

**4D-MRT-basierte Wandschubspannungsanalyse bei PatientInnen
mit bikuspidaler Aortenklappe: Reproduzierbarkeit,
Vergleichbarkeit und klinische Implikationen**

Elisabeth Burgstaller

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. apl. Prof. Dr. Martin Schmidt

Die Dissertation wurde am 28.06.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.11.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Die bikuspidale Aortenklappe	5
1.1.1	Anatomische Grundlagen der BAV	6
1.1.2	BAV assoziierte Aortopathien.....	8
1.1.3	Hypothesen zur Entstehung von BAV-A-A.....	9
1.2	WSS	10
1.2.1	Definition	11
1.3	MRT und CMR	13
1.3.1	MRT Basics.....	13
1.3.2	4D-Fluss MRT	17
2	Zielsetzung	21
3	Methodik und Statistische Auswertung	23
3.1	Methodik	23
3.1.1	Studienkollektiv	23
3.1.2	Studienbedingungen.....	26
3.1.3	4D-MRT Datenerhebung und Verarbeitung der Daten	28
3.1.4	Verarbeitung der Daten 2008 mittels ENSIGHT © und Flow_Tool	30
3.1.5	Verarbeitung der Daten 2018 mittels MEVISFlow®	33
3.2	Statistische Auswertung	43

3.2.1	Basisdaten des Studienkollektivs.....	43
3.2.2	WSS Parameter.....	44
3.2.3	Interobserver - Reliabilität.....	44
3.2.4	Intraobserver – Reliabilität.....	44
4	Ergebnisse.....	45
4.1	Basisdaten der Studien – und Kontrollgruppe.....	45
4.2	Reliabilität der Software MEVISFlow®.....	46
4.2.1	Interobserver Reliabilität.....	46
4.2.2	Intraobserver Reliabilität.....	49
4.3	Wertevergleich WSS zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.....	51
4.3.1	Wertevergleich gesamt.....	51
4.3.2	Wertevergleich in einzelnen Subkategorien.....	52
4.3.3	Vergleich BAV nach Segmenten.....	56
5	Diskussion.....	61
5.1	Vergleich der WSS Werte bei Auswertung der Daten durch zwei Softwareprogramme .	61
5.1.1	Reproduzierbarkeit im Sinne einer Interobserver-Reliabilität.....	61
5.2	Vergleich zwischen BAV und TAV Kollektiv in Bezug auf die Ergebnisse der Vorläuferstudie von 2008.....	62
5.2.1	Vergleich zwischen BAV und TAV.....	62
5.2.2	Vergleich der WSS Werte nach Verteilungsmuster entlang der Gefäßwand.....	66
5.3	Erhebung der WSS Parameter.....	72
5.3.1	Berechnung der WSS Werte.....	72
5.3.2	Räumliche Auflösung in Bezug auf die Gefäßwand.....	72

5.3.3	Zeitliche Auflösung in Bezug auf den Herzzyklus	74
5.4	Akquisition und Bearbeitung der 4D MRT Datensätze.....	75
5.5	WSS als Parameter zum Einsatz im klinischen Alltag	77
5.5.1	Referenzwerte für WSS	77
5.5.2	WSS als prädiktiver „Biomarker“ für die Entwicklung eines Aortenaneurysmas.....	78
5.6	Limitationen der Studie	79
5.6.1	Studienpopulation	79
5.6.2	Studiendesign	80
5.6.3	Unterteilung des BAV Kollektivs anhand der Klappenmorphologie.....	81
6	Fazit.....	82
7	Zusammenfassung.....	84
8	Literaturverzeichnis	86
9	Abbildungsverzeichnis	92
10	Tabellenverzeichnis.....	94
11	Danksagung.....	95
12	Lebenslauf.....	96

Abkürzungsverzeichnis

AAo	Aszendierende Aorta
BAV	Bikuspide Aortenklappe (Bicuspid Aortic Valve)
BAV-A-A	BAV assoziierte Aortopathie
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
Bulb	Bulbus aortae
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanz (Cardiac Magnetic Resonance)
DAo	Deszendierende Aorta
IC	Innere Krümmung (Inner Curvature)
L	Links (Left)
MMPs	Metalloproteinasen
MPA	Mitte der Pulmonalarterie
MRT	Magnetresonanztomographie
O1	Observer 1
O2	<i>Siehe</i> Observer 2
OC	Äußere Krümmung (Outer Curvature)
PC- MRI	Phasenkontrast - Magnetresonanzbildgebung (Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging)
R	Rechts (Right)
ROI	Region of Interest
TAV	Trikuspidale Aortenklappe (Tricuspid Aortic Valve)
TBC	Truncus brachiocephalicus
TGF- β 1	Transforming Growth Factor β 1
WSS	Wandschubspannung (Wall Shear Stress)
WSS axial	Wall Shear Stress axial
WSS circ	Wall Shear Stress circumferential
WSS mag	Wall Shear Stress magnitude

1 Einleitung

1.1 Die bikuspidale Aortenklappe

Die bikuspidale Aortenklappe (BAV) stellt den häufigsten aller angeborenen Herzklappenfehler dar. Studien zufolge sind weltweit zwischen 0,5 % und 2 % der Gesamtbevölkerung von einer BAV betroffen (Haunschild et al., 2019; Ren et al., 2019; Sillesen et al., 2021).

In klinischen und experimentellen Studiendesigns konnte eine familiäre Häufung der BAV aufgezeigt werden, das zugrundeliegende Vererbungsmuster ist hierbei jedoch nicht eindeutig geklärt (Robledo-Carmona et al., 2013).

Vor allem im Kindesalter, aber oft auch im weiteren Verlauf des Lebens präsentiert sich der Herzklappenfehler weitestgehend symptomlos. Dennoch stellt er einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung assoziierter Pathologien der Aorta dar (Liu et al., 2018). Zu diesen zählen Dysfunktionen der Aortenklappe, aber auch Dilatationen des Gefäßes bis hin zu Aneurysmen und Dissektionen der Aorta (Mozzini, Girelli, Cominacini, & Soresi, 2019).

Studien zeigen, dass es bei einem Drittel der BAV PatientInnen im Laufe ihres Lebens zu einer klinisch relevanten, BAV assoziierten Komplikation kommt, welche eine Behandlung erfordert. Auch wird die BAV mit einer höheren Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht als alle anderen angeborenen Herzfehler (Mozzini et al., 2019; Sillesen et al., 2021).

Über die Hälfte der BAV PatientInnen benötigt innerhalb von zwanzig Jahren nach Erstdiagnose der Erkrankung eine medizinische oder chirurgische Intervention (Bollache et al., 2018). Dies macht die frühzeitige Diagnose der Erkrankung sowie die Prävention der bereits genannten, möglichen Komplikationen so essentiell (Toufan Tabrizi, Rahimi Asl, Nazarnia, & Pourafkari, 2018).

Obwohl seit der Erstbeschreibung der BAV vor bereits 500 Jahren große wissenschaftliche Fortschritte im Hinblick auf das Krankheitsbild erzielt werden konnten, bestehen bis heute noch große Wissenslücken (Rodrigues et al., 2017).

Aufgrund der hohen gesellschaftlichen und gesundheitsökonomischen Relevanz steht die Thematik weiterhin im Fokus aktueller Forschung.

Im Folgenden soll auf die anatomischen Grundlagen der BAV sowie auf ihre Rolle in der Entwicklung von assoziierten Aortopathien eingegangen werden.

1.1.1 Anatomische Grundlagen der BAV

Die physiologische trikuspidale Aortenklappe (TAV) besteht aus drei halbmondförmigen Taschen (Valvulae semilunares). Die Verbindungslinien zwischen diesen einzelnen Taschen werden als Kommissuren bezeichnet. Die Taschen fassen jeweils eine Erweiterung der proximalen Aorta ein; einen sogenannten Sinus Aortae, auch Sinus Valsalvae genannt. Weiter definiert werden diese Sinus anhand der aus ihnen entspringenden Koronararterien als rechter, linker und non-koronarer Sinus, also Sinus ohne abgehende Koronararterie (Waller, Carter, Williams, Wang, & Edwards, 1973).

Eine Abweichung von dieser Normvariante bildet die BAV. Unterschieden werden in diesem Fall eine bikuspidale Klappe, die durch die Anlage von nur zwei Klappentaschen und ihren zugehörigen Sinus entsteht, und die deutlich häufigere „bikuspidalisierte“ Aortenklappe, bei der anatomisch zwar jeweils drei Taschen und Sinus angelegt sind, zwei davon jedoch verschmolzen vorliegen (Waller et al., 1973). So ergibt sich das Bild zweier Valvulae unterschiedlicher Größe. An der Stelle ihrer Verschmelzung bilden die zwei fusionierten Taschen hierbei eine zentrale Verdickung, die auch als Raphe bezeichnet wird (Sievers & Schmidtke, 2007).

Am häufigsten findet sich eine Fusion der rechten und linken Tasche, was zu einer Orientierung der Klappe anterior-posterior mit von links nach rechts verlaufender Kommissur führt und auch als „typisches Muster“ bezeichnet wird. Ein sogenanntes „atypisches Muster“ bezeichnet dagegen eine Fusion der rechten und der non-koronaren Tasche mit Rechts-links Ausrichtung der Klappe und von vorne nach hinten verlaufender Kommissur. Am seltensten findet sich eine Fusion der linken und der non-koronaren Tasche. (Sievers & Schmidtke, 2007; Verma & Siu, 2014). *Siehe hierzu Abbildung 1.*

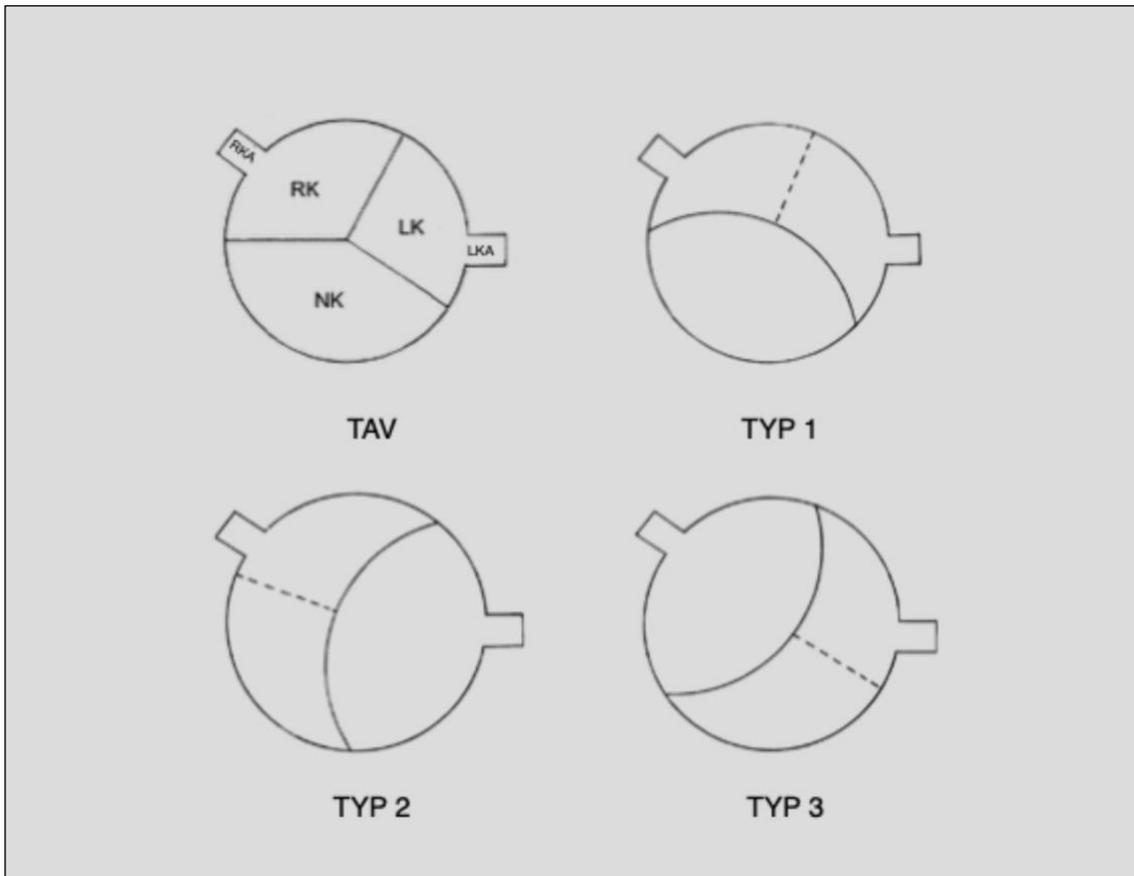


Abbildung 1: BAV Klappen – Morphologie

Blick von parasternal. Modell nach Schaefer (Schaefer et al., 2008); Schematische Darstellung einer trikuspiden Aortenklappe; BAV - Typ 1-3: Typ 1 – Fusion der rechten und der linken Tasche, Typ 2 – Fusion der rechten und der non-koronaren Tasche, Typ 3 – Fusion der linken und der non-koronaren Tasche. Gestrichelte Linie: Darstellung einer möglichen Raphe als Fusionsstelle der Taschen. RK = Rechter Klappenanteil, LK = Linker Klappenanteil, NK = Non-koronarer Klappenanteil, RKA = Rechte Koronararterie, LKA = Linke Koronararterie.

1.1.2 BAV assoziierte Aortopathien

BAV PatientInnen weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose oder -Insuffizienz sowie für infektiöse Endokarditiden oder auch für die Bildung eines Thrombus auf. Von großer klinischer Relevanz ist in diesem Zusammenhang auch die Entstehung einer BAV assoziierten Aortopathie (BAV-A-A) als schwerwiegendste Komplikation. Diese äußert sich in einem frühen Stadium im Sinne einer asymptomatischen Dilatation der Aorta, vor allem der Aorta ascendens. Aufgrund der symptomlosen Präsentation wird eine solche BAV-A-A meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium in Zusammenhang mit anderen Komplikationen diagnostiziert (Mozzini et al., 2019).

Insgesamt präsentieren sich etwa 40 bis 50 Prozent der erwachsenen BAV PatientInnen mit einer Erweiterung des Aortendurchmessers. Auch die Rate an Dissektionen liegt in diesem Kollektiv deutlich höher als bei Personen mit TAV (Cave, Panayiotou, & Bissell, 2021; Pasta et al., 2020).

Oft liegt bei den BAV PatientInnen eine Dilatation in Kombination mit einer Stenose oder Insuffizienz der Aortenklappe vor, teils findet sich dieses Phänomen jedoch auch isoliert (Robledo-Carmona et al., 2013).

Die Erweiterung der Aorta beginnt bei BAV PatientInnen bereits im Kindesalter und zeigt sich im Verlauf progressiv. Bereits bei der Geburt weisen die Patienten eine erweiterte Aorta ascendens auf. Auch im Verlauf lässt sich häufiger eine Größenzunahme der Aorta ascendens beobachten als bei Kontrollgruppen mit TAV (Mozzini et al., 2019).

Hinsichtlich der BAV-A-A konnten bereits einige histopathologische Veränderungen gesichert werden. Beobachtet wurden eine verminderte Anzahl an ausdifferenzierten glatten Muskelzellen und ein Mangel an Fibrillin-1, wobei diese Strukturen maßgeblich an der Stabilität der Gefäßwand beteiligt sind. Auch das vermehrte Vorliegen von Matrix Metalloproteinasen (MMPs), die in signifikanter Korrelation mit dem Diameter der proximalen Aorta stehen und in Arbeiten teils als „zirkulierende Biomarker“ beschrieben werden, konnte nachgewiesen werden.

Neben diesen Veränderungen konnten die zugrundeliegenden Risikofaktoren und Mechanismen, die zu einer BAV-A-A führen bislang jedoch nicht gesichert werden und stehen somit im Fokus einer andauernden Debatte (Mozzini et al., 2019).

In diesem Zusammenhang haben sich vor allem zwei Hypothesen herauskristallisiert, wobei einerseits genetische Veränderungen, andererseits eine veränderte Hämodynamik durch die BAV als zugrundeliegende Faktoren für die Entstehung einer BAV-A-A postuliert werden. Es scheint jedoch, als bildeten beide Hypothesen wichtige Ansätze für ein tieferes Verständnis der BAV-A-A. (Verma & Siu, 2014).

1.1.3 Hypothesen zur Entstehung von BAV-A-A

Im Folgenden soll genauer auf die eben erwähnten Hypothesen zur Entstehung einer BAV-A-A eingegangen werden.

Obwohl bis heute kein direkter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, führt ein Großteil der vorhandenen Studien die Entwicklung einer Aortendilatation auf zugrundeliegende genetische Veränderungen als Hauptursache zurück. Hierbei beziehen diese Studien sich häufig auf eine Mutation der Notch1 Gensequenz, die wiederholt in Zusammenhang mit BAV gefunden wurde. Der Notch-Signalweg gilt als essentiell für die Zelldifferenzierung im Rahmen der Embryogenese, vor allem auch in Bezug auf die Entwicklung von Gefäßen (Balistreri et al., 2018).

Eine andere Theorie zur Entstehung von BAV-A-A konzentriert sich dagegen auf die Veränderung der hämodynamischen Einflüsse auf das Gefäß. Demzufolge führt die veränderte Klappenmorphologie bei PatientInnen mit BAV zu einer Abänderung des Blutflusses in der Aorta und dadurch wiederum zu erhöhtem mechanischen Stress, welcher auf die Aortenwand einwirkt (Jones, 2017).

Helikale Strömungsmuster sowie eine abnormale Verteilung der Wandschubspannung (WSS) sollen demzufolge über Mechanotransduktion zu einer veränderten Gen- und Proteinexpression, entzündlichen Prozessen, sowie einer veränderten Regulation von Endothel- und glatten Muskelzellen führen. Hierbei liegt das Hauptaugenmerk aktueller Studien vor allem auf dem WSS, der, bedingt durch die BAV, in bestimmten Regionen der Aorta erhöht ist und dort mit einer Verminderung elastischer Fasern der Gefäßwand einhergeht.

Regionen mit erhöhtem WSS Werten zeigten hierbei die bereits beschriebenen histopathologischen Veränderungen wie eine Aktivierung von MMPs, die mit dem Abbau elastischer Komponenten der Extrazellulärmatrix einhergeht. Außerdem wurde in diesem Zusammenhang ein Anstieg der Konzentration an TGF- β 1 beschrieben. Hierbei handelt es sich um einen transformierenden Wachstumsfaktor, der an flussinduziertem Gefäßumbau beteiligt ist (Bollache et al., 2018; Filippo Piatti et al., 2017).

Neue Methoden der Gefäßdarstellung, auf welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit genauer eingegangen werden soll, ermöglichen es inzwischen, komplexe Muster des Blutflusses non-invasiv darzustellen (Elbaz et al., 2019) (Bollache et al., 2018). Dies eröffnet vor allem auch die Möglichkeit, veränderten WSS in Zusammenhang mit BAV und dessen Einfluss auf die Entstehung einer BAV-A-A sowie dessen Rolle in der Prävention von Komplikationen zu untersuchen.

1.2 WSS

Die mechanischen Kräfte, die auf die Gefäßwand wirken, können im Wesentlichen in zwei Entitäten unterteilt werden: Sie ergeben sich einerseits aus dem Blutdruck als senkrecht zur Gefäßwand wirkende Kraft, andererseits aus dem Blutstrom. Letzterer wirkt über den WSS als eine parallel zum Endothel wirkende Scherkraft. Mit einer mittleren Größenordnung von 20-40 dyn/cm² (1 dyn = 10⁻⁵ N) ist diese Scherkraft an unterschiedlichen molekularbiologischen Abläufen an der Gefäßwand beteiligt. Neben der Ausschüttung vasoaktiver Substanzen bei einer Erhöhung des WSS, kommt es unter anderem auch zu Einwirkungen auf die Gefäßgeometrie. So wird zum Beispiel im Rahmen des „arteriellen Remodelling“ über einen beschleunigten Fluss und die damit einhergehende Erhöhung des WSS eine Erweiterung des Gefäßumfangs induziert. Unter pathologischen Umständen können diese Prozesse auch die Entstehung eines Aneurysmas begünstigen (Frydrychowicz et al., 2007; Salmasi et al., 2021).

1.2.1 Definition

Benson et al. charakterisieren 1980 WSS als Entität folgendermaßen: „The arterial wall shear stress is the frictional force acting on unit area of the vessel wall and is equal to the product of the viscosity coefficient and the wall shear rate; the wall shear rate is equal to the velocity gradient at the wall” (Benson, Nerem, & Pedley, 1980). Wandschubspannung ist demnach eine Reibungskraft, die auf eine definierte Fläche der Gefäßwand wirkt und sich mit Hilfe folgender Formel ausdrücken lässt:

$$\vec{\tau} = \mu \frac{dv}{dh}$$

Hierbei ist τ der Vektor der Schubspannung, μ steht für die Viskosität der Flüssigkeit, v beschreibt die Geschwindigkeit entlang der Fläche und h die Höhe (in einem rohrförmigen Gefäß also den Radius) an der Grenze (Stadler, 2009, p. 52) .

WSS ist also linear abhängig von dem lokalen Geschwindigkeitsgradienten entlang des nach innen weisenden Normalenvektors der Gefäßoberfläche (Zimmermann et al., 2018).

Hierbei wird jedoch nur eine Dimension, nämlich der WSS in anterograder Richtung berücksichtigt. Der tangentielle Wandschubspannungs-Vektor an der Gefäßwand kann weiter aufgeteilt werden in eine axiale (WSS axial) und eine zirkumferentielle (WSS circ) Komponente. *Siehe Abbildung 2.*

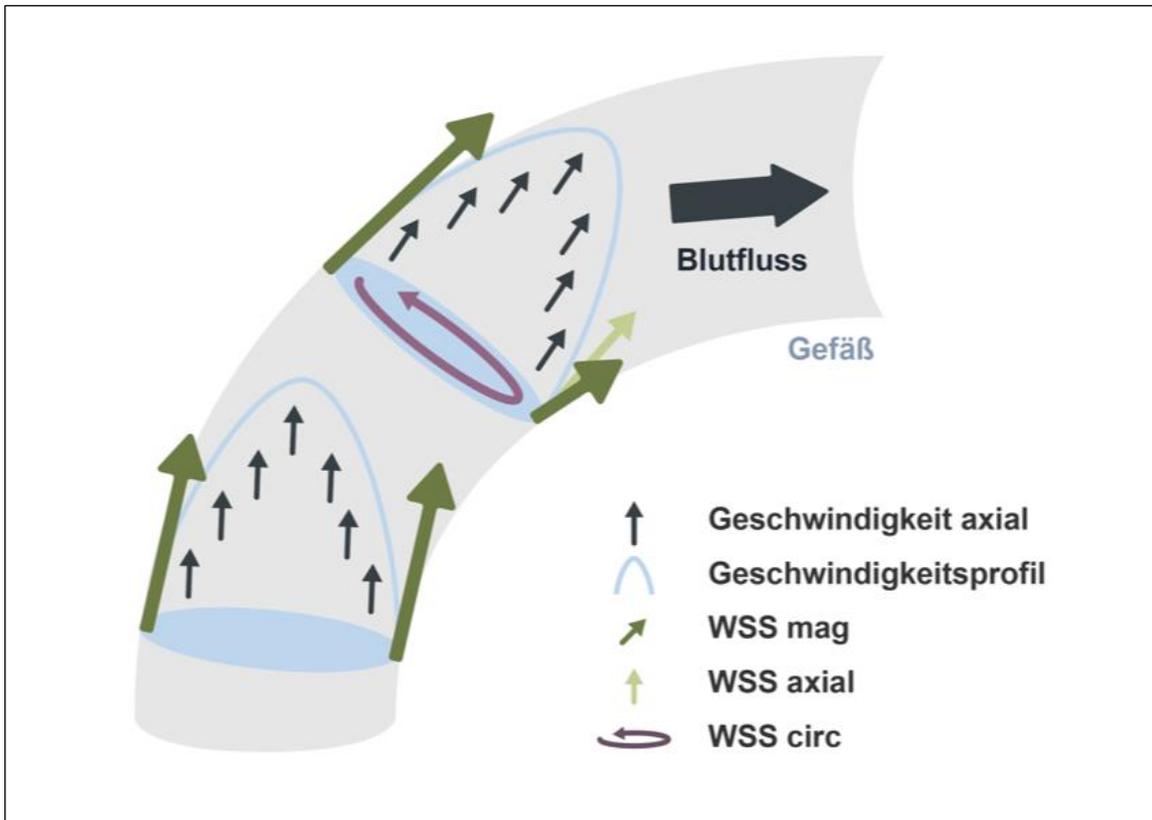


Abbildung 2: Komponenten des WSS

Modell nach Meierhofer (Meierhofer et al., 2013); Graphische Darstellung der verschiedenen Komponenten des WSS in Bezug auf die Gefäßwand: WSS axial, WSS circumferential und sich daraus ergebend WSS magnitude (Grafik: Lily Menu)

Die Magnitude des WSS (WSS mag) lässt sich hierbei mit Hilfe folgender Formel ausdrücken (Stadler, 2009, p. 74):

$$WSS_{mag} = II \xrightarrow{WSS} II = \sqrt{(WSS_{axial})^2 + (WSS_{circ})^2}$$

1.3 MRT und CMR

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt eine non-invasive Methode ohne Strahlenbelastung dar, mit Hilfe derer die genaue anatomische Darstellung des Herzens und der Gefäße während des gesamten Herzzyklus möglich ist. Die Empfindlichkeit der MRT gegenüber Bewegungen ermöglicht es zudem, im Rahmen einer einzigen Messung den räumlich registrierten Blutfluss gleichzeitig mit den morphologischen Daten zu erfassen. Über die letzten Jahre konnten große Fortschritte hinsichtlich der Beobachtung dynamischer Komponenten des Blutflusses mittels MRT verzeichnet werden. Entwicklungen können hierbei sowohl in der Erfassung, Analyse, als auch in der Rekonstruktion von Datensätzen beobachtet werden. Diese entwicklungstechnischen Fortschritte tragen direkt zur besseren Beurteilung der Hämodynamik des Herzkreislaufsystems bei und eröffnen gleichzeitig neue Anwendungsbereiche für die Bildgebung des Blutflusses (Firmin et al., 1987; M. Markl et al., 2016).

1.3.1 MRT Basics

Die MRT und ihre Anwendung im kardiovaskulären Bereich, die sogenannte kardiovaskuläre Magnetresonanz (CMR) ist ein physikalisch komplexes Verfahren. Im Folgenden soll ein Überblick über die zugrundeliegenden physikalischen Grundprinzipien sowie den Aufbau eines MRT-Systems gegeben werden.

Ein MRT-System besteht aus den folgenden elektromagnetischen Hauptkomponenten: einem Hauptmagneten, drei Gradientenspulen sowie Hochfrequenzspulen, welche Hochfrequenz-Impulse aussenden und empfangen. Jede dieser Komponenten erzeugt ein spezielles Magnetfeld. In Kombination generieren diese wiederum MR-Signale, welche dann in Form von MR Bildern ausgewertet werden können (Ridgway, 2010). *Siehe Abbildung 3.*

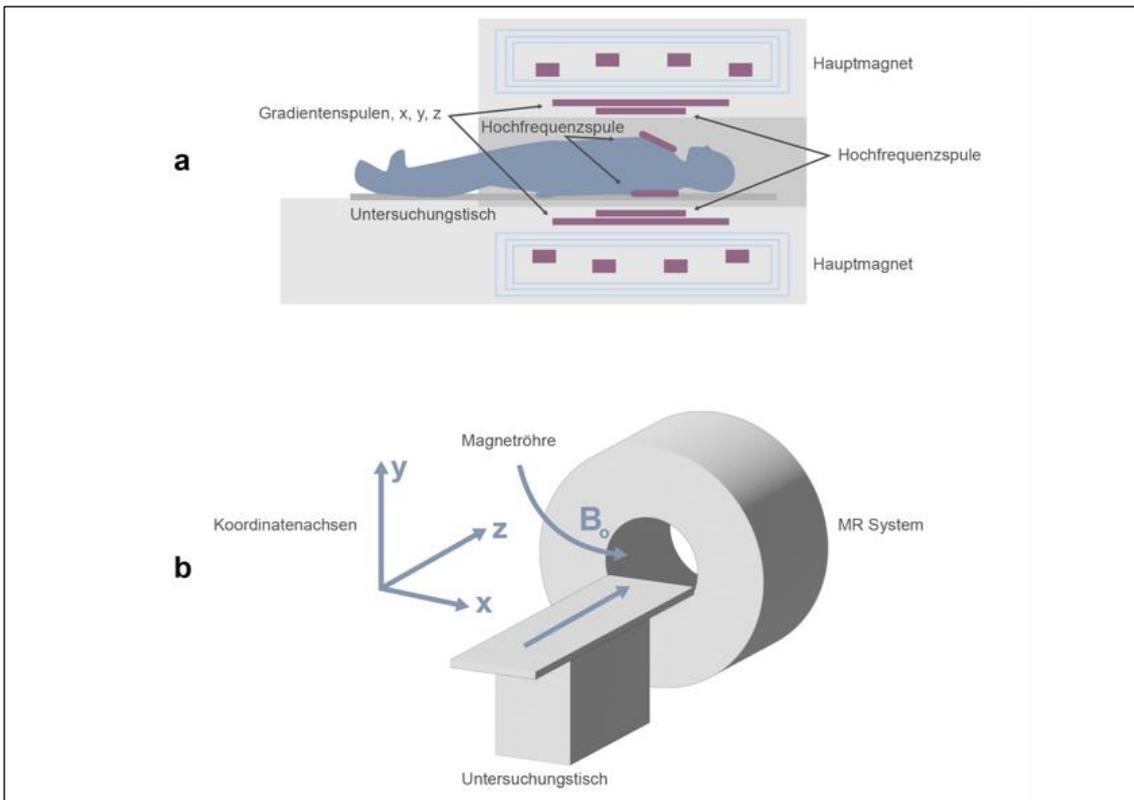


Abbildung 3: Aufbau eines MR -Systems

Modell nach (Ridgway, 2010); Schematische Darstellung der Hauptmagneten in relativer Ausrichtung zu den drei Gradientenspulen (x, y und z) sowie Transmitter- und Empfängerspulen; Darstellung der Magnetröhre (Magnet bore) mit zugehörigen Referenz-Koordinatenachsen und die Ausrichtung des externen Magnetfeldes (B_0) entlang der z-Achse (Grafik: Lily Menu)

Die Grundlage für die Generierung eines MR Signals bilden Protonen, also Atombausteine. Da der menschliche Körper zu 80 Prozent aus Wasser besteht und Wasserstoffatome somit das am häufigsten vorkommende Element darstellen, wird in MRT-Untersuchungen hauptsächlich auf Basis von Wasserstoffprotonen gearbeitet.

