

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

DISSERTATION

**MRT-Ergometrie in Kombination mit numerischer Strömungssimulation bei
Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose**

**MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics in patients
with aortic coarctation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Schubert

Datum der Promotion: 30.11.2023.....

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	7
1 Einleitung.....	10
1.1 Krankheitsbild.....	10
1.2 Auswirkung auf Gefäße und Ventrikel.....	10
1.3 Aktuelle Diagnostik und Therapie.....	13
1.4 Nicht-invasive Diagnostik.....	14
1.5 Belastungsuntersuchung.....	14
1.6 Ziele der Studie.....	16
1.7 Hypothesen.....	17
2 Methoden.....	17
2.1 Einschlusskriterien.....	17
2.2 Untersuchungsablauf.....	18
2.3 MRT-Sequenzen.....	18
2.4 Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens.....	19
2.5 Numerische Simulationen.....	20
2.6 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.2 Durchführbarkeit.....	25
3.3 Ruhe/Belastung.....	25
4 Diskussion.....	26
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	26
4.2 Druckgradient.....	26
4.3 Schlagvolumen.....	27
4.4 Flussparameter.....	27
4.5. Anwendung und Limitationen der Methode.....	29
4.6 Ausblick.....	31
Literaturverzeichnis.....	33
Eidesstattliche Versicherung.....	39
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	40
Auszug aus der Journal Summary List.....	41

Publikation.....	43
Lebenslauf.....	55
Komplette Publikationsliste.....	58
Danksagung	59

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: „Schubert C, Brüning J, Goubergrits L, Hennemuth A, Berger F, Kühne T, et al. Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics. Sci Rep. 2020;10(1):18894.“(1)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Beispielhafte Darstellung des Studienablaufs, beginnend mit der Ergometrie, über die Segmentierung der Anatomie, Simulation und Auswertung der Druckkurven. Diese Abbildung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Brüning eigenhändig erstellt.

Zusammenfassung

Die Aortenisthmusstenose ist eine Verengung der Aorta meist im Bereich des ductus botalli und führt zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels. Die Indikation zur interventionellen Therapie basiert auf dem Druckgradienten über der Stenose, der aktuell im Herzkatheter gemessen wird. Dies ist jedoch eine invasive Maßnahme und geht mit Risiken einher. Die MRT-basierte Strömungssimulation ist eine alternative nicht-invasive Methode, um Druckgradienten zu messen, die bereits gegen den Herzkatheter validiert wurde. Da der Druckgradient bei körperlicher Anstrengung ansteigt, können Belastungsuntersuchungen zur Therapieentscheidung notwendig sein. Aktuell werden dafür Sympathomimetika verwendet. Jedoch unterscheiden sich deren hämodynamische Reaktionen von denen körperlicher Anstrengung. Daher wurde in dieser Arbeit MRT-basierte Strömungssimulation mit einem MRT-kompatiblen Ergometer kombiniert, um Druckgradienten nicht-invasiv in Ruhe und während realer körperlicher Anstrengung zu messen. Durch die Engstelle in der Aorta kommt es auch zu veränderten Flussmustern in der Aorta und den Kopf-Hals-Gefäßen, die zu zerebralen und aortalen Aneurysmen führen können und ebenfalls mittels Strömungssimulationen gemessen werden können.

Bei 20 Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose wurden MRT-Sequenzen in Ruhe und während körperlicher Anstrengung mittels Step-Ergometer aufgenommen und daraus mit MRT-basierter Strömungssimulation verschiedene Parameter des aortalen Blutflusses erfasst. Basierend auf einer 3D steady state free precession-Sequenz wurde zunächst die individuelle Anatomie des linken Ventrikels und der Aorta segmentiert. 4D Flusssequenzen der Aorta ascendens wurden in Ruhe und während körperlicher Anstrengung mit einem MRT-kompatiblen Step-Ergometer aufgenommen. Basierend auf den individuellen Anatomien in Kombination mit den Flusssequenzen wurden Druckgradienten, Wandschubspannung und weitere Blutflussparameter in Ruhe und Belastung simuliert.

Unter körperlicher Anstrengung stiegen Druckgradient, Herzminutenvolumen und Wandschubspannung an. Der Anstieg des Herzminutenvolumens basierte auf einem Herzfrequenzanstieg, das Schlagvolumen blieb Durchschnitt unverändert. Die zusätzlich erfassten Blutflussparameter blieben ebenfalls unverändert. Die Reaktion auf körperliche Anstrengung aller Parameter zeigte allerdings interindividuell erhebliche Unterschiede.

Die MRT-basierte Strömungssimulation in Kombination mit der MRT-Ergometrie ermöglicht es Druckgradienten sowie andere Parameter des aortalen Blutflusses nicht-invasiv,

in Ruhe als auch unter körperlicher Anstrengung zu messen. Die interindividuellen unterschiedlichen hämodynamischen Reaktionen, unterstreichen die Relevanz individueller Messungen. Die Methode ermöglicht sowohl etablierte Parameter zu messen als auch Parameter, welche die weitere Erforschung der Pathomechanismen ermöglichen kann.

Abstract

Aortic coarctation describes a stenotic region mostly near the ductus botalli and therefore leads to a chronic left ventricular pressure overload. The indication for intervention is based on the pressure gradient over the stenosis, which is currently being measured in the catheter lab. As this is an interventional method it bears potential risks. MRI-based computational fluid dynamics is an alternative method to measure pressure gradients, which has already been validated against the heart catheter. As pressure gradients increase during physical exercise, exercise testing is sometimes necessary for decision making. Currently exercise is simulated using sympathomimetic drugs, although their reaction differs from real physical exercise. Therefore, in this work MRI-based computational fluid dynamics were combined with an MRI-compatible ergometer to measure pressure gradients non-invasively at rest and during physical exercise. Furthermore, the stenotic region leads aortic and cerebral aneurysms due to altered blood flow, which can also be measured using computation fluid dynamics.

In 20 patients with aortic coarctation MRI sequences were registered during rest and physical exercise with an MRI-compatible step-ergometer. Using MRI-based computational fluid dynamics, parameters of aortic blood flow were determined. Segmentations of patients left ventricle and aorta were created based on 3D steady state free precession sequences. 4D flow sequences were registered at rest and during exercise with an MRI-compatible step ergometer. In combination with the segmentations pressure gradients, wall shear stress and further parameters of blood flow were simulated at rest and during exercise.

Pressure gradient, cardiac output and wall shear stress increased during exercise. The increase in cardiac output was based on a heart rate increase, as stroke volume remained on average unchanged. Likewise, the additional parameters of blood flow did not change. The reaction to physical exercise showed substantial differences between individuals.

MRI-based computational fluid dynamics in combination with MRI-ergometry enables measuring pressure gradients as well as other parameters of aortic blood flow non-invasively, at rest and during exercise. The interindividual differences in hemodynamic reactions to exercise underline the value of individual diagnostics. The presented method allows measuring established parameters as well as parameters valuable for further research on the pathomechanism of aortic coarctation.

1 Einleitung

1.1 Krankheitsbild

Bei der Aortenisthmusstenose handelt es sich um eine Verengung der Aorta im Bereich des pränatal einmündenden Ductus arteriosus. Sie macht einen Anteil von 5-8 % aller angeborenen Herzfehler aus (2) und tritt häufig gleichzeitig mit anderen angeborenen Herzfehlern auf, insbesondere in Kombination mit einer bikuspiden Aortenklappe (62 %) (3). Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Aortenisthmusstenose nicht nur Auswirkungen auf die betroffene Engstelle am Gefäß selbst hat, sondern eine komplexe vaskuläre Erkrankung darstellt.

1.2 Auswirkung auf Gefäße und Ventrikel

Durch die Engstelle kommt es zu einem erhöhten Blutdruck vor der Stenose und zu veränderten Flussverhältnissen in der Aorta sowie der abgehenden Gefäße. Daraus können sich die im Folgenden erläuterten Komplikationen ergeben.

Bei einer kritischen Aortenisthmusstenose können sich bereits direkt nach der Geburt Kollateralen ausbilden, um eine Perfusion der distal der Stenose gelegenen Gebiete aufrecht zu erhalten (4). Der Kollateralfluss verhält sich meist proportional zur Schwere der Stenose (5).

Im Verlauf stellt der erhöhte Druck proximal der Stenose eine ständige Druckbelastung des linken Ventrikels dar. Bei jungen Patienten*innen ist demnach ein zunächst hyperdynamer Ventrikel mit erhöhter Kontraktilität und einem erhöhten Herzzeitvolumen beschrieben (6, 7). Schon bei Kindern mit einer Aortenstenose, welche ebenfalls zu einem linksventrikulär erhöhten Druck führt, und noch normaler Ejektionsfraktion, ist eine Fibrosierung des Herzmuskels beschrieben (8). Eine Hypertrophie, als Folge der chronischen Druckbelastung, ist mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert (9). Im Verlauf kann die Auswurfleistung eines hypertrophierten Herzens dekomensieren und es kommt zur Herzinsuffizienz (10). Zudem kann bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose die Sensitivität der Barorezeptoren herabgesetzt sein, was eine autonome Dysregulation zur Folge hat. Dadurch kommt es zu einem persistierenden Bluthochdruck, welcher ebenfalls durch eine erhöhte Nachlast, eine Belastung für den linken

Ventrikel bedeutet (11, 12). Dieser Mechanismus konnte bereits bei Neugeborenen beobachtet werden (13). In der Folge kann es auch noch nach erfolgreicher Therapie der Stenose zu linksventrikulärer Hypertrophie kommen (7, 14).

Eine weitere relevante Komplikation der Aortenisthmusstenose sind Aortenaneurysmen, die sowohl in der ascendierenden als auch in der descendierenden Aorta auftreten können (15). Kommt es zu einer Ruptur oder Dissektion, ist dies oft letal (16). Aktuelle Erklärungen für den Pathomechanismus basieren unter anderem auf Veränderungen des Blutflusses, die durch eine stenotische Region verursacht werden. Bei Patienten*innen mit Aortenstenose konnten diese Veränderungen als helikale und vortikale Flussmuster sowie exzentrischer Strömung beobachtet werden (17, 18). Diese Flussmuster wirken sich auf die Kraft aus, die durch den Blutfluss auf die Gefäßwand ausgeübt wird und als Wandschubspannung gemessen wird. Die Wandschubspannung wird als relevanter Parameter im Pathomechanismus von Gefäßaneurysmen erachtet, denn Endothelzellen können auf eine erhöhte Wandschubspannung mit Proliferation sowie auch Apoptose reagieren (19). Daraufhin kommt es in der Extrazellulärmatrix zu Dysregulation und Degeneration elastischer Fasern (20). Diese Mechanismen führen zu einem Umbau der Gefäßwand, welcher die Entstehung von Aneurysmen begünstigen kann. So wird davon ausgegangen, dass die Dilatation der Aorta ein kompensatorischer Mechanismus ist, um eine erhöhte Wandschubspannung zu vermindern. Folglich konnte in mehrere Studien eine geringere Wandschubspannung in einer bereits dilatierten Aorta gemessen werden (21-23). Eine weitere Studie stellte eine erhöhte Wandschubspannung in Aortenaneurysmen fest (17). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass durch eine Veränderung der Gefäßarchitektur wiederum exzentrische Flussmuster entstehen.

Mit zunehmendem Durchmesser der Aorta steigen die regionalen Unterschiede und lokalen Asymmetrien der Wandschubspannung (17, 21). Daher kann es relevant sein, neben der Wandschubspannung, weitere Parameter zu untersuchen, die abweichende Flussmuster genauer charakterisieren. Das normalized flow displacement (normierte Exzentrizität des Flussprofils) beschreibt die Distanz zwischen Zentrum des Flusses und Zentrum des Gefäßes und somit die Exzentrizität (24). Ein Wert von 0 entspricht somit einem perfekt zentralen Flussprofil, wohingegen das normalized flow displacement größer wird, je exzentrischer der Fluss ist. Ein anderer Parameter, der nicht-laminaren Fluss beschreibt, ist der secondary flow degree (Grad der Sekundärströmung). Er beschreibt

die Stärke von Sekundärströmung in einem Gefäß, also das Verhältnis der Strömung in der Hauptebene zur Strömung durch die Hauptebene (25).

Dass auch das flow displacement ein relevanter Faktor in der Entstehung von Aortenaneurysmen sein könnte, zeigt eine Studie, in der ein erhöhter Wert bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe ein zukünftiges Wachstum der Aorta vorhersagen konnte (26). Auch bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe und Aortendilatation war das normalized flow displacement im Vergleich zu Probanden mit nicht dilatierter Aorta erhöht (18, 27, 28). Exzentrische Flussmuster sind jedoch nicht nur mit Aneurysmen assoziiert. Bei Patienten*innen mit Aortenstenose wurde ein erhöhtes flow displacement mit einer Erhöhung der linksventrikulären Masse und einem Umbau des linken Ventrikels assoziiert (18).

Auch die Aortenisthmusstenose hat einen Einfluss auf den aortalen Blutfluss, folglich zeigte sich die Wandschubspannung bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose in der gesamten Aorta erhöht (22, 29, 30). Zudem konnten vermehrt helikale und vortikale Flussmuster beobachtet werden (29, 31, 32). Deren Auswirkung auf den Gefäßumbau wird dadurch unterstützt, dass ein Zusammenhang der Gefäßsteifigkeit mit dem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung festgestellt werden konnte. Je später eine Korrektur erfolgte, desto höher war die Gefäßsteifigkeit (33).

Eine Aortenisthmusstenose hat jedoch nicht nur Auswirkungen auf die Aorta, sondern auch auf die zerebralen Gefäße, da die stenotische Region anders als bei der Aortenklappenstenose hinter dem Abgang der Kopf-Hals-Gefäße liegt. Folglich konnte bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose eine erhöhte Rate an intrakraniellen Aneurysmen sowie hämorrhagischen Infarkten festgestellt werden (34-36). Es ist vorstellbar, dass sich durch die stenotische Region veränderte Flussmuster auch auf die Karotiden und die zerebralen Gefäße übertragen. Dass sich von der Stenose reflektierte Wellen auch in die supraaortalen Gefäße übertragen und sich dadurch Druck und Fluss erhöhen, konnte in einer Studie mit Schafen gezeigt werden (37). In einer Fallstudie lagen bei einer Patientin mit Aortenisthmusstenose erhöhte Flussraten sowie eine erhöhte Wandschubspannung in den zerebralen Gefäßen vor (38). Der Einfluss der Wandschubspannung in der Entstehung von zerebralen Aneurysmen ist ein bisher kontrovers diskutiertes Thema, denn sowohl erhöhte als auch erniedrigte Wandschubspannung kann über verschiedene Pathomechanismen die Entstehung zerebraler Aneurysmen begünstigen (39). Dies könnte

dadurch erklärt werden, dass bei niedriger Wandschubspannung der Fluss stärker oszilliert und ein hoher oscillating shear stress mit zellulären Mechanismen assoziiert ist, die einen Endothelumbau beeinflussen (40).

1.3 Aktuelle Diagnostik und Therapie

Die Therapien der Aortenisthmusstenose umfassen je nach Alter, Lokalisation der Stenose und Vortherapie operativ eine End-zu-end-Anastomose, Erweiterungsplastiken, Bypassinterventionen oder interventionell eine Ballondilatation mit Stentimplantation (2). Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien von 2020 die Indikation für eine interventionelle Therapie, neben dem Grad der Stenose (aus MRT- oder CT-Daten ermittelt) und dem Vorliegen eines Bluthochdrucks, anhand der Druckgradienten über der Stenose zu stellen. Der transstenotische Gradient soll zunächst über nicht-invasive Messungen des Blutdrucks der oberen und unteren Extremitäten ermittelt werden, dann aber mittels Herzkatheter bestätigt werden. Doppler-Gradienten werden aufgrund der Ungenauigkeit der Messungen zur Quantifizierung der Stenose, nicht empfohlen. Die Echokardiographie soll nur zur Evaluation von Lokalisation und Ausdehnung der stenotischen Region sowie begleitender kardialer Fehlbildungen und der linksventrikulären Funktion verwendet werden (2). Auch die American Heart Association (AHA) empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2018, die Therapieindikation vom Druckgradienten abhängig zu machen. Jedoch werden invasive Messungen im Herzkatheterlabor nicht empfohlen und stattdessen neben den Blutdruckgradienten der oberen und unteren Extremität auch auf die Dopplermessung verwiesen. Zudem spielen die linksventrikuläre Funktion und der Kollateralfluss eine Rolle. Die Diagnose muss jeweils durch eine MRT- oder CT-Untersuchung bestätigt werden (41). Beide Gesellschaften empfehlen eine Korrektur der Stenose ab einem Druckgradienten von 20 mmHg (2, 41). Die Dopplersonographie sowie die Blutdruckdifferenz der Extremitäten haben sich zur Messung des transstenotischen Druckgradienten in unterschiedlichen Studien bisher allerdings als ungenau erwiesen (5, 42, 43). In einer Studie von Astengo et al. wurde der prädiktive Wert der nichtinvasiven Kriterien der Klasse I (Arm-Bein-Blutdruckdifferenz) und IIa (Durchmesser der Stenose im Vergleich zum Durchmesser der Aorta auf Zwerchfellebene) der ESC-Leitlinie ermittelt. Keine der beiden Kriterien, noch eine Kombination der beiden, konnte einen Druckgradienten von über 20 mmHg und so-

mit einer Therapieindikation ausreichend sicher vorhersagen (44). Eine Herzkatheteruntersuchung kann jedoch wie jede invasive Diagnostik Komplikationen mit sich bringen. Unter anderem kann es zu lokalen Blutungen an der Einstichstelle, Gefäßkomplikationen wie Pseudoaneurysmen, neurologischen Ausfällen wie Kribbelparästhesien oder auch allergischen Reaktionen kommen (45).

