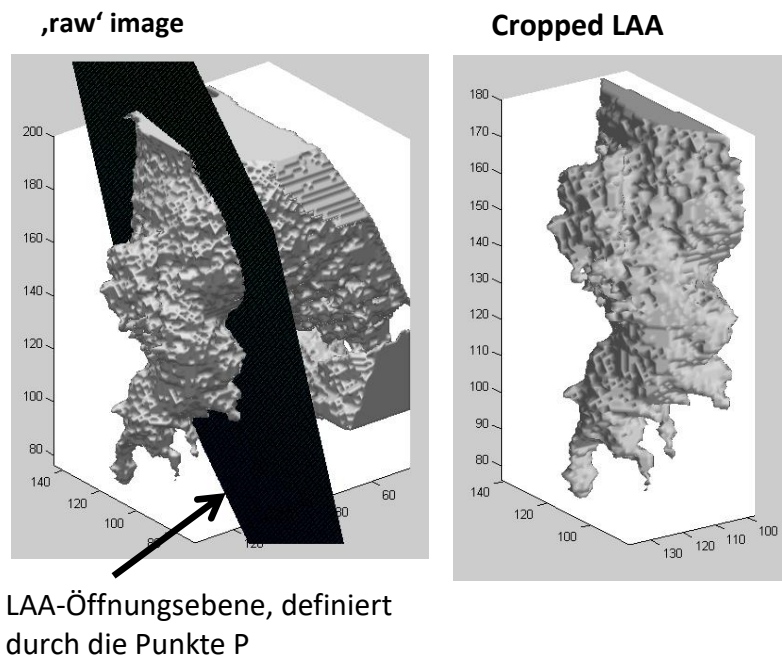


Abbildung 14: Isoliertes LAA nach Entfernung des LAS

2.+3. Studiendesign

Das Studiendesign basiert auf einer prospektiven single-center Pilotkohortenstudie mit vier Kohorten, die alle eine transösophageale Echokardiographie erhielten. Zusätzlich zu den routinemäßig aufgenommenen Bildern, die für die Untersuchungen der Patienten notwendig sind, wurden im Rahmen der Studie 4D-Bilder des LAA aufgenommen.

Vorhofflimmern (AF) N = 10	Paroxysmales AF im SR N = 11	Cryptogener Stroke N = 22	Gesund (V.a. Endokarditis im SR) N = 7
----------------------------------	------------------------------------	------------------------------	---

Abbildung 15: Zusammenfassung der Studienkohorten.

Die Patienten wurden aus erwachsenen stationären Patienten nach dem „first come first serve“ Verfahren für drei Monate im Jahr 2017 rekrutiert. Wir schlossen alle Patienten ein, die unabhängig von unserer Studie eine Indikation für eine TEE hatten und die keine klinisch relevanten Klappenerkrankungen (mittlerer oder hoher Grad), Myokardischämie oder bekannte strukturelle Erkrankungen des Herzens aufwiesen.

50 Patienten (46% weiblich, mittleres Alter = 68 interquartile (58/74) Jahre) wurden eingeschlossen (siehe Abbildung 15). Es wurden vier Basisgruppen identifiziert: Herzgesunde Patienten, bei welchen der Ausschluss einer Endokarditis erfolgte (N = 7, 57% weiblich, Medianalter = 66 Interquartilen (34/67) Jahre), Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (pAF) im Sinusrhythmus ohne offensichtliches Schlaganfallereignis (N = 11, 45% weiblich,

medianes Alter=72 Interquartil (66/78) Jahre), Patienten mit Vorhofflimmern (N=10, 30% weiblich 70% männlich Alter=72 Interquartil (60/78)) und Patienten, die wegen eines kürzlichen kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallereignisses hospitalisiert wurden (Nachweis mittels MRT und hierbei gestreuten kortikalen Ischämieeregionen) (N=22, 43% weiblich, medianes Alter=68 Interquartil (58/73) Jahre). Die häufigsten klinischen Diagnosen waren Hypertonie (21/50), Hypercholesterinämie (11/50) und Nikotinmissbrauch (6/50). Entsprechend waren Betablocker (13/50), Ca-Antagonisten (7/50), Statine (9/50) oder ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten (26/50) typische Medikamente, die von den Patienten eingenommen wurden. Alle pAF-Patienten wurden mit NOAKs behandelt und zum Aufnahmezeitpunkten hatten 8 der Schlaganfallpatienten Medikamente zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Eine detailliertere Zusammenfassung der Medikamente und Komorbiditäten ist in Tabelle 2 dargestellt. Ein follow-up wurde nicht durchgeführt.

Alle Patienten gaben schriftlich ihre informierte Zustimmung zur Teilnahme an unserer Studie. Die Genehmigung unserer klinischen Studie wurde von der lokalen Ethikkommission (Charité Universitätsmedizin Berlin EA4/136/17) eingeholt, und die Studie wurde im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS00012637) registriert.

Tabelle 2: Komorbiditäten und Medikationen der Studienpopulation. Alter mit einer Standardabweichung angegeben.

	All patients	pAF	Healthy	Crypt. Stroke	AF	p-Value
N	50	11	7	22	10	---
Alter	64±15	71±8	55±20	63±6	71(60/78)	0.10
<i>Klin. Dignose [%] (Absolut)</i>						
Arterielle Hypertonie	21	4	2	9	6	
Diabetes Mellitus	6	1	0	3	2	
Hypercholesterolämie	11	2	0	6	3	
COPD	2	0	0	1	1	
Asthma	3	1	1	0	1	
Schlafapnoe	1	1	0	0	0	
Bechterew	1	0	0	1	0	
CKD	2	1	0	0	1	
Nikotin	6	1	1	3	1	
GERD	2	0	0	1	1	
<i>Mitralklappeninsuffizienz</i>						
keine	35	7	6	16	6	
mild	15	4	1	6	4	
<i>Aortenklappeninsuffizienz</i>						
keine	41	8	7	18	8	
mild	9	3	0	4	2	
<i>Medication</i>						
beta-blocker	13	3	0	2	8	
Ca-Antagonist	7	1	0	5	1	
a1-Antagonist	1	1	0	0	0	
ACE-inhibitor	22	6	2	9	5	
AT-1 inihibito	4	0	0	3	1	
Diuretika	8	1	1	4	2	
Statin	9	2	0	5	2	

Platelet aggregation inhib.	8	0	0	8	0
NOAK	22	11	0	1	10
Metformin	1	0	0	1	0
L-Thyroxin	2	0	0	2	0
Glukokortikoide inh.	3	0	0	1	2
Formoterol	2	0	0	1	1
PPI	7	1	1	2	3

2.+3. Transösophageale Echokardiographie (TEE) und Datenverarbeitung

2D-Echokardiographische Messungen wurden bei klinischen TEE-Routineuntersuchungen gemäß unseren Standardarbeitsanweisungen durchgeführt. Ein Philips EPIQ-7 Ultraschallgerät mit einer X7-2t TEE-Sonde wurde für 2D-Messungen in der Mitte des Ösophagus bei einem Blickwinkel von 60-90 ° verwendet. Der genaue Sichtwinkel wurde so eingestellt, dass die Querschnittsfläche des LAA maximiert wurde. Der mechanische Index lag zwischen 0,1 und 0,3, der thermische Index zwischen <0,1 und die Transducerfrequenz 7 - 2 MHz .

Die Bildabtastraten lagen zwischen 53 und 200 Hz und das EKG-Signal wurde gleichzeitig aufgezeichnet. Für die Echo-PIV-Auswertung wurden 2-5 Herzschläge aufgezeichnet.

4D-Volumenmessungen wurden mit der gleichen X7-2t TEE-Sonde in der mittleren ösophagealen Position durchgeführt. Die Volumenabtastraten waren > 30 Hz im 3D-Zoom-Multibeat-Mode und wurden gleichzeitig mit dem EKG-Signal aufgezeichnet.

Dopplermessungen innerhalb des LAA an der Stelle der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten wurden im 60°-90°-Blickwinkel durchgeführt. Zur Beurteilung der LA-Bereiche und LV-Volumina wurden 4-Kammeransichten in 0°-Mittelösophagusposition verwendet.

Die Auswertung der echokardiographischen Standardparameter wurde mit Qlab (Phillips Medical Systems, Andover, MA) durchgeführt, während die B-Mode-DICOM-Bilder in MATLAB importiert und dann weiterverarbeitet wurden.

Die 3D-LAA-Volumendaten wurden unter Verwendung der Desktop-Version von Qlab 10.7⁷⁷ (Philips Health Systems, Hamburg, Deutschland) zur weiteren Datenverarbeitung mit MATLAB (The Math Works, Inc., Natick, MA) in ein kartesisches DICOM-Format exportiert.

2.+3. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit MATLAB durchgeführt. Eine Überprüfung auf Normalverteilung wurde mit dem Lilliefors-test durchgeführt (p<0,05 Signifikanz). Nicht-Normalverteilungen wurden mit dem Medianwert und den Interquartilbereichen (IQR) dargestellt. Ansonsten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) dargestellt.

Für die Auswertung der linearen Regressionskurven wurde die Methode von Passing und Bablok zur sogenannten „method transformation“⁶⁷⁸ angewandt, da bei Methode unabhängige und abhängige Variablen mit unbekannter Messunsicherheit und Varianz zulässig sind. Die Linearität zwischen den Variablen wurde mit dem kumulativen Summen (cusum)-Test getestet. Für die Zurückweisung der Nullhypothese (Linearität) wurde ein p-Wert von $p < 0,1$ gewählt. Es wurden Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten (r_s) berechnet.

Beim Vergleich mehrerer Mittelwerte wurde die One-Way-ANOVA für normalverteilte Variablen und der Kruskal-Wallis-Test für nicht-normale Daten angewendet. Wenn eine Korrelation von $p < 0,05$ gefunden wurde, wurde ein Post-hoc-Vergleich mit der Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

2c. Timing der LAA-Kontraktion

Die LAA-Kontraktions- und Relaxationszeiten wurden manuell aus 2D-B-Modus-Bildern im 60° - 90° -Blickwinkel in der Mitte des Ösophagus bei einer Bildfrequenz von 53 Hz ermittelt. Die AF-Untergruppe wurde aus den LAA-Zeitschätzungen ausgeschlossen. Der Beginn der Kontraktion wurde als das erste Bild definiert, in dem das LAA zu kontrahieren begann, und das Ende der Kontraktion entsprach dem Bild, in dem das LAA den kleinsten Querschnitt im B-Modus-Bild hatte. Auf die gleiche Weise wurde das Ende der LAA-Relaxation als das erste Bild definiert, in dem der LAA-Querschnitt eine vergleichbare Größe wie zu Beginn der Kontraktion hatte.

Der Zeitpunkt der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit wurde in den gepulsten Wellen-Doppler-Bildern gemessen, indem der Zeitpunkt der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit und der Beginn der p-Welle im EKG manuell markiert wurden.

3a. Anwendung von 2D-Echo-PIV für vektorielle in-vivo-Strömungsmessungen

Basierend auf den pw-Doppler-Messungen wurde erwartet, dass die Geschwindigkeiten während der LAA-Kontraktion und -Relaxation die maximalen Geschwindigkeiten übersteigen würden, die durch Echo-PIV mit den hier verfügbaren Parametern (B-Modus-Rahmenwiederholungsrate und Verschiebungen bzw. Verschiebungsgradienten) aufgelöst werden können. Das Hauptaugenmerk wurde daher auf die Diastase des LAA gelegt, die während der Reservoir- und Conduit-Phase des LAA auftritt und bei moderater Herzfrequenz bis zu 80 % eines Herzschlags andauert.

Die B-Mode-DICOM-Bilder wurden direkt in MATLAB importiert und dann vorverarbeitet. Die Vorverarbeitung besteht aus drei Schritten: Zunächst wird die Bewegung des Herzens während der Kontraktion und Relaxation des linken Ventrikels manuell entfernt, indem die

linke zirkumflexe Koronararterie manuell markiert und ihre Bewegung während der Bildaufnahme verfolgt wurde. Die Bewegungskurve in der B-Mode-Ebene wurde dann zeitgefiltert und als Translation des gesamten Bildes in entgegengesetzter Richtung angewendet. Dann wird das Bild in der Ebene so gedreht, dass der Mitralklappenquerschnitt horizontal ausgerichtet ist. Als Folge davon wurden die Bilder aus allen verschiedenen LAA und LAs leichter vergleichbar, und gleichzeitig bewegte sich die LAA-Öffnung nicht signifikant, was die konsekutive Datenauswertung zuverlässiger macht.

Schließlich wurden die Bilder mittels eines CLAHE-Filters gefiltert und auf die gleiche Pixelgröße von 0,15 mm Kantenlänge neu gerastert. Bei dieser Pixelgröße wurden einige Bilder effektiv um etwa 50 % überabgetastet (0,15 mm bis 0,23 mm Kantenlänge).

Diese vorverarbeiteten Bilder wurden dann für die Rekonstruktion der zeitabhängigen Geschwindigkeitsfelder mit Hilfe der im Kapitel "PIV-Methode" beschriebenen Methode verwendet. Für jeden dreifachen iterativen Rekonstruktionsdurchgang mit Bildeformationsalgorithmus, wie im Kapitel "PIV-Methode" beschrieben, wurden Interrogation Areas von 64, 32 und 16 Pixeln definiert. Die räumliche Auflösung betrug somit 1,2 mm in beiden Richtungen für jeden Vektor mit einem maximalen theoretischen Dynamikbereich von 25 cm/s.

Post-Processing

Die Nachbearbeitung der Daten wurde ebenfalls mit MATLAB durchgeführt. Die Visualisierungen der Bilder bestehen aus Vektorplots oder Line Integral Convolution Bildern⁷⁹. Die Partikelpfade wurden berechnet, indem virtuelle Seeding-Partikel gleichmäßig auf jedes Pixel innerhalb des LAA verteilt wurden und in Zeitschritten von 1/1000 der Zeitschrittweite zwischen zwei Bildern entlang der zeitlich interpolierten Geschwindigkeitsvektorfelder konvektiert wurden. Bei dieser advektiven Zeitschrittweite waren die Bahnlinien unabhängig von der Zeitschrittweite. In den 2D-Geschwindigkeitsvektorfeldern war die Geschwindigkeitskomponente senkrecht zur Messebene unbekannt. Es wurde jedoch angenommen, dass der Echo-PIV-Algorithmus höchstwahrscheinlich keine schlüssigen Strömungsfelder im Sinne von kohärenten vektoriellen Strömungsstrukturen ergeben hätte, wenn es eine signifikante Bewegung außerhalb der Ebene heraus gegeben hätte. Es wurde daher angenommen, dass die Mehrzahl der Partikelbewegung in der Messebene mit nur kleiner orthogonal zur Messebene zeigenden Komponente stattfindet.

Scherspannungen wurden durch Berechnung des 2D-Dehnungsratentensors aus dem bekannten Geschwindigkeitsfeld und unter Verwendung eines scherabhängigen

Viskositätsmodells⁸⁰ ermittelt, da Blut ein nicht-Newton'sches Fluid ist. Die kumulative Scherspannung (CSS) kann als skalares Maß für den zeitlichen Verlauf der Scherbelastung eines Blutkörperchens verwendet werden^{32,81,82}. Sie wird durch Summierung des Produkts aus Scherspannung und Zeit berechnet,

$$CSS = \sum_{t=0}^{t=N} \tau(t) \Delta t$$

mit τ - Scherspannung und Δt - Zeitschrittweite. Die CSS kann als Indikator für die Thrombozytenaktivierung verwendet werden.

3b. Anwendung von 3D E-PIV für in-vivo Vektor-Strömungsmessungen

Die 4D-Echo-PIV-Auswertung der Daten wurde mit MATLAB durchgeführt, wie im Kapitel "PIV-Methode" beschrieben. Dementsprechend wurde erwartet, dass valide Geschwindigkeitsrekonstruktionen nur für die Reservoir- (ohne die LAA-Relaxation) und die Conduitphase des LA erhalten werden können.

Während der Vorverarbeitungsprozedur der kartesischen Volumen-DICOM Datensätze wurden die 4D-Volumina in isometrische Voxel von $0,3 \times 0,3 \times 0,3 \text{ mm}^3$ Größe interpoliert, was zu einer leichten Überabtastung der Voxel führte. Anschließend wurden die Bilder mit dem CLAHE-Filter weiter gefiltert. Die Bewegung der 4D-Bilder während der Kontraktion von LA und LV wurde durch manuelles Nachführen der linken zirkumflexen Koronararterie in einem koronalen Schnitt mit maximalem LAA-Querschnitt in der gleichen Weise wie für die 2D-Bildvorverarbeitung beschrieben (Seite 17) ausgeglichen.

Für die Vektorfeldrekonstruktion wurde die Bilddeformationsmethode mit Interrogation Volumen von 64^3 , 32^3 , 32^3 und 16^3 Voxelgrößen, 50 % Überlappung und Zeitreihenfilterung durch Anwendung eines Savitzky-Golay-Filters mit einem Polynom 3. Grades und einer Fenstergröße von 7 diskreten Zeitpunkten angewendet⁸³. Die mit den gewählten IVs erzielte räumliche Auflösung beträgt $2,4 \times 2,4 \times 2,4 \text{ mm}^3$. Zur Weiterverarbeitung der Vektorfelder wurde ein 3D-Glättungsfilter angewendet⁷².

Visualisierungen der resultierenden 3D-Vektorfelder wurden mit ParaView (Kitware, Inc., USA) durchgeführt.

Post-processing

Die Berechnung der Partikelbahnen erfolgt auf die gleiche Weise wie im Abschnitt Post-Processing des Abschnitts 2D-Echo-PIV-Methoden beschrieben.

Die Berechnung der integralen Scherspannungen (CSS) basiert auf den nicht-diagonalen Elementen des Schergeschwindigkeitstensors $\dot{\gamma}_{ij}$, wobei turbulente Spannungen vernachlässigt wurden:

$$\tau_{ij} = \mu(\dot{\gamma}_{ij}) \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

mit τ - Scherspannung in i- und j-Richtung, μ - Viskosität, u - Geschwindigkeit und x-Raumkoordinate.

Die integrale oder kumulative Schubspannung in 3D kann ausgedrückt werden als

$$CSS = \sum_{t=0}^{t=N} \tau_{ij}(t) \Delta t$$

Um einen skalaren Wert für die Scherspannung zu erhalten, die auf ein Volumenelement des Blutes wirkt, wurde der Betrag der Schubspannungen wie folgt berechnet:

$$\sigma_{Magnitude} = \sqrt{(\tau_{xy}^2 + \tau_{xz}^2 + \tau_{yz}^2)}$$

Ergebnisse

1a. Validierung und Fehlerschätzung der auf 2D- und 3D-Echokardiographie basierenden Particle-Image Velocimterie (E-PIV)

2D: Definition der Charakteristika für die synthetischen Bilder

Zuerst wurden die folgenden charakteristischen Eigenschaften der Ultraschallbilder bestimmt: Partikeldichten, Partikelform und Partikelgröße. Zweitens wurde eine erste Schätzung der Strömungsfelder im LA und LAA aus Farb-Doppler-Bildern gewonnen, um mögliche Partikelverschiebungen und -verschiebungsgradienten vorherzusagen.

Ein beispielhaftes 2D-B-Modus-Bild mit SonoVue-Kontrastmittelblasen ist in Abbildung 16 dargestellt. Die radiale Bildtiefe lag zwischen 8 und 14 cm. 2 ml von 8 $\mu\text{l/ml}$ SonoVue i.v.-Kontrastmittel wurden langsam durch die Armvene verabreicht und dann mit 10 ml normaler Kochsalzlösung gespült.

Eine manuelle Identifizierung der Regionen, die in Bezug auf Partikeldichte, Partikelform und Partikelgröße charakteristisch erscheinen, wurde durchgeführt und wie gezeigt mit Buchstaben markiert.

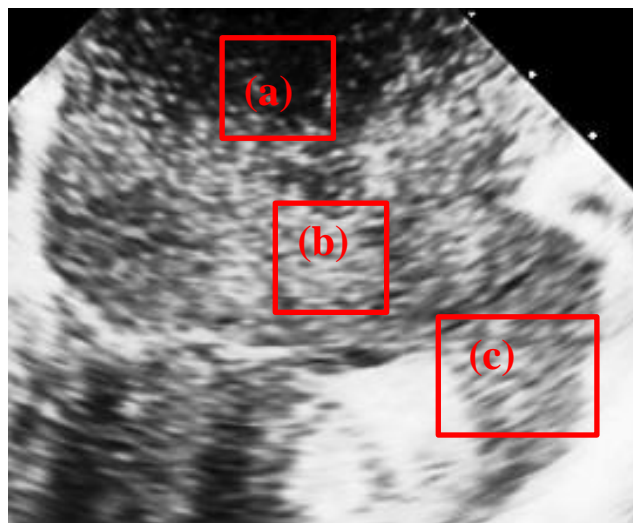


Abbildung 16: Beurteilung von Ultraschall-Kontrastmittelbildern: Ermitteln der beschreibenden Parameter der Verteilungsdichte, Größe, Form und Intensität von Seedingpartikeln. (a), (b) und (c) entsprechen der Stelle, an der die charakteristischen Parameter erhalten wurden.

Die quantitative Beschreibung der charakteristischen B-Modus-Bildregionen ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die meisten Kontrastmittelblasen erschienen zirkulär, während die weiter entfernten elongiert waren, was durch die Divergenz des Ultraschallstrahls erklärbar ist. Die Partikeldichte wurde als Partikel pro Pixel dargestellt.

Tabelle 3: Partikelgröße, -form und -dichte eines typischen 2D-B-Mode-Bildes. Regionen wie dargestellt in Abbildung 16.

Region	Größe [pixel]		Form	Dichte [particles/pixel]
	x	y		
(a)	2-3	2-3	circle	0.015
(b)	2	2	circle	0.025
(c)	1-2	5-7	ellipse	0.014

Neben dem beschreibenden Aussehen der Kontrastmittelpartikel wurden die charakteristischen Strömungsmerkmale innerhalb des LAA durch Pulswellen-Dopplermessungen und Farb-Doppler-Bilder innerhalb des LAA untersucht (Abbildung 17 und Abbildung 18). Abbildung 17 stellt ein typisches LAA mit maximalen Geschwindigkeiten und Zeitskalen der dargestellten pulsierenden LAA-Strömungen dar. Die Kontraktion und Relaxation des LAA treten in jeweils unter 0,1 s auf, wobei die absoluten Spitzengeschwindigkeiten 70 cm/s nicht überschreiten, während in der verbleibenden Zeit eine deutlich geringere multidirektionale Strömung unter 10 cm/s auftritt.

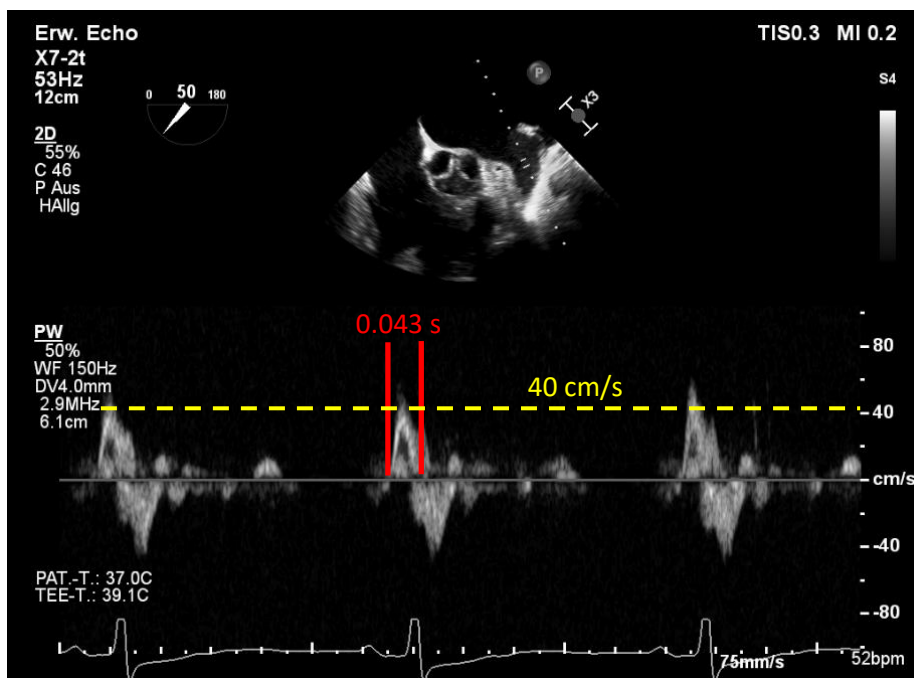


Abbildung 17: pw-Doppler des LAA. Bewertung der erwarteten Partikelverschiebung im LAA.

Die entsprechenden Verschiebungen pro PIV-Bildpaar sind in Tabelle 4 in Abhängigkeit von der hypothetisch verwendeten Bildwiederholrate zusammengefasst.

Tabelle 4: Verschiebungsschätzung für typische Spitzengeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Bildaufnahmerate.

Peak-Geschwindigkeit [cm/s]	Frames per second [Hz]	Max. displacement [mm]	Max. displacement [pixel] 0.25 mm/pix
40	50	7.5	30
	75	5.3	21
	100	3.75	15

Schließlich wurden aus Farb-Doppler-Bildern (Abbildung 18) räumliche Geschwindigkeitsgradienten aus den ursprünglichen DICOM-Bildern abgeleitet, indem die Pixel-Farbindizes ausgelesen und durch die durch den Farbbalken im Originalbild definierte Farbkodierung in Geschwindigkeiten übersetzt wurden. Es wurde angenommen, dass die Pixel eine isotrope Größe haben. Die räumlichen Gradienten der Geschwindigkeiten wurden in radialer und tangentialer Richtung bei maximalem Abfluss (links) und maximalem Zufluss (rechts) ermittelt.

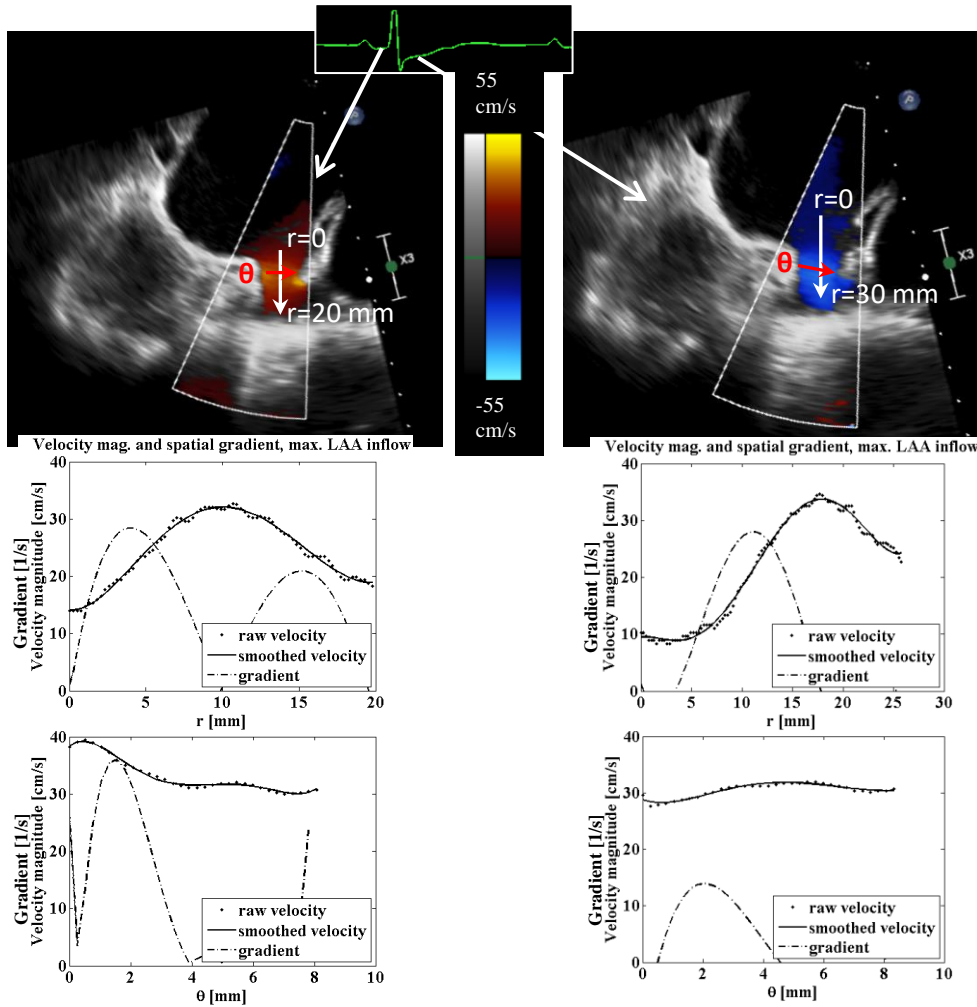


Abbildung 18: Räumliche Geschwindigkeitsgradienten basierend auf Farb-Doppler-Bildern bei maximaler Einström- (links) und Ausströmgeschwindigkeit (rechts) des LAA.

In diesem Fall wurde festgestellt, dass die maximalen Steigungen in der Mitte des LAA-Querschnitts nicht mehr als 40 /s betragen. Der entsprechende Gradient der Partikelverschiebung für verschiedene Bildwiederholraten ist in Tabelle 5 dargestellt. Wie zu erwarten ist, wird der Verschiebungsgradient mit zunehmender Bildwiederholrate kleiner.

Tabelle 5: Schätzung der Verschiebungsgradienten des Geschwindigkeitsfeldes in Abhängigkeit von der Bildfrequenz der Bildaufnahme.

Peak Geschwindigkeit [cm/s]	Räumlicher Geschwindigkeitsgradient [1/s]	Räumlicher Verschiebungsgradient gradient [(pix*dt)/(pix*s)]		
		dt=0.02 s (50 Hz)	dt=0.013 s (75 Hz)	dt=0.01 s (100 Hz)
40	35	0.7	0.46	0.35
	25	0.5	0.33	0.25
	15	0.3	0.2	0.15

In Zusammenfassung wurden typische Geschwindigkeitsprofile aus einem beispielhaften Datensatz für die Schätzung des Bereichs der charakteristischen räumlichen Gradienten und Maximalgeschwindigkeiten verwendet. Natürlich gibt es eine gewisse Variation in der Größe des LAA und der Kontraktions-/Relaxationsgeschwindigkeiten und dementsprechend auch in den absoluten Werten der Gradienten. Diese Frage wird am Ende des Validierungsabschnitts weiter erörtert.

2D: Referenz-Geschwindigkeitsvektorfeld

Als Referenzgeschwindigkeitsfeld wurde ein Rankine-Wirbel gewählt. Er besteht aus einem rotationssymmetrischen linearen Geschwindigkeitsgradienten mit Rotation vom Kern bis zu einem Radius R und setzt sich dann als rotationsfreie Strömung mit einer mit zunehmendem Radius abnehmenden Geschwindigkeiten fort.

$$u_{\theta}(r) \sim r \quad r \leq R$$

$$u_{\theta}(r) \sim 1/r \quad r > R$$

wobei u_{θ} die Tangentialgeschwindigkeit in Polarkoordinaten und r die Radialkoordinate ist.

Die grafische Darstellung des Strömungsfeldes ist in Abbildung 19 dargestellt. Abhängig von der gewünschten maximalen Strömungsgeschwindigkeit oder dem maximalen räumlichen Gradienten können der Radius und die Spitzengeschwindigkeit des Rankine-Wirbels angepasst werden.

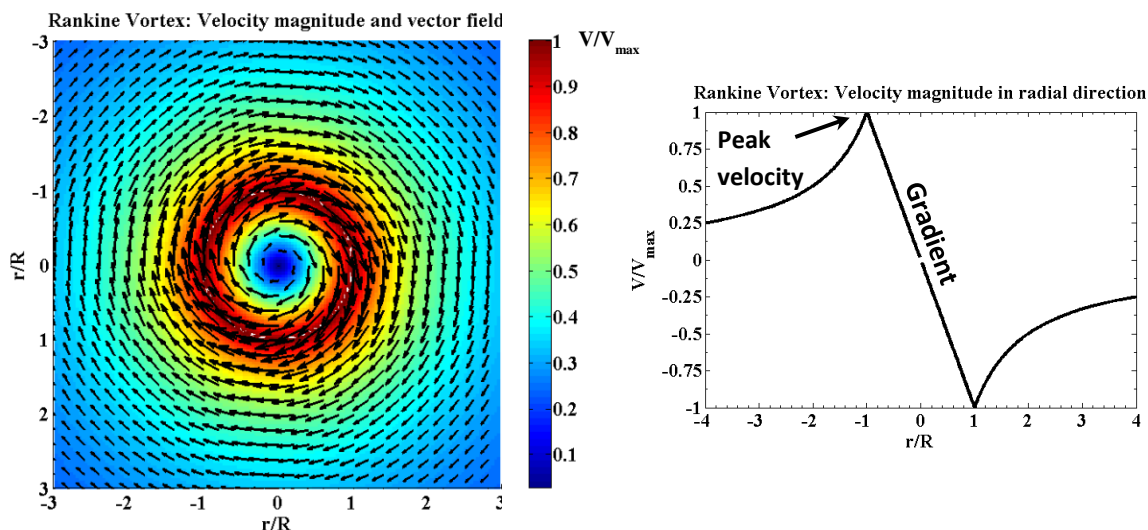


Abbildung 19: 2D-Referenzflussfeld Rankine-Wirbel. Linke Seite: Vektorfeld mit Geschwindigkeitsvektoren und normierten Geschwindigkeitsgrößen als Konturen. Rechts: 360° gemittelt Geschwindigkeitsprofil in Abhängigkeit von der normierten Radialkoordinate.

Ein synthetisches B-Modus-Bild mit Kontrastmittelpartikeln von wie zuvor charakterisierter Form wird durch zufälliges Impfen des Bildes mit Partikeln erzeugt. Zur besseren

morphologischen Ähnlichkeit werden die mit Seeding versehenen Bilder mit einem Gauß'schen Kernel gefiltert. Dann wird jedes Partikel entlang des gegebenen Vektorfeldes, das dem lokalen Strömungsfeld entspricht, konvektiert. Dies geschieht durch lineare Bewegung der Partikel mit Zeitschritten von 10^{-3} der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgend aufgenommenen synthetischen B-Modus-Bildern. Bei dieser Unterabtastzeitschrittgröße oder kleiner bleiben die Partikeltrajektorien konstant, oder mit anderen Worten, sie sind zu einer stabilen Lösung konvergiert. Da die projizierte Teilchenposition nicht notwendigerweise einem ganzzahligen Pixelwert entspricht, wird jedes Teilchen auf dem Gitter so interpoliert, dass sein Helligkeitszentrum genau der nicht ganzzahligen Seedingposition in Pixelkoordinaten entspricht.

2D: Validierung

Zunächst wurde das Erscheinungsbild der Kontrastmittelpartikel durch Grauwert-Histogramme quantifiziert. Dies wird in Abbildung 20 gezeigt, wo die Grauwert-Histogramme auf der Grundlage der normierten (mittels des maximalen Pixelgrauwerts) Helligkeit zwischen einem kleinen Ausschnitt aus Abbildung 16 mit einem synthetisch erzeugten Bild verglichen wurden. Die Partikeldichte beider war identisch und Größe und Form der Partikel stimmten überein. Die Verteilung der Grauwerte wurde jedoch nur dann ähnlich, wenn dem Bild Gaußsches Rauschen hinzugefügt wurde.

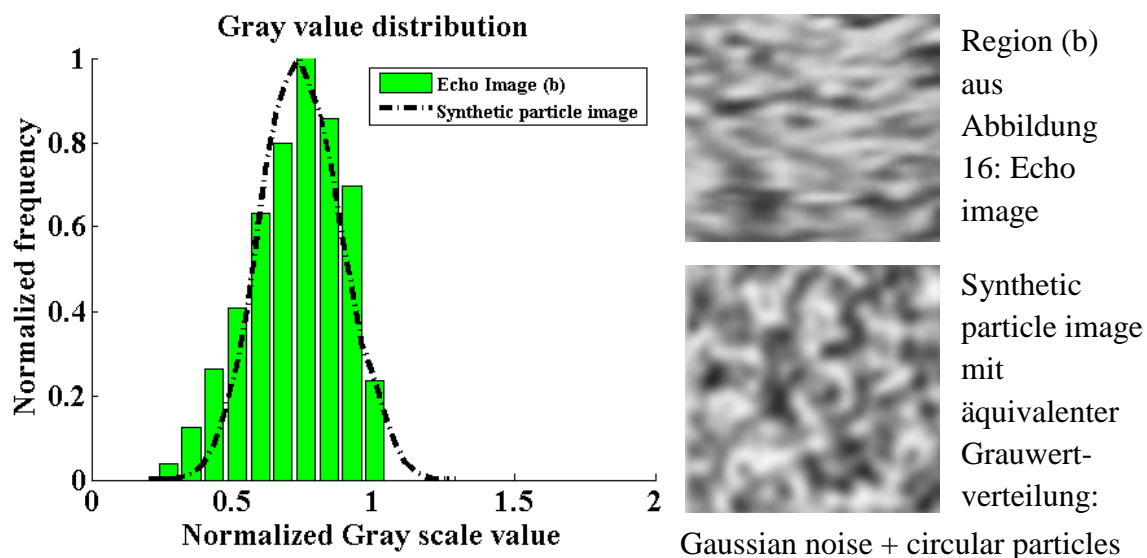


Abbildung 20: Synthetische Partikelbilder (rechte Seite) und Vergleich der Graustufenhistogramme (linke Seite). Mit den gezeigten Parametern können ähnliche Graustufenverteilungen der Bilder erhalten werden.

Die Testmatrix für die Validierung des PIV-Algorithmus umfasst das Vorhandensein von Rauschen, die Bewegung der Partikel außerhalb der Ebene, die Form der Partikel, die

Partikeldichte, die maximale Strömungsgeschwindigkeit, den maximalen räumlichen Gradienten und auch die PIV-Rekonstruktionsmethode selbst. Letztere wurde mit Bildderformation einschließlich der Korrelationskorrektur nach Hart⁷⁰ und ohne, nur unter Verwendung eines iterativen Ansatzes mit abnehmender Fenstergröße der Interrogation Area bei starren Fenstern, getestet. Ein weiterer zusätzlicher Test beinhaltet die wiederholte Anwendung von Durchgängen bei gleicher Fenstergröße, um die rekonstruierten Geschwindigkeitsfelder zu verbessern. Eine Zusammenfassung aller getesteten Parameter ist in Tabelle 6 enthalten. Es wurden nicht alle Kombinationen von Parametern getestet; stattdessen wird auf den folgenden Seiten eine ausgewählte Kombination vorgestellt.

Tabelle 6: Zusammenfassung der synthetischen PIV-Bildparameter und Echo-PIV-Rekonstruktionsmethoden, die für die Validierung der E-PIV-Algorithmen verwendet wurden.

PIV-methods: Multi-Pass 64, 32, 16, 8;	Partikel- form	Partikel- dichte [%]	Rausch- verhält- nis [1]	Bewe- gung aus Messebe- ne [%]	Maximale Verschiebung[pi x]	Verschie- bungs- gradient/rot- ation [1]
No image deformation 64,32,16,8	Elliptical	Niedrig (1.5)	0	keine	15	0.15
Image Deformation 64,32,16,8	Circular	Mittel (3)	0.025	25	20	0.3
			0.075	50	30	0.7

Abbildung 21 zeigt die Auswirkung der maximalen Pixelverschiebung und des Gradienten in Kombination mit dem Iterationsschema (starres Fenster vs. Fensterdeformation) auf die Genauigkeit der 2D-Strömungsfeldrekonstruktion. Auf der rechten Seite der Abbildung sind beispielhafte Vektorfelder der rekonstruierten Strömung für einen Fall mit niedrigem, mittlerem und großem Gradienten und maximaler Pixelverschiebung von 20 Pixeln dargestellt. Auf der linken Seite sind eindimensional gemittelte Geschwindigkeitsgrößen (gemittelt über 360° in tangentialer Richtung) in Abhängigkeit vom dimensionslosen Radius dargestellt. Die Nicht-Dimensionierung wurde durch Division durch den Radius R des Rankine-Wirbels erhalten. Ein qualitativer Vergleich zeigt, dass die Fensterdeformationsmethode bessere Ergebnisse liefert als das statische iterative Schema, jedoch war ein Verschiebungsgradient von 0,7 zu groß, um das Referenzgeschwindigkeitsfeld korrekt zu rekonstruieren.