Die Protonen weisen eine positive Ladung und einen Spin auf, sodass sie als kleine Stabmagneten mit eigenem Magnetfeld angesehen werden können.

In ihrem natürlichen Zustand liegen Wasserstoffprotonen in zufälliger räumlicher Ausrichtung vor. Wird eine Person nun jedoch während der MRT Untersuchung dem starken magnetischen Feld ausgesetzt, das die Hauptmagnet-Spule produziert, richten sich die Protonen innerhalb seines Körpers entlang des externen Magnetfeldes aus und bilden folglich eine Netto-Magnetisierung, die in z-Achse, also längs zum externen Magnetfeld verläuft. Diese Nettomagnetisierung kann nun manipuliert werden, um Signale und Bilder zu generieren (Vassiliou, Cameron, Prasad, & Gatehouse, 2018).

Innerhalb eines Magneten führen Protonen eine Torkelbewegung, auch als Präzession bezeichnet, aus und befinden sich damit in einem sogenannten Spin-Zustand. Ihre Präzessions-Frequenz ist dabei direkt proportional zur Stärke des extern angelegten Magnetfeldes. Diese Beziehung wird durch die sogenannte Larmour-Gleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω_0 ist hierbei die Präzessionsfrequenz (in Hertz/ Megahertz), B_0 die Stärke des externen Magnetfeldes (in Tesla) und γ steht für das sogenannte gyromagnetische Verhältnis (Schild, 1997b, p. 10)

Dieses Verhältnis wird genutzt, um die Frequenz des MRT Systems für die Untersuchung zu kalkulieren. (Schild, 1997a; Vassiliou et al., 2018)

Um nun ein MR Signal aus der Nettomagnetisierung zu erzeugen, werden Hochfrequenz-Impulse über die Transmitterspulen ausgesendet, welche Energie auf die Protonen übertragen. Die Impulse synchronisieren die Präzessionsbewegung der einzelnen Protonen, so dass diese nun in Phase präzedieren. Haben sich die Magnetvektoren der Protonen quer zum äußeren Magnetfeld bisher gegenseitig aufgehoben, addieren sie sich nun hierdurch. Durch den Hochfrequenz-Impuls kommt es letztendlich also zu einer Verringerung der Longitudinalmagnetisierung und es entsteht ein neuer Magnetvektor, nämlich eine Transversalmagnetisierung in X-Y-Ebene. Dieser neue transversale Magnetvektor bewegt sich zusammen mit den präzedierenden Protonen und induziert so ein messbares Signal (Schild, 1997a, p. 24).

Nachdem die Protonen dem Hochfrequenz-Puls ausgesetzt wurden, kehren sie sofort wieder in ihre ursprüngliche Ausgangsposition zurück. Dieser Vorgang nennt sich Relaxation (Vassiliou et al., 2018).

Es werden zwei verschiedene Arten von Relaxation beschrieben, die zwar zur gleichen Zeit, jedoch unabhängig voneinander und mit unterschiedlicher Geschwindigkeit stattfinden: T1 steht für die longitudinale Relaxationszeit, also die erneute Zunahme der Longitudinalmagnetisierung entlang des Hauptmagnetfeldes und geht mit einer Abgabe eines Großteils der Energie der Protonen an umgebende molekulare Strukturen einher, zu einem bestimmten Anteil jedoch auch in Form eines elektromagnetischen Signals, das durch die MRT registriert wird. Die Relaxationsrate ist hierbei abhängig vom Ausmaß der molekularen Bewegung, die für verschiedene Gewebearten unterschiedlich ist (Ridgway, 2010; Vassiliou et al., 2018).

Die transversale Relaxationszeit wird dagegen durch T2 beschrieben. Die Transversalmagnetisierung nimmt somit nach Ausschaltung des Hochfrequenz-Impulses wieder ab, wobei hier ein Energieverlust durch sogenannte Spin-Spin-Interaktionen, also Prozesse zwischen den Protonen stattfindet.

Der Anteil der Protonen-Energie, welcher in Form von Radiofrequenzwellen frei wird, kann mittels einer Empfangsspule festgehalten und dann weiter zu einem MR Bild verarbeitet werden (Vassiliou et al., 2018).

Um den räumlichen Ursprung eines Signals zu lokalisieren, werden drei Gradientenspulen eingesetzt, die einen überlagerten, linearen Magnetfeldgradienten auf dem statischen Magnetfeld erzeugen. Dieser Gradient kann entlang jeder der drei Achsen (x,y,z) angelegt werden. So rotiert jedes Proton mit einer unterschiedlichen Frequenz entlang dieser Gradienten. Entsprechend ihrer Position wird die Frequenz durch Anlegen des Gradienten entweder verringert oder erhöht. Dieses Verfahren ermöglicht eine genaue Signallokalisierung der verschiedenen Protonen und wird als Phasenkodierung bezeichnet. Um 3D-Bilddaten zu akquirieren, muss die Messung nacheinander in allen drei Ebenen wiederholt werden (Ridgway, 2010).

Das frequenzkodierte Signal kann mittels eines mathematischen Tools analysiert und transformiert werden. Dieser Schritt nennt sich Fourier-Transformation und macht es möglich, das Frequenzsignal in einzelne Komponenten aufzuteilen, worüber die relative Signalmenge an jedem Ort bestimmt werden kann (Ridgway, 2010).

Das schlagende Herz ist ein sich ständig bewegendes Organ. Während der CMR Untersuchung führt diese Bewegung zu einer Reduktion der Bildqualität. Dieser Umstand macht es erforderlich, Signale über mehrere Herzzyklen hinweg zu erfassen. Hierzu wird in der klinischen Routine-Diagnostik über EKG-Sonden die Impulsfrequenz und somit die Datenakquisition mit einem bestimmten Zeitpunkt des Herzzyklus synchronisiert. So können MR-Bilder entweder zu einem einzelnen Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus oder auch zu verschiedenen Phasen gewonnen werden. Diese Technik wird als CINE Imaging bezeichnet und erlaubt es, die einzelnen Phasenbilder zusammengefasst als Videosequenz zu betrachten. Vor allem zur Beurteilung der Herzfunktion, Wandbewegungen des Herzens und einer visuellen Einschätzung des Blutflusses konnte sich diese Methode über die letzten Jahre hinweg etablieren (Ridgway, 2010).

1.3.2 4D-Fluss MRT

Ein Alleinstellungsmerkmal der MRT ist ihre intrinsische Empfindlichkeit gegenüber Bewegungen. So kann die sogenannte Phasenkontrast-Magnetresonanzbildgebung (PC-MRI) einerseits genutzt werden, um die Gefäßanatomie darzustellen, andererseits ermöglicht es diese MRT- Untersuchung auch Blutflussgeschwindigkeiten direkt zu messen (Michael Markl, Frydrychowicz, Kozerke, Hope, & Wieben, 2012).

Das zugrundeliegende Konzept des PC-MRI lässt sich folgendermaßen darstellen: Änderungen der MR-Signalphase entlang eines Magnetfeldgradienten hängen direkt mit der Blutflussgeschwindigkeit zusammen. Diese Beobachtung lässt sich nutzen, indem zwei Datensätze unterschiedlicher geschwindigkeitsabhängiger Signalphase, mit sonst aber identischen Sequenzparametern, erfasst werden. Werden die entstandenen Phasenbilder nun subtrahiert, können so unbekannte Hintergrundphasen entfernt und gleichzeitig Geschwindigkeitsbilder berechnet werden. Neben dem Begriff PC-MRI werden für diese Methode der Datenverarbeitung auch die Bezeichnungen Flow Sensitive MRI oder Velocitymapping verwendet (Michael Markl et al., 2012).

In Kombination mit der EKG-getriggerten und zeitaufgelösten CINE Bildgebung, hat sich die 2D-CINE-PC-MRI zu einer Routineuntersuchung zur Quantifizierung des Blutflusses im Herzen und in den großen Gefäßen entwickelt. Hierbei werden hauptsächlich Verfahren angewendet, die zweidimensional einzelne Schichten auflösen und nur diejenige Komponente der zeitaufgelösten Geschwindigkeit kodieren, die senkrecht durch die 2D-Ebene fließt. Darauf aufbauend konnten über die letzten Jahre neue Ansätze und Methoden der MR-Bildgebung etabliert werden, welche eine umfassendere Darstellung der Eigenschaften des Blutflusses ermöglichen. In diesem Kontext hat sich die 4D-Fluss-Messung als eine vielversprechende Methode zur non-invasiven quantitativen und qualitativen Analyse komplexer, zeitaufgelöster Blutflusseigenschaften unter voller volumetrischen Abdeckung des Herzens und der herznahen Gefäße herauskristallisiert (Michael Markl, Schnell, & Barker, 2014).

4D-Fluss-Daten werden anhand von drei räumlichen Dimensionen sowie drei Richtungen der Blutflussgeschwindigkeit kodiert und zeitlich aufgelöst. Technisch basiert dies, wie bereits angedeutet, auf einer EKG-gesteuerten 3D-PC-MRI unter Verwendung einer dreidirektionalen Geschwindigkeitskodierung. Strömungsmuster und Änderungen der Hämodynamik lassen sich dann mittels 3D-Blutfluss-Visualisierung in Form von sogenannten Pathlines darstellen Michael Markl et al. (2014). *Siehe Abbildung 4.*

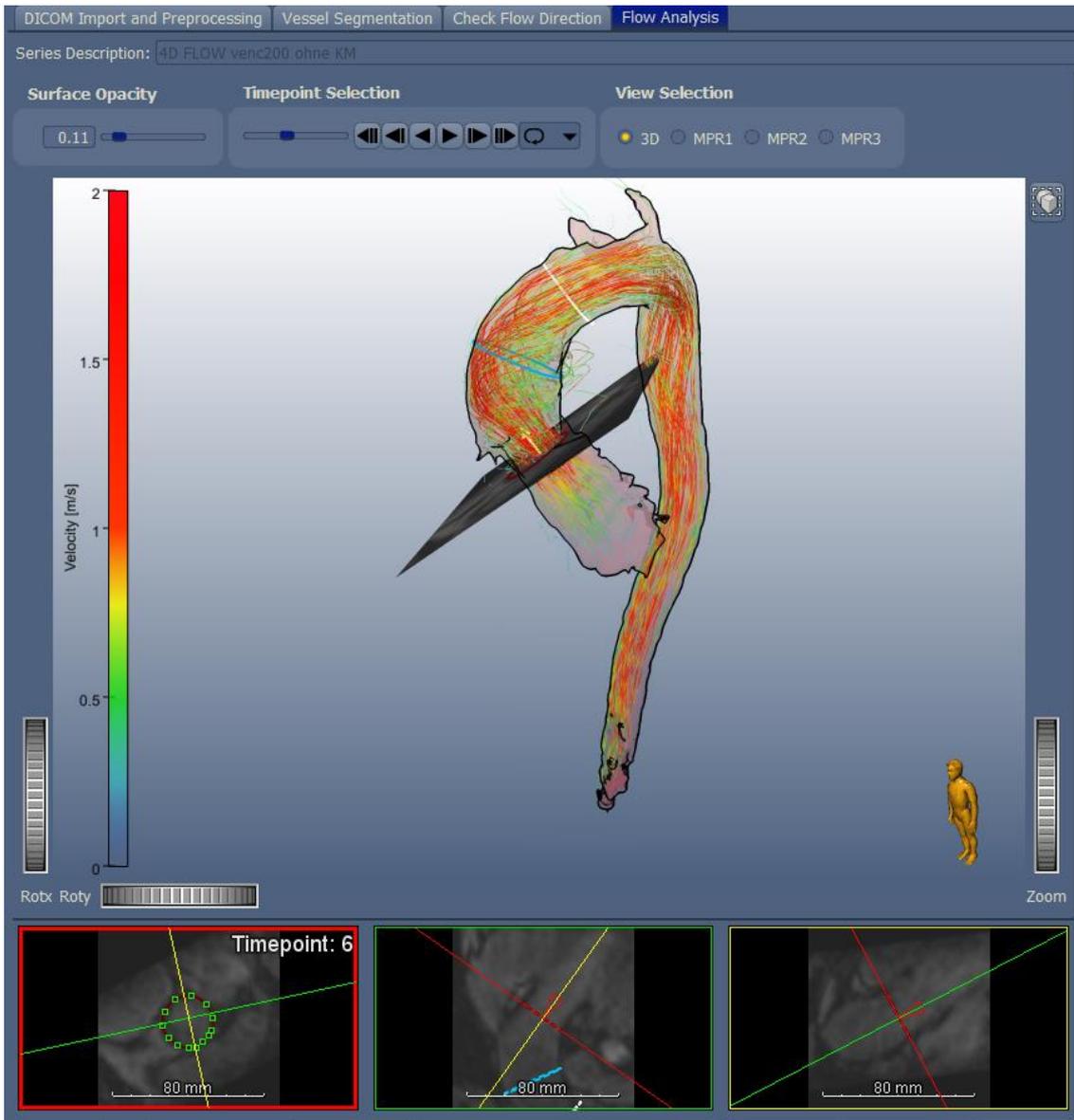


Abbildung 4: 3D - Visualisierung des systolischen Blutflusses in der Aorta

Screenshot der Benutzeroberfläche von MEVISFlow®

Vor allem bei Herz-Kreislauf- Erkrankungen bieten jene auf diese Weise generierten, zunehmend komplexeren PC-MRI-Daten mit dreidimensionaler Kodierung und volumetrischer Abdeckung (4D-Fluss) gerade im Vergleich zu Standard 2-D-Techniken oder der Echokardiographie die Möglichkeit, umfassendere Informationen zur komplexen Veränderung des Blutflusses zu erhalten (M. Markl et al., 2016).

Die klinische Bedeutung von 4D-Fluss Sequenzen wird jedoch bis dato durch limitierende Faktoren eingeschränkt. Zu diesen zählen eine geringe räumlich-zeitliche Auflösung, verlängerte Untersuchungszeiten und das Fehlen standardisierter Protokolle (Michael Markl et al., 2014; F. Piatti, S. Pirola, et al., 2017)

Auch veränderte Blutflussmuster bei BAV PatientInnen dienten über die letzten Jahre immer wieder als Untersuchungsobjekt wissenschaftlicher 4D-Fluss Studien. Veröffentlichungen in diesem Bereich konnten bereits zeigen, dass einige veränderte hämodynamische Parameter, wie z. B. die Spitzengeschwindigkeit (Peak velocity) oder helikale Flussmuster (Helicity) zuverlässig anhand dieses Akquisitions-Verfahrens quantifiziert werden können (Lorenz et al., 2014). Im Gegensatz dazu wird die Zuverlässigkeit gemessener WSS Parameter weiterhin diskutiert. Es konnten zwar Unterschiede in der räumlichen WSS Verteilung zwischen BAV Patienten und einem gesunden Kontrollkollektiv dargestellt werden (Bissell et al., 2013), die entsprechenden absoluten, quantitativen WSS Werte werden jedoch bisher nicht als klinisch verwertbar eingestuft (F. Piatti, S. Pirola, et al., 2017).

So ist es zwar bereits möglich, grobe hämodynamische Veränderungen bei BAV PatientInnen mittels 4D-Fluss-MRT zu erfassen und zu bewerten, Referenzwerte sind für diese Methode jedoch nicht definiert und können daher auch nicht zur Risikostratifizierung, zum Beispiel bei der Entwicklung einer oben erwähnten BAV-A-A, herangezogen werden (F. Piatti, S. Pirola, et al., 2017).

2 Zielsetzung

Derzeit basieren Risikostratifizierung, Prognose und Abwägung einer Operation vor allem auf geometrischen Kriterien wie der Messung des Aortendurchmessers. Diese Kriterien wiederum basieren auf empirischen Untersuchungen und sind somit suboptimal. Biomechanisch basierte Kriterien könnten die bisherigen ergänzen, um zuverlässigere Prognosen zu ermöglichen und so den Entscheidungsprozess zu unterstützen (F. Piatti, S. Pirola, et al., 2017). Hierbei könnten die immensen Entwicklungsfortschritte in der Domäne der 4-D-MRT in Bezug auf die Darstellung und die direkte Quantifizierung der Flusssdynamik in der Aorta im Prinzip einen Ansatz zur Überwindung derjenigen Einschränkungen darstellen, welche mit den bisher etablierten in-vitro und computerbasierten Modellen einhergehen.

Wie aber bereits erwähnt, muss diese Methode jedoch vor allem in Hinblick auf die Zuverlässigkeit der WSS-Berechnung aus technischer Sicht in Frage gestellt werden; insbesondere hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Auflösung der gemessenen Geschwindigkeitsdaten (Michael Markl et al., 2014).

Dieser Arbeit vorausgehend, veröffentlichten Meierhofer et al. 2013 in ihrem Paper Forschungsergebnisse, die zeigten, dass sich WSS-Muster in der Aorta ascendens bei BAV PatientInnen ohne begleitende Klappen- oder Gefäßerkrankungen signifikant von den gefundenen WSS Mustern bei TAV PatientInnen unterschieden. Aus dieser Beobachtung heraus wurde die Hypothese aufgestellt, dass die signifikant höheren Scherkräfte sich auf die Entwicklung einer Aortendilatation bei PatientInnen mit BAV auswirken könnten (Meierhofer et al., 2013).

Aufbauend auf diese damaligen Beobachtungen und Auswertungen von Daten, beschäftigt sich diese Arbeit nun im speziellen mit der Akquisition von WSS Parametern. So wurden die damals bereits generierten Daten mittels eines neuen, technisch ausgearbeiteten Software-Programms erneut ausgewertet und im Detail verglichen. Hierbei wurde für beide Methoden derselbe Datensatz verwendet. Das Augenmerk liegt somit auf der Reproduzierbarkeit und damit der Reliabilität der Werte sowohl in Bezug auf das verwendete Programm als auch auf die auswertende Person.

Durch den technischen Fortschritt der letzten Jahre werden zunehmend mehr Software - Programme mit der Möglichkeit zur Darstellung und Quantifizierung von Blutfluss und WSS in Gefäßen herausgebracht und vermarktet. Die Spanne reicht hierbei von speziell auf Forschungszwecke ausgerichteten Programmen bis hin zu neuen Zusatz-Tools als Bestandteil klinisch etablierter Computersoftwares. Dies führt dazu, dass PatientInnen Daten und damit auch Studienergebnisse und Forschungsdaten über verschiedene Ansätze generiert werden. So unterscheiden sich die Programme zum Beispiel bereits in der verwendeten Voxelgröße, was neben weiteren, teils undurchsichtigen Bearbeitungsschritten von Datensätzen einen Vergleich erschwert. Auch im klinischen Setting stellt sich weiterhin die Frage: Sind die generierten Daten als absolute Werte valide und verwendbar und inwieweit lassen sich diese zum aktuellen Zeitpunkt in die Erstellung von langfristigen Therapiekonzepten und datenbasierten Entscheidungen wie im Falle von BAV integrieren?

Auf diese Problematik soll in der Dissertation eingegangen werden. Hierbei sollen die Forschungsergebnisse richtungsweisend für den Einsatz von Auswertungs-Softwares und die Verwertbarkeit generierter Daten sein.

3 Methodik und Statistische Auswertung

3.1 Methodik

Die vorliegende Dissertation entstand als Teil einer großangelegten Follow-Up Studie zur 4D-MRT basierten WSS Messung bei BAV PatientInnen im Langzeitverlauf. Hierbei lag der Fokus der Arbeit auf der Aufbereitung und Verarbeitung der 4D-MRT-Datensätze sowie der anschließenden Analyse der erhobenen WSS Werte.

3.1.1 Studienkollektiv

Als Grundlage dieser Arbeit diente ein Datensatz aus 18 StudienteilnehmerInnen sowie 18 freiwilligen ProbandInnen, der 2008 im Rahmen einer Vorläuferstudie der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, generiert wurde.

Für eine detailliertere Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie des Auswahlverfahrens, welches hierbei für das Patientenkollektiv angewandt wurde, wird auf E.P.Schneiders Arbeit von 2014 verwiesen (Schneider, 2014). Das Studienkollektiv bildet sich aus $n=18$ PatientInnen mit BAV ohne begleitende Gefäßerkrankung, die sich einer fluss-sensitiven MRT unterzogen hatten. Keiner der PatientInnen zeigt eine begleitende Gefäßerkrankung auf. Dieses Kriterium ist insofern gewährleistet, als dass nur Probanden mit bis zu einer milden Aorteninsuffizienz (Aortic regurgitation) bzw. Aortenstenose (Aortic stenosis) inkludiert wurden, während höhergradige Veränderungen der Herzklappen zum Ausschluss des Patienten führten. Ein weiteres obligatorisches Kriterium für einen Einschluss in das Patientenkollektiv war ein Aortendiameter der ascendierenden Aorta von kleiner gleich $2,2 \text{ cm/m}^2$. *Siehe Tabelle 1 und 2.*

Tabelle 1: Ein-und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs

Kriterien	Unterkriterien	Einschluss	Ausschluss
Alter	≥ 8 Jahre	X	
Bikuspide Aortenklappe (BAV)		X	
Aortenklappen-Insuffizienz	mild (< 30% RF)	X	
	moderat/ schwerwiegend		X
Aortenklappen-Stenose	mild (< 25 mmHg)	X	
	moderat/ schwerwiegend		X
Jet-Geschwindigkeit über der Klappe	≤ 250 cm/s	X	
	> 250 cm/s		X
Geschwindigkeits-Gradient über die Aorta descendens	> 250 cm/s		X
Aortendiameter	≤ 45 mm	X	
	> 45 mm		X
Mitralklappen-Prolaps		X	
Persistierendes Foramen ovale (PFO)		X	
Pulmonalarterien-Stenose	mild	X	
	moderat/ schwerwiegend		X

Modell nach Schneider (Schneider, 2014, p. 21); RF= Regurgitations-Fraktion.

Tabelle 2: Weitere Ausschlusskriterien des Studienkollektivs

Weitere Ausschluss-Kriterien
Arrhythmie
Vorherige Herz-Operation
Herzinsuffizienz
Kardiomyopathie
Myokarditis, Endokarditis
Arterielle/pulmonale Hypertonie
Schwangerschaft
Klaustrophobie/ Metallimplantate
Marfan-Syndrom, andere Bindegewebserkrankungen
Aortenisthmusstenose
Jede andere kardiovaskuläre Fehlbildung
Pectus excavatum
Trisomie 21, geistige Beeinträchtigung, andere
Antihypertensive Medikation, orale Antikoagulation
Empfängnisverhütung mit intrauterinem Metall-Gegenstand

Modell nach Schneider (Schneider, 2014, p. 21)

Die alters- und geschlechtsangepasste Kontrollgruppe von 18 gesunden Personen (n = 18) mit nativer TAV wurde gebildet, nachdem die Studiengruppe entworfen worden war. Als Ein- und Ausschlusskriterien galten die gleichen Kriterien wie für die oben genannte PatientenInnen-Gruppe (Tabelle 1). Die Rekrutierung erfolgte über Ausschreibungen unter den Mitarbeitenden des Deutschen Herzzentrums München.

3.1.2 Studienbedingungen

Die vorgestellte Studie wurde von der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Alle teilnehmenden PatientInnen wurden durch schriftliche und mündliche Erläuterungen bezüglich der Studie, der zugrundeliegenden Bedingungen und des Untersuchungsverfahrens aufgeklärt. Es wurden schriftliche Zustimmungen aller TeilnehmerInnen eingeholt. Es fand keine finanzielle Entschädigung statt.

Die Untersuchungen wurden unter klinischen Bedingungen im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Während des gesamten Verfahrens war mindestens ein(e) pädiatrisch(e) CMR-Spezialist(in) anwesend, welche von einer technischen Assistenz oder durch Medizinstudierende unterstützt wurde. Alle Untersuchungen wurden ohne Sedierung und bei vollem Bewusstsein durchgeführt. Elektrokardiogramm (EKG) und Blutdruckwerte wurden kontinuierlich über MR-kompatible Überwachungssysteme überwacht. Kopfhörer wurden platziert, um Rauschstörungen zu minimieren. Die mittlere Studienzeit betrug ca. 40 Minuten. Für die Untersuchung wurde kein Kontrastmittel injiziert.

Per Definition wurde die Aorta in die Bereiche ascendierende Aorta (AAo), Aortenbogen und descendierende Aorta (DAo) unterteilt. Die X-Achse des unterstützenden Koordinatensystems wurde auf die ventrale Gefäßwand gerichtet, die auch als äußere Krümmung der Aorta bezeichnet wird. Die Y-Achse wurde immer links positioniert. *Siehe Abbildung 5.*

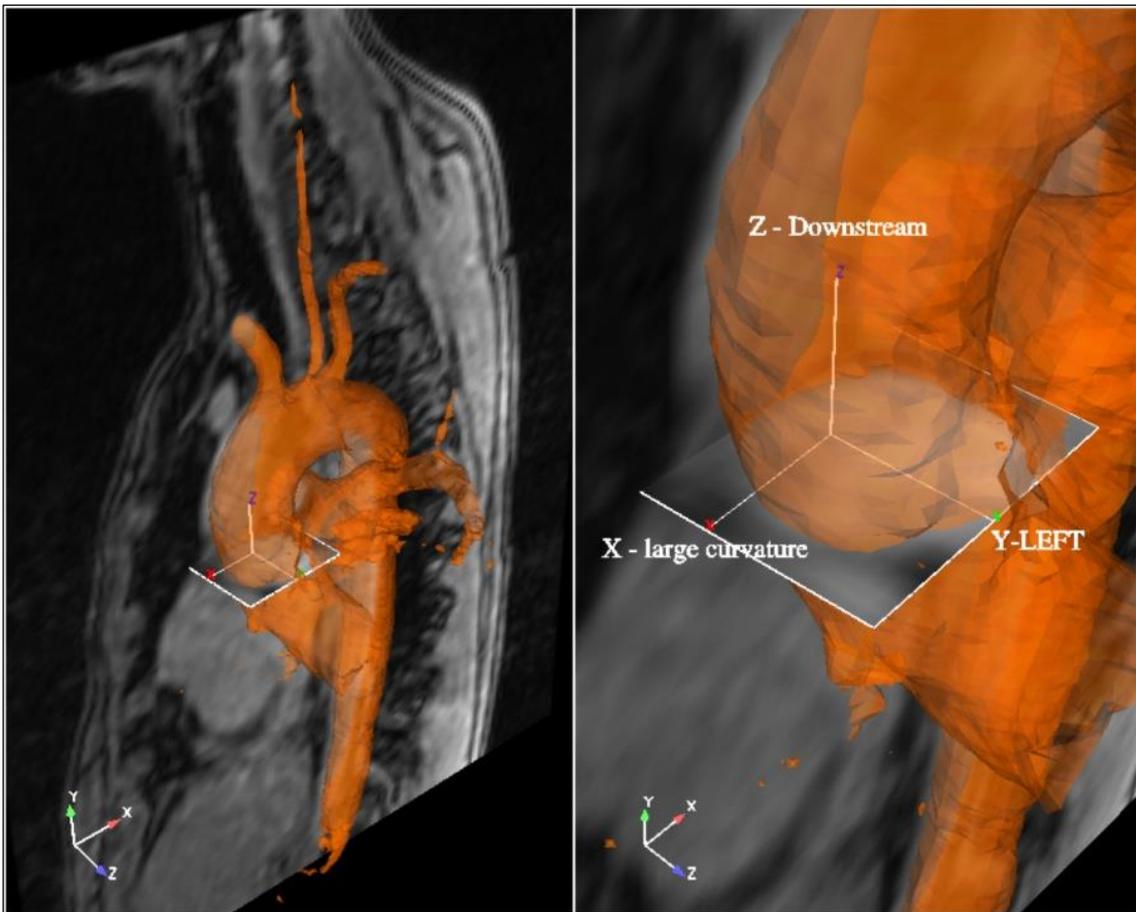


Abbildung 5: 3D - Darstellung der Aorta thoracica

Darstellung von Pars ascendens, Aortenbogen, Pars descendens; unterstützendes Koordinatensystem in der Gefäßanimation auf Höhe der Aorta ascendens. Ausrichtung des Koordinatensystems einer 2D-Ebene mit X-, Y-, und Z-Achse; Screenshots der Benutzeroberfläche von EnSight © (ENSIGHT ©, von CEI, Apex, NC, USA)

3.1.3 4D-MRT Datenerhebung und Verarbeitung der Daten

3.1.3.1 Akquisitions-Protokoll

Die CMR – Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-Siemens-Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Deutschland, im Deutschen Herzzentrum München am Institut für Radiologie durchgeführt.