1.4 Nicht-invasive Diagnostik

Daher wird aktuell nach einer nichtinvasiven, akkuraten Alternative zur Bestimmung des Druckgradienten über einer Aortenisthmusstenose gesucht. In einzelnen Studien hat sich die MRT-basierte Strömungssimulation (CFD, von engl. computational fluid dynamics) als akkurat erwiesen. Auf Basis von MRT-Bildern kann die Geometrie der Aorta rekonstruiert sowie der Fluss in der Aorta gemessen werden. Anhand dessen kann die patientenspezifische Hämodynamik simuliert und daraufhin der Druckgradient über der Stenose bestimmt werden. Auf diese Weise ermittelte Druckgradienten konnten bereits mehrfach gegen invasiv mittels Herzkatheter gemessene Werte validiert werden (46-48).

1.5 Belastungsuntersuchung

Jedoch entspricht der in Ruhe oder sogar in Sedierung gemessene Druckgradient nicht jenem Wert, der die meiste Zeit des Tages bei den Patienten*innen vorliegt, denn bei jeglicher körperlichen Aktivität steigt der Fluss in der Aorta und somit auch der Druckgradient. Bei Patienten*innen, bei denen schon der Ruhe-Wert die Grenze von 20 mmHg überschreitet, ist die Therapieindikation gesichert. Liegt der Ruhe-Wert jedoch leicht darunter, kann angenommen werden, dass der Gradient bei körperlicher Anstrengung über 20 mmHg ansteigt und somit das Risiko für vorher beschriebene Komplikationen zunimmt. Um den Druckgradienten unter körperlicher Belastung zu ermitteln, gibt es bisher keine in den vorher genannten Leitlinien empfohlene Methode. In der Praxis ist die Gabe von Katecholaminen, meist Dobutamin oder Isoproterenol, im Herzkatheterlabor üblich.

Während körperlicher Anstrengung kommt es zu einem Anstieg an systolischem Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumen und folglich Herzminutenvolumen. Der diastolische Blutdruck bleibt hingegen meist unverändert (49-52). Katecholamine haben ähnliche jedoch nicht identische Effekte.

Dobutamin bindet am stärksten an den beta 1 Rezeptor und führt somit über eine gesteigerte Inotropie zu einem erhöhtem Schlagvolumen. Die chronotrope Wirkung ist jedoch

nur gering. Daher steigt die Herzfrequenz nach Dobutamininfusion nur schwach an und der Anstieg an Herzminutenvolumen basiert somit v.a. auf einer erhöhten Kontraktilität. Mit steigender Dosis kehrt sich diese Wirkung jedoch um. Die Herzfrequenz steigt an, wobei das Schlagvolumen unverändert bleibt (53, 54). Durch die gleichzeitige Wirkung an alpha 1 und beta 2 Rezeptoren heben sich die vasodilatativen und vasokonstriktiven Effekte der beiden Rezeptoren auf, sodass sich der Gefäßwiderstand nicht verändert (55). Erst bei höherer Dosis wurde ein Anstieg des systolischen und mittleren arteriellen Drucks beobachtet. Der diastolische Blutdruck sinkt während Dobutamininfusion (54). Im Hinblick auf Herzfrequenzanstieg und das Blutdruckverhalten unterscheidet sich die Wirkung von Dobutamin also von denen körperlicher Anstrengung. Diese Unterschiede konnten in mehreren vergleichenden klinischen Studien bestätigt werden. Im Vergleich zu körperlicher Anstrengung zeigte sich zwar eine höhere Kontraktilität nach Dobutamin-gabe, Herzfrequenz und Blutdruck stiegen jedoch deutlich weniger an. Ebenso nahm auch das Herzminutenvolumen weniger stark zu (49, 50, 56). Auch wurden geringere enddiastolische Volumina gemessen, welche einer geringeren Vorlast entsprechen, sowie geringere endsystolische Volumina, welche eine weitere Erklärung für das geringere Herzminutenvolumen sind (49, 50). Patienten*innen mit einer Transposition der großen Arterien zeigten während körperlicher Anstrengung eine systolische Dysfunktion, während sie nach Dobutamininfusion eine normale systolische Funktion aufwiesen (57). Da sich sowohl Blutdruck als auch das Herzminutenvolumen auf den Druckgradient über einer Stenose auswirken, ist davon auszugehen, dass Gradienten über einer Aorten-isthmusstenose während körperlicher Belastung und nach Dobutamininfusion nicht ohne Weiteres vergleichbar sind.

Isoproterenol ist ein nicht-selektiver Beta-Sympathomimetikum und führt im Gegensatz zu Dobutamin zu einer stärkeren Herzfrequenzsteigerung. Zudem kommt es zu einer Steigerung der Kontraktilität und des Herzminutenvolumen sowie einem Abfall des Blutdrucks (58, 59). Vergleichende Studien zeigten ähnliche Herzfrequenzanstiege bei körperlicher Anstrengung und nach Isoproterenolgabe (60-62). Das Herzminutenvolumen und der Blutdruck zeigten sich jedoch wie nach Dobutamingabe deutlich geringer im Vergleich zu körperlicher Anstrengung (61-63). Das Schlagvolumen sank sogar in zwei Studien nach Isoproterenolinfusion (61, 63). Dass der Druckgradient nach Isoproterenolgabe nicht mit dem bei körperlicher Anstrengung vergleichbar ist, konnte in einer Studie mit Patienten*innen mit Aortenklappenstenose gezeigt werden. Nach Isoproterenolgabe

wurden höhere Druckgradienten gemessen als bei körperlicher Anstrengung, was durch einen niedrigeren systemischen Widerstand erklärt wurde (62). Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer Studie von Patientin*innen mit Aortenisthmusstenose. Proximal der Stenose wurde ein Anstieg des systolischen und ein Abfall des diastolischen Blutdruckwertes und distal der Stenose ein Abfall beider Blutdruckwerte nach Isoproterenolinfusion gemessen (64). Daher kann auch hier vermutet werden, dass ein Abfall des systemischen Widerstands den Druckgradienten beeinflusst. Folglich kann auch Isoproterenol die hämodynamischen Reaktionen auf körperliche Anstrengung nicht akkurat simulieren.

Eine Methode kardiale und aortale Hämodynamik während körperlicher Belastung zu messen, ist die MRT-Ergometrie. Ende der 1990er Jahre war es bereits möglich den Volumenfluss und die Flussgeschwindigkeit in den großen Gefäßen zu messen (65). Mit der Zeit haben sich verschiedene Arten der Belastungstests sowie der MRT-Sequenzen und -Techniken entwickelt. Mit einem MRT-kompatiblen Laufband kann die Belastung innerhalb des MRT-Raumes stattfinden. Diese Methode wird meist zur Detektion koronarer Herzerkrankungen über die Messung von Wandbewegungsstörungen vorgeschlagen, u.a. da ein 12-Kanal EKG-Messung während der Belastungsphase möglich ist (66). Allerdings geht bei dieser Methode Zeit bei der Umlagerung auf den MRT-Tisch verloren, in der sich die Herzfrequenz wieder normalisieren kann. Um das zu vermeiden, wurden Methoden wie MRT-kompatible Ergometer oder Stepper entwickelt, mit denen eine MRT Aufnahme direkt nach oder sogar während körperlicher Belastung möglich ist. Im Bereich der angeborenen Herzfehler wurde diese Methode bereits mehrfach angewandt. Bei Patienten*innen mit operativ verschlossenem Ventrikelseptumdefekt zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden*innen ein niedrigeres Herzminutenvolumen und ein höherer retrograder Fluss im Truncus pulmonalis während körperlicher Belastung (67). Bei Patienten*innen mit einer Fallotschen Tetralogie konnte ein höherer Anstieg des Herzminutenvolumens während der Belastung, aber niedrigere Ruhe- und Spitzenwerte beobachtet werden (68). Zudem wurde die MRT-Ergometrie bereits zur Evaluation des Blutflusses in Fontan-Kreisläufen eingesetzt (69).

1.6 Ziele der Studie

Ziel dieser Arbeit war es, die Messung des Druckgradienten über einer Aortenisthmusstenose mittels MRT-basierter Strömungssimulation mit der MRT-Ergometrie zu verbind-

den. Die Kombination dieser beiden Methoden sollte es ermöglichen, den Druckgradienten über einer Aortenisthmusstenose nicht-invasiv und während physiologischer körperlicher Anstrengung zu messen. Des Weiteren sollten Schlagvolumen und Herzminutenvolumen gemessen werden, die bereits Teil der Routinediagnostik sind. Darüber hinaus sollten Parameter des aortalen Blutflusses wie Wandschubspannung, secondary flow degree und normalized flow displacement bestimmt werden, die zum weiteren Verständnis der Pathomechanismen beitragen könnten.

1.7 Hypothesen

Wir nahmen dabei an, dass die MRT-Ergometrie bei Kindern und Erwachsenen durchführbar ist und die dabei entstandenen Bilddaten von ausreichender Qualität sind, um mit ihnen mittels MRT-basierter Strömungssimulation den Druckgradienten über der Stenose zu simulieren. Wir gingen davon aus, dass sowohl der Druckgradient als auch das Herzminutenvolumen während der Belastung ansteigen. Durch einen bei körperlicher Belastung erhöhten Druckgradienten und Volumenfluss nahmen wir an, dass sich auch Wandschubspannung, secondary flow degree und normalized flow displacement erhöhen müssten.

2 Methoden

Um bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose nichtinvasiv das Schlagvolumen, den Druckgradient über der Stenose sowie weiterer Flussparameter in Ruhe und unter Belastung zu messen, wurden MRT-Sequenzen sowohl in Ruhe als auch während körperlicher Belastung - mittels MRT-kompatiblen Step-Ergometer - aufgenommen. Das Schlagvolumen wurde manuell basierend auf Flusssequenzen der Aorta bestimmt, der Druckgradient sowie die Wandschubspannung, das normalized flow displacement und der secondary flow degree mittels MRT-basierter numerischer Strömungssimulation bestimmt.

2.1 Einschlusskriterien

Die untersuchten Patienten*innen mit bereits bekannter Aortenisthmusstenose, wurden zwischen November 2018 und September 2019 zur MRT-Verlaufskontrolle einbestellt. Eingeschlossen wurde alle Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose, bei denen in die-

sem Zeitraum eine MRT-Verlaufskontrolle geplant war, wir die psychischen und physischen Voraussetzungen eine MRT-Ergometrie durchzuführen für gegeben hielten und die der Untersuchung zustimmten.

2.2 Untersuchungsablauf

Die MRT-Ergometrie wurde mit dem Ergospect Ergostepper (Ergospect Cardio-Stepper, Ergospect, Innsbruck, Österreich) durchgeführt, der am Fußteil des MRT Tisches per Vakuum befestigt wurde. Die Füße des Patienten*innen wurden am Stepper befestigt, der Oberkörper mittels Schultergurt an den Seiten des Steppers fixiert. Außerhalb des MRT-Raumes konnte die Leistung über ein dazugehöriges Computerprogramm gesteuert werden.

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Patienten*innen über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt, der MRT-Stepper auf dem MRT-Tisch installiert und auf die Größe des Patienten bzw. der Patientin angepasst. Daraufhin wurde nach einer Ruhephase im Liegen, der Blutdruck an allen vier Extremitäten sowie die Herzfrequenz gemessen. Bei einem Testlauf außerhalb der MRT-Röhre wurde die patientenspezifische Belastungsstufe ermittelt sowie den Patienten*innen ermöglicht, sich außerhalb der Röhre mit der Bewegung des Steppers vertraut zu machen. Dabei wurde bei einer niedrigen Wattzahl begonnen und diese dann bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz in 25 Watt Stufen gesteigert. Dabei sollte eine Trittfrequenz von 50 bis 60 eingehalten werden. Um die Aufrechterhaltung der Zielherzfrequenz über die mehrminütige Aufnahmephase zu erleichtern, wurde für die Anfangsbelastung eine 25-Wattstufe unter der maximal erreichten Stufe gewählt. Die Zielherzfrequenz wurde als 50 bpm über der Ruheherzfrequenz festgelegt. In einer vorher durchgeführten Metaanalyse entsprach dieser Herzfrequenzanstieg einer moderaten Belastung (52). Wurde schon vor Erreichen der Zielherzfrequenz eine subjektive Ausbelastung erreicht, konnte die vorgegebene Trittfrequenz nicht eingehalten werden oder überstieg die Herzfrequenz die individuelle Zielherzfrequenz, wurde die Wattzahl angepasst.

2.3 MRT-Sequenzen

Die MRT-Aufnahmen erfolgten mit einem 1,5 Tesla MRT-System (Achieva; Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einer five elements phased-array Herzspule. Nach

Einfahren des MRT-Tisches in die MRT-Röhre, wurden zunächst die im regulären Protokoll geplanten Sequenzen gefahren, im Anschluss daran, die für die Studie benötigten Sequenzen in Ruhe (1):

- Balanced 3D steady-state free -precession der thorakalen Aorta (Voxel-Größe acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 4 / 1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$, Echo Time 4 ms, Repetition Time 2 ms, flip angle 90° , 3 signal averages, navigator gated, EKG getriggert)
- Black blood turbo spin-echo (voxel size acquired/reconstructed $1,5 \times 1,5 \times 6 / 1,5 \times 1,5 \times 6 \text{ mm}^3$, Echo Time 1,4 ms, Repetition Time 27 ms, flip angle 90° , prospective triggering in end-diastole), bei Vorliegen eines Metallstents
- 4D velocity-encoded Sequenzen orthogonal zur Aorta ascendens, distal der Aortenklappe (voxel size acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 7 / 1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$, Echo Time 4 ms, Repetition Time 3 ms, flip angle 15° , 30 automatically reconstructed phases, retrospective cardiac gating, Flusskodierung zwischen 3 und 4 m/s je nach Grad der Stenose)
- 2D velocity-encoded Sequenzen in der exakt selben Ebene der Aorta ascendens, als auch in einer Ebene orthogonal zur Aorta descendens, auf Zwerchfellniveau (Voxel Größe acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 5 / 1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$, Echo Time 4 ms, Repetition Time 3 ms, flip angle 15°)

Daraufhin wurden die Patienten*innen gebeten, mit dem Treten zu beginnen. Die erneute Aufnahme der Flussesequenzen wurde gestartet, sobald die Zielherzfrequenz erreicht war. Während der Belastungsphase wurde kontinuierlich die Herzfrequenz überwacht und die Wattzahl gegebenenfalls angeglichen. Nach Aufnahme der Flussequenz wurde der Blutdruck am rechten Oberarm gemessen und dann die Belastung beendet.

2.4 Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens

Alle Aufnahmen wurden mit dem Programm ViewForum bearbeitet (R6.3V1L7 SP1, 2010, Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Das linksventrikuläre Schlagvolumen in Ruhe und unter Belastung wurde aus den 2D velocity-encoded Sequenzen bestimmt, in dem die Grenzen der Aorta manuell nachgezeichnet wurden. Der Schlagvolumenindex wurde mithilfe der Körperoberfläche berechnet (Schlagvolumen / Körperoberfläche). Der Herzminutenvolumenindex wurde mittels Schlagvolumen, Herzfrequenz und Körperoberfläche berechnet (Herzfrequenz * Schlagvolumen / Körperoberfläche).

2.5 Numerische Simulationen

Die Methode der numerischen Strömungssimulation, welche genutzt wurde, um die patientenindividuelle Druckgradienten sowie die weiteren Flussparameter in Ruhe und unter Belastung zu berechnen, stammt ursprünglich aus den Ingenieurwissenschaften, findet inzwischen jedoch auch vielfältige Anwendung in der klinischen Forschung. Um ein einen besseren Einblick in die Methode zu gewähren, soll diese zunächst kurz umrissen werden. Für eine detailliertere Beschreibung der Methodik können die Arbeiten von Morris et al. (70) und Itatani et al. (71) herangezogen werden.

Ziel der numerischen Strömungssimulation ist die Berechnung der patientenindividuellen Blutströmung mittels geeigneter mathematischer Verfahren. Dies erfolgt durch die geeignete Wahl von Modellannahmen sowie durch das Definieren sogenannter Randbedingungen. Vereinfacht gesagt, beschreiben die Modellannahmen das physikalische Problem, während die Randbedingung eine Individualisierung der Simulation auf den zu untersuchenden Patienten*innen ermöglichen. Konkrete Beispiele für die Modellannahmen sind bspw. die Beschreibung der Gewebeeigenschaften eines zu untersuchenden Blutgefäßes oder die rheologischen Eigenschaften des Bluts als Strömungsmedium. Hinsichtlich der Randbedingung ist das relevanteste Beispiel die patientenindividuelle Anatomie des zu untersuchenden Gefäßes, welche üblicherweise unter Zuhilfenahme dreidimensionaler Bildgebungsverfahren wie MRT oder CT rekonstruiert wird, wodurch sich der Begriff bildbasierte Modellierung für die Strömungssimulation patientenindividueller Hämodynamik etabliert hat. Andere relevante Randbedingungen sind Volumenströme oder Blutdrücke. Diese können entweder patientenindividuell gemessen oder über Literaturverweise ermittelt werden.