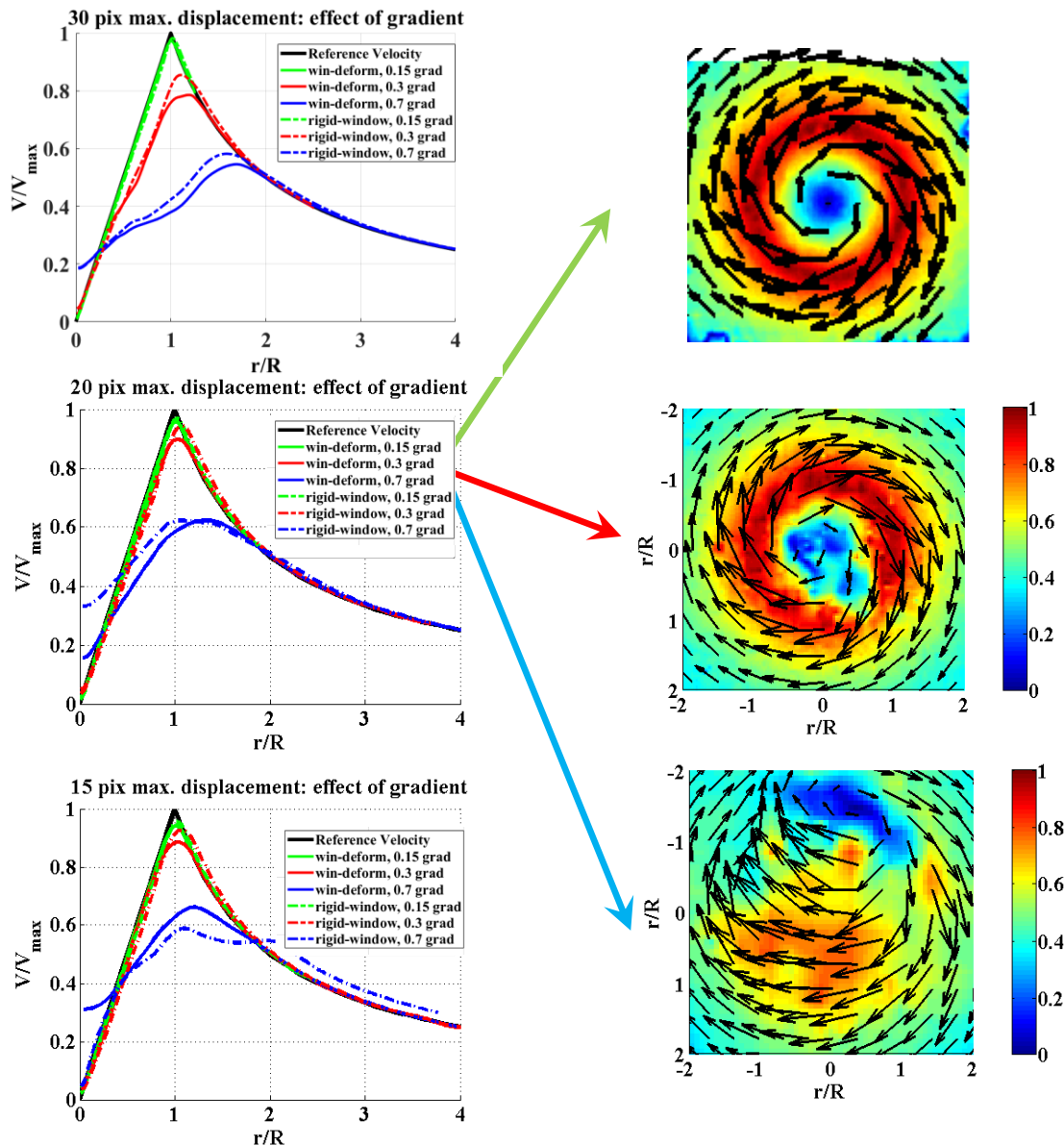


Abbildung 21: Validierung der 2D-Echo-PIV-Vektorgeschwindigkeitsfeldrekonstruktion für maximale Verschiebungen von 30, 20, 15 Pixeln und der Fensterdeformations- und Starrfenster-Methode. Auf der linken Seite sind 360° gemittelte normierte (mit der maximalen Geschwindigkeitsgröße des Referenzprofils) Geschwindigkeitsgrößen in Abhängigkeit vom normierten Radius dargestellt. Auf der rechten Seite befinden sich die exemplarischen Vektor-Geschwindigkeitsfelder für den 20-Pixel-Maximalverschiebungsfall für drei verschiedene dimensionslose räumliche Gradientenstärken (0.7, 0.3, 0.15). 64,32,16,8 Pixel große Interrogation Area (IA), 50 % IA-Überlappung, kein Rauschen, keine Bewegung außerhalb der Ebene, 2x2 Pixel große Partikel, Gaußsche Glättung.

Als nächstes wurde der Effekt der Partikelform untersucht. Zirkuläre Partikel und elliptische Partikel, wie sie in den synthetischen PIV-Bildern verwendet werden, sind auf der rechten Seite von Abbildung 22 dargestellt. Die entsprechende Rekonstruktion der Geschwindigkeitsfelder wurde mit iterativen IA von 64,32,16,8 Pixel Größe und der Bilddeformationsmethode auf der linken Seite der Abbildung durchgeführt. Auch hier wurde die Radialkoordinate auf den Radius des Rankine-Wirbels und die Verschiebungen auf die

maximalen Verschiebungen normiert. Der große Gradient von 0,7 wurde in diesem Vergleich nicht weiter verwendet, da er keine zuverlässigen Geschwindigkeitsfelder ergab. Die Abweichung von der Kreisform der simulierten Kontrastblasenbilder führte zu einer Verringerung der Spitzengeschwindigkeit um bis zu 10 %, die Gesamtmorphologie der Strömung blieb jedoch ähnlich der Referenzgeschwindigkeit.

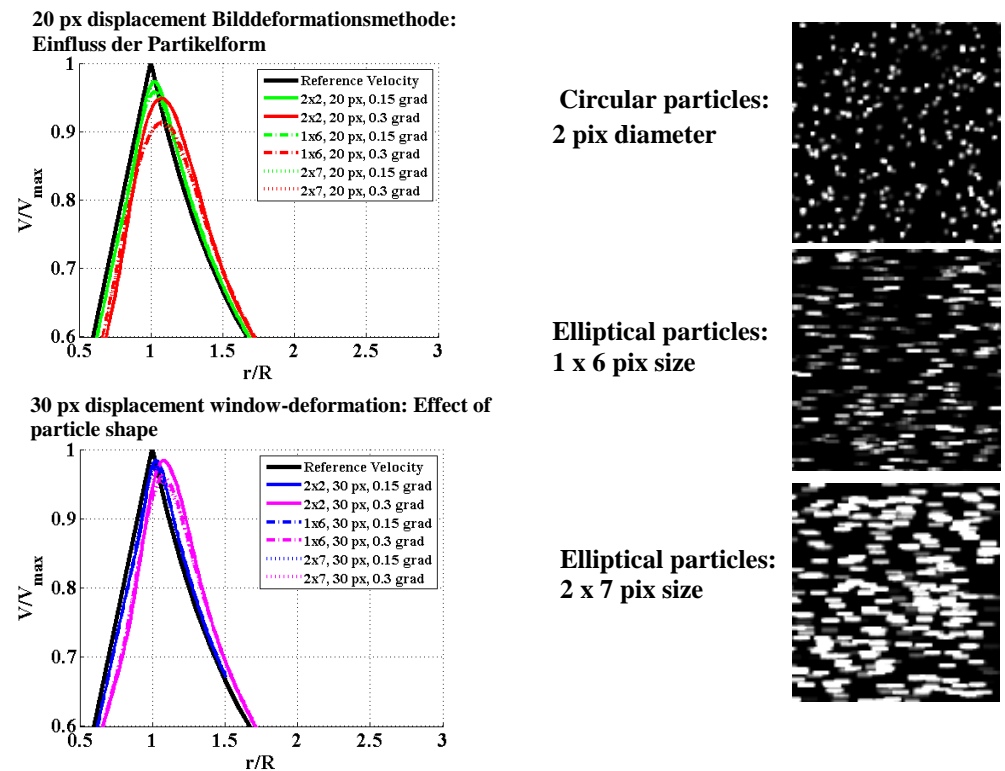


Abbildung 22: Einfluss der Partikelform auf die Genauigkeit der Geschwindigkeitsfeldrekonstruktion bei maximalen Verschiebungen von 20 und 30 Pixeln und Gradienten von 0,15 und 0,3. Auf der linken Seite sind 360° gemittelte und normierte (maximale Geschwindigkeitsgröße der Referenzgeschwindigkeitsfelder) Geschwindigkeitsprofile dargestellt. Auf der rechten Seite sind beispielhafte Bilder der synthetischen PIV-Bilder zu sehen. 64,32,16,8 IA-Größen, 50 % Überlappung, keine Bewegung außerhalb der Ebene, kein Rauschen.

Weiterhin ist die Abhängigkeit der rekonstruierten Geschwindigkeitsfelder von der Partikeldichte in Abbildung 23 dargestellt. Die Partikeldichte wurde als die Anzahl der Partikel pro Pixel definiert. 0,01 entspricht 1 % der Pixel waren Partikel. Oben in der Abbildung sind die normierten Geschwindigkeitsprofile zum direkten Vergleich für 2x2 Pixel große kreisförmige Partikel (linke Seite) und 1x6 Pixel große elliptische Partikel (rechte Seite) dargestellt. In der unteren Reihe der Abbildung sind beispielhafte Bilder der Partikelfelder dargestellt. Grundsätzlich gab es keinen Unterschied der rekonstruierten Geschwindigkeitsfelder in Abhängigkeit von dem untersuchten Bereich der Partikeldichten, der die Dichten, wie sie in den ursprünglichen B-Mode-Kontrastmittelbildern gefunden wurden, abdeckte.

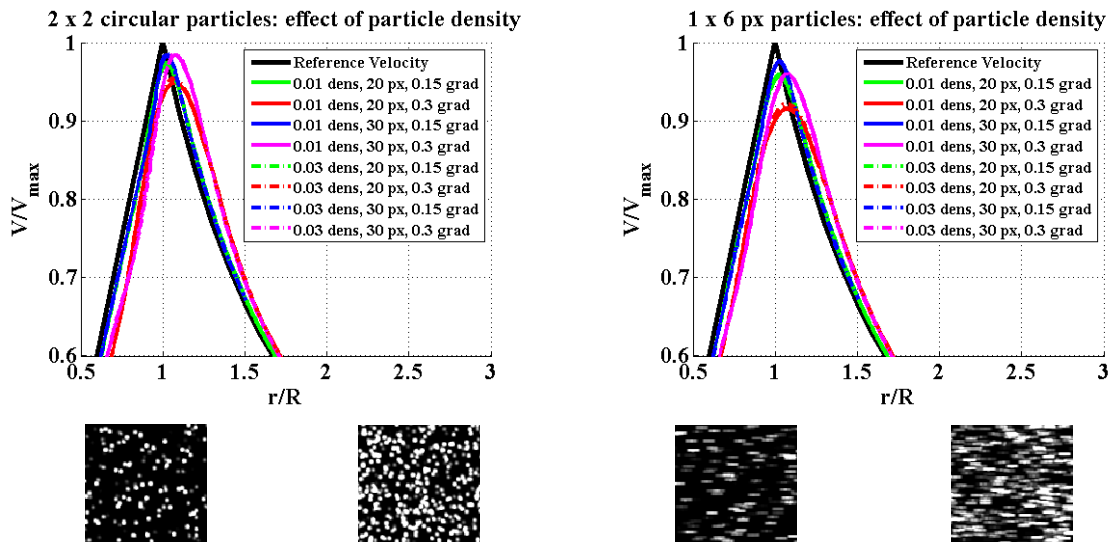


Abbildung 23: Einfluss der Teilchendichte auf die Rekonstruktion der Geschwindigkeitsfelder. In der oberen Reihe sind 360° gemittelte und normierte Geschwindigkeitsgrößen in Abhängigkeit vom normierten Radius dargestellt. R ist der Radius des Rankine-Wirbels. V_{\max} ist die maximale Geschwindigkeitsgröße des Referenzgeschwindigkeitsfeldes. Die Partikeldichten werden als Bruchteil der Gesamtmenge der Pixel im synthetischen PIV-Bild angegeben. Beispielbilder sind in der unteren Zeile unter den Diagrammen dargestellt. 64,32,18,8-Pixel-Interrogation Area, 50 % Überlappung, kein Rauschen, keine Bewegung außerhalb der Ebene.

Der Effekt einer Bewegung normal zur Messbene ist in Abbildung 24 dargestellt. Eine Bewegung aus der Ebene tritt auf, wenn die Seeding-Partikel normal zur Bildebene advektiert werden und somit nur in einem der Bilder detektiert werden, die für die Detektion der Partikelbewegung benötigt werden. Interessanterweise gab es nur eine minimale Abweichung vom Referenzgeschwindigkeitsfeld für bis zu 50 % Bewegung aus der Ebene heraus. Die Geschwindigkeitsrekonstruktionen wurden mit 64,32,16,8 IA Fenstergröße und Bildeformationen mit Hart-Korrelationskorrektur durchgeführt.

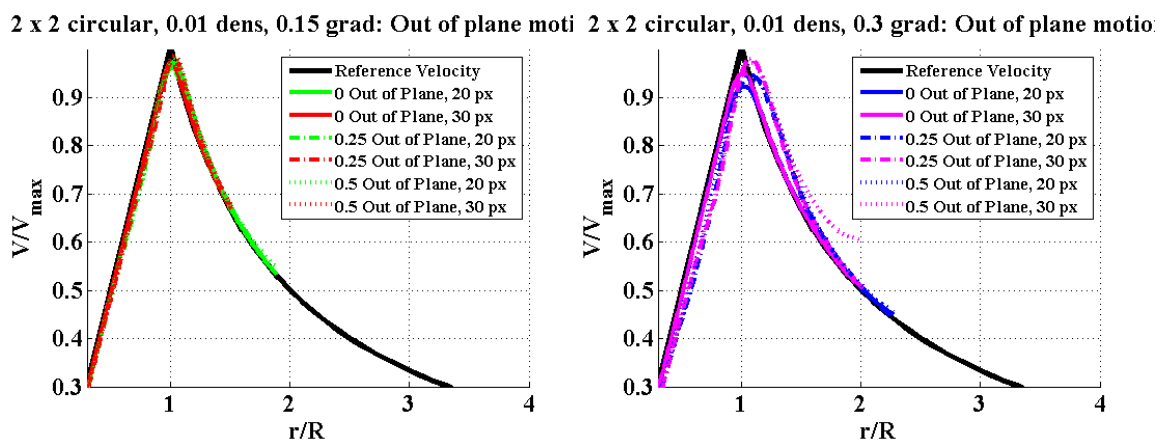


Abbildung 24: Auswirkung einer Bewegung außerhalb der Ebene auf die Geschwindigkeitsrekonstruktion. 360° gemittelte Geschwindigkeitsgrößen in Abhängigkeit vom normierten Radius. R -Radius des Rankine-Wirbels, V_{\max}

maximale Geschwindigkeitsgröße des Referenzgeschwindigkeitsfeldes. 64,32,16,8-Pixel-Interrogation Areagröße, 50 % Überlappung, kein Rauschen, Fensterverformung.

Ebenso veränderte die Hinzufügung von mäßigem Rauschen die rekonstruierten Strömungsfelder mit den in Abbildung 25 angegebenen Parametern nicht wesentlich.

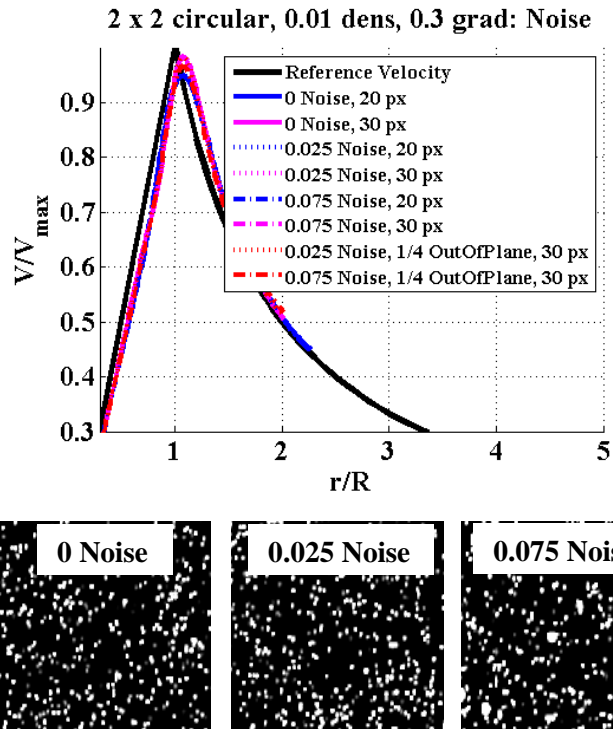


Abbildung 25: Einfluss von Zufallsrauschen auf die Geschwindigkeitsrekonstruktion. Die obere Abbildung zeigt die 360°-gemittelten Geschwindigkeitsgrößen in Abhängigkeit vom normierten Radius. R - Radius des Rankine-Wirbels, V_{max} maximale Geschwindigkeitsgröße des Referenzgeschwindigkeitsfeldes. 64,32,18,8-Pixel-IA, 50 % Überlappung, Fensterverformung. Andere Merkmale wie in der Abbildung beschriftet. Die untere Reihe zeigt beispielhafte synthetische PIV-Bilder mit und ohne Rauschen.

Schließlich wurde die Wirkung der Korrelationskorrektur nach Hart für 25 % und 50 % aus der Bewegung in der Ebene, eine mittlere maximale Verschiebung von 20 Pixeln, einen mittleren Gradienten von 0,3 und eine geringe Partikeldichte getestet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 26 für 64, 32, 16, 8 iterative IA und Bilddeformation dargestellt. Die Korrelationskorrektur nach Hart führt zu einer Verbesserung der rekonstruierten Geschwindigkeitsfelder, insbesondere bei größeren Bewegungen außerhalb der Ebene.

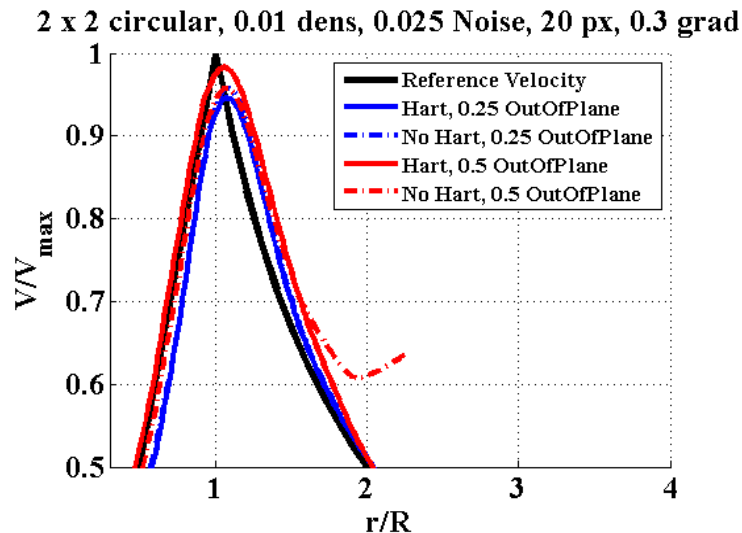


Abbildung 26: Auswirkung der Korrelationskorrektur nach Hart auf die Rekonstruktion der Geschwindigkeitsfelder. 360° gemittelte Geschwindigkeitsgrößen in Abhängigkeit vom normierten Radius. R - Radius des Rankine-Wirbels, V_{max} maximale Geschwindigkeitsgröße des Referenzgeschwindigkeitsfeldes. 64,32,18,8-Pixel-IA, 50 % Überlappung, Fensterverformung.

Neben der Wirkung von räumlichen Gradienten senkrecht zur Strömungsbewegung, gibt es auch räumliche Gradienten in Strömungsrichtung. Da die eigentlichen Messungen in einer zeitlich veränderlichen Strömung durchgeführt werden, wird der Effekt beider Gradientenrichtungen in Abbildung 27 dargestellt. Die beiden Diagramme stellen den Geschwindigkeitsbetrag (Farbe) in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse) und einem als Abstand bezeichneten Ort (y-Achse) dar. Der Fluss zeigt in die gleiche Richtung wie die zurückgelegte Strecke. Das obere Diagramm zeigt einen zeitlich variierenden Fluss, da mit zunehmender Zeit die Amplituden des räumlich (in Richtung "Entfernung") variierenden Flusses abnehmen. Die Dauer des Abklingens entspricht z.B. in etwa der Hälfte der Zeit der LAA-Kontraktion/Entspannung, während die Spitzengeschwindigkeit einer eher niedrigen typischen Geschwindigkeit entspricht. Die Gradienten entsprechen den in Abbildung 18 dargestellten Werten.

Das untere Diagramm zeigt die gleiche Situation wie zuvor, außer dass das Strömungsfeld zeitlich konstant ist. In beiden Diagrammen ist der Weg eines Partikels, das an der Stelle der maximalen Geschwindigkeit zur Zeit 0 beginnt, als blaue Linie dargestellt. Die Endverschiebung bei zeitvariabler Strömung beträgt 5,6 mm und 6,9 mm für das zeitkonstante Strömungsfeld. In den meisten Fällen entspricht die Bildfrequenz der Bildaufnahme 0,02 s oder 50 Hz, so dass auf Basis dieser Verschiebungen die von der Echo-PIV-Routine rekonstruierten Geschwindigkeiten deutlich unterschätzt werden. Somit ist klar, dass bei großen räumlichen Gradienten in Kombination mit zeitvariablen Strömungen die wahren Maximalgeschwindigkeiten in der Rekonstruktion nicht korrekt dargestellt werden. Daher

sind die detektierten Verschiebungen bei großen räumlichen und zeitlichen Gradienten eher ein Indikator für die wahre Verschiebung und nicht für die wahre Geschwindigkeit.

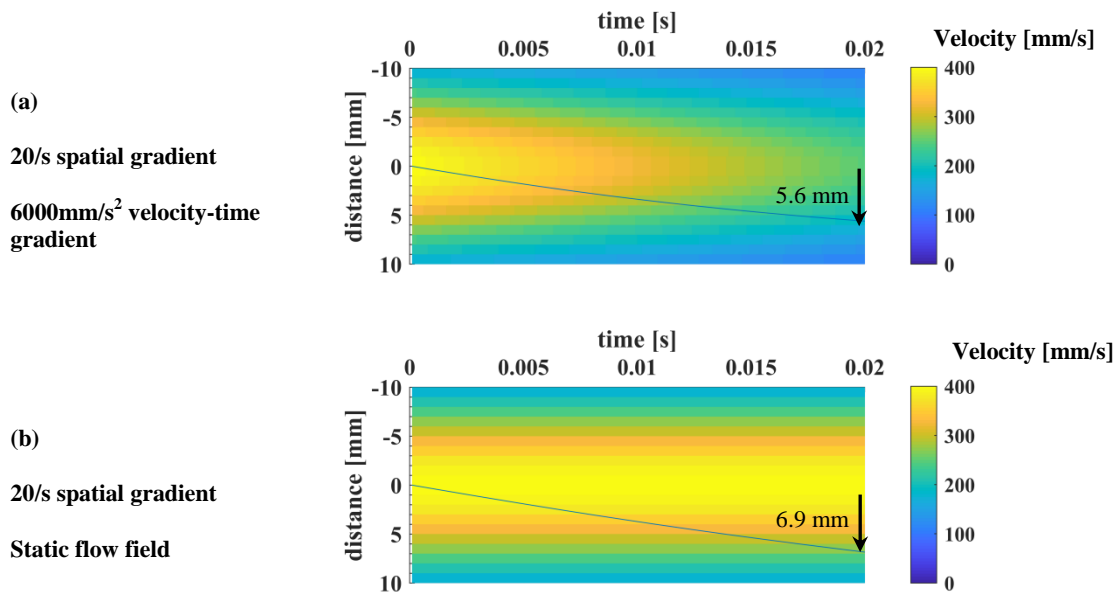


Abbildung 27: Einfluss des räumlichen Geschwindigkeitsgradienten in Strömungsrichtung und der zeitvariablen Geschwindigkeitsamplitude auf die hypothetische Partikelverschiebung nach 0,02 Sekunden (entspricht 50 Hz Bildfrequenz). (a) zeitveränderliches Geschwindigkeitsfeld entsprechend der halben Zeit der LAA-Kontraktion und räumlicher Gradient entsprechend der LAA-Kontraktion. (b) statisches Geschwindigkeitsfeld mit räumlichem Gradienten, wie es während der LAA-Kontraktion auftritt.

3D: Definition der Eigenschaften von synthetischen Echo-Bildern

Die Validierung des 3D/4D-PIV-Algorithmus wurde in ähnlicher Weise durchgeführt wie die des 2D-Algorithmus. Zunächst wurden die Charakteristika des 3D-Partikelfeldes aus einem in-vivo-3D-Ultraschallbild eines LAA manuell extrahiert. Zu diesen Merkmalen gehören Partikelgröße, -form und -dichte. Dann wurden die Strömungsmerkmale in Bezug auf Spitzengeschwindigkeit und auch Spitzengradient als äquivalent zu denen aus den 2D-Bildern angenommen, da keine 3D-Farb-Doppler-Bilder aufgenommen wurden.

Die radiale Tiefe der 3D-Bilder wurde auf 8-11 cm festgelegt. 2 ml von 8 µl/ml SonoVue i.v.-Kontrastmittel wurden langsam durch die Armvene verabreicht und dann mit 10 ml normaler Kochsalzlösung gespült.

Ein beispielhaftes 3D-Bild eines LAA mit Kontrastmittel ist in Abbildung 28 dargestellt. Jedes Bild war mit adaptivem Histogrammausgleich⁸⁴ vorverarbeitet worden, um den lokalen Kontrast zu maximieren. Auch hier wurden drei Orte zur Extraktion der Merkmale in der Nähe des Schallkopfes, in der weitesten Entfernung vom Schallkopf und dazwischen gewählt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

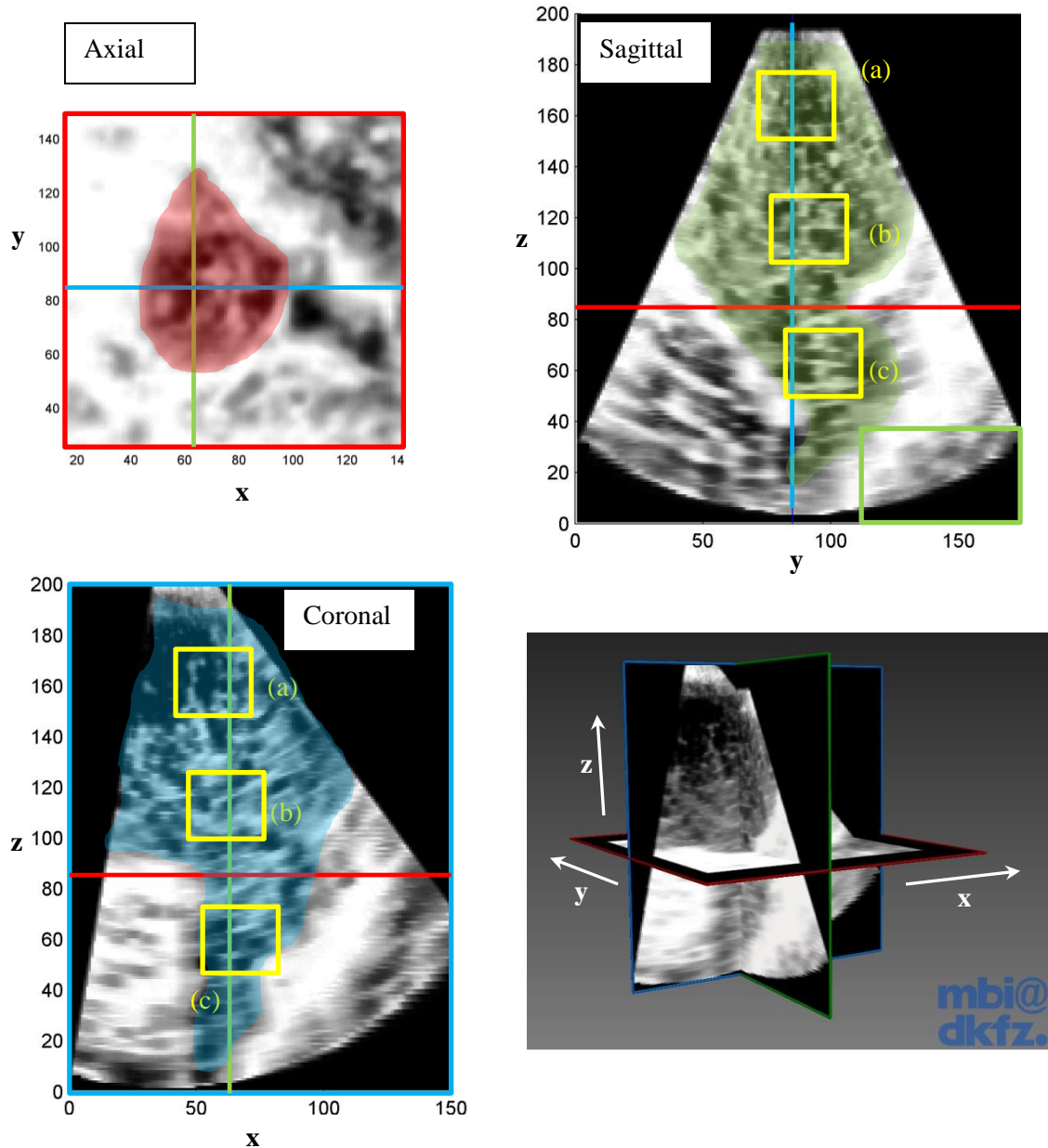


Abbildung 28: Pixelskalierte Bilder eines beispielhaften in-vivo-Bildes eines LAA mit Kontrastmittel. Die Achseneinheiten werden in Pixel angezeigt. Die Regionen (a), (b) und (c) stellen die Regionen von Interesse dar, in denen die Partikelparameter für die synthetischen PIV-Bilder erhalten werden.

Tabelle 7: Partikelgröße, -form und -dichte eines typischen 3D-Volumenbildes. Regionen wie dargestellt in Abbildung 28.

Region	Größe [pixel]			Form	Dichte [particles/pixel]
	x	y	z		
(a)	1-2	1-2	1-2	sphere	0.015
(b)	2	2	1-2	sphere	0.012
(c)	5-7	1-2	1-2	elongated sphere	0.008

3D: Referenz-Geschwindigkeitsvektorfeld

Das Referenzgeschwindigkeitsvektorfeld ist ein dreidimensionaler Wirbelring mit Drall⁸⁵. Eine grafische 3D-Darstellung ist in Abbildung 29 dargestellt. Die Drallkomponente ist im Zentrum des irrotierenden Wirbelkerns am stärksten und fügt dem Strömungsfeld eine starke Bewegung außerhalb der Ebene hinzu. Die Gleichung für das dimensionslose Strömungsfeld in Zylinderkoordinaten lautet

$$u_r = \frac{Z - Z_c}{2\pi L^2} (1 - e^{-(L/C)^2})$$

$$u_\theta = S e^{-(L/C)^2}$$

$$u_z = \frac{R - R_c}{2\pi L^2} (1 - e^{-(L/C)^2})$$

$$L = \sqrt{(R - R_c)^2 + (Z - Z_c)^2}$$

mit R_c und Z_c als dimensionsloser Versatz in R und Z , und die Koordinaten und dimensional Geschwindigkeiten definiert als

$$\vec{L} = \frac{\vec{i}}{R_0}, C = \frac{r_0}{R_0}, \Omega = \frac{\omega R_0^2}{\Gamma_0} \quad \vec{U} = \frac{\vec{u} R_0}{\Gamma_0}, S = \frac{U_0 R_0}{\Gamma_0}$$

mit C – Größe des Kerns, Ω – Vorticity, \vec{U} – Geschwindigkeitsvektor, S – swirl Zahl.

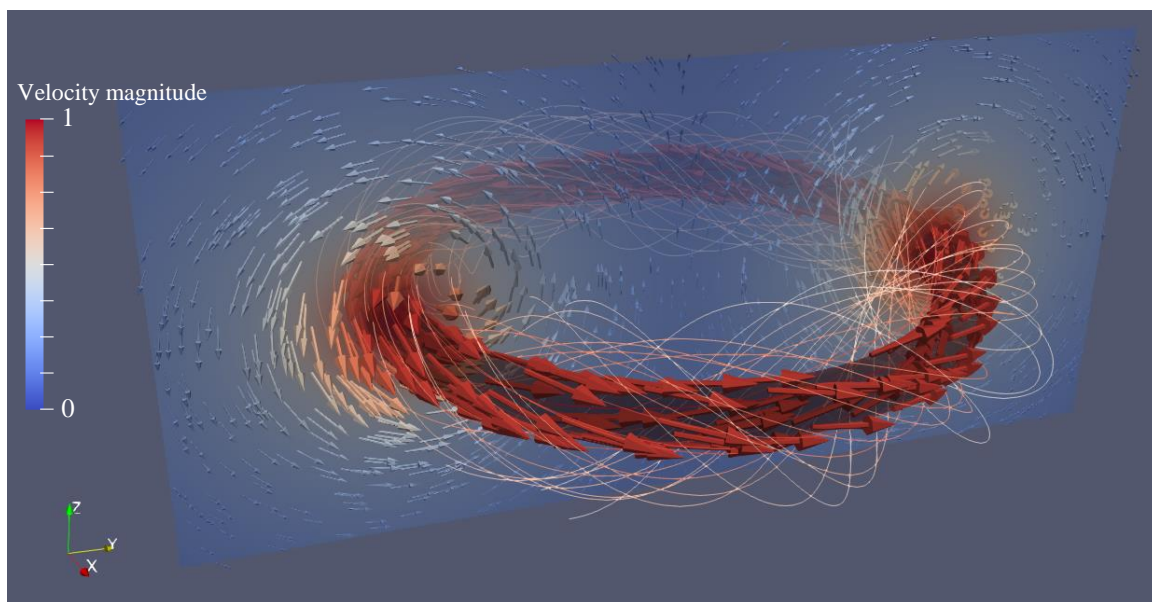


Abbildung 29: Wirbelring mit Wirbel, Visualisierung des Referenzgeschwindigkeitsfeldes zur 4D-Validierung mit synthetischen PIV-Bildern.

Die genauen Geschwindigkeitsprofile der Drallströmung sind in Abbildung 30 dargestellt. Auf der linken Seite dieser Abbildung befindet sich das kartesische Koordinatensystem, das in den Diagrammen auf der rechten Seite der Abbildung verwendet wird. Die Geschwindigkeiten und Geschwindigkeitsgradienten sind auf die jeweiligen Maximalwerte

normiert, und die y-Richtung, die der radialen Richtung entspricht, ist auf den Hauptradius R_0 normiert, der den Ort des maximalen Dralls definiert. Neben den Komponenten des Drallwirbels sind auch die entsprechenden Beträge enthalten.

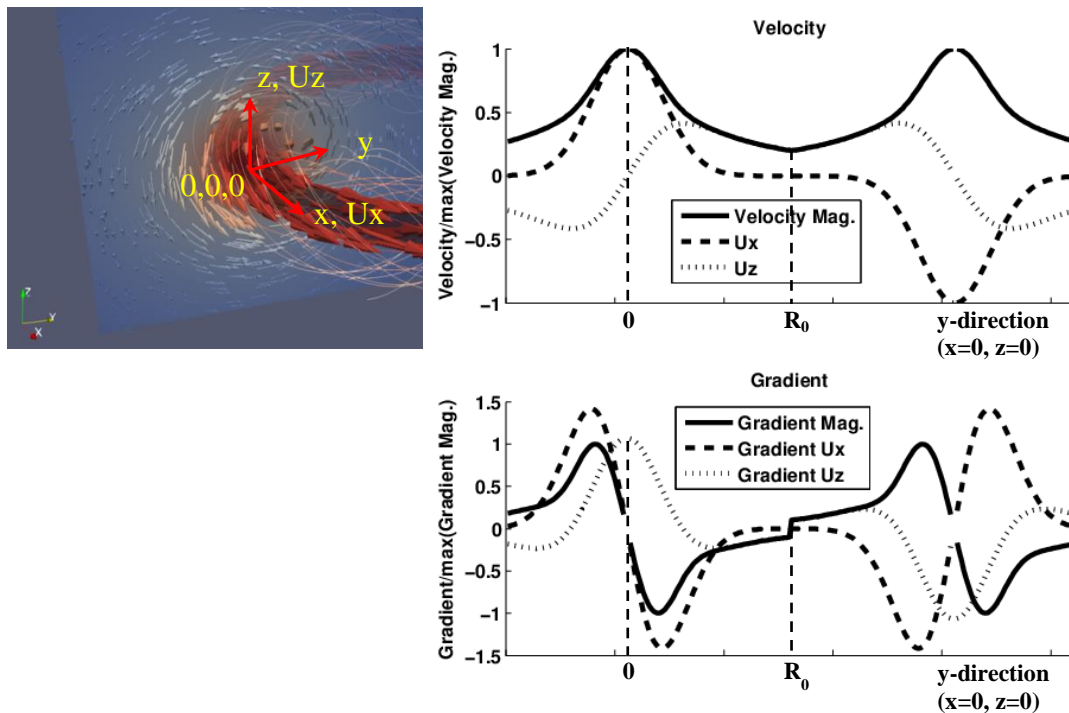


Abbildung 30: Darstellung der Geschwindigkeitsprofile in einer Ebene senkrecht zur Drallgeschwindigkeit. Geschwindigkeit Mag. - Geschwindigkeitsgröße, U_x - Geschwindigkeit in x-Richtung, U_z - Geschwindigkeit in z-Richtung wie im linken Einsatz angegeben, R_0 - Radius des Wirbelrings.

Die Referenzgeschwindigkeitsfelder werden durch die Zirkulationsstärke, den Radius des Wirbelrings R_0 , die maximale Geschwindigkeit und den Radius des Wirbelkerns r definiert.

3D: Validierung

Zunächst ist in Abbildung 31 ein exemplarischer 2D-Ausschnitt eines in-vivo 3D-Datensatzes im Vergleich mit dem entsprechenden Ausschnitt aus einem synthetischen 3D-Partikelbild dargestellt. Die Parameter für das synthetische Partikelbild entsprechen $2 \times 2 \times 2$ Pixel³ großen Partikeln mit 1 % Seedingdichte, geringem Zufallsrauschen und Filterung mit einem Gauß'schen Kern. Das Zufallsrauschen wurde durch Einfügen zufällig verteilter Voxel (geringes Rauschen 10 % aller Voxel, hohes Rauschen 50 % aller Voxel) und Filtern derjenigen mit einem Gaußschen Kern von 4 Standardabweichungen Größe hinzugefügt. Synthetische Bilder, die diesem Bild in dieser Abbildung entsprechen, werden für die Validierungsstudie verwendet.