Zunächst wurden Planungssequenzen, die in drei orthogonalen Schnitten als Lokalizier bezeichnet werden, zur Registrierung der Brustanatomie durchgeführt. Zweitens wurde eine gerade axiale CINE-Bildgebung der Aortenklappe durchgeführt, um die Struktur der BAV nachzuweisen. Je nach Auswertung wurde die untersuchte Person schließlich der BAV- oder TAV-Gruppe zugewiesen.

Anschließend wurde eine Sequenz von CINE-Bildgebungen der Brustaorta durchgeführt; die erste auf der Ebene des Bulbus aortae, die zweite in Höhe der mittleren AAo auf der Ebene der rechten Lungenarterie und die dritte in Höhe der DAo auf der Ebene der linken Lungenarterie. Anhand der erhaltenen Bilder konnte der Aortendurchmesser gemessen werden.

Auch Geschwindigkeitsgradienten in der Aorta wurden geschätzt. In Bezug auf den Gradienten wurde die Geschwindigkeitskodierung, "venc" eingestellt. Der am höchsten gewählte „venc“ in dieser Studie betrug 230 cm / s. Ein geschätzter Geschwindigkeitsgradient über 250 cm / s führte zum Ausschluss aus der Studie. *Siehe Tabelle 2.*

Schließlich wurde der Blutfluss in der Aorta unter Verwendung einer zeitauflösenden dreidimensionalen Phasenkontrastsequenz mit dreidirektionaler Geschwindigkeitskodierung abgebildet. Diese wurde mit Genehmigung von Michael Markl, PhD, Universität Freiburg im Breisgau, Deutschland, verwendet. Die Sequenz wurde EKG- getriggert und unter Kompensation der Atembewegung durch „navigated respiratory gating“ bei freier Atmung der Patienten angewendet. Die Studienzeit betrug je nach Herzfrequenz etwa 20 bis 40 Minuten, wobei Probanden mit langsamem Herzschlag eine längere Untersuchungszeit hatten.

Alle Erfassungsparameter sind in Tabelle 3 aufgeführt. *Siehe Tabelle 3.*

Tabelle 3: 4D CMR Protokoll

Studienprotokoll			
Sequence	3D gradient echo sequence with 3 directional velocity encoding	Routine	
Dimension	3D	Field of view	240 x 320 mm
Velocity encoding	Vx, Vy, Vz	Field of view phase	75%
In-plane venc	200 cm/sec	Layer thickness	2.5 mm
Through-plane venc	200 cm/sec	Repetition time TR	39.2 msec
	230cm/sec according to aortic jet (only once)	Time to echo TE	2.417 msec
Echo-spacing	4.9 msec	Resolution	
MR System	1.5 Tesla Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen	Spatial Resolution	2.1 x 1.7 x 2.5
Bandwith	460 Hz/Px	Base Resolution	192
Physio		Phase Resolution	81%
ECG trigger	prospective	Slice Resolution	75%
Respiratory gating	applied	Contrast	
Contrast material	no	Flip angle	8 degrees

Modell nach Schneider (Schneider, 2014, p. 28); ECG = electrocardiogramm, venc = velocity encoding.

Wie zuvor beschrieben, wurde ein Magnitudenbild (Größenreferenzbild) erzeugt sowie Geschwindigkeitsdaten in drei Dimensionen über die Zeit generiert. Durch die automatische Verknüpfung von Bildern in chronologischer Reihenfolge wurden CINE-Sequenzen für einen Herzschlag erstellt, welche auch den ausgestoßenen Blutfluss über die Aorta hinweg abbilden.

3.1.3.2 Konvertierung der Daten

Die generierten Daten wurden nach der Untersuchung auf CD-ROM exportiert und unterschiedliche Ordner für die verschiedenen Bilddateien angelegt, um diese später mit diversen Software-Tools bearbeiten zu können.

3.1.4 Verarbeitung der Daten 2008 mittels ENSIGHT © und Flow_Tool

3.1.4.1 Visualisierung der Gefäßstruktur und des Blutflusses

Im Rahmen der Vorbereitung der Daten (Pre-Processing) wurden die generierten Daten in „Velomap“ eingegeben, das vom Institut für Medizinische Physik der Universität Freiburg im Breisgau entworfen wurde. Hierbei konnten Artefakte wie Messrauschen (measurement noise), Wirbelströme (eddy current) oder sogenanntes Aliasing in Phasenkontrastbildern auf standardisierte Weise mittels Fehlerkorrektur-Funktionen korrigiert werden.

Nach abgeschlossener Vorbereitung wurden die Daten für den nächsten Schritt konvertiert.

Die konvertierten Daten wurden in die Nachbearbeitungs-Software ENSIGHT © übertragen, ein Produkt von CEI, Apex, NC, USA.

ENSIGHT © wurde verwendet, um anatomische, interaktive 3D- Bilder der Brustorta zu erzeugen, *siehe Abbildung 6*.

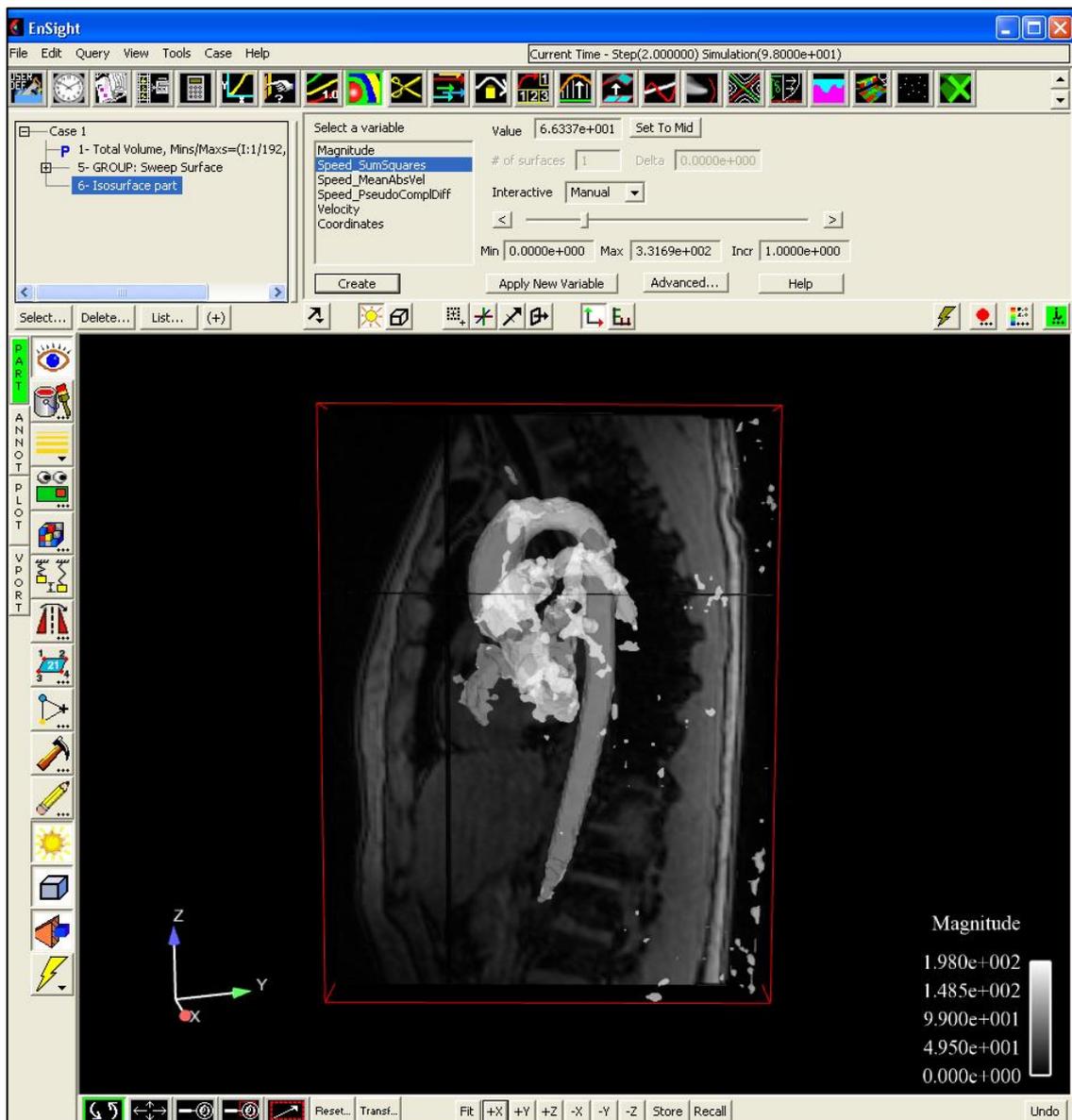


Abbildung 6: Benutzeroberfläche von ENSIGHT ©; Screenshot

Die zusätzliche Integration flussempfindlicher CMR-Informationen ermöglichte eine animierte 4D - Flussvisualisierung. Hierbei wurden Stromlinien (streamlines) visualisiert, die als zu einem aktuellen Zeitpunkt gemessene Flussvektoren verstanden werden können und die einen 3D - Eindruck von Blutfluss-Mustern zu diesem Zeitpunkt vermitteln. *Siehe Abbildung 7.*

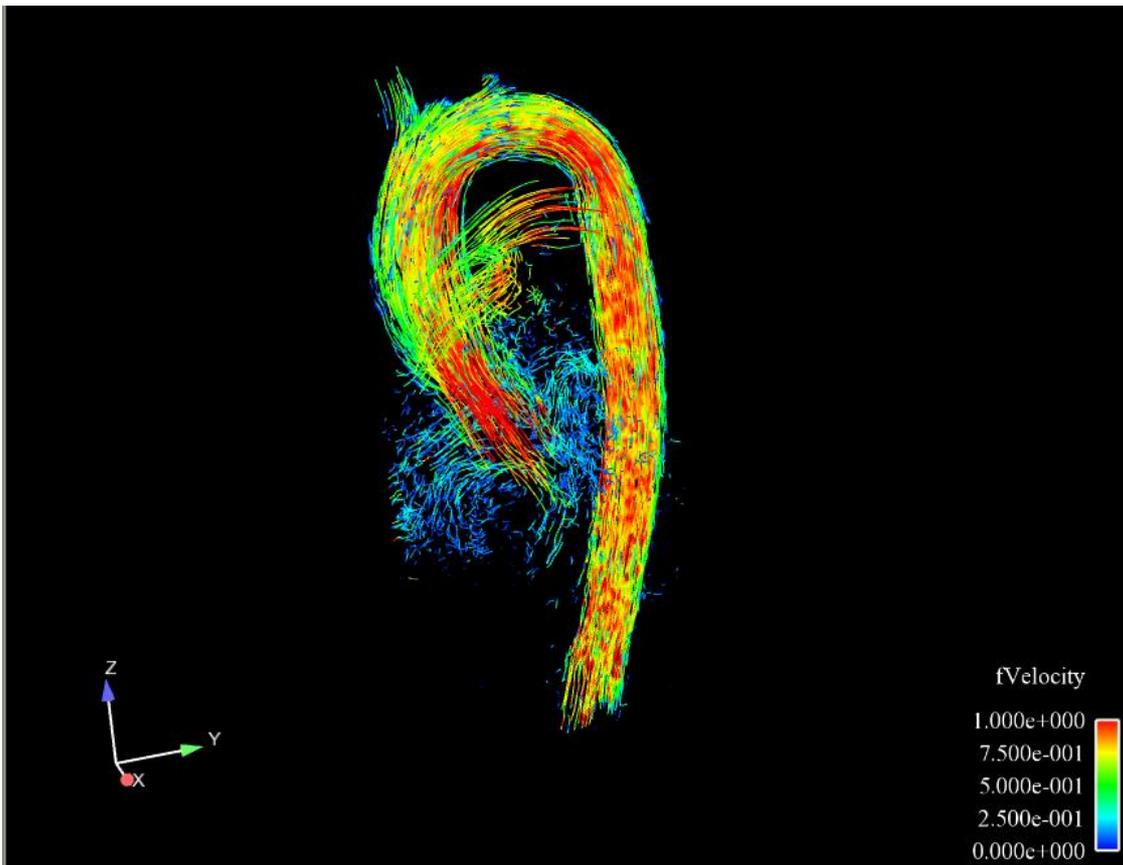


Abbildung 7:4D- Visualisierung des Blutflusses in der Aorta mittels ENSIGHT ©

3.1.4.2 Akquisition und Quantifizierung von WSS Daten

Im nächsten Schritt wurden Geschwindigkeitsdaten ausgewertet sowie der WSS gemessen. Zur Erhebung der Geschwindigkeits-Daten wurden an definierten Orientierungspunkten manuell 2D-Ebenen positioniert, welche orthogonal zur Gefäßwand der Aorta ascendens ausgerichtet wurden. Die Levels, auf denen die Ebenen positioniert wurden, korrelierten hierbei anatomisch mit der Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation und weiter stromabwärts mit dem Abgang des Truncus brachiocephalicus. Durch die Ebenen konnten planare 2D- Informationen zu Geschwindigkeits- und Gefäßwand -Parametern abgeleitet werden, welche essenziell für den nächsten Quantifizierungsschritt waren.

Die weitere Datenquantifizierung erfolgte mittels „Flow_tool“, einer Software, die vom Institut für Medizinische Physik der Universität Freiburg (basierend auf MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA)) entwickelt wurde. Die Software wurde mit Genehmigung der Universität Freiburg im Breisgau verwendet.

Durch Implementierung der in den vorausgehenden Schritten erhobenen Daten, konnten mit der Software räumlich und zeitlich aufgelöste Geschwindigkeits- und WSS Werte automatisiert berechnet werden (Stadler, 2009, pp. 78-80).

Es wurden hierbei Mittelwerte für einen gesamten Herzzyklus berechnet, aber auch Werte zu jedem einzelnen Zeitpunkt des Zyklus.

Des Weiteren konnten auch räumlich aufgelöste Informationen im Sinne eines Mittelwertes über den gesamten Gefäßumfang, oder aber einzelne Werte für Teilsegmente des Gefäßes (in diesem Fall zwölf) berechnet werden. WSS Daten wurden für die Subkategorien WSS axial, WSS circ und WSS mag berechnet (siehe auch Abschnitt 1.2.1.)

3.1.5 Verarbeitung der Daten 2018 mittels MEVISFlow®

Zur erneuten Verarbeitung der Daten 2018 wurde die Software MEVISFlow®, (MEVISFlow®, Fraunhofer Institute for medical image computing, Bremen, Germany) verwendet.

Es muss beachtet werden, dass die Software nicht als kommerzielles Medizinprodukt für die primäre diagnostische Bildgebung zertifiziert ist und ausschließlich für den wissenschaftlichen Gebrauch bestimmt ist.

3.1.5.1 Datenimport

Vor Bearbeitung der Daten wurden die 4D-Flow-DICOM-Daten (also zeitaufgelöste 3D-Magnitudendaten und zeitaufgelöste geschwindigkeitskodierte 3D-Phasendaten) in MEVISFlow® -spezifische Dateiformate konvertiert.

3.1.5.2 Vorbearbeitung der Daten (Pre-Processing)

Während der 4D-CMR kann das Auftreten bestimmter Fehler die Bildgebung beeinträchtigen.

So induzieren zeitlich veränderliche Magnetfelder im MR-Scanner sog. Wirbelströme (Eddy Current) im Gewebe und erzeugen damit einen additiven Offset zu den gemessenen Geschwindigkeiten. Um diesen Offset zu korrigieren, wurde zuerst der statische Teil des Gewebes innerhalb des Bereichs von Interesse durch Schwellenwertbildung der Geschwindigkeits-Standardabweichung über die Zeit (Thresholding) bestimmt.

Diese Maske wurde dann dazu verwendet, den Offset zu schätzen und zu subtrahieren. Dies erfolgte separat für jeden Zeitpunkt und jede der drei Geschwindigkeitskomponenten. Hierbei wurde darauf geachtet, zu allen Zeitpunkten so viel statisches Gewebe wie möglich zu markieren, ohne dabei die beweglichen Komponenten einzuschließen.

Die Geschwindigkeitsmessung in der PC-MRT basiert auf Phasendifferenzen im komplexen MRT-Signal (siehe hierzu auch Kapitel 1.3.)

„Aliasing“, also Phasenumbrüche treten auf, wenn die Blutflussgeschwindigkeit die durch die Geschwindigkeitskodierung (V_{enc}) festgelegte maximal mögliche Geschwindigkeit überschreitet. Aliasing wurde durch einen Algorithmus vollständig automatisiert korrigiert.

Die automatisierte Funktion „Noise Masking“ wurde angewendet, um standardisiert Phasen-Rauschen in Regionen des Bildhintergrundes zu maskieren.

Aus den Fluss- und Magnitudenbildern wurde automatisiert eine Phasen-Kontrast-MR-Angiographie, PC-MRA berechnet, die dann als Grundlage für die Segmentierung des Gefäßes diente.

Die Fehlerkorrektur wurde für alle StudienteilnehmerInnen auf standardisierte Weise durchgeführt. Im Allgemeinen wurden die Fehlerkorrektur-Optionen „Eddy Current Correction“, und „Noise Mask“ durchgeführt. „Anti-Aliasing“ wurde verwendet, wenn grobe Phasenumbrüche in den Bilddateien sichtbar waren. *Siehe Abbildung 8 und 9.*

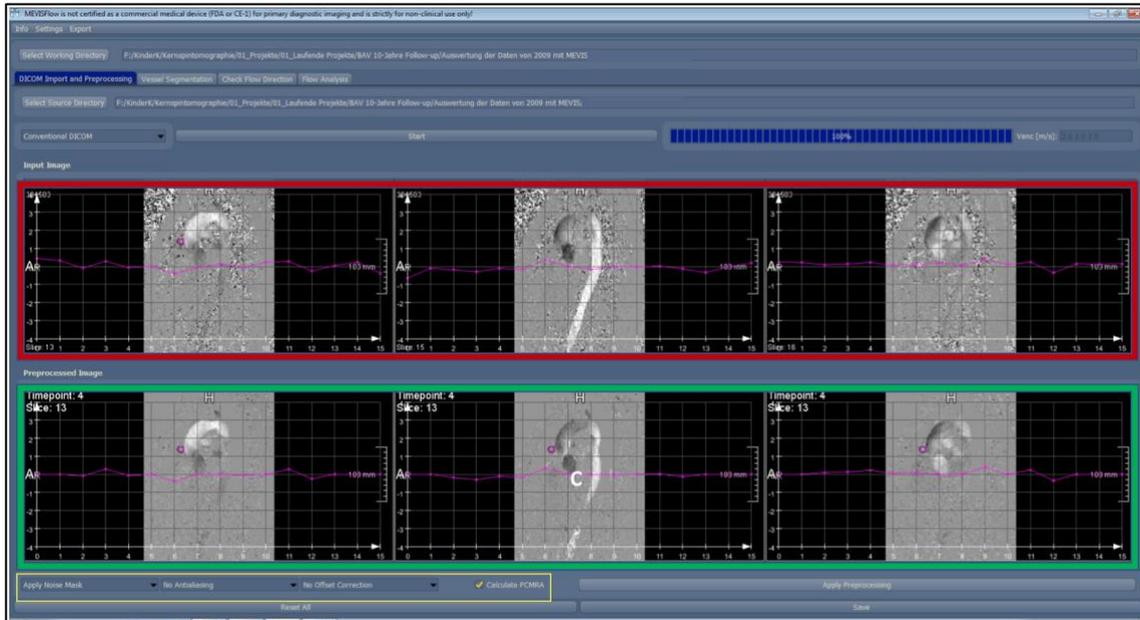


Abbildung 8: MEVISFlow®; DICOM Import und Preprocessing Tab

Screenshot der Benutzeroberfläche; rote Box: importierte Phasenbilder einer Probandin des BAV Studienkollektivs; grüne Box: Phasenbilder nach Preprocessing; gelbe Box: Preprocessing Optionen; manueller Wechsel zwischen allen Timepoints und Image Slices möglich.

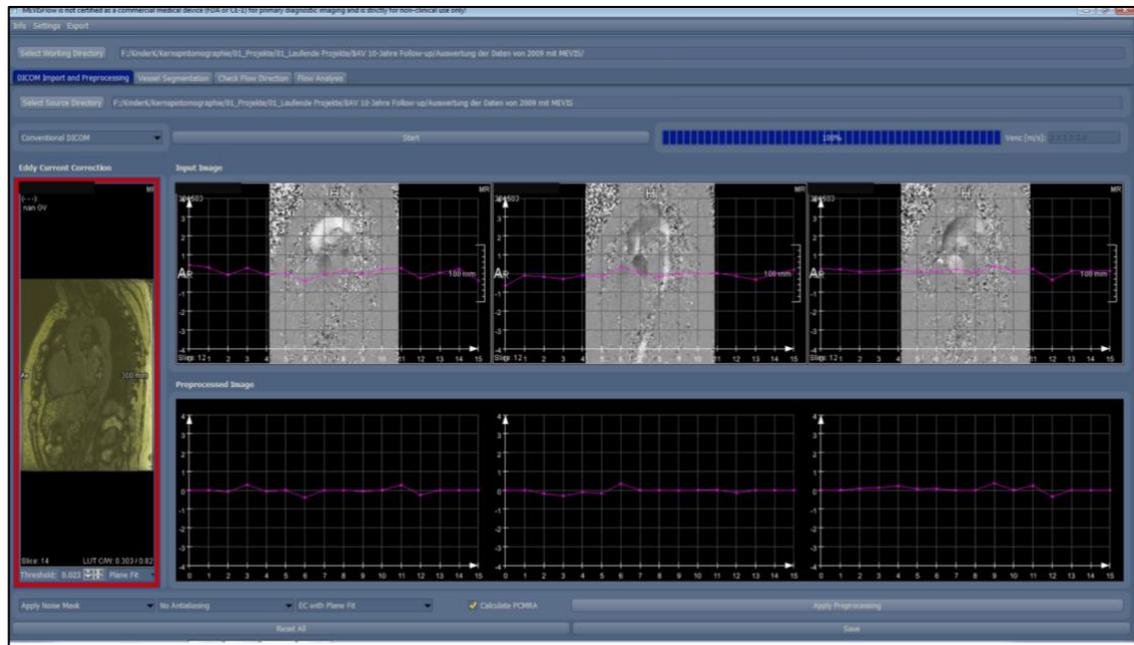


Abbildung 9: MEVISFlow®; DICOM Import und Preprocessing Tab, Fehlerkorrektur

Screenshot der Benutzeroberfläche; DICOM Import und Preprocessing Tab; rote Box: "Eddy Current" Fehlerkorrektur.

3.1.5.3 Segmentierung des Gefäßes

Die Gefäßsegmentierung ist Voraussetzung für alle weiteren Visualisierungs- und Analyseschritte. Sie kann entweder an Magnituden-Volumen oder an PC-MRA-Volumen durchgeführt werden. Da die Datensätze ohne Kontrastmittel erfasst wurden, wurde in diesem Fall das PC-MRA-Volumen für die Segmentierung ausgewählt.

Vorerst wurden die zu untersuchenden Gefäßbereiche durch 2D-Viewer eingegrenzt. Nachdem Orientierungspunkte (Seedpoints) im dargestellten Gefäß manuell platziert wurden, visualisierte die Software die resultierende Segmentierung als farbige Überlagerung in den unterschiedlichen Ansichten. Das so entstandene Segmentierungsergebnis konnte durch Ändern der beiden Parameter Preflooding Height (Vorflutungshöhe) und Mask Threshold (Masken-Schwelle) durch den Benutzer bzw. die Benutzerin weiter angepasst werden. Durch Erhöhung der Preflooding Height konnten kleinere Abzweigungen des Gefäßes mitsegmentiert werden. Durch Veränderung des Mask Threshold konnte beeinflusst werden, wie viel von der umgebenden Region um den markierten Bereich mit ausgewählt werden sollte. Die so erstellten Masken wurden in einem Arbeitsverzeichnis gespeichert. *Siehe Abbildung 10.*

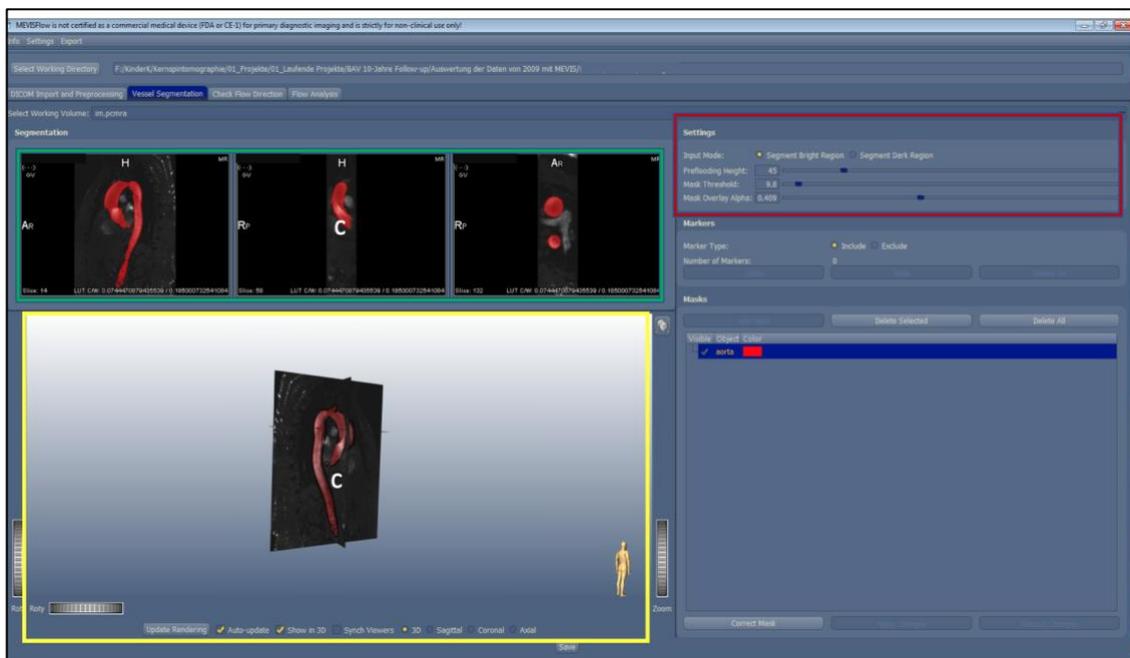


Abbildung 10: MEVISFlow®; Vessel Segmentation Tab

Screenshot der Benutzeroberfläche; rote Box: Segmentation Settings; grüne Box: 2D-Ansichten der PC-MRA Daten in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene; gelbe Box: 3D Ansicht des segmentierten Gefäßes mit einblendbaren Slices der 2D-Ebenen; Markierung und Segmentierung des Gefäßes über die Include- und Exclude- Option sowie über Einstellung der Segmentation Settings Preflooding Height und Mask Threshold.