Die eigentliche Berechnung der Blutströmung kann mittels unterschiedlichster Methoden erfolgen. Den meisten Methoden ist gemein, dass das zu untersuchende Strömungsgebiet in eine Vielzahl kleinerer Elemente, die miteinander verbunden sind, unterteilt werden muss. Diese unterteilte Repräsentation des Strömungsgebiets wird als Rechengitter oder auch als Diskretisierung bezeichnet. Dieser Schritt ist notwendig, da die mathematischen Gleichungen, welche Strömungsvorgänge im Allgemeinen beschreiben (Navier-Stokes-Gleichungen), nicht direkt gelöst werden können. Um dennoch eine Näherungslösung der Strömung zu berechnen, können verschiedene Verfahren genutzt werden. In dieser Arbeit wurde das Finite-Volumen-Verfahren verwendet. Hier wird das Strömungsgebiet in eine Vielzahl von Volumenelementen, häufig Pyramiden oder Polyeder, unterteilt. Für

jede Zelle kann dann eine vereinfachte Gleichung definiert werden, indem Erhaltungssätze formuliert werden. Vereinfacht gesagt, kann für jede Zelle beschrieben werden, aus welchen Zellen Blut in sie ein- und in welche Zellen Blut aus ihr abströmt. Hier spielen dann auch wieder die Randbedingungen eine Rolle. Gefäßwände werden bspw. als Zellgrenzen definiert, durch die kein Blut abströmen kann und an denen die Blutgeschwindigkeit gleich Null ist (Wandhaftbedingung). Wird diese vereinfachte Beschreibung für alle Zellen erstellt, ergibt sich ein komplexes und großes Gleichungssystem, welches wiederum über geeignete Verfahren iterativ gelöst werden kann. Am Ende dieses Schrittes liegt die vollständige Information über die patientenindividuelle Strömung vor. Hierzu gehören bspw. die räumlich aufgelösten Geschwindigkeiten, der statische Druck oder die Wandschubspannungen. Die räumliche Auflösung dieser Information korrespondiert dabei mit der gewählten Diskretisierung. Je feiner die Diskretisierung, desto feiner die Auflösung der Strömungsinformationen. Dies wird jedoch mit einer Erhöhung der erforderlichen Rechenzeiten erkaufte. Dieser Prozess ist für das Beispiel der Aortenisthmusstenose in der folgenden Abbildung illustriert.

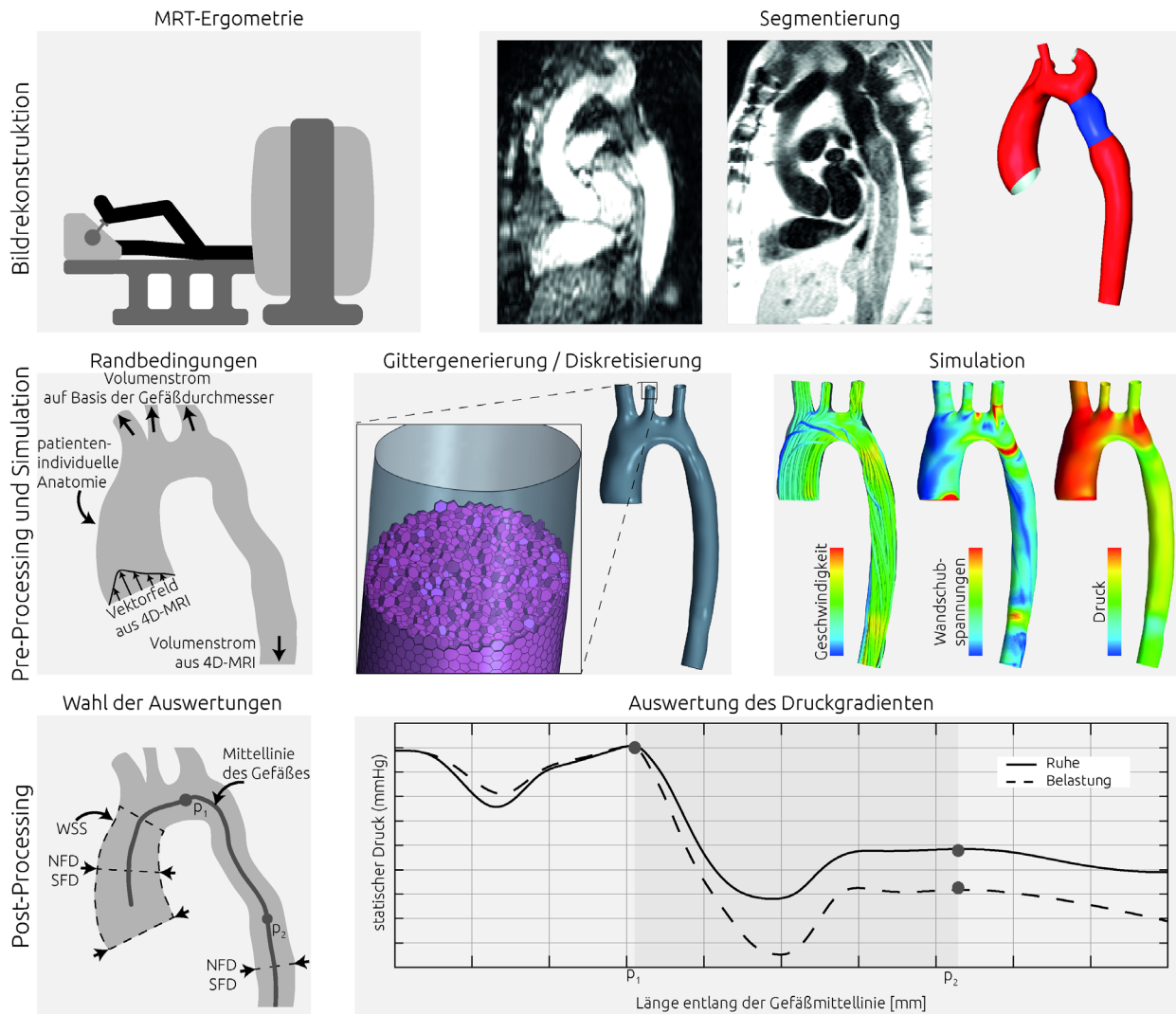


Abb 1: Beispielhafte Darstellung des Studienablaufs, beginnend mit der Ergometrie, über die Segmentierung der Anatomie, Simulation und Auswertung der Druckkurven. Diese Abbildung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Brüning eigenhändig erstellt.

Um die patientenspezifische Anatomie des linken Ventrikels, der ascendierenden und deszendierenden Aorta sowie der abgehenden supraaortalen Gefäße zu erhalten, wurden diese Regionen mit dem Programm ZIBAmira (v. 2015.28, Zuse Institute Berlin, Germany) basierend auf der 3D steady-state free -precession Sequenz segmentiert. Dreidimensionale Bildpunkte (Voxel), die zur Aorta gehörten, wurden halbautomatisch mittels Algorithmen, die zusammenhängende Bildvoxel oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes identifizieren, sowie manueller Korrektur markiert. Bei Patient*innen, die schon einen Metallstent implantiert hatten, war die Segmentierung dieser Region jedoch nicht

allein mit dieser Sequenz möglich. Um die Anatomie des Stents zu rekonstruieren, wurden die - in diesen Fällen zusätzlich aufgenommenen - black blood Sequenzen verwendet. In diesen Fällen wurden die Sequenzen fusioniert, um schließlich eine komplette Segmentierung der patientenspezifischen Anatomie der Aorta zu erhalten. Aus der Segmentierung wurde eine raue Oberflächengeometrie gewonnen, welche anschließend geglättet wurde.

Um als nächsten Schritt den Blutfluss zu ermitteln, wurde die segmentierte Oberfläche der Aorta in das Programm STAR-CCM+ (v. 14.02, Siemens PLM Software, USA) importiert. Für die Zellen der Aortenwand wurde eine Wandhaftbedingung angenommen. Die Aorta wurde als starr modelliert. Alle vom Aortenbogen abgehenden Gefäße wurden orthogonal zur Mittelachse des Gefäßes angeschnitten. Die Aorta ascendens wurde in genau der Ebene angeschnitten, die für die 4D Flussmessungen verwendet wurde und dem sinotubulären Übergang entspricht. Der mittels 4D Fluss in Ruhe und während Belastung gemessener maximale Volumenfluss auf dem Niveau der Aorta ascendens wurde als Einfluss- und der Aorta descendens als Ausfluss-Randbedingung verwendet. In vier Fällen konnten die 4D Flusssequenzen aufgrund von Fehlausrichtungen der Ebenen oder Aliasing nicht verwendet werden. In diesen Fällen wurden stattdessen die 2D Flusssequenzen verwendet. Die Information der Flussgeschwindigkeit wurde zunächst mittels GFlow (v. 3.2.3, gyrottools, Switzerland) exportiert. Mittels MATLAB (v. 2018a, The Mathworks Inc., USA) wurde diese Information dann auf die diskretisierte Eingangsfläche projiziert. Der Fluss, der in die supraaortalen Gefäße abgeht, wurde aus der Differenz des Volumenflusses zwischen Aorta ascendens und descendens bestimmt. Dabei wurden zwei Annahmen getroffen: 1) Der Volumenfluss teilt sich gleichermaßen auf die Arteria brachiocephalica, sowie die linke Arteria carotis communis und die linke Arteria subclavia auf. 2) An den Bifurkationen wurde der Volumenflussverteilung mittels Murrays Gesetz definiert, welches die Verteilung von Volumenströmungen in Gefäßverzweigungen in Abhängigkeit der jeweiligen Gefäßdurchmesser beschreibt (72). Das Blut wurde als nicht-newtonsche Flüssigkeit modelliert. Es wurde angenommen, dass in der Aorta ascendens eine Turbulenz von 5 % vorliegt.

Basierend auf den numerischen Simulationen wurden der Druckgradient, sowie die Wandschubspannung, das normalized flow displacement und der secondary flow degree bestimmt. Mittels ZIBAmira wurde für jede Geometrie eine Mittellinie generiert. Der Druckgradient entlang der Mittellinie wurde mit MATLAB berechnet, indem der statische Druck

in Querschnitten senkrecht zur Mittellinie gemittelt wurde. Der transstenotischen Druckgradient wurde dann aus der Differenz des statischen Drucks proximal und distal der Stenose bestimmt. Distal der Stenose wurde die Ebene gewählt, bei der die Druckerhöhung am ausgeprägtesten war. Für die Bestimmung der Gradienten in Ruhe und während Belastung wurden die gleichen Ebenen verwendet. Normalized flow displacement und secondary flow degree wurden in drei Ebenen orthogonal zur Aorta berechnet: Erstens, die Ebene des sinotubulären Übergangs; zweitens die Ebene zwischen sinotubulärem Übergang und Beginn des Aortenbogens und drittens die Ebene in der Aorta descendens, distal der Stenose (der Abstand entsprach etwa dem zweifachen des Gefäßdurchmessers). Die Wandschubspannung wurde in der gesamten Aorta ascendens berechnet und gemittelt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25 (IBM Inc., USA) durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm der Standardabweichung dargestellt. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Unterschiede zwischen der Ruhe- und Belastungsphase wurden mittels gepaartem t-Test für die normalverteilte Daten verglichen. Auf die nicht-normalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet.(1)

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die MRT-Ergometrie wurde bei 24 Patienten*innen durchgeführt. Vier Patienten*innen mussten von der Analyse ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten trat während der MRT-Aufnahme ein Trigger-Fehler auf, sodass kein Volumenfluss aus den 4D Fluss-Sequenzen ermittelt werden konnte. Weitere Ausschlussgründe waren anatomische bzw. funktionale Gegebenheiten, die einen bedeutenden Einfluss auf die Messungen des Druckgradienten haben. Dies waren ein Fontankreislauf, ein extraaortaler Bypass und eine schwere Aortenklappeninsuffizienz.

Bei den restlichen 20 eingeschlossenen Patienten*innen lag der Altersdurchschnitt bei $21.5 \pm 13,7$ Jahren, die Spanne reichte von 8 bis 59 Jahre. 13 Personen waren männlich

und sieben weiblich. Drei der Patienten*innen waren noch unbehandelt. Fünf waren operativ mittels End-zu-End-Anastomose und elf Patienten*innen mittels Stentimplantation therapiert. Eine Patientin wurde sowohl operativ als auch mit einem Stent behandelt.

3.2 Durchführbarkeit

Alle Patienten*innen führten die Untersuchung erfolgreich durch. Die Belastungsphase wurde von allen Patienten*innen gut toleriert und es traten keine Symptome auf. Bei einem Patienten musste die Belastung aufgrund eines Belastungshypertonus abgebrochen werden, zu diesem Zeitpunkt waren jedoch schon alle für die Simulation relevanten Sequenzen aufgenommen.

3.3 Ruhe/Belastung

Die durchschnittliche Leistung betrug 83,5 Watt und reichte von 25 bis 175 Watt. Der systolische Blutdruck am rechten Arm betrug in Ruhe $128,5 \pm 21,5$ und stieg bei Belastung auf $158,7 \pm 34,0$ mmHg an ($p = 0,002$). Der diastolische Blutdruck betrug $64,8 \pm 9,1$ mmHg und stieg auf $78,8 \pm 19,2$ mmHg an ($p = 0,01$). Der Ruheblutdruck wurde bei vier Patienten*innen als normal eingestuft, bei vier Patienten*innen als erhöht, bei elf Patienten*innen wurden hypertensive Werte gemessen und bei einem Patienten lag der Blutdruck im Bereich einer hypertensiven Krise. Die Herzfrequenz betrug in Ruhe $72,9 \pm 14,2$ bpm und stieg bei Belastung auf $107,4 \pm 12,4$ bpm an ($p < 0,001$). Der linksventrikuläre Schlagvolumenindex stieg unter Belastung nicht signifikant an. Er lag in Ruhe bei $50,6 \pm 6,0$ ml/m² und bei Belastung bei $52,2 \pm 6,1$ ml/m² ($p = 0,28$). Die Spanne reichte von einem Abfall von 21 % bis zu einem Anstieg von 18 %. Der Herzminutenvolumenindex stieg von $3,7 \pm 0,8$ l/min/m² auf $5,6 \pm 0,9$ l/min/m² an ($p < 0,001$). Der Volumenstrom in der Aorta ascendens lag in Ruhe bei $407,0 \pm 87,3$ ml/s und stieg bei Belastung auf $494,4 \pm 146,5$ ml/s an ($p < 0,001$). In der Aorta descendens stieg der Volumenstrom von $225,5 \pm 76,7$ ml/s auf $274,8 \pm 83,6$ ml/s an ($p = 0,002$).⁽¹⁾

Der mittels MRT-basierter Strömungssimulation ermittelte Druckgradient über der Aortenisthmusstenose lag in Ruhe bei $17,99 \pm 16,61$ mmHg und stieg bei Belastung auf $28,45 \pm 22,56$ mmHg an ($p < 0,001$). Bei acht Patienten*innen lag der simulierte Druckgradient sowohl in Ruhe als auch bei Belastung unter 20 mmHg. Bei sechs Patienten*innen lag er

schon in Ruhe bei über 20 mmHg. Bei den übrigen sechs Patienten*innen lag der Druckgradient in Ruhe unterhalb der Grenze von 20 mmHg und stieg bei Belastung auf Werte von über 20 mmHg an. (1)

Die Wandschubspannung der Aorta lag in Ruhe bei $20,33 \pm 12,20$ Pa und stieg unter Belastung auf $25,37 \pm 14,84$ Pa an ($p = 0,01$). Die Spanne reichte von einem Abfall von 25 % bis zu einem Anstieg von 106 %. Secondary flow degree und normalized flow displacement veränderten sich weder in der Aorta ascendens noch descendens signifikant unter Belastung. (1)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von MRT-Ergometrie und MRT-basierter Strömungssimulation die Messung von transstenotischen Druckgradienten sowie weiteren hämodynamischer Parameter nichtinvasiv und während physiologischer Belastung ermöglicht. Die Ergebnisse der verschiedenen dabei ermittelten Parameter werden im Folgenden diskutiert.

4.2 Druckgradient

Wie erwartet stieg der transstenotische Druckgradient während der Belastungsphase an. Bei 30 % der Patienten*innen lag der Druckgradient in Ruhe unter der Grenze für eine Intervention und stieg bei moderater Belastung über 20mmHg an. Diese Beobachtung unterstreicht die Rolle von Belastungsuntersuchungen, um eine relevante Stenose zu identifizieren. Wie in der Einleitung beschrieben, ist ein Druckgradient über 20 mmHg weiterhin der ausschlaggebende Faktor für die Indikation zur Intervention (2, 41), denn ein erhöhter Druckgradient bedeutet eine erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels. Wird nur unter Ruhebedingungen gemessen, ist es möglich, dass trotz unauffälligem Ruhegradienten während alltäglicher körperlicher Anstrengung - und somit eine beträchtliche Zeit des Tages - ein erhöhter Druckgradient vorliegt. Diese Überlegung diskutieren Kimball et al. als eine mögliche Ursache für einen nach scheinbar erfolgreicher Therapie persistierenden Bluthochdruck. Bei Patienten*innen, bei denen zwar der Ruhegradient unauffällig ist, kann ein erhöhter Belastungsgradient zur linksventrikulären Hypertrophie

führen. Diese bewirkt dann wiederum, dass auch in Ruhe Kontraktilität und Blutdruck erhöht sind (73).

4.3 Schlagvolumen

Bei allen Patienten*innen zeigte sich der Schlagvolumenindex in Ruhe normwertig (74). Unter Belastung stieg das Schlagvolumen nicht signifikant an und fiel bei fünf Patienten*innen ab. Die Erhöhung des Herzminutenvolumens wurde vor allem über eine Herzfrequenzsteigerung erreicht. Die gleiche Beobachtung wurde in einer Studie mit Patienten*innen mit moderater bis schwerer Stenose beschrieben (75). Eine vergleichende Studie konnte keine Unterschiede des Schlagvolumens unter Belastung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe finden (76). Inwieweit der Abfall des Schlagvolumens in unserer Kohorte auf einen Umbau des linken Ventrikels durch die Aortenisthmusstenose zurückzuführen ist, ist unseren Daten nicht zu entnehmen. Auch einige Studien mit gesunden Probanden konnten keinen Anstieg des Schlagvolumen unter Belastung feststellen (68, 77). Alter und Trainingszustand, sowie die Art der Therapie und das Alter bei Korrektur, könnten hierbei eine Rolle spielen. Da bei einer Aortenisthmusstenose durch die ständige Druckbelastung im Verlauf eine diastolische Funktionsstörung auftreten kann, könnten Belastungsuntersuchungen bei der frühzeitigen Erkennung helfen (78, 79). Die große Variabilität des Verhaltens des Schlagvolumens unserer Patientenkohorte (Abfall von 21 % bis Anstieg von 18 %) deutet darauf hin, dass eine individuelle Diagnostik relevant sein könnte, um eine mögliche Dekompensation einer linksventrikulären Hypertrophie rechtzeitig zu diagnostizieren. Auch Beobachtungen der linksventrikulären Kontraktilität unter Belastung bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Bei Patienten*innen, die in Ruhe eine normale linksventrikuläre Funktion hatten, wurde eine verringerte Kontraktilität unter Belastung (80) festgestellt. Andere Studien zeigten hingegen eine erhöhte Kontraktilität auch unter Belastung (73).