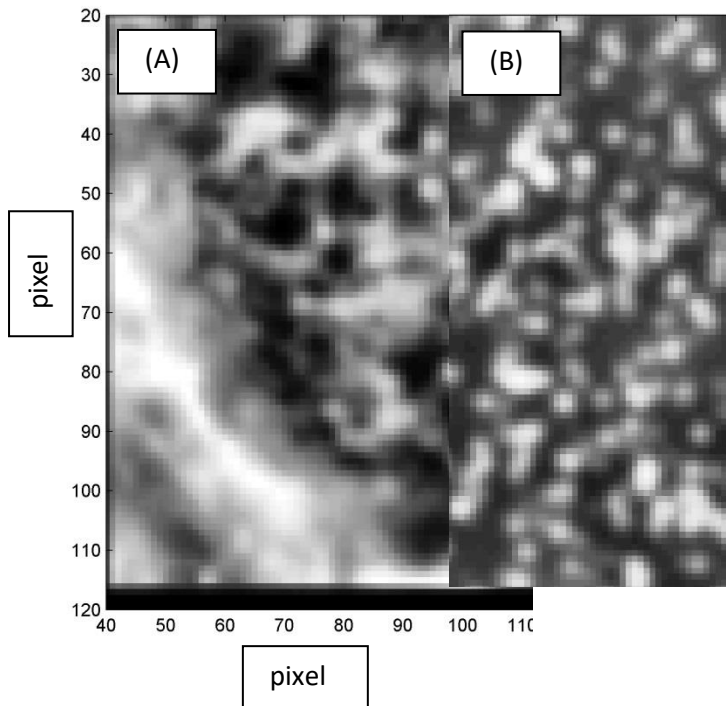


Abbildung 31: (A) Axialschnitt eines beispielhaften 3D-Volumens aus einer In-vivo-Aufnahme mit Kontrastmittel. (B) entsprechendes synthetisches PIV-Bild aus einem 3D-Volumen. Koordinaten in Pixeln. 1% Seeding, 2x2x2 Pixelgröße mit 3D-Gaußfilter. Kein Rauschen, gleiche Pixelskalierung in (A) und (B).

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung der Parameter, die für die Validierung des 3D-PIV-Algorithmus ausgewählt wurden. Auch hier werden nicht alle Kombinationen aller Parameter getestet; die aussagekräftigsten Kombinationen werden jedoch in den folgenden Abschnitten vorgestellt. Verschiebungen von 12 Pixel entsprechen einer Geschwindigkeit von ca. 18 cm/s und 16 Pixel ca. 24 cm/s.

Tabelle 8: Parameter für die Validierung der 3D-Testfälle.

Synthetic 3-D PIV images					Velocity reconstruction			
Particle Density	Particle shape	Noise	Velocity Gradient	Max. Displacement	Image Preprocessing	Overlap	Correction scheme	Iteration step size
Low 0.005 %	Point (1x1x1)	Low (10% particles)	Low (20/s)	Low (12 px)	None	0.5	None	64,32,16
High 0.015 %	Slender (1x1x7)	High (50% particles)	High (30/s)	High (16 px)	CLAHE		Hart Hart+Tim e Smooth	64,32,32,16

Zunächst wurde die Auswirkung der 3D-Geschwindigkeitsrekonstruktion auf das tatsächliche Vektorströmungsfeld untersucht. Die Parameter des Strömungsfeldes wurden auf einen niedrigen Gradienten, hohe Dichte, sphärische Partikelform und niedrige Rauschbedingungen eingestellt. Im Algorithmus wurden die Bilder entweder einmal mit adaptiver Histogrammentzerrung (CLAHE) vorgefiltert, und dann wurde die Korrelationskorrektur nach Hart angewendet. Schließlich wurde die Wirkung der Anwendung von Abfragebereichen mit

repetitiven Iterationen getestet, indem der zweite Iterationsschritt verdoppelt wurde (32^3 Interrogation-Volumen Größe). Eine Auswahl der Ergebnisse ist in Abbildung 32 dargestellt. Die Grafik besteht aus drei Zeilen. In der oberen Reihe ist der Effekt der CLAHE-Vorfilterung in den beiden oberen Abbildungen in Form von Geschwindigkeitskonturen und Geschwindigkeitsvektoren dargestellt. Unten ist der Fehler als relatives Differenzgeschwindigkeitsfeld zwischen dem Referenzströmungsfeld und dem tatsächlichen Strömungsfeld dargestellt. Die relative Differenz wurde berechnet, indem die Größe der absoluten Differenz der Geschwindigkeiten durch die Größe der maximalen Referenzgeschwindigkeit geteilt wurde.

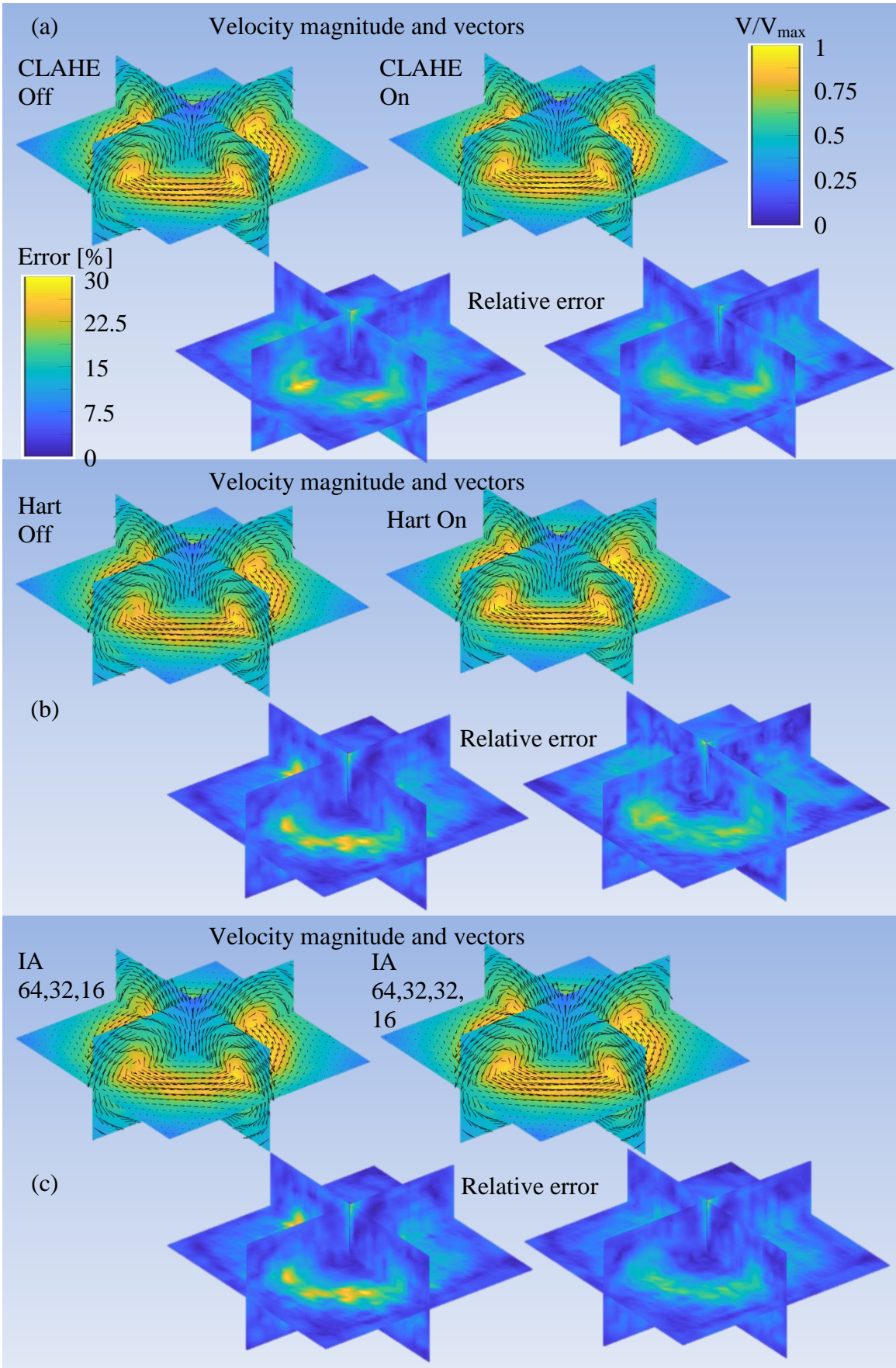


Abbildung 32: Beispielhafte Visualisierungen des 3D-Geschwindigkeitsvektorfeldes mit (a) CLAHE ein/aus, (b) Hart ein/aus, (c) 64,32,16/64,32,32,32,16 IA. Die jeweils oberen Bildzeilen werden durch die Geschwindigkeitsgrößen und

die entsprechenden Vektoren dargestellt, während die jeweils unteren Zeilen den relativen Geschwindigkeitsgrößenfehler in Bezug auf die maximale Geschwindigkeitsgröße des Referenzgeschwindigkeitsfeldes zeigen (V_{\max}).

Neben dem qualitativen Vergleich in Abbildung 32 wird der Fehler durch Berechnung der Standardabweichung der absoluten Differenz der Geschwindigkeitsgröße im gesamten Volumen quantifiziert. Zusätzlich sind die Perzentile 0,01 % und 99,99 % in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Fehlerschätzung basierend auf der Standardabweichung (STD) und dem 0,01 und 99,99 % Perzentil der absoluten Differenzen zwischen den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern und den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern mit den Basislinienparametern, wie in der ersten Zeile der Tabelle angegeben.

Max. displacement 12 pix [180 mm/s @ 50 Hz], gradient low	Error STD [mm/s]	0.01% [mm/s]	99.99% [mm/s]
CLAHE off, no corr correction, IA 64,32,16	7.95	-61	48
CLAHE on, no corr correction, IA 64,32,16	7.65	-45	38
CLAHE on, Hart on/Time smooth off, IA 64,32,16	7.83	-50	36
CLAHE on, Hart on/Time smooth on, IA 64,32,16	8.31	-83	65
CLAHE on, Hart on/Time smooth on, IA 64,32,32,16	7.35	-60	43

In Tabelle 10 werden die gleichen Parameter bei einer größeren maximalen Auslenkung von 16 Pixeln variiert, was etwa 24 cm/s maximaler Geschwindigkeit bei 50 Hz Abtastrate entspricht. Auch hier wurden die Fehler mit CLAHE, Hart-Korrelationskorrektur, Zeitglättung und einer Iteration der Interrogation-Volumengrößen 64,32,32,16 pix³ minimiert. Im Gegensatz zum Test mit niedrigerer Maximalgeschwindigkeit in Tabelle 9 wurde der Gesamtfehler durch die zusätzliche Zeitglättung reduziert.

Tabelle 10: Fehlerschätzung basierend auf der Standardabweichung (STD) und dem 0,01 und 99,99 % Perzentil der absoluten Differenzen zwischen den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern und den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern mit den Basislinienparametern, wie in der ersten Zeile der Tabelle angegeben.

Max. displacement 16 pix [240 mm/s @ 50 Hz], gradient low	Error STD [mm/s]	0.01% [mm/s]	99.99% [mm/s]
CLAHE off, no correction, IA 64,32,16	10.8	-49	41
CLAHE on, no correction, IA 64,32,16	10.5	-48	40
CLAHE on, Hart on/Time smooth off, IA 64,32,16	11.1	-110	50
CLAHE on, Hart on/Time smooth on, IA 64,32,16	9.57	-58	63
CLAHE on, Hart on/Time smooth on, IA 64,32,32,16	8.94	-45	114

Ein weiterer Satz von Parametervariationen umfasst den Einfluss von Hintergrundrauschen und Partikelform auf den Fehler der Geschwindigkeitsrekonstruktion. Tabelle 11 listet den Standardfehler von Bedingungen mit niedrigem und hohem Rauschen sowie den Effekt von elliptischen Partikeln und geringer Partikeldichte auf ein synthetisches PIV-Feld mit niedrigem Gradienten und niedriger Geschwindigkeit auf. Rauschen, längliche

Seedingpartikel und niedrige Partikeldichte erhöhten den Fehler des rekonstruierten Feldes leicht.

Tabelle 11: Fehlerschätzung basierend auf der Standardabweichung (STD) und dem 0,01 und 99,99 % Perzentil der absoluten Differenzen zwischen den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern und den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern mit den Basislinienparametern, wie in der ersten Zeile der Tabelle angegeben.

Gradient low (20/s), CLAHE on, Hart on/Smooth on, IA 64,32,32,16, Displacement low 12pix [180 mm/s]	Error STD [mm/s]	0.01% [mm/s]	99.99% [mm/s]
Noise low	7.4	-60	42
Noise high	8.0	-61	48
Particle elongated	7.8	-50	36
Particle density low	8.2	-83	65

Tabelle 12 zeigt die gleiche Parametervariation wie in Tabelle 11 mit Ausnahme eines Referenzfeldes mit einem größeren räumlichen Gradienten. Die Standardfehler waren dramatisch erhöht, ebenso wie die Geschwindigkeiten im oberen und unteren Perzentil. In diesem Fall erhöhte eine Erhöhung des Rauschens der synthetischen Bilder den Standardfehler um 26 %, während im vergleichbaren Fall mit geringem Raumgradientenrauschen der std-Fehler nur um 8 % zunahm.

Tabelle 12: Fehlerschätzung basierend auf der Standardabweichung (STD) und dem 0,01 und 99,99 % Perzentil der absoluten Differenzen zwischen den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern und den rekonstruierten Geschwindigkeitsfeldern mit den Basislinienparametern, wie in der ersten Zeile der Tabelle angegeben.

Gradient high (30/s), CLAHE on, Hart on/Smooth on, IA 64,32,32,16, Velocity low 12 pix [180 mm/s]	Error STD [mm/s]	0.01% [mm/s]	99.99% [mm/s]
Noise low	37.9	-123	130
Noise high	47.5	-137	159
Particle elongated	42.6	-127	140
Particle density low	41.5	-138	156

Schließlich ist in Abbildung 33 die Auswirkung der rekonstruierten Geschwindigkeitsvektorfelder, die aus den synthetischen 3D-PIV-Bildern erhalten wurden, auf die Stromlinien der Strömung dargestellt. Dieses Bild besteht auf der linken Seite des Referenzwirbels mit einer maximalen Verschiebung von 12 Pixeln und einem maximalen räumlichen Gradienten von 20/s. Auf der rechten Seite befindet sich das entsprechende rekonstruierte Geschwindigkeitsfeld aus dem 4D-PIV-Algorithmus mit Hart-Korrelationskorrektur, Zeitglättung und der 64,32,32,16-pixel³ Interrogation volumes. Die Querschnitte zeigen die Konturen der Geschwindigkeitsmagnitude, wobei der Wirbel in der Mitte des Wirbelkerns deutlich zu erkennen ist. Hinter den Querschnitten begrenzen Iso-Flächen gleicher Geschwindigkeitsgrößenordnung die Wirbelstromlinien.

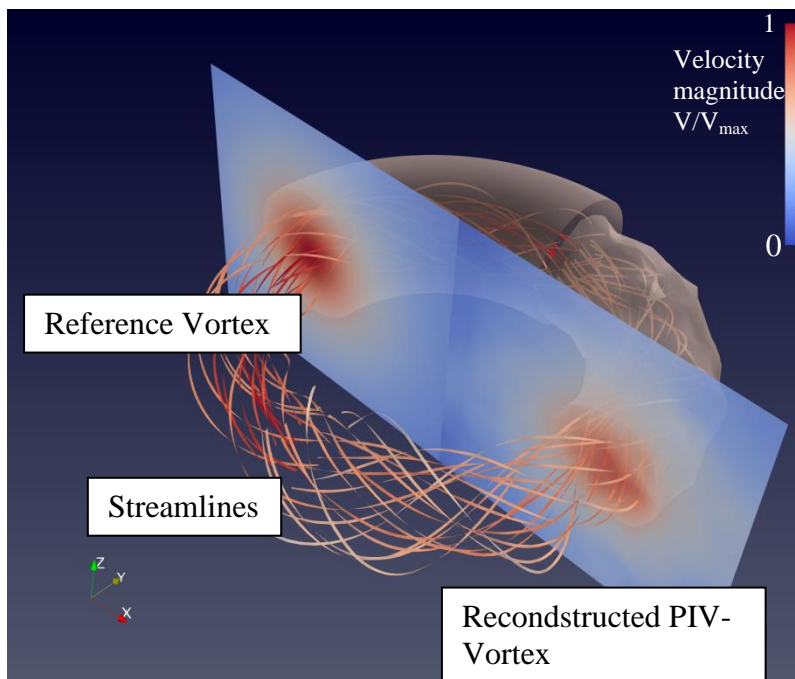


Abbildung 33: Qualitativer Vergleich der Stromlinien zwischen dem Referenzgeschwindigkeitsfeld ("Referenzwirbel", linke Seite) und dem rekonstruierten PIV-Geschwindigkeitsfeld ("PIV-Wirbel", rechte Seite). Die transparenten Ebenen zeigen die Konturen der Geschwindigkeitsgröße und die 3D-Isokonturen die Geschwindigkeit bei $\sim 0.6 V/V_{\max}$.

1b. Validierung und Fehlerschätzung des 3DVolumensegmentierungsalgorithmus

Zunächst werden die verschiedenen Arten der echokardiographische Bildaufnahme in der TEE in Abbildung 34 hinsichtlich Morphologie und Volumen verglichen. Es gab drei Methoden, die im Philips Echokardiographiegerät EPIQ 7 in Kombination mit einer Xt7 TEE-Sonde zur Verfügung standen: Vollständige Volumenerfassung, bei der das Volumen aus benachbarten EKG-gesteuerten Schnitten aus aufeinanderfolgenden Zeitschritten zusammengefügt wurde, und echte Echtzeit-3D-Datenerfassungsmodi wie die 3D-Zoom- und Live-3D-Methode. Der Vorteil des Gesamtvolumen-Modus war eine hohe Pseudo-Abtastfrequenz, während die Ein-Herzschlag-Modi in der Abtastrate begrenzt waren. Der Vergleich zwischen den drei Methoden für eine Abtastfrequenz von 47 Hz in der LAA-Diastole zeigte eine gute morphologische Ähnlichkeit und auch ähnliche Volumina, wenn die Volumina manuell auf die Größe des Volumens im Live-3D-Modus abgeschnitten wurden.

Qualitativer Vergleich : Hühnerflügel

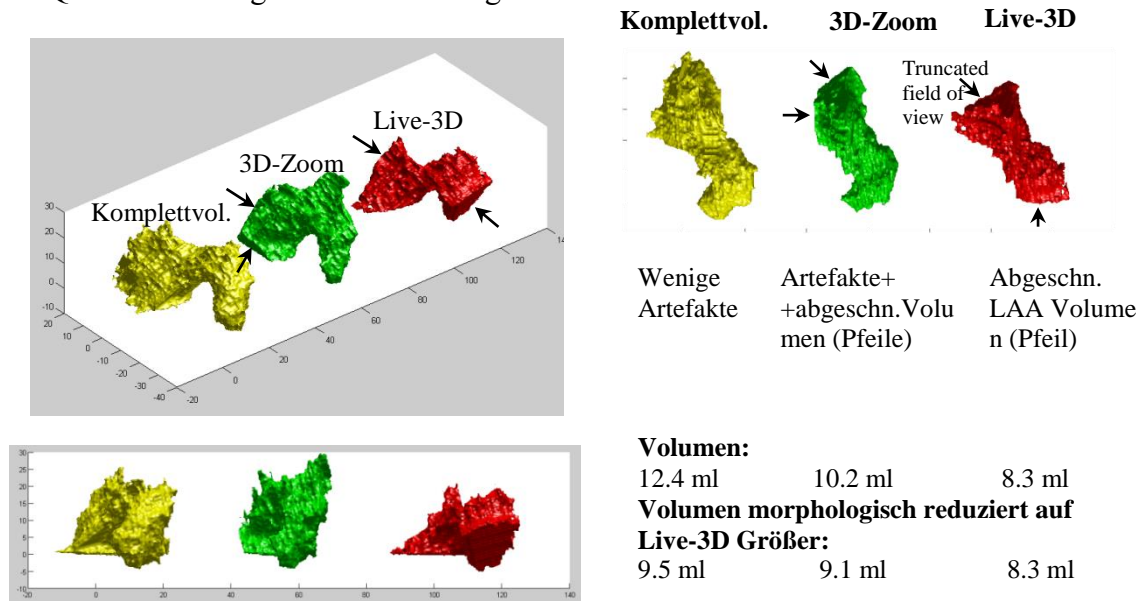


Abbildung 34: Qualitativer Vergleich verschiedener Ultraschallgerätespezifischer Methoden zur Volumenbildung des LAA.

Als zweites wurde die Auswirkung der Wahl des endokardialen Schwellengrauwertes auf die Volumenschätzung getestet sowie die Variation bei wiederholter Volumenschätzung desselben Datensatzes, einschließlich der manuellen Auswahl der LAA-volumenbegrenzenden LAA-Öffnungsfläche. Die Berechnung der dreifachen Grauwerte G_{thresh} wurde durch $G_{thresh} = (G_{95\%} - G_{5\%}) * GrayFrac + G_{5\%}$ durchgeführt, wobei $G_{95\%}$ der 95. Perzentil-Grauwert und $G_{5\%}$ der 5. Perzentil-Grauwert war. $GrayFrac$ definiert die relative Position des Schwellengrauwerts und wird von 0,6 bis 0,8 variiert, um die Empfindlichkeit des segmentierten Volumens für diesen Parameter zu identifizieren. Die Ergebnisse sind in Abbildung 35 als beispielhafte grafische Darstellung dargestellt und in Tabelle 13 für mehrfach wiederholte Segmentierungen zusammengefasst. Die linke Seite von Abbildung 35 zeigt eine beispielhafte axiale Scheibe durch das LAA mit 60, 70 und 80 % $GrayFrac$ -Werten zusammen mit den manuell eingestellten Grenzen. Auf der rechten Seite sind die rekonstruierten Volumina als Overlay mit allen drei Schwellenwerten dargestellt.

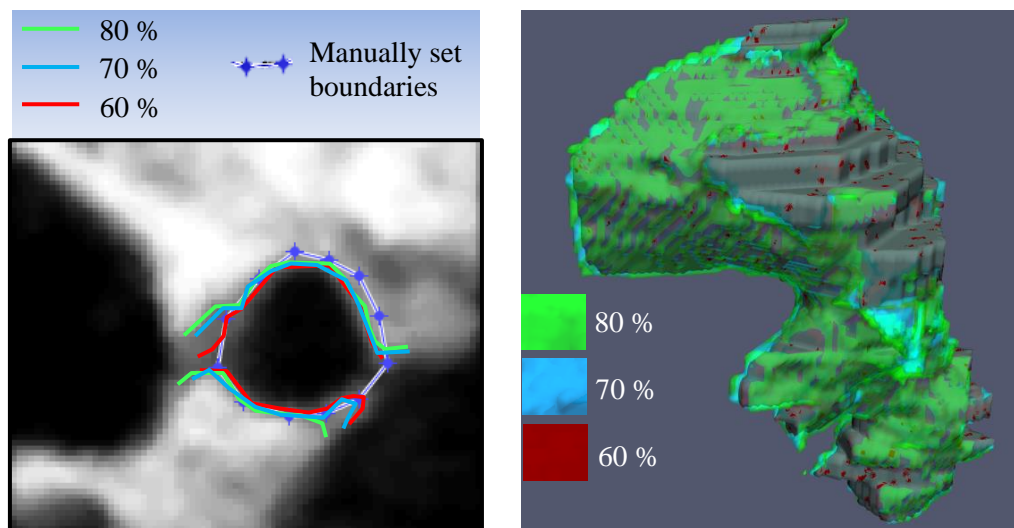


Abbildung 35: Auswirkung der Grauwertschwelle auf das Erscheinungsbild der Volumenbegrenzungsfläche. Linke Seite: exemplarischer axialer Schnitt durch das LAA. Rechte Seite: Resultierende Volumenrekonstruktionen in Abhängigkeit von der Abschätzung der Grauwertschwelle.

Die zusammengefassten Ergebnisse in Tabelle 13 zeigen die maximalen Volumina in Abhängigkeit vom GrayFrac-Wert für wiederholte Messungen sowie die Volumina basierend auf vollständig manuellen Segmentierungen des LAA-Volumens. Es gab nur einen signifikanten Unterschied der Volumina in Bezug auf den 80 % GrayFrac-Wert. Alle anderen Volumina wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 13: Vergleich der Wahl der Grauwertschwelle und der wiederholten Volumensegmentierung bei der Volumenschätzung für Patient 009.

Threshold value	Volume [ml] mean \pm SD	Post-hoc Bonferroni p-value w.r.t. 80 % (otherwise n.s.)
60 %	8.2 \pm 0.32 (N=6)	0.03
70 %	8.6 \pm 0.30 (N=16)	0.0003
80 %	9.3 \pm 0.29 (N=6)	-
MITK manual segmentation	8.4 \pm 0.27 (N=6)	0.009
p-value (Kruskal-Wallis)	0.004	

2.+3. Auswertung der Merkmale der Studienpopulation

Die Ergebnisse der gemessenen Parameter sind in Tabelle 14 dargestellt. Bei keiner der Patientinnen wurde ein Thrombus im LAA festgestellt, noch war ein interatrialer Shunt mit offenem Foramen ovale vorhanden. Alle ursprünglich aufgenommenen Patientinnen wurden in die Datenauswertung einbezogen.

Die Herzfrequenz, LAA-EF, LA-Areas und LA-EF waren normal verteilt, während LV-V, LAA-V, Schlagvolumen (SV), Alter und LV-EF nicht normal verteilt waren.

Tabelle 14: Gemessene Eigenschaften der Studienpopulation und ihrer Untergruppen.

	Alle Patienten	pAF	Healthy	Stroke	AF	P-value
N	50	11	7	22	10	---
Age	64±15	71±8	55±20	63±6	71(60/78)	0.10
HR(SD) [1/min]	74(16)	66(20)	83(12)	74(12)	---	n.s.
<i>LV</i>						
EF median(IQR) [%]	59(52/65)	64(54/66)	58(55/61)	58(49/66)	50(35/59)	n.s.
ESV median(IQR) [ml]	37(27/48)	36(26/44)	40(29/55)	37(27/56)	61(39/83)	n.s.
EDV median (IQR) [ml]	89(76/120)	91(77/116)	91(83/132)	83(76/122)	126(93/151)	n.s.
SV median (IQR) [ml]	52(48/66)	51(48/67)	53(50/74)	52(44/59)	48(35/79)	n.s.
<i>LA</i>						
EF(SD) [%]	38(5)	33(3)	41(7)	39(12)	41(10/49)	n.s.
Area max(SD) [cm ²]	20(6)	23(2) ^{§†}	17(5) [§]	19(5) [†]	20(28/36)	0.02
Area min(SD) [cm ²]	13(5)	16(2) ^{§†}	10(4) [§]	11(4) [†]	16(11/28)	0.003
<i>LAA</i>						
Doppler v _{max} (SD)[cm/s]	70(16)	64(14)	75(27)	72(17)	51(37/65)	n.s.
EF(SD) [%]	59(18)	39(13) [†]	63(13) [*]	68(14) [†]	24+56 ^{xx}	0.001
V _{max} median(IQR) [ml]	6.0(5.0/9.4)	8.8(7.4/12) [‡]	5.7(4.9/6.8) [*]	5.4(4.3/8.3) [‡]	8.7(5.9/10.1)	0.016
V _{min} median(IQR) [ml]	2.6(1.6/4.7)	5.0(4.1/7.1) [†]	1.9(1.4/2.7) [*]	1.7(1.2/2.9) [†]	14+4.7 ^{xx}	0.001
SV median(IQR) [ml]	3.7(2.8/4.4)	3.4(2.6/4.2)	3.8(2.9/4.3)	3.9(2.9/4.8)	4.4+6.0 ^{xx}	n.s.
<i>Morphology</i>						
Non-chicken wing	40	9	6	18	7	---
Chicken wing	9	2	1	4	2	---
1 Lobe	39	9	5	18	7	---
2 Lobes	9	2	1	5	1	---
3 Lobes	1	0	0	1	0	---

n.s.–nicht signifikant

Post-hoc test (Bonferroni correction): * n.s. †pAF versus stroke p<0.01 ‡pAF versus stroke p<0.05 §pAF versus healthy p<0.05

p-Werte bezogen auf β=0: ‖n.s. ¶p<0.05 **p<0.001

^{xx}Zwei AF Patienten hatten eine messbare Kontraktion des LAA

Nicht alle Patienten erhielten während ihrer Untersuchung intravenöses Kontrastmittel. Die entsprechende Subpopulation für die Auswertung des Vektorflusses ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Charakteristika der Patienten mit 2D-Vektorflussmessungen.

	Alle Patienten	pAF	Stroke	Healthy	AF	p-value (kruskal-wallis)
N	26	4	13	4	5	
Age	67 (58/75)	75.5 (70/78)	68 (58/74)	51 (29/70)	65 (56/75)	n.s.
HR	72 (56/76)	54 (51/64) ^{**}	72 (69/74)	84 (78/96) ^{**}	n.a.	0.008
<i>LA</i>						
EF	38.5 ± 11.6	28 (20/42)	39 ± 11	48 (38/51)	41(31/44)	n.s.
Area max	19.7 ± 5.9	25 (22/26)	19.5 ± 5.7	16 (12.9/23)	21(18/32)	n.s.
Area min	12.5 ± 5.5	18 (13/20)	12.1 ± 5	8 (6.3/14.5)	11(11/26)	n.s.
<i>LAA</i>						
Orifice area-EF	68 (43/72)	27 (17/39)	71 (67/75)	61 (52/70)	---	n.s.
Orifice area max	2.3 ± 1.4	2.7 (1.9/5.3)	2.3 ± 1.3	1.6 (1.1/2.4)	4.6(3.4/5.9)	n.s.
Orifice area min	0.75(0.3/1.4)	2.4 (1.3/4)	0.53 (0.25/1.2)	0.6 (0.3/1.2)	---	n.s.
Doppler vmax	69 ± 18.3	50.5 (44/64)	77 ± 18	80 (69/88)	60 (55/80)	n.s.
Volume-EF	57 ± 19.6	36 (27/40) [*]	66 ± 15 [*]	63 (48/78)	---	0.019
Vmax	7.9 ± 4.4	10.8 (8.9/16)	6 ± 3	6.5 (5.3/8.7)	9.2 (5/13)	n.s.
Vmin	2.45(1.6/5.7)	7 (5.4/12) [*]	1.7 (1.3/3.2) [*]	2.3 (1.4/4.3)	---	0.021
SV	3.93 ± 1.38	3.8 (3.5/4.1)	3.75 ± 1.74	4.2 (3.4/4.9)	---	n.s.

Morphology (chickenwing)	6	1	4	0	2
Bonferroni post-hoc * p<0.05, ** p<0.01					
Median mit Interquartilen wenn von Klammern gefolgt, ansonsten mean ± standard deviation					

Tabelle 16: Rohdaten der gesunden Kohorte part 1.

N	Geschlecht [m/f]	Alter [Jahre]	Herzfrequenz [min ⁻¹]	LAA Vol max [ml]	LAA Vol min [ml]	LAA-EF [%]	LAA Doppler abs vmax [cm/s]	LAA orifice Fläche max	LAA orifice Fläche min	LAA Fläche EF [%]
34	f	67	60	4,3	1,3	70	55	1,56	0,48	69
36	f	72	83	10,1	5,7	44	---	2,70	1,41	48
40	f	24	80	5,7	2,8	51	91	2,03	0,91	55
52	m	67	85	7,2	1,8	75	65	1,06	0,35	67
54	f	34	106	4,8	0,9	81	80	1,14	0,32	72
57	m	64	80	5,1	2,5	51	68	1,87	0,22	88
58	m	---	86	5,7	1,9	67	90	1,25	0,71	43

Tabelle 17: Rohdaten der gesunden Kohorte part 2 continued

N	LA Fläche max [cm ²]	LA Fläche min [cm ²]	LA-EF [%]	EDV [ml]	ESV [ml]	LV-EF [%]	LA Vortex	MV inflow	Wash-Out [%] diastasis	LAA VOL-EF + Wash Out [%]	Morphology [1=chickenwing, 0=non-chickenwing]	Lobes
34	14,3	8,6	40	83	29	65	---	---	---	---	1	1
36	16,4	9,1	45	91	41	55	1	1	20,8	55,3	0	1
40	14,5	7,0	52	52	22	58	1	1	24,4	62,8	0	1
52	28,6	19,9	30	132	55	59	1	1	12,6	78,1	0	1
54	11,2	5,6	50	90	39	56	1	1	23,3	85,6	0	1
57	15,5	9,4	39	148	74	50	---	---	---	---	0	2
58	16,8	11,0	35	---	---	62	---	---	---	---	---	---

Tabelle 18: Rohdaten der AF-Kohorte, part 1

N	Geschlecht [m/f]	Alter [Jahre]	Herzfrequenz [min ⁻¹]	LAA Vol max [ml]	LAA Vol min [ml]	LAA-EF [%]	LAA Doppler abs vmax [cm/s]	LAA orifice Area max	LAA orifice Area min	LAA Area EF [%]
6	f	82	---	---	---	---	44	---	---	---
9	f	69	---	8,1	---	---	40	4,7	---	---
10	m	78	---	5,3	---	---	80	2,9	---	---
13	m	60	---	9,2	---	---	60	4,6	---	---
16	m	65	---	18,4	14	24	51	6,9	---	---
17	m	74	---	5,3	---	---	60	5,6	---	---
23	m	45	---	10,7	4,7	56	80	3,5	---	---
26	f	83	---	9,6	---	---	28	---	---	---
32	m	78	---	6,4	---	---	---	2,2	---	---
48	m	57	---	---	---	---	19	---	---	---

Tabelle 19: Rohdaten der AF-Kohorte, part 2 continued

N	LA Area max [cm ²]	LA Area min [cm ²]	LA-EF [%]	EDV [ml]	ESV [ml]	LV-EF [%]	LA Vortex	MV inflow	Wash-Out [%] diastasis	LAA VOL-EF + WashOut [%]	Morphology [1=chickenwing, 0=non-chickenwing]	Lobes
6	36	32	11	125	107	15	---	---	---	---	---	---
9	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1
10	21	11	48	93	34	63	1	1	28,8	29	0	1
13	46	26	43	92	43	53	1	1	29,6	30	1	1
16	27	25	7	154	108	30	1	1	0,8	24	1	1
17	18	11	39	95	61	36	1	0	10,1	11	0	1
23	17	10	41	75	39	47	0	1	15,8	63	0	1
26	28	14	50	145	38	74	---	---	---	---	0	1
32	32	16	50	153	65	58	---	---	---	---	0	2
48	36	33	8	151	75	50	---	---	---	---	---	---

Tabelle 20: Rohdaten der paroxysmalen AF-Kohorte, part 1

N	Geschlecht [m/f]	Alter [Jahre]	Herzfrequenz [min ⁻¹]	LAA Vol max [ml]	LAA Vol min [ml]	LAA-EF [%]	LAA Doppler abs vmax [cm/s]	LAA orifice Area max	LAA orifice Area min	LAA Area EF [%]
5	f	74	66	9,3	5,7	39	49	---	---	---
7	f	79	69	7,3	3,9	47	57	3,8	2,3	40
9	f	69	126	8,8	6,6	25	60	3,8	3,8	0
18	m	66	53	20,3	16,0	21	76	6,1	4,5	27
19	m	57	62	7,6	5,0	34	66	4,3	2,7	38
27	f	78	60	12,2	8,3	32	38	2,7	2,4	13
31	m	77	53	8,4	5,0	41	52	1,6	0,9	43
33	m	70	62	5,3	2,7	49	63	1,3	0,7	46
46	m	59	64	13,6	7,3	47	80	4,3	1,8	59
49	m	81	57	9,4	2,9	69	81	3,2	1,7	48
61	f	---	53	6,3	4,4	30	79	1,2	0,1	92

Tabelle 21: Rohdaten der paroxysmalen AF-Kohorte, part 2 continued

N	LA Area max [cm ²]	LA Area min [cm ²]	LA-EF [%]	EDV [ml]	ESV [ml]	LV-EF [%]	LA Vortex	MV inflow	Wash-Out [%] diastasis	LAA VOL-EF + WashOut [%]	Morphology [1=chickenwing, 0=non-chickenwing]	Lobes
5	17,9	9,2	49	72	24	66	1	1	4,6	42	0	1
7	19,6	15,8	19	73	24	67	---	---	---	---	0	2
9	24,8	19,9	20	95	33	66	---	---	---	---	0	1
18	25,7	16,9	34	105	36	66	0	1	0,0	21	1	1
19	23,5	16,7	29	124	44	64	---	---	---	---	1	1
27	25,1	19,5	22	120	69	43	1	1	0,2	32	0	1
31	26,1	21,3	18	91	32	65	1	1	20,3	53	0	1
33	20,1	11,1	45	88	37	58	---	---	---	---	0	2
46	38,3	25,1	34	133	64	52	---	---	---	---	0	1
49	24,7	14,5	41	91	43	53	---	---	---	---	0	1
61	11,5	6	48	49	20	59	---	---	---	---	0	1

Tabelle 22: Rohdaten der kryptogenen Schlaganfallkohorte, part 1

N	Geschlecht [m/f]	Alter [Jahre]	Herzfrequenz [min ⁻¹]	LAA Vol max [ml]	LAA Vol min [ml]	LAA- EF [%]	LAA Doppler abs vmax [cm/s]	LAA orifice Area max	LAA orifice Area min	LAA Area EF [%]
1	f	81	85	5,7	1,6	72	80,4	6,0	1,5	75
2	m	58	64	6,4	2,8	56	77	5,9	2,0	66
3	f	68	68	9,8	3,3	66	77	4,3	0,4	91
4	m	56	64	5,4	1,3	76	35	12,7	3,8	70
11	f	74	53	10,6	6,3	41	60	4,0	3,5	13
14	m	71	69	9,4	2,9	69	63,4	4,3	2,4	45
15	f	53	71	4,2	1,7	60	45	1,1	0,7	33
21	m	67	60	5,4	1,8	67	58	2,8	1,6	40
25	m	58	91	4,9	1,2	76	91	1,4	0,1	94
29	m	69	72	8,3	3,5	58	80	2,2	0,6	72
30	f	82	47	5,0	2,1	59	53	3,4	0,9	72
35	m	47	82	11,7	6,5	44	79	1,7	0,1	92
41	f	73	74	2,2	0,2	90	---	0,6	0,2	67
42	m	58	90	4,7	0,6	88	64	1,2	0,3	75
44	m	70	89	4,3	0,2	94	92	1,2	0,3	76
45	m	74	86	2,4	0,4	81	74	0,7	0,2	76
50	m	58	87	3,3	0,7	80	100	2,6	0,5	82
51	f	33	79	6,8	1,7	76	---	---	---	---
53	f	23	72	5,1	1,6	69	84	0,8	0,3	70
55	f	72	75	5,6	2,2	61	55	2,0	0,9	55
56	m	82	74	11,6	4,0	66	101	4,1	1,2	70
68	f	---	83	2,7	1,6	41	68	1,3	0,3	75
24	m	---	---	---	---	---	---	---	---	---
39	m	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabelle 23: Rohdaten der kryptogenen Schlaganfallkohorte, part 2 continued

N	LA Area max [cm2]	LA Area min [cm2]	LA- EF [%]	EDV [ml]	ESV [ml]	LV- EF [%]	LA Vorte x	MV inflow	Wash- Out [%] diasta sis	LAA VOL- EF + Wash Out [%]	Morpholog y [1=chicken wing, 0=non- chickenwi ng]	Lobes
1	25,4	17,7	30	83	37	56	---	---	---	---	0	2
2	18,7	9,2	51	143	91	37	---	---	---	---	1	1
3	20,2	9,7	52	88	45	49	---	---	---	---	0	2
4	22,9	13,2	42	115	38	67	---	---	---	---	0	2
11	27,5	20,6	25	83	27	67	0	1	0	41	0	1
14	20,5	15,5	24	81	48	41	---	---	---	---	0	1
15	13,4	8,1	40	76	28	64	---	---	---	---	1	1
21	22,9	17,5	24	82	27	67	1	1	1,4	67	0	1
25	12,0	6,2	48	75	31	59	1	1	6,0	77	0	1
29	18,2	11,6	36	156	83	47	1	1	5,2	61	0	1
30	15,2	11,4	25	58	18	68	1	1	19,3	67	0	1
35	13,1	8,1	38	74	26	65	---	---	---	---	1	1
41	13,5	6,2	54	38	16	59	1	1	0	90	0	3
42	18,6	10,5	44	81	27	67	---	---	---	---	0	1
44	11,3	6,0	47	101	46	55	---	---	---	---	0	2
45	16,2	15,0	7	93	39	58	---	---	---	---	0	1
50	16,3	7,8	52	76	28	64	1	1	10,3	82	0	1
51	---	---	---	---	---	---	1	1	4,1	77	0	1
53	17,5	9,5	46	182	94	49	1	1	1,6	69	0	2
55	13,1	6,6	50	65	37	44	---	---	---	---	0	1
56	24,1	14,6	39	160	94	41	1	1	2,4	66	1	1
68	27,9	15,9	43	189	90	52	1	1	10,8	48	0	1

24	---	---	---	---	---	---	0	0	0,8	---	0	1
39	---	---	---	---	---	---	1	1	11,9	---	0	1

2a. Frank-Starling-Mechanismus: Lineare Regressionen einschließlich LAA- und LV-Volumina

Die Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten für die Vorhersage von minimalem LAA-V aus maximalem LAA-V für die Gesamtpopulation ohne die AF-Gruppe, wie in Tabelle 14 dargestellt, sind gegeben durch $r_s = 0,9$, $p < 0,0001$ und entsprechend für die LV-Volumina $r_s = 0,89$, $p < 0,0001$. Die AF-Gruppe war ausgeschlossen worden, weil es bis auf zwei Fälle keine organisierte Kontraktion gegeben hatte.