Es bestand die Möglichkeit, die Segmentierung in einem weiteren Schritt anzupassen und zu korrigieren. So konnte die Segmentierungs-Maske durch ein manuelles Korrektur-Tool zeichnerisch erweitert oder reduziert werden. Durch weitere Werkzeuge konnten bei Bedarf nicht verbundene Teile des Gefäßes ausgeschlossen (Tool: „Connected Regions“) werden oder Löcher in den anfänglichen Segmentierungsmasken verschlossen werden (Tool: „Close Holes“). *Siehe Abbildung 11.*

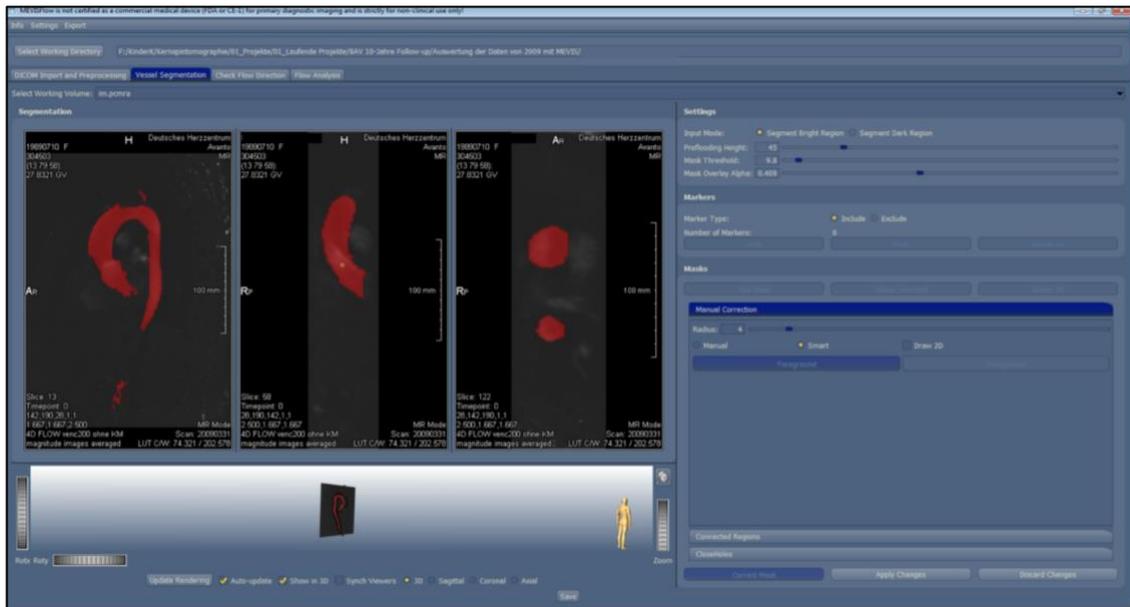


Abbildung 11: MEVISFlow®; Vessel Segmentation Tab, Manuelle Korrektur

Screenshot der Benutzeroberfläche; Vessel Segmentation Tab; Möglichkeit der manuellen Korrektur der Gefäßmaske durch einen Marker in allen 2D-Schnittebenen sowie für jeden Zeitpunkt; Zusätzliche automatisierte Optionen: Connected Regions, Close Holes.

3.1.5.4 Flussvisualisierung und -Analyse

Nach Abschluss der Segmentierung wurde die Oberfläche des segmentierten Gefäßes als dreidimensionale Abbildung dargestellt.

Durch das Programm wurde für das Gefäß eine eindeutige Center Line (Mittellinie) definiert, die für alle nachfolgenden Analyseschritte gültig ist (d.h. Druck, PulseWaveVelocity und Querschnitt). Die Center Line konnte durch den Benutzer bzw. die Benutzerin durch Modifizierung der Schwellenwerte für Radius und Länge angepasst sowie durch das Werkzeug „Number of Passes“ geglättet werden.

Manuell wurden entlang der Center Line an den drei definierten anatomischen Gefäßabschnitten Bulbus aortae (Bulb), auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation (MPA) und direkt vor Abgang des Truncus brachiocephalicus (TBC), 2D Analyse-Ebenen angelegt, die das 3D-Gefäß orthogonal zur Centerline schneiden.

Drei 2D-Viewer in sagittaler, koronarer und axialer Ausrichtung wurden hierbei zur genauen Positionierung und Ausrichtung der Analyse-Ebenen mittels Fadenkreuzen herangezogen.

Innerhalb der drei ausgewählten Ebenen konnte die Gefäßwand manuell zu jedem einzelnen Zeitpunkt des Herzzyklus konturiert werden, indem mehrere Punkte entlang des Gefäßumfangs platziert wurden. Hierbei kam es durch prospektives Gating im Rahmen der verwendeten MR-Sequenz zu einer unterschiedlichen Phasen-Anzahl und damit auch zu einer unterschiedlichen Anzahl an sogenannten Timeframes bei den StudienteilnehmerInnen. Es wurde für alle StudienteilnehmerInnen ein Timeframe während der Peak-Systole ausgewählt, da das Gefäß in dieser Phase des Zyklus am deutlichsten gegen die Umgebung abzugrenzen war. Der konturierte Bereich wurde als Region of Interest (ROI) definiert und als solche automatisch fixiert. Die generierte Gefäß-Kontur konnte nachträglich durch Verschieben der einzelnen Kontur-Punkte angepasst werden. Durch das Tool „Propagate Contours“ wurde die Kontur automatisch an die Bewegung des Gefäßes für jeden Timeframe angepasst. Auch hier war es möglich, benutzerdefiniert einzelne Anpassungen der Kontur vorzunehmen. *Siehe Abbildungen 12 und 13.*

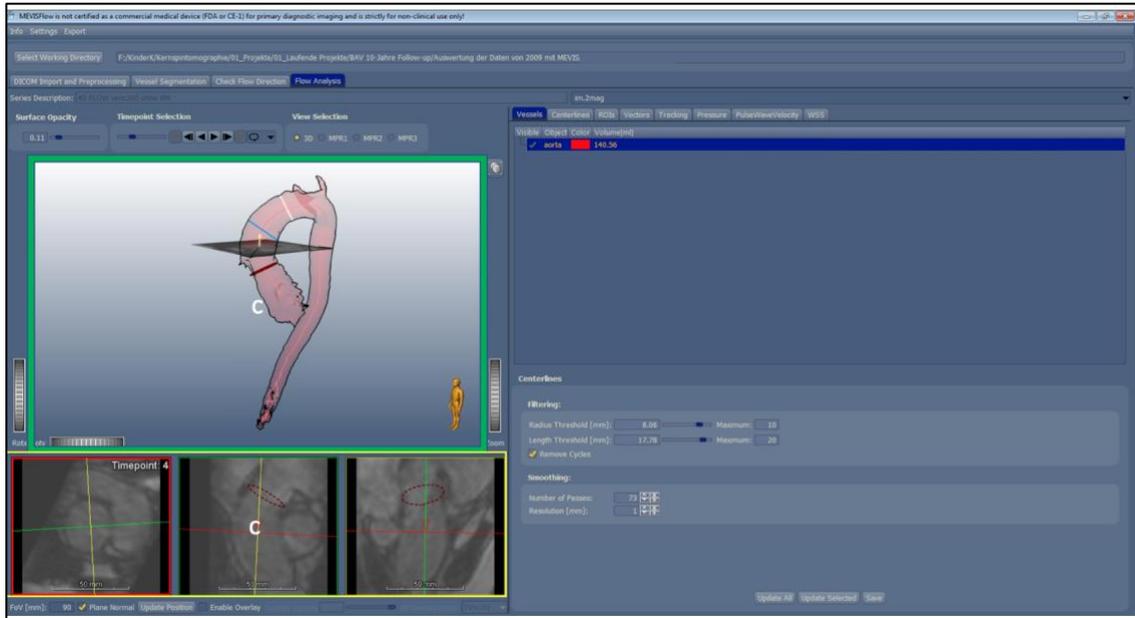


Abbildung 12: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab

Screenshot der Benutzeroberfläche; grüne Box: 3D Ansicht des Gefäßes mit automatisch generierter Centerline und Analyse-Ebene; gelbe Box: 2D Viewer der Schnittebenen (Magnituden-Daten), hier zum Zeitpunkt 4 (Peak Systole); Ausrichtung und Verschiebung der Ebenen durch Fadenkreuze.

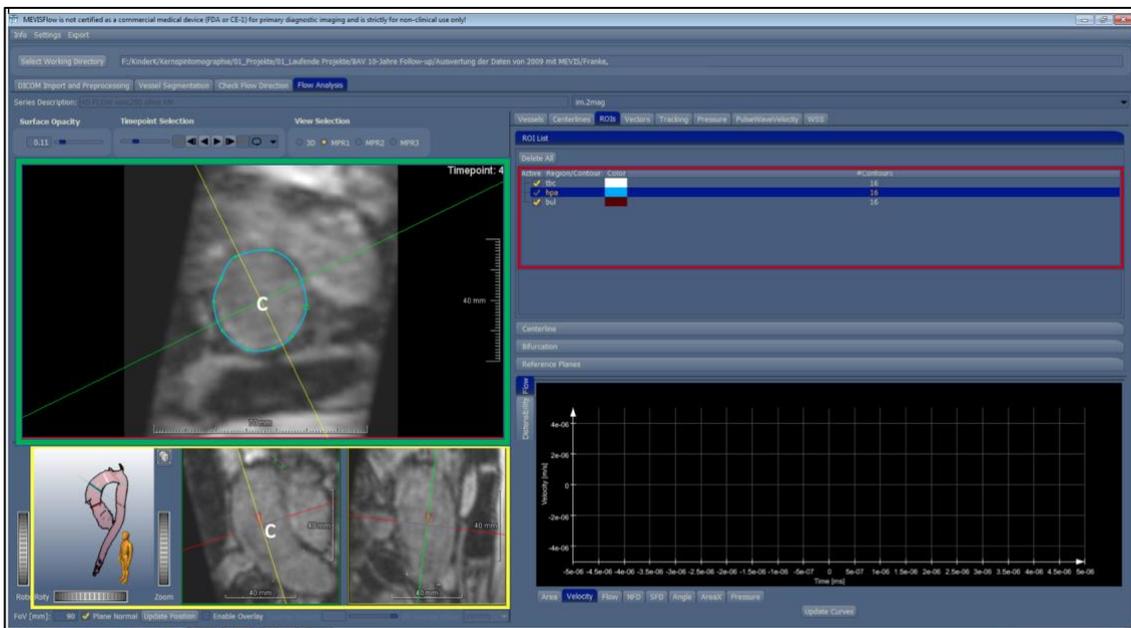


Abbildung 13: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab, Konturierung und ROI

Screenshot der Benutzeroberfläche; grüne Box: benutzerdefinierte Konturierung des Gefäßumfangs der Aorta in axialer Schnittebene zum Zeitpunkt 4; gelbe Box: Dargestellte Ausrichtung der ROI in 2D und 3D View; rote Box: Auflistung der ROIs mit Möglichkeit zur automatischen Anpassung der Kontur an die Gefäßwand über den Herzzyklus.

Durch das Tracking Tool wurden automatisiert Partikel von Probepunkten innerhalb des ganzen Gefäßes, bzw. Innerhalb einer ausgewählten ROI ausgesendet und ihre Flussrichtung in Form von Pathlines visualisiert. *Siehe Abbildung 14.*

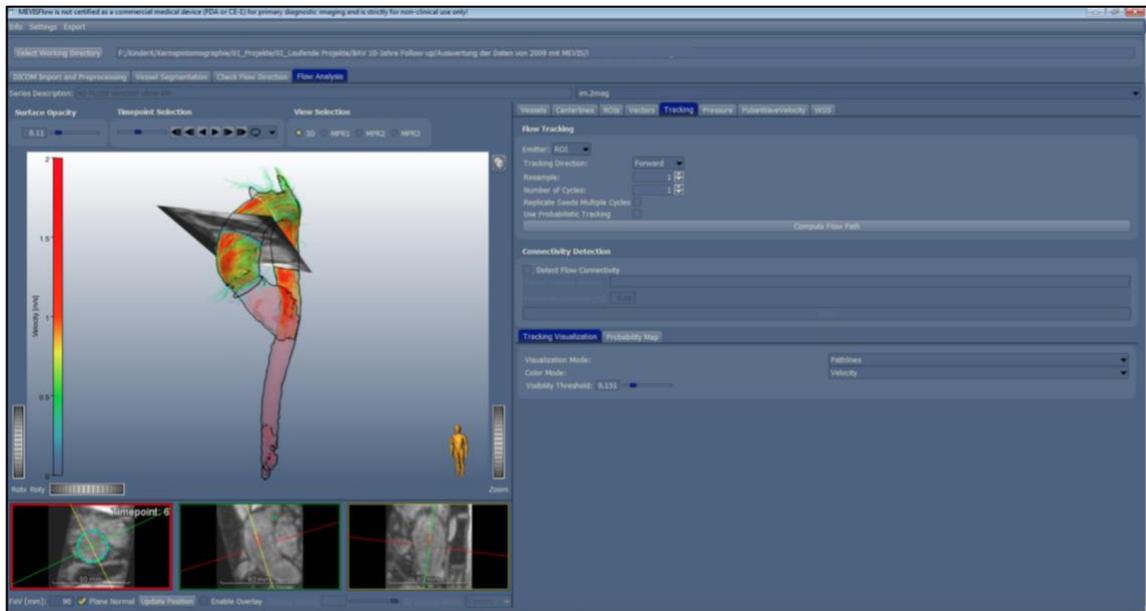


Abbildung 14: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab, Tracking Tool

Screenshot der Benutzeroberfläche; automatisierte Visualisierung der Flusspartikel in Form von Pathlines; Farbkodierte Darstellung der Geschwindigkeit, hier zum Zeitpunkt 6: helikales Flussmuster der Partikel im Bereich der Aorta ascendens der BAV Patientin.

3.1.5.5 Berechnung des WSS

Der WSS ist die Scherkraft, die das fließende Blut auf die Gefäßwand ausübt.

WSS wurde nach dem von Stadler et al. 2008 beschriebenen Ansatz geschätzt (Stadler et al., 2008). Dies bedeutet, dass der WSS Vektor $\vec{\tau}$ für jeden Pfadpunkt in jedem Timeframe unter folgender Annahme abgeleitet wurde:

$$\vec{\tau} = \eta(\dot{\epsilon} \cdot \vec{n})$$

mit η = dynamische Viskosität ($0.0045 \text{ Pa} \cdot \text{s}$), $\dot{\epsilon}$ = Schergeschwindigkeit aus der Ableitung des Vektorfelds (velocity deformation tensor) und \vec{n} = Oberflächennormale (unit surface inward normal) am ausgewerteten Path Point. $\dot{\epsilon}$ steht in direktem Zusammenhang mit den Geschwindigkeitsableitungen an der Gefäßwand und erfordert daher die Berechnung lokaler 3D-Ableitungen des Geschwindigkeitsfeldes.

Die Oberflächennormale \vec{n} wird mit Hilfe des Gaussgradienten aus der 3D Segmentierungsmaske berechnet.

Bei Berechnung des WSS einer Kontur wird die Richtung des Gradienten ausgelesen, um $\vec{\tau}$ zu berechnen.

Für weitere Informationen zur Berechnung von WSS wird auf die Originalveröffentlichung (Stadler et al., 2008) verwiesen.

WSS-Statistiken wurden für jede generierte ROI berechnet.

Der für die WSS Berechnung verwendete dynamische Viskositätswert wurde auf $0.0045 \text{ N} \cdot \text{s} / \text{m}^2$ eingestellt, um die gleichen Bedingungen wie bei der Datenauswertung 2008 sicherzustellen.

WSS Werte wurden für folgende Vektorprojektionen berechnet.

- Axial (WSS axial): Alle Vektoren werden auf den axialen Richtungsvektor projiziert, der als Normale der ROI-Ebene definiert ist.
- Circumferential (WSS circ): Alle Vektoren werden am jeweiligen ROI-Punkt auf den ROI-Tangentialvektor projiziert.
- No Projection (diese Vektorprojektion entspricht dem WSS magnitude (WSS mag), weshalb zur besseren Übersicht im Folgenden immer letzterer Terminus verwendet wird): Der Vektor liegt innerhalb der Tangentialebene.

In Bezug auf die 2008 bereits generierten Daten wurden die ROIs in 12 Segmente unterteilt, in denen die WSS Vektoren zusammengefasst wurden. Hierbei zeigt Segment 1 per Definition in Richtung der Ventralen Aortenwand (X-Achse).

Im Segmentmodus wurden räumlich aufgelöst Minimalwerte (min), Maximalwerte (max) und Mittelwerte (mean) des WSS für die jeweiligen Segmente generiert. Außerdem wurde der Mittelwert über den gesamten Gefäßumfang berechnet.

Über weitere automatisierte Algorithmen wurden die Werte zudem zeitaufgelöst ausgewertet. Hierbei wurde für jedes Segment ein gemittelter WSS Wert für jeden Zeitpunkt des gesamten Herzzyklus (WSS Single), als auch die minimalen (min), maximalen (max) Werte sowie der Mittelwert (mean) über den gesamten Herzzyklus (also alle Timeframes) hinweg berechnet.

Die Werte wurden für jeden Probanden/ jede Probandin auf allen drei vordefinierten Ebenen ausgewertet. Die quantitativen Ergebnisse wurden dann als Excel-Datei exportiert. Die Einheit des WSS wird in N/m^2 angegeben. *Siehe Abbildung 15.*

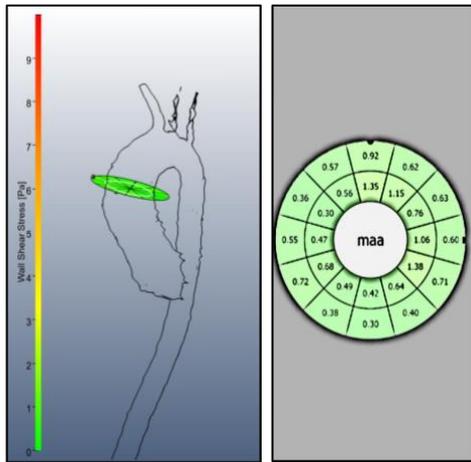


Abbildung 15: MEVISFlow®; Berechnung von WSS

Screenshot der Benutzeroberfläche; Berechnung von WSS in den jeweiligen ROIs.

3.2 Statistische Auswertung

Für statistische Fragen wurden verschiedene Tests angewendet, um die Ergebnisse in Bezug auf Signifikanz oder nicht signifikante Unterschiede zu analysieren.

Ein p-Wert von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Für die rechnerische Analyse wurde das Programm GraphPad Prism, Version 8.4.2 verwendet.

Bland-Altman Analysen wurden durchgeführt, um WSS-Differenzen zwischen den alten und neuen Datensätzen zu bewerten.

3.2.1 Basisdaten des Studienkollektivs

Mittels D'Agostino - Pearson Testung wurde eine Normalverteilung der Studienpopulation gesichert. Zur statistischen Analyse von Gewicht und Größe zwischen der BAV und TAV Population wurde ein gepaarter t-Test angewandt.

Unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden Alter, Körperoberfläche (BSA), Blutdruck und Aortendurchmesser zwischen je einem Paar mit übereinstimmendem Geschlecht und Alter analysiert, da hier keine Normalverteilung der Werte vorlag.

3.2.2 WSS Parameter

Werte von WSS axial, WSS circ und WSS mag wurden mittels Bland-Altman Analysen statistisch ausgewertet. Hierbei wurden die bereits generierten WSS Daten des BAV sowie des TAV Kollektivs mit den neu ausgewerteten Daten verglichen.

3.2.3 Interobserver - Reliabilität

Die Abhängigkeit eines klinischen Untersuchungsverfahrens von der untersuchenden Person wird durch die Interobserver-Variabilität ausgedrückt. Die Interobserver-Reliabilität als Maß für die Übereinstimmung der Ergebnisse im Rahmen der Auswertung der Daten mittels MEVISFlow® durch verschiedene Benutzer wurde mittels Bland-Altman Analysen statistisch berechnet.

3.2.4 Intraobserver – Reliabilität

Die Intraobserver-Variabilität wird bestimmt durch unterschiedliche Ergebnisse eines Untersuchungsverfahrens bei Einsatz derselben untersuchenden Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Intraobserver-Reliabilität als Maß für die Übereinstimmung der Ergebnisse im Rahmen einer mehrmaligen Auswertung der Daten mittels MEVISFlow® durch dieselbe Person wurde mittels Bland-Altman Analysen statistisch berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten der Studien – und Kontrollgruppe

Es wurde ein Studienkollektiv aus achtzehn BAV PatientInnen ohne weitere begleitende Gefäßerkrankungen mit einer TAV Kontrollgruppe, bestehend aus achtzehn nach Alter und Geschlecht gepaarten, gesunden ProbandInnen verglichen. *Siehe Tabelle 4.*

Tabelle 4: Demographische Daten der Studien- und Kontrollgruppe

Kriterien		BAV (Patientenkollektiv)				Signifikanz P - Wert	TAV (Kontrollgruppe)			
		Media n	Range	Mea n	SD		Media n	Range	Mea n	SD
Alter	Jahre	25,0	34,0	26,2	±8,4	>0,9999	25,0	34,0	26,11	±8,0
Größe	[cm]	176,5	54,0	174,7	±12,1	0,5904	174,0	58,0	173,7	±13,8
Gewicht	[kg]	67,5	64,0	68,9	±14,9	0,6888	67,5	66,0	68,1	±16,5
Körper- oberfläche	[m ²]	1,9	1,1	1,8	±0,3	0,4744	1,8	1,2	1,8	±0,3
D max, korrigiert	[cm/m ²]									
Bulbus aortae		1,8	0,8	1,8	±0,2	0,1937	1,5	0,7	1,6	±0,2
Aorta ascendens		1,9	1,1	1,9	±0,3	0,0017	1,5	0,8	1,6	±0,2
Aorta descendens		1,0	0,7	1,1	±0,2	0,4878	1,0	0,4	1,1	±0,1
P systolisch	[mmHg]	110,5	36,0	111,6	±10,2	0,0500	109,0	35,0	107,9	±8,4
P diastolisch	[mmHg]	64,5	39,0	64,9	±11,2	0,1401	60,0	35,0	61,3	±10,1

Jeweils N=18; Darstellung der Ergebnisse durch Median, Wertebereich (Range), Mittelwert (Mean) plus/minus Standardabweichung (SD) und p-Wert; P systolisch = systolischer Blutdruck; P diastolisch = diastolischer Blutdruck; D max, korrigiert = maximaler Durchmesser, normiert in Bezug auf die Körperoberfläche (Roman, Devereux, Kramer-Fox, & O'Loughlin, 1989); Statistische Auswertung: gepaarter t-Test für Größe und Gewicht; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Körperoberfläche, Aortendurchmesser und Blutdruck.

Es war kein signifikanter Unterschied in den Kategorien Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche festzustellen.

Auch die Werte für den korrigierten Durchmesser des Bulbus Aortae, der Aorta descendens und des diastolischen Blutdrucks zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientenkollektiv und Kontrollgruppe.

Trotz strenger Ein- und Ausschlusskriterien und sorgfältiger Auswahl der Patienten- und Kontrollgruppe, konnte jedoch ein signifikanter Unterschied des korrigierten Durchmessers der Aorta ascendens, sowie des systolischen Blutdrucks zwischen den beiden Gruppen nicht vermieden werden.

4.2 Reliabilität der Software MEVISFlow®

4.2.1 Interobserver Reliabilität

Es wurden jeweils die über Zeit und Gefäßdurchmesser gemittelten Werte (mean WSS) für WSS axial, WSS circ und WSS mag der 18 PatientInnen des BAV Kollektivs durch zwei unabhängige untersuchende, speziell geschulte Personen, welche im Folgenden als Observer 1 (O1) und Observer 2 (O2) bezeichnet werden, ausgewertet, was ein N von 54 Einzelwerten ergab. Hierbei wurden die Werte auf Ebene TBC sowie MPA generiert und verglichen. Wie unter 3.1.5 beschrieben, wurden alle Arbeitsschritte möglichst standardisiert durchgeführt.

Bland-Altman Analysen ergaben hierbei auf Höhe MPA eine sehr geringe durchschnittliche Differenz (Bias $0,01951 \text{ N/m}^2 \pm 0,07868$; 95% Limits of Agreement from $-0,1347$ to $0,1737 \text{ N/m}^2$) der generierten Werte zwischen den beiden auswertenden Personen Observer 1 und 2. *Siehe Abbildung 16.*

Auch auf Höhe TBC zeigte sich eine minimale durchschnittliche Differenz der Werte (Bias $-0,005014 \text{ N/m}^2 \pm 0,07713$; 95% Limits of Agreement from $-0,1562$ to $0,1462 \text{ N/m}^2$). *Siehe Abbildung 17*

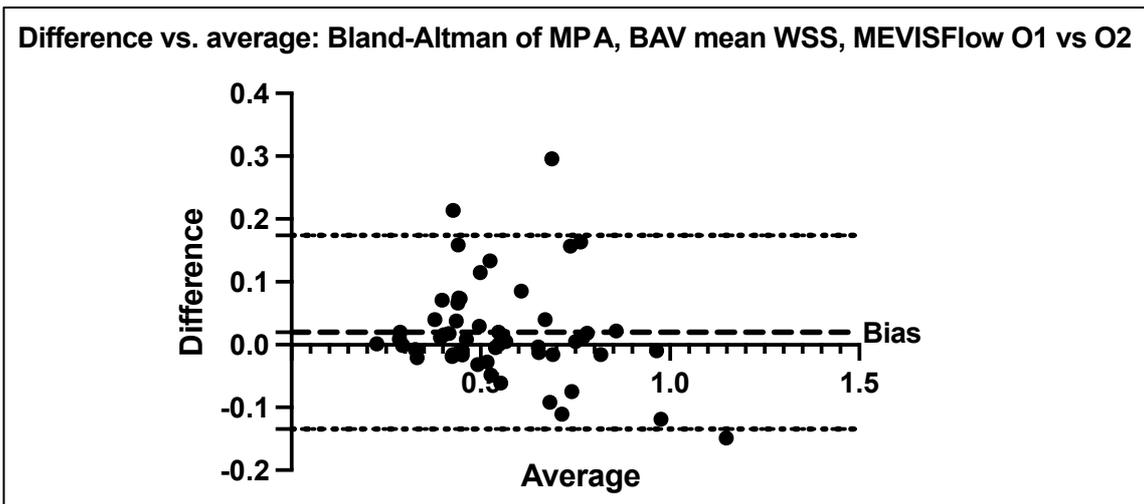


Abbildung 16: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe MPA

Bland-Altman Analyse; N= 54, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen der durch O1 und O2 gemessenen WSS Wertepaare vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares; graphische Darstellung des Bias als gestrichelte Linie sowie der 95% Limits of Agreement als gepunktete Linien.

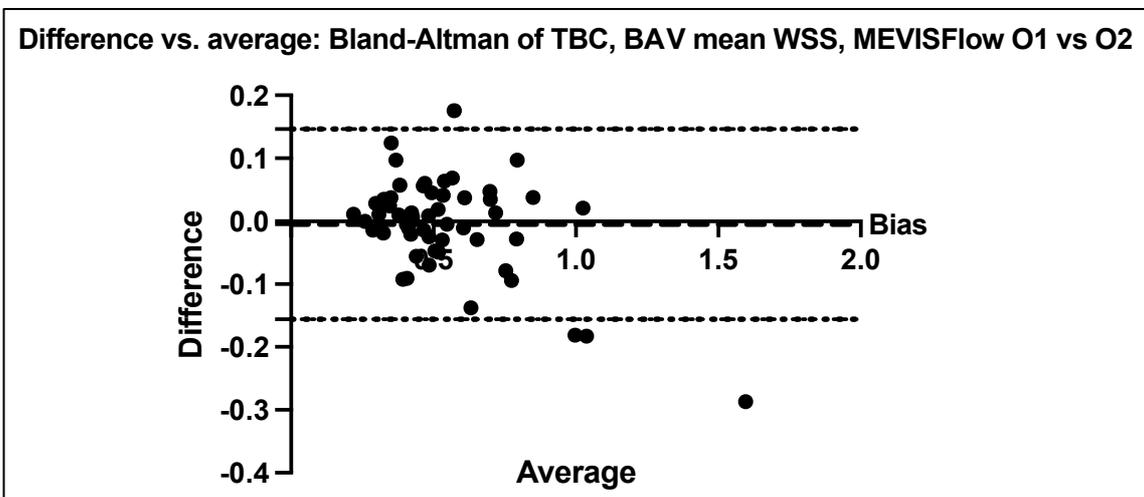


Abbildung 17: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe TBC

Bland-Altman Analyse; N= 54, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen der durch O1 und O2 gemessenen WSS Wertepaare vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares; graphische Darstellung des Bias als gestrichelte Linie sowie der 95% Limits of Agreement als gepunktete Linien.

Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte gezeigt werden, dass auf Höhe MPA die Mittelwerte der ausgewerteten WSS Daten zwischen O1 ($0,5666 \text{ N/m}^2 \pm 0,1866$) und O2 ($0,5470 \text{ N/m}^2 \pm 0,2032$) keinen signifikanten Unterschied aufweisen ($p = 0,1349$).

Auch auf Höhe TBC konnte in Bezug auf die Mittelwerte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,7715$) zwischen Observer 1 ($0,5394 \text{ N/m}^2 \pm 0,2233$) und Observer 2 ($0,5444 \text{ N/m}^2 \pm 0,2634$) nachgewiesen werden.