4.4 Flussparameter

Die Wandschubspannung in der Aorta ascendens erhöhte sich während körperlicher Belastung signifikant. Jedoch war der beobachtete Anstieg in unserer Patientenkohorte nur gering. In einer vorherigen Studie zeigte sich, dass sich bei steigendem Grad der Stenose nicht die durchschnittliche Wandschubspannung, sondern die regionalen Flussmuster ändern (30). Dieses Prinzip könnte auch auf Veränderungen unter Belastung zutreffen,

sodass trotz geringer durchschnittlicher Veränderung, spezifische Regionen erhöhter Wandschubspannung ausgesetzt sein können. Um diese Regionen zu identifizieren, kann die Verteilung der Wandschubspannung in der Aorta visualisiert werden. In individuellen Darstellungen der Flüsse unserer Patienten*innen konnten wir erhebliche Wirbel in der Aorta sehen. Zudem war die Spannweite der individuellen Veränderungen der Wandschubspannung groß, was ebenfalls zu einem nur geringen durchschnittlichen Anstieg beigetragen haben könnte. Auch hier kann also eine individuelle Betrachtung der Patienten*innen notwendig sein. Um aber vergleichbare Werte zu erhalten, ist die Erfassung der durchschnittlichen Wandschubspannung einer bestimmten Region weiterhin notwendig. In unserer Studie wurde die durchschnittliche Wandschubspannung der gesamten Aorta ascendens ermittelt. In weiteren Studien könnten die zu untersuchenden Abschnitte kleiner gewählt werden und auf regionalen Verteilungsmustern basieren.

Das normalized flow displacement wies keine beobachtete Veränderung unter Belastung auf. Das könnte damit erklärt werden, dass die Exzentrizität stärker von der Anatomie abhängt, die bei Belastung unverändert bleibt, als von der Zunahme des Flusses. Darüber hinaus wurden in unserer Studie der secondary flow degree und das normalized flow displacement an nur drei Stellen in der Aorta gemessen. Durch regionale Unterschiede der Flussmuster wurden Regionen erhöhter Exzentrizität und Sekundärflüsse eventuell nicht erfasst. Das flow displacement bei Gesunden zeigte sich in der distalen Aorta ascendens fast dreimal so hoch wie im Bereich des sinotubulären Übergangs (18). Vortikale Flüsse wurden im Bereich einer poststenotischen Dilatation (31) sowie der proximalen Aorta descendens und im Bereich der Arteria subclavia (29) gemessen. In zukünftigen Studien könnte eine größere Anzahl an Messebenen, z. B. basierend auf Regionen hoher Wandschubspannung, mögliche veränderte Flussmuster besser erfassen.

Bei gesunden Probanden stieg die Wandschubspannung in der abdominalen Aorta während Belastung an (81). Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse zu vorherigen Studien mit Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose kann nicht gezogen werden, da Flussparameter in dieser Patienten*innengruppe, außer in einer Studie mit simulierten Belastungssituationen, bisher noch nicht unter Belastung erfasst wurden. Während der simulierten Anstrengung zeigte sich, dass sich die komplexen Flussmuster, die bei Patienten*innen vorlagen, unter simulierter Belastung verstärkten. Bei gesunden Personen blieben die Flussmuster jedoch unverändert. Quantitative Parameter, die mit der Entstehung atherosklerotischer Plaques assoziiert wurden, sanken jedoch während Belastung (82).

4.5. Anwendung und Limitationen der Methode

Alle Patienten*innen tolerierten den Belastungstest gut und führten das Belastungsprotokoll bis zum Ende der Aufnahmen durch.

Eine häufige Limitation der praktischen Anwendung von Belastungsuntersuchungen ist das Alter. In dieser Patientenkohorte waren verschiedene Altersgruppen vertreten. Sowohl der jüngste Patient mit acht Jahren als auch der älteste mit 59 Jahren konnten die Anweisungen befolgen. Gerade Kinder mit angeborenen Herzfehlern müssen sich oft schon früh an das Krankenhausumfeld gewöhnen und haben bereits Erfahrung mit MRT-Untersuchungen. Kleinkinder können zwar noch keine Belastungstests durchführen, bei Kindern im Grundschulalter haben wir jedoch eine hohe Motivation und Kooperationsbereitschaft erfahren. Auch bei Erwachsenen ist eine Vorerfahrung mit MRT-Untersuchungen für den Ablauf der Untersuchung von Vorteil. In jedem Fall muss die Anwendbarkeit individuell abgewogen werden, da oft schon konventionelle MRT-Untersuchungen für Patienten*innen eine Herausforderung darstellen können.

Bei der Frage, ob die vorgestellte Methode Teil des klinischen Ablaufs werden könnte, ist ein wichtiger Aspekt der Zeitaufwand der Methode. Dieser gliedert sich hier in die Durchführung des Belastungstests und der MRT-Aufnahmen sowie der Segmentierung und Simulation. Bei Ersterem nimmt vor allem An- und Abbau des Gerätes Zeit in Anspruch, welche durch ein festinstalliertes Gerät eingespart werden könnte. Einstellung des Gerätes auf die Körpergröße der Patienten*innen sowie Erklärung des Vorgehens und der Testlauf benötigen etwa 15 Minuten. Die Sequenzen in Ruhe dauern etwa 15 Minuten, die während Belastung etwa fünf Minuten. Auch wenn selbst bei guter Vorbereitung insgesamt ein Zeitaufwand von 30 bis 45 Minuten entsteht, ist dies im Vergleich zu einer Herzkatheteruntersuchung gering. Weitaus mehr Zeit benötigt allerdings die Segmentierung und Simulation. Aktuell benötigt die Segmentierung noch ein bis vier Stunden, die Simulation 15 Minuten. In Zukunft könnte diese Zeit jedoch durch ein automatisiertes Vorgehen deutlich reduziert werden.

Eine weitere praktische Herausforderung stellt die Bewegung des Oberkörpers sowohl durch das Treten als auch durch eine tiefere und schnellere Atmung während der Belastungsphase dar. Bei dem in dieser Studie verwendeten Gerät, wird der Oberkörper mit einem Schultergurt, der mit dem Gerät verbunden ist, stabilisiert. Trotzdem sind jedoch

noch leichte Bewegungen des Oberkörpers möglich, die besonders bei schmalen Patienten*innen signifikante Auswirkungen auf die Bildqualität haben können. Eine festere Fixierung des Oberkörpers wäre möglich, dabei wäre jedoch mit einer weiteren Bewegungseinschränkung und abnehmenden Kooperation der Patienten*innen zu rechnen. Da in dieser Studie alle Sequenzen trotz Bewegungsartefakte für die Auswertung verwendbar waren, wäre eine rigidere Fixierung, mit dem Risiko einer ungenügenden Belastung, kontraproduktiv.

Um eine zu starke Bewegung des Oberkörpers und einen vorzeitigen Abbruch der Belastung zu verhindern, haben wir in unserer Studie bewusst auf die maximale Ausbelastung verzichtet und stattdessen eine moderate Belastung als Ziel gesetzt. Auf Grundlage einer im Vorfeld von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Metaanalyse, wurde moderate Belastung als eine Herzfrequenz von 50 bpm über der Ruheherzfrequenz festgelegt (52). Im klinischen Alltag wird häufig das Alter als Ausgangspunkt für die Kalkulation der Zielherzfrequenz verwendet. Diese Methode berücksichtigt jedoch nicht unterschiedliche Ruheherzfrequenzen z. B. durch die Einnahme von Betablockern und Trainingszustand. Da in unserer Patientenkohorte die Einnahme von Betablockern zu erwarten war, entschieden wir uns für die auf der Ruheherzfrequenz basierende Methode. Im Durchschnitt wurde die Zielherzfrequenz in unserer Patientenkohorte allerdings nur zu 88 % erreicht, mit Werten zwischen 71 % und 110 %. Jedoch wurde die Belastungsherzfrequenz bei jedem Patienten bzw. jeder Patientin zum gleichen Untersuchungszeitpunkt gemessen. Bei schwankenden Herzfrequenzniveaus während der Belastungsphase wurden höhere Herzfrequenzen eventuell nicht miterfasst. Zudem zeigten alle Patienten*innen subjektiv mindestens eine moderate Belastung. So ist davon auszugehen, dass auch wenn unterschiedliche objektive Belastungsstufen vorlagen, die Belastungsstufe alltäglicher körperlicher Anstrengung entsprach, denn auch im Alltag, so die Annahme, ist das Maß an körperlicher Anstrengung individuell unterschiedlich.

Eine Validierung unserer Ergebnisse gegen den Goldstandard der Herzkatheteruntersuchung mit pharmakologischem Stress ist nicht erfolgt und war auch nicht Gegenstand dieser Dissertation. Denn eines der Hauptmotive für diese Studie war, die in der Einleitung ausführlich hergeleitete Annahme, dass Gradienten während pharmakologischem Stress nicht mit denen während körperlicher Anstrengung gleichzusetzen sind. In Ruhe wurde die hier verwendete MRT-basierte Strömungssimulation schon mehrfach gegen

Werte aus dem Herzkatheterlabor validiert (46, 48, 83, 84). Jedoch handelt es sich um eine noch nicht etablierte Methode, die noch weiterer Erforschung bedarf.

Eine relevante Limitation ist weiterhin die fehlende Standardisierung der Segmentierung. Kommt es hierbei zu Fehlern, können sich diese auf die Simulationen übertragen. Vor allem bei Patienten*innen mit einem Metallstent kann es zu Ungenauigkeiten kommen. In diesen Fällen muss die betroffene Region mit Hilfe einer blackblood-Sequenz segmentiert werden, mit der es bisher noch wenig Erfahrung gibt.

4.6 Ausblick

In zukünftigen Studien könnte die hier vorgestellte Methode genutzt werden, um die Folgen einer Aortenisthmusstenose auf den linken Ventrikel weiter zu untersuchen. Wie sich in unserem Patientenkollektiv gezeigt hat, können Anstiege des Druckgradienten unter Belastung interindividuell unterschiedlich sein. Der Ruhedruckgradient kann also nur bedingt aussagekräftig sein, um die Belastung auf den linken Ventrikel unter Alltagsbedingungen zu beurteilen. In einer Verlaufskontrolle könnte der Zusammenhang von Druckgradienten bei körperlicher Anstrengung auf eine strukturelle und später funktionelle Veränderung des linken Ventrikels untersucht werden.

Auch die Folgen auf die Aorta und die Kopf-Hals-Gefäße sollten weiter untersucht werden. Eine genauere räumliche als auch zeitliche Analyse der Wandschubspannung in der Aorta könnte das Verständnis der Pathomechanismen der Entstehung von Aneurysmen verbessern. Neben Betrachtungen der individuellen Lokalisationen veränderter Wandschubspannung, könnten in einer Verlaufskontrolle eventuelle Gefäßveränderungen dieser Regionen beobachtet werden. Zudem könnte der oscillating shear stress, welcher die zeitliche Veränderung der Wandschubspannung beschreibt, als zusätzlicher Parameter weiter untersucht werden, denn auch ein oszillierender Blutfluss zeigte sich in Aneurysmen (17) und bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (29). Zum Verständnis der Entstehung zerebraler Aneurysmen könnten Flussmessungen der Kopf-Hals-Gefäße beitragen. In dieser Studie wurde die Annahme getroffen, dass die Differenz des Flusses der Aorta ascendens und descendens dem Blutfluss, der in die supraaortalen Gefäße abgeht, entsprechen muss. Die Messung von Blutflüssen mittels 4D Flussesequenzen ist aber theoretisch auch in kleineren Gefäßen möglich (85). Die Verteilung des Blutflusses auf die abgehenden Gefäße, sowie die Messung nicht-laminarer Strömungen in Ruhe und während Belastung, könnten weitere

Informationen über Regionen und Situationen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung zerebraler Aneurysmen liefern.

Des Weiteren wäre mit der hier vorgestellten Methode eine zeitgleiche nicht-invasive Messung des Kollateralfusses möglich (31, 86). Denn liegen ausgeprägte Kollateralgefäße vor, kann die Schwere der Stenose unterschätzt werden, wenn nur der Fluss durch die Aorta bzw. der Druck in der Aorta berücksichtigt wird. Auch während körperlicher Belastung kann die Erfassung des Kollateralfusses relevant sein. Erste Hinweise darauf gab der Anstieg an Kollateralfuss während simulierter körperlicher Belastung in einem Computer-Modell einer Aortenisthmusstenose mit einem Kollateralgefäß (87).

Zuletzt könnte die Möglichkeit, nicht invasiv Fluss- und Druckmessungen während körperlicher Anstrengung durchzuführen, auch bei anderen stenotischen Herzfehlern sowie komplexen hämodynamischen Situationen, wie z. B. Fontankreisläufen, Anwendung finden.

Literaturverzeichnis

1. Schubert C, Brüning J, Goubergrits L, Hennemuth A, Berger F, Kühne T, Kelm M. Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics. *Sci Rep.* 2020;10(1):18894.
2. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.
3. Roos-Hesselink JW, Schölzel BE, Heijdra RJ, Spitaels SE, Meijboom FJ, Boersma E, Bogers AJ, Simoons ML. Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart.* 2003;89(9):1074-7.
4. Kirks DR, Currarino G, Chen JT. Mediastinal collateral arteries: important vessels in coarctation of the aorta. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(4):757-62.
5. Araoz PA, Reddy GP, Tarnoff H, Roge CL, Higgins CB. MR findings of collateral circulation are more accurate measures of hemodynamic significance than arm-leg blood pressure gradient after repair of coarctation of the aorta. *J Magn Reson Imaging.* 2003;17(2):177-83.
6. Crepaz R, Cemin R, Romeo C, Bonsante E, Gentili L, Trevisan D, Pitscheider W, Stellin G. Factors affecting left ventricular remodeling and mechanics in the long-term follow-up after successful repair of aortic coarctation. *Cardiol Young.* 2005;15(2):160-7.
7. Sigurdardottir LY, Helgason H. Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic function in postoperative coarctation patients. *Pediatr Cardiol.* 1997;18(2):96-100.
8. Pacileo G, Calabrò P, Limongelli G, Russo MG, Pisacane C, Sarubbi B, Calabrò R. Left ventricular remodeling, mechanics, and tissue characterization in congenital aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(3):214-20.
9. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1829-35.
10. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000;102(4):470-9.
11. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation.* 1982;65(6):1060-5.
12. Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation--a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2456-61.
13. Polson JW, McCallion N, Waki H, Thorne G, Tooley MA, Paton JF, Wolf AR. Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation.* 2006;113(24):2844-50.
14. Pacileo G, Pisacane C, Russo MG, Crepaz R, Sarubbi B, Tagliamonte E, Calabro R. Left ventricular remodeling and mechanics after successful repair of aortic coarctation. *Am J Cardiol.* 2001;87(6):748-52.
15. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1641-7.

16. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(1):169-77.
17. Rinaudo A, Pasta S. Regional variation of wall shear stress in ascending thoracic aortic aneurysms. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014;228(6):627-38.
18. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Karunaharamoorthy A, Trauzeddel RF, Barker AJ, Blaszczyk E, Markl M, Schulz-Menger J. Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):e004038.
19. Dolan JM, Meng H, Singh S, Paluch R, Kolega J. High fluid shear stress and spatial shear stress gradients affect endothelial proliferation, survival, and alignment. *Ann Biomed Eng.* 2011;39(6):1620-31.
20. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, Mewhort HE, Svystonyuk DA, Kang S, Verma S, Collins J, Carr J, Bonow RO, Markl M, Thomas JD, McCarthy PM, Fedak PW. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):892-900.
21. Barker AJ, Lanning C, Shandas R. Quantification of hemodynamic wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve using phase-contrast MRI. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(3):788-800.
22. Farag ES, van Ooij P, Planken RN, Dukker KCP, de Heer F, Bouma BJ, Robbers-Visser D, Groenink M, Nederveen AJ, de Mol B, Kluin J, Boekholdt SM. Aortic valve stenosis and aortic diameters determine the extent of increased wall shear stress in bicuspid aortic valve disease. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(2):522-30.
23. van Ooij P, Markl M, Collins JD, Carr JC, Rigsby C, Bonow RO, Malaisrie SC, McCarthy PM, Fedak PWM, Barker AJ. Aortic Valve Stenosis Alters Expression of Regional Aortic Wall Shear Stress: New Insights From a 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Study of 571 Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).
24. Sigovan M, Hope MD, Dyverfeldt P, Saloner D. Comparison of four-dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(5):1226-30.
25. Hellmeier F, Nordmeyer S, Yevtushenko P, Bruening J, Berger F, Kuehne T, Goubergrits L, Kelm M. Hemodynamic Evaluation of a Biological and Mechanical Aortic Valve Prosthesis Using Patient-Specific MRI-Based CFD. *Artif Organs.* 2018;42(1):49-57.
26. Burris NS, Sigovan M, Knauer HA, Tseng EE, Saloner D, Hope MD. Systolic flow displacement correlates with future ascending aortic growth in patients with bicuspid aortic valves undergoing magnetic resonance surveillance. *Invest Radiol.* 2014;49(10):635-9.
27. Garcia J, Barker AJ, Murphy I, Jarvis K, Schnell S, Collins JD, Carr JC, Malaisrie SC, Markl M. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging-based characterization of aortic morphometry and haemodynamics: impact of age, aortic diameter, and valve morphology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(8):877-84.
28. Kauhanen SP, Hedman M, Kariniemi E, Jaakkola P, Vanninen R, Saari P, Liimatainen T. Aortic dilatation associates with flow displacement and increased circumferential wall shear stress in patients without aortic stenosis: A prospective clinical study. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(1):136-45.
29. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, Harloff A, Schlensak C, Geiger J, Stiller B, Arnold R. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011;46(5):317-25.