Untergruppen-Analyse

Vergleiche der medianen Regressionsparameter sind in Tabelle 24 dargestellt. In dieser Tabelle entspricht β dem Median slope und α dem Median y-intercept. Die Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten und Streudiagramme der Untergruppen sind in Abbildung 36 (maximale versus minimale Volumina) und Abbildung 37 (maximale und minimale Volumina versus Entleerungsfraktionen) dargestellt. Die entsprechenden Regressionskurven wurden ebenfalls visualisiert.

Tabelle 24: Lineare Regressionsparameter LAA und LV Volumina.

	Alle Patienten	pAF (N=11)	Healthy (N=7)	Crypt. Stroke (N=22)	p-value
<i>Linear regression</i>					
<i>LAA-Vmax vs. -Vmin</i>					
β : median(95%CI)	.77(.6/.92)**	.83(.44/1.) ^{†¶}	.66(-.3/1.5) [¶]	.5(.37/.72) ^{†***}	0.008
α : median(95%CI) [ml]	-2.1(-3.1/-1.1)	-1.8(-3.4/1.6) [‡]	-1.53(-6.3/4.2) [*]	-.93(-2.1/-.3) [‡]	0.014
<i>LAA-Vmax vs. LAA-SV</i>					
β : median(95%CI)	.35(.19/.54)**	.25(.07/.6) ^{‡¶}	.5(-.1/1.8) [*]	.56(.4/.69) ^{†***}	0.024
α : median(95%CI) [ml]	1.4(.33/2.3)	1.3(-2.1/3) [*]	.9(-6.6/4.4) [*]	.7(-.05/1.5) [*]	n.s.
<i>LVEDV vs. LVESV</i>					
β : median(95%CI)	.58(.48/.68)**	.44(.29/.9) ^{***}	.54(.34/1.5) ^{***}	.6(.45/.74) ^{***}	n.s.
α : median(95%CI) [ml]	-14(-24/-4.5)	-7.4(-41/6) [†]	-9(-96/9.1) [*]	-15(-28/-.9) [†]	0.007
<i>LVEDV vs. LV-SV</i>					
β : median(95%CI)	.47(.37/.59)**	.59(.19/.7) ^{***}	.45(-.5/.7) [¶]	.44(.31/.67) ^{***}	n.s.
α : median(95%CI) [ml]	9.3(-.8/20)	5.2(6.3/35) ^{‡§}	9(-9/96) [§]	11(-8/24) [‡]	0.01

n.s.–nicht signifikant

Post-hoc test (Bonferroni correction): * n.s. †pAF versus stroke $p < 0.01$ ‡pAF versus stroke $p < 0.05$ §pAF versus healthy $p < 0.05$

p-values bezogen auf $\beta=0$: ||n.s. ¶ $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

CI – confidence interval, LAA – left atrial appendage, V – volume, LVEDV – left ventricular end diastolic volume, LVESV – left ventricular end systolic volume, LV-SV – left ventricular stroke volume, α – y-Achsenabschnitt, β – Steigung.

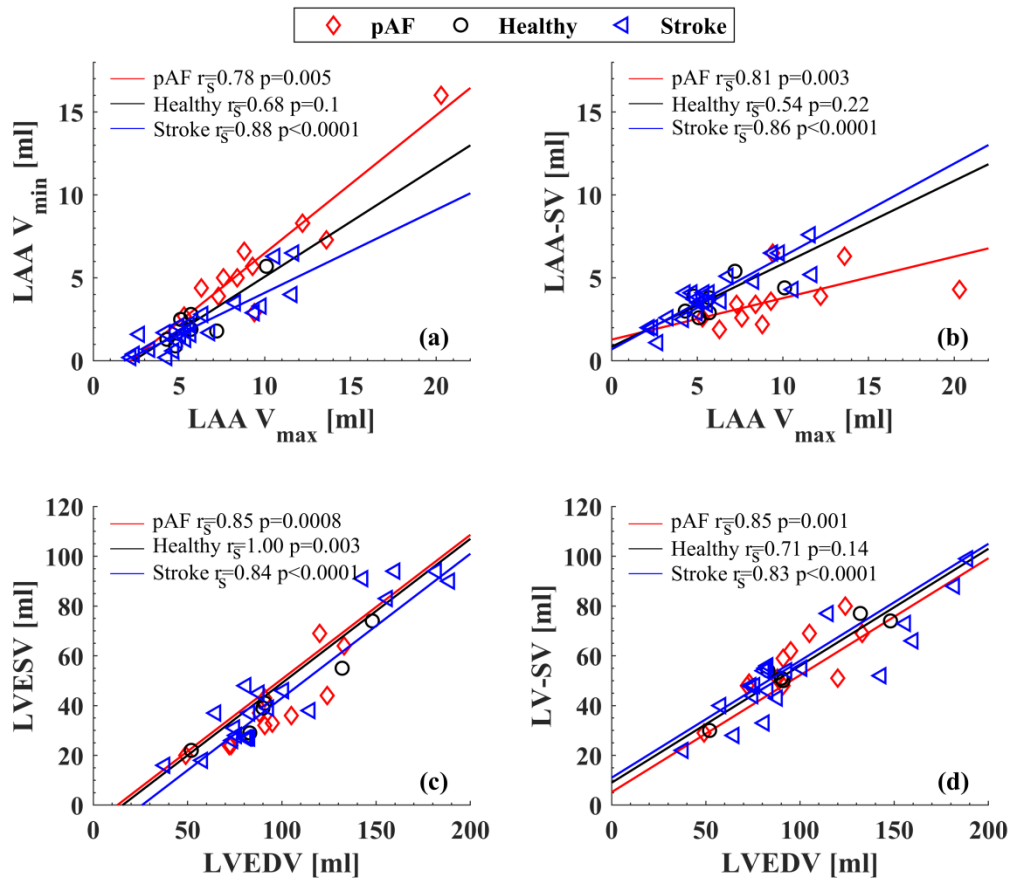


Abbildung 36: Darstellung des Frank-Starling-Mechanismus (FS) des linken Ventrikels (LV) und der linken Vorhofanhangsgebilde (LAA). Es besteht ein positiver linearer Zusammenhang zwischen den Werten, die die maximale und minimale Kontraktion darstellen ((a), (c)) und einer erhöhten Kontraktilität mit zunehmender Größe bei der Entspannung ((b), (d)). Die Passing-Bablok-Regression wird als durchgezogene Linien dargestellt. (a) Maximales LAA-Volumen (LAA V_{\max}) versus minimales LAA-Volumen. (b) LAA-Hubvolumen (LAA-SV) vs. maximales LAA-Volumen (LAA V_{\max}). (c) LV-Enddiastolisches Volumen (LVEDV) vs. LV-Endsystolisches Volumen (LVESV), (d) LV-SV vs. LVEDV. Abkürzungen: pAF paroxysmales Vorhofflimmern, r_s - Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient

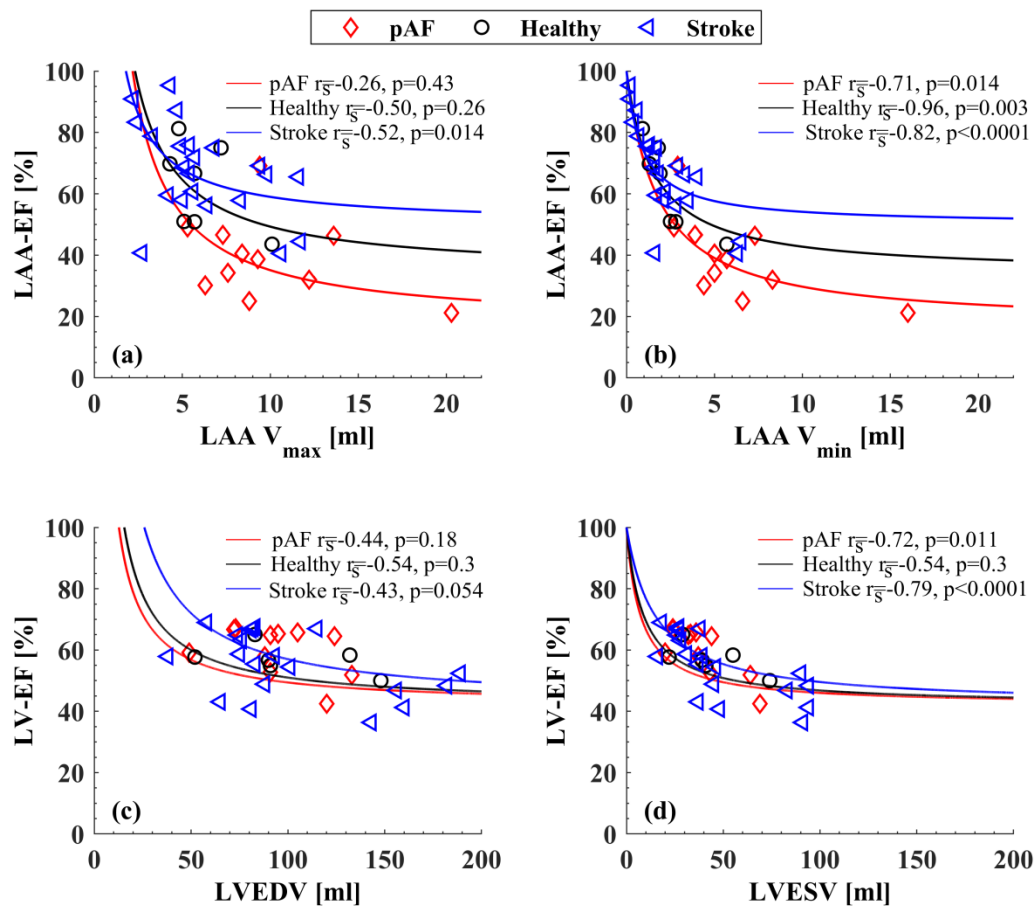


Abbildung 37: Dargestellt sind die Entleerungsfraktion des linken Vorhofohrs (LAA-EF) und des linken Ventrikels (LV-EF) in Abhängigkeit von (a) maximalen (V_{max}) oder (b) minimalen Volumina (V_{min}) des LAA bzw. (c) LVEDV oder (d) LVESV. Die durchgezogenen Linien entsprechen der analytischen Transformation der linearen Beziehungen zwischen minimalen und maximalen Volumina in Abbildung 36. Die Kontraktilität bzw. der Entleerungsanteil ist proportional zum Kehrwert des maximalen bzw. minimalen Volumens. Abkürzungen: pAF paroxysmales Vorhofflimmern, r_s - Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient

2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche

Ein Streudiagramm der LAA-Öffnungsfläche und der LAA-Volumina ist in Abbildung 38a dargestellt. Wir sahen eine lineare Beziehung zwischen beiden, jedoch wiesen die Daten eine Heteroskulptur auf und hatten eine unbekannte Varianz in beiden Variablen. Daher verwendeten wir die lineare Passing-Bablok⁸⁶-Regression zusammen mit dem Cusum-Test für die Linearität, wie im Abschnitt Statistik beschrieben. Die Linearität und damit die Konstanz der Steigung im linearen Modell konnte nicht zurückgewiesen werden, und die mittlere Steigung betrug $h=2,24$, 95%CI(1,9/2,69), $p < 0,0001$. Der mediane y-Abschnitt betrug $-0,52$, 95%CI(-1,22/0,17) ml und schloss den Null-Abschnitt in seine 95%-Konfidenzgrenzen ein. Unser Modell lehnte daher die Annahme nicht ab, dass das LAA-Volumen null ist, wobei die Öffnung der LAA-Öffnung für die Minimalgrenze null ist. So konnten wir die Surrogathöhe durch $h=LAA\text{-Volumen}/LAA\text{-Öffnungsfläche}$ berechnen. In Abbildung 38b zeigen wir die

Abhängigkeit von h von der LAA-Öffnungsfläche. Es war keine signifikante Korrelation ($r=0,13$, $p=0,3$) vorhanden, so dass wir weiterhin behaupten können, dass der Faktor h unabhängig von der LAA-Öffnungsfläche ist. Abbildung 38c stellt ein Histogramm von h dar, das eine nicht-normale Verteilung darstellt (Lilliefors-Test $p=0,034$).

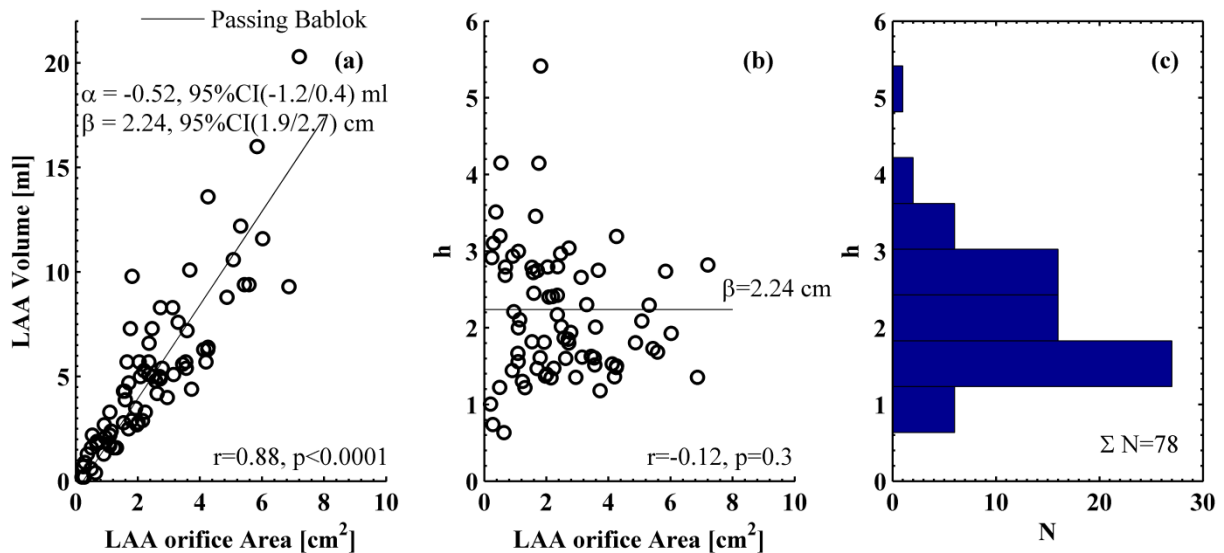


Abbildung 38: Darstellung für die Ableitung der konstanten LAA-Surrogathöhe h . $N=78$. (a) Lineare Beziehung zwischen dem LAA-Volumen und der LAA-Öffnungsfläche. $\alpha = 0$ ist im 95%-Konfidenzintervall von α enthalten. Daher kann die Surrogathöhe durch $h=LAA \text{ Volumen}/LAA\text{-Öffnungsfläche [cm]}$ berechnet werden. (b) Darstellung der Surrogat-LAA-Höhe h in Abhängigkeit von der LAA-Öffnungsfläche, die keine signifikante Abhängigkeit von der LAA-Öffnungsfläche aufweist. (c) Histogramm der Surrogathöhe h zur Darstellung der Nicht-Normalverteilung

2c. Timing der LAA-Kontraktion

Die Diagramme in Abbildung 39 zeigen die Dauer der Kontraktion (linke Seite), der Relaxation (Mitte) und der kombinierten Kontraktion und Relaxation (rechte Hand) des LAA. Die x-Achse zeigt die Herzfrequenz, während die y-Achse die Dauer der Kontraktion in Einheiten von 1/min anzeigt. Die mediane Kontraktionsdauer des LAA betrug 104 IQR(98/113) Millisekunden, die mediane Relaxationszeit 132 IQR(104/155) Millisekunden, und die Gesamtdauer für Kontraktion und Relaxation betrug 235 IQR(204/264) Millisekunden. Keine der vorgestellten Dauern zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Herzfrequenz.

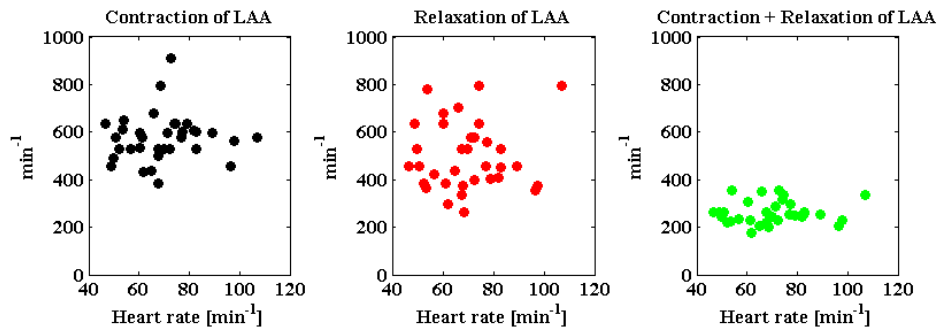


Abbildung 39: Dauer der Kontraktion des linken Vorhofs vs. Herzfrequenz. Die Zeitskalen werden als Frequenzen in Einheiten von min^{-1} dargestellt. $N=34$, keine signifikanten p -Werte für eine angenommene lineare Abhängigkeit zwischen Herzfrequenz und Dauer der Kontraktion oder Entspannung.

Die pQ-Intervalle in Abhängigkeit von der Herzfrequenz sind in Abbildung 40 auf der linken Seite dargestellt und ihre Dauer reichte von 0,1 bis 0,2 Sekunden. Eine signifikante positive Korrelation bestand in Bezug auf die RR-Intervalle, die umgekehrt proportional zur Herzfrequenz waren. Die Zeit vom Beginn der p-Welle bis zum Beginn der mechanischen Kontraktion des LAA war ebenfalls signifikant positiv mit den RR-Intervallen korreliert. Es gab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Differenz der pQ-Zeit und der Zeit zwischen p und dem Beginn der LAA-Kontraktion und der Herzfrequenz.

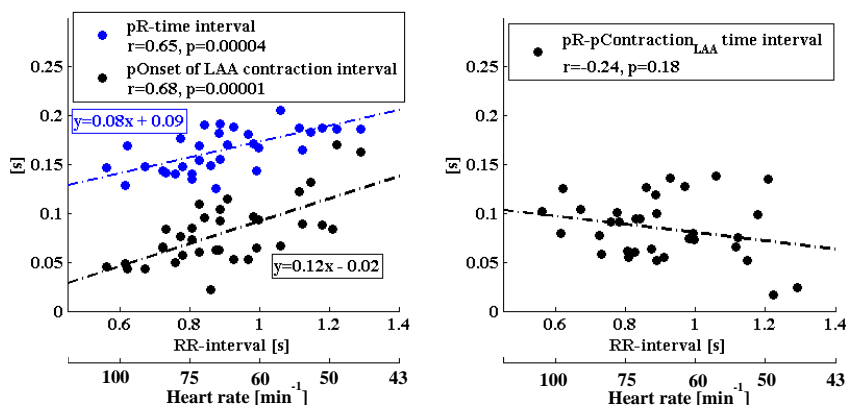


Abbildung 40: Linke Seite: Streudiagramm der pQ-Intervalle und p-Einsatz der LAA-Kontraktionsintervalle vs. RR-Intervalle (Herzfrequenz). Rechte Seite: Streuung der p-Intervalle: Abhängigkeit der Differenz zwischen pQ-Zeit und p-Einsatz der LAA-Kontraktionszeiten vs. RR-Intervalle (Herzfrequenz). $N=34$, signifikante positive Korrelationen zwischen pQ- und pLAA-Kontraktion zu RR-Intervallen. Nicht-signifikante Korrelation zwischen RR-Intervallen und Differenz zwischen beiden Zeitintervallen.

Um die relative Zeitspanne bis zur Kontraktion des LAA nach dem Einsetzen von p in Bezug auf die pQ-Zeit zu analysieren, ist das Verhältnis von beiden in Abhängigkeit von der Herzfrequenz in Abbildung 41 dargestellt. Eine signifikante positive Korrelation des Kontraktionszeitverhältnisses konnte mit zunehmenden RR-Intervallen festgestellt werden.

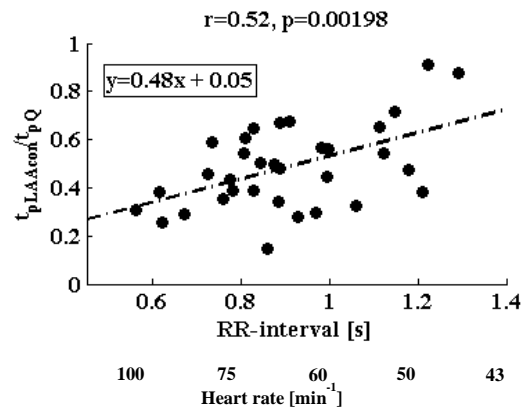


Abbildung 41: Verhältnis der Zeit zwischen dem Zeitpunkt des Beginns der LAA-Kontraktion und der pQ-Zeit. $N=34$
 In Abbildung 42 ist die Abhängigkeit der Dopplergeschwindigkeit von den RR-Intervallen dargestellt. Es wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen beiden gefunden.

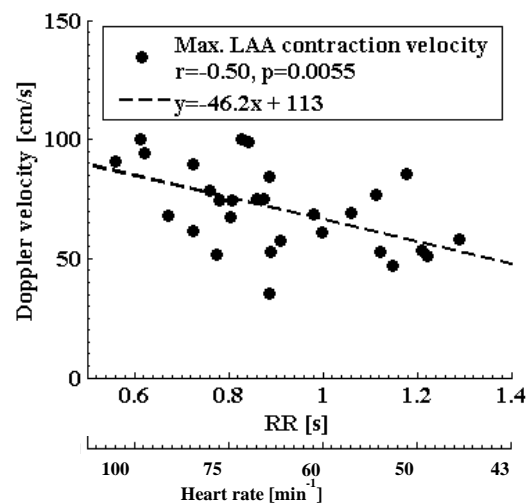


Abbildung 42: Abhängigkeit der Dopplergeschwindigkeit von RR-Intervallen (Herzfrequenz), $N=34$.

3a. 2D-Vektor-Strömungsmessungen

Zunächst wird ein Vergleich der Echo-PIV mit pw-Doppler vorgestellt, um eine Kreuzvalidierung zwischen beiden Methoden zu ermöglichen. Dann werden gemittelte Flussfelder des LAA und LA über die Booster-Pumpe, das Reservoir und die Conduit-Phase zur Demonstration der Flussfelder in den Hauptphasen des Herzzyklus gezeigt. Schließlich wurden die Partikelpfadlinien hinsichtlich des Auswaschens des LAA in der Diastase sowie deren Zeit-Schubspannungs- und Zeit-Weg-Verläufe ausgewertet.

Vergleich mit pw-Doppler

Ein exemplarischer Vergleich zwischen der pw-Doppler-Messung und den entsprechenden Echo-PIV-Geschwindigkeitsvektorfeldern ist in Abbildung 43 dargestellt. Die obere Reihe der Abbildung enthält die B-Mode-Bilder und die entsprechenden Abtastorte der Geschwindigkeiten für Echo-PIV (links) und den pw-Doppler (rechts). Die untere Reihe zeigt die Zeit-Geschwindigkeitsspektren zusammen mit der Geschwindigkeitseinhüllenden, die aus den pw-Doppler-Geschwindigkeiten abgeleitet wurde. Auf der linken Seite der unteren Reihe ist die Geschwindigkeitsverteilung im Abtastbereich (in der oberen Bildreihe als weißer Kasten markiert) als weiße Punkte (y-Achse) für jeden Zeitschritt (x-Achse) aufgetragen. Diese Darstellung entspricht der grafischen Standarddarstellung der pw-Doppler-Messung, wie auf der rechten Seite in der unteren Reihe zu sehen.

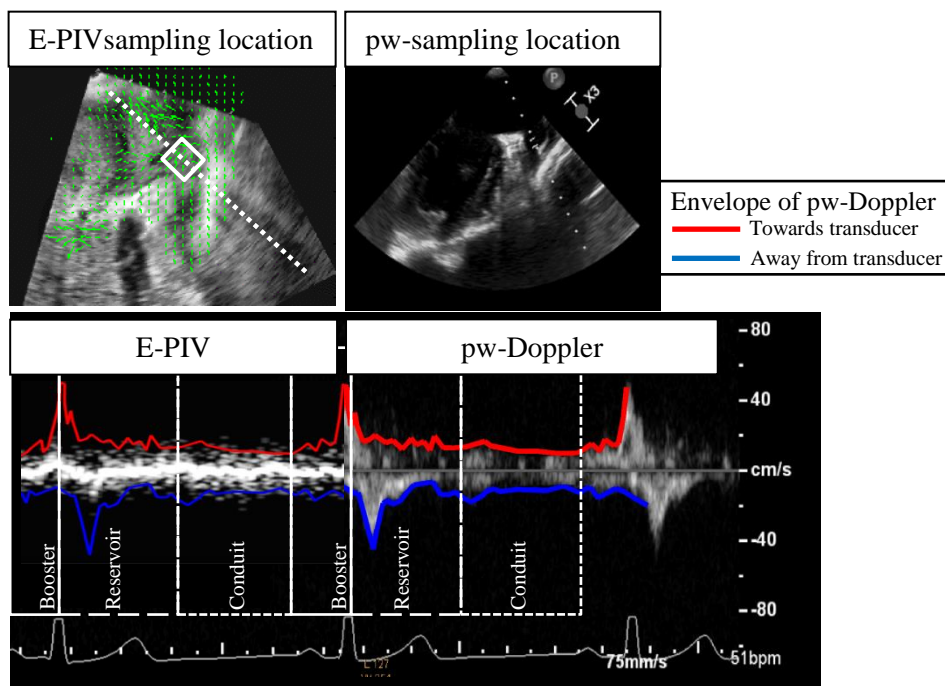


Abbildung 43: Exemplarischer Vergleich von Dopplerspuren gepulster Wellen und entsprechenden Geschwindigkeiten aus 2D E-PIV. Obere Reihe: B-Mode-Bilder mit Ort der Probenahme. Untere Reihe: Dopplerspuren und simulierte Dopplerspuren zusammen mit dem EKG-Signal und den dargestellten Phasen des LA.

Gemittelte Geschwindigkeitsfelder und LA-Strömungsmorphologie

Die LA-Strömungsmorphologie ist in Abbildung 44 als zeitlich gemittelte Vektor-Geschwindigkeitsfeldbilder über die Boosterpumpe, das Reservoir und die Leitungsphase dargestellt. Die Phase der Druckerhöhungspumpe ist die kürzeste Phase, und ihre Dauer betrug zwischen 6 und 10 Bildern, was 110-180 ms entspricht. Die Reservoir-Phase dauerte

zwischen 20 und 30 Bildern oder 360-540 ms und die Conduit-Phase zwischen 10 und 15 Bildern oder 180-270 ms.

Die Vektoren wurden auf die Geschwindigkeitsgröße skaliert und das Strömungsfeld wurde mit linienintegralen Faltungsbildern visualisiert. Die Geschwindigkeitsgrößen wurden als Farbkonturen hinzugefügt. In der Booster-Pump-Phase kontrahierte das LAA und warf seinen Inhalt in Richtung LA und Mitralklappe aus. Dies ist in Abbildung 44a zu sehen. In diesem Beispiel gab es jedoch nur einen minimalen Fluss von der LA zur Mitralklappe. Dies ist ein gutes Beispiel für die Unfähigkeit der Echo-PIV-Methode, die richtigen Geschwindigkeiten zu rekonstruieren, wenn die maximalen Geschwindigkeiten für die Rekonstruktion überschritten wurden. In Teil (b) dieser Abbildung ist die Reservoirphase dargestellt. Der Fluss kam von der lateralen rechten Seite des Patienten und bog dann zur Mitralklappe und dann zur LAA und zur linken oberen Lungenvene ab. Dies war eine typische Darstellung des LA-Wirbels, der gegen den Uhrzeigersinn rotierte. Schließlich, in der Conduit-Phase, leitete der LA den Fluss zur Mitralklappe und drainierte das LAA, indem er Blut in Richtung der linken Herzkammer zog. Die gemittelten Flussbilder aller LAA sind in Abbildung 45 bis Abbildung 54 zu finden.

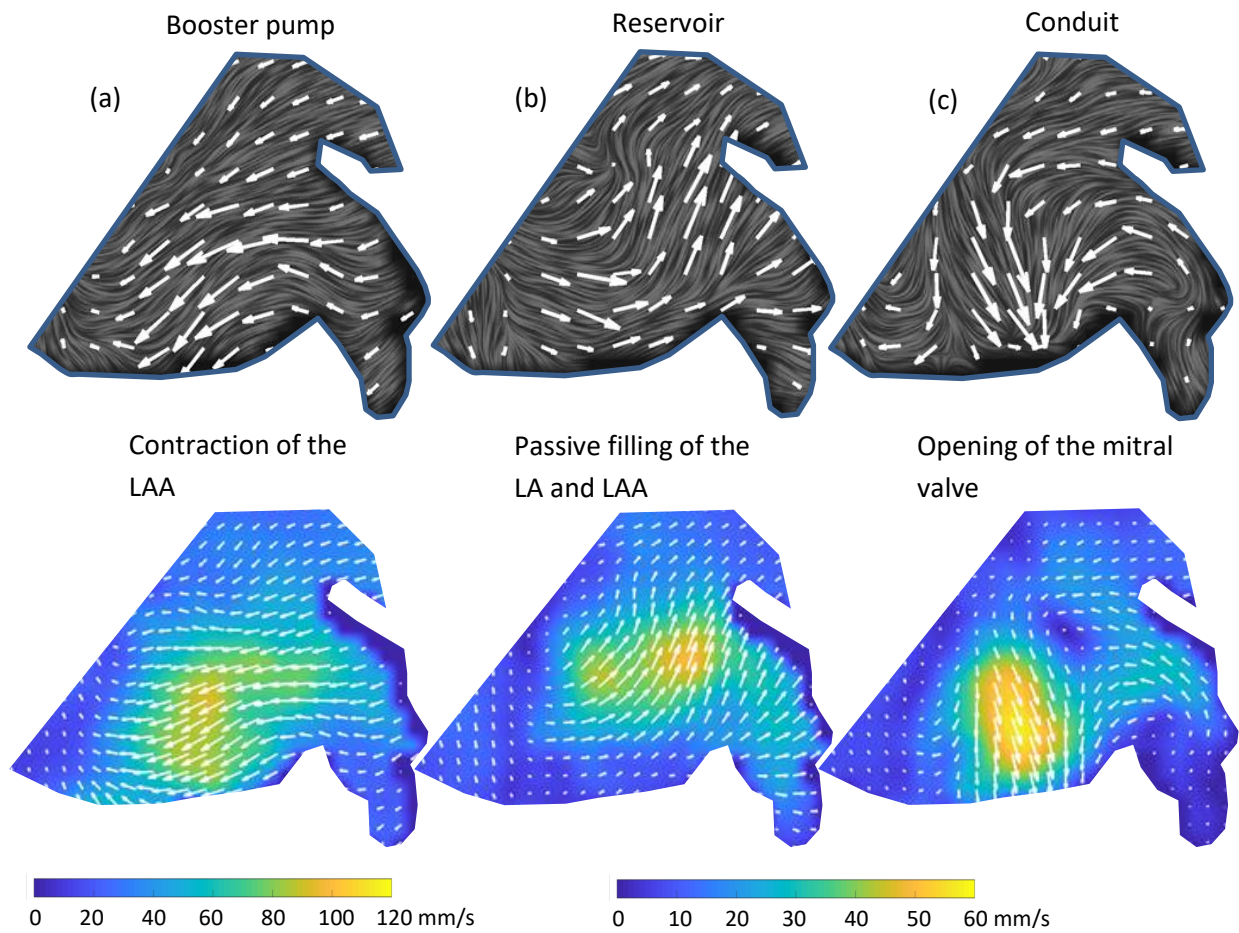


Abbildung 44: Beispielhafte 2D-Strömungsmorphologie für Boosterpump, Reservoir und Conduitphase des LAA. 2D-Vektorfelder wurden über jede Phase zeitlich gemittelt (Patient 21) . Obere Reihe: Vektorfelder mit Visualisierung durch line-integral convolution (LIC). Untere Reihe: Gleiche Vektorfelder mit Geschwindigkeitsbeträgen als Konturen.

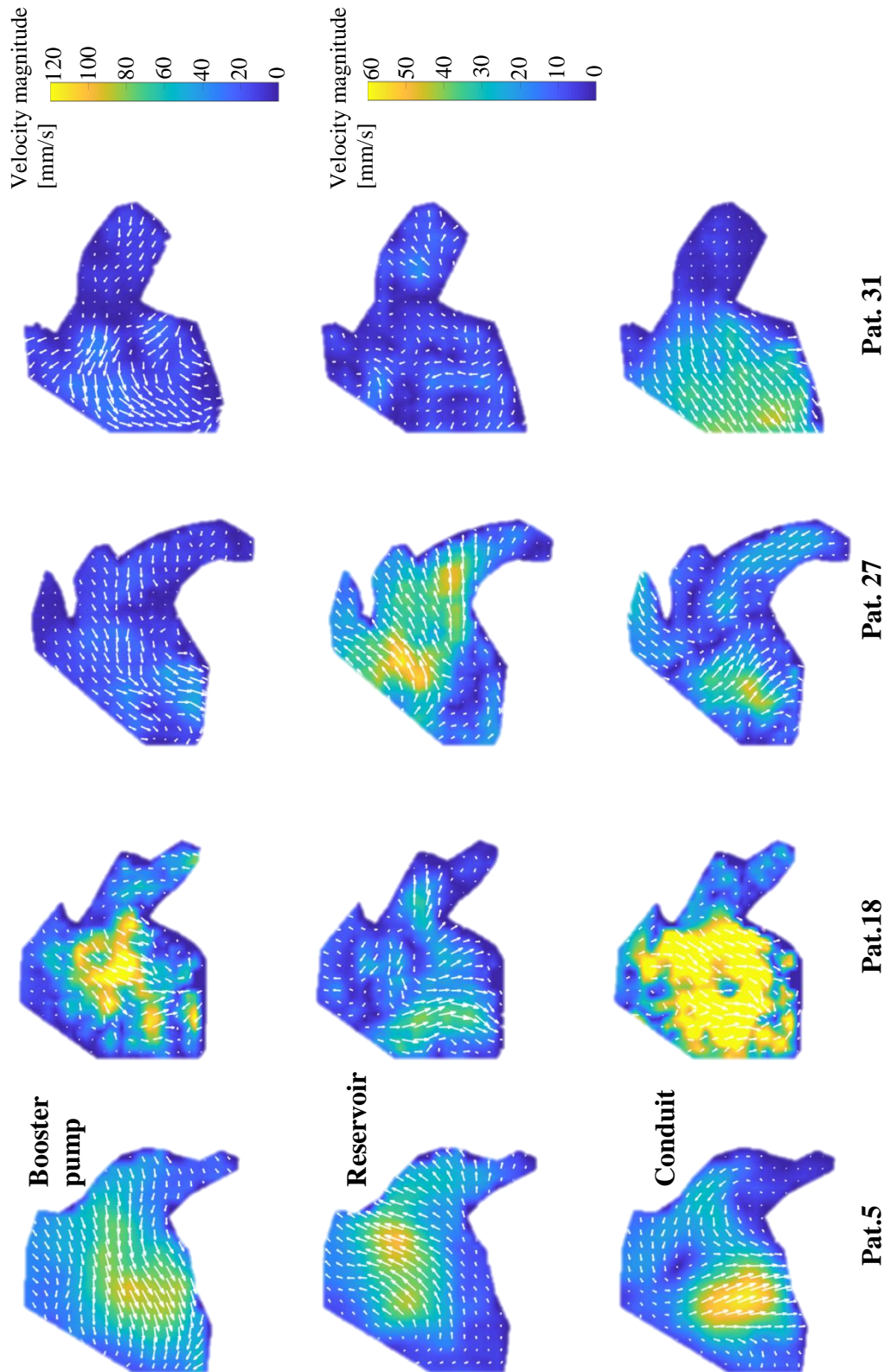


Abbildung 45: pAF Kohorte, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, and conduit Phase.

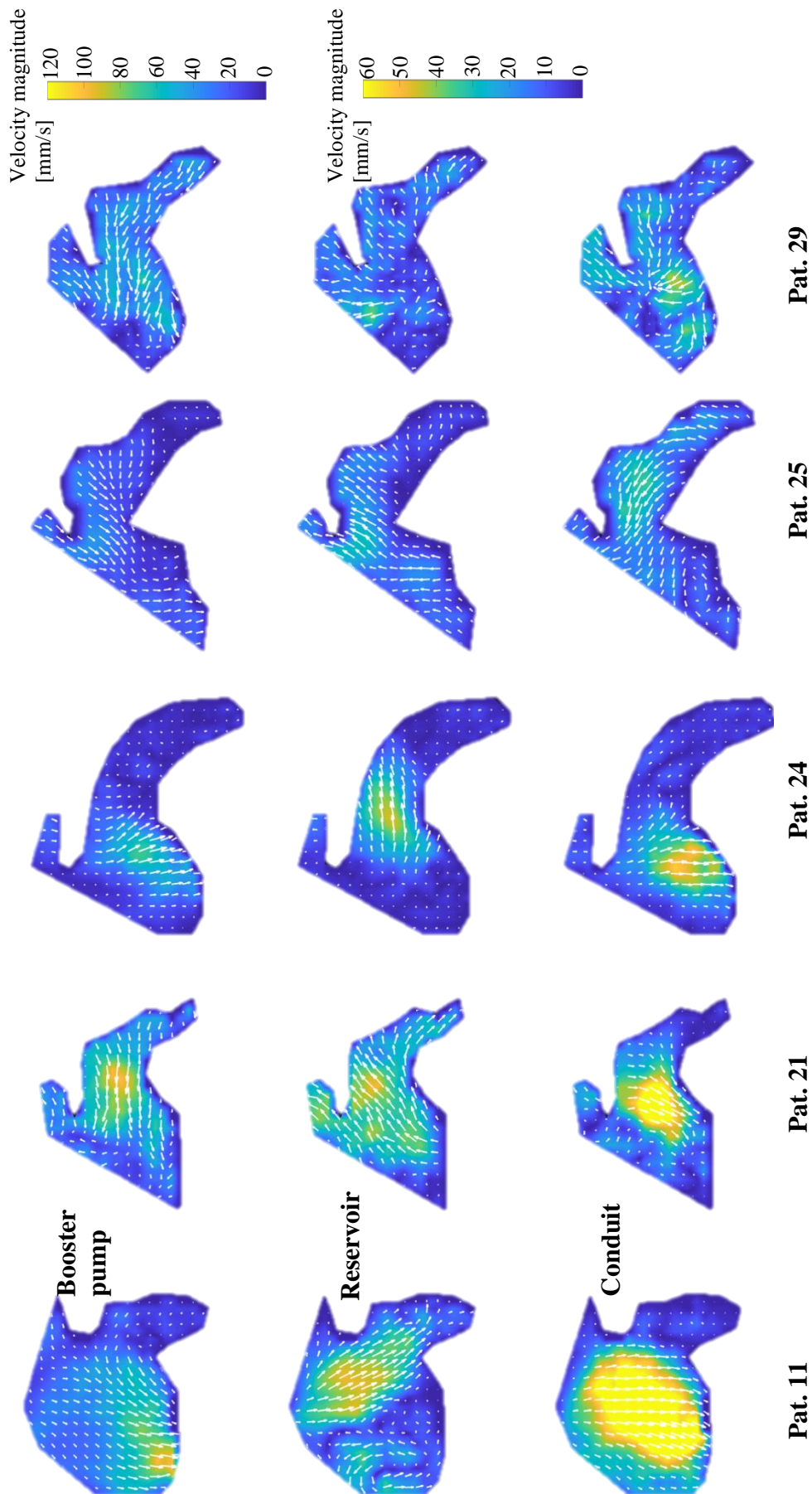


Abbildung 46: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 1, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, and conduit Phase.