Eine graphische Aufarbeitung verdeutlicht die ähnlich große Differenz der durch die Benutzer ausgewerteten Wertepaare in Bezug auf die bereits vorliegenden Werte, die mittels Flow_Tool generiert wurden. *Siehe Abbildung 18.*

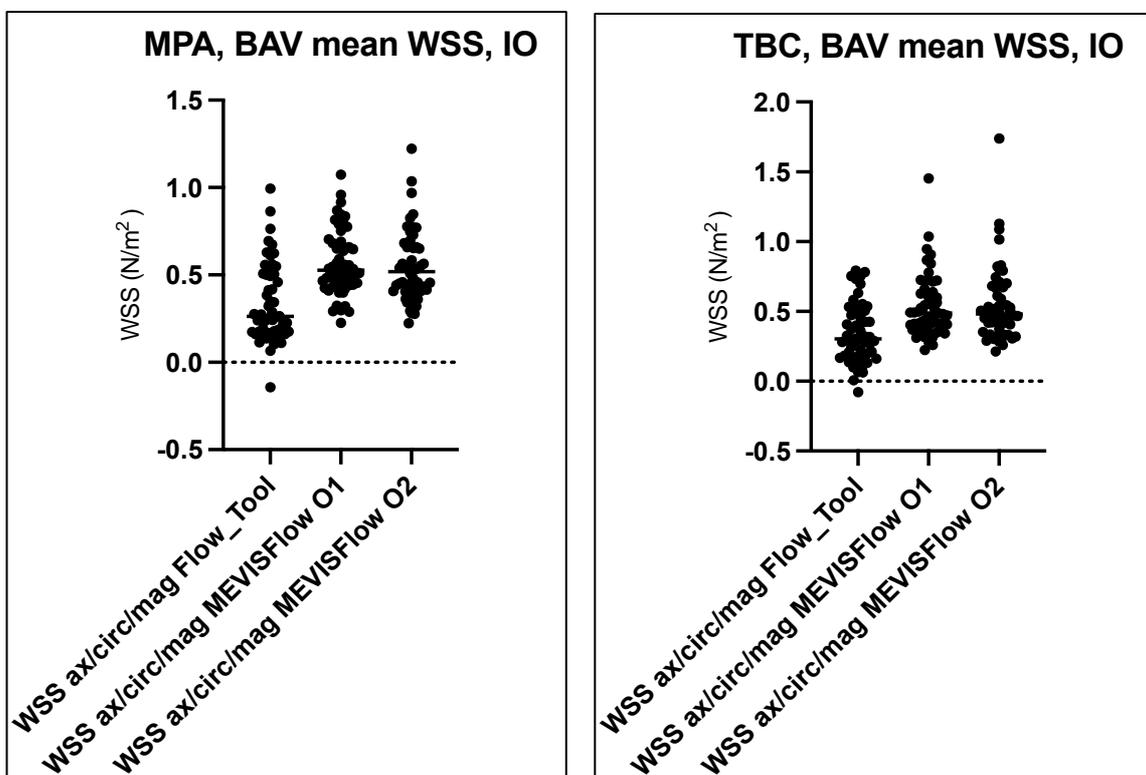


Abbildung 18: WSS Werteverteilung zwischen Flow_Tool und MEVISFlow® O1 bzw. O2

Graphische Darstellung der Werteverteilung von WSS axial, circ und mag bei Auswertung durch Flow_Tool sowie durch zwei untersuchende Personen (O1, O2) mittels MEVISFlow® .

4.2.2 Intraobserver Reliabilität

Die Intraobserver Reliabilität, also die Reproduzierbarkeit der WSS Daten bei mehrmaliger Auswertung derselben Datensätze durch eine Person wurde beispielhaft an einem Probanden/ einer Probandin des BAV Kollektivs getestet. Hierbei wurden die über Zeit gemittelten Werte für WSS axial, WSS circ und WSS mag mittels einer Bland-Altman Analyse statistisch ausgewertet. Da die Auswertung der jeweiligen WSS Werte für 12 Segmente des Gefäßes erfolgte, ergab sich ein N von 3 mal 12, also 36 Einzelwerten. Die Auswertung fand auf Höhe MPA statt. Die Differenz der Wertepaare zwischen den beiden Auswertungen war hierbei minimal (Bias $-0,06902 \text{ N/m}^2 \pm 0,2491$; 95% Limits of Agreement from $-0,5572$ to $0,4192 \text{ N/m}^2$) Dies zeigt auch Abbildung 21. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Werte im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p= 0,0668$). *Siehe Abbildung 19.*

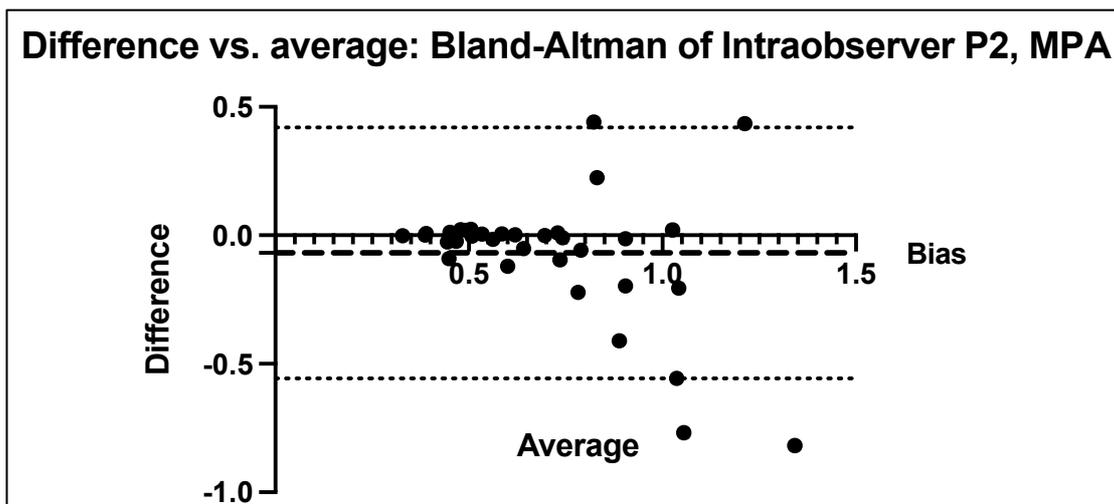


Abbildung 19: Intraobserver-Reliabilität zwischen zwei Auswertungen für Patient(in) 2 auf Höhe MPA

Abbildung 19: Bland-Altman Analyse; $N=36$, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen der durch zweimalige Auswertung generierten WSS Wertepaare vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaars; graphische Darstellung des Bias als gestrichelte Linie sowie der 95% Limits of Agreement als gepunktete Linien.

4.2.3. Bildqualität der 4D MRT – Datensätze

Für die Gefäßsequenzierung wurden im Rahmen der Arbeit ausschließlich PC-MRA Datensätze verwendet. Hierbei zeigten sich dennoch große Unterschiede in der Qualität und der Auflösung der Daten zwischen den einzelnen PatientInnen. Tabelle 5 spiegelt die Beurteilung der Bildqualität durch zwei geschulte, auswertende Personen wider. *Siehe Tabelle 5.*

Tabelle 5: Beurteilung der Bildqualität der PC-MRA Daten

Bildqualität, BAV PatientIn	gut	befriedigend	ausreichend	mangelhaft
1		x		
2	x			
3	x			
4		x		
5	x			
6	x			
7		x		
8	x			
9	x			
10		x		
11	x			
12			x	
13			x	
14				x
15				x
16		x		
17		x		
18	x			

Grading anhand der allgemeinen Konturschärfe sowie der Abgrenzbarkeit der Gefäße zum umliegenden Gewebe unter Einbezug aller drei Schnittebenen (sagittal, koronar, axial). Fokus vor allem auf der Kontur in axialer Schnittebene zum Setzen der ROI.

4.3 Wertevergleich WSS zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®

4.3.1 Wertevergleich gesamt

Um einen Überblick über die Werteverteilung der WSS Werte in den zu vergleichenden Programmen zu erhalten, wurden die generierten Mittelwerte von WSS axial, circ und mag von allen StudienteilnehmerInnen, sowohl des BAV als auch des TAV Kollektivs, für die Ebenen MPA und TBC zusammengefasst, was ein N von 162 Wertepaaren ergibt. Diese absoluten Zahlenwerte wurden vorerst unabhängig von ihrer klinischen Bedeutung als Wertepaare zwischen den beiden Software-Programmen verglichen.

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ließ sich hierbei nachweisen, dass die WSS Wertepaare einen signifikanten Unterschied aufweisen ($p < 0,0001$). Zudem konnte mittels Spearman Korrelation eine positive Korrelation der Wertepaare ($r_s = 0,6305$, $p < 0,0001$) aufgezeigt werden. *Siehe Abbildung 20.*

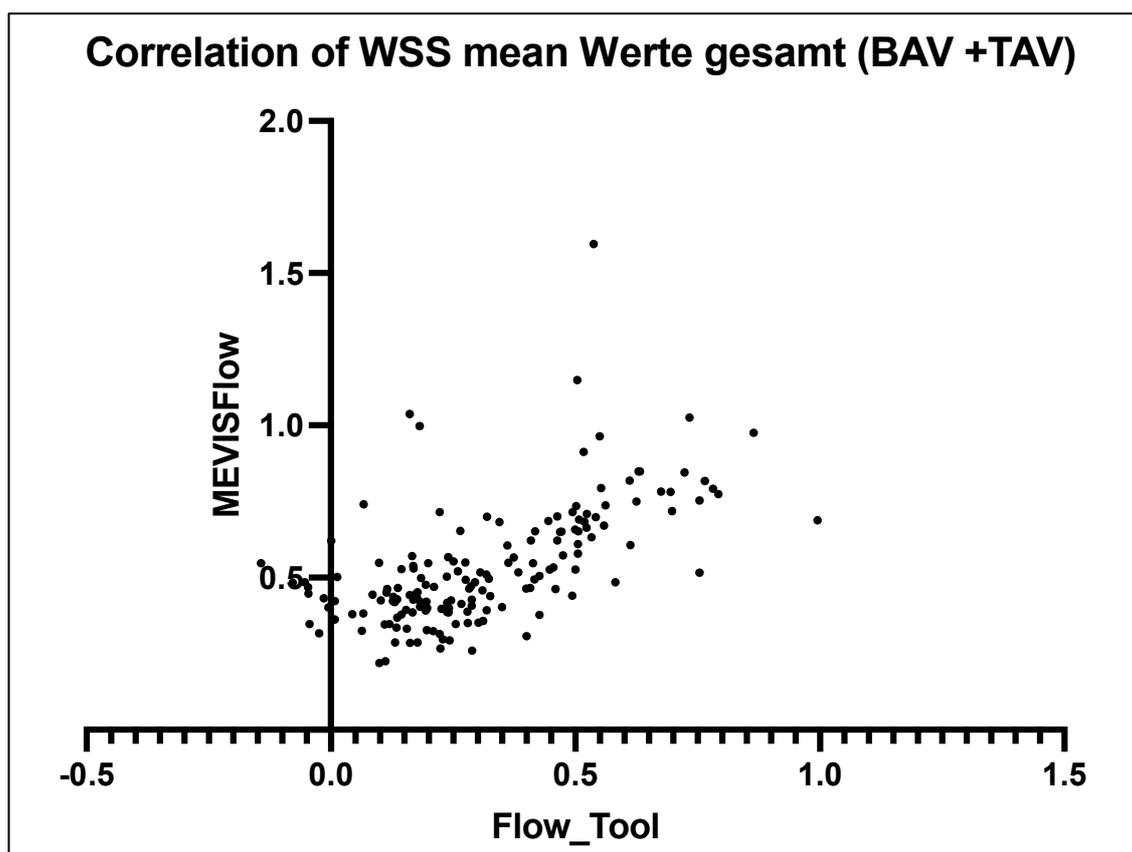


Abbildung 20: Korrelation der gemittelten Wertepaare für WSS axial, circ, mag zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.

WSS Wertepaare des BAV und TAV Kollektivs für die Ebenen MPA und TBC, N=162, Einheit: N/m^2

Eine Bland-Altman Analyse der Wertepaare ergab eine klinisch relevante durchschnittliche Differenz der Werte zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®, (Bias - 0,222 N/m² ± 0,1834; 95% Limits of Agreement from -0,5815 to 0,1375 N/m²). *Siehe Abbildung 21.*

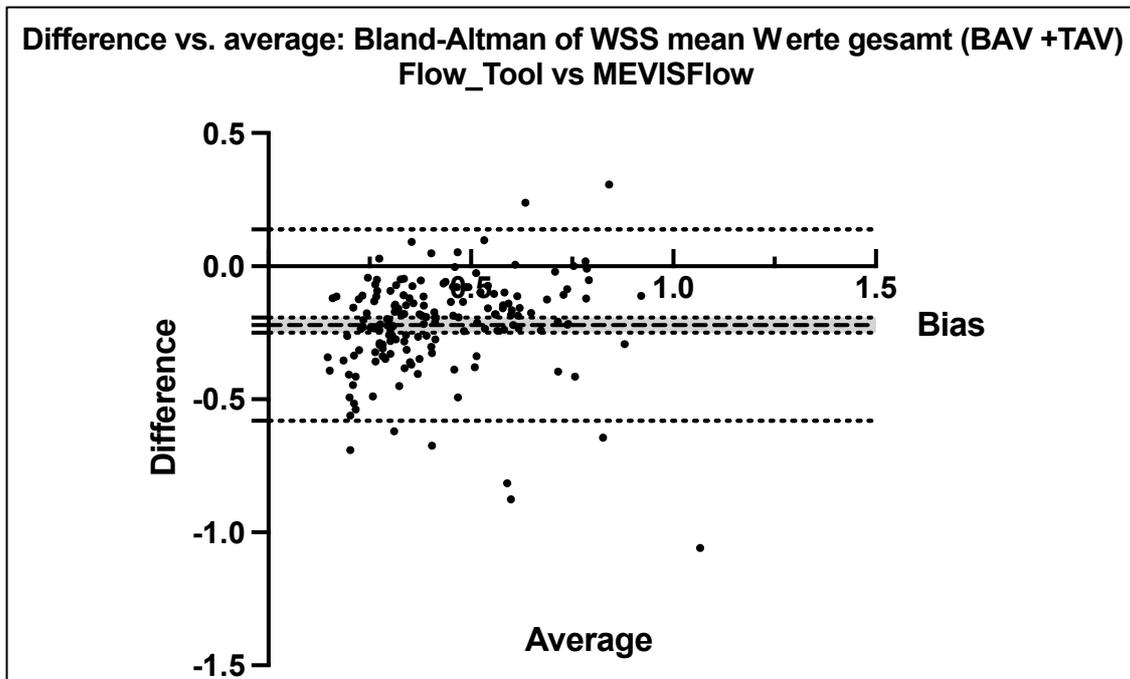


Abbildung 21: Gesamtauswertung der WSS Werte zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®

Bland-Altman Analyse; Wertepaare für WSS axial, circ, mag des BAV und TAV Kollektivs; Ebenen MPA und TBC; Vergleich zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®, N=162, Einheit: N/m², graphische Darstellung des Bias als gestrichelte Linie sowie der 95% Limits of Agreement als gepunktete Linien.

4.3.2 Wertevergleich in einzelnen Subkategorien

Neben dem Vergleich der absoluten WSS Werte im Gesamtbild wurden sowohl das BAV Studienkollektiv als auch die TAV Kontrollgruppe in den Subkategorien WSS axial, WSS circ und WSS mag zum Vergleich zwischen den beiden Software-Programmen herangezogen. Es fand sich für beide Kollektive ein signifikanter Unterschied der Werte im Rahmen eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Bland-Altman Analysen ergaben folgende Ergebnisse, welche zur besseren Übersicht tabellarisch dargestellt sind. *Siehe Tabelle 6 und 7.*

Tabelle 6: Vergleich der WSS Wertepaare des BAV Kollektivs zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®

BAV (n=18)	WSS axial	WSS circ	WSS mag
MPA	Bias: -0,259 N/m² ± 0,1309 95% Limits of Agreement: From -0,5155 To -0,0025 N/m ² p = <0,0001	Bias -0,245 N/m² ± 0,172 95% Limits of Agreement: From -0,5822 To 0,0921N/m ² p = <0,0001	Bias -0,1397 ± 0,1894 95% Limits of Agreement: From -0,511 To 0,2316 N/m ² p = 0,0019
TBC	Bias: -0,182 N/m² ± 0,0946 95% Limits of Agreement: From -0,3674 To 0,0035 N/m ² p = 0,0002	Bias: -0,2906 N/m² ± 0,1952 95% Limits of Agreement: From -0,6731 To 0,0919 N/m ² p = <0,0001	Bias: -0,1284 N/m² ± 0,2661 95% Limits of Agreement: From -0,6499 To 0,3913 N/m ² p = 0,0159

Vergleich der Subkategorien WSS axial, WSS circ und WSS mag auf Höhe MPA und TBC; N=18, statistische Auswertung der Wertepaare durch Bland-Altman Analysen, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Auswertung der Unterschiede.

Tabelle 7: Vergleich der WSS Wertepaare des TAV Kollektivs zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®

TAV (n=18)	WSS axial	WSS circ	WSS mag
MPA	Bias: -0,182 N/m² ± 0,0946 95% Limits of Agreement: From -0,53674 To 0,0035 N/m ² p = <0,0001	Bias -0,4042 N/m² ± 0,1001 95% Limits of Agreement: From -0,6032 To 0,206 N/m ² p = <0,0001	Bias -0,1823 N/m² ± 0,077 95% Limits of Agreement: From -0,3333 To -0,0314 N/m ² p = <0,0001

MEVISFlow®

Vergleich der Subkategorien WSS axial, WSS circ und WSS mag auf Höhe MPA; N=18, statistische Auswertung der Wertepaare durch Bland-Altman Analysen, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Auswertung der Unterschiede.

Es lassen sich somit also je nach Ebene und WSS Subkategorie unterschiedliche Werte für die durchschnittliche Differenz der Wertepaare zwischen den beiden Programmen aufzeigen.

Hierbei findet sich das größte Bias für das BAV Kollektiv auf Höhe MPA für den WSS axial ($-0,4042 \text{ N/m}^2 \pm 0,1001$), während das kleinste Bias auf Höhe TBC für den WSS mag ($-0,1284 \text{ N/m}^2 \pm 0,2661$) berechnet wurde.

Für das TAV Kollektiv wurden die Werte nur auf Höhe MPA statistisch ausgewertet. Hierbei zeigt sich das größte Bias für den WSS circ ($0,4042 \text{ N/m}^2 \pm 0,1001$), den kleinsten Wert zeigt der WSS mag ($0,1823 \text{ N/m}^2 \pm 0,077$).

Einen Gesamtüberblick über die einzelnen WSS Subkategorien im Vergleich zwischen den beiden Programmen bietet Tabelle 6, welche jeweils den Median aus den 18 Werten der PatientInnen bzw. freiwilligen ProbandInnen sowie die dazugehörige Range der Werte angibt. Zudem werden die jeweiligen Medianwerte in Verhältnis zueinander aufgezeigt. *Siehe Tabelle 8.*

Tabelle 8: Vergleich der WSS Subkategorien WSS axial, WSS circ, WSS mag zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®

			Flow_Tool		MEVISFlow®		Median MEVISFlow®/ Flow_Tool
			Median (N/m ²)	Range (N/m ²)	Median (N/m ²)	Range (N/m ²)	
BAV Kollektiv	MPA	WSS axial	0,1762	0,0666 - 0,2881	0,4442	0,2871 - 0,7408	252%
		WSS circ	0,2240	-0,1433 - 0,5002	0,7147	0,2252 - 0,7147	319%
		WSS mag	0,5595	0,3499 - 0,9949	0,7139	0,4031 - 1,1480	128%
	TBC	WSS axial	0,2812	0,1313 - 0,4075	0,4091	0,2597 - 0,9972	145%
		WSS circ	0,1685	-0,0780 - 0,4545	0,4458	0,2191 - 1,0370	265%
		WSS mag	0,5471	0,3741 - 0,7926	0,6753	0,3780 - 1,5960	123%
TAV Kollektiv	MPA	WSS axial	0,2372	0,1148 - 0,3176	0,3998	0,2269 - 0,5278	169%
		WSS circ	0,0105	-0,0535 - 0,1661	0,4343	0,3174 - 0,6210	416%
		WSS mag	0,4827	0,3632 - 0,7234	0,6608	0,4639 - 0,9131	137%

N=18 für jede Subkategorie, Unterteilung in BAV und TAV, Vergleich von Median und Range der WSS Werte, Verhältnis der jeweiligen Medianwerte.

4.3.3 Vergleich BAV nach Segmenten

Um ein besseres Verständnis über die räumliche Aufteilung der verschiedenen Anteile des WSS zu erhalten, wurde die Aorta in Bezug auf ihre orthogonale Schnittfläche in 12 Segmente entlang des Gefäßumfangs unterteilt. Zur genaueren Erläuterung siehe hierzu auch Abbildung 5 und Kapitel 3.1.5.5.

Für jedes der 12 Segmente wurde daraufhin ein gemittelter WSS Wert generiert, welcher sich aus den Werten aller 18 BAV PatientInnen ergab. Diese Werte wiederum wurden als über die Zeit gemittelte, räumlich aufgelöste WSS Werte für die drei Subkategorien WSS axial, circ und mag gemessen.

Auch im Rahmen dieser Auswertung zeigten sich zwischen Flow_Tool und MEVISFlow® auf den beiden gemessenen Ebenen signifikant unterschiedliche WSS Werte für die einzelnen Komponenten.

So ergab sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf Höhe MPA für den WSS axial ein signifikant höherer, aus den 12 Werten für die einzelnen Segmente zusammengefasster Mittelwert bei der Auswertung durch MEVISFlow® ($0,4562 \text{ N/m}^2 \pm 0,0454$) als durch Flow_Tool ($0,1889 \text{ N/m}^2 \pm 0,0673$) ($p = 0,0005$).

Auch für den WSS circ bzw. WSS mag waren die Werte mit einem Mittelwert von ($0,4834 \text{ N/m}^2 \pm 0,0464$) bzw. ($0,7301 \text{ N/m}^2 \pm 0,0631$) in MEVISFlow® signifikant höher als in Flow_Tool. ($0,2329 \text{ N/m}^2 \pm 0,0284$) bzw. ($0,4460 \text{ N/m}^2 \pm 0,0598$); ($p = 0,0005$).

Diese Beobachtung spiegelte sich auch auf Höhe TBC wider, wo signifikant höhere Werte für die Kategorie WSS axial durch MEVISFlow® ($0,4385 \text{ N/m}^2 \pm 0,0659$) als durch Flow_Tool ($0,2673 \text{ N/m}^2 \pm 0,0716$) ($p = 0,0015$), sowie für die Kategorie WSS circ ($0,4768 \text{ N/m}^2 \pm 0,0657$) vs. ($0,1847 \text{ N/m}^2 \pm 0,0296$) ($p = 0,0005$) und die Kategorie WSS mag ($0,7226 \text{ N/m}^2 \pm 0,0897$) vs. ($0,4629 \text{ N/m}^2 \pm 0,0552$) ($p = 0,001$) generiert wurden.

Die Abbildungen 22-27 geben das Bias zwischen den verschiedenen WSS Subkategorien auf den beiden Ebenen wieder. Die statistische Auswertung fand mittels Bland-Altman Analysen statt.

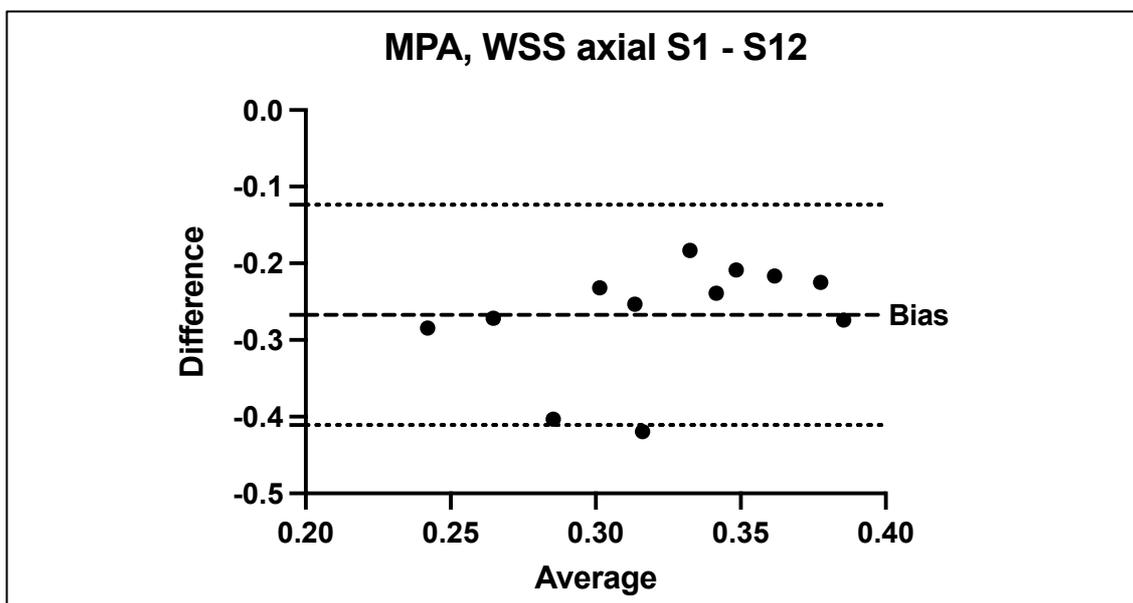


Abbildung 22: Vergleich WSS axial nach Segmenten auf Höhe MPA

Bland-Altman Analyse; WSS axial, S 1-12, Höhe MPA; N= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,2674 \text{ N/m}^2 \pm 0,07327$; 95% Limits of Agreement from $-0,411$ to $-0,1238$.**

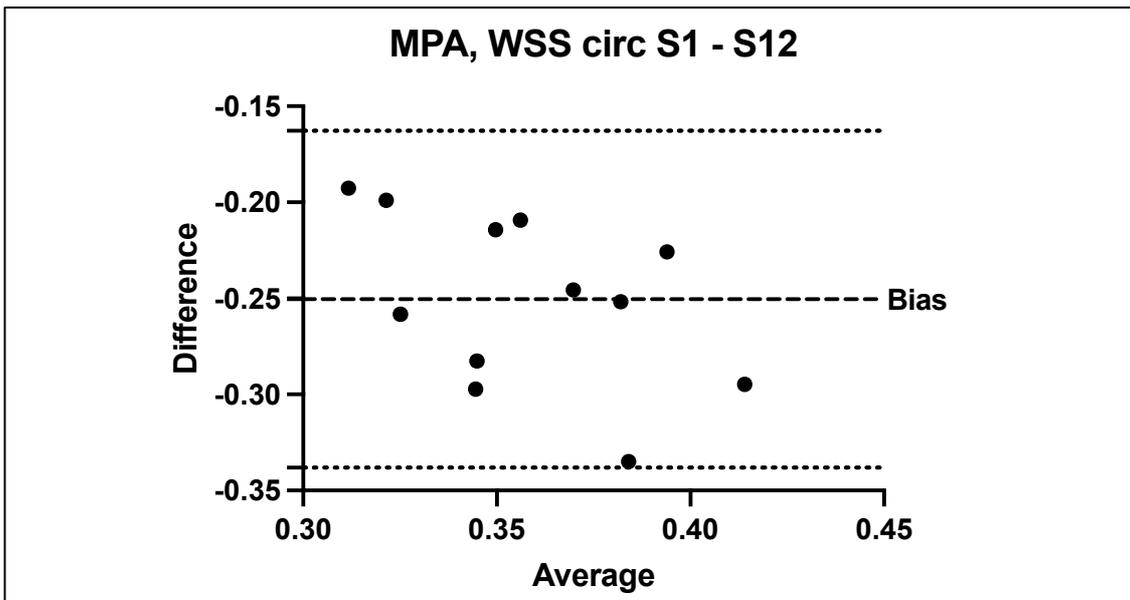


Abbildung 23: Vergleich WSS circ nach Segmenten auf Höhe MPA

Bland-Altman Analyse; WSS circ, S 1-12, Höhe MPA, N= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,2505 N/m^2 \pm 0,04475$; 95% Limits of Agreement from $-0,3382$ to $-0,1638$.**