30. Gounley J, Chaudhury R, Vardhan M, Driscoll M, Pathangey G, Winarta K, Ryan J, Frakes D, Randles A. Does the degree of coarctation of the aorta influence wall shear stress focal heterogeneity? *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:3429-32.
31. Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP, Alley MT, Higgins CB. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(3):711-8.
32. Keshavarz-Motamed Z, Garcia J, Kadem L. Fluid dynamics of coarctation of the aorta and effect of bicuspid aortic valve. *PLoS One.* 2013;8(8):e72394.
33. Juffermans JF, Nederend I, van den Boogaard PJ, Ten Harkel ADJ, Hazekamp MG, Lamb HJ, Roest AAW, Westenberg JJM. The effects of age at correction of aortic coarctation and recurrent obstruction on adolescent patients: MRI evaluation of wall shear stress and pulse wave velocity. *Eur Radiol Exp.* 2019;3(1):24.
34. Cook SC, Hickey J, Maul TM, Zumberge N, Krieger EV, Valente AM, Zaidi AN, Daniels CJ. Assessment of the cerebral circulation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(4):289-95.
35. Curtis SL, Bradley M, Wilde P, Aw J, Chakrabarti S, Hamilton M, Martin R, Turner M, Stuart AG. Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(6):1182-6.
36. Pickard SS, Gauvreau K, Gurvitz M, Gagne JJ, Opatowsky AR, Jenkins KJ, Prakash A. Stroke in Adults With Coarctation of the Aorta: A National Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11).
37. Mynard JP, Kowalski R, Cheung MM, Smolich JJ. Beyond the aorta: partial transmission of reflected waves from aortic coarctation into supra-aortic branches modulates cerebral hemodynamics and left ventricular load. *Biomechanics and modeling in mechanobiology.* 2017;16(2):635-50.
38. Singh PK, Marzo A, Staicu C, William MG, Wilkinson I, Lawford PV, Rufenacht DA, Bijlenga P, Frangi AF, Hose R, Patel UJ, Coley SC. The effects of aortic coarctation on cerebral hemodynamics and its importance in the etiopathogenesis of intracranial aneurysms. *J Vasc Interv Neurol.* 2010;3(1):17-30.
39. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1254-62.
40. Li J, He Y, Bu H, Wang M, Yu J, Li L, Li H, Zhang X, Cui X, Cheng M. Oscillating shear stress mediates mesenchymal transdifferentiation of EPCs by the Kir2.1 channel. *Heart Vessels.* 2020;35(10):1473-82.
41. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saiti A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(14):e698-e800.
42. Chan KC, Dickinson DF, Wharton GA, Gibbs JL. Continuous wave Doppler echocardiography after surgical repair of coarctation of the aorta. *Br Heart J.* 1992;68(2):192-4.
43. Giardini A, Tacy TA. Pressure recovery explains doppler overestimation of invasive pressure gradient across segmental vascular stenosis. *Echocardiography.* 2010;27(1):21-31.
44. Astengo M, Berntsson C, Johnsson Å A, Eriksson P, Dellborg M. Ability of noninvasive criteria to predict hemodynamically significant aortic obstruction in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(2):174-80.

45. Mori Y, Takahashi K, Nakanishi T. Complications of cardiac catheterization in adults and children with congenital heart disease in the current era. *Heart Vessels*. 2013;28(3):352-9.
46. Goubergrits L, Riesenkampff E, Yevtushenko P, Schaller J, Kertzscher U, Hennemuth A, Berger F, Schubert S, Kuehne T. MRI-based computational fluid dynamics for diagnosis and treatment prediction: clinical validation study in patients with coarctation of aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(4):909-16.
47. Itu L, Sharma P, Ralovich K, Mihalef V, Ionasec R, Everett A, Ringel R, Kamen A, Comaniciu D. Non-invasive hemodynamic assessment of aortic coarctation: validation with in vivo measurements. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(4):669-81.
48. Mirzaee H, Henn T, Krause MJ, Goubergrits L, Schumann C, Neugebauer M, Kuehne T, Preusser T, Hennemuth A. MRI-based computational hemodynamics in patients with aortic coarctation using the lattice Boltzmann methods: Clinical validation study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(1):139-46.
49. Cnota JF, Mays WA, Knecht SK, Kopser S, Michelfelder EC, Knilans TK, Claytor RP, Kimball TR. Cardiovascular physiology during supine cycle ergometry and dobutamine stress. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(9):1503-10.
50. Mehrotra P, Labib SB, Schick EC. Differential effects of dobutamine versus treadmill exercise on left ventricular volume and wall stress. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):911-8.
51. Wolthuis RA, Froelicher VF, Jr., Fischer J, Triebwasser JH. The response of healthy men to treadmill exercise. *Circulation*. 1977;55(1):153-7.
52. Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:43.
53. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, Maunuksela EL, Paloheimo M, Oikkola KT. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2008;28(2):121-7.
54. Berg RA, Padbury JF, Donnerstein RL, Klewer SE, Hutter JJ, Jr. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal children and adolescents. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265(3):1232-8.
55. Ruffolo RR, Jr., Yaden EL. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;224(1):46-50.
56. Martin TW, Seaworth JF, Johns JP. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography. *Clin Cardiol*. 1992;15(9):641-6.
57. Oosterhof T, Tulevski I, Roest AA, Steendijk P, Vliegen HW, van der Wall EE, de Roos A, Tijssen JG, Mulder BJ. Disparity between dobutamine stress and physical exercise magnetic resonance imaging in patients with an intra-atrial correction for transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):383-9.
58. Ahlquist RP. Isoproterenol in cardiology. *Am Heart J*. 1973;86(2):149-51.
59. Liu WS, Stanley TH, Isern-Amaral J, Ward B, Lunn JK, Gentry S, Atwood S. Cardiovascular and respiratory effects of isoproterenol before and after artificial heart implantation. *Anesth Analg*. 1976;55(4):560-7.
60. Kuramoto K, Matsushita S, Kuwajima I, Iwasaki T, Murakami M. Comparison of hemodynamic effects of exercise and isoproterenol infusion in normal young and old men. *Jpn Circ J*. 1979;43(2):71-6.

61. Neal WA, Lucas RV, Jr., Rao S, Moller JH. Comparison of the hemodynamic effects of exercise and isoproterenol infusion in patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation*. 1974;49(5):948-51.
62. Truccone NJ, Steeg CN, Dell R, Gersony WM. Comparison of the cardiocirculatory effects of exercise and isoproterenol in children with pulmonary or aortic valve stenosis. *Circulation*. 1977;56(1):79-82.
63. Nakhjavan FK, Katz MR, Shedrovilzky H, Maranhao V, Goldberg H. Hemodynamic effects of exercise, catecholamine stimulation and tachycardia in mitral stenosis and sinus rhythm at comparable heart rates. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):659-66.
64. Patel ND, Sullivan PM, Takao CM, Badran S, Ahdoot J, Ing FF. Unmasking the borderline coarctation: the utility of isoproterenol in the paediatric cardiac catheterisation laboratory. *Cardiol Young*. 2018;28(6):804-10.
65. Niezen RA, Doornbos J, van der Wall EE, de Roos A. Measurement of aortic and pulmonary flow with MRI at rest and during physical exercise. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22(2):194-201.
66. Rerkpattanapipat P, Gandhi SK, Darty SN, Williams RT, Davis AD, Mazur W, Clark HP, Little WC, Link KM, Hamilton CA, Hundley WG. Feasibility to detect severe coronary artery stenoses with upright treadmill exercise magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):603-6.
67. Asschenfeldt B, Heiberg J, Ringgaard S, Maagaard M, Redington A, Hjortdal VE. Impaired cardiac output during exercise in adults operated for ventricular septal defect in childhood: a hitherto unrecognised pathophysiological response. *Cardiol Young*. 2017;27(8):1591-8.
68. Barber NJ, Ako EO, Kowalik GT, Cheang MH, Pandya B, Steeden JA, Moledina S, Muthurangu V. Magnetic Resonance-Augmented Cardiopulmonary Exercise Testing: Comprehensively Assessing Exercise Intolerance in Children With Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12).
69. Wei Z, Whitehead KK, Khiabani RH, Tree M, Tang E, Paridon SM, Fogel MA, Yoganathan AP. Respiratory Effects on Fontan Circulation During Rest and Exercise Using Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1818-25.
70. Morris PD, Narracott A, von Tengg-Kobligh H, Silva Soto DA, Hsiao S, Lungu A, Evans P, Bressloff NW, Lawford PV, Hose DR, Gunn JP. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart*. 2016;102(1):18-28.
71. Itatani K, Miyazaki S, Furusawa T, Numata S, Yamazaki S, Morimoto K, Makino R, Morichi H, Nishino T, Yaku H. New imaging tools in cardiovascular medicine: computational fluid dynamics and 4D flow MRI. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(11):611-21.
72. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1926;12(3):207-14.
73. Kimball TR, Reynolds JM, Mays WA, Khoury P, Claytor RP, Daniels SR. Persistent hyperdynamic cardiovascular state at rest and during exercise in children after successful repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(1):194-200.
74. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(5):775-82.
75. Oyen EM, Ingerfeld G, Ignatzy K, Brode PE. Dynamic exercise echocardiography in children with congenital heart disease affecting the left heart. *Int J Cardiol*. 1987;17(3):315-25.
76. Murphy AM, Blades M, Daniels S, James FW. Blood pressure and cardiac output during exercise: a longitudinal study of children undergoing repair of coarctation. *Am Heart J*. 1989;117(6):1327-32.

77. Gusso S, Salvador C, Hofman P, Cutfield W, Baldi JC, Taberner A, Nielsen P. Design and testing of an MRI-compatible cycle ergometer for non-invasive cardiac assessments during exercise. *Biomed Eng Online*. 2012;11:13.
78. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
79. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Frenneaux M, Sanderson JE. Abnormal left ventricular function occurs on exercise in well-treated hypertensive subjects with normal resting echocardiography. *Heart*. 2010;96(12):948-55.
80. Chen CK, Cifra B, Morgan GJ, Sarkola T, Slorach C, Wei H, Bradley TJ, Manlhiot C, McCrindle BW, Redington AN, Benson LN, Mertens L. Left Ventricular Myocardial and Hemodynamic Response to Exercise in Young Patients after Endovascular Stenting for Aortic Coarctation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):237-46.
81. Cheng CP, Herfkens RJ, Taylor CA. Comparison of abdominal aortic hemodynamics between men and women at rest and during lower limb exercise. *J Vasc Surg*. 2003;37(1):118-23.
82. LaDisa JF, Jr., Alberto Figueroa C, Vignon-Clementel IE, Kim HJ, Xiao N, Ellwein LM, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Computational simulations for aortic coarctation: representative results from a sampling of patients. *J Biomech Eng*. 2011;133(9):091008.
83. Goubergrits L, Hellmeier F, Neumann D, Mihalef V, Gulsun MA, Chinali M, Secinaro A, Runte K, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Hennemuth A, Kelm M. Patient-specific requirements and clinical validation of MRI-based pressure mapping: A two-center study in patients with aortic coarctation. *J Magn Reson Imaging*. 2018.
84. Shi Y, Valverde I, Lawford PV, Beerbaum P, Hose DR. Patient-specific non-invasive estimation of pressure gradient across aortic coarctation using magnetic resonance imaging. *J Cardiol*. 2019;73(6):544-52.
85. Pereira VM, Delattre B, Brina O, Bouillot P, Vargas MI. 4D Flow MRI in Neuroradiology: Techniques and Applications. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(2):81-7.
86. Steffens JC, Bourne MW, Sakuma H, O'Sullivan M, Higgins CB. Quantification of collateral blood flow in coarctation of the aorta by velocity encoded cine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1994;90(2):937-43.
87. Engvall J, Karlsson M, Ask P, Loyd D, Nylander E, Wranne B. Importance of collateral vessels in aortic coarctation: computer simulation at rest and exercise using transmission line elements. *Med Biol Eng Comput*. 1994;32(4 Suppl):S115-22.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Schubert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT-Ergometrie in Kombination mit numerischer Strömungssimulation bei Patienten*innen mit Aortenisthmusstenose“ / „MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics in patients with aortic coarctation“ 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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Charlotte Schubert hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Charlotte Schubert, Jan Brüning, Leonid Goubergrits, Anja Hennemuth, Felix Berger, Titus Kühne, Marcus Kelm; Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics; scientific reports; 2020

Beitrag im Einzelnen:

Zusammen mit den Autoren Dr. Marcus Kelm, Dr. Jan Brüning, Prof. Dr. Leonid Goubergrits und Prof. Dr. Titus Kühne habe ich die Studie konzipiert, die Fragestellung, Hypothesen und die zu messenden Parameter festgelegt. Mit Dr. Marcus Kelm habe ich zusammen das Studienprotokoll entwickelt. Die Installation des MRT-Steppers sowie die damit zusammenhängenden technischen Aspekte, die Rekrutierung der Patienten, die Aufklärung über die Studie im Vorfeld, sowie die Durchführung der Belastungsuntersuchung waren meine alleinigen Aufgaben. Die MRT Aufnahmen wurden von Dr. Marcus Kelm zusammen mit Alireeza Khasheei durchgeführt. Die Messung des Schlagvolumens, die Verwaltung aller Daten sowie die statistische Auswertung aller Daten wurden von mir alleine durchgeführt. Dr. Jan Brüning stellte alle Geometrien sowie die CFD Simulationen zur Verfügung. Die Messung der Druckgradienten anhand der entstandenen Druckkurven erfolgte durch mich. Die Tabellen 1, 2 und 3, sowie die Abbildung 4 wurden durch mich erstellt. Abbildung 1 wurde von Dr. Jan Brüning und mir zusammen erstellt. Abbildungen 2 und 3, sowie die Tabelle 4 wurden von Dr. Jan Brüning erstellt. Den Artikel sowie die Promotionsschrift habe ich alleine verfasst, bis auf einen Teil der Methoden (Abschnitte über Segmentierung und Simulation), der von Dr. Jan Brüning verfasst wurden. Der Artikel wurde von Prof. Dr. Titus Kühne, Dr. Marcus Kelm, Prof. Dr. Leonid Goubergrits und Dr. Jan Brüning revidiert.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions:
SCIE,SSCI

Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 71 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	767,209	42.778	1.216730
2	SCIENCE	699,842	41.845	1.022660
3	National Science Review	2,775	16.693	0.009760
4	Science Advances	36,380	13.116	0.172060
5	Nature Human Behaviour	2,457	12.282	0.014190
6	Nature Communications	312,599	12.121	1.259510
7	Science Bulletin	5,172	9.511	0.014150
8	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	676,425	9.412	0.931890
9	Journal of Advanced Research	3,564	6.992	0.005470
10	GigaScience	4,068	5.993	0.016410
11	Scientific Data	5,761	5.541	0.028720
12	Research Synthesis Methods	2,572	5.299	0.006440
13	ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES	45,596	4.728	0.026370
14	FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY	2,156	4.536	0.002210
15	iScience	1,410	4.447	0.004140
16	GLOBAL CHALLENGES	481	4.306	0.001440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
17	Scientific Reports	386,848	3.998	1.231180
18	JOURNAL OF KING SAUD UNIVERSITY SCIENCE	1,640	3.819	0.002020
19	Journal of the Royal Society Interface	13,762	3.748	0.027670
20	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	2,770	3.644	0.007650
21	NPJ Microgravity	346	3.380	0.001210
22	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY AMATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	20,609	3.275	0.027840
23	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	1,669	3.000	0.001980
24	Advanced Theory and Simulations	432	2.951	0.000700
25	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	2,129	2.787	0.003760
26	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY AMATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	19,218	2.741	0.018450
27	PLoS One	688,763	2.740	1.388860
28	Royal Society Open Science	7,222	2.647	0.027340
29	Symmetry-Basel	4,888	2.645	0.005390
30	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS	7,115	2.469	0.007090
31	COMPLEXITY	4,413	2.462	0.007160
32	PeerJ	17,984	2.379	0.062850
33	MIT Technology Review	871	2.357	0.001810
34	Science of Nature	673	2.090	0.002400



OPEN

Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics

Charlotte Schubert^{1,2}, Jan Brüning¹, Leonid Goubergrits^{1,4}, Anja Hennemuth^{1,4}, Felix Berger^{2,3}, Titus Kühne^{1,2,3} & Marcus Kelm^{1,2,5}✉

In patients with aortic coarctation it would be desirable to assess pressure gradients as well as information about blood flow profiles at rest and during exercise. We aimed to assess the hemodynamic responses to physical exercise by combining MRI-ergometry with computational fluid dynamics (CFD). MRI was performed on 20 patients with aortic coarctation (13 men, 7 women, mean age 21.5 ± 13.7 years) at rest and during ergometry. Peak systolic pressure gradients, wall shear stress (WSS), secondary flow degree (SFD) and normalized flow displacement (NFD) were calculated using CFD. Stroke volume was determined based on MRI. On average, the pressure gradient was 18.0 ± 16.6 mmHg at rest and increased to 28.5 ± 22.6 mmHg ($p < 0.001$) during exercise. A significant increase in cardiac index was observed ($p < 0.001$), which was mainly driven by an increase in heart rate ($p < 0.001$). WSS significantly increased during exercise ($p = 0.006$), whereas SFD and NFD remained unchanged. The combination of MRI-ergometry with CFD allows assessing pressure gradients as well as flow profiles during physical exercise. This concept has the potential to serve as an alternative to cardiac catheterization with pharmacological stress testing and provides hemodynamic information valuable for studying the pathophysiology of aortic coarctation.