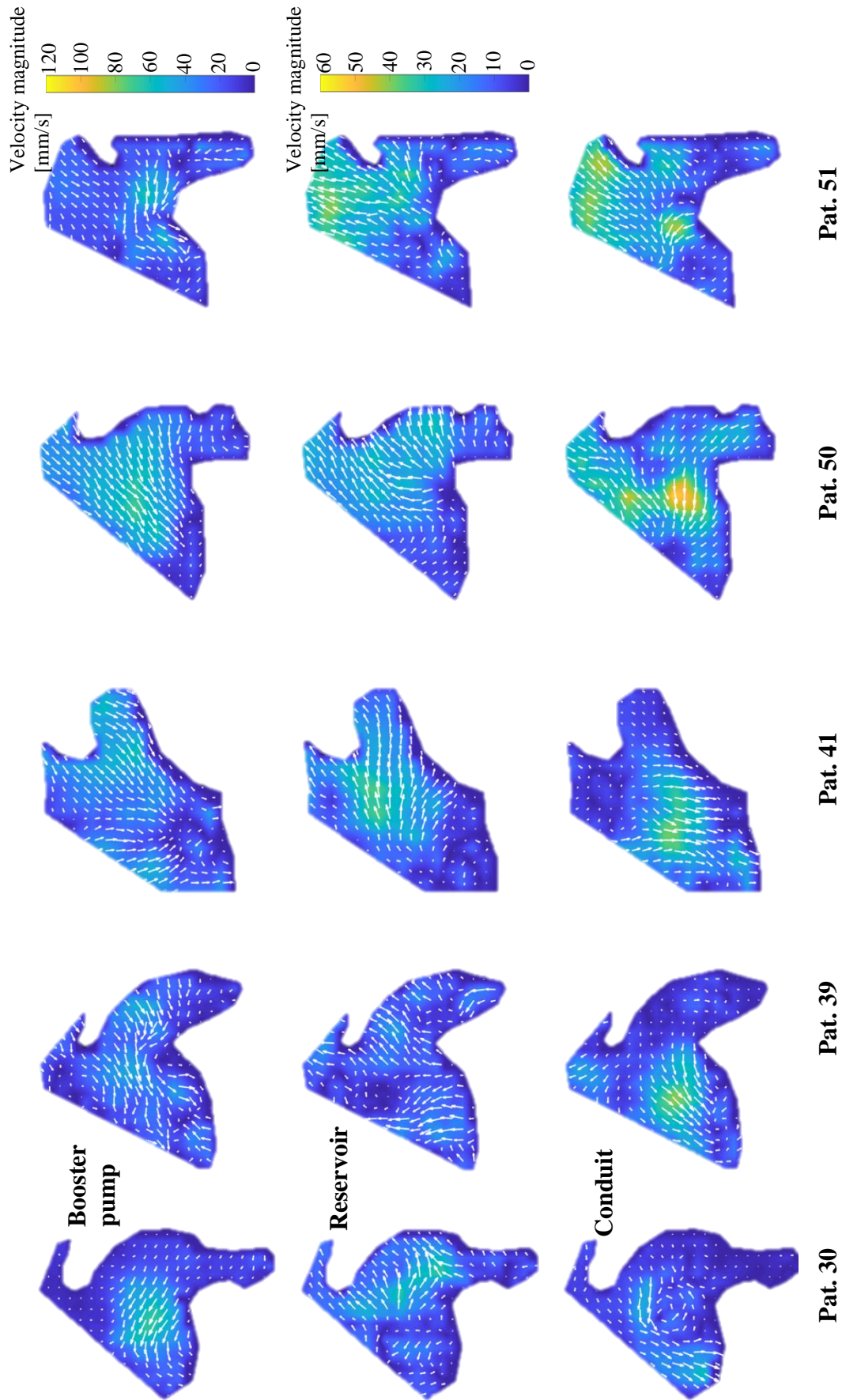


Abbildung 47: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 2, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, and conduit Phase.

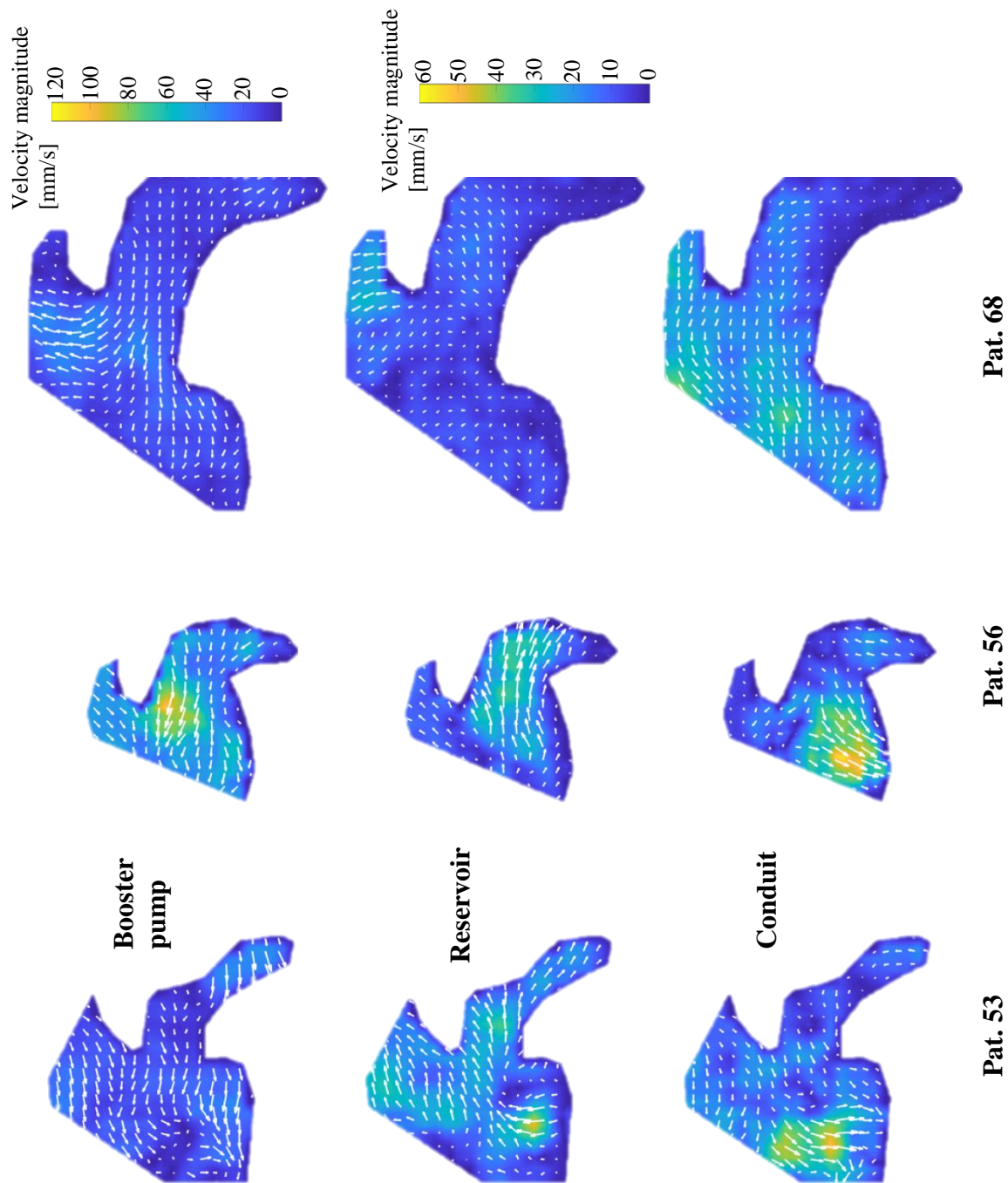


Abbildung 48: Kryptogene Schlaganfallgruppe, part 3, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, and conduit Phase.

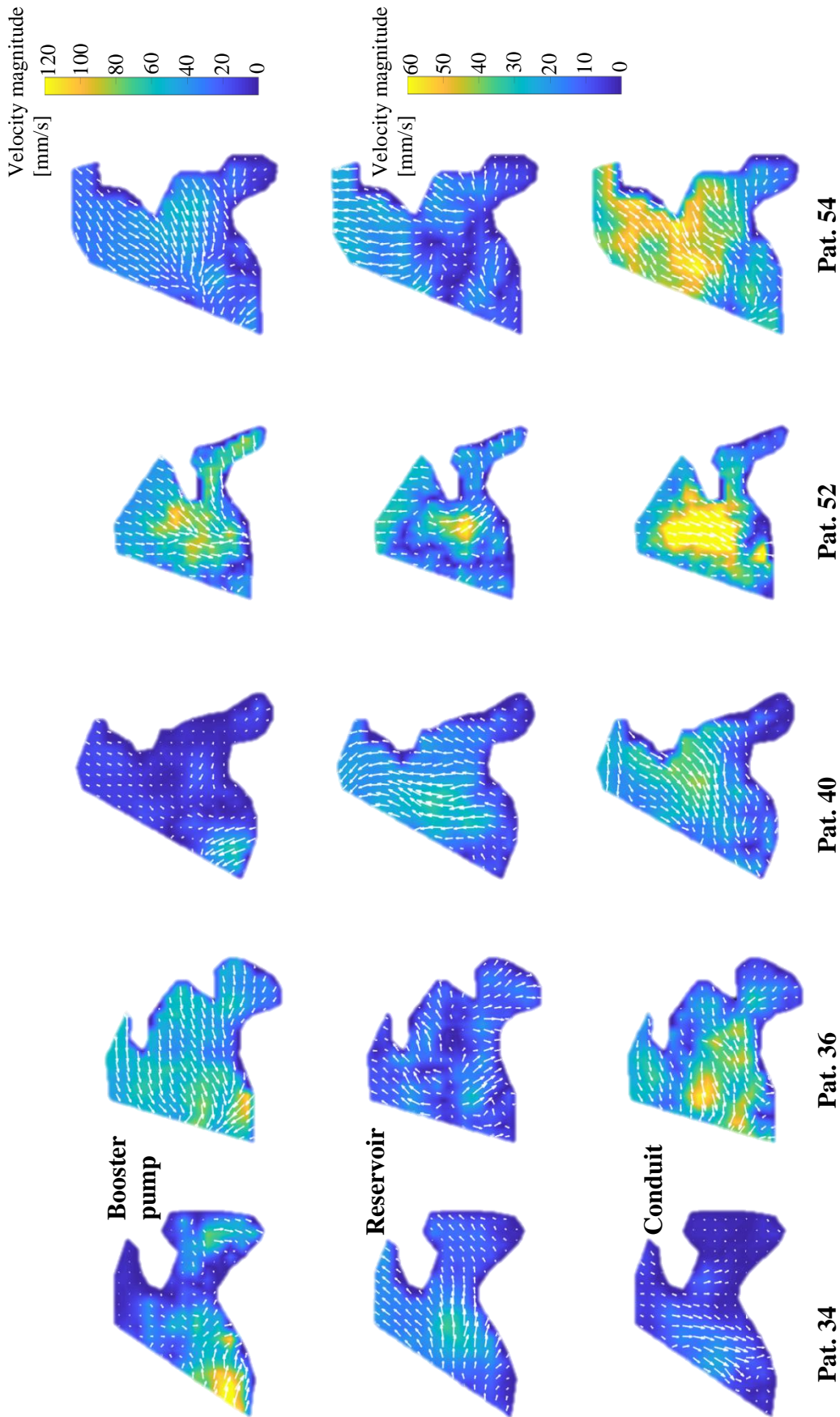


Abbildung 49: Gesunde Kontrollgruppe, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, und conduit Phase.

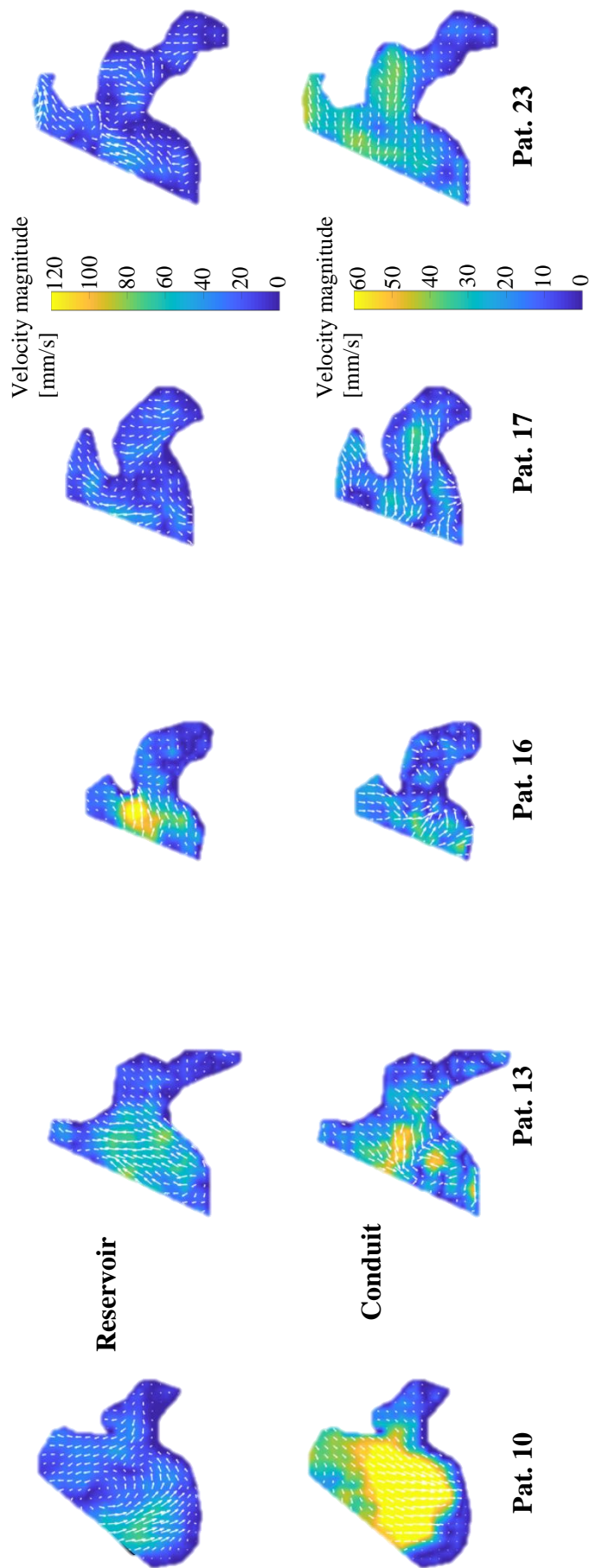


Abbildung 50: AF-Kohorte, Geschwindigkeitsvektoren und Geschwindigkeitsmagnituden in der booster pump, reservoir, und conduit Phase.

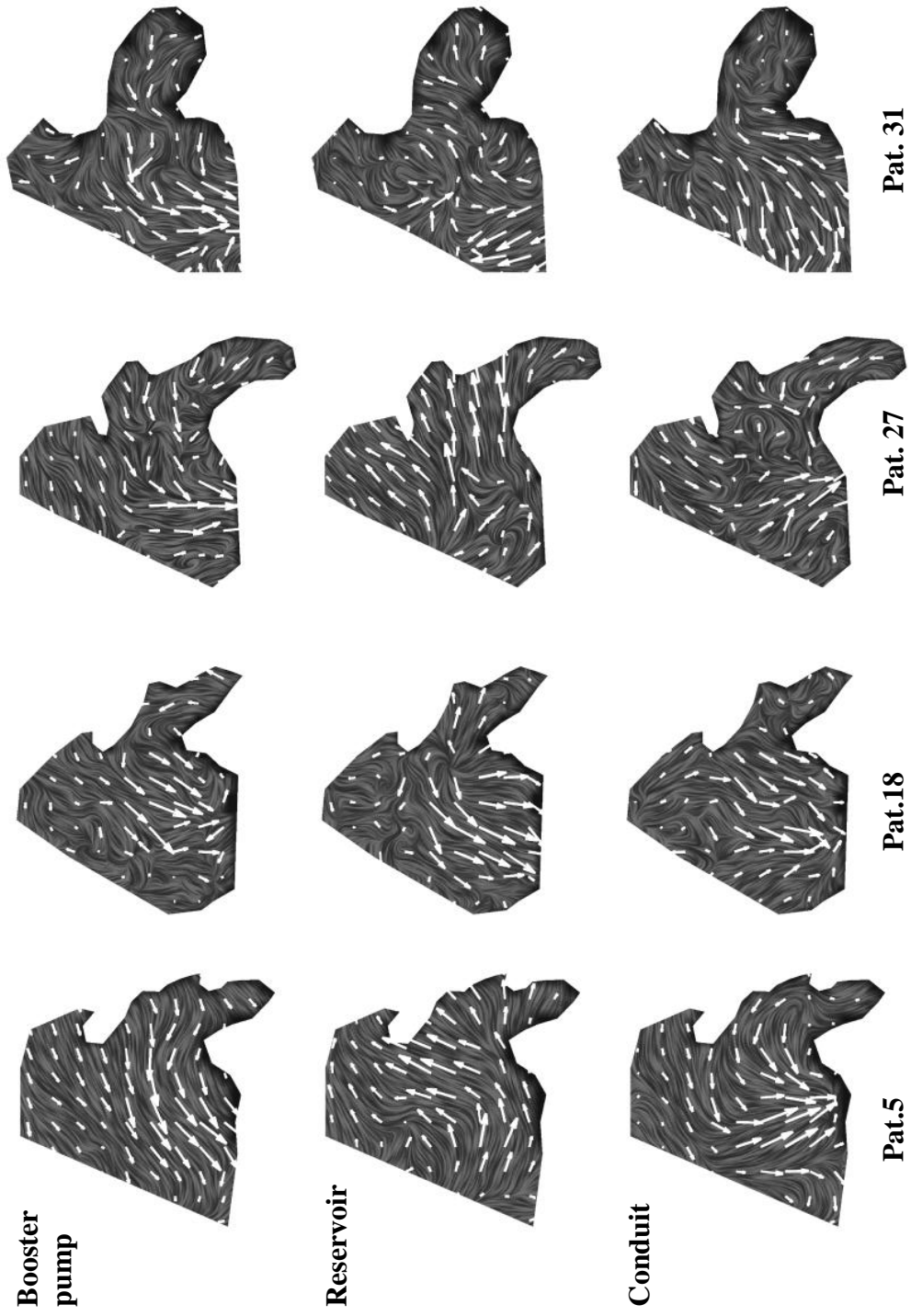


Abbildung 51: LIC Visualisierung pAF.

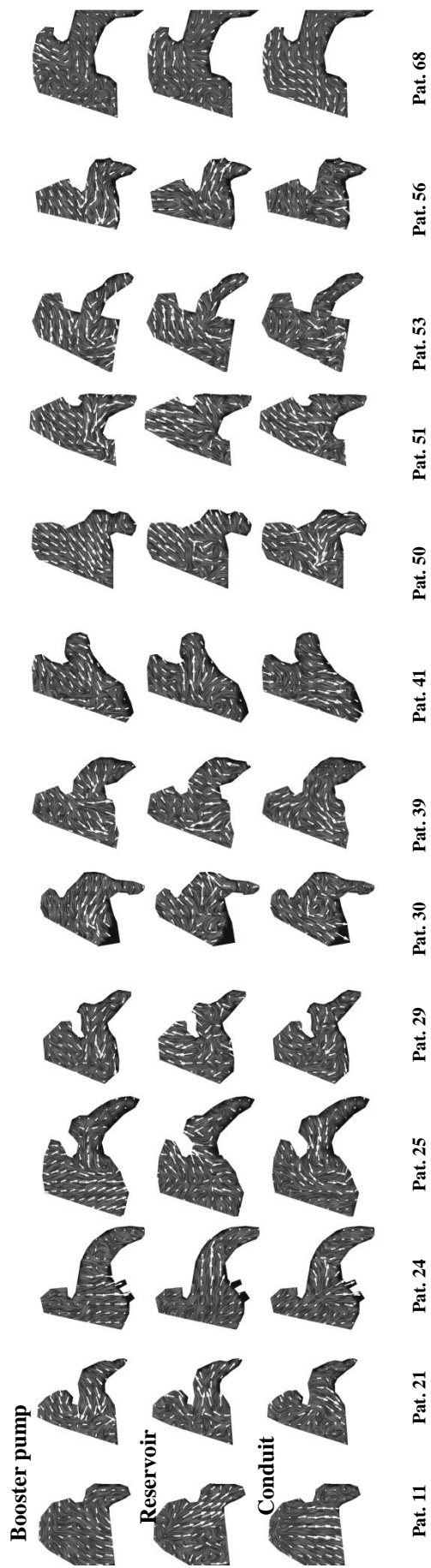


Abbildung 52: LIC Visualisierung kryptogene Schlaganfallkohorte

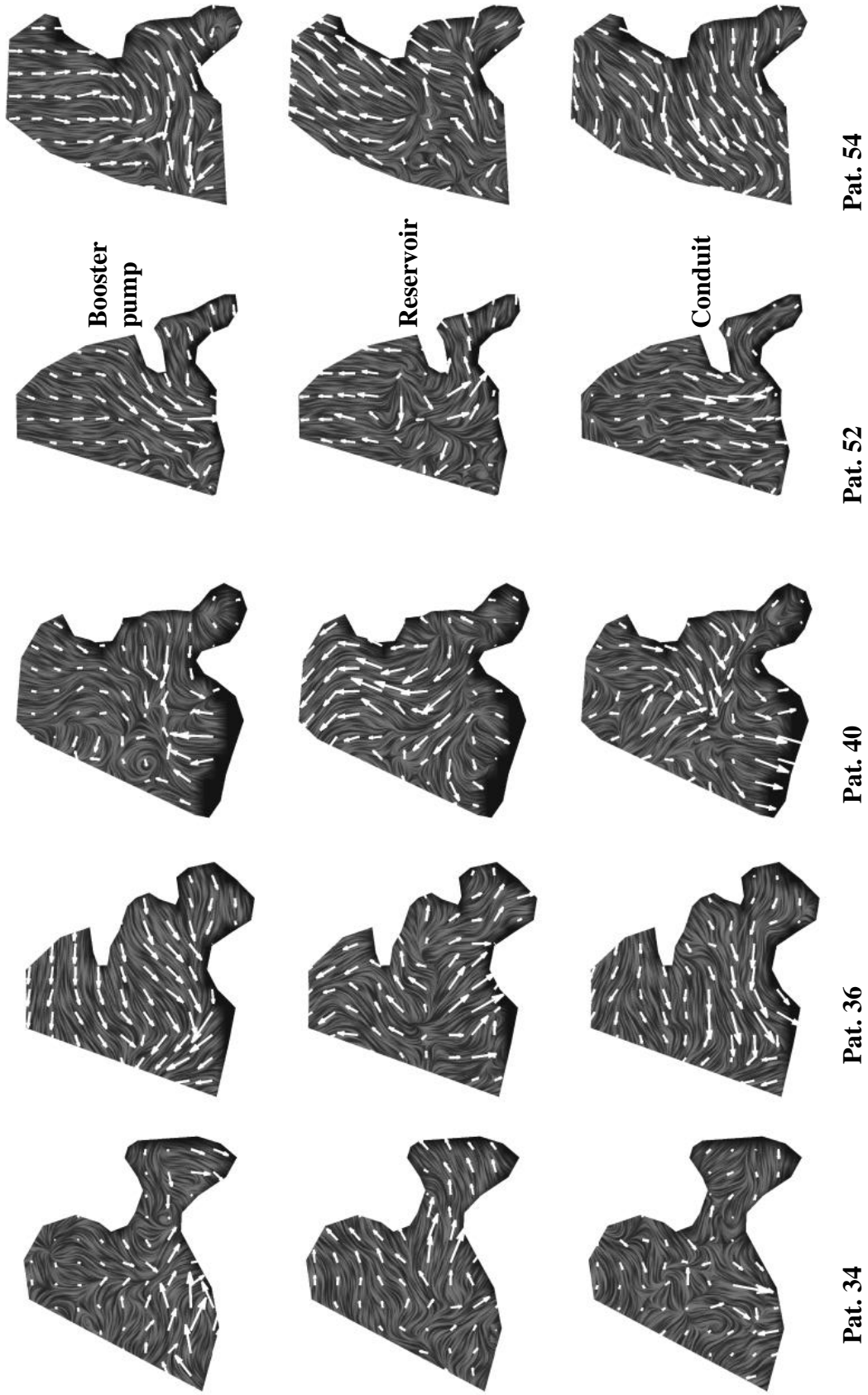


Abbildung 53: LIC Visualisierung Gesunde Kontrollkohorte.

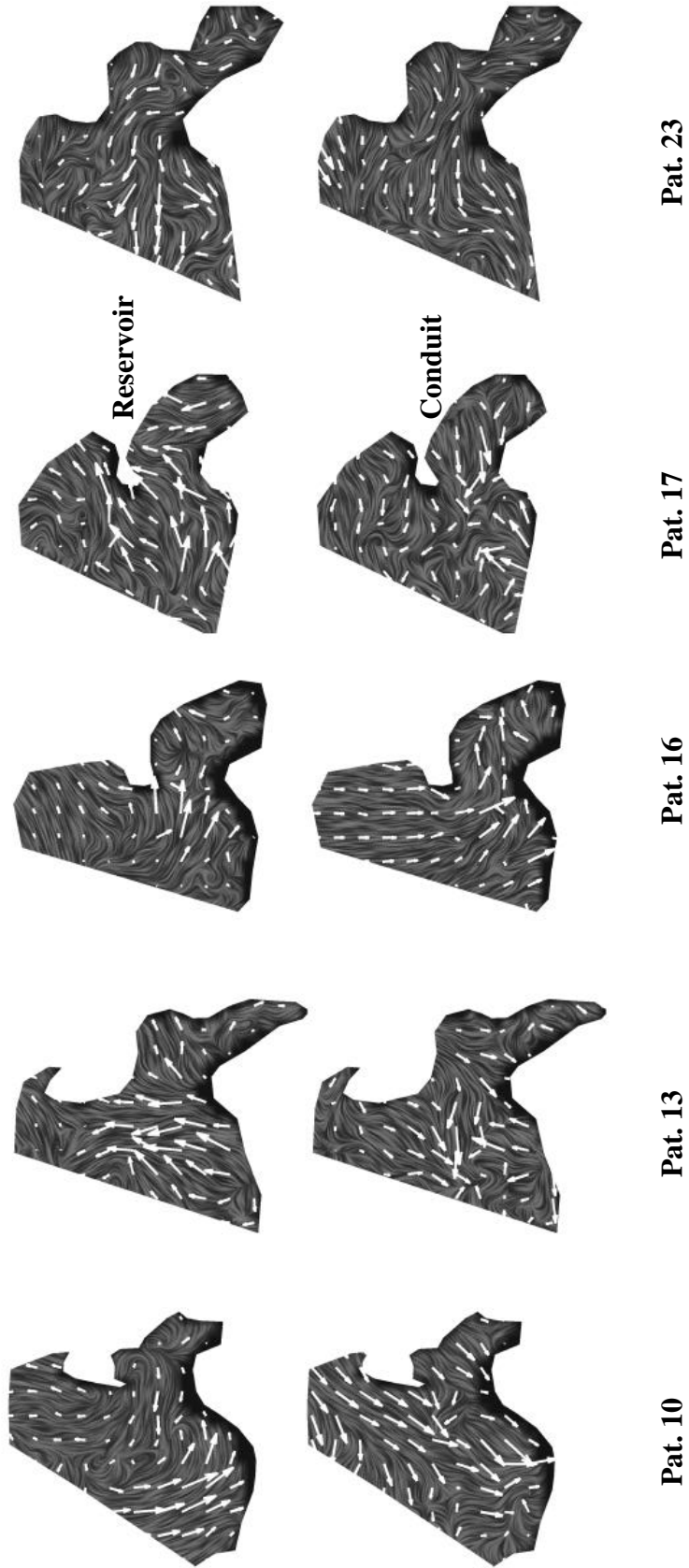


Abbildung 54: LIC Visualisierung AF-Kohorte.
78

Eine Zusammenfassung des Vorhandenseins des gegenläufigen LA-Wirbels und der "Drainage" des LAA in der Conduit-Phase ist in Tabelle 25 für alle vier Untergruppen zusammengefasst. Das Vorhandensein des Wirbels und einer gerichteten Drainage wurde manuell in den LIC-Visualisierungen aus Abbildung 51 bis Abbildung 54 extrahiert.

Tabelle 25: Vorhandensein kohärenter Strukturen

	LA vortex	Gerichtete Strömung vom LAA in Richtung Mitralklappe (Conduit phase)
pAF	2/4	4/4
AF	4/5	4/5
Stroke	11/13	12/13
Healthy	5/5	4/5

LAA Wash-Out/Auswaschung

Die zweidimensionale Bewegung der Blutzellen während der Diastase ist in Abbildung 55 dargestellt, um die relative Blutmenge zu bewerten, die das LAA zwischen dem Ende der LAA-Relaxation und dem Beginn der nächsten LAA-Kontraktion verlassen hat. Nur jedes 8. Partikel ist in dieser Abbildung als Pfadlinie dargestellt. Jede Pfadlinie wurde auf der Grundlage des Zeitindexes eingefärbt. Blau entspricht dem Beginn nach der LAA-Relaxation und rot der Endzeit direkt vor der LAA-Kontraktion.

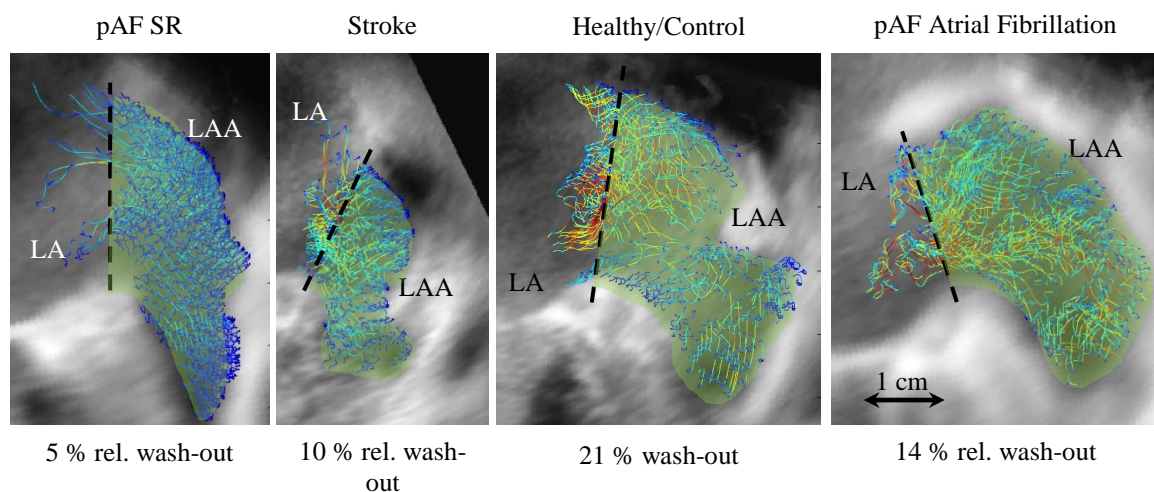


Abbildung 55: Exemplarische Partikelpuren in der Diastase des LAA für die pAF-, Stroke-, Kontroll- und pAF AF-Gruppe mit repräsentativer relativer LAA-Auswaschung. Die Relaxation des LAA nach der Booster-Pump-Phase ist nicht eingeschlossen..

Die Auswaschung wurde dann durch Zählen der relativen Menge an Seedingpartikeln berechnet, die das LAA bis zum Ende der LAA-Diastase verlassen haben. Jedes LAA mit Pfadlinien in Abbildung 55 stammte aus einer der Gruppen und wurde so ausgewählt, dass es nahe an der entsprechenden medianen Auswaschungsfraction seiner Gruppe lag. Die

Auswaschungsfraktionen für alle Gruppen und alle LAA sind in Abbildung 56a dargestellt. Jede Auswaschungsfraktion für jede LAA wurde durch Berechnung des arithmetischen Mittels der Auswaschungsfraktionen aus allen aufgezeichneten Herzschlägen (bis zu fünf) ermittelt.

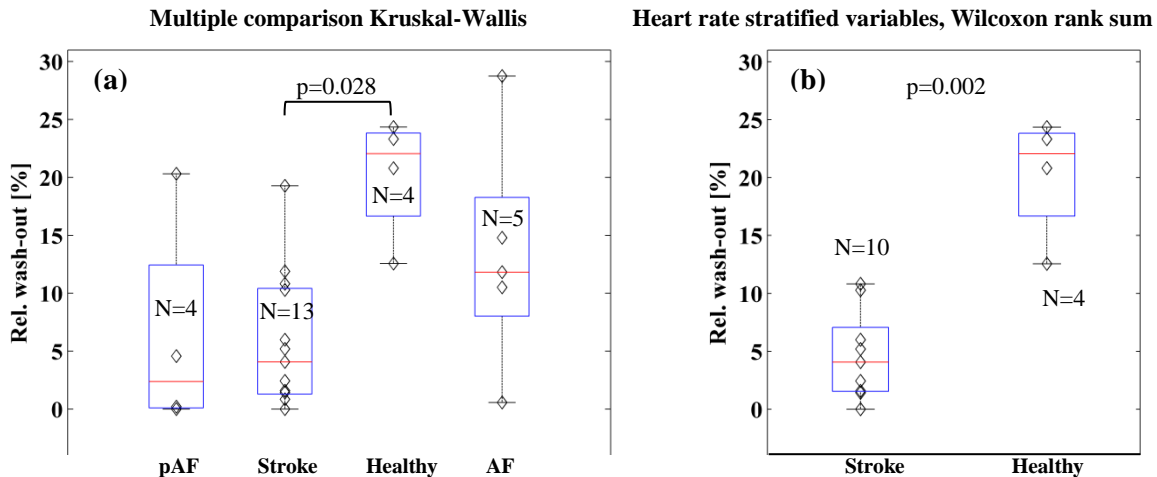


Abbildung 56: Vergleich der LAA-Auswaschung während der Diastase für alle vier Studiengruppen. Ergebnisse für den Kruskal-Wallis-Test: Chi-Quadrat 9,5, p-Wert 0,0234. mittlere Ränge pAF 9,75, Neuro 10,6 , Kontrolle 22,75, AF 16,6.

Die medianen Auswaschungsfraktionen der pAF- und kryptogenen Schlaganfallgruppe lagen unter 5 %, während die gesunde Referenzgruppe signifikant größere mediane Auswaschungsfraktionen (23 %) als die kryptogene Schlaganfallgruppe ($p=0,028$) aufwies. Die AF-Gruppe ist hinsichtlich der Auswaschung weit gestreut (zwischen 0 % und 30 %) und wies keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen auf.

Um einen möglichen Bias der LAA-Auswaschung bezüglich Herzfrequenzen oder LAA-Volumen zu untersuchen, wurden die Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen Auswaschung und maximalem LAA-Volumen sowie der Herzfrequenz berechnet (Abbildung 57). Für das maximale LAA-Volumen ($p=0,34$) konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden, jedoch wurde eine signifikante Korrelation ($\rho=0,45$, $p=0,04$) für die Herzfrequenz gefunden.

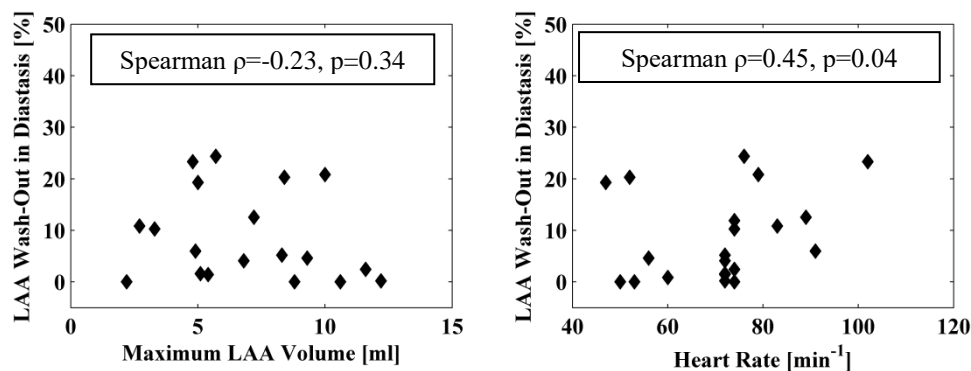


Abbildung 57: Abhängigkeiten zwischen LAA-Volumen, Herzfrequenz und relativer Auswaschung.

Um die signifikanten medianen Unterschiede zwischen dem Schlaganfall (N=4) und der gesunden Kontrollgruppe (N=13) weiter zu testen, wurden daher die Datenpunkte mit den drei niedrigsten Herzfrequenzen aus der kryptogenen Schlaganfallgruppe entfernt. Die neue mediane Herzfrequenz für die Schlaganfallgruppe betrug dann 74 /min (N=10) und 78 /min (N=4) für die gesunde Kontrollgruppe. Das Ergebnis ist in Abbildung 56b dargestellt und führte zu einem immer noch signifikanten Unterschied der Mediane mit einem noch niedrigeren p-Wert von 0,002 bei unveränderten medianen Auswaschungsfraktionen.

Kumulative Scherspannung einzelner Seeding-Partikel

Durch die Kenntnis der Wege der Seedingpartikel im LAA kann die individuelle Geschichte der Scherbeanspruchung, die auf die Partikel bzw. Blutzellen einwirkte, berechnet werden. Eine Möglichkeit zur Quantifizierung des zeitlichen Verlaufs der Scherspannung ist die kumulative Scherspannung, die in Abbildung 58 dargestellt ist. Die obere Reihe zeigt die Histogrammumrisse der kumulativen Scherspannung (CSS) aller vier Kohorten mit einer Bin-Größe von 0,04 dyn s/cm². Jedes Histogramm besteht aus allen LAA-Partikelspuren in LAA-Diastase der entsprechenden Kohorte. In der unteren Zeile sind die entsprechenden kumulativen Dichtefunktionen dargestellt. Auf der linken Seite wurden alle Seedingpartikel eingeschlossen, während auf der rechten Seite die Partikel, die das LAA verlassen haben, entfernt wurden.