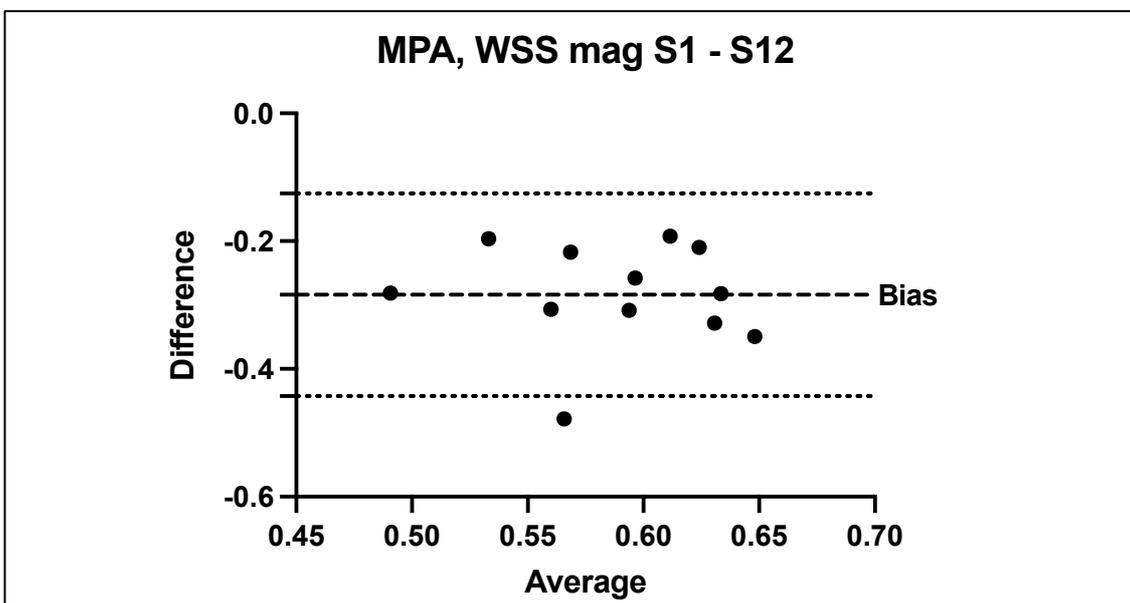


Abbildung 24: Vergleich WSS mag nach Segmenten auf Höhe MPA

Bland-Altman Analyse; WSS mag, S 1-12, Höhe MPA; N= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,284 N/m^2 \pm 0,08088$; 95% Limits of Agreement from $-0,4425$ to $-0,1255$.**

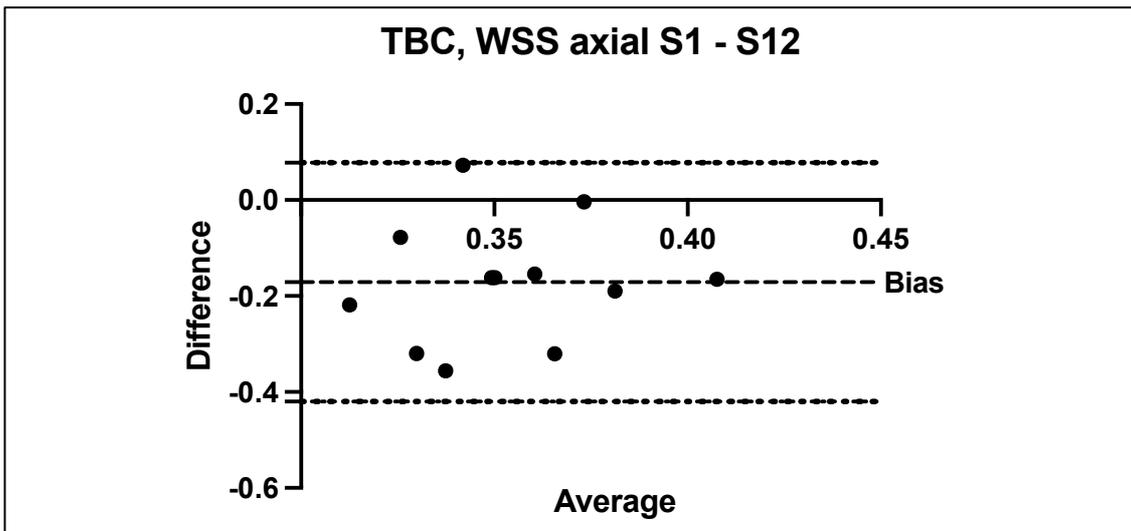


Abbildung 25: Vergleich WSS axial nach Segmenten auf Höhe TBC

Bland-Altman Analyse; WSS axial, S 1-12, Höhe TBC; N= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,1712 N/m^2 \pm 0,127$; 95% Limits of Agreement from $-0,4202$ to $-0,0777$.**

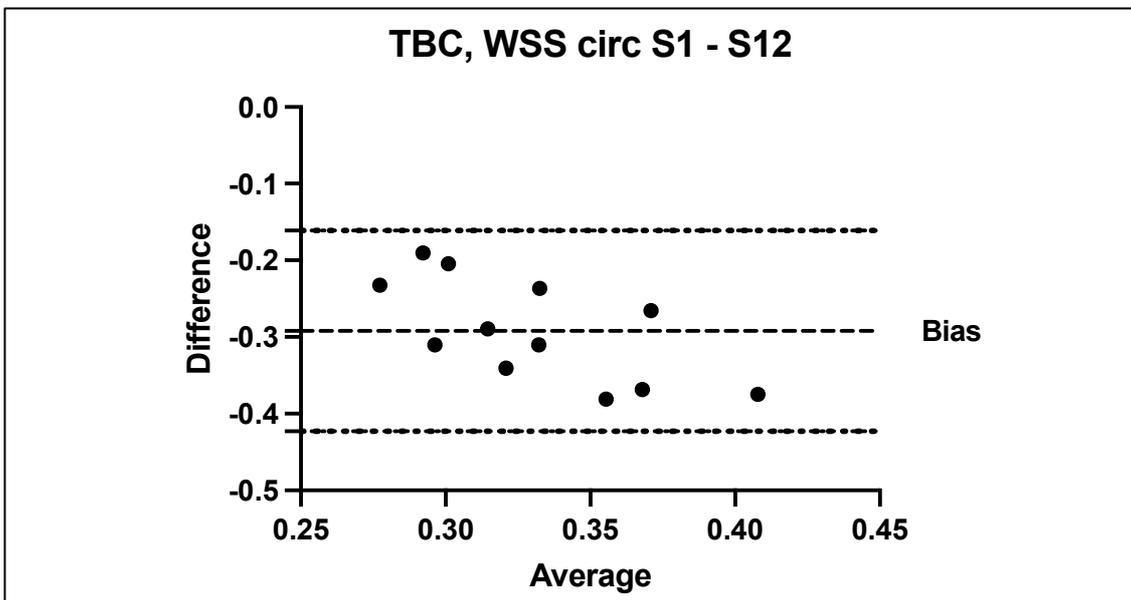


Abbildung 26: Vergleich WSS circ nach Segmenten auf Höhe TBC

Bland-Altman Analyse; WSS circ, S 1-12, Höhe TBC; N= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,292 N/m^2 \pm 0,06675$; 95% Limits of Agreement from $-0,4229$ to $-0,1612$.**

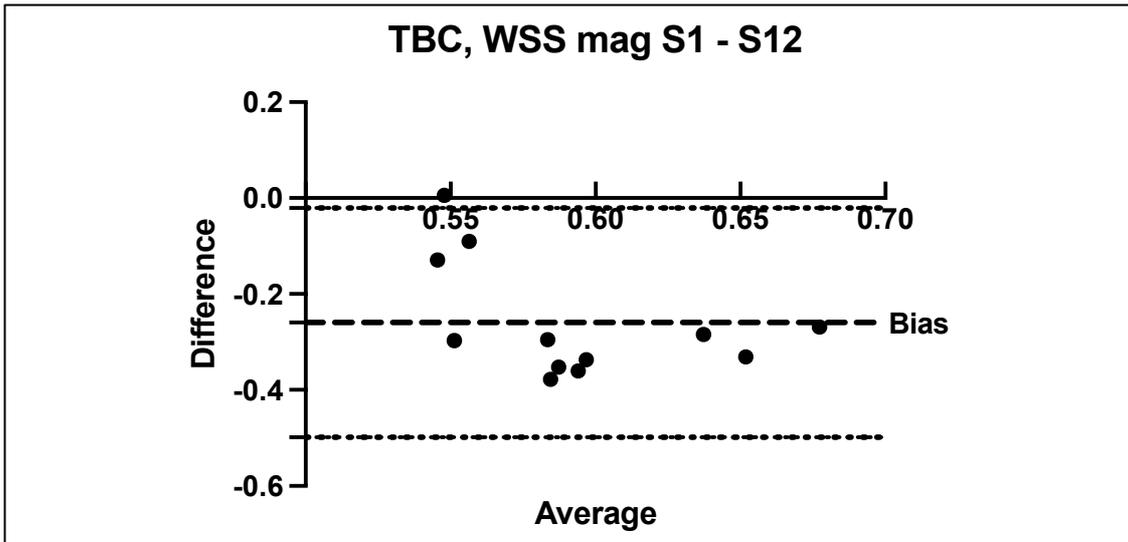


Abbildung 27: Vergleich WSS mag nach Segmenten auf Höhe TBC

Bland-Altman Analyse; WSS mag, S 1-12, Höhe TBC, n= 12, Einheit: N/m^2 ; Darstellung der Differenzen zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® ausgewerteten WSS Werten vs. der Durchschnitt des jeweiligen Wertepaares. **Bias = $-0,2597 N/m^2 \pm 0,1219$; 95% Limits of Agreement from $-0,4986$ to $-0,0208$.**

5 Diskussion

5.1 Vergleich der WSS Werte bei Auswertung der Daten durch zwei Softwareprogramme

5.1.1 Reproduzierbarkeit im Sinne einer Interobserver-Reliabilität

Eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit war, wie gut die erhobenen WSS Werte reproduzierbar sind. Das Preprocessing der 4D MRT Datensätze erfordert neben einigen standardisierten Prozessen auch mehrere manuelle Schritte. Bei Ausführung dieser Schritte durch unterschiedliche BenutzerInnen oder auch bei wiederholter Ausführung der Arbeitsschritte durch denselben/dieselbe Benutzer/in könnte eine signifikante Variabilität der erhobenen Werte erwartet werden. Wie unter 4.2.1. aufgezeigt, ergab die statistische Auswertung der Interobserver-Reliabilität eine sehr geringe durchschnittliche Differenz zwischen den durch zwei unabhängige Personen erhobenen Werten. Einzelne hohe Abweichung von diesem geringen Bias müssen als Ausreißer interpretiert werden. Hierbei könnte eine schlechtere Bildqualität der zugrundeliegenden Datensätze angenommen werden, was im Folgenden jedoch noch genauer diskutiert wird.

Auch in anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Werte sowie eine gute Interobserver-Reliabilität gezeigt werden (van Ooij et al., 2016).

Bland-Altman Analysen der Intraobserver-Reliabilität zeigten eine sehr gute Reproduzierbarkeit mit einem minimalen Bias der Werte bei mehrmaliger Auswertung mittels MEVISFlow® durch dieselbe Person.

Diese Ergebnisse sprechen in Summe dafür, dass die WSS Daten eine Robustheit gegenüber manuellen Arbeitsschritten im Rahmen des Preprocessing mittels MEVISFlow® aufweisen, solange diese Schritte durch geschulte Personen durchgeführt werden.

Für die Auswertung mittels Flow_Tool liegen dagegen keine Analysen der Interobserver-Reliabilität oder Intraobserver-Reliabilität vor. Dies stellt einen limitierenden Faktor im Vergleich der Daten mittels der beiden Programme dar.

5.2 Vergleich zwischen BAV und TAV Kollektiv in Bezug auf die Ergebnisse der Vorläuferstudie von 2008

5.2.1 Vergleich zwischen BAV und TAV

In der genannten prospektiven Studie von 2008, auf welche die vorliegende Arbeit aufbaut, wurden folgende Ergebnisse präsentiert:

Der WSS axial im Bereich der Aorta ascendens (entspricht Höhe MPA) war bei BAV PatientInnen im Vergleich zu TAV PatientInnen signifikant niedriger ($p = 0,0074$), während der WSS circ bei BAV PatientInnen signifikant höher war als beim TAV Kollektiv ($p = 0,014$).

Auch der WSS mag als Vektorsumme von WSS axial und WSS circ zeigte sich bei der damaligen Auswertung der Datensätze bei der BAV Population im Bereich der mittleren Aorta ascendens signifikant höher ($p = 0,0279$).

Während also der WSS axial in der TAV-Gruppe die Hauptrolle im Verhältnis der einzelnen Komponenten des WSS zu spielen schien ($0,23$ vs. $0,038$ N/m², WSS axial vs. WSS circ), zeigte sich dieses Verhältnis bei BAV nahezu ausgeglichen ($0,178$ vs. WSS $0,229$ N/m², WSS axial vs. WSS circ).

In Summe führte der, bei BAV PatientInnen erhobene, immens höhere WSS circ zu einem signifikant höheren WSS mag in diesem Bereich der Aorta. Dies wurde im klinischen Kontext in Verbindung gebracht mit derjenigen anatomischen Region der Aorta, welche sich bei BAV PatientInnen am häufigsten erweitert präsentierte (Bauer, Gleich, Siniawski, & Hetzer, 2006; Schneider, 2014).

In Vergleich dazu ergaben sich in der vorliegenden Studie nach Auswertung derselben 4D MRT Datensätze mittels MEVISFlow® folgende Ergebnisse:

Der WSS axial auf Höhe MPA war bei den BAV PatientInnen nicht signifikant niedriger als beim TAV Kollektiv ($p = 0,1297$). Ebenso fanden sich für den WSS circ ($p = 0,2288$) und den WSS mag ($p = 0,1415$) keine signifikant höheren Werte in der BAV Population. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte hierbei mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test.

Auch das relative Verhältnis der einzelnen WSS Komponenten in den beiden Studienkollektiven konnte im Rahmen der aktuellen Studie nicht reproduziert werden. So ergaben die Auswertungen für beide Kollektive einen höheren Wert für den WSS circ als für den WSS axial (0,4801 vs. 0,4478 N/m², WSS circ vs. WSS axial für BAV); (0,4424 vs. 0,4117 N/m², WSS circ vs. WSS axial für TAV). *Siehe Abbildungen 28 und 29.*

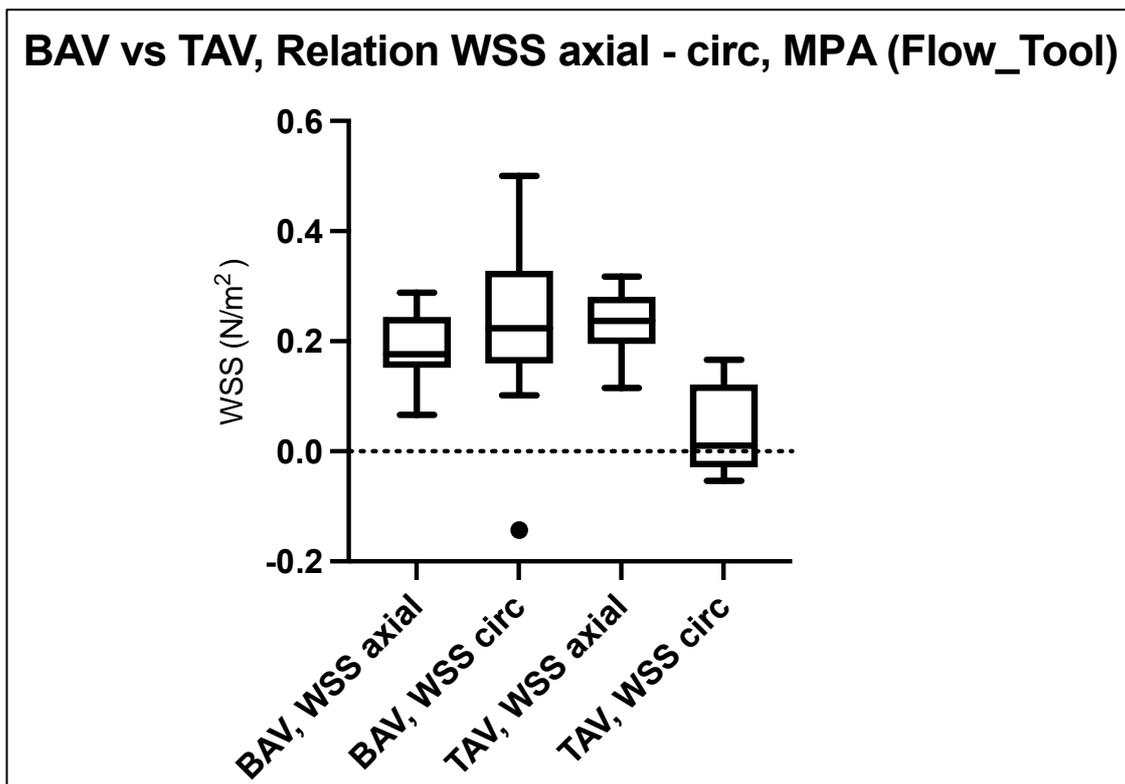


Abbildung 28: Relation des WSS axial und WSS circ für BAV und TAV bei der Auswertung durch Flow_Tool

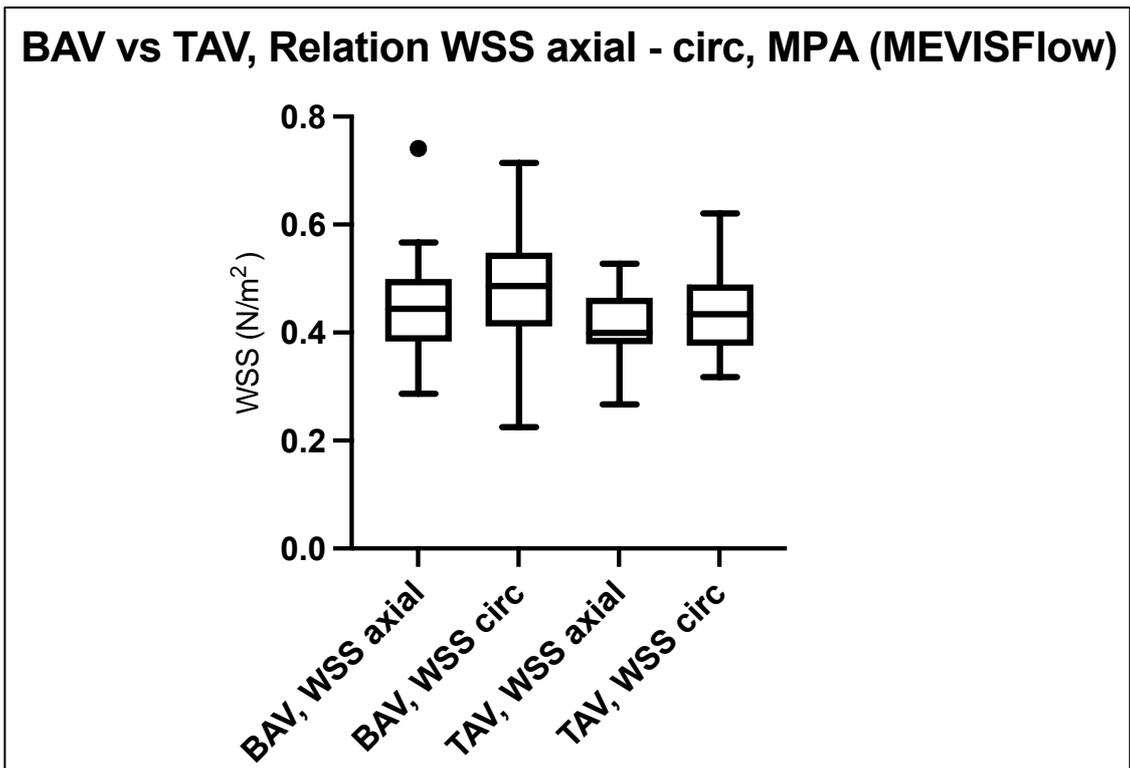


Abbildung 29: Relation des WSS axial und WSS circ für BAV und TAV bei der Auswertung durch MEVISFlow®

Übereinstimmend wurde jedoch mit beiden Programmen ein höherer WSS mag für das BAV Kollektiv im Vergleich zu den TAV PatientInnen geschätzt, auch wenn dieser Unterschied nach der aktuellen Auswertung nicht als signifikant zu werten ist (0,7323 vs. 0,67267 N/m², WSS mag BAV vs. TAV). Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang graphisch in *Abbildung 30*.

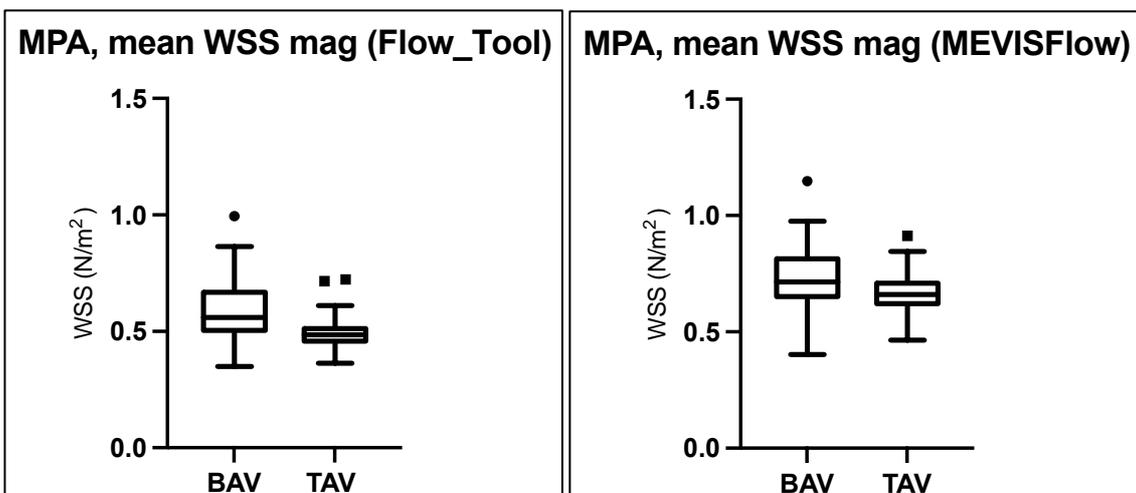


Abbildung 30: Relation des WSS mag zwischen BAV und TAV bei Auswertung durch Flow_Tool bzw. MEVISFlow®

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass bei der Auswertung der Daten durch MEVISFlow® grundsätzlich höhere Werte generiert werden.

Das Verhältnis zwischen den einzelnen WSS Komponenten in den beiden Studienkollektiven konnte jedoch im Rahmen der aktuellen Auswertung nicht reproduziert werden. Allein die Komponente WSS mag zeigt eine vergleichbare Relation auf.

Die aktuellen Ergebnisse zeigen nicht das Signifikanzniveau auf, welches die vorherige Studie bei Auswertung der Datensätze erreichte. Nachdem das damalige Signifikanzniveau niedrig war, können also bereits geringe Unterschiede in der Auswertung der Daten zu einem statistisch nicht mehr Signifikanten Ergebnis führen.

Zum aktuellen Zeitpunkt besteht kein Goldstandard bzw. keine Referenzmethode für die Berechnung von WSS Werten. So müssen die abweichenden Ergebnisse also als Erhebungen durch zwei gleichwertige Methoden, welche auf derselben Formel basieren, nebeneinandergestellt und interpretiert werden.

Auch im klinischen Kontext sind diese Ergebnisse von großer Relevanz. Die Beobachtung, dass der WSS mag bei BAV PatientInnen höher ausfällt als bei einem vergleichbaren TAV Kollektiv, deckt sich mit den Beobachtungen einiger weiterer Studien (Barker et al., 2012; Farag et al., 2019; Meierhofer et al., 2013; Rahman et al., 2019).

Andere Studien, wie durchgeführt durch Palomares et al 2018, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass der WSS mag nicht als aussagekräftiger Parameter einzuschätzen sei, da sich die Werte zwischen BAV und TAV Kollektiv nicht signifikant unterschieden. Dafür konnte hier gezeigt werden, dass der WSS circ bei einem vermehrt helikalen Flussmuster der BAV PatientInnen signifikant erhöht war (Minderhoud et al., 2022; Rodríguez-Palomares et al., 2018).

Diese asymmetrischen Verteilungsmuster wurden in Zusammenhang gesetzt mit strukturellen Veränderungen der Gefäßwand und darüber auch mit einer Dilatation der Aorta.

5.2.2 Vergleich der WSS Werte nach Verteilungsmuster entlang der Gefäßwand

Neben den bisherigen dargestellten WSS Werten, welche in der Ebene über die gesamte Gefäßwand gemittelt wurden, fand im Rahmen der vorliegenden Studie auch eine Unterteilung der Gefäßebenen in 12 Segmente statt. Diese 12 Segmente wurden größer in die 4 Segmente Innere Krümmung (IC), äußere Krümmung (OC), Links (L) und Rechts (R) zusammengefasst und anhand des in Abbildung 5 dargestellten Koordinatensystems ausgerichtet. *Siehe Abbildung 31.*

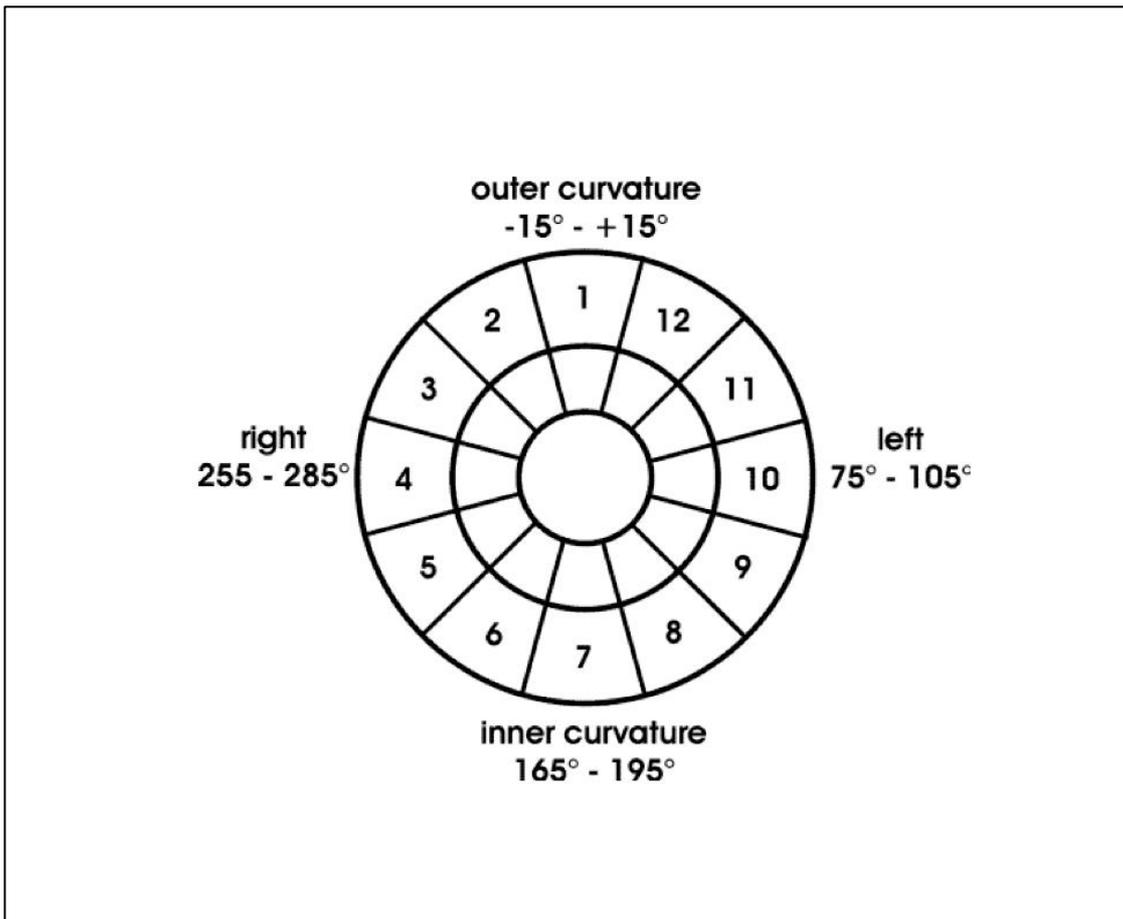


Abbildung 31: Einteilung der Gefäßebene entlang der Gefäßwand in 12 Segmente

Einteilung nach Ausrichtungsgrad: Innere Krümmung (IC, umfasst Segmente 2-12), Äußere Krümmung (OC, umfasst Segmente 8-6), Links (L, umfasst Segmente 5-3) und Rechts (R, umfasst Segmente 11-9).

Dabei ergaben sich im Vergleich zwischen den durch Flow_Tool und MEVISFlow® folgende Ergebnisse für das BAV Kollektiv:

Es zeigten sich in den beiden Ebenen MPA und TBC für alle Subkategorien WSS axial, circ und mag signifikant unterschiedliche Werte im Rahmen der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, wobei bei der Schätzung der WSS Werte durch MEVISFlow systematisch höhere Werte generiert wurden, was sich mit den bisherigen Ergebnissen der Arbeit deckt.

Die Spearman Korrelation ergab für die Ebene MPA $r_s = 0,3217$ für WSS axial, $r_s = 0,4545$ für WSS circ und $r_s = 0,2102$ für WSS mag.