Aortic coarctation, a congenital narrowing of the aorta, may in the long-term lead to several complications such as arterial hypertension¹, left ventricular dysfunction² or aortic and intracranial aneurysm formation³. Their underlying mechanisms and relevance of different hemodynamic factors in the pathophysiology is a matter of ongoing debate.

In the current clinical decision-making process pressure gradients across the aortic narrowing are one of the decisive factors. As pressure gradients increase during exercise due to increased cardiac output^{4,5}, patients with gradients below the threshold for intervention at rest may develop pathologically high gradients during exercise. Therefore, in the case of a borderline indication for surgical or catheter-based treatment, stress tests can help to unmask the hemodynamic relevance of the stenosis.

Commonly used non-invasive methods for determining pressure gradients at rest or during physical exercise (e.g. echocardiography, cuff measurements) are often inaccurate⁶⁻⁸. Furthermore, the diagnostic value of exercise blood pressure remains unclear as it has been shown that peak systolic blood pressure does not correlate with the repair site gradient or ventricular mass and does not differ from healthy controls⁹. Alternatively, adrenergic drug infusion can be used during cardiac catheterization, simulating physical exercise, while measuring peak-to-peak gradients⁵. However, the hemodynamic response during pharmacological stress is far from representing responses to physical exercise^{10,11}.

The combination of MRI-ergometry and computational fluid dynamics (CFD) could be an approach to quantitatively assess the hemodynamic response to physical exercise. MRI-based CFD for assessing pressure gradients

¹Institute for Imaging Science and Computational Modelling in Cardiovascular Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ²Department of Congenital Heart Disease, Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB), Berlin, Germany. ³DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany. ⁴Einstein Center Digital Future, Berlin, Germany. ⁵Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany. ✉email: mkelm@dhzb.de

was repeatedly validated against invasive heart catheterization as a reference standard^{12–15}. The feasibility of MRI-ergometry has been tested in several previous studies^{16–18}. Combining these two methods, would allow an accurate and non-invasive assessment of pressure gradients, aortic and left ventricular hemodynamics at rest and during physical exercise, without the need for adrenergic drugs to simulate exercise. To the best of our knowledge, no such combined approach was reported yet. Apart from clinical implications, this is a promising approach to study the complex pathophysiology of aortic coarctation and how it changes during stress conditions².

Therefore, we aimed to demonstrate the feasibility of non-invasive estimation of transstenotic pressure gradients, aortic flow patterns and left ventricular stroke volume at rest and during physical exercise using an MRI-compatible step ergometer in combination with a previously validated method for numerical simulation of peak-systolic hemodynamics in aortic coarctations. Using this approach, the patient-specific increase in trans-stenotic pressure-gradient that results from the individual hemodynamic response to dynamic exercise as well as the individual anatomical configuration of the stenosis was estimated.

Materials and methods

Study population and design. In this prospective study, patients with aortic coarctation, who underwent cardiac MRI due to elevated Doppler gradients or follow-up after an intervention, were assessed for eligibility between November 2018 and September 2019. Exclusion criteria were the inability to perform ergometry, complex anatomical malformation and general contraindications to MRI. The study protocol was in agreement with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Medical Ethics Review Committee (Ethikkommission Charité-Universitätsmedizin Berlin). Written informed consent was obtained from all patients or their guardians.

The study's workflow is illustrated in Fig. 1. The primary outcome measure was the pressure gradient across the stenosis at rest and during exercise. Secondary outcomes were wall shear stress (WSS), secondary flow degree (SFD), normalized flow displacement (NFD), cardiac index, stroke volume index and heart rate, at rest and during exercise.

Image acquisition. Data were acquired on a 1.5 T clinical MR system (Achieva; Philips Healthcare, Best, Netherlands) with a five-element cardiac phased-array coil. The cardiac MRI protocol included:

1. Balanced 3D steady-state free-precession (SSFP) imaging of the thoracic aorta (voxel size acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 4/1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$, TE 4 ms, TR 2 ms, flip angle 90° , 3 signal averages, navigator gated, ECG triggered).
2. Black blood turbo spin-echo imaging was performed in patients with metal artifacts (voxel size acquired/reconstructed $1.5 \times 1.5 \times 6/1.5 \times 1.5 \times 6 \text{ mm}^3$, TE 1.4 ms, TR 27 ms, flip angle 90° , prospective triggering in end-diastole).
3. Velocity-encoded MRI (4D VEC MRI) was acquired in planes perpendicular to the ascending aorta distally to the valve and in the descending aorta at the level of the diaphragm to assess inflow conditions in 3 flow encoding orientations and outflow towards the abdominal aorta (voxel size acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 7/1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$, TE 4 ms, TR 3 ms, flip angle 15° , 30 automatically reconstructed phases, retrospective cardiac gating). Note, that 4D refers to three velocity components and the temporal resolution, no volumetric measurement was performed. Velocity encoding was adapted according to the degree of stenosis and was between 3 m/s and 4 m/s. 2D VEC MRI sequences were run at the same position as well as in a plane perpendicular to the descending aorta (voxel size acquired/reconstructed $2 \times 2 \times 5/1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$, TE 4 ms, TR 3 ms, flip angle 15°). Velocity-encoded MRI was repeated under exercise conditions.

Exercise was performed on an MRI-compatible step ergometer (Ergospect Cardio-Stepper, Ergospect, Innsbruck, Austria). To enhance the quality of images, the aim of exercise performance was to maintain a moderate exercise level without exertion, which was defined as 50 beats per minute above the resting heart rate¹⁹. All patients underwent blood pressure measurements of the upper and lower extremities (Dinamap Pro 300V2, GE Medical Systems, Fairfield, CT, USA) at rest and blood pressure measurements of the upper extremities as well as heart rate monitoring at rest and during exercise.

Post-processing. All images were processed using ViewForum (R6.3V1L7 SP1, 2010, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). The 2D VEC MRI sequences at the level of the ascending aorta were used to assess aortic stroke volume, from which the cardiac index was calculated (heart rate \times stroke volume/ body surface area). Here, the respective vessel circumference was manually traced to specify a region of interest. For this region of interest, volume flow curves were generated. Those flow curves were then used to calculate the aforementioned hemodynamic parameters. MRI analysis was performed by M.K., who has a level 3 qualification of the Society of Cardiovascular Magnetic Resonance since 2014. A detailed description of this process is provided in earlier studies^{20,21}.

The anatomy of the left ventricle and aorta were segmented based on the diastolic 3D SSFP cine images, using ZIBAmira (v. 2015.28, Zuse Institute Berlin, Germany), following an approach described earlier²². Briefly, image voxels belonging to the structures of interest were labelled using semi-automatic tools as thresholding and flood-filling algorithms as well as extensive manual interaction. Within stented regions with poor 3D SSFP signal quality, black blood sequences were used to reconstruct the stent configuration using the same tools as described earlier. Due to minor movements by the patients, registration of black blood and 3D SSFP segmentation was necessary in some cases. This was performed using the affine registration tool provided by ZIBAmira.

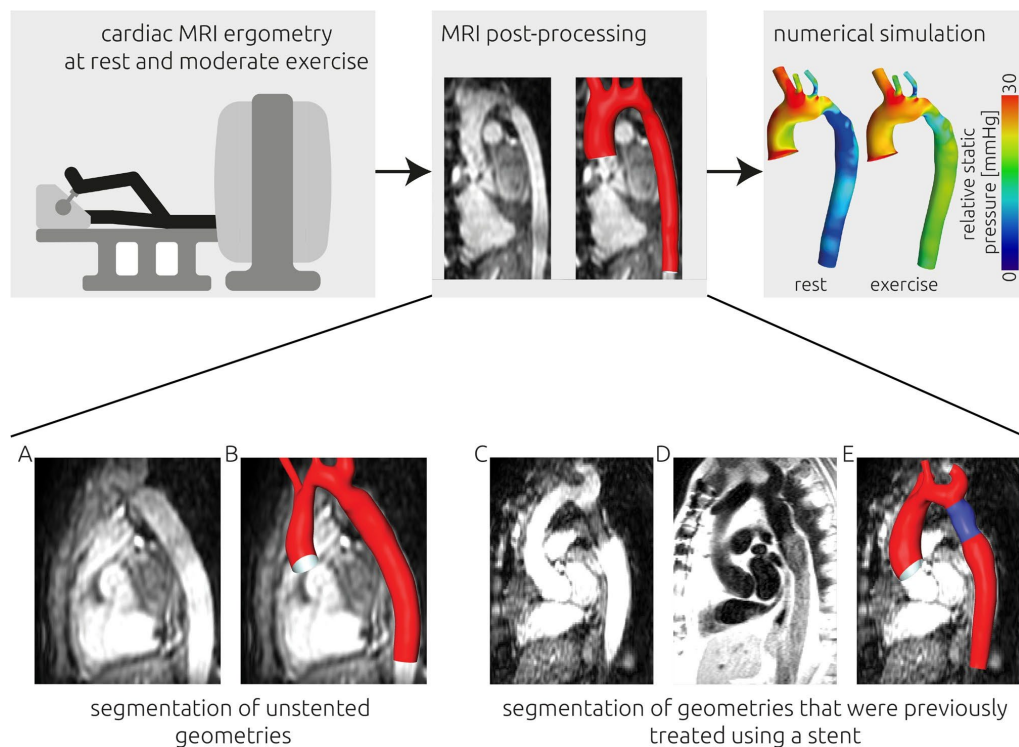


Figure 1. (Upper panel) Visual illustration of the study design. Cardiac MRI of 20 participants with aortic coarctation was acquired during rest and moderate exercise. An absolute increase in heart rate of 50 bpm was targeted during exercise. Using the MRI images, the participant-specific aortic geometry was reconstructed. Using computational fluid dynamics, the transstenotic pressure gradient was calculated during rest and exercise. (Lower panel) Visualization of the image data used for segmentation. The participant-specific anatomy of the aorta was segmented from 3D SSFP (steady-state free precession) images (A,C). If the respective participant was treated using a stent, additional image information from black blood MR sequences (D) was used to improve the segmentation of the stented region of the aorta. An example from only 3D SSFP images is shown in panel (B), whereas a combined segmentation of a previously stented patient is shown in panel (E).

Subsequently, both segmentations were merged to obtain a complete segmentation of the patient-specific aorta. A smooth surface geometry was generated using a volume-preserving algorithm²³. The ascending aorta was cut using the 4D VEC MRI measurement's plane (sinotubular junction). The process is illustrated in Fig. 1.

Computational fluid dynamics (CFD) simulation. Numerical simulations for calculation of patient-specific hemodynamics at rest and during exercise were performed using an approach that was previously validated against in-vivo catheter-based measurements¹² as well as 4D-flow-MRI measurements¹⁵ using STAR-CCM+ (v. 14.02, Siemens PLM Software, Plano, TX 75024, USA). A finite volume representation with a cell size of 0.4 mm was generated using the polyhedral meshing algorithm provided by STAR-CCM+. To adequately resolve the flow adjacent to the wall a boundary layer consisting of 3 layers was added. The overall thickness of the boundary layer was one third of the average cell size at the wall and each layer's thickness was 50 percent larger than that of the previous layer. The meshing algorithm also was able to reduce the local mesh size down to 0.1 mm in regions with high curvatures. This mesh resolution was shown to yield mesh independent results in earlier studies²².

A no-slip boundary condition was assumed for the aortic wall and the aorta was modelled as rigid. At the descending aorta, the maximal volume flow rate measured using the 4D QF sequence during rest and exercise was applied as outlet boundary condition. At the ascending aorta, the patient-specific, peak systolic velocity vector profiles, which were measured using planar 4D VEC MRI at rest and during exercise, were applied. Therefore, while the same segmentation was used for simulation of hemodynamics at rest and during exercise, the inlet and outlet boundary conditions were modelled using the 4D-flow-MRI measurements of the respective condition. The velocity information was first exported using GFlow (v. 3.2.3, gyrottools, Switzerland). Using MATLAB (v.

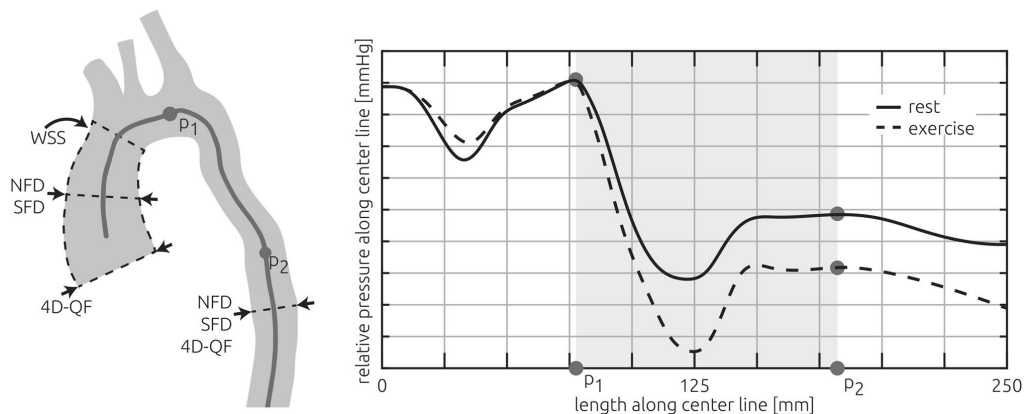


Figure 2. Illustration of all measurements and calculations reported in this study. The patient-specific volume flow rate was measured using 4D VEC MRI (4D velocity-encoded MRI, abbreviated 4D-QF) at the sinotubular junction as well as the descending aorta. Those measurements as well as the patient-specific anatomy (grey vessel shape) were used as boundary conditions for the numerical simulations which were used to calculate all other parameters. Secondary flow degree (SFD) and normalized flow displacement (NFD) were calculated at the mid-section of the ascending aorta and the descending aorta. The surface-average of calculated wall shear stresses (WSS) was evaluated for the ascending aorta. The pressure gradient was calculated using the pressure upstream (P1) and downstream of the stenosis (P2), where the pressure recovery due to deceleration of the blood flow was maximal (right panel).

2018a, The Mathworks Inc., USA) this velocity information was mapped onto the meshed inlet using a linear interpolation scheme. In four cases, the 2D VEC MRI had to be used due to misaligned planes or aliasing in the 4D data. The volume flow difference between ascending and descending aorta was specified at the vessels branching from the aortic arch using two assumptions: The volume flow was equally distributed within the brachiocephalic artery (right arm and head) as well as the left common carotid artery and left subclavian artery. At subsequent bifurcations, the volume flow distribution was specified using Murray's Law²⁴.

Blood was modelled as non-Newtonian fluid using a Carreau–Yasuda model described by Karimi et al.²⁵ and with parameters provided by Abraham et al.²⁶. A two-equation $k-\omega$ -SST was used to model the expected turbulence in the aorta. A turbulence intensity of 5 percent was assumed at the ascending aorta.

The following parameters were evaluated using the hemodynamic simulations at rest and during exercise: The pressure gradient across the coarctation; surface-averaged WSS in the ascending aorta; SFD, which is the ratio between the mean in-plane velocity magnitude and the mean through-plane velocity; and the NFD, describing the position of the velocity maximum within the vessel in relation to the vessel radius²⁷. The latter two parameters were evaluated at the level of the sinotubular junction as well as the ascending aorta and descending aorta (Fig. 2). Segmentations and numerical simulations were performed by J.B., with 11 years of experience.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25 (IBM Inc., USA). Data distribution was examined using the Shapiro–Wilk test. Differences between rest and exercise were compared using paired t-tests for normally distributed data and Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed data. A p -value < 0.05 was considered significant.

Results

Twenty-four patients were assessed for eligibility. Three patients were excluded due to significant malformation (e.g. extra anatomical bypass and Fontan circulation). In one patient a trigger error occurred during VEC MRI acquisition. The final analysis was carried out in the remaining 20 patients. The baseline characteristics of the included patients are shown in Table 1. Of the 20 patients (13 men, 7 women) included, 3 patients were untreated, 5 had undergone surgical repair by end-to-end-anastomosis, 11 were treated by stent-implantation and one stented patient was also treated surgically. The mean age of included patients was 21.5 ± 13.7 years. No symptoms occurred during exercise. The average workload present during exercise was 83.5 ± 37.8 W. On average, $85.79 \pm 10.28\%$ of the calculated target heart rate was reached during exercise. Patients' systolic blood pressure, measured using cuff-measurements at the arm, significantly increased from rest to exercise (128.45 ± 21.45 to 158.65 ± 33.97 mmHg, $p = 0.002$).

The relative static pressure distributions at rest and during exercise that were calculated using CFD are shown in Fig. 3 for all patients. The mean transstenotic pressure gradient was 17.99 ± 16.61 mmHg at rest and 28.45 ± 22.56 mmHg during stress (Fig. 4). The pressure gradient significantly increased ($p < 0.001$) by 73.53%. No correlation between the increase in systolic blood pressure measured at the arm using a cuff and the increase in calculated pressure gradients was observed ($|r| < 0.1$). In six patients calculated pressure gradients were above the

Parameter	Patients (n=20)
Men	13 (65%)
Age (years)	21.5 ± 13.7
Weight (kg)	59.4 ± 20.4
Height (cm)	163.8 ± 16.4
BSA (m ²)	1.6 ± 0.4
Degree of stenosis (%)	35.1 ± 18.1
Prior interventions	
Stent	11 (55%)
End-to-End Anastomosis	5 (25%)
Both	1 (5%)
None (native coarctation)	3 (15%)
Medication	
Beta blocker	5 (25%)
Diuretics	1 (5%)
ARB or ACE-I	8 (40%)
Calcium antagonists	3 (15%)
Hypertension	
Normal	4 (20%)
Elevated	4 (20%)
Stage 1	6 (30%)
Stage 2	5 (25%)
Hypertensive crisis	1 (5%)

Table 1. Baseline characteristics of included patients. Values are mean ± SD or numbers (%). BSA body surface area, ARB angiotensin receptor blocker, ACE-I angiotensin-converting enzyme-inhibitor.

threshold for intervention of 20 mmHg at rest and during exercise. In eight patients pressure gradients remained below 20 mmHg at rest and during exercise. In the remaining six patients calculated pressure gradients were at rest below the threshold for intervention and increased during exercise above 20 mmHg.