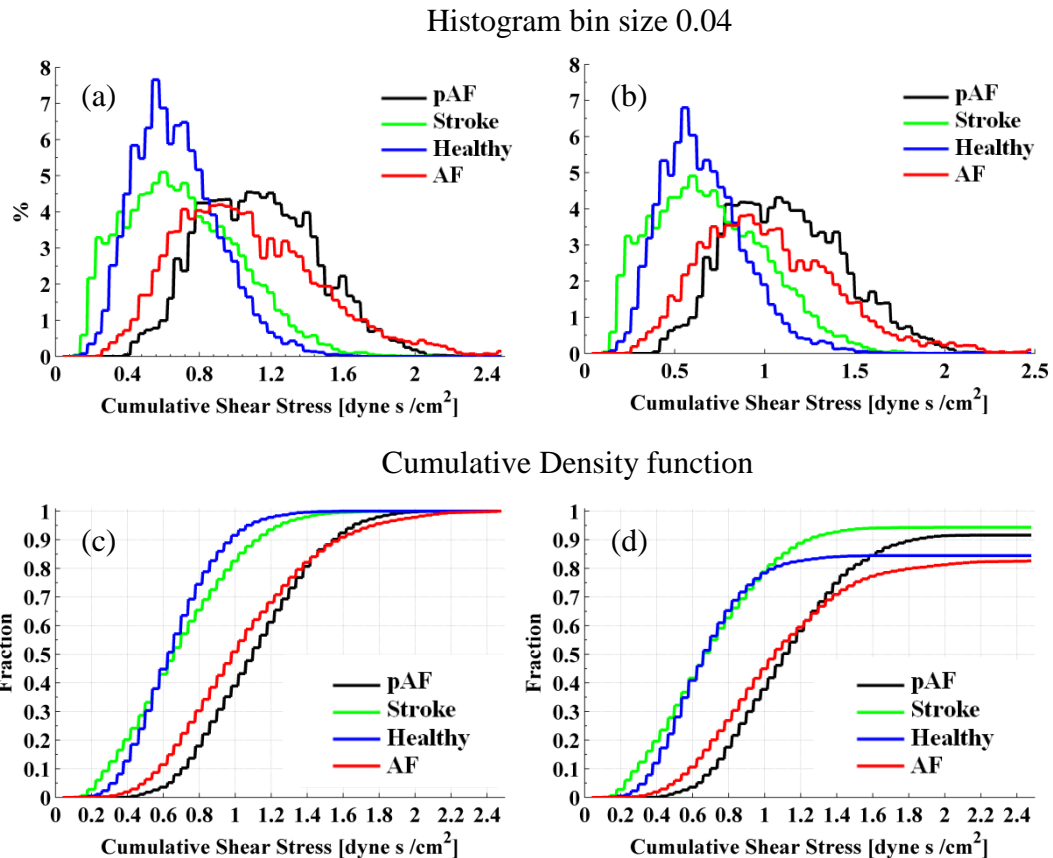


Abbildung 58: Vergleich der relativen kumulativen Scherspannungshäufigkeiten ((a), (b)) und der kumulativen Dichtefunktionen ((c), (d)) in Abhängigkeit von den Kohorten. Die Histogramm-Bin-Größe beträgt $0,04 \text{ dyn s/cm}^2$. (a) und (c) entsprechen allen Partikeln, die sich zu Beginn der Diastase im LAA befanden, während (b) und (d) nur denjenigen Partikeln entsprechen, die sich am Ende der Diastase noch im LAA befanden. Scherbeanspruchungs-Zeit-Kurven gesamt

Die entsprechenden Medianwerte und Interquartile sind in Tabelle 27 zusammengefasst. Der einzige signifikante Unterschied konnte zwischen der pAF und der gesunden Kohorte gefunden werden ($1,2 \text{ Dyne s/cm}^2$ vs. $0,63 \text{ Dyne s/cm}^2$, $p < 0,01$).

Die pAF- und die AF-Gruppe haben eine Verteilung mit häufigeren Werten in Richtung der größeren CSS bis zu $2,4 \text{ dyn s/cm}^2$ und weisen einen Median CSS von $\sim 1 \text{ dyn s/cm}^2$ auf, während die Kohorte Schlaganfall und Gesunde um einen CSS von $0,6 \text{ dyn s/cm}^2$ zentriert ist, wobei der CSS $1,6 \text{ dyn s/cm}^2$ nicht überschreitet. Die relative Menge der Seeding-Partikel, die höhere CSS aufwiesen, ist in der Schlaganfall-Gruppe größer. Die Betrachtung nur der Partikel, die das LAA nicht in Diastase verlassen haben, verändert die Statistik nicht signifikant.

Wie in Abbildung 57 dargestellt, gibt es eine Korrelation zwischen Herzfrequenz und Auswaschung, daher wurden die CSS-Histogramme des Schlaganfalls und der gesunden Kohorte auch hinsichtlich der Herzfrequenzen so weit wie möglich stratifiziert. Die Verteilung der Herzfrequenzen für beide Gruppen ist in der oberen Grafik von Abbildung 59

dargestellt. Die drei niedrigsten Herzfrequenzen der Schlaganfall-Gruppe, die zwischen 47/min und 60/min lagen, wurden aus den Histogrammen entfernt, ebenso wie der Datenpunkt mit der höchsten Herzfrequenz (105/min) der gesunden Kohorte (in der Abbildung als "stratifiziert" bezeichnet). Die resultierenden Histogramme und kumulativen Dichtefunktionen sind in der unteren Reihe dargestellt und ergeben eine ähnliche Form wie zuvor, jedoch war die maximale CSS der Schlaganfallgruppe leicht von 1,4 auf 1,2 dyn s/cm^2 gesunken.

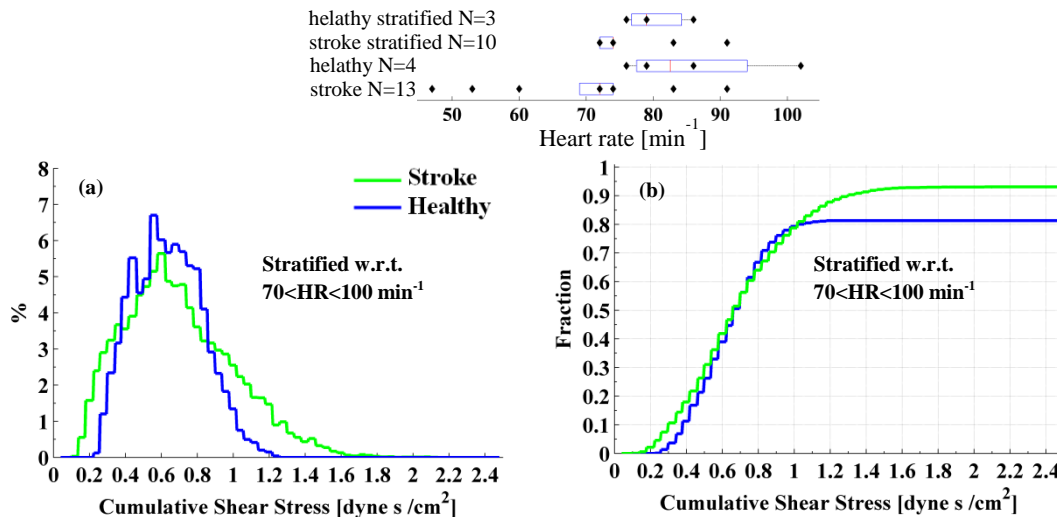


Abbildung 59: Untergruppen der Schlaganfallpatienten auf Basis der Herzfrequenz. Niedrig ($\leq 70/\text{min}$) vs. hoch ($> 70/\text{min}$). Der obere Einsatz zeigt die Verteilung der Herzfrequenzen vor und nach der Stratifizierung. Die untere Zeile stellt die CSS-Verteilungen für beide stratifizierte Gruppen dar. Die Bin-Größe der Histogramme beträgt $0,04 \text{ dyn s/cm}^2$.

Zurückgelegte Strecken einzelner Blut- bzw. Seedingpartikel

Die von den einzelnen Seedingpartikeln, die sich zu Beginn der Diastase jeder Gruppe im LAA befanden, zurückgelegten Entfernungen sind in Abbildung 60 als Einhüllende von Histogrammen mit 1 mm-Bingrößen und kumulativen Dichtefunktionen zusammengefasst. Auf die gleiche Weise wie im vorherigen Abschnitt stellen die Histogramme die Verteilung aller LAA in jeder Gruppe dar. Die pAF- und AF-Kohorten hatten Verteilungen mit mehr Werten in Richtung der größeren Verschiebungen (bis zu 50 mm) und waren auf einen Median von 15 mm (AF) und 11 mm (pAF) kumulativer Verschiebung zentriert. Die gesunde Kohorte hatte die kürzesten zurückgelegten Distanzen. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 27 dargestellt.

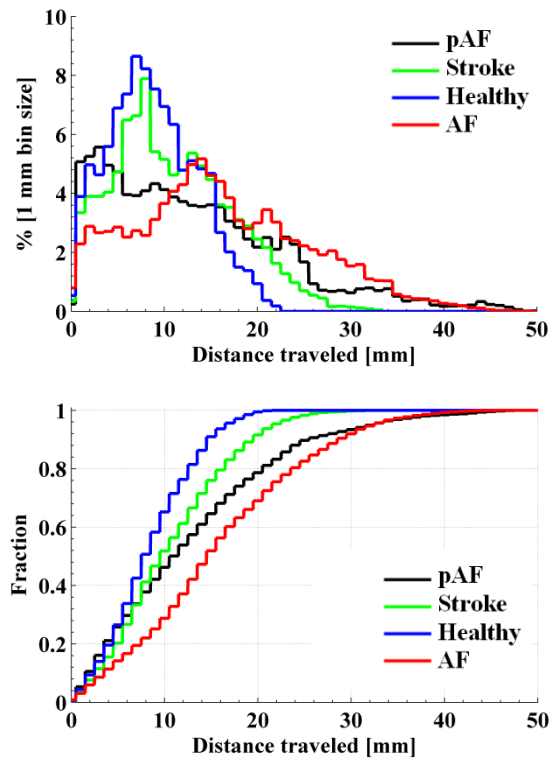


Abbildung 60: Verteilung der insgesamt zurückgelegten Entfernungen durch alle Partikel, die sich zu Beginn der Diastase im LAA befanden, in den vier Kohorten. Oben: Histogramm mit relativer Häufigkeit, unten: kumulative Dichtefunktion.

Zurückgelegte Entfernung und Ort der Seeding- Partikel, die das LAA in der Diastase verlassen haben

Eine Zusammenfassung aller LAA zusammen mit den Konturen der Entfernung, die ein einzelnes Seeding-Partikel an jeder Pixelposition zurückgelegt hat, ist in Abbildung 61 dargestellt. Zusätzlich sind die Orte, von denen jedes einzelne Partikel das LAA während der Diastase verlassen hat, durch schwarze Quadrate gekennzeichnet. Die LAA-Bilder wurden entsprechend ihrer Kohorten gruppiert und isometrisch mit gleicher Skalierung dargestellt. Die grössten Verschiebungen konnten für alle Gruppen im Sinusrhythmus in der Nähe der LAA-Öffnung gefunden werden. Die AF-Gruppe hatte jedoch fast gleichmäßig verteilte Verschiebungen innerhalb des gesamten LAA-Querschnitts.

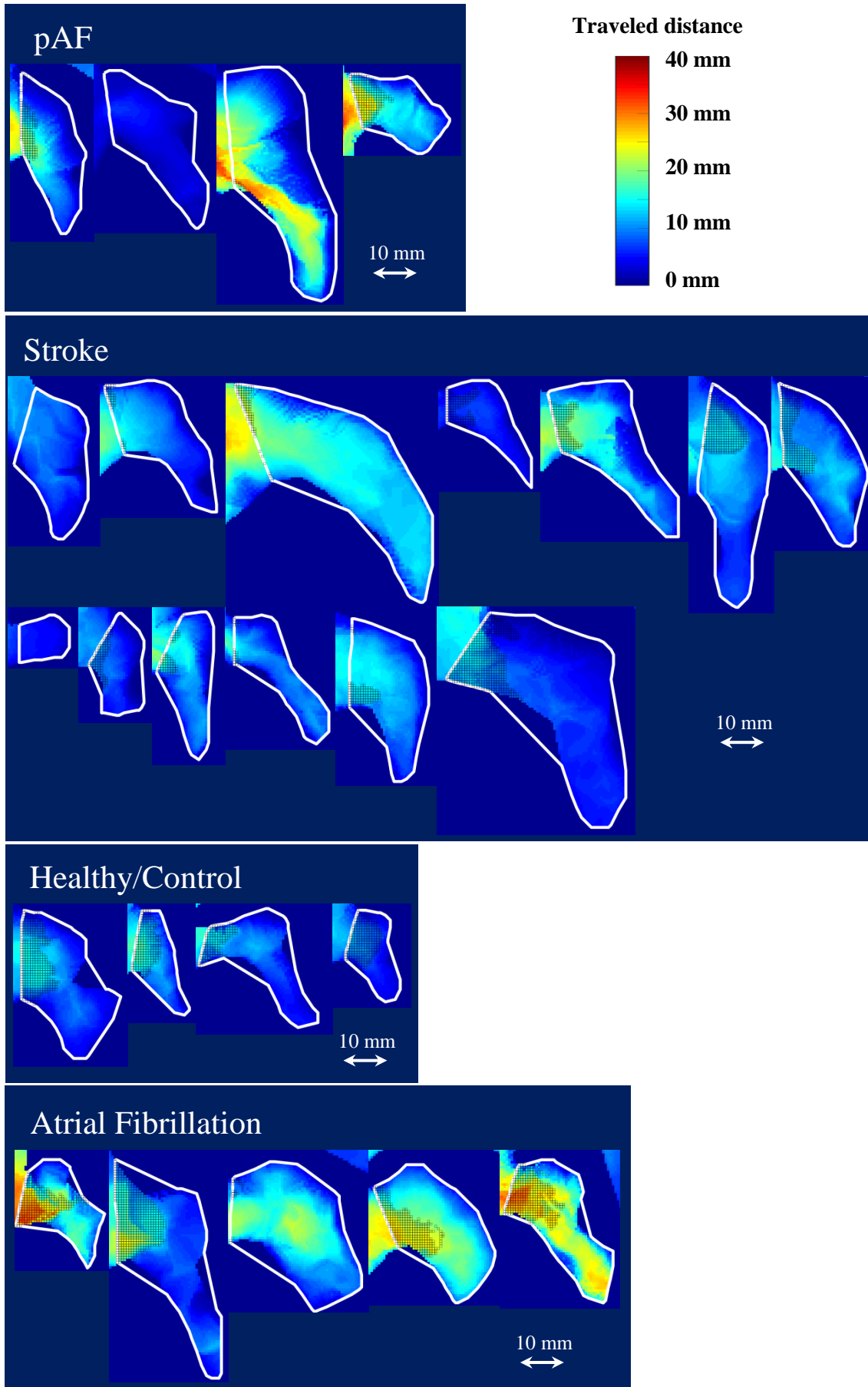


Abbildung 61: Konturdiagramme der Entfernungen, die von den Partikeln in Diastase für jede Kohorte zurückgelegt wurden. Die Bildskalierung ist in allen Darstellungen gleich. Schwarze Quadrate kennzeichnen die Regionen, aus denen die Partikel stammen, welche die LAA-Öffnung in Diastase überquert haben..

3b. 3D-Vektor-Strömungsmessungen

Die zeitlich gemittelten Geschwindigkeitsfelder der Druckerhöhungspumpe, des Reservoirs und der Rohrleitungsphase sind in Abbildung 62 dargestellt. Das Messvolumen deckte den größten Teil des LAA und nur einen minimalen Teil des LA ab. In der Booster-Pump-Phase wurde durch die Kontraktion des LAA Blut in Richtung des LA ausgeworfen, während in der Reservoir-Phase der meiste Zustrom aus dem LA in das LAA zu beobachten war. Nur eine geringe Menge des Flusses war zum distalen Ende des LAA gerichtet. In der Conduit-Phase wurde ein großflächiger Wirbel im proximalen Drittel des LAA gefunden. Seine Drehrichtung war gegen den Uhrzeigersinn.

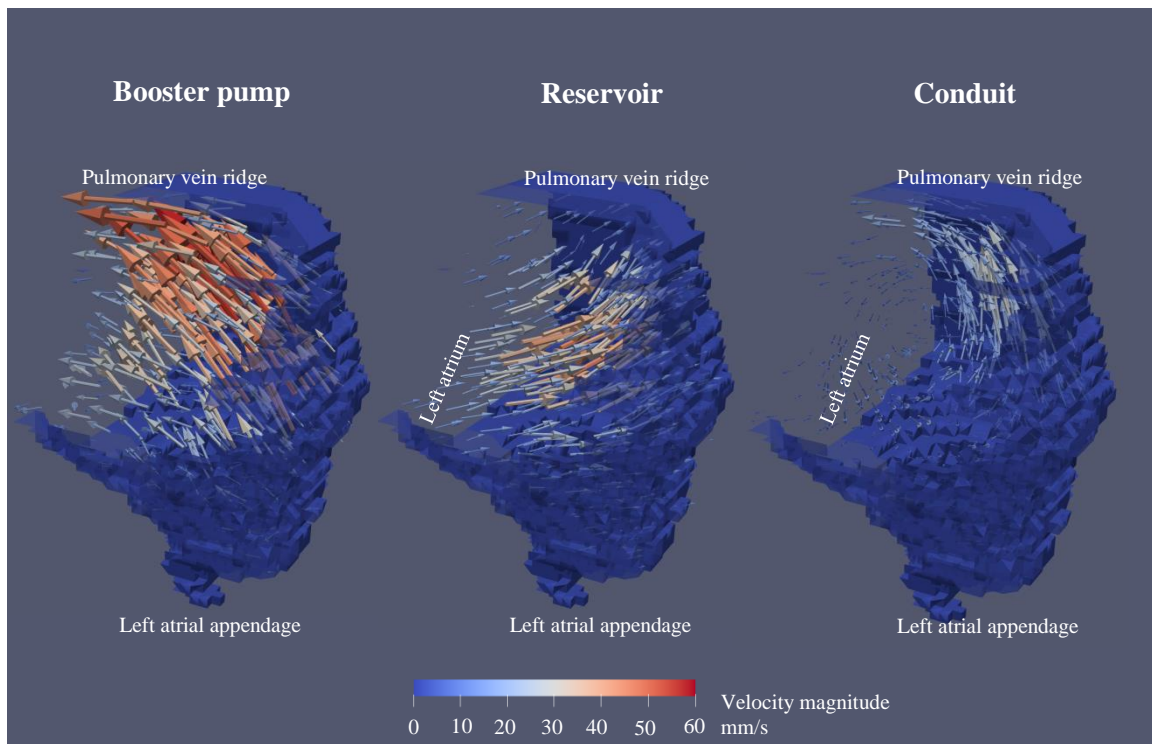


Abbildung 62: Zeitgemittelte Geschwindigkeitsfelder des 3D-Strömungsfeldes in der Booster-, Reservoir- und Conduit-Phase. Die Vektorlängen und die Einfärbung der Vektoren sind skaliert auf den Betrag.

Ein direkter Vergleich der 4D- und 2D-Messung ist in Abbildung 63 dargestellt. Die obere Reihe zeigt einen 2D-Schnitt aus der 4D-Messung an der äquivalenten Stelle wie in der unteren Reihe, der die Echo-PIV-Bilder aus den 2D-Messungen darstellt. Das erste Bild in jeder Reihe visualisiert das ursprüngliche Ultraschallbild zusammen mit der umrissenen LAA-Kontur. Die vektoriellen Strömungsfelder wurden durch normierte Geschwindigkeiten zusammen mit Konturkarten der Geschwindigkeitsgrößen in zwei Dimensionen in Einheiten von mm/s dargestellt.

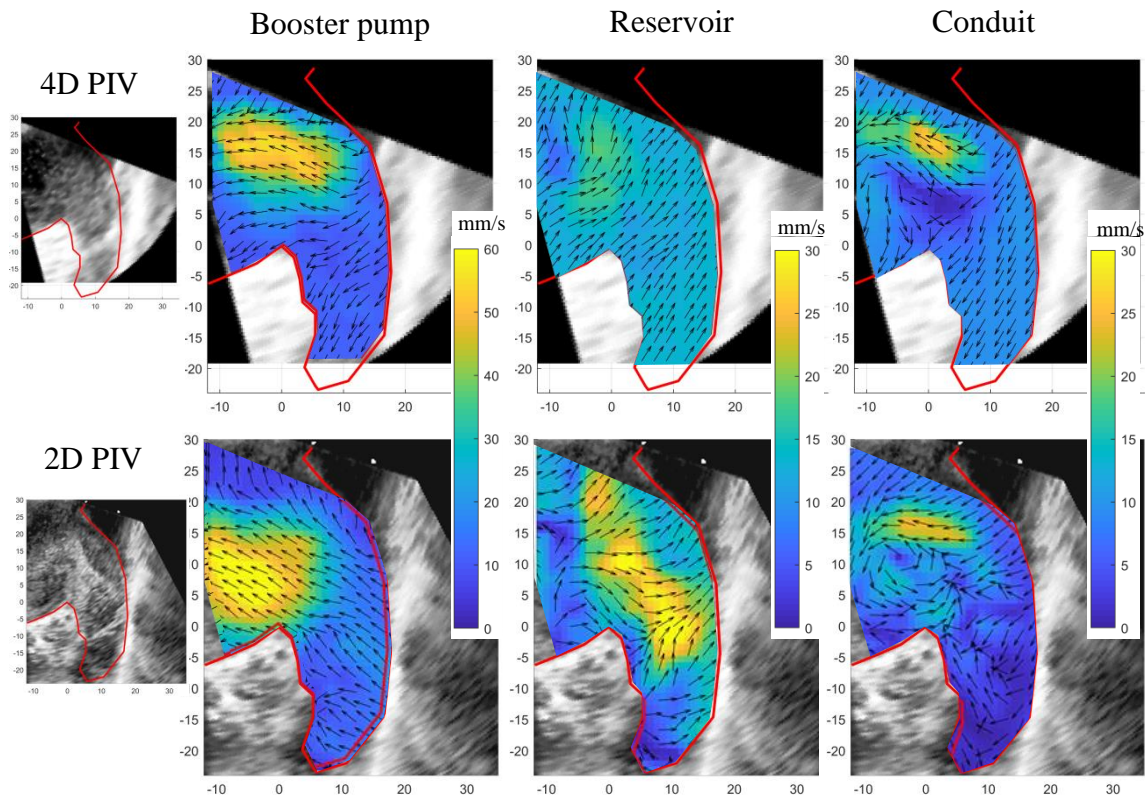


Abbildung 63: Vergleich von zeitlich gemittelten Geschwindigkeiten aus dem 3D-Strömungsfeld und 2D-Messungen in der Booster-Pumpe, dem Reservoir und der Leitungsphase des LA. Obere Reihe: entsprechende 2D-Scheibe aus der 4D-Messung. Untere Reihe: 2D-Scheibe und die Geschwindigkeitsvektorfelder. Insgesamt ist eine gute Übereinstimmung zwischen den Vektorfeldern zu erkennen..

In allen Phasen ergaben die Richtungen der Vektorfelder qualitativ ähnliche Gesamtströmungsfelder. Die Verteilung der Geschwindigkeitsgrößen stimmte am besten in der Conduitphase überein, während in der Reservoirphase der 2D-Messung höhere Geschwindigkeitsgrößen als in der 4D-Messung auftraten. Insgesamt stimmten die Strömungsfelder gut überein.

Die aus den 4D-Messungen gewonnenen Partikelbahnen der Seedingpartikel, die am Ende der LAA-Relaxation innerhalb des LAA platziert wurden, sind in Abbildung 64 dargestellt. Alle vier Bilder zeigen die gleichen Partikelwege aus verschiedenen Perspektiven, um einen besseren Überblick über das dreidimensionale Bewegungsmuster zu geben. Das obere linke Bild gibt einen Überblick über die Seedingpartikel, die durch die LAA-Öffnung in das LAA gelangt sind. Jede Partikelbahn wurde auf der Grundlage des Zeitindex eingefärbt. Zu Beginn der Seeding-Partikelbewegung waren alle Partikel blau und am Ende der Partikelbewegung rot.

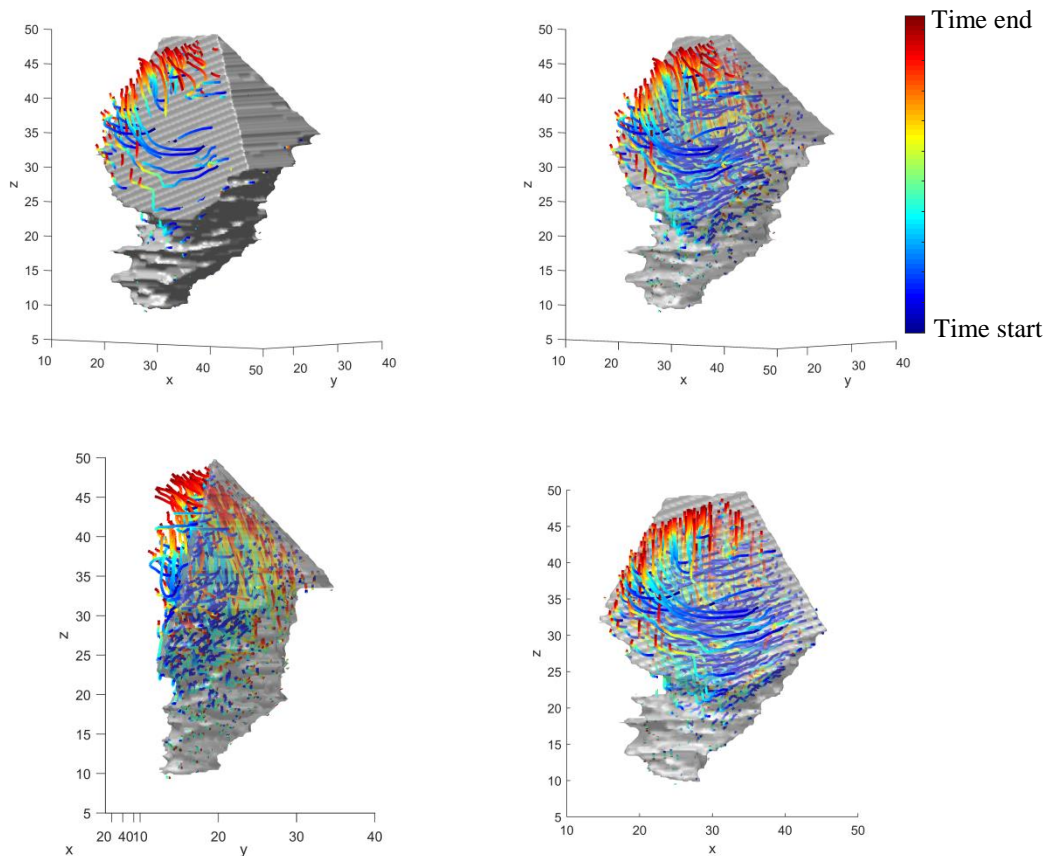


Abbildung 64 Teilchenspuren in der Leitungs- und Reservoirphase. Die Relaxationsphase des LAA in der Reservoirphase wurde bei der Berechnung der Partikelbahnlängen nicht berücksichtigt. Alle Bilder zeigen das gleiche Bild aus verschiedenen Perspektiven, um ein besseres dreidimensionales Verständnis der Partikelbahnen zu ermöglichen. Die Einfärbung jeder Partikelbahn basiert auf der Zeit.

Die meisten Partikel überqueren die LAA-Öffnung an dem oberen oder dem Ultraschallkopf zugewandten Ende, während der Zeitpunkt, an dem die Partikel die Öffnungsfläche durchqueren, zwischen frühem und spätem Auswaschen variierte. Aus den 4D-Partikelpfaden wurde ein Auswaschungsanteil von 28 % bestimmt.

Der Ursprung der Partikel, die das LAA in drei Dimensionen verlassen, ist in Abbildung 65 dargestellt. Partikel, die die LAA-Öffnung überquert haben, stammen aus der Nähe der Öffnungsebene und aus dem Inneren des lateralen proximalen LAA-Volumens. Ein Vergleich zwischen den Ursprungsorten aus den 2D-Messungen mit der entsprechenden 2D-Scheibe aus den 4D-Messungen zeigte vergleichbare Regionen, aus denen die Seedinpartikel stammten (Abbildung 66).

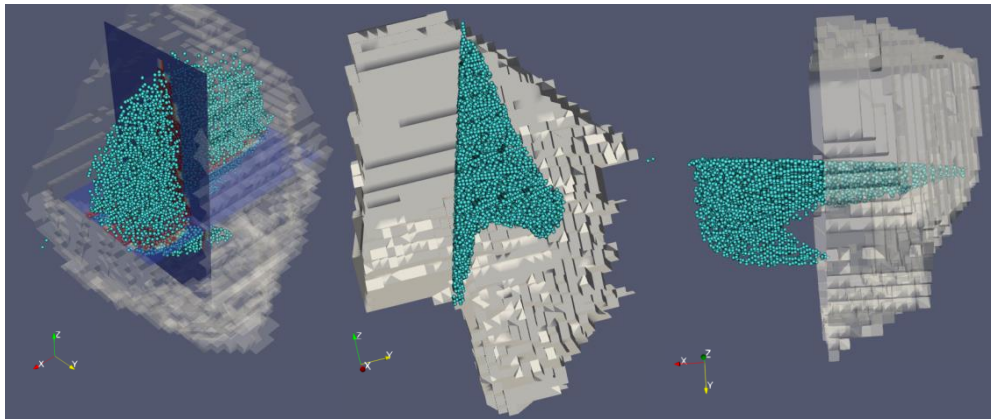


Abbildung 65: Herkunftsregion, aus der Partikel das LAA verlassen. Auswaschung 28 %.

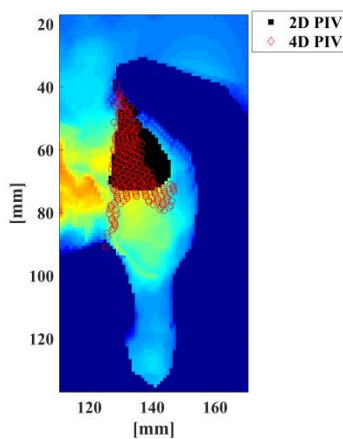


Abbildung 66: Die Ursprungsregion der das LAA verlassenden Seedingpartikel im 2D-Schnitt (schwarze Quadrate) und basierend auf 4D-Messungen (rote Diamanten) des Patienten 30.

Schließlich wurde ein Vergleich zwischen den integrierten Scherspannungen auf der Grundlage der 2D- und der 4D-Messungen durchgeführt. Ein Vergleich der medianen kumulativen Scherspannungen ist in Tabelle 26 dargestellt, und die entsprechenden Verteilungen sind als Histogramme in Abbildung 67a und b dargestellt. Die mediane kumulative Scherspannung der auf den 2D-Scheiben basierenden Messungen war signifikant größer als die entsprechende auf den 3D-Scheiben basierende CSS, und auch die Verteilung unterschied sich. Bei den 2D-CSS war eine Verteilung in Richtung der größeren CSS-Werte vorhanden, während es im 2D-Fall mehr CSS mit niedrigen Werten gab.

Tabelle 26: Vergleich der mittleren kumulativen Scherspannungen in 2D und 3D für Patient Nr. 30.

	τ_{yz}	τ_{xy}	τ_{xz}	τ_{mag}
2D CSS median (IQR)	0.72 (0.51/1.09)			
3D CSS median (IQR)	0.53 (0.38/0.64)	0.49 (0.36/0.61)	0.56 (0.40/0.73)	0.95 (0.68/1.16)
Ranksum test	p<0.00001			

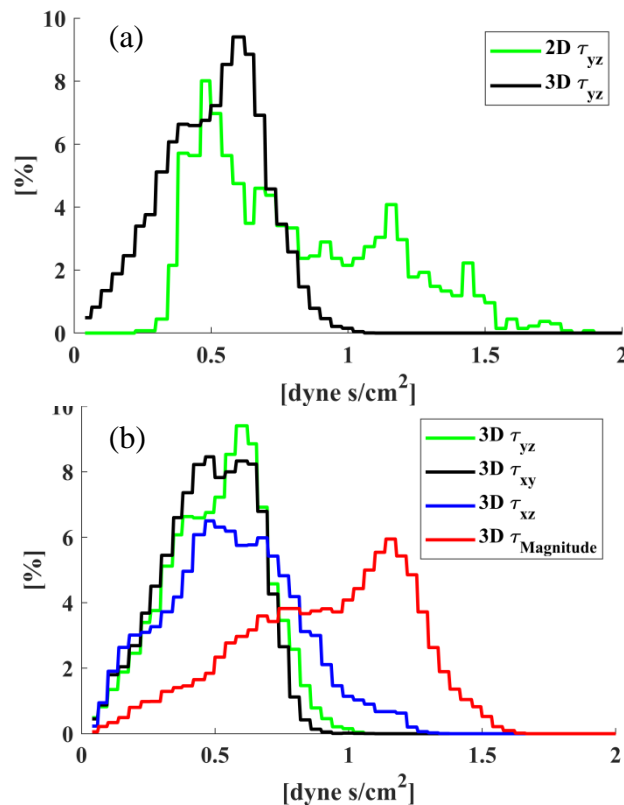


Abbildung 67: Vergleich der integralen 2D- und 3D-Scherspannungen von Patient 30. (a) Scherspannung in den entsprechenden Richtungen der 2D-Scherspannungszustände, (b) Vergleich der dreidimensionalen Scherspannungsverteilungen. Die Histogramm-Bin-Größe beträgt $0,04 \text{ dyn s/cm}^2$.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des Kapitels zur Methodenentwicklung waren wie folgend:

- Part 1: Methodenentwicklung
 - Zuerst entwickelten und implementierten wir eine Echo-PIV-Methode zur Messung der Echtzeit-2D- und 4D-Geschwindigkeitsvektorfelder anhand von TEE-DICOM-Bildern, die von klinischen Ultraschallgeräten gewonnen werden können. Die Echo-PIV-Routinen wurden gegen synthetische DICOM-Bilder und bekannte Referenzgeschwindigkeitsfelder validiert. Die wichtigste Determinante für die Validität der rekonstruierten Echo-PIV-Bilder war die Bild-/Volumenakquisitionsrate und die Bildauflösung. Typische Bildfrequenzen im 3D-Zoom-HVR-Modus (Philips EPIQ-7G) lagen bei 40-80 Hz und bis zu 100 Hz im B-Modus. Die resultierenden Maximalgeschwindigkeiten bei 5-9 cm Bildtiefe betragen 20-30 cm/s mit moderaten Geschwindigkeitsgradienten (15-20/s).
 - Dann wurde ein halbautomatischer Volumen-Segmentierungsalgorithmus für das LAA vorgestellt und mittels wiederholter Segmentierungen und manueller

Segmentierung mit MITK validiert. Es wurde gezeigt, dass die halbautomatische Volumensegmentierung reproduzierbare Volumina ergibt.

Die oben beschriebenen Methoden wurden auf eine Pilot-Kohortenstudie (N = 50) angewandt, die auf gesunden Patienten (N=7), Patienten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall (N=22), Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern im SR (N=11) und Patienten mit Vorhofflimmern (N=10) basierte. Bei allen waren keine weiteren strukturellen Erkrankungen des Herzens oder Klappenanomalien bekannt. Die Befunde waren wie folgt:

- Part 2: LAA-Mechanik
 - Es bestand eine lineare Beziehung zwischen dem minimalen und maximalen kontraktiven Volumen des linken Vorhofohrs. Dieser Befund ist neu und wurde so bisher noch nicht gezeigt.
 - Diese lineare Beziehung war für die pAF- und die Schlaganfallgruppe signifikant unterschiedlich.
 - Die häufig verwendete Approximation der Schätzung der LAA-Entleerungsfraction durch die Flächenkontraktion der LAA-Öffnung wurde in dieser Arbeit validiert. Eine Validierung wurde bisher in der Literatur nicht gefunden. Das mittlere Verhältnis zwischen Öffnungsfläche und Volumen betrug $h=2,24$ [95%CI(1,9/2,69)] cm.
 - Die Dauer der LAA-Kontraktion war nicht signifikant von der Herzfrequenz abhängig. Es wurde eine mediane Dauer von 104 IQR(98/113) ms gefunden. Es zeigte sich, dass eine erhöhte Herzfrequenz zu erhöhten LAA-Kontraktionsgeschwindigkeiten führte; es gab jedoch keine signifikante Korrelation mit der LAA-EF.
- Part 3: Vektorflussmessungen
 - Zum ersten Mal konnten 4D-Echtzeit-Vektorfeldflussmessungen des LAA in vivo demonstriert werden
 - 2D B-Mode-basiertes Echo-PIV konnte zeigen, dass es im LAA der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfall-Gruppe eine signifikant größere Auswaschung während der Diastase gab als in der gesunden Kontrollgruppe, obwohl die Gesamtfraction der LAA-Entleerung gleich war.
 - Kumulative Scherspannungen als Marker für die Thrombozytenaktivierung im LAA während der Diastase deuten darauf hin, dass die Aktivierung von Thrombozyten in der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallgruppe wahrscheinlicher war als in der gesunden Referenzgruppe.

- Der meiste Flüssigkeitsaustausch im LAA fand im proximalen Drittel des LAA statt.
- Die Gesamtstrecke, die einzelne Blutpartikel zurücklegten, war in der AF-Kohorte am größten und in der Gesunden-Kohorte am geringsten.
- Eine 2D-Echo-PIV-Messung wurde gegen die 4D-Messungen validiert und zeigte eine gute Übereinstimmung. Die aus den 2D-Messungen abgeleiteten Parameter stimmten im Vergleich zu den 4D-Messungen gut überein.

Diskussion

1a. Validierung der 2D- und 3D-E-PIV-Algorithmen

2D E-PIV Algorithmus

Die 2D-Validierung des PIV-Algorithmus erfolgte durch die Erzeugung synthetischer PIV-Bilder, die in ihrem Aussehen den B-Mode-Ultraschallbildern aus der TEE mit i.v. SonoVue (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) Kontrastmittel ähnelten und anschließender Rekonstruktion der 2D-Geschwindigkeitsfelder durch Anwendung eines PIV-Algorithmus mit verschiedenen Korrekturschemata.

Es konnte gezeigt werden, dass der Algorithmus die Geschwindigkeitsvektorfelder aus synthetischen PIV-Bildern korrekt rekonstruieren kann. Der Bereich der korrekten Anwendbarkeit des PIV-Algorithmus hing jedoch stark von der maximalen Seeding-Verschiebung sowie dem räumlichen Gradienten der Seeding-Verschiebung ab. Die Faktoren, die diese Werte beeinflussten, waren die Bildwiederholrate bei der Bildaufnahme und die räumliche Auflösung der Bilder. Weitere Faktoren, die die Qualität der rekonstruierten Geschwindigkeiten negativ beeinflussten, waren die Bewegung außerhalb der Ebene, die geringe Partikeldichte und das Hintergrundrauschen.

Der wichtigste limitierende Faktor war also die Bildwiederholrate, da z.B. eine Verdoppelung der Bildwiederholrate die Verschiebung, den korrespondierenden Gradienten und auch die Bewegung aus der Ebene halbiert. Die Standard-Bildwiederholrate in den durchgeführten in-vivo-Messungen betrug 53 Hz. Daher konnten Gradienten mit einem Maximum von 15/s (oder 0,3 als dimensionsloser Gradient) mit dem PIV-Algorithmus auf der Basis einer Bildwiederholrate von 53 Hz korrekt rekonstruiert werden. Die maximal erreichbaren Verschiebungen entsprachen etwa 20 Pixeln pro Zeitschritt, was für detektierbare Spitzengeschwindigkeiten von ~23-25 cm/s ausreichte. Hinzu kam der Effekt von zeitlich variierenden Strömungs- und räumlichen Geschwindigkeitsgradienten in Strömungsrichtung (siehe Abbildung 18), so dass die effektiv gemessene Verschiebung weiter reduziert wurde, was zu noch niedrigeren geschätzten Geschwindigkeiten führte. Interessanterweise berichteten die meisten Studien über eine Unterschätzung der mit der Echo-PIV-Methode erhaltenen Geschwindigkeiten⁸⁷. Dies konnten wir in dieser Arbeit qualitativ reproduzieren.