Eine graphische Aufarbeitung verdeutlicht die Ergebnisse im Vergleich. *Siehe Abbildungen 32-37.*

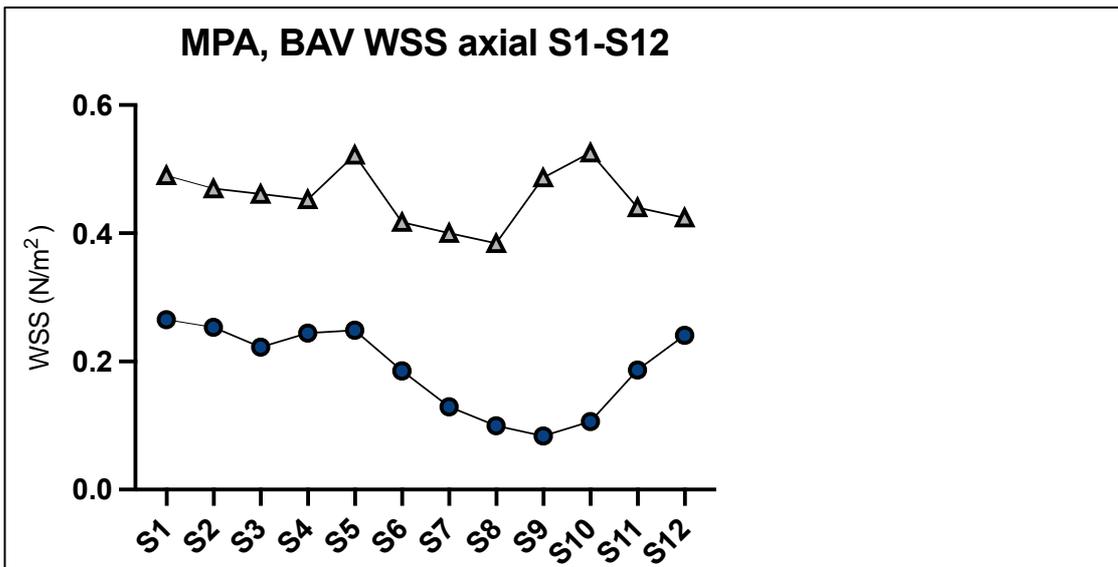


Abbildung 32: Kurvendiagramm des WSS axial auf Höhe MPA

Mean WSS axial, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Segmente 1-12 (S1-S12); obere Kurve: Auswertung durch MEVISFlow®, untere Kurve: Auswertung durch Flow_Tool.

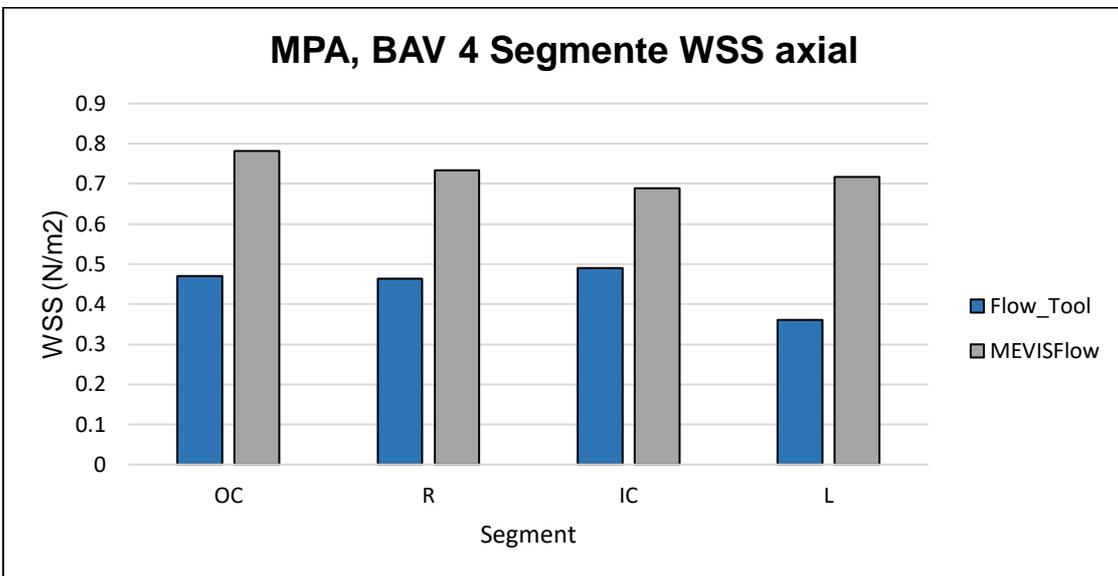


Abbildung 33: Balkendiagramm des WSS axial auf Höhe MPA

WSS axial, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Äußere Krümmung (OC), Rechts (R), Innere Krümmung (IC), Links (L); blaue Balken: Auswertung durch Flow_Tool, graue Balken: Auswertung durch MEVISFlow®.

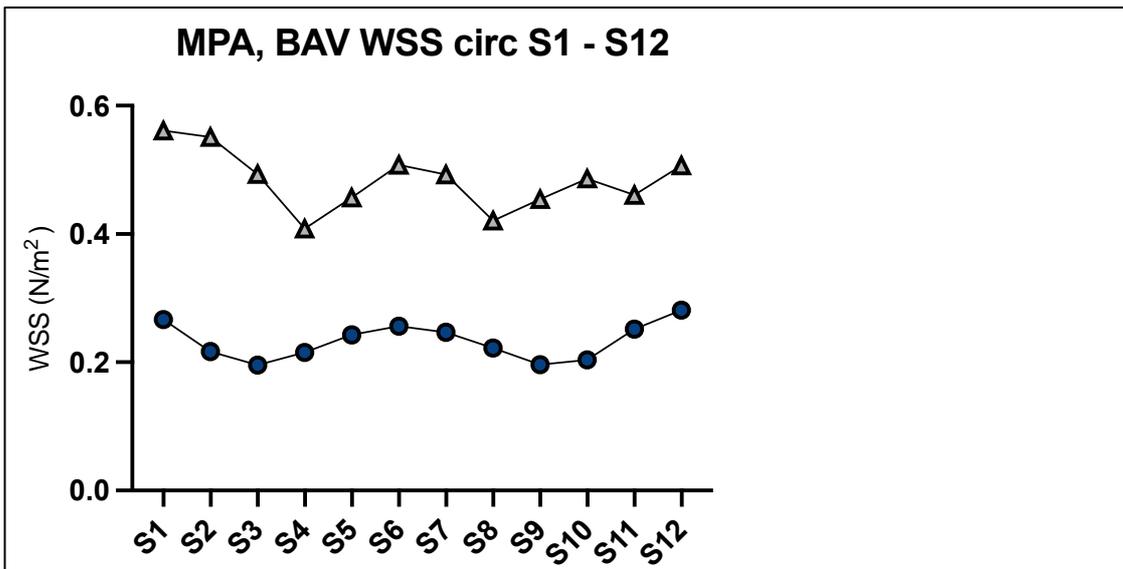


Abbildung 34: Kurvendiagramm des WSS circ auf Höhe MPA

Mean WSS circ, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Segmente 1-12 (S1-S12); obere Kurve: Auswertung durch MEVISFlow®, untere Kurve: Auswertung durch Flow_Tool.

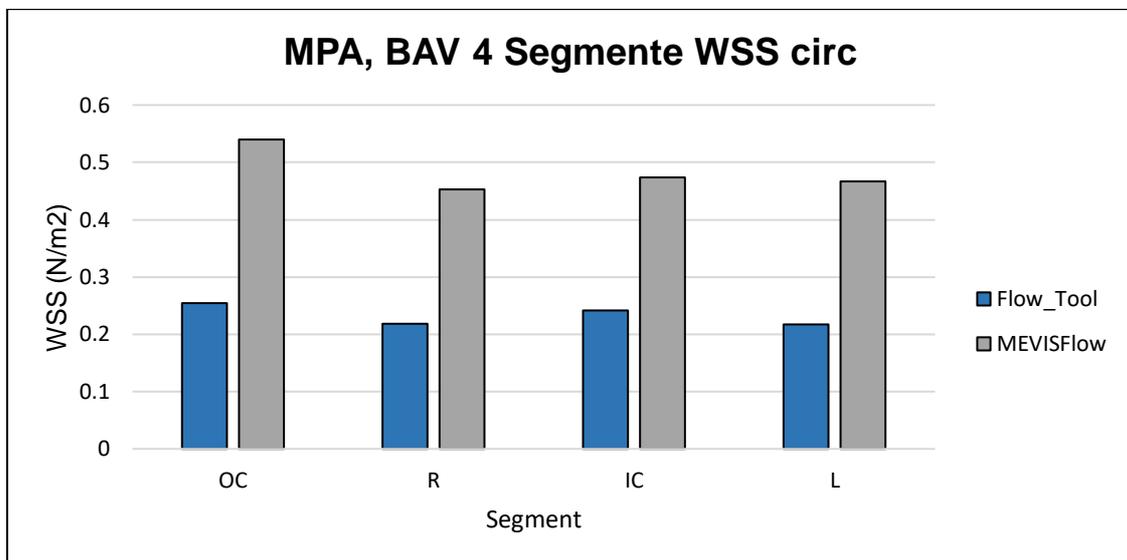


Abbildung 35: Balkendiagramm des WSS circ auf Höhe MPA

WSS circ, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Äußere Krümmung (OC), Rechts (R), Innere Krümmung (IC), Links(L); blaue Balken: Auswertung durch Flow_Tool, graue Balken: Auswertung durch MEVISFlow®.

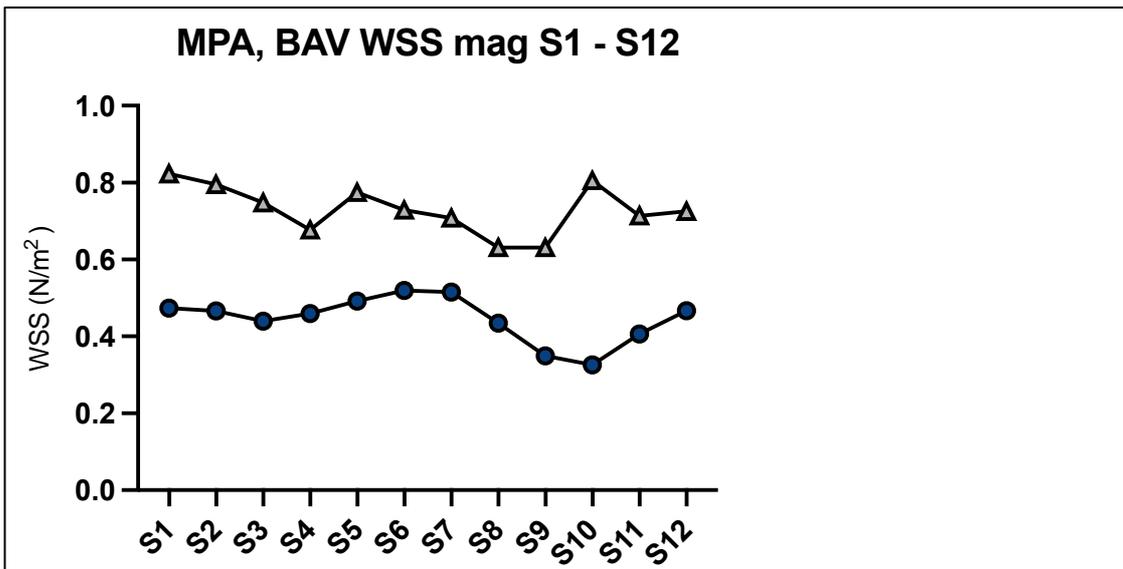


Abbildung 36: Kurvendiagramm des WSS mag auf Höhe MPA

Mean WSS mag, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Segmente 1-12 (S1-S12); obere Kurve: Auswertung durch MEVISFlow®, untere Kurve: Auswertung durch Flow_Tool.

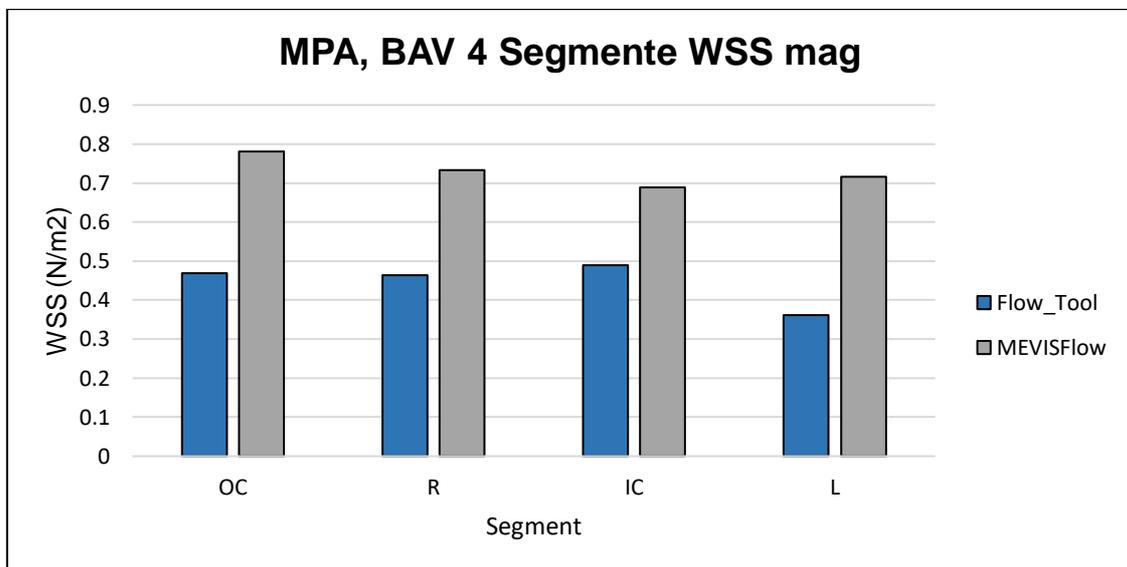


Abbildung 37: Balkendiagramm des WSS mag auf Höhe MPA

WSS mag, gemittelt über N= 18 BAV PatientInnen, Aufteilung in Äußere Krümmung (OC), Rechts (R), Innere Krümmung (IC), Links(L); blaue Balken: Auswertung durch Flow_Tool, graue Balken: Auswertung durch MEVISFlow®.

Durch die graphische Aufarbeitung wird deutlich, dass bei der Auswertung der WSS Werte nach Segmenten zwar durch MEVISFlow® systematisch höhere Werte generiert wurden, jedoch keine eindeutige Relation der jeweiligen Wertepaare zwischen Flow_Tool und MEVISFlow® besteht.

Allein die Werte für WSS circ scheinen über die Segmente hinweg demselben Trend zu folgen, so dass hier übereinstimmend für die Auswertung beider Programme der höchste WSS Wert, gemittelt über alle BAV PatientInnen in der OC zu finden ist. Eine aktuelle Studie von Guala et al. legt nahe, dass vor allem diese circumferentielle Komponente des WSS eine fortschreitende Dilatation der Aorta ascendens voraussagt (Guala et al., 2022).

In der aktuellen Auswertung der Datensätze findet sich auch für den WSS mag als Summenvektor der höchste gemittelte WSS Wert in der äußeren Krümmung, während dieser bei der vorherigen Auswertung durch Flow_Tool in der inneren Krümmung gemessen wurde.

Während der höchste Wert für die axiale Komponente des WSS in der früheren Auswertung in den zugehörigen Segmenten der Äußeren Krümmung gemessen wurde, zeigten sich die höchsten Werte für WSS axial nun in den linksseitigen Segmenten der Aorta.

5.3 Erhebung der WSS Parameter

Die Quantifizierung von CINE PC MRA-Daten und die Generierung von WSS Daten stellt aufgrund der begrenzten räumlich-zeitlichen Auflösung und der Schwierigkeit, die sich bewegenden Gefäßlumen genau zu segmentieren, eine anspruchsvolle Aufgabe dar.

5.3.1 Berechnung der WSS Werte

Während die Berechnung des WSS zwar grundsätzlich auf demselben Modell basiert, gibt es doch wesentliche Unterschiede in den rechnerischen Herangehensweisen der einzelnen Softwareprogramme zu beobachten. So arbeitet MEVISFlow® mit einem 3D-Ansatz, bei dem die Orientierung der Oberflächennormalen sich an der Oberfläche des Blutgefäßes orientiert. Hierbei wird die Oberflächennormale mithilfe des Gaussgradienten aus der 3D-Segmentierungsmaske berechnet. Bei der Berechnung des WSS einer Kontur wird also die Richtung des Gradienten ausgelesen, um den WSS Vektor zu berechnen. In der Berechnung von Flow_Tool dagegen liegt die Oberflächennormale immer in der Ebene der Kontur. Dies führt zu einer Messungenauigkeit im Vergleich zu dem dreidimensionalen Ansatz von MEVISFlow®.

5.3.2 Räumliche Auflösung in Bezug auf die Gefäßwand

Bereits in früheren Studien wurde der Einfluss von MRT – Aufnahmeparametern auf die Erfassung von WSS untersucht.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass es hauptsächlich durch Probleme wie eine niedrige räumliche Auflösung sowie sogenanntes Rauschen der erfassten Datensätze zu einer Unterschätzung der WSS Werte kommt. Hierbei fand sich eine zunehmende Unterschätzung des WSS mit zunehmender Voxelgröße (Perinajová et al., 2021; Petersson, Dyverfeldt, & Ebbers, 2012; F. Piatti, F. Sturla, et al., 2017; Stalder et al., 2008).

Daher sollten die PC-MRT-Daten mit der höchstmöglichen räumlichen Auflösung erfasst werden (Schmidt et al., 2021).

Für die vorliegende Arbeit wurde eine Auflösung von (2.1. x 1.7 x 2.5) mm gewählt, siehe hierzu Methodik Teil.

Es muss zudem beachtet werden, dass die MRT Datensätze ohne die Verwendung von Kontrastmittel erstellt wurden. Letzteres hätte zwar nachweislich die Auflösung der Bilder verbessert, jedoch war es ein Ziel dieser Studie, die Reproduzierbarkeit und Robustheit von WSS Parametern basierend auf 4D MRT Datensätzen zu bewerten. Ein Vorteil dieser Technik ist, dass sie auch auf PatientInnen anwendbar ist, die kein Kontrastmittel vertragen.

5.3.3 Zeitliche Auflösung in Bezug auf den Herzzyklus

Der Großteil früherer Studien berücksichtigt WSS Auswertungen basierend auf PC MRA Datensätzen nur in der Peak Systole. Bei dieser Annäherung wird jedoch nicht auf die Dynamik der Gefäßwand während des Herzzyklus eingegangen.

Besonders fehleranfällig scheint die Schätzung von WSS Parametern im Rahmen der Diastole zu sein, da hier das Verhältnis zwischen Geschwindigkeit und Rauschen verringert ist (Zimmermann et al., 2018). Des Weiteren wurde beschrieben, dass die 3D Segmentierung des Gefäßes aufgrund eines verminderten Signals in dieser Phase des Herzzyklus erschwert wird (van Ooij et al., 2016).

Zimmermann et al konnten in ihrer Arbeit außerdem zeigen, dass die geschätzten WSS Parameter stark von der Positionierung der Kontur entlang der Gefäßwand abhängen (Zimmermann et al., 2018).

Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurde im Rahmen der Auswertung mit MEVISFlow® die Funktion Moving Contours verwendet. Hierbei wurde die in der Peak Systole manuell gesetzte Kontur der Gefäßwand automatisiert an alle Timeframes des Herzzyklus angepasst. Die automatisch positionierte Kontur konnte in einem nächsten Schritt manuell korrigiert werden. Zudem wurde der WSS über alle Zeitpunkte des Herzzyklus gemittelt, um ein aussagekräftigeres Resultat zu erhalten.

Während der Auswertung der WSS Parameter durch MEVISFlow® kam es vor allem bei den nicht gemittelten Einzelwerten bzw. minimalen und maximalen WSS Parametern zu deutlichen Ausreißern. Diese könnten durch kleine Gefäße in der Nähe der Aorta ascendens zu erklären sein. Wenn die Gefäßwand ungenau erfasst wird und dadurch benachbarte Gefäße einbezogen werden, könnte der Blutstrom dieser Gefäße ein entscheidender Faktor für falsch hohe WSS Werte sein (Zimmermann et al., 2018).

Für den Vergleich der WSS Schätzung durch die zwei Software Programme Flow_Tool und MEVISFlow® wurde mit einem möglichst hoch normiert gleichem Datensatz gearbeitet.

Bei Verwendung anderer Sequenzen sind voraussichtlich noch deutlichere Abweichungen der Ergebnisse zu erwarten.

Die Optimierung der räumlich zeitlichen Auflösung von 4D MRT Sequenzen ist Gegenstand der aktuellen technischen Entwicklung. Zwar kann diese bisherige Limitation den absoluten WSS Wert beeinflussen, bei Verwendung derselben Bildgebungsparameter korrelieren die Werte jedoch relativ mit den absoluten WSS Werten (Filippo Piatti et al., 2017; Rizk et al., 2019).

5.4 Akquisition und Bearbeitung der 4D MRT Datensätze

Während sich die MRT als Standardverfahren für Untersuchungen im thorakalen Raum und vor allem im Rahmen der kardialen Diagnostik über die letzten Jahre fest im klinischen Alltag etabliert hat, ist die 4D-MRT weiterhin Bestandteil aktueller Forschung. Neben der Darstellung von Flussprofilen und Geschwindigkeitsmessungen befindet sich vor allem die Messung von WSS Parametern mittels 4D-MRT Datensätzen gerade im Übergang in die klinische Anwendung. So finden sich einige Arbeiten, die sich mit der Akquisition von WSS Daten für den Einsatz im klinischen Kontext auseinandersetzen (Fatehi Hassanabad, Garcia, Verma, White, & Fedak, 2019; Guala et al., 2022; Schmidt et al., 2021).

Zur Auswertung der 4D MRT Datensätze wurde die Software MEVISFlow® verwendet. Während hierbei die WSS Werte mittels Geschwindigkeitsdaten automatisiert anhand einer Formel berechnet werden, gehen diesem Prozess einige Arbeitsschritte (Preprocessing) voraus, welche nicht komplett standardisiert durchführbar sind. Siehe hierzu auch Kapitel 3.1.5.2.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch ebendiese Arbeitsschritte zu minimieren, wurden die Datensätze durch zwei zuvor geschulte Personen bearbeitet. Zudem wurden Tests auf Intraobserver – und Interobserver Reliabilität durchgeführt, durch welche gezeigt werden konnte, dass die erhobenen WSS Werte sich nur minimal unterscheiden und klinisch kein signifikanter Unterschied zu finden ist.

Ein wichtiger Einflussfaktor für die genaue Bearbeitung der Datensätze scheint zudem die Qualität der MRT Bildgebung zu sein. Wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben, fand eine Beurteilung der Datensätze aller BAV PatientInnen durch die beiden auswertenden Personen statt.

Das Protokoll wurde zudem in Vergleich zu den erhobenen Bland-Altman Analysen der Interobserver-Reliabilität gesetzt. Hierbei konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Bildqualität und der Differenz der Werte zwischen O1 und O2 nachgewiesen werden. So finden sich beispielsweise auf Höhe TBC für Patient 8 Differenzen für alle 3 WSS Subkategorien, welche außerhalb des 95% Konfidenzintervalls liegen. Die Bildqualität dieses Patienten wurde jedoch laut Tabelle als „gut“ eingestuft. Die Differenzen für PatientIn 14 und 15, welche in der Beurteilung als „mangelhaft“ gewertet wurden, bewegen sich dagegen im Mittelfeld. *Siehe Abbildung 38.*

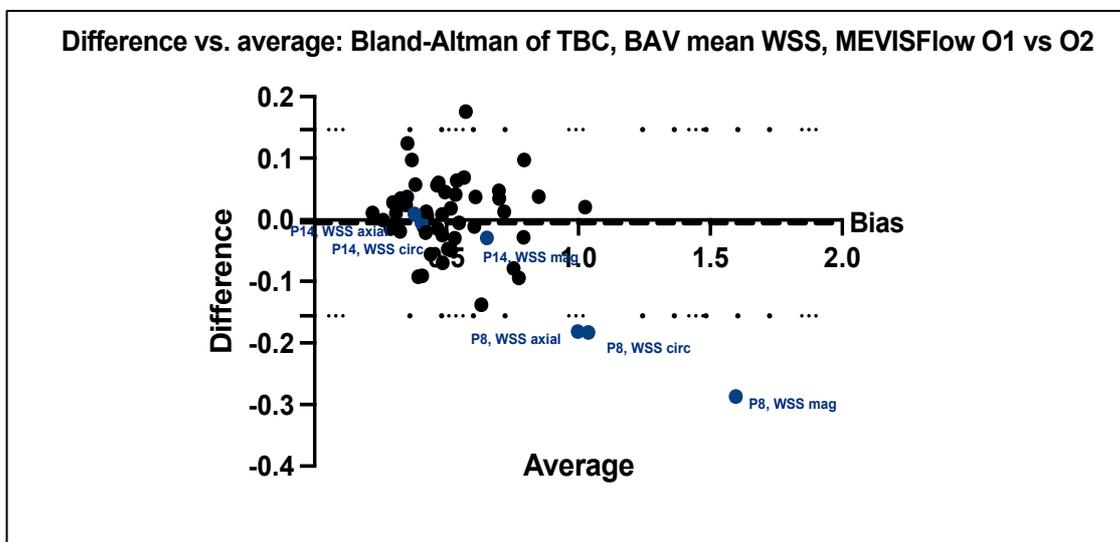


Abbildung 38: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe TBC, Bildqualität

Bland-Altman Analyse; O1 vs. O2; N= 54, Einheit: N/m^2 ; Hervorgehobene Werte der Differenzen für Patient14 (P14) und Patient 8 (P8) in den Subkategorien WSS axial, WSS circ und WSS mag.

5.5 WSS als Parameter zum Einsatz im klinischen Alltag

5.5.1 Referenzwerte für WSS

Zum aktuellen Zeitpunkt finden sich in der Literatur nach Wissen der Autorin keine absoluten Richtwerte für WSS. Widersprüchliche Informationen aus verschiedenen Studien mit geringer Anzahl an ProbandInnen sowie uneinheitliche bzw. fehleranfällige Messtechniken führen immer noch zu Verwirrungen auf dem Gebiet der WSS Messung mittels 4D MRT.

Neben der absoluten Quantifizierung von WSS im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen fehlen auch für gesunde Bevölkerungsgruppen noch Normwerte.

Wie unter Kapitel 5.2.2.1. beschrieben, weist die 4D MRT Technik einige technische Einschränkungen wie eine geringe räumliche Auflösung im Verhältnis zu den Geschwindigkeitsgradienten in der Nähe der Wand, Einschränkungen der Segmentierungsgenauigkeit der Gefäßwand; Schätzungsfehler infolge von Wandbewegungen oder auch technische Einschränkungen bei der Geschwindigkeitsmessung auf.

Callaghan et al. präsentierten in diesem Zusammenhang mit ihrer Arbeit einen ersten Ansatz zur Etablierung eines Normbereiches des WSS der thorakalen Aorta.

Hierfür verwendeten sie einen optimierten Multi-VENC-4D-Fluss-MRT-Ansatz, um frühere Schwierigkeiten der WSS-Messungen zu überwinden. Als Studienkollektiv dienten 214 gesunde ProbandInnen mit normalem Aortendurchmesser und normaler Herzfunktion. Neben der Beschreibung geografisch variabler WSS, erläutert die Arbeit eine Abhängigkeit der Werte von Alter, Geschwindigkeit, Gefäßdurchmesser und Krümmungsradius des Aortenbogens. In Bezug auf Ihre Studie präsentieren Callaghan et al. zudem einen Referenzbereich für eine „optimale“ WSS Größe, sowie WSS Muster unter idealen Strömungsbedingungen (Callaghan & Grieve, 2018)

In Zukunft ist eine Festlegung von einheitlichen Referenzbereichen und Normwerten, sowohl für gesunde ProbandInnen als auch für Populationen mit kardiovaskulären Erkrankungen wie BAV erforderlich, um die aktuell noch in der Forschung befindlichen Ansätze als praktikable Methode in der Klinik zu etablieren. Hierfür sind eine weitere Bewertung der Robustheit und Reproduzierbarkeit von WSS Messungen und die Durchführung weiterer Studien in gesunden und erkrankten Kohorten notwendig.

5.5.2 WSS als prädiktiver „Biomarker“ für die Entwicklung eines Aortenaneurysmas

Heute propagieren einige Arbeitsgruppen die Verwendung von WSS als potenziellen Biomarker hinsichtlich der Entwicklung einer BAV-A-A (Bannas et al., 2018; Farag et al., 2018; Fatehi Hassanabad et al., 2019; Rodríguez-Palomares et al., 2018).

Bereits vor einigen Jahren konnten Guzzardi et al. eine starke Evidenz für die Assoziation zwischen WSS und der Entwicklung einer Aortopathie aufzeigen, wobei histologische Veränderungen der Gefäßwand sowie Remodelling der Extrazellulärmatrix in Zusammenhang mit hohen WSS Werten gefunden wurden (Guzzardi et al., 2015).