Calculated averages and standard deviations for WSS as well as SFD and NFD of the ascending and descending aorta are specified in Table 2. No significant changes in either SFD or NFD were found (SFD ascending aorta, $p=0.14$, descending aorta $p=0.53$, NFD ascending aorta $p=0.86$, descending aorta $p=0.53$). However, a significant increase of the surface-averaged WSS in the ascending aorta was observed during exercise ($p=0.006$).

Cardiac index significantly increased by 55.4% from 3.67 ± 0.79 to 5.59 ± 0.86 l/min/m², $p < 0.001$ and heart rate significantly increased by 46.16% from 72.9 ± 14.19 to 107.4 ± 12.37 bpm, $p < 0.001$ (Fig. 4). Neither the stroke volume (rest 81.9 ± 19.3 stress 84.1 ± 18.0 ml/min/m², $p=0.28$) nor the stroke volume index (rest 50.62 ± 5.97 stress 52.20 ± 6.11 ml/min/m², $p=0.28$, Fig. 4) did increase from rest to stress. Individual information regarding general patient information and parameters measured using MRI are given in Table 3 whereas all parameters calculated using CFD are given in Table 4.

While the cardiac index increased for all patients during exercise, the stroke volume index was reduced during exercise for six patients, which are highlighted in Fig. 4. Those patients had lower resting heart rates than the patients who featured a stroke volume increase during exercise (61.2 vs. 89.9 bpm, $p < 0.001$). Also, with exception of one patient, they all were in the lower part of the cardiac index distribution (3.2 vs. 4.0, $p < 0.05$ at rest and 4.3 vs. 5.6, $p < 0.05$ during exercise). No relevant difference in the increase of the transstenotic pressure gradient was observed between those two groups (8.9 vs 11.1 mmHg, $p=0.55$). The measured maximum volume flow rate in the ascending (rest 407.0 ± 87.3 , stress 494.4 ± 225.5 ml/min, $p < 0.001$) and descending (rest 225.5 ± 76.7 , stress 274.8 ± 83.8 ml/min, $p=0.002$) aorta significantly increased during exercise. However, the ratio of the peak-systolic volume flow rate measured in the ascending and descending aorta did not change significantly ($p=0.287$). An overview of changes in hemodynamic parameters is provided in Table 2.

Discussion

The major finding of this study is, that MRI ergometry in combination with CFD can be used to noninvasively assess transstenotic pressure gradients, aortic flow patterns and stroke volume in patients with aortic coarctation at rest and during physical exercise. Therefore, no simulation of exercise using adrenergic drugs is necessary. This information has promising implications for clinical application and further research on the pathophysiology of aortic coarctation.

Practical considerations. Exercise testing inside the scanner bore was tolerated well by all patients. Time taken for preparation was approximately 15 min, image acquisition took 15 min at rest and 5 min during exercise. Image quality depended on the patients' ability to minimize movements of the upper body during exercise

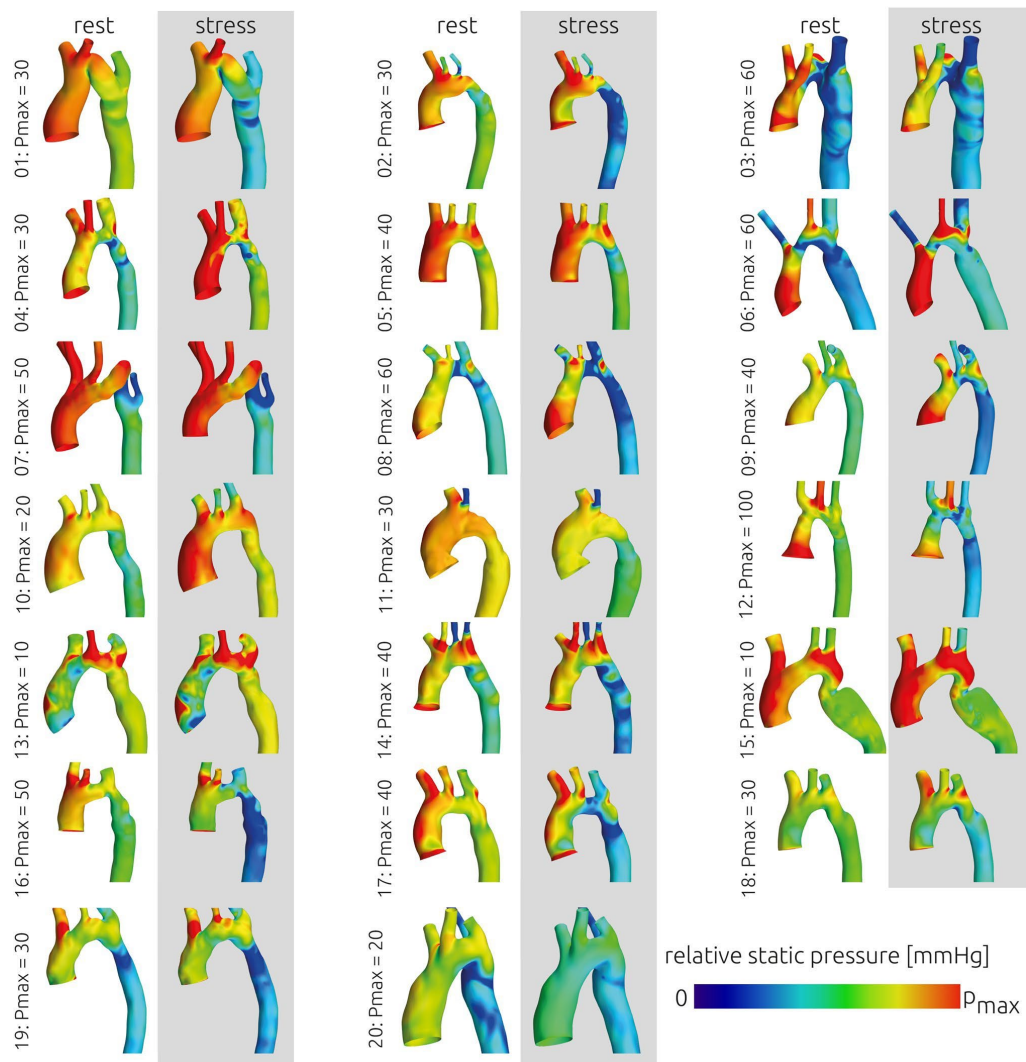


Figure 3. Overview of the relative static pressure distribution that was calculated for all patients at rest and during exercise using computational fluid dynamics. As the individual pressure gradients varied, the upper scale of the colour bar (p_{max}) is given next to each patient.

and could be enhanced by further fixation of the upper body to the scanner table. As 4D VEC MRI data require averaging across multiple heart cycles, images acquired during exercise were noisier compared to rest. However, in all cases image quality was sufficient to determine pressure gradients, left ventricular stroke volume and flow profiles.

The number of finite volume elements used for the simulations varied from 0.6 to 3.6 million with an average of 1.6 million elements. Using 18 out of 20 CPU cores on a local Workstation with two Xeon E5-2630 v4 CPUs, calculations took two to six hours, while the largest simulation required 6.8 Gigabyte of RAM. This duration can be reduced to under ten minutes by using high performance computing. Despite these additional expenditures in imaging and data processing time, the method can still be regarded as time-efficient compared to the expenses of a cardiac catheter examination.

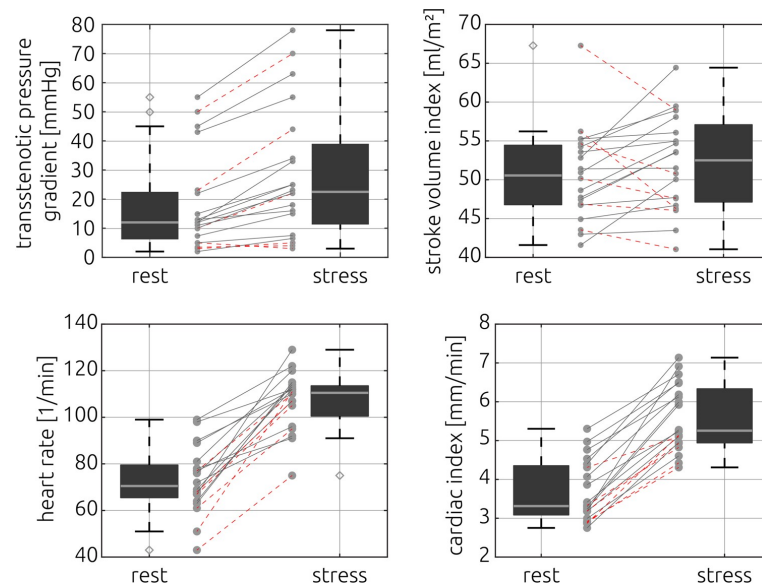


Figure 4. Transstenotic pressure gradients (upper left), left ventricular stroke volume index (upper right), heart rate (lower left) and cardiac index (lower right) at rest and during exercise. Individual cases where the stroke volume decreased during exercise are highlighted using stroked, red lines in all panels.

Parameter	Rest (n=20)	Exercise (n=20)	P value
Watt		83.5 ± 37.8	<0.001
Right arm blood pressure systolic (mmHg)	128.5 ± 21.5	158.7 ± 34	0.002
Right arm blood pressure diastolic (mmHg)	64.8 ± 9.1	78.8 ± 19.2	0.01
Heart rate (bpm)	72.9 ± 14.2	107.4 ± 12.4	<0.001
Stroke volume index (ml/m ²)	50.6 ± 6	52.2 ± 6.1	0.28
Volume flow rate ascending aorta (ml/s)	407.0 ± 87.3	494.4 ± 146.5	<0.001
Volume flow rate descending aorta (ml/s)	225.5 ± 76.7	274.8 ± 83.6	0.002
Cardiac index (l/min/m ²)	3.7 ± 0.8	5.6 ± 0.9	<0.001
Pressure gradient (mmHg)	17.99 ± 16.61	28.45 ± 22.56	<0.001
SFD ascending aorta	0.46 ± 0.39	0.42 ± 0.31	0.14
SFD descending aorta	0.5 ± 0.45	0.58 ± 0.66	0.53
NFD ascending aorta	0.08 ± 0.06	0.08 ± 0.06	0.86
NFD descending aorta	0.11 ± 0.06	0.12 ± 0.06	0.53
WSS (Pa)	20.33 ± 12.20	25.37 ± 14.84	0.01

Table 2. Measured and calculated parameters. Values are mean ± SD or numbers (%). Differences between rest and exercise were compared using paired t-tests for normally distributed data and Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed data. *SFD* secondary flow degree, *NFD* normalized flow displacement, *WSS* wall shear stress.

Noninvasive assessment of pressure gradients. Although current guidelines mainly focus on resting gradients in therapy planning²⁸, pressure gradients may increase during exercise^{5,29}, uncovering a relevant stenosis. Correspondingly, pressure gradients of several patients in this study were normal at rest but increased to levels above the thresholds for intervention during exercise. To determine pressure gradients during exercise in the heart catheter setting, adrenergic drug infusion is typically used. However, such pharmacological stress testing was shown to provoke non-physiological hemodynamic responses compared to physical exercise, with lower increases in heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy adults¹⁹. In addition, Cnota et al. observed

General patient information				Cuff-based blood pressure measurements at the right arm [mmHg]				Data measured using MRI							
ID	BSA [m ²]	Sex	Age [years]	Systolic		Diastolic		Heart rate [1/min]		Stroke volume [ml]		Peak-systolic volume flow rate [ml/s]			
				Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise
1	1.51	F	32	126	187	65	125	50	101	84.9	69.9	338	411	231	352
2	1.87	M	21	139	149	67	67	83	129	84.0	87.3	459	581	305	433
3	1.78	F	12	102	114	58	55	85	132	89.3	84.7	456	466	229	269
4	1.87	M	18	150	163	76	72	85	150	88.7	100.2	518	782	301	317
5	1.83	M	21	136	172	63	90	85	119	93.2	106.3	551	645	292	378
6	1.51	M	13	145	149	70	69	94	125	80.9	83.0	445	533	199	210
7	1.07	M	8	133	160	66	71	83	115	55.0	55.1	243	250	128	154
8	1.98	M	15	129	142	58	61	44	51	133.2	116.8	464	635	294	384
9	1.06	M	10	129	134	57	71	68	99	56.0	68.3	303	440	117	164
10	1.65	F	33	120	168	68	82	66	74	77.3	76.0	341	411	226	175
11	1.64	F	27	123	138	67	86	57	87	89.6	83.3	423	470	176	260
12	1.53	F	14	115	169	54	70	65	95	71.5	73.0	318	443	188	253
13	2.20	M	51	120	134	71	67	65	93	95.8	90.3	493	526	226	258
14	1.32	M	14	87	204	52	98	79	89	71.6	78.5	434	431	220	284
15	2.14	M	59	191	185	93	85	69	76	89.0	107.1	501	632	218	264
16	1.69	M	15	136	264	61	128	99	62	82.2	92.4	453	603	173	229
17	1.54	M	13	120	126	56	71	76	86	73.5	82.4	411	584	204	340
18	0.82	M	8	126	138	69	73	94	112	45.3	48.3	269	275	86	123
19	1.96	F	17	142	123	65	66	85	96	108.3	109.9	408	582	270	347
20	1.61	F	29	100	154	60	69	67	103	69.2	70.0	312	426	189	304

Table 3. Individual values of general patient information, cuff blood pressure measurements and parameters measured using MRI.

ID	Pressure gradient [mmHg]		Surface-averaged wall shear stress [Pa]		Secondary flow degree ¹				Normalized flow displacement ¹			
	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Ascending aorta		Descending aorta		Ascending aorta		Descending aorta	
					Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise	Rest	Exercise
1	10	22	5.5	7.3	0.163	0.160	0.633	0.576	0.036	0.035	0.123	0.125
2	10	23	12.8	20.6	0.201	0.261	0.280	0.281	0.015	0.066	0.113	0.163
3	50	70	44.7	33.7	1.483	1.253	0.303	0.223	0.197	0.221	0.036	0.076
4	13	25	30.8	41.2	0.326	0.260	0.264	0.319	0.089	0.035	0.089	0.130
5	11	18	8.3	10.4	0.157	0.152	0.199	0.207	0.055	0.055	0.051	0.055
6	55	78	34.7	47.4	0.217	0.312	0.853	0.936	0.063	0.047	0.192	0.228
7	43	55	9.1	10.5	0.187	0.142	1.825	1.673	0.012	0.025	0.074	0.068
8	23	44	28.6	30.5	0.594	0.284	0.136	0.138	0.111	0.063	0.115	0.079
9	12	33	19.1	26.8	0.428	0.321	0.357	0.430	0.076	0.030	0.198	0.208
10	5	3	11.1	8.8	1.286	0.960	0.226	0.264	0.153	0.058	0.034	0.043
11	3	5	8.3	10.2	0.947	0.866	0.244	0.370	0.102	0.147	0.155	0.161
12	45	63	37.0	59.9	0.173	0.173	0.277	0.140	0.021	0.021	0.069	0.156
13	4	4	20.5	23.4	0.716	0.677	0.789	0.757	0.212	0.163	0.163	0.194
14	22	34	38.7	38.3	0.324	0.313	0.116	0.115	0.142	0.129	0.017	0.017
15	5	8	5.2	8.1	0.176	0.500	1.523	2.942	0.018	0.045	0.209	0.023
16	15	25	20.3	35.3	0.603	0.553	0.617	0.760	0.135	0.154	0.143	0.194
17	12	22	22.5	35.0	0.435	0.363	0.337	0.286	0.051	0.046	0.166	0.126
18	2	7	22.2	22.7	0.079	0.078	0.356	0.411	0.027	0.027	0.086	0.070
19	13	16	21.6	25.9	0.509	0.236	0.397	0.258	0.124	0.106	0.060	0.058
20	7	15	5.6	11.6	0.241	0.486	0.241	0.490	0.048	0.127	0.052	0.126

Table 4. Individual values of parameters calculated using computational fluid dynamics.

lower cardiac indices despite higher contractility, due to a lower preload during pharmacological stress⁴⁰. Despite lower cardiac indices, gradients in patients with aortic stenosis were found to be higher during pharmacological stress, potentially due to a larger decrease of vascular resistance behind the stenosis⁴¹. A decrease in blood pressure proximal and distal to the stenosis was also observed in patients with aortic coarctation⁷.

Hemodynamic response to exercise beyond pressure gradients. In this study, the average pressure gradient increased during exercise as the cardiac output increased as well. While this is no surprising finding, our results demonstrate that assessment of the individual response to dynamic exercise is important. Whether the cardiac index increased only due to an increase of heart rate or also due to an increase in stroke volume differed between individuals. However, that the reaction of stroke volume to exercise does not allow an estimation of the pressure gradient, further emphasizes the need to individually evaluate the different parameters of hemodynamic reaction to exercise. Also, differences in the flow partitioning between head and arms and the descending aorta during rest and exercise were observed in individual cases. Therefore, those aspects, that regulate the peak-systolic flow rate passing through the aortic coarctation and thus the change in the transstenotic pressure gradient, will be discussed separately at the end of the following subsection.

Even though transstenotic pressure gradients are currently decisive in the clinical decision-making process, certain complications of aortic coarctation cannot solely be explained by them. Aortic aneurysm formation as well as intracranial vascular alterations and the premature occurrence of haemorrhagic and ischemic stroke have been reported in patients with aortic coarctation^{3,30} and were associated with altered blood flow³¹.