Die Ergebnisse, die wir aus unserer Validierungsstudie mit simulierten B-Mode-Bildern erhielten, stimmten gut mit den Empfehlungen aus der Literatur⁶⁵ über PIV-Methoden überein. Die maximal erreichbare Verschiebung z.B. durch Prinz et al.⁸⁷ wurde als 1/4 der größten Interrogation-Area angegeben, was im Vergleich zu den hier gezeigten ~20 Pixeln in unserer Studie einer Verschiebung von 16 Pixeln entsprochen hätte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir höchstwahrscheinlich zuverlässig Geschwindigkeiten bis 20-25 cm/s und räumlichen Gradienten bis 15/s unter realistischen in-vivo-ähnlichen Bedingungen rekonstruieren konnten.

Die angewandten PIV-Rekonstruktionsalgorithmen sollten durch die „window deformation“ Methode und die Hart'sche Korrelationskorrektur optimiert werden.

Infolgedessen war es nicht möglich, die Geschwindigkeiten bei LAA-Kontraktion und Relaxation korrekt abzubilden, da die Geschwindigkeiten und Gradienten die oben angegebenen Grenzwerte um fast eine halbe Größenordnung überschritten. Die Diastase des LAA blieb jedoch für die von uns vorgeschlagene Echo-PIV-Methode zugänglich.

3D E-PIV Algorithmus

Die 3D-Fähigkeit des Algorithmus wurde in ähnlicher Weise wie im 2D-Fall gezeigt. Zuerst wurden die charakteristischen Partikelformen, -größen und -dichten manuell extrahiert, und dann wurden synthetische 3D-TEE-Bilder mit äquivalenten Partikeleigenschaften erzeugt. Die Strömungsfeldmerkmale in Bezug auf die maximale Partikelverschiebung und den maximalen räumlichen Gradienten wurden als identisch mit denen aus dem 2D-Fall angenommen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die gesamte Strömungsmorphologie korrekt rekonstruiert wurde (Abbildung 32 und Abbildung 33) und dass Verschiebungen bis 16 Pixel ($\pm 10\%$, 0,01-99,99 Perzentil) bei moderaten räumlichen Gradienten bis zu 20/s zuverlässig rekonstruiert werden konnten. Innerhalb dieses Bereichs hatten mäßiges Zufallsrauschen und längliche Seeding-Partikel nur einen minimalen Einfluss auf die rekonstruierten Geschwindigkeitsfelder. Die Stromlinien, die auf dem rekonstruierten Geschwindigkeitsfeld basierten, ähnelten qualitativ den entsprechenden Stromlinien des Referenzvektorfeldes. Die oben erwähnten Bereiche der anwendbaren Verschiebungen und Gradienten legten nahe, dass wiederum nur die Diastase des LAA zuverlässig mit 3D-Echo-PIV untersucht werden konnte, wenn die Volumenbildfrequenzen ~ 50 Hz waren. Die LAA-Kontraktion würde zu große Geschwindigkeiten mit zu großen Gradienten aufweisen, zumindest für die derzeit verfügbaren Volumen-Bildwiederholraten.

1b. 3D-Volumen-Segmentierungen

Die halbautomatische Volumensegmentierung mit einer gegebenen Grauwertschwellschätzung von $\text{GrayFrac} = 70\%$ ergab im Vergleich zu einer rein manuellen Segmentierung keine signifikanten Unterschiede in der Volumenbestimmung ($p > 0,05$). Der Vorteil der halbautomatischen Segmentierung ist eine weniger zeitintensive

Segmentierung der teils stark artefaktüberlagerten Bilder sowie eine weniger beobachterabhängige Wahl der exakten endokardialen Grenze. Diese Wahl wird vollständig der segmentierenden Person überlassen und basiert nicht auf einem echten Referenzstandard, da unseres Wissens nach keine Validierungsstudie existiert, die die durch Bildgebung gewonnenen Volumina mit den Volumina der anatomischen Probe vergleicht.

2.+3. Studienpopulation

Die mittleren und medianen Eigenschaften unserer Studienpopulation in Bezug auf LVESV, LVEDV, LV-EF, LAA-Volumen, LA-Bereich und LA-EF lagen innerhalb der in der Literatur häufig beschriebenen Wertebereiche^{56,60,88,89}. Die relative Anzahl an Chickenwingförmigen LAA betrug 18%, was weniger als die Hälfte der relativen Anzahl an Chickenwingförmigen LAA war, wie z.B. in der Studie von Biase et al.¹⁴. Die Verteilung der Lobulationen lag innerhalb des Bereichs, der von Naksuk et al.¹³ zusammengefasst worden war und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Kohorten. Bei den pAF-Patienten war die LAA-EF signifikant kleiner, während die LA-Flächen und LAA-Volumina signifikant größer waren als bei den gesunden (nur LA-Flächen) und Schlaganfallpatienten. Dies werteten wir, wie bereits in der Vergangenheit publiziert^{60,90}, als strukturell bedingte Veränderungen im LA und LAA der vorerkrankten pAF-Patienten. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlaganfallpatienten und der gesunden Referenzkohorte in Bezug auf die LAA-Volumina und LA-Flächen gefunden werden.

Die Studien-Subpopulation mit i.v. Kontrastmittel zeigte signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz und nur die gemittelten und minimalen LAA-Volumina sowie die LAA-Entleerungsfraktionen blieben zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich, was höchstwahrscheinlich ein Effekt der viel kleineren Subgruppengrößen war.

2a. Der Frank Starling-Mechanismus

Der LV war die Grundlage für die ersten Arbeiten von Frank und Starling gewesen, die den Ausgleich von wechselnden Volumenbelastungen durch entsprechende Anpassung des Hubvolumens beschrieben. Es sollte also eine lineare Beziehung zwischen SV und LVEDV mit einer Steigung von Eins zu finden sein. Dies war in unseren LV-Daten nicht der Fall (Abbildung 36d, Tabelle 24), da wir streng genommen mehrere Frank-Starling-Kurven aus einer ganzen Population verglichen haben. Nichtsdestotrotz konnten wir wie erwartet eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen dem enddiastolischen Volumen und dem SV des Ventrikels sehen, wenn wir davon ausgingen, dass bei größeren Ventrikelvolumina ein Anstieg des SV bzw. der kontraktile Stärke zu verzeichnen war.

Ein anderer Ansatz zur Darstellung von Volumenbelastungen ist die "alternative" Starling-Kurve (ASC)⁹¹. In der ASC wird die LVEDV gegen die LVESV aufgetragen, wie wir es in Abbildung 36a,c getan haben. Wir erhielten eine lineare Beziehung mit einer Steigung von 0,58, $p < 0,0001$, die sich gut mit veröffentlichten Daten (0,55-0,89)⁹² vergleichen lässt. Da die Steigung jedoch < 1 war, wurde der absolute SV mit zunehmendem Volumen größer. Dieser lineare Zusammenhang ist, soweit wir es verstehen, eine empirische Beobachtung und der Grund dafür ist nicht bekannt.

Wir fanden die gleichen Beziehungen wie für das LV zwischen maximalem und minimalem Volumen und SV für das LAA (Abbildung 36a,b). Die Beziehung zwischen maximalem und minimalem LAA-V war linear und hatte eine Steigung, die größer war als die entsprechende Steigung für den linken Ventrikel ($\beta = 0,77$ versus $\beta = 0,58$, $p < 0,001$). Daher kamen wir zu dem Schluss, dass das LAA einen Frank-Starling-Mechanismus aufweist. Die Volumen-EF nahm mit dem Kehrwert des Volumens ab und tendierte bei großen Volumina zu einer EF von $1 - \beta$. Diese Beziehung wurde analytisch abgeleitet, indem die linearen Abhängigkeiten zwischen den LAA-Vs in die Definition der Entleerungsfraktion eingesetzt wurden (Abbildung 37a,c). Obwohl die LAA-EF ursprünglich signifikante Korrelationskoeffizienten für die LAA-Vs zeigte, war die Korrelation zwischen LAA-EF der pAF-Untergruppe in Bezug auf das maximale LAA-V nicht signifikant. Ein Korrelationskoeffizient mit höherer Signifikanz wurde für alle Untergruppen erhalten, wenn das minimale LAA-V als unabhängige Variable verwendet (Abbildung 37d) wurde, wodurch die Korrelation zwischen pAF und gesunder LAA-EF signifikant wurde.

Klinische Bedeutung

Auf der Grundlage veröffentlichter Daten und der von uns präsentierten Daten wiesen pAF-Patienten größere LAA-Volumina auf und hatten daher auf der Grundlage von Frank-Starling niedrigere LAA-EF als gesunde Kontrollgruppen. Unsere Subgruppen ergaben jedoch, dass die pAF-Patienten selbst bei gleich großen oder sogar kleineren LAA-Volumina deutlich schlechtere LAA-EF hatten als unsere Referenzgruppen. Die mediane asymptotische LAA-EF betrug 17% (95%CI(0/56)%) für die pAF-Gruppe und 50% (95%CI(28/63)%) für die Schlaganfallgruppe, was den gravierenden Einfluss struktureller Veränderungen des LAA auf seine Kontraktilität verdeutlicht. Die LV-EF hingegen tendierte nach unseren Daten zu einem medianen Minimum von 42%, was nahe an der unteren Grenze einer grenzwertig normalen LV-EF lag (Abbildung 37c,d).

In mehreren Studien war ein erhöhtes LAA-Volumen ein Risikofaktor für das Auftreten von Thromben oder Schlaganfall⁹³⁻⁹⁵. Da wir wussten, dass der Frank-Starling-Mechanismus für

das LAA existierte, konnten wir daraus schließen, dass die LAA-EF in diesen Fällen reduziert war. In Studien mit LAA-EF-Daten konnte gezeigt werden, dass LAA-EF zusammen mit reduzierten Doppler-Kontraktionsgeschwindigkeiten ein Prädiktor für das Auftreten von Thromben bei Patienten mit SR und Vorhofflimmern ist^{11,96}. Die LAA-EF war auf einem sehr grundlegenden Niveau ein Maß für den Blutaustausch innerhalb des LAA bei jeder Kontraktion. Wenn wir von einer vollständigen Durchmischung des Blutes während der Diastase ausgingen, würde es bei 20% LAA-EF bis zu 21 Herzschläge dauern, bis 99% des Blutes innerhalb des LAA ausgetauscht sind.

Der Frank-Starling-Mechanismus könnte dabei helfen, die pathophysiologische Begründung für das signifikant niedrigere Odds-Ratio für das Erleiden eines Schlaganfalls mit einem LAA in Form eines Hühnerflügels zu finden. In der Studie von DiBiase et al.¹⁴ unterschieden sich die mittleren LAA-Volumina zwischen den morphologischen Gruppen nicht signifikant. Wenn wir davon ausgingen, dass der Frank-Starling-Mechanismus für Teilvolumina der LAA existiert, sollten Strukturen mit kleineren Querschnitten größere Entleerungsfractionen aufweisen. Wenn also die Querschnittsflächen des LAA schneller zunähmen und flachere LAAs bildeten, oder wenn es eine distale Verbreiterung und dann eine proximale Verengung der LAA-Querschnittsfläche gäbe, gäbe es lokale Regionen innerhalb des LAA mit reduzierten Entleerungsanteilen. Daher schien eine Hühnerflügelform im Hinblick auf die lokale Entleerungsfraction günstig zu sein, da das Verhältnis von Öffnungsdurchmesser zu Länge klein ist und es eine kontinuierliche und langsame Zunahme der Querschnittsfläche zur LAA-Öffnung hin hat.

Bei größeren Studienpopulationen hätte man möglicherweise Unterschiede für Subpopulationen finden können, die auf einer pharmakologischen Behandlung wie z.B. mit blutdrucksenkenden Medikamenten beruhen. Die daraus resultierenden Implikationen könnten für das Behandlungsregime des Vorhofflimmerns und die Minimierung des Schlaganfallrisikos unabhängig von der Antikoagulation relevant sein.

2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche

Daten für einen direkten Vergleich wurden in der Literatur nicht gefunden. Die einzige Quelle für einen indirekten Vergleich wurde von Jeong et al.⁹³ angegeben, in der das LAA-Volumen von Patienten mit Vorhofflimmern und mit oder ohne kardioembolischen Schlaganfall mit dem maximalen LAA-Durchmesser verglichen wurde. Wenn der LAA-Durchmesser quadriert wurde, ergab sich eine scheinbar lineare Beziehung, die durch den Cusum-Test nicht verworfen werden konnte. Die Steigung konnte jedoch nicht weiter für den Vergleich mit unseren Daten verwendet werden, da es unmöglich war, die genauen LAA-Flächen aus den

veröffentlichten Daten zu berechnen. Es wurden keine ausreichenden Informationen über die Exzentrizität der LAA-Öffnungen in ihrer Studienpopulation gegeben, und die Definition der Lokalisierung der LAA-Öffnungen schien sich wesentlich von der hier verwendeten zu unterscheiden.

Aus den präsentierten Daten schlossen wir, dass zumindest für die aktuelle Studienpopulation und möglicherweise auch für andere ein konstantes Verhältnis zwischen LAA-Öffnungsfläche und LAA-Volumen bestand. Dieser Proportionalitätsfaktor hatte die Dimension einer Höhe bzw. Tiefe und betrug in unserem Fall $h \sim 2,24$ cm.

2c. Timing der LAA-Kontraktion

Es wird angenommen, dass in dieser Studienpopulation kein signifikanter Anstieg der Dromotropie im LAA-Myokard aufgetreten war und somit keine schnellere Kontraktion des LAA mit erhöhter Herzfrequenz stattfand, da die Gesamtzeit eines LAA-"Schlags" konstant blieb, was einer Frequenz zwischen 200-400 /min bei Herzfrequenzen von bis zu 100 /min entspricht.

Die Verkürzung der pQ-Zeitintervalle mit der Herzfrequenz ist bekannt⁹⁷ und ist wahrscheinlich eine Folge der erhöhten Dromotropie im linken Atrium.

Die beobachtete signifikante positive Korrelation des Kontraktionszeitverhältnisses (Abbildung 40, rechte Seite) mit zunehmenden RR-Intervallen bedeutete, dass die relative Zeitverzögerung nach dem p-Einsetzen bis zur Kontraktion des LAA mit zunehmenden RR-Intervallen überproportional zu steigen begann. Dieser Befund bestätigte im Wesentlichen den Befund aus Abbildung 40 (linke Seite).

In Abbildung 42 ist die Abhängigkeit der Dopplergeschwindigkeit von den RR-Intervallen dargestellt, und es wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen beiden gefunden. Dies steht im Gegensatz zu dem Befund von Markl et al., die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Kontraktionsgeschwindigkeit und Herzfrequenz sahen⁴³. Als nächstes stellte sich natürlich die Frage, ob diese Beziehung bedeutete, dass auch die LAA-Entleerungsfraction von der Herzfrequenz abhängt. Intuitiv könnte eine größere Entleerungsfraction eine größere Kontraktionsgeschwindigkeit verursachen. Es gab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen LAA-EF und Herzfrequenz ($r=0,3$, $p=0,1$) und es gab auch keine signifikante Korrelation zwischen LAA-Doppler-Kontraktionsgeschwindigkeit und LAA-EF ($r=0,3$, $p=0,09$). Eine grössere Stichprobengröße könnte zu signifikanten p-Werten führen, aber die Korrelationskoeffizienten würden trotzdem relativ klein bleiben. Eine plausible Erklärung wäre dann, dass die Kontraktionsgeschwindigkeit auch vom Zeitpunkt der Kontraktion abhängen könnte, da der Beginn der Kontraktion in Bezug auf die p-Welle

früher lag, wie in Abbildung 40 dargestellt. Ebenso könnte die Kontraktionsgeschwindigkeit auch von anderen Parametern wie der transmitralen Fließgeschwindigkeit abhängen, da sie nachweislich mit der Herzfrequenz zunimmt⁹⁸. Dieser Parameter wurde in unserer Studie jedoch leider nicht erfasst. Nichtsdestotrotz beeinträchtigte diese Unsicherheit die Aussagekraft der Studie nicht weiter, da der wahre Marker für den Flüssigkeitsaustausch die Entleerungsfraction und nicht die Spitzengeschwindigkeit während der Kontraktion sein sollte.

Die signifikante negative Korrelation zwischen der Zeitverzögerung und den RR-Intervallen implizierte, dass mit zunehmender Herzfrequenz die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit mit einer größeren Verzögerung auftrat als in Situationen mit niedrigerer Herzfrequenz. Eine mögliche Erklärung ist, dass die mechanische Druckbelastung auf das LAA bei höheren Herzfrequenzen größer ist und daher eine verzögerte maximale Kontraktion der LAA-Wände aufgrund des größeren Widerstands gegen die Kontraktion auftritt.

3a. 2D Vektorflussmessungen

Gültigkeit der Geschwindigkeitsdaten

Wie erwartet, konnten die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeiten des LAA nicht korrekt abgebildet werden, jedoch lagen die Geschwindigkeiten in der Diastase bei Bestimmung mittels pw-Doppler und den Vektorflussdaten in einem vergleichbaren Bereich und wir gehen daher davon aus, dass zusammen mit der Validierungsstudie aus dem Kapitel "Validierung und Fehlerschätzung der auf 2D- und 3D-Echokardiographie basierenden Particle-Image Velocimetrie" die Messungen in der LAA-Diastase valide sind..

LA und LAA Strömungsfelder

Der LA-Wirbel war in den meisten 2D-Geschwindigkeitsvektorfeldern vorhanden, selbst in den Fällen mit Vorhofflimmern. Dies ist nicht überraschend, da die linken Vorhöfe im Intergruppenvergleich von ähnlicher Größe sind.

Ein effektiver, zeitlich gemittelter Ausfluss von Blut in der Conduit-Phase wurde ebenfalls in der Mehrzahl der LAA beobachtet, wobei jedoch die Größe und Richtung der Geschwindigkeit des Flusses bei jedem Individuum unterschiedlich war. Eine detailliertere Auswertung der Ausflussgeschwindigkeit wurde nicht durchgeführt, da in den folgenden Abschnitten eine detailliertere Analyse der Vektorflussfelder vorgenommen wird.

Partikelpfadlinien und Thrombogenität

Ein Hauptziel dieses Kapitels war die Identifizierung von Flussmerkmalen, die die mögliche erhöhte Thrombogenität des LAA bei Patienten, die an einem kryptogenen kardioembolischen

Schlaganfall litten, erklären. Wie bereits gezeigt, unterschied sich die LAA-Kontraktilität des Schlaganfalls und gesunder Patientenkohorten nicht signifikant, wohingegen die LAA-Kontraktilität der pAF-Patienten im Sinusrhythmus signifikant reduziert war, wie in Fällen mit erhöhtem Risiko für Thrombusbildung zu erwarten wäre. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass neben der Kontraktilität des LAA auch die Diastasephase einen Beitrag zur Gesamtmenge des ausgetauschten Blutvolumens innerhalb des LAA leistet. Die im LAA verbleibende Blutmenge sollte mit mehr pro-thrombogenen Bedingungen korrelieren, die einer Blutstase entsprechen.

Obwohl die LAA-Auswaschung in der Diastase der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfall-Patienten signifikant geringer war als in der Gruppe der gesunden Patienten, gab es keinen signifikanten Unterschied im gesamten Flüssigkeitsaustausch im LAA, wenn man auch die Kontraktionsphase des LAA berücksichtigt (Tabelle 27). Der Gesamt-Flüssigkeitsaustausch wurde berechnet durch

$$EF_{LAA\ total}[\%] = washout [\%] + EF_{LAA}[\%] * (100 - washout [\%])/100$$

mit $EF_{LAA\ total}$ – ausgetauschtes Blut während eines Herzschlags, *washout* – relative Fluidmenge, die das LAA bei Diastase verließ, und EF_{LAA} – Volumenentleerungsfraction aufgrund der aktiven LAA-Kontraktion.

Ein signifikanter Anstieg der EF konnte beim Vergleich der EF_{LAA} mit der $EF_{LAA\ total}$ der gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden (Tabelle 27), obwohl dieser signifikante Anstieg nicht zu einem signifikanten Unterschied gegenüber der Schlaganfallgruppe führte.

Es mag nicht schlüssig klingen, dass sich die Gesamtmenge des ausgetauschten Blutes ($EF_{LAA\ total}$) zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallgruppe nicht weiter unterscheidet. Dieser Befund führte jedoch zu der Schlussfolgerung, dass die Diastasenphase selbst aufgrund des reduzierten Fluidaustausches den Strömungszustand in einen eher pro-thrombogenen Zustand kippte. Die Diastasenphase dauerte etwa 80 % der Zeit des Herzschlags und sollte daher zur Bildung von Thromben beitragen. Die meisten LAA-Thromben wurden am distalen Ende und an der Seitenwand des LAA nachgewiesen^{11,99}. Diese Beobachtung deckte sich gut mit dem Befund, dass der meiste Blutaustausch in der Nähe der LAA-Öffnung stattfindet.

Obwohl unsere Messungen auf 2D-Schnitten basierten, zeigte ein Vergleich der Auswaschungsfraction z.B. mit dem simulierten LAA in 3 Dimensionen und AF von Masci et al.⁴⁴ eine gute Übereinstimmung. Sie fanden eine mediane Restblutfraction im LAA aus 5

verschiedenen LAA-Geometrien nach fünf Herzschlägen von ~25 %, während in dieser Arbeit die Restblutfraction nach fünf Herzschlägen etwa 20 % betrug.

Neben dem mechanischen Blutaustausch im LAA wurden auch die Scherspannungen der Blutzellen analysiert. Die gesunde Referenzgruppe hatte von allen Gruppen den kleinsten medianen kumulativen Stress in der Diastase (0,6 IQR(0,48/0,79)) nach Entfernung aller Seeding-Partikel, die das LAA in der Diastase verliessen. Daraus ergab sich die geringste Wahrscheinlichkeit einer Thrombozytenaktivierung im LAA während der Diastase durch mechanische Kräfte. Obwohl der mediane CSS der Schlaganfall-Gruppe (0,72 IQR(0,53/0,8)) nicht signifikant größer war als der CSS der gesunden Gruppe, erstreckte sich seine Verteilung auf größere maximale CSS bis zu 1,4 dyn s/cm². Relevante CSS in Bezug auf die Thrombozytenaktivierung wurden z.B. von Bluestein et al.¹⁰⁰ berichtet, die einen Schwellenwert der CSS von 17 dyn s/cm² für die Thrombozytenaktivierung in zeitvariablen Flüssen beschrieben, verglichen mit einem Schwellenwert von CSS 35 dyn s/cm² für stationäre Flüsse. Diese kritischen CSS-Werte wurden nicht innerhalb eines einzigen Herzschlags erreicht.

Neben dem CSS-Beitrag der Diastasierungsphase gab es auch einen Beitrag der LAA-Relaxationsphase. Im Gegensatz zur LAA-Kontraktionsphase waren Blutzellen, die in der Relaxationsphase in das LAA eintraten, diejenigen, die in der Diastase-Phase weiter Scherspannung kumulierten. Eine Annäherung an die bei der LAA-Relaxation auftretenden Scherspannungen wurde durchgeführt, indem zunächst angenommen wurde, dass die LAA-Relaxationsgeschwindigkeiten von vergleichbarer Grösse wie die LAA-Kontraktionsgeschwindigkeiten waren. Die LAA-Kontraktionsgeschwindigkeiten hingegen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf und lagen bei $69 \pm 18,3$ cm/s. Die Scherspannung wurde durch die Annahme eines linearen Geschwindigkeitsprofils mit Nullgeschwindigkeit an der LAA-Wand und der maximalen Geschwindigkeit im Zentrum approximiert. Wenn ein Durchmesser von 20 mm angenommen wurde (ein typischer LAA-Durchmesser, der an der Stelle der maximalen Relaxationsgeschwindigkeiten gefunden wurde), betrug der maximale eindimensionale räumliche Gradient ~69/s. Die Scherspannung wurde durch die Annahme eines linearen Geschwindigkeitsprofils mit Nullgeschwindigkeit an der LAA-Wand und der maximalen Geschwindigkeit im Zentrum approximiert. Das Zeitintegral der Scherspannung wurde dann näherungsweise als die Hälfte des Produkts aus der LAA-Relaxationszeit, die etwa 40 ms betrug, und dem maximalen räumlichen Gradienten angenommen. Bei einer annähernden Viskosität von ~0,035 dyn s/cm² betrug das resultierende CSS ~0,1 dyn s/cm² für ein Partikel, das die LAA-Öffnung beim Eintritt in das

LAA passierte. Durch diese vereinfachte Approximation wird deutlich, dass die Haupt-CSS während der Diastase erzeugt wurde und die anfänglich großen Gradienten zu Beginn des Herzyklus nur eine untergeordnete Rolle spielen.

In der gesamten CSS-Analyse wurden nur die 2D-Scherraten einbezogen und turbulente Scherspannungen sowie die Scherung der dritten Dimension ausgeschlossen. Es ist nicht klar, ob turbulente Scherspannungen zu den physikalisch wirkenden Scherspannungen gezählt werden können, obwohl sie die Einheit einer Kraft pro Fläche haben. Aufgrund dieser Unsicherheit wurden sie nicht in die weitere Analyse einbezogen. Die dritte Dimension der Dehnungsgeschwindigkeit hingegen war nicht bekannt, sollte aber die in den anderen Dimensionen nicht signifikant überschreiten. Neben Scherspannungen im LAA-Volumen wird es auch so genannte Wandschubspannungen an der Blut-Endokard-Grenze geben. Diese sind typischerweise grösser als die Scherkräfte im Volumen; allerdings ist die Volumenflussrate in Wandnähe in der Regel sehr gering. Daher sollte ihr relativer Betrag im Verhältnis zu den Volumenkräften vernachlässigbar sein. Um eine konservative Annäherung an die CSS beizubehalten und aufgrund ihrer unbekanntenen Größenordnung wurden sie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Tabelle 27: Vergleich der geometrischen und dynamischen LAA-Eigenschaften mit den Parametern der 2D-Vektor-Flussvisualisierung: Auswaschung in Diastase, kumulative Scherspannung und Partikelverschiebung. Die Werte in Klammern entsprechen dem Interquartilbereich, ansonsten \pm und Standardabweichung. Median und Mittelwerte respektive.

Median (IQR) Mean \pm std	Alle Patienten	pAF	Stroke	Healthy	AF	p-value (kruskal-wallis)
N	26	4	13	4	5	
Vol-EF	57 \pm 19.6	36* (27/40)	66* \pm 15	63 (48/78)	---	0.019
Auswaschung [%]	10.2 \pm 9.7	2.4 (0.1/13)	5.7* \pm 5.8	22* (17/24)	16 (8/29)	0.022
Vol-EF + Auswaschung Gesamterhöhung EF (Absolut %)	60 \pm 19.6	37** (27/48)	68** \pm 14.2	70.5 (59/82)	29 (21/38)	0.005
Cumulative Shear stress gesamt	0.75 (0.63/0.97)	1.2* (0.95/1.3)	0.71 (0.52/0.95)	0.63* (0.5/0.8)	1.01 (0.78/1.29)	0.01
Cumulative Shear stress verbleibendes Blutvolumen	0.72 (0.59/0.96)	1.11* (0.94/1.31)	0.72 (0.53/0.8)	0.6* (0.55/0.65)	1.01 (0.76/1.19)	0.013
Blutbewegung [mm]	12.9 (8.5/13.6)	12.9 (9.5/15)	12.7 (7.4/13.8)	8.8 (7.3/9.9)	13.5 (13.3/18.7)	n.s.
Geringe Blutbewegung (<5mm) [%]	15 (11/22)	21 (18/29)	14 (11/24)	20 (17/28)	10 (9/17)	n.s.

Bonferroni post-hoc * p<0.05, ** p<0.01

Eine Visualisierung der Blutfraktion, die nach jedem Herzschlag innerhalb des LAA verblieb, ist in Abbildung 60 dargestellt, basierend auf der Volumenentleerungsfraction der LAA-Kontraktion und der Auswaschungsfraction bei Diastase. Es wurde angenommen, dass bei jedem Blutaustausch im LAA während eines Herzzyklus das neue und das restliche Blut aus den vorherigen Zyklen zu gleichen Teilen ausgestoßen wurde. Die y-Achse der Abbildung ist in logarithmischer Skala und zeigt die Restblutfraktion bei jedem Herzschlag. Auf der x-Achse ist die Anzahl der Herzschläge in linearer Skala dargestellt.

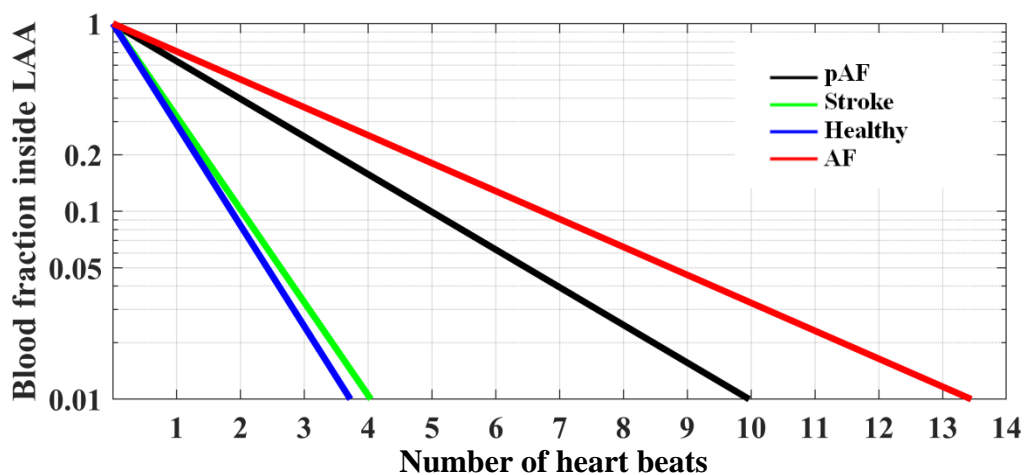


Abbildung 68: Blutanteil, der innerhalb des LAA in Abhängigkeit von der Anzahl der Herzschläge verbleibt.

Bei der gesunden Kohorte und der Schlaganfallkohorte werden 99 % des Blutes im LAA nach 4 Herzschlägen ausgetauscht, während die pAF- und die AF-Patienten mindestens 10 Herzschläge für die gleiche Menge Blutaustausch benötigen. Kombiniert man diese Informationen mit den aus den Partikeltrajektorien gewonnenen CSS, kann die Anzahl der Herzschläge, bei denen die integrale Scherspannung erstmals die Grenze der Thrombozytenaktivierung überschreitet, zusammen mit dem relativen Volumen des LAA, das zu diesem Zeitpunkt dem Schwellenwert CSS entspricht, approximiert werden. Diese Werte sind in Tabelle 28 auf der Grundlage der Mediane der einzelnen Studienkohorten reseptiv zusammengefasst. Der maximale CSS eines Herzschlags, der für die Berechnung des kumulierten CSS über mehrere Herzschläge verwendet wurde, entsprach dem 99 %-Perzentil-Wert.

Tabelle 28: Schätzung der Anzahl der Herzschläge/Zyklen, um die theoretische Thrombozyten-Aktivierungsschwelle (17 Dyne s/cm²) und das entsprechende Volumen aktivierter Thrombozyten zu erreichen.

	pAF	Stroke	Healthy	AF
99 % Percentile CSS [dyne s/cm ²]	1.90	1.49	1.30	2.03

#Herzschläge bis CSS-threshold die 99 % Percentile erreicht	9	11	12	8
Relatives Volumen vom LAA [%]	0.015	3.6×10^{-6}	4.3×10^{-7}	0.065
Absolutes bezogen auf 10 ml LAA Volumen	1.5 μl	$3.6 \times 10^{-4} \mu\text{l}$	$4.3 \times 10^{-5} \mu\text{l}$	6.5 μl

Sowohl die pAF- als auch die AF-Kohorten erreichten den CSS-Schwellenwert wesentlich früher als die Schlaganfall- und gesunden Kohorten. Das aktivierte Blutvolumen der medianen AF-Gruppe war viermal größer als in der pAF-Gruppe und hatte nach diesem Kriterium das größte Risiko für Thrombusbildung. Der Vergleich der gesunden Kohorte mit der Schlaganfallkohorte zeigte, dass das relative Volumen des aktivierten Blutes in der Schlaganfallgruppe mehr als achtmal so groß ist. Allerdings waren die absoluten Volumina an potentiell aktiviertem Blut in der Schlaganfall- und der gesunden Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen extrem klein. Jedenfalls hatte, basierend auf dem Kriterium der postulierten Aktivierung von Thrombozyten, die AF-Gruppe das höchste Risiko für Thrombusbildung, gefolgt von der pAF-Gruppe, der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallgruppe und schließlich der gesunden Referenzgruppe.

3b. 3D Vektorflussmessungen

Die 4D-Echtzeit-Geschwindigkeitsfeldmessung hat gezeigt, dass es meist großräumige und kohärente Strömungen durch das proximale Drittel des LAA gab. Die Strömungsgeschwindigkeiten gegen das distale Ende des LAA waren sehr gering und es fand nur ein minimaler Blutaustausch statt. Daher wird postuliert, dass der größte Teil des Blutaustausches des distalen schmalen Endes während der Kontraktion und Relaxation des LAA stattfindet. Nach unserer Feststellung, dass es einen Frank-Starling-Mechanismus gibt, sollte das distale Ende jedoch eine viel größere lokale Ejektionsfraktion als der proximale Bereich aufweisen, die sich an der Spitze des LAA möglicherweise 100 % nähert.

Der Vergleich zwischen 2D und den äquivalenten Schnitten aus 4D-Bildern ergab eine gute Übereinstimmung, obwohl in der Reservoirphase ein gewisser Fluss normal zur Messebene vorhanden war. Nichtsdestotrotz stimmten die Gesamtparameter der LAA-Auswaschung (4D: 28 % vs. 2D: 19 %) und der Ursprung der das LAA verlassenden Seedingpartikel ausreichend gut überein. Wie in den 3D-Echtzeitbildern zu sehen ist, gab es große kohärente Strömungsstrukturen, die das Volumen des LAA und des LA ausfüllten. Die 2D-Approximation schien in diesem Fall also akzeptabel zu sein, da das Verlassen der 2D-

Messebene nicht zu einer signifikanten Änderung der Strömungsbedingungen in Bezug auf die Geschwindigkeitskomponenten in der Ebene führte.

Ein Vergleich der kumulativen Scherspannungen zeigte, dass die 2D- und 4D-Messungen unterschiedlich verteilte CSS aufwiesen, der Unterschied zwischen den entsprechenden Medianen jedoch nur 36 % betrug und damit in einer ähnlichen Größenordnung lag. In Standardexperimenten zur Untersuchung der Wirkung von Scherspannungen auf rote Blutkörperchen oder Thrombozyten^{82,101} wurde in der Regel eine eindimensionale Spannung appliziert; daher ist unklar, inwieweit die berechneten dreidimensionalen Scherspannungen die Reaktion der Thrombozyten veränderten.

Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse des Vektorflusses

Erkenntnisse zum Vektorfluss

Einig ist man sich bezüglich des Auftretens von Thromben im LAA, dass eine verminderte Kontraktilität zu Blutstase und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Blutgerinnseln führt. In dieser Studie wurde erneut bestätigt, dass das flimmernde Herz aufgrund der niedrigsten Kontraktionsgeschwindigkeiten aller Gruppen, des geringsten Flüssigkeitsaustauschs pro Herzzyklus und der grössten kumulierten mechanischen Scherbelastungen im Vergleich zu unseren Referenzgruppen ein hohes Risiko für die Bildung von Thromben aufweist. Somit stimmten die neuen, auf dem Vektorfluss basierenden Parameter mit dem etablierten Wissen überein.

Zum allerersten Mal konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall der Flüssigkeitsaustausch im LAA in der LAA-Diastase signifikant reduziert war. Der Umfang des Flüssigkeitsaustausches war bisher nicht berücksichtigt worden, da dafür die tatsächlichen Partikelbahnlinien erforderlich waren, die bisher nicht erfasst wurden, weil herkömmliche echokardiographische Geräte diese Funktionalität nicht standardmäßig unterstützen.

LAA-Mechanik und Thromben

Eine Kohorte in unserer Studie bestand aus Patienten, die einen kryptogenen kardioembolischen Schlaganfall hatten, während sie scheinbar gesund waren (Sinusrhythmus, keine Herzklappenerkrankungen, normale LV-EF, keine Kardiomyopathien), ohne schwerwiegende Einschränkungen der LAA-Kontraktion. Im Gegensatz zu Taina et al.⁹⁵, welche feststellten, dass das LAA-Volumen bei der Hälfte der Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Sinusrhythmus signifikant größer war als in ihrer jeweiligen Kontrollgruppe, wies unsere Kontrollgruppe keine signifikant unterschiedlichen LAA-Volumina auf. Ein

Grund dafür könnte sein, dass in der Schlaganfallgruppe von Taina et al. mehr Patienten mit unentdeckter pAF hätten eingeschlossen werden können als in unserer Schlaganfallgruppe.

In Kombination mit unserem Befund eines Frank-Starling-Mechanismus des LAA können wir jedoch ableiten, dass die Schlaganfallpatienten von Taina et al. eine geringere Entleerungsfraction als die Kontrollgruppe und damit weniger Flüssigkeitsaustausch mit mehr Stase bzw. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Thrombusbildung gehabt haben müssen. Leider wurden die hämodynamischen Blutflusscharakteristika nicht publiziert, da ihre Daten auf CT-Bildgebung beruhten. Ein anderer Risikofaktor für ein erhöhtes LAA-Volumen als das Vorhandensein von Vorhofflimmern (einschliesslich paroxysmaler AF) konnte von Taina et al.⁹⁰ nicht identifiziert werden. pAF als Determinante eines vergrösserten LAA konnte in unserer Studie ebenfalls gezeigt werden, da die pAF in der SR-Gruppe ein signifikant vergrössertes LAA aufwies.

Die häufigste Lokalisation von LA-Thromben ist das linke Vorhofohr¹⁰. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das Vorhandensein von Thromben, die bei TEE-Untersuchungen bei Patienten mit Sinusrhythmus festgestellt werden, sehr selten ist^{8,9}. In der Regel hatten diejenigen, die während der Untersuchung einen Thrombus hatten, auch schwere strukturelle Erkrankungen des Herzens. Daher ist es schlüssig, dass in unseren Schlaganfallgruppen keine Thromben nachgewiesen wurden, weil Patienten mit schweren Klappenerkrankungen wie Mitralstenose oder bekannten strukturellen Herzerkrankungen ausgeschlossen wurden. Ein sehr seltenes Auftreten bei Patienten mit Sinusrhythmus ist das Vorhandensein von Spontan-Echokontrast³⁰. Es tritt gewöhnlich in stark dilatiertem LA mit beeinträchtigter LA-Kontraktilität auf und ist auch ein Marker für pro-thrombotische Zustände. Auch hier stellt also der gestörte mechanische Blutaustausch einen hohen Risikofaktor für die Bildung von LAA-Thromben dar.

Es stellt sich nun die Frage, wie der Zusammenhang zwischen einem kardioembolischen Schlaganfall von Patienten im Sinusrhythmus und dem seltenen Vorhandensein von entweder Thromben oder Markern für Low-Flow-Bedingungen wie z.B. Spontan-Echokontrast hergestellt werden kann. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und dem Auftreten eines Schlaganfalls wurden bei bis zu 14 % der LAA-Thromben nachgewiesen¹⁰². Bei Patienten im Sinusrhythmus mit kardioembolischem Schlaganfall hatten jedoch nur ~ 1% der Patienten LAA-Thromben⁹. Einer der Gründe für diese Diskrepanz könnte durch die erhaltene Kontraktilität der LAA im Sinusrhythmus erklärt werden. Aus mechanischer Sicht erscheint es logisch, dass ein potenzieller Thrombus im Sinusrhythmus mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgestossen wird als bei Vorhofflimmern. Daher erscheint es plausibel,

dass nach dem Auftreten eines kardioembolischen Ereignisses im Sinusrhythmus tatsächlich weniger Thrombusreste nachgewiesen werden.

Limitierungen

1a. 2D und 3D Echo-Particle Image Velocimetry

Die Validierung der Echo-Particle Image Velocimetry-Methode basierte auf bekannten Geschwindigkeitsfeldern und synthetischen Ultraschallbildern. Für eine striktere Validierung wäre es notwendig gewesen, gegen bekannte Geschwindigkeitsfelder in einer in-vivo-ähnlichen Umgebung zu validieren. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Weitere die Genauigkeit einschränkende Faktoren der Geschwindigkeits-Vektor-Rekonstruktionen sind die unbekanntes räumlichen und zeitlichen Geschwindigkeitsgradienten. Obwohl die maximalen räumlichen und zeitlichen Gradienten auf der Basis von pw-Doppler-Daten und geometrischen Eigenschaften des LAA approximiert wurden, wäre es notwendig gewesen, die Konvergenz der Vektorfelder zu zeigen, um zu beweisen, dass die anfänglichen Vermutungen korrekt waren. Dies wurde aufgrund der technisch begrenzten Bildwiederholraten des Ultraschallgeräts der Studie nicht durchgeführt.

1b. 3D Volumensegmentation

Die Genauigkeit der Volumensegmentierung in Ultraschallbildern wurde durch das Vorhandensein von Artefakten eingeschränkt. Diese können häufig in 3D rekonstruierten Ultraschallbildern vorkommen und sind stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu CT- oder MRT-Bildern mit intrakavalen Kontrastmitteln keine klare Abgrenzung der Herzkammerwände definiert werden kann und daher die Volumensegmentierung zumindest bis zu einem gewissen Grad immer vom Beobachter und seiner Wahl der Grenzen abhängig sein wird.

2a. Der Frank Starling Mechanismus

Die Populationsgröße war relativ gering (N=39). Dennoch konnten wir klar zeigen, dass der Frank-Starling-Mechanismus für das LAA existiert.

Wir vernachlässigten auch das Regime der so genannten absteigenden Astes, bei dem das Myokard die Anpassung der Kontraktilität an eine weiter erhöhte Volumenbelastung nicht aufrechterhalten konnte, da fast alle unsere Patienten ein moderates LAA-Volumen aufwiesen.

In unserer Studiengruppe wurden Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen. Wenn wir die Dopplersignale des LAA-Flusses bei AF untersuchten, konnten wir sehen, dass sich die Dauer der Kontraktion und Relaxation des LAA qualitativ nicht von der in der SR unterschied. Daraus folgerten wir, dass es hinsichtlich des Frank-Starling-Mechanismus

keinen Unterschied hätte geben dürfen. Inwieweit die Steigung der Frank-Starling-Kurve unterschiedlich ist, muss noch beantwortet werden.

Die Messung der LAA-Volumina stimmte gut mit den publizierten Daten⁵⁶ unter Verwendung der TEE-Bildgebung überein, obwohl es eine große Variation der gemittelten Volumina in Abhängigkeit von der Bildgebungsmodalität und dem Untersucher zu geben schien^{14,93,95}. Die subjektive Wahl der LAA-Grenzen bei der 3D-Segmentierung und nur wenige Angaben zu den genauen Segmentierungsparametern machten es unmöglich, die publizierten Daten zu reproduzieren. Ein Teil der Mehrdeutigkeit des LAA-Volumens könnte auch auf das Fehlen einer genauen Beschreibung zurückzuführen sein, wie die 3D-LAA-Öffnungsebene definiert wurde. Jedenfalls war das wahre Volumen der abgebildeten Strukturen nicht als Referenz bekannt.

2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche

Wie im vorhergehenden Unterabschnitt erwähnt, gab es keinen echten Goldstandard für die Volumenmessung und folglich auch nicht die wahre Öffnungsfläche. Wie dem auch sei, nur von Nakajima et al.⁵⁶ wurde ein Vergleich zwischen der 3D-TEE-Volumenschätzung und dem anatomischen Korrelat durchgeführt und eine gute Übereinstimmung zwischen beiden gefunden.

3a. 2D Vektorflussmessungen

Die vorgestellte Kohortenstudie war vor allem ein erster Versuch, auf Basis der Vektor-Flow-Bildgebung mögliche Mechanismen zu identifizieren, die das erhöhte Risiko für Thrombusbildung z.B. bei Patienten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall erklären könnten. Die identifizierten Mechanismen eines erhöhten Thrombusbildungsrisikos bedürfen daher der Bestätigung durch größere Kohortengrößen und für den endgültigen Nachweis eines prospektiven Designs mit Nachbeobachtung, z.B. bei gesunden Patienten, bei denen die Auswaschung in der Diastase mit erhaltenem LAA-EF und das Auftreten eines kryptogenen kardioembolischen Schlaganfalls während der Nachbeobachtung aufgetreten ist. Eine weitere wesentliche Einschränkung ist die Verwendung von 2D-B-Mode-Bildern als Grundlage für die vektorielle Flussvisualisierung. Obwohl man davon ausgeht, dass die Hauptkomponenten der Geschwindigkeiten im LAA in der Messebene liegen, existieren Strömungskomponenten orthogonal zur Messebene, so dass die Partikelspuren, die für die Auswertung des Auswaschens und CSS verwendet wurden, höchstwahrscheinlich nicht genau durch die 2D-Partikelspuren beschrieben wurden. Jedenfalls wurde aufgrund der guten Übereinstimmung zwischen den auswaschungsbasierten Entleerungsfractionen der AF-

Kohorte und den Ergebnissen aus der Literatur mit 3D-Strömungssimulationen⁴⁴ angenommen, dass die Bewegung aus der Ebene heraus das Ergebnis nicht signifikant verändert. Eine endgültige Bestätigung, ob diese Annahme gültig ist, bedarf natürlich einer Bestätigung z.B. durch gleichzeitige 4D-Messungen.

3b. 3D Vektorflussmessungen

In diesem Fall wurde der Vergleich zwischen 2D- und 4D-Geschwindigkeitsfeldern von nur einem Patienten gezeigt. Dies reichte natürlich nicht aus, um aussagekräftige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Gültigkeit der 2D-Messungen zu ziehen. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die 2D-Messungen nicht unmittelbar im Widerspruch zu den genaueren 4D-Messungen standen. Eine Fortsetzung der Datenauswertung ist für die Zukunft geplant.

Die Haupteinschränkung der 4D-Echo-PIV-Messungen war eine geringere räumliche und zeitliche Auflösung der abgetasteten Volumina im Vergleich zu den 2D-Messungen. Eine Erhöhung der Erfassungsbildfrequenz begrenzte die Größe des Messvolumens und erlaubte so nur die Erfassung eines kleinen Teilvolumens des interessierenden Bereichs in Echtzeit.

Außerdem waren die Daten aus den 4D-Echtzeitmessungen wesentlich lauter als die entsprechenden 2D-Messungen und es war daher schwieriger, aussagekräftige Rohdaten zu erhalten..

Allgemeine Limitationen

Zunächst waren die Studienkohorten klein, und es wurde kein Follow-up der Kohorten durchgeführt. Insbesondere im Hinblick auf die Vektorflussbildgebung mit Echo-PIV wären größere Kohorten z.B. für die gesunde Kontrollgruppe vorteilhaft gewesen, um eine solidere Grundlage für den Vergleich mit der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallkohorte zu haben. Ein Follow-up wäre interessant gewesen, um Hinweise zu erhalten, ob die postulierten integralen Scherspannungen und die reduzierte Auswaschung in der Diastase des LAA Risikofaktoren für einen kryptogenen kardioembolischen Schlaganfall im Sinusrhythmus und sogar bei Vorhofflimmern sind. Weitere Informationen einschließlich der pulmonal-venösen Strömungsgeschwindigkeiten hätten ebenso aufgezeichnet werden können wie LA-Volumina anstelle von LA-Gebieten. Dasselbe hätte für das LV in mehr Standardansichten getan werden können, z.B. auch durch transthorakale Echokardiographie, um zuverlässigere Basisparameter des Herzens zu erhalten. Dehnungsmessungen des LAA und LA wären hilfreich gewesen, um mehr Standardparameter einzubeziehen, mit denen sich die Determinanten des beeinträchtigten LAA-Auswaschens oder kardiogenen Schlaganfalls finden lassen.

Darüber hinaus könnte okkultes paroxysmales Vorhofflimmern bei den Patienten der Schlaganfallgruppe vorhanden gewesen sein. Um dies auszuschließen, hätte bei diesen Patienten ein Holter-EKG gewonnen werden können. Nichtsdestotrotz finden sich in der gesunden Bevölkerung ohnehin sehr kurze Phasen von Vorhofflimmern. Es wäre interessant herauszufinden, ob diese auch in der kardiologischen Schlaganfallgruppe eine Rolle spielen könnten. Schließlich wird vermutet, dass auch substenotische Plaques in den Halsschlagadern eine Rolle beim kryptogenen Schlaganfall spielen⁶. Diese könnten auch in der Schlaganfallgruppe vorhanden gewesen sein und hätten weiter untersucht werden müssen.

Schlussfolgerungen

1a. 2D und 3D Vektorflussmethodenentwicklung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das perfekte B-Mode- oder 3D-Volumenbild zum Zweck der Vektorflussvisualisierung die folgenden Bedingungen erfüllen muss:

- Partikelverschiebungen, welche kleiner als $\frac{1}{4}$ der größten Interrogation Area sind
- Partikel-Verschiebungsgradienten, die nicht größer als 0.3 sind
- Korrekte Dichte der Kontrastmittelpartikel
 - Die Anzahl der Tracer-Partikel sollte 3 % aller Pixel im Sichtfeld nicht überschreiten. In der Praxis müssen einzelne Kontrastmittelpartikel während der echokardiographischen Untersuchung auf den Bildern erkennbar sein
 - Wenn die Bildfrequenz hoch genug wäre, könnte die Speckleverfolgung mit den gleichen Algorithmen wie hier dargestellt durchgeführt werden, so dass auf Kontrastmittel verzichtet werden könnte

Die absoluten Geschwindigkeiten, die gemessen werden können, werden dann durch die Bild- bzw. Volumenbildraten definiert. Wenn z.B. die maximale Verschiebung 16 Pixel zwischen einem Bildpaar überschreitet, hätte eine Verringerung der Zeit zwischen den Bildpaaren eine Verringerung der von den Seeding-Partikeln zurückgelegten Distanz zur Folge. Dasselbe gilt natürlich auch für den räumlichen Gradienten.

- Verwendung von möglichst hohen Bildraten
 - 2D Standard ~50Hz, mit kleinerem Sektor 100-200 Hz möglich (Philips Epiq 7G)
 - 4D HVR mit gängigem Sichtfeld ~50 Hz, für schmale Sektoren bis zu 80 Hz möglich (Philips Epiq 7G)
- Falls handhabbar, die höchstmögliche Vergrößerung, um Strömungsstrukturen besser aufzulösen
 - Dies wird durch die physikalisch verfügbare räumliche Auflösung und auch durch die Bildwiederholfrequenz stark eingeschränkt. Bei niedrigen Bildwiederholraten wird eine höhere Vergrößerung die Verschiebung zwischen zwei Bildern weiter vergrößern und könnte somit leichter das gewünschte $\frac{1}{4}$ interrogation-area/volume Kriterium überschreiten.

1b. Entwicklung einer 3D-Volumensegmentierungs-Methode

Die Parameter des halbautomatischen 3D-Segmentierungsalgorithmus konnten so gewählt werden, dass er vergleichbar zur vollständig manuellen Segmentierung des LAA funktioniert.

2. Charakteristika der Population

Eine reduzierte Kontraktilität des LAA konnte bei Patienten mit paroxysmalem AF als Ausdruck eines strukturell veränderten LAA gefunden werden. Patienten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall hingegen hatten im Vergleich zur gesunden Referenzkohorte keine signifikant unterschiedlichen LAA-Entleerungsfractionen. Alter und Herzfrequenz waren zwischen den Populationen nicht signifikant verschieden.

2a. Der Frank Starling-Mechanismus

Das LAA wies einen Frank-Starling-Mechanismus auf, der bedeutete, dass bei größeren Enddiastolischen Füllungsvolumina die Entleerungsfraction des LAA reziprok kleiner wurde. Obwohl das Vorhandensein des Frank-Starling-Mechanismus in der linken Herzkammer und im linken Atrium in dieser Form bekannt ist, konnten wir seine Anwendbarkeit für das LAA zum allerersten Mal nachweisen.

2b. Verhältnis zwischen LAA-Volumen und LAA-Öffnungsfläche

Unabhängig von der LAA-Morphologie und der tatsächlichen Länge oder Tiefe wurde das Volumen des LAA durch die Öffnungsfläche definiert und bestätigte die allgemein angenommene Gültigkeit der Verwendung von LAA-Öffnungsflächen für die Approximation der LAA-EF..

2c. LAA timing

Wir konnten zeigen, dass die Dauer der Kontraktion und Relaxation des LAA nicht signifikant von der Herzfrequenz abhängig war. Allerdings wurde die Zeit zwischen dem Beginn der p-Welle und dem Beginn der LAA-Kontraktion überproportional kürzer in Bezug auf die pQ-Zeiten bei steigender Herzfrequenz. Obwohl eine erhöhte Herzfrequenz mit einer erhöhten Doppler-Kontraktionsgeschwindigkeit assoziiert war, gab es keine solche Abhängigkeit in Bezug auf die LAA-Entleerungsfraction.

3a. 2D Vektorflussmessungen

Es zeigte sich, dass bei den meisten Patienten unabhängig von der Kohorte ein gegenrotierender LA-Wirbel in der LAA-Diastasenphase vorhanden war.

Die LAA-Auswaschung in der Diastase trat im proximalen Drittel des LAA-Volumens auf und war in der gesunden Referenzkohorte signifikant ausgeprägter als in der Gruppe der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfälle (22 % vs. 6 %, $p=0,048$), obwohl sich die Volumenentleerungsfractionen insgesamt nicht signifikant unterschieden (70 % vs. 68 %, $p>0,5$).

Patienten mit Vorhofflimmern hatten die grössten kumulativen Scherbelastungen im LAA-Volumen und erreichten einen möglichen Schwellenwert für die Thrombozytenaktivierung früher als Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern bei SR, Schlaganfall und gesunden Referenzpatienten. Das Blutvolumen mit potenziell aktivierten Thrombozyten war in der kryptogenen kardioembolischen Schlaganfallgruppe achtmal so gross wie in der gesunden Kontrollgruppe, was die Vermutung unterstützt, dass das Vektorflussfeld im LAA der kryptogenen Schlaganfallgruppe thrombogener war als das Strömungsfeld der gesunden Kontrollgruppe.

Eine weitere Bestätigung der Ergebnisse und der klinischen Implikationen wäre erforderlich. Nichtsdestotrotz könnten die Ergebnisse, falls sie bestätigt würden, bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko eines kryptogenen kardiogenen Schlaganfalls bei Fehlen von Vorhofflimmern oder anderen strukturellen Herzerkrankungen helfen.

3b. 3D Vektorflussmessungen

3D-Echtzeit-Vektorflussmessungen des LAA haben sich im LAA und dem benachbarten LA bei Diastase als praktikabel erwiesen. Ein Vergleich mit einer 2D-Messung zeigte eine gute Übereinstimmung für die Auswaschungsabschätzung bei Diastase.

In der Diastase fand der größte Teil des Flüssigkeitsaustauschs im proximalen Drittel des LAA statt und der distale Teil wies nur einen minimalen Fluss auf. Das distale LAA zeigte jedoch einen viel größeren relativen Flüssigkeitsaustausch bei der LAA-Kontraktion, basierend auf dem nachgewiesenen Frank-Starling-Mechanismus.

Weitere Auswertungen von 4D-Datensätzen sollten in Zukunft durchgeführt werden.

Empfehlungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind eine gute Grundlage für weitere klinische Studien. Zunächst wäre es wünschenswert, größere gesunde Referenzkohorten und kryptogene kardioembolische Schlaganfallkohorten zu gewinnen, um die Statistiken über die LAA-Auswaschung zu verbessern. Eine vielversprechende Fortsetzung dieser Arbeit wäre dann das Design einer prospektiven Studie mit Follow-up, um das Auftreten einer begrenzten LAA-Auswaschung in der Diastase und eine erhöhte potenzielle Thrombozytenaktivierung mit dem Auftreten eines kryptogenen kardioembolischen Schlaganfalls in Verbindung zu bringen. Ideale Kohorten wären gesunde Patienten mit unbeeinträchtigtem LAA-EF im Sinusrhythmus und Patienten mit entweder pAF oder AF als Kontrollgruppen. Nach Yaghi et al.⁶ beträgt die Inzidenz des kryptogenen kardioembolischen Schlaganfalls in den Vereinigten Staaten etwa 0,04 % (24 % aller Schlaganfälle). In Deutschland ergäbe dies etwa 32000 Fälle pro Jahr oder 1280 Fälle pro Jahr allein in Berlin. Mit anderen Worten, wenn wir N=10 Patienten mit kryptogenem kardioembolischem Schlaganfall anvisieren, müssten insgesamt 25000 Patienten untersucht werden. Dies ist sicher keine leichte Aufgabe und bedarf einer besseren Stratifizierung z.B. hinsichtlich Altersgruppen und Prävalenz, um die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung zu erhöhen. Auf jeden Fall wäre ein multizentrischer Ansatz notwendig, um ausreichende Fallzahlen zu generieren.

Die beste Methode der Datenerfassung wären dann die vorgestellten 4D-Vektorflussmessungen oder noch besser die gleiche Methode, jedoch auf der Basis von Blutspeckles, so dass auf i.v.-Kontrastmittel verzichtet werden kann. Dies ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch wahrscheinlich nur mit spezialisierten Forschungsultraschallgeräten möglich, die Volumina mit ausreichend hohen Bildwiederholraten zur Speckleverfolgung aufnehmen können. Nichtsdestotrotz gibt es bereits einige klinische Ultraschallgeräte von GE oder Hitachi⁶⁸, die 2D-Vektorflussfelder auf der Basis von Blutsprekeln im Sinne eines Ansatzes erster Ordnung messen können.

Schließlich könnte es möglich sein, einen Schwellenwert für eine Kombination aus LAA-Volumen, LAA-EF, LAA-Auswaschung und kumulativer Scherbeanspruchung zu finden, der das Risiko für das Auftreten von LAA-Thromben oder kardioembolischen Schlaganfällen bei Patienten mit SR und auch AF stratifizieren kann.

Literaturverzeichnis

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet Global Health*. 2013;1:e259–e281.
2. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120:514–526.
3. Lin Huey-Juan, Wolf Philip A., Kelly-Hayes Margaret, Beiser Alexa S., Kase Carlos S., Benjamin Emelia J., D'Agostino Ralph B. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1996;27:1760–1764.
4. Yiin Gabriel S.C., Howard Dominic P.J., Paul Nicola L.M., Li Linxin, Luengo-Fernandez Ramon, Bull Linda M., Welch Sarah J.V., Gutnikov Sergei A., Mehta Ziyah, Rothwell Peter M. Age-Specific Incidence, Outcome, Cost, and Projected Future Burden of Atrial Fibrillation–Related Embolic Vascular Events. *Circulation*. 2014;130:1236–1244.
5. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;3; DOI:10.1002/14651858.CD006186.pub2
6. Yaghi Shadi, Bernstein Richard A., Passman Rod, Okin Peter M., Furie Karen L. Cryptogenic Stroke. *Circulation Research*. 2017;120:527–540.
7. Jickling Glen C., Stamova Boryana, Ander Bradley P., Zhan Xinhua, Liu Dazhi, Sison Shara-Mae, Verro Piero, Sharp Frank R. Prediction of Cardioembolic, Arterial, and Lacunar Causes of Cryptogenic Stroke by Gene Expression and Infarct Location. *Stroke*. 2012;43:2036–2041.
8. Agmon Yoram, Khandheria Bijoy K., Gentile Federico, Seward James B. Clinical and Echocardiographic Characteristics of Patients With Left Atrial Thrombus and Sinus Rhythm. *Circulation*. 2002;105:27–31.

9. Omran H, Rang B, Schmidt H, Illien S, Schimpf R, MacCarter D, Kubini R, von der Recke G, Tiemann K, Becher H, Lüderitz B. Incidence of left atrial thrombi in patients in sinus rhythm and with a recent neurologic deficit. *American Heart Journal*. 2000;140:658–662.
10. Yaghi Shadi, Song Christopher, Gray William A., Furie Karen L., Elkind Mitchell S.V., Kamel Hooman. Left Atrial Appendage Function and Stroke Risk. *Stroke*. 2015;46:3554–3559.
11. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84:223–231.
12. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GYH, Matzdorff AC. Virchow’s triad revisited. *South Med J*. 2004;97:213–214.
13. Naksuk N, Padmanabhan D, Yogeswaran V, Asirvatham SJ. Left Atrial Appendage: Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2:403–412.
14. Biase LD, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, Pump A, Brantes MC, Gallinghouse GJ, Burkhardt JD, Cesarani F, Scaglione M, Natale A, Gaita F. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation?: Results From a Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:531–538.
15. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7:1251–1265.
16. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:1867–1877.
17. Douglas YL, Jongbloed MRM, Gittenberger-de Groot AC, Evers D, Dion RAE, Voigt P, Bartelings MM, Schalij MJ, Ebels T, DeRuiter MC. Histology of Vascular

- Myocardial Wall of Left Atrial Body After Pulmonary Venous Incorporation. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97:662–670.
18. Ho Siew Yen, Cabrera José Angel, Sanchez-Quintana Damian. Left Atrial Anatomy Revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5:220–228.
 19. Noble MIM. The Frank—Starling Curve. *Clinical Science*. 1978;54:1–7.
 20. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OII, Nemes A, Cate FJ t. Left atrial Frank Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart*. 2007;93:1393–1397.
 21. Hoit BD. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:493–505.
 22. Tabata T, Oki T, Yamada H, Iuchi A, Ito S, Hori T, Kitagawa T, Kato I, Kitahata H, Oshita S. Role of Left Atrial Appendage in Left Atrial Reservoir Function as Evaluated by Left Atrial Appendage Clamping During Cardiac Surgery. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81:327–332.
 23. Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM. The effect of distending the atrial appendages on urine flow in the dog. *The Journal of Physiology*. 1972;227:233–242.
 24. Leinonen JV, Emanuelov AK, Platt Y, Helman Y, Feinberg Y, Lotan C, Beeri R. Left Atrial Appendages from Adult Hearts Contain a Reservoir of Diverse Cardiac Progenitor Cells. *PLOS ONE*. 2013;8:e59228.
 25. Vigna C, Russo A, De Rito V, Perna G, Vilella A, Testa M, Sollazzo V, Fanelli R, Loperfido F. Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70:1500–1501.
 26. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:921–964.

27. Goldberg YH, Gordon SC, Spevack DM, Gordon GM. Disparities in emptying velocity within the left atrial appendage. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:290–295.
28. Lin E, Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3:403–408.
29. Markl M, Lee DC, Furiasse N, Carr M, Foucar C, Ng J, Carr J, Goldberger JJ. Left Atrial and Left Atrial Appendage 4D Blood Flow Dynamics in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2016;9:9:e004984
30. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;35:1932–1938.
31. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:755–762.
32. Einav S, Bluestein D. Dynamics of Blood Flow and Platelet Transport in Pathological Vessels. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1015:351–366.
33. Yazdani A, Li H, Humphrey JD, Karniadakis GE. A General Shear-Dependent Model for Thrombus Formation. *PLOS Computational Biology.* 2017;13:e1005291.
34. Mele D, Smarrazzo V, Pedrizzetti G, Capasso F, Pepe M, Severino S, Luisi GA, Maglione M, Ferrari R. Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2019;32;3:319-332.
35. Suwa K, Saitoh T, Takehara Y, Sano M, Nobuhara M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Sugiyama M, Wakayama T, Alley M, Sakahara H, Hayashi H. Characteristics of intra-left atrial flow dynamics and factors affecting formation of the vortex flow – analysis with phase-resolved 3-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging. *Circ J.* 2015;79:144–152.
36. Fryrenius A, Wigström L, Ebberts T, Karlsson M, Engvall J, Bolger AF. Three dimensional flow in the human left atrium. *Heart.* 2001;86:448–455.

37. Vedula V, George R, Younes L, Mittal R. Hemodynamics in the Left Atrium and Its Effect on Ventricular Flow Patterns. *J Biomech Eng.* 2015;137:111003-111003–8.
38. Hong G-R, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK, Baweja A, Liu S, Chung N, Houle H, Narula J, Vannan MA. Characterization and Quantification of Vortex Flow in the Human Left Ventricle by Contrast Echocardiography Using Vector Particle Image Velocimetry. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2008;1:705–717.
39. Tang C, Zhu Y, Zhang J, Niu C, Liu D, Liao Y, Zhu L, Peng Q. Analysis of left ventricular fluid dynamics in dilated cardiomyopathy by echocardiographic particle image velocimetry. *Echocardiography.* 2018;35:56–63.
40. Sengupta PP, Pedrizzetti G, Narula J. Multiplanar Visualization of Blood Flow Using Echocardiographic Particle Imaging Velocimetry. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2012;5:566–569.
41. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Jahangir A, Yoshifuku S, Milosevic I, Belohlavek M. Left Ventricular Isovolumic Flow Sequence During Sinus and Paced Rhythms: New Insights From Use of High-Resolution Doppler and Ultrasonic Digital Particle Imaging Velocimetry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49:899–908.
42. Faludi R, Szulik M, D’hooge J, Herijgers P, Rademakers F, Pedrizzetti G, Voigt J-U. Left ventricular flow patterns in healthy subjects and patients with prosthetic mitral valves: An in vivo study using echocardiographic particle image velocimetry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010;139:1501–1510.
43. Markl M, Lee DC, Ng J, Carr M, Carr J, Goldberger JJ. Left Atrial 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging: Stasis and Velocity Mapping in Patients With Atrial Fibrillation. *Invest Radiol.* 2016;51:147–154.
44. Masci A, Barone L, Dedè L, Fedele M, Tomasi C, Quarteroni A, Corsi C. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Frontiers in Physiology.* 2019;9
45. Kim HB, Hertzberg JR, Shandas R. Development and validation of echo PIV. *Exp Fluids.* 2004;36:455–462.

46. Adrian RJ. Particle-Imaging Techniques for Experimental Fluid Mechanics. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1991;23:261–304.
47. Falahatpisheh A, Kheradvar A. Abstract 14952: Volumetric Echocardiographic Particle Image Velocimetry (V-Echo-PIV). *Circulation*. 2014;130:A14952–A14952.
48. Sandrin L, Manneville S, Fink M. Ultrafast two-dimensional ultrasonic speckle velocimetry: A tool in flow imaging. *Appl Phys Lett*. 2001;78:1155–1157.
49. Jensen JA, Nikolov SI, Yu ACH, Garcia D. Ultrasound Vector Flow Imaging—Part II: Parallel Systems. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2016;63:1722–1732.
50. <https://www.gehealthcare.com/-/media/b7f8d0d6aadb402d93125a079e832781.pdf>
51. Jensen JA. Ultrasound Vector Flow Imaging—Part I: Sequential Systems. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2016;63:1704–1721.
52. Wigen MS, Fadnes S, Rodriguez-Molares A, Bjåstad T, Eriksen M, Stensæth KH, Støylen A, Lovstakken L. 4-D Intracardiac Ultrasound Vector Flow Imaging—Feasibility and Comparison to Phase-Contrast MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2018;37:2619–2629.
53. Correia M, Provost J, Tanter M, Pernot M. 4D ultrafast ultrasound flow imaging: in vivo quantification of arterial volumetric flow rate in a single heartbeat. *Phys Med Biol*. 2016;61:L48.
54. Medical Imaging Interaction Toolkit: The Segmentation Plugin [Internet]. [cited 2020 Mar 15]; Available from: http://docs.mitk.org/2016.11/org_mitk_views_segmentation.html
55. Dong S, Luo G, Wang K, Cao S, Mercado A, Shmuilovich O, Zhang H, Li S. VoxelAtlasGAN: 3D Left Ventricle Segmentation on Echocardiography with Atlas Guided Generation and Voxel-to-voxel Discrimination. *arXiv:180603619 [cs]* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 15]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1806.03619>

56. Nakajima H, Seo Y, Ishizu T, Yamamoto M, Machino T, Harimura Y, Kawamura R, Sekiguchi Y, Tada H, Aonuma K. Analysis of the Left Atrial Appendage by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106:885–892.
57. Nucifora Gaetano, Faletra Francesco F., Regoli François, Pasotti Elena, Pedrazzini Giovanni, Moccetti Tiziano, Auricchio Angelo. Evaluation of the Left Atrial Appendage With Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4:514–523.
58. Tabata T, Oki T, Iuchi A, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Fukuda N, Ito S. Evaluation of left atrial appendage function by measurement of changes in flow velocity patterns after electrical cardioversion in patients with isolated atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1997;79:615–620.
59. Akosah KO, Funai JT, Porter TR, Jesse RL, Mohanty PK. Left Atrial Appendage Contractile Function in Atrial Fibrillation: Influence of Heart Rate and Cardioversion to Sinus Rhythm. *CHEST*. 1995;107:690–696.
60. Hozawa M, Morino Y, Matsumoto Y, Tanaka R, Nagata K, Kumagai A, Tashiro A, Doi A, Yoshioka K. 3D-computed tomography to compare the dimensions of the left atrial appendage in patients with normal sinus rhythm and those with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2018;33:777–785.
61. Matsumoto Y, Morino Y, Kumagai A, Hozawa M, Nakamura M, Terayama Y, Tashiro A. Characteristics of Anatomy and Function of the Left Atrial Appendage and Their Relationships in Patients with Cardioembolic Stroke: A 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26:470–479.
62. Chen Z, Bai W, Li C, Wang H, Tang H, Qin Y, Rao L. Left Atrial Appendage Parameters Assessed by Real-Time Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Predict Thromboembolic Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36:1119–1128.
63. Li C-Y, Gao B-L, Liu X-W, Fan Q-Y, Zhang X-J, Liu G-C, Yang H-Q, Feng P-Y, Wang Y, Song P. Quantitative Evaluation of the Substantially Variable Morphology

- and Function of the Left Atrial Appendage and Its Relation with Adjacent Structures. *PLoS One*. 2015;10.
64. Lee JM, Seo J, Uhm J-S, Kim YJ, Lee H-J, Kim J-Y, Sung J-H, Pak H-N, Lee M-H, Joung B. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26:922–927.
 65. Westerweel J, Elsinga GE, Adrian RJ. Particle Image Velocimetry for Complex and Turbulent Flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2013;45:409–436.
 66. Thielicke W, Stamhuis E. PIVlab – Towards User-friendly, Affordable and Accurate Digital Particle Image Velocimetry in MATLAB. *Journal of Open Research Software*. 2014;2:e30.
 67. Raffel M, Willert CE, Wereley S, Kompenhans J. Particle Image Velocimetry: A Practical Guide. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007
 68. Poelma C. Ultrasound Imaging Velocimetry: a review. *Exp Fluids*. 2017;58:3.
 69. Poelma C, Mari JM, Foin N, Tang M-X, Krams R, Caro CG, Weinberg PD, Westerweel J. 3D Flow reconstruction using ultrasound PIV. *Exp Fluids*. 2011;50:777–785.
 70. Hart DP. PIV error correction. *Experiments in Fluids*. 2000;29:13–22.
 71. Westerweel J, Scarano F. Universal outlier detection for PIV data. *Exp Fluids*. 2005;39:1096–1100.
 72. Garcia D. A fast all-in-one method for automated post-processing of PIV data. *Exp Fluids*. 2011;50:1247–1259.
 73. Schneider M. Characteristics of SonoVue™. *Echocardiography*. 1999;16:743–746.
 74. Brennen C. Fundamentals multiphase flow. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
 75. Tropea C, Yarin A, Foss JF, editors. Springer Handbook of Experimental Fluid Mechanics. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007

76. Vainrib AF, Harb SC, Jaber W, Benenstein RJ, Aizer A, Chinitz LA, Saric M. Left Atrial Appendage Occlusion/Exclusion: Procedural Image Guidance with Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31:454–474.
77. QLAB Quantifizierungssoftware | Philips Healthcare [Internet]. Philips. [cited 2020 Mar 15]; Available from: <https://www.philips.de/healthcare/product/HC795041VS/qlab-quantifizierungssoftware>
78. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A General Regression Procedure for Method Transformation. Application of Linear Regression Procedures for Method Comparison Studies in Clinical Chemistry, Part III. In: *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry. Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie*. 1988.
79. Cabral B, Leedom LC. Imaging Vector Fields Using Line Integral Convolution [Internet]. In: *Proceedings of the 20th Annual Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques*. New York, NY, USA: ACM; 1993. p. 263–270.
80. Wu Y-F, Hsu P-S, Tsai C-S, Pan P-C, Chen Y-L. Significantly increased low shear rate viscosity, blood elastic modulus, and RBC aggregation in adults following cardiac surgery. *Scientific Reports*. 2018;8:7173.
81. Raz S, Einav S, Alemu Y, Bluestein D. DPIV Prediction of Flow Induced Platelet Activation—Comparison to Numerical Predictions. *Ann Biomed Eng*. 2007;35:493–504.
82. Sheriff J, Bluestein D, Girdhar G, Jesty J. High-Shear Stress Sensitizes Platelets to Subsequent Low-Shear Conditions. *Ann Biomed Eng*. 2010;38:1442–1450.
83. Savitzky A, Golay MJE. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Anal Chem*. 1964;36:1627–1639.
84. Pizer SM, Amburn EP, Austin JD, Cromartie R, Geselowitz A, Greer T, ter Haar Romeny B, Zimmerman JB, Zuiderveld K. Adaptive histogram equalization and its variations. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*. 1987;39:355–368.

85. Cheng M, Lou J, Lim TT. Vortex ring with swirl: A numerical study. *Physics of Fluids*. 2010;22:097101.
86. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009;21:709–720.
87. Prinz C, Faludi R, Walker A, Amzulescu M, Gao H, Uejima T, Fraser AG, Voigt J-U. Can echocardiographic particle image velocimetry correctly detect motion patterns as they occur in blood inside heart chambers? A validation study using moving phantoms. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:24.
88. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St. John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79–108.
89. Maceira AM, Cosín-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:65.
90. Taina M, Sipola P, Muuronen A, Hedman M, Mustonen P, Kantanen A-M, Jäkälä P, Vanninen R. Determinants of Left Atrial Appendage Volume in Stroke Patients without Chronic Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2014;9.
91. Kerkhof PLM, Yasha Kresh J, Li JK-J, Heyndrickx GR. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep*. 2013;1
92. Kerkhof PLM, van de Ven PM, Yoo B, Peace RA, Heyndrickx GR, Handly N. Ejection fraction as related to basic components in the left and right ventricular volume domains. *International Journal of Cardiology*. 2018;255:105–110.
93. Jeong WK, Choi J-H, Son JP, Lee S, Lee MJ, Choe YH, Bang OY. Volume and morphology of left atrial appendage as determinants of stroke subtype in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13:820–827.

94. Beinart R, Heist EK, Newell JB, Holmvang G, Ruskin JN, Mansour M. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:10–15.
95. Taina M, Vanninen R, Hedman M, Jäkälä P, Kärkkäinen S, Tapiola T, Sipola P. Left atrial appendage volume increased in more than half of patients with cryptogenic stroke. *PLoS ONE*. 2013;8:e79519.
96. Iwama M, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Watanabe T, Hirose T, Nagaya M, Noda T, Watanabe S, Minatoguchi S. Left atrial appendage emptying fraction assessed by a feature-tracking echocardiographic method is a determinant of thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2012;59:329–336.
97. Busse M, Nißing A, Tegtbur U, Miltzow S, Thomas M, Fikenzer S. EKG-Parameter und Herzfrequenz bei Belastung II. PQ-Zeit und Herzfrequenz bei Belastung. *Klinische Sportmedizin/Clinical Sports Medicine*. 2004;5:45–49.
98. Oniki T, Hashimoto Y, Shimizu S, Kakuta T, Yajima M, Numano F. Effect of increasing heart rate on Doppler indices of left ventricular performance in healthy men. *Heart*. 1992;68:425–429.
99. Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:163–166.
100. Bluestein D, Niu L, Schoepfoerster RT, Dewanjee MK. Fluid mechanics of arterial stenosis: Relationship to the development of mural thrombus. *Ann Biomed Eng*. 1997;25:344.
101. Hellums JD, Peterson DM, Stathopoulos NA, Moake JL, Giorgio TD. Studies on the Mechanisms of Shear-Induced Platelet Activation. In: Hartmann A, Kuschinsky W, editors. *Cerebral Ischemia and Hemorheology*. Springer Berlin Heidelberg; 1987. p. 80–89.
102. Stoddard MF, Dawkins PQ, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A

- transesophageal echocardiographics tudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25:452–459.
103. Reynolds O, Brightmore AW, Moorby WH. Papers on mechanical and physical subjects. Cambridge [Eng.] : The University Press; 1900
 104. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet*. 1995;346:1085–1087.
 105. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Iwata S, Otsuka R, Takagi Y, Yoshitani H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Automated Assessment of Left Atrial Function From Time-Left Atrial Volume Curves Using a Novel Speckle Tracking Imaging Method. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:63–69.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dipl.-Ing. Chan Yong Schüle, PhD, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „4D Transösophageale Echokardiographie des linken Vorhofohrs: Eine Studie über Form und Funktion mittels Volumen- und Vektorflussbildgebung“/ “4D TEE cardiac ultrasound imaging of the left atrium and the left atrial appendage: On the link between form and function through vector flow imaging and volume visualization“ 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/der Erstbetreuer/in, 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

Lebenslauf

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

Publikationsliste

C.Y. Schüle, Klaus Affeld, Max Kossatz, Christian O. Paschereit, Ulrich Kertzscher, *Turbulence Measurements in an Axial Rotary Blood Pump with Laser Doppler Velocimetry*, International Journal of Artificial Organs, **2017**, Vol. 40, Issue 3.

C.Y. Schüle, B. Thamsen, B. Blümel, M. Lommel, T. Karakaya, C.O. Paschereit, K. Affeld, U. Kertzscher, *Experimental and Numerical Investigation of an Axial Rotary Blood Pump*. Artificial Organs, **2016**, Vol. 40, Issue 11, pp. 192-202

C.Y. Schüle, Karl-Stéphane Rossignol, *Trailing-Edge Noise Modeling and Validation for Separated Flow Conditions*, 19th AIAA/CEAS Aeroacoustics Conference Berlin, Germany, **2013**, <https://doi.org/10.2514/6.2013-2008>

C.Y. Schüle, T.C. Corke, E.H. Matlis, *Control of Stationary Cross-flow Modes in a Mach 3.5 Boundary Layer Using Patterned Passive and Active Roughness*, Journal of Fluid Mechanics, **2013**, Vol. 718, pp. 5-38

D. Greenblatt, T. Schneider, **C.Y. Schüle**, *Mechanism of flow separation control using plasma actuation*, Physics of Fluids, 2012, Vol. 24, No. 7

C.Y. Schüle, D. Greenblatt, *Combined Plasma and Gurney Flap Flow Control at Very Low Flight Reynolds Numbers*, AIAA Journal, **2010**, Vol.48, No.11, pp. 2714-2718

D. Greenblatt, B. Göksel, I. Rechenberg, **C.Y. Schüle**, D. Romann, C. O. Paschereit, *Dielectric Barrier Discharge Flow Control at Very Low Flight Reynolds Numbers*, AIAA Journal, **2008**, Vol. 46, No.6

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei den Betreuern meiner Doktorarbeit, Herrn PD Dr. Dr. med. Mario Kasner sowie Herrn Dr. med. Daniel Steffens bedanken, welche mir die Anfertigung dieser Doktorarbeit ermöglichten. Ohne die tatkräftige Unterstützung bei der Datenacquire und Organisation der Studie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.