Increased WSS has been associated with aortic dilatation^{32,33}, endothelial cell dysfunction^{34,35}, development of atherosclerotic plaque³⁶, as well as the formation of intracranial aneurysms³¹. WSS and secondary flow have already shown to be increased in patients with aortic coarctation^{37,38} at rest. In this study, an increase in WSS during exercise was observed. During exercise, the systole accounts for a larger relative portion of one heartbeat³⁹. Therefore, cycle-averaged WSS is not only increased due to the increase of the peak-systolic magnitude of WSS, but due to the reduced diastolic time. This indicates that evaluation of WSS not only at rest but during exercise might be warranted to better understand this parameter's effect on vascular remodelling.

Flow displacement, which was in this study measured using NFD, has been associated to the ascending aortic diameter and aortic growth in patients with bicuspid aortic valve^{40,41}, a common comorbidity of aortic coarctation. However, in this study SFD and NFD remained unchanged during exercise. As it has been reported that abnormal velocity profiles are associated with previous treatment⁴², it may be due to the heterogeneity in previous treatments of this study's cohort that only small changes in the overall cohort were found.

Additionally, the presented approach allows quantification of flow rates in the ascending and descending aorta at rest and during exercise. This allows a quantification of blood flow through the branching vessels of the aortic arch, reaching the cerebral circulation or collaterals. However, the ratio of blood flow in the ascending and descending aorta did not change during exercise on average.

Analysing aortic flow patterns, and how they change during physical exercise, may provide valuable information, as for example wall shear stresses or oscillating shear indices, regarding the role of abnormal blood flow for the development of atherosclerotic plaque or dilatation of the aorta.

Another consequence of the aortic narrowing is an increased pressure load of the left ventricle, which can on long term lead to adverse remodelling of the left ventricle⁴³. Though many patients with aortic coarctation show a preserved left ventricular systolic function at rest^{2,44}, the contractile response and systolic and diastolic function reserve was reported to be reduced during exercise⁴⁴. Correspondingly, only a minimal increase in stroke volume during exercise was observed⁴⁵.

In line with these findings, stroke volume did not significantly increase during exercise in our study. The increase in cardiac index was mainly driven by an increase in heart rate. However, the individual responses to exercise differed strongly between patients even though the same heart rate increase was targeted for every patient. The changes in cardiac index due to exercise ranged from almost none to a two-fold increase. Changes in peak-systolic flow rate varied similarly. This may be relevant, as in cases of an increase in cardiac index without a relevant change in the peak-systolic flow rate, no increase of the transstenotic pressure gradient is to be expected. Furthermore, an increase in heart rate is achieved by a decrease of the diastolic phase, whereas the systolic phase remains unchanged³⁹. Thus, the relative duration of the systole per heartbeat increases, whereas the relative duration of the diastole decreases. Consequently, the left ventricle and the aorta are affected by the high-pressure condition during systole for a larger relative time.

The patient-specific differences in hemodynamic responses to exercise support the importance of individual measurements. Whether the individual differences can be attributed to different levels of ventricular dysfunction, caused by aortic coarctation, cannot be answered by this study. However, combining the presented approach with image-based methods for quantification of myocardial power might allow to identify underlying mechanisms⁴⁶.

Limitations. The study design does not include a validation of the calculated pressure gradients against data from invasive catheterization. However, MRI-based CFD methods for assessing pressure gradients at rest were repeatedly validated against invasive heart catheterization as a reference standard^{12–15}. As this study's aim was to demonstrate the feasibility of the combination of MRI ergometry and MRI-based CFD, no repeated validation was included within the study design. Furthermore, the infusion of adrenergic drugs can only incompletely mimic the changes found during physical exercise. Comparing pressure gradients determined from pharmacological stress testing during catheterization to the MRI-ergometry approach was not considered to be beneficial. Furthermore, prospective assessment of catheter-measured pressure gradients is not possible due to existing risks for vascular injury, bleeding, and cardiac complications⁴⁷. There is currently no valid standard for invasive measurement of pressure gradients during dynamic exercise. Validation against 4D flow MRI is also not possible.

as movement of the patients during dynamic exercise as well as the metallic stents prohibit volumetric velocity measurements. In future studies, in-vitro experiments for validation of the presented method might be warranted to quantify the accuracy of predictions. Also, 4D flow measurements at rest could be used to perform a patient-specific validation of the numerical simulation at rest, which would allow a reducing the uncertainty for the stress simulations as well.

Furthermore, this study did not include a healthy control group. Thus, the individual responses of stroke volume and cardiac index to physical exercise were not directly compared to the responses in healthy subjects. However, MRI-ergometry was already used in previous studies and was shown to induce physiological responses to exercise. Also, individual responses to exercise were compared against findings from literature, showing good agreement. As the main focus of this study was the calculation of the pressure gradients, no control group was enrolled, since no relevant pressure gradient across a non-stenosed aorta is to be expected during either rest or exercise.

Finally, approximately half of the patients investigated in this study were already treated using stents. This resulted in relatively small pressure gradients on the one hand and a more difficult segmentation of the stented region on the other hand. However, the accuracy of the patient-specific anatomy's reconstruction is known to influence the estimation of trans-stenotic pressure gradients. Therefore, it might be warranted to use additional information available, as for example angiography data acquired during the intervention, to improve image segmentation. Nonetheless, the sample is a common representation of adolescent and young adult patients with coarctation of the aorta. Those patients require permanent monitoring and have a high risk for re-stenosis or persistent arterial hypertension. While a sample containing only patients without treatment would be favourable, this would require a large multi-centric effort as many patients are treated within the first year after birth.

Conclusion

In this feasibility study, MRI-ergometry and image-based computational fluid dynamics were combined. We were able to demonstrate that this approach allows assessing the individual hemodynamic response to exercise under nearly physiological conditions. As pressure gradients at rest and during physical exercise can be determined noninvasively, it has the potential to serve as an alternative to pharmacological stress testing during cardiac catheterization. While the numerical method used has been validated previously, a thorough validation of the translation towards assessment of pressure gradients during dynamic exercise is required before clinical application. However, as currently no clinical standard for measurement of the transstenotic pressure gradient during dynamic exercise exists, this combined approach seems promising. In general, the method has the potential for measuring individual changes in transstenotic pressure gradients, aortic flow patterns, the left ventricular response to dynamic exercise, providing valuable information for studying the pathophysiology of aortic coarctation. Currently, those parameters can only be assessed in a very limited matter or cannot be assessed at all during dynamic exercise.

Data availability

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

Received: 2 July 2020; Accepted: 16 October 2020

Published online: 03 November 2020

References

1. Hager, A., Kanz, S., Kaemmerer, H., Schreiber, C. & Hess, J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **134**, 738–745. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.04.027> (2007).
2. Chen, C. K. *et al.* Left ventricular myocardial and hemodynamic response to exercise in young patients after endovascular stenting for aortic coarctation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.017> (2016).
3. Cook, S. C. *et al.* Assessment of the cerebral circulation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit. Heart Dis.* **8**, 289–295. <https://doi.org/10.1111/chd.12024> (2013).
4. Das, B. B., Raj, S. & Shoemaker, L. Exercise testing is useful to screen for residual coarctation in children. *Pediatr. Cardiol.* **30**, 763–767. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9415-4> (2009).
5. Patel, N. D. *et al.* Unmasking the borderline coarctation: the utility of isoproterenol in the paediatric cardiac catheterisation laboratory. *Cardiol. Young* **28**, 804–810. <https://doi.org/10.1017/s1047951118000239> (2018).
6. Erbel, R. *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **35**, 2873–2926. doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281> (2014).
7. Araoz, P. A., Reddy, G. P., Tamoff, H., Roge, C. L. & Higgins, C. B. MR findings of collateral circulation are more accurate measures of hemodynamic significance than arm-leg blood pressure gradient after repair of coarctation of the aorta. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **17**, 177–183. <https://doi.org/10.1002/jmri.10238> (2003).
8. Giardini, A. & Tacy, T. A. Pressure recovery explains doppler overestimation of invasive pressure gradient across segmental vascular stenosis. *Echocardiography* **27**, 21–31. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.00983.x> (2010).
9. Swan, L. *et al.* Exercise systolic blood pressures are of questionable value in the assessment of the adult with a previous coarctation repair. *Heart* **89**, 189–192. <https://doi.org/10.1136/heart.89.2.189> (2003).
10. Cnota, J. F. *et al.* Cardiovascular physiology during supine cycle ergometry and dobutamine stress. *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 1503–1510. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000084436.15808.52> (2003).
11. Truccone, N. J., Steeg, C. N., Dell, R. & Gersony, W. M. Comparison of the cardiocirculatory effects of exercise and isoproterenol in children with pulmonary or aortic valve stenosis. *Circulation* **56**, 79–82 (1977).
12. Goubergrits, L. *et al.* MRI-based computational fluid dynamics for diagnosis and treatment prediction: clinical validation study in patients with coarctation of aorta. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **41**, 909–916. <https://doi.org/10.1002/jmri.24639> (2015).

13. Shi, Y., Valverde, I., Lawford, P. V., Beerbaum, P. & Hose, D. R. Patient-specific non-invasive estimation of pressure gradient across aortic coarctation using magnetic resonance imaging. *J. Cardiol.* **73**, 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.12.016> (2019).
14. Goubergrits, L. et al. Patient-specific requirements and clinical validation of MRI-based pressure mapping: a two-center study in patients with aortic coarctation. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **49**, 81–89. <https://doi.org/10.1002/jmri.26230> (2019).
15. Mirzaee, H. et al. MRI-based computational hemodynamics in patients with aortic coarctation using the lattice Boltzmann methods: Clinical validation study. *J. Magn. Reson. Imaging* **45**, 139–146. <https://doi.org/10.1002/jmri.25366> (2017).
16. Barber, N. J. et al. Magnetic resonance-augmented cardiopulmonary exercise testing: comprehensively assessing exercise intolerance in children with cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **9**, 1. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005282> (2016).
17. La Gerche, A. et al. Cardiac MRI: a new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **6**, 329–338. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.980037> (2013).
18. Weber, T. F. et al. High-resolution phase-contrast MRI of aortic and pulmonary blood flow during rest and physical exercise using a MRI compatible bicycle ergometer. *Eur. J. Radiol.* **80**, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.045> (2011).
19. Runte, K. et al. Hemodynamic changes during physiological and pharmacological stress testing in healthy subjects, aortic stenosis and aortic coarctation patients—a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc. Med.* **6**, 43. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00043> (2019).
20. Nordmeyer, S. et al. Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: a validation study. *J. Magn. Reson. Imaging* **32**, 677–683. <https://doi.org/10.1002/jmri.22280> (2010).
21. Nordmeyer, S. et al. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *J. Magn. Reson. Imaging* **37**, 208–216. <https://doi.org/10.1002/jmri.23793> (2013).
22. Goubergrits, L. et al. The impact of MRI-based inflow for the hemodynamic evaluation of aortic coarctation. *Ann. Biomed. Eng.* **41**, 2575–2587. <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0879-2> (2013).
23. Kuprat, A., Khamayseh, A., George, D. & Larkey, L. Volume conserving smoothing for piecewise linear curves, surfaces, and triple lines. *J. Comput. Phys.* **172**, 99–118. <https://doi.org/10.1006/jcph.2001.6816> (2001).
24. Murray, C. D. The physiological principle of minimum work: I The vascular system and the cost of blood volume. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **12**, 207–214. <https://doi.org/10.1073/pnas.12.3.207> (1926).
25. Karimi, S. et al. Effect of rheological models on the hemodynamics within human aorta: CFD study on CT image-based geometry. *J. Nonnewton. Fluid Mech.* **207**, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.jnnfm.2014.03.007> (2014).
26. Abraham, F., Behr, M. & Heinkenschloss, M. Shape optimization in steady blood flow: a numerical study of non-Newtonian effects. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* **8**, 127–137. <https://doi.org/10.1080/10255840512331388588> (2005).
27. Sigovan, M., Hope, M. D., Dyverfeldt, P. & Saloner, D. Comparison of four-dimensional flow parameters for quantification of flow eccentricity in the ascending aorta. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **34**, 1226–1230. <https://doi.org/10.1002/jmri.22800> (2011).
28. Preventza, O. et al. Coarctation-associated aneurysms: a localized disease or diffuse aortopathy. *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 1961–1967. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.062> (2013).
29. Dijkema, E. J. et al. Exercise capacity in asymptomatic adult patients treated for coarctation of the aorta. *Pediatr. Cardiol.* **40**, 1488–1493. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02173-5> (2019).
30. Pickard, S. S. et al. Stroke in adults with coarctation of the aorta: a national population-based study. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, 1. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.009072c> (2018).
31. Singh, P. K. et al. The effects of aortic coarctation on cerebral hemodynamics and its importance in the etiopathogenesis of intracranial aneurysms. *J. Vasc. Interv. Neurol.* **3**, 17–30 (2010).
32. Kauhaneen, S. P. et al. Aortic dilatation associates with flow displacement and increased circumferential wall shear stress in patients without aortic stenosis: a prospective clinical study. *J. Magn. Reson. Imaging* **50**, 136–145. <https://doi.org/10.1002/jmri.26655> (2019).
33. Rinaudo, A. & Pasta, S. Regional variation of wall shear stress in ascending thoracic aortic aneurysms. *Proc. Inst. Mech. Eng. H* **228**, 627–638. <https://doi.org/10.1177/0954411914540877> (2014).
34. Dolan, J. M., Meng, H., Singh, S., Paluch, R. & Kolega, J. High fluid shear stress and spatial shear stress gradients affect endothelial proliferation, survival, and alignment. *Ann. Biomed. Eng.* **39**, 1620–1631. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0267-8> (2011).
35. Guzzardi, D. G. et al. Valve-related hemodynamics mediate human bicuspid aortopathy: insights from wall shear stress mapping. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 892–900. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1310> (2015).
36. Dhawan, S. S. et al. Shear stress and plaque development. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **8**, 545–556. <https://doi.org/10.1586/erc.10.28> (2010).
37. Farag, E. S. et al. Abnormal blood flow and wall shear stress are present in corrected aortic coarctation despite successful surgical repair. *J. Cardiovasc. Surg.* **60**, 152–154. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.18.10522-2> (2019).
38. Frydrychowicz, A. et al. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* **46**, 317–325. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3182034fc2> (2011).
39. Spodick, D. H., Dai, Y. L., Bishop, R. L. & Hashimoto, T. Systolic time intervals reconsidered: reevaluation of the prejection period: absence of relation to heart rate. *Am. J. Cardiol.* **53**, 1667–1670. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90599-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90599-x) (1984).
40. Bech-Hanssen, O. et al. Characterization of complex flow patterns in the ascending aorta in patients with aortic regurgitation using conventional phase-contrast velocity MRI. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **34**, 419–429. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1239-3> (2018).
41. Burris, N. S. et al. Systolic flow displacement correlates with future ascending aortic growth in patients with bicuspid aortic valves undergoing magnetic resonance surveillance. *Invest. Radiol.* **49**, 635–639. <https://doi.org/10.1097/rli.000000000000064> (2014).
42. Hope, M. D. et al. Clinical evaluation of aortic coarctation with 4D flow MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **31**, 711–718. <https://doi.org/10.1002/jmri.22083> (2010).
43. Crepaz, R. et al. Factors affecting left ventricular remodelling and mechanics in the long-term follow-up after successful repair of aortic coarctation. *Cardiol. Young* **15**, 160–167. <https://doi.org/10.1017/s104795110500034x> (2005).
44. Morgan, G. J. et al. Systemic blood pressure after stent management for arch coarctation implications for clinical care. *JACC Cardiovasc. Interv.* **6**, 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.009> (2013).
45. Murphy, A. M., Blades, M., Daniels, S. & James, F. W. Blood pressure and cardiac output during exercise: a longitudinal study of children undergoing repair of coarctation. *Am. Heart J.* **117**, 1327–1332 (1989).
46. Fernandes, J. F. et al. Beyond pressure gradients: the effects of intervention on heart power in aortic coarctation. *PLoS ONE* **12**, e0168487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168487> (2017).
47. Lam, J. E., Lin, E. P., Alexy, R. & Aronson, L. A. Anesthesia and the pediatric cardiac catheterization suite: a review. *Paediatr. Anaesth.* **25**, 127–134. <https://doi.org/10.1111/pan.12551> (2015).

Acknowledgements

The authors would like to thank Alireza Khasheei for his technical support.

Author contributions

T.K., C.S., J.B. and M.K. contributed to the study conceptualization and design. M.K. and C.S. participated in data collection. J.B. contributed to segmentation of aortic geometry and numerical simulations. C.S., J.B. and

www.nature.com/scientificreports/

M.K. contributed to the analysis and interpretation. C.S., J.B. and M.K. prepared the original draft. T.K. and L.G. critically reviewed and edited the draft; T.K., F.B., A.H. and L.G. provided the in-house resources for the conduct of the study and supervised the project. J.B. has generated all Figures. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. M.K. is a participant in the Charité Digital Clinician Scientist Program funded by DFG.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

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

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

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



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

© The Author(s) 2020

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

Komplette Publikationsliste

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

Impact Factor: 5.691

Schubert C, Brüning J, Goubergrits L, Hennemuth A, Berger F, Kühne T, Kelm M "Assessment of hemodynamic responses to exercise in aortic coarctation using MRI-ergometry in combination with computational fluid dynamics. " Scientific Reports 2020 Nov 3; 10(1):18894

Impact Factor: 4.379

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

Impact Factor: 0.67

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

Impact Factor: 4.79

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Jan Brüning bedanken, der für alle kleinen und großen Fragen, fachlicher oder nicht-fachlicher Natur, eine Antwort wusste und ohne dessen Unterstützung und Mitarbeit diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso bedanke ich mich für ihre Betreuung bei Marcus Kelm und Titus Kühne, die diese Promotion für mich möglich machten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Leonid Goubergrits, Alireeza Khasheei, Sarah Nordmeyer und Nadya Al-Wakeel-Marquard bedanken, die ebenfalls an dieser Arbeit mitwirkten.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mir in den letzten Jahren stets Rückhalt und Unterstützung geboten haben.