Auch jüngere Studien zeigen unter Verwendung von 4D MRT einen Zusammenhang zwischen veränderten Flussmustern und WSS Verteilungsmustern bei BAV Kollektiven mit einer Dilatation der Aorta auf (Guala et al., 2022; Sotelo et al., 2018).

Einzelne PatientInnen der BAV-Population dieser Studie zeigten einen Durchmesser der mittleren aufsteigenden Aorta im oberen Normalbereich, insgesamt waren jedoch alle Messungen im Normbereich. Dies könnte darin begründet sein, dass das PatientInnen-Kollektiv mit einem Median von 25 Jahren jung gewählt wurde.

Rodríguez-Palomares et al. gingen in Ihrer Arbeit sogar noch einen Schritt weiter und unterteilten die Auswirkungen asymmetrischer WSS Verteilungsmuster nach ihrer Lokalisation. So zeigen PatientInnen mit erhöhter axialer WSS Komponente laut ihren Ergebnissen eine Dilatation an der Wurzel der Aorta, während solche mit einer Erhöhung der circumferentiellen Komponente eher eine Erweiterung der Aorta ascendens aufwiesen (Rodríguez-Palomares et al., 2018).

In diesem Kontext scheint die Beobachtung mehrerer Studien, dass trotz erhöhter Strömungsgeschwindigkeiten über der Aortenklappe der WSS bei BAV PatientInnen über die Zeit abzunehmen scheint, eher kontraintuitiv (Farag et al., 2018). Diese Beobachtung könnte durch ein kompensatorisches Wachstum der Aorta zu erklären sein (Rahman et al., 2019; Truong et al., 2013).

Trotz der hier beschriebenen gefundenen Korrelationen zwischen veränderten Flussprofilen und WSS Verteilungsmustern bedarf es jedoch weiterer Längsschnittstudien, um die Rolle der beobachteten Veränderungen in der Entwicklung von Aortopathien besser bewerten zu können.

5.6 Limitationen der Studie

5.6.1 Studienpopulation

Einen limitierenden Faktor stellt die sehr kleine Studien- und ProbandInnenpopulation mit $n=36$ TeilnehmerInnen dar. Diese geringe Anzahl kam dadurch zustande, dass im Rahmen der sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien gewählt wurden. Um möglichst gleichartige Strömungsverhältnisse zu garantieren und eine Beeinflussung des WSS durch hämodynamische Störungen zu minimieren, führten zusätzliche angeborene Herz- oder Klappenfehler, sowie vorausgegangene kardiovaskuläre Eingriffe zu einem Ausschluss. Auch Malformationen der Pulmonalarterie und das Vorliegen einer arteriellen oder pulmonalen Hypertonie führte zu einem Ausschluss aus dem Studienkollektiv bzw. der Kontrollgruppe.

BAV treten zwar in der Bevölkerung sehr häufig auf (Cave et al., 2021), vor allem klinisch inapparente PatientInnen werden jedoch meist nur zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert, weshalb sich diese Patienten typischerweise weder in ärztlicher Behandlung befinden noch in medizinischen Datenbanken oder Registern gelistet sind.

Unter diesen Gesichtspunkten wird besser verständlich, weshalb nur eine kleine Studien- und Kontrollgruppe zusammengestellt werden konnte.

5.6.2 Studiendesign

Als wesentlicher Kritikpunkt kann angebracht werden, dass für den Vergleich der WSS Auswertung durch zwei Programme als Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit eine größere Anzahl von Daten verwendet hätte werden müssen.

Hierbei ist zu beachten, dass die Arbeit als Teil einer groß angelegten, klinischen Follow-Up Studie im 10 Jahres- Verlauf dient. So liegt der Fokus dieser Dissertation darauf, die Grundlagen der Berechnung des WSS sowie die Reproduzierbarkeit der Werte durch verschiedene Programme zu untersuchen. Gleichzeitig bestand jedoch ein weiterer großer Anteil des Arbeitsaufwands über die letzten Jahre darin, die StudienteilnehmerInnen für die Follow-Up Studie zu kontaktieren und diese erneut mittels einer 4D MRT zu untersuchen, sowie die erhobenen Datensätze manuell auszuwerten. Die hierbei generierten Daten und Ergebnisse der Studie sind Inhalt weiterer Veröffentlichungen und Dissertationen.

Eine zusätzliche Erhebung und Auswertung weiterer Datensätze für die Untersuchung des WSS hätte somit den Rahmen dieser Arbeit überschritten. Dennoch sollte für zukünftige Projekte eine deutlich größere Anzahl von Daten ausgewertet werden, um diese Limitation zu umgehen.

5.6.3 Unterteilung des BAV Kollektivs anhand der Klappenmorphologie

Als limitierender Faktor bei der Auswertung der WSS Verteilung auf die Gefäßwand muss erwähnt werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine Unterteilung des BAV Kollektivs anhand der Morphologie der BAV Klappen (siehe Abbildung 1) vorgenommen wurde. In vergleichbaren Studien, in welchen diese morphologischen Unterschiede mit in Betracht gezogen wurden, zeigten sich unterschiedliche Flussprofile und damit einhergehend auch Lokalisationen für den maximalen WSS axial, je nach Klappenmorphologie (Rodríguez-Palomares et al., 2018; Shan et al., 2019).

Dagegen wiesen die BAV PatientInnen in diesen Studien nebenbefundlich teils deutliche Stenosierungen der Aortenklappe auf, welche das Flussprofil nachweislich beeinflussen und somit auch zu alternierender Verteilung der WSS Komponenten führen. Um Verzerrungen dieser Art zu minimieren, wurden für die vorliegende Studie PatientInnen mit einer mittel- bis höhergradigen Aortenklappenstenose ausgeschlossen.

6 Fazit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, WSS Parameter, welche anhand von 4D MRT Datensätzen generiert wurden, hinsichtlich ihrer Validität und Reproduzierbarkeit sowie ihrer klinischen Aussagekraft zu vergleichen. Hierfür wurden die Datensätze eines BAV Kollektivs und einer gesunden TAV Kontrollgruppe im Rahmen einer 10 Jahre Follow-Up Studie durch zwei verschiedene Softwareprogramme ausgewertet und in Bezug zueinander gesetzt.

Die Arbeit bietet einen Einblick in die Generierung von WSS Daten und deren Einsatz in der klinischen Forschung und im klinischen Alltag. Dabei werden diesbezüglich Schwächen, jedoch auch zukünftiges Potenzial aufgezeigt.

Im Rahmen der aktuellen Forschung werden vermehrt neue Programme, oder auch Zusatzfunktionen bereits etablierter Programme entwickelt, welche eine schnelle und einfache in vivo Methode der WSS Messung ohne die Risiken eines interventionellen Eingriffs propagieren. Einhergehend mit der ständigen Weiterentwicklung der Technik existieren inzwischen zahlreiche klinische Studien zu dieser Thematik, welche die Messung von WSS anhand von 4D MRT Daten untersuchen und hierbei großes Potenzial für den Einsatz im klinischen Alltag postulieren.

Die Grundlagen der Softwareprogramme, welche dabei für die WSS Berechnung dienen, mögen zwar auf ähnlichen Ansätzen basieren, dennoch bestehen vom Preprocessing bis hin zur genauen Berechnung des WSS anhand von erweiterten 3D-Ansätzen Unterschiede zwischen den Programmen. Diese sind für die klinischen AnwenderInnen oft nicht erschließbar, da kein Zugriff auf genauere zugrundeliegende Informationen besteht.

Trotz alledem werden absolute WSS Werte sowie Relationen und Trends in der Literatur oft verglichen und interpretiert, ohne dass die genannten Einschränkungen dabei in Betracht gezogen werden. Es ist somit essenziell, zu beachten, dass ein solcher Vergleich nicht vorbehaltlos gezogen werden kann und darf.

Für die einzelnen verwendeten Programme und Methoden konnte häufig eine exzellente Interobserver-Reproduzierbarkeit für WSS Parameter nachgewiesen werden (Rose et al., 2016; van Ooij et al., 2016). Auch die vorliegende Studie reiht sich in diese Ergebnisse ein.

Die Robustheit der Daten im Rahmen eines Vergleichs zwischen verschiedenen Programmen ergab jedoch ein anderes Bild: Die Auswertung der 4D MRT Datensätze fand im Rahmen einer BAV 10 Jahre Follow-Up Studie statt, die das Verhalten und die Entwicklung von WSS Werten bei BAV PatientInnen untersuchen sollte. Hierbei wurde für die Generierung der WSS Parameter die Software MEVISFlow® verwendet, während für die vorherige Auswertung der Daten das Programm Flow_Tool benutzt wurde.

Es zeigte sich hierbei, dass bei der Auswertung durch MEVISFlow® systematisch höhere Werte generiert wurden. Jedoch konnte kein einheitlich korrelierender Trend der Wertepaare festgestellt werden; auch die Relation der einzelnen WSS Subkategorien konnte nicht reproduziert werden.

Der größte Einflussfaktor in Bezug auf die unterschiedlichen WSS Ergebnisse scheint hierbei die weiterentwickelte Vorgehensweise zur WSS Erhebung unter Verwendung eines 3D- Ansatzes zu sein, welcher die Oberfläche des Blutgefäßes miteinbezieht und somit vor allem in gekrümmten Bereichen zu einer genaueren Orientierung der Oberflächennormalen und damit konsekutiv zu einer genaueren Berechnung der WSS Werte führt.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass zwar grobe flussdynamische Veränderungen, die den WSS bei BAV PatientInnen betreffen, basierend auf 4D MRT Untersuchungen bewertet werden können; Referenzwerte für gesunde und pathologische Bereiche sind jedoch bisher nicht definiert und können nicht zur Risikoeinschätzung herangezogen werden. Auch sollte eine standardisierte Vorgehensweise bei der Generierung der WSS Daten etabliert werden, um einen sinnvollen und aussagekräftigen Vergleich letzterer anstellen zu können bzw. diese sinnvoll im klinischen Kontext einzusetzen.

Sollten diese Hürden zukünftig überwunden werden können, hat WSS als Parameter das Potenzial, eine relevante Rolle im klinischen Einsatz zu erlangen. So könnte WSS zukünftig neben dem Aortendurchmesser als wichtiger Marker für die Risikoabschätzung einer Aortopathie bei BAV PatientInnen dienen.

7 Zusammenfassung

PatientInnen mit bikuspidaler Aortenklappe (BAV) weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer assoziierten Pathologie der Aorta (BAV-A-A) auf, welche zu einem großen Teil im Verlauf eine klinische Intervention erforderlich macht.

Der zugrundeliegende Pathomechanismus für die Entstehung einer solchen BAV-A-A ist bis heute nicht vollständig geklärt. Neben dem Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung des Gefäßes, bildet vor allem die Hypothese einer klappenbedingten, veränderten Hämodynamik einen wichtigen Ansatz für die aktuelle Forschung.

Die Entwicklung non - invasiver Verfahren, wie der zeitlich aufgelösten, dreidimensionalen 4D – MRT ermöglichen es heutzutage, komplexe hämodynamische Strömungsmuster in Gefäßen räumlich darzustellen und diese mittels spezieller Software-Programme zu quantifizieren. Neben der Erfassung von Geschwindigkeitsdaten und räumlichen Verteilungsmustern ist hier vor allem die Quantifizierung von Wandschubspannung (WSS) in den Mittelpunkt aktueller Forschung gerückt. So wurden über die letzten Jahre Veränderungen des WSS bei BAV PatientInnen aufgezeigt und mit der Entwicklung von assoziierten Krankheitsbildern wie Dilatationen der Aorta in Zusammenhang gesetzt.

Die vorliegende Arbeit, welche Teil einer großangelegten 10 Jahre Follow-Up Studie zur Erfassung von WSS Veränderungen bei BAV PatientInnen ist, fokussiert sich auf die Akquisition von WSS Parametern. Hierbei werden WSS Daten ausgewertet, welche auf Basis eines 4D-MRT-Datensatzes mittels zweier Software – Programme erhoben wurden und diese hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Akquisitionen sowie deren klinische Aussagekraft als prädiktiver Parameter diskutiert.

Die statistische Aufarbeitung der generierten Daten zeigte, dass bei Auswertung des selben Datensatzes durch zwei verschiedene Software-Programme signifikant unterschiedliche Werte für WSS generiert werden. Die Auswertung der Daten durch verschiedene Personen mittels derselben Software zeigte dagegen eine sehr gute Reproduzierbarkeit.

Die Ergebnisse legen daher nahe, dass mittels 4D -MRT zwar grobe, flussdynamische Veränderungen bewertet werden können; zum aktuellen Zeitpunkt sind jedoch der Vergleich von durch unterschiedliche Programme generierten WSS Daten, sowie deren Interpretation als absolute Werte im klinischen Kontext fehleranfällig und müssen sehr kritisch interpretiert werden.

In Zukunft sollte eine standardisierte und durchsichtige Vorgehensweise bei der Erhebung von WSS Daten etabliert, sowie Referenzwerte definiert werden. Diese Schritte sind essenziell, um eine bessere Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen zu ermöglichen und WSS als validen Parameter im klinischen Kontext einzusetzen.

- Balistreri, C. R., Crapanzano, F., Schirone, L., Allegra, A., Pisano, C., Ruvolo, G., . . . Frati, G. (2018). Deregulation of Notch1 pathway and circulating endothelial progenitor cell (EPC) number in patients with bicuspid aortic valve with and without ascending aorta aneurysm. *Scientific Reports*, 8(1), 13834. doi:10.1038/s41598-018-32170-2
- Bannas, P., Lenz, A., Petersen, J., Sinn, M., Adam, G., Reichenspurner, H., & Girdauskas, E. (2018). Normalization of Transvalvular Flow Patterns After Bicuspid Aortic Valve Repair: Insights From Four-Dimensional Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106(6), e319-e320. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.040>
- Barker, A. J., Markl, M., Burk, J., Lorenz, R., Bock, J., Bauer, S., . . . von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F. (2012). Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5(4), 457-466. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973370
- Bauer, M., Glicch, V., Siniawski, H., & Hetzer, R. (2006). Configuration of the ascending aorta in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve disease undergoing aortic valve replacement with or without reduction aortoplasty. *J Heart Valve Dis*, 15(5), 594-600.
- Benson, T. J., Nerem, R. M., & Pedley, T. J. (1980). Assessment of wall shear stress in arteries, applied to the coronary circulation. *Cardiovasc Res*, 14(10), 568-576. doi:10.1093/cvr/14.10.568
- Bissell, M. M., Hess, A. T., Biasioli, L., Glaze, S. J., Loudon, M., Pitcher, A., . . . Myerson, S. G. (2013). Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(4), 499-507. doi:10.1161/circimaging.113.000528
- Bollache, E., Guzzardi, D. G., Sattari, S., Olsen, K. E., Di Martino, E. S., Malaisrie, S. C., . . . Fedak, P. W. M. (2018). Aortic valve-mediated wall shear stress is heterogeneous and predicts regional aortic elastic fiber thinning in bicuspid aortic valve-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 156(6), 2112-2120 e2112. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.05.095
- Callaghan, F. M., & Grieve, S. M. (2018). Normal patterns of thoracic aortic wall shear stress measured using four-dimensional flow MRI in a large population. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(5), H1174-H1181. doi:10.1152/ajpheart.00017.2018
- Cave, D. G. W., Panayiotou, H., & Bissell, M. M. (2021). Hemodynamic Profiles Before and After Surgery in Bicuspid Aortic Valve Disease—A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021.629227>

- Elbaz, M. S. M., Scott, M. B., Barker, A. J., McCarthy, P., Malaisrie, C., Collins, J. D., . . . Markl, M. (2019). Four-dimensional Virtual Catheter: Noninvasive Assessment of Intra-aortic Hemodynamics in Bicuspid Aortic Valve Disease. *Radiology*, 190411. doi:10.1148/radiol.2019190411
- Farag, E. S., Schade, E. L., van Ooij, P., Boekholdt, S. M., Planken, R. N., van Kimmenade, R., . . . Kluin, J. (2019). Bileaflet mechanical aortic valves do not alter ascending aortic wall shear stress. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 35(4), 703-710. doi:10.1007/s10554-018-1508-9
- Farag, E. S., van Ooij, P., Planken, R. N., Dukker, K. C. P., de Heer, F., Bouma, B. J., . . . Boekholdt, S. M. (2018). Aortic valve stenosis and aortic diameters determine the extent of increased wall shear stress in bicuspid aortic valve disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(2), 522-530. doi:<https://doi.org/10.1002/jmri.25956>
- Fatehi Hassanabad, A., Garcia, J., Verma, S., White, J. A., & Fedak, P. W. M. (2019). Utilizing wall shear stress as a clinical biomarker for bicuspid valve-associated aortopathy. *Current Opinion in Cardiology*, 34(2). Retrieved from https://journals.lww.com/co-cardiology/Fulltext/2019/03000/Utilizing_wall_shear_stress_as_a_clinical.4.aspx
- Firmin, D. N., Nayler, G. L., Klipstein, R. H., Underwood, S. R., Rees, R. S., & Longmore, D. B. (1987). In vivo validation of MR velocity imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 11(5), 751-756. doi:10.1097/00004728-198709000-00001
- Frydrychowicz, A., Markl, M., Harloff, A., Stalder, A. F., Bock, J., Bley, T. A., . . . Langer, M. (2007). [Flow-sensitive in-vivo 4D MR imaging at 3T for the analysis of aortic hemodynamics and derived vessel wall parameters]. *Rofa*, 179(5), 463-472. doi:10.1055/s-2007-962941
- Guala, A., Dux-Santoy, L., Teixido-Tura, G., Ruiz-Muñoz, A., Galian-Gay, L., Servato, M. L., . . . Rodríguez-Palomares, J. F. (2022). Wall Shear Stress Predicts Aortic Dilation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(1), 46-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.09.023>
- Guzzardi, D. G., Barker, A. J., van Ooij, P., Malaisrie, S. C., Puthumana, J. J., Belke, D. D., . . . Fedak, P. W. (2015). Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol*, 66(8), 892-900. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1310
- Haunschild, J., Schellinger, I. N., Barnard, S. J., von Aspern, K., Davierwala, P., Misfeld, M., . . . Etz, C. D. (2019). Bicuspid aortic valve patients show specific epigenetic tissue signature increasing extracellular matrix destruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. doi:10.1093/icvts/ivz210
- Jones, J. A. (2017). Oxidative stress in bicuspid aortic valve-related aortopathy: Hand-me-downs and yoga pants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 154(5), 1764-1765. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.025>

- Liu, T., Xie, M., Lv, Q., Li, Y., Fang, L., Zhang, L., . . . Wang, J. (2018). Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol*, 9, 1921. doi:10.3389/fphys.2018.01921
- Lorenz, R., Bock, J., Barker, A. J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Wallis, W., Korvink, J. G., . . . Markl, M. (2014). 4D flow magnetic resonance imaging in bicuspid aortic valve disease demonstrates altered distribution of aortic blood flow helicity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(4), 1542-1553. doi:10.1002/mrm.24802
- Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M., & Wieben, O. (2012). 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(5), 1015-1036. doi:10.1002/jmri.23632
- Markl, M., Schnell, S., & Barker, A. J. (2014). 4D Flow Imaging: Current Status to Future Clinical Applications. *Current Cardiology Reports*, 16(5), 481. doi:10.1007/s11886-014-0481-8
- Markl, M., Schnell, S., Wu, C., Bollache, E., Jarvis, K., Barker, A. J., . . . Rigsby, C. K. (2016). Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clin Radiol*, 71(8), 779-795. doi:10.1016/j.crad.2016.01.011
- Meierhofer, C., Schneider, E. P., Lyko, C., Hutter, A., Martinoff, S., Markl, M., . . . Fratz, S. (2013). Wall shear stress and flow patterns in the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valves differ significantly from tricuspid aortic valves: a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(8), 797-804. doi:10.1093/ehjci/jes273
- Minderhoud, S. C. S., Roos-Hesselink, J. W., Chelu, R. G., Bons, L. R., van den Hoven, A. T., Korteland, S.-A., . . . Hirsch, A. (2022). Wall shear stress angle is associated with aortic growth in bicuspid aortic valve patients. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jeab290. doi:10.1093/ehjci/jeab290
- Mozzini, C., Girelli, D., Cominacini, L., & Soresi, M. (2019). An Exploratory Look at Bicuspid Aortic Valve (Bav) Aortopathy: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Curr Probl Cardiol*. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.04.005
- Pasta, S., Agnese, V., Gallo, A., Cosentino, F., Di Giuseppe, M., Gentile, G., . . . Pilato, M. (2020). Shear Stress and Aortic Strain Associations With Biomarkers of Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *The Annals of Thoracic Surgery*, 110(5), 1595-1604. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.03.017
- Perinajová, R., Juffermans, J. F., Mercado, J. L., Aben, J.-P., Ledoux, L., Westenberg, J. J. M., . . . Kenjereš, S. (2021). Assessment of turbulent blood flow and wall shear stress in aortic coarctation using image-based simulations. *BioMedical Engineering OnLine*, 20(1), 84. doi:10.1186/s12938-021-00921-4
- Petersson, S., Dyverfeldt, P., & Ebbers, T. (2012). Assessment of the accuracy of MRI wall shear stress estimation using numerical simulations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(1), 128-138. doi:<https://doi.org/10.1002/jmri.23610>
- Piatti, F., Pirola, S., Bissell, M., Nesteruk, I., Sturla, F., Della Corte, A., . . . Votta, E. (2017). Towards the improved quantification of in vivo abnormal wall shear

stresses in BAV-affected patients from 4D-flow imaging: Benchmarking and application to real data. *Journal of Biomechanics*, 50, 93-101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.11.044>

- Piatti, F., Sturla, F., Bissell, M. M., Pirola, S., Lombardi, M., Nesteruk, I., . . . Votta, E. (2017). 4D Flow Analysis of BAV-Related Fluid-Dynamic Alterations: Evidences of Wall Shear Stress Alterations in Absence of Clinically-Relevant Aortic Anatomical Remodeling. *Front Physiol*, 8, 441. doi:10.3389/fphys.2017.00441
- Piatti, F., Sturla, F., Bissell, M. M., Pirola, S., Lombardi, M., Nesteruk, I., . . . Votta, E. (2017). 4D Flow Analysis of BAV-Related Fluid-Dynamic Alterations: Evidences of Wall Shear Stress Alterations in Absence of Clinically-Relevant Aortic Anatomical Remodeling. *Frontiers in Physiology*, 8(441). doi:10.3389/fphys.2017.00441
- Rahman, O., Scott, M., Bollache, E., Suwa, K., Collins, J., Carr, J., . . . Markl, M. (2019). Interval changes in aortic peak velocity and wall shear stress in patients with bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 35(10), 1925-1934. doi:10.1007/s10554-019-01632-7
- Ren, X., Li, F., Wang, C., Hou, Z., Gao, Y., Yin, W., & Lu, B. (2019). Age- and Sex-Related Aortic Valve Dysfunction and Aortopathy Difference in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Int Heart J*, 60(3), 637-642. doi:10.1536/ihj.18-363
- Ridgway, J. P. (2010). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12, 71. doi:10.1186/1532-429x-12-71
- Rizk, J., Latus, H., Shehu, N., Mkrtychyan, N., Zimmermann, J., Martinoff, S., . . . Meierhofer, C. (2019). Elevated diastolic wall shear stress in regurgitant semilunar valvular lesions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 50(3), 763-770. doi:<https://doi.org/10.1002/jmri.26680>
- Robledo-Carmona, J., Rodriguez-Bailon, I., Carrasco-Chinchilla, F., Fernandez, B., Jimenez-Navarro, M., Porrás-Martin, C., . . . De Teresa-Galvan, E. (2013). Hereditary patterns of bicuspid aortic valve in a hundred families. *Int J Cardiol*, 168(4), 3443-3449. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.180
- Rodrigues, I., Agapito, A. F., de Sousa, L., Oliveira, J. A., Branco, L. M., Galrinho, A., . . . Ferreira, R. C. (2017). Bicuspid aortic valve outcomes. *Cardiology in the Young*, 27(3), 518-529. doi:10.1017/S1047951116002560
- Rodríguez-Palomares, J. F., Dux-Santoy, L., Guala, A., Kale, R., Maldonado, G., Teixidó-Turà, G., . . . Evangelista, A. (2018). Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 20(1), 28. doi:10.1186/s12968-018-0451-1
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kramer-Fox, R., & O'Loughlin, J. (1989). Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64(8), 507-512. doi:10.1016/0002-9149(89)90430-x

- Rose, M. J., Jarvis, K., Chowdhary, V., Barker, A. J., Allen, B. D., Robinson, J. D., . . . Schnell, S. (2016). Efficient method for volumetric assessment of peak blood flow velocity using 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*, *44*(6), 1673-1682. doi:10.1002/jmri.25305
- Salmasi, M. Y., Pirola, S., Sasidharan, S., Fisichella, S. M., Redaelli, A., Jarral, O. A., . . . Athanasiou, T. (2021). High Wall Shear Stress can Predict Wall Degradation in Ascending Aortic Aneurysms: An Integrated Biomechanics Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2021.750656>
- Schaefer, B. M., Lewin, M. B., Stout, K. K., Gill, E., Prueitt, A., Byers, P. H., & Otto, C. M. (2008). The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*, *94*(12), 1634-1638. doi:10.1136/hrt.2007.132092
- Schild, H. (1997a). *MRI made easy* [2.Auflage] *Der Klassiker als E-Book* (pp. 106).
- Schild, H. (1997b). *MRI made easy* [2.Auflage] *Der Klassiker als E-Book* (pp. 106).
- Schmidt, S., Flassbeck, S., Schmelter, S., Schmeyer, E., Ladd, M. E., & Schmitter, S. (2021). The impact of 4D flow displacement artifacts on wall shear stress estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*, *85*(6), 3154-3168. doi:<https://doi.org/10.1002/mrm.28641>
- Schneider, E. P. (2014). *Increased Wall Shear Stress may be determining the Development of Ascending Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve*. (Dissertation). Technische Universität München,
- Shan, Y., Li, J., Wang, Y., Wu, B., Barker, A. J., Markl, M., . . . Shu, X. (2019). Aortic stenosis exacerbates flow aberrations related to the bicuspid aortic valve fusion pattern and the aortopathy phenotype. *Eur J Cardiothorac Surg*, *55*(3), 534-542. doi:10.1093/ejcts/ezy308
- Sievers, H. H., & Schmidtke, C. (2007). A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *133*(5), 1226-1233. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
- Sillescu, A.-S., Vøgg, O., Pihl, C., Raja, A. A., Sundberg, K., Vedel, C., . . . Bundgaard, H. (2021). Prevalence of Bicuspid Aortic Valve and Associated Aortopathy in Newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA*, *325*(6), 561-567. doi:10.1001/jama.2020.27205
- Sotelo, J., Dux-Santoy, L., Guala, A., Rodríguez-Palomares, J., Evangelista, A., Sing-Long, C., . . . Uribe, S. (2018). 3D axial and circumferential wall shear stress from 4D flow MRI data using a finite element method and a laplacian approach. *Magnetic Resonance in Medicine*, *79*(5), 2816-2823. doi:<https://doi.org/10.1002/mrm.26927>

- Stadler, A. F. (2009). *Quantitative analysis of blood flow and vessel wall parameters using 4D flow- sensitive MRI*. Retrieved from <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/6428/>
- Stalder, A. F., Russe, M. F., Frydrychowicz, A., Bock, J., Hennig, J., & Markl, M. (2008). Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magnetic Resonance in Medicine*, *60*(5), 1218-1231. doi:10.1002/mrm.21778
- Toufan Tabrizi, M., Rahimi Asl, R., Nazarnia, S., & Pourafkari, L. (2018). Evaluation of relationship between bicuspid aortic valve phenotype with valve dysfunction and associated aortopathy. *J Cardiovasc Thorac Res*, *10*(4), 236-242. doi:10.15171/jcvtr.2018.41
- Truong, U., Fonseca, B., Dunning, J., Burgett, S., Lanning, C., Ivy, D. D., . . . Barker, A. J. (2013). Wall shear stress measured by phase contrast cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *15*(1), 81. doi:10.1186/1532-429X-15-81
- van Ooij, P., Powell, A. L., Potters, W. V., Carr, J. C., Markl, M., Barker, & Alex, J. (2016). Reproducibility and interobserver variability of systolic blood flow velocity and 3D wall shear stress derived from 4D flow MRI in the healthy aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *43*(1), 236-248. doi:<https://doi.org/10.1002/jmri.24959>
- Vassiliou, V. S., Cameron, D., Prasad, S. K., & Gatehouse, P. D. (2018). Magnetic resonance imaging: Physics basics for the cardiologist. *JRSM Cardiovasc Dis*, *7*, 2048004018772237. doi:10.1177/2048004018772237
- Verma, S., & Siu, S. C. (2014). Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med*, *370*(20), 1920-1929. doi:10.1056/NEJMra1207059
- Waller, B. F., Carter, J. B., Williams, H. J., Jr., Wang, K., & Edwards, J. E. (1973). Bicuspid aortic valve. Comparison of congenital and acquired types. *Circulation*, *48*(5), 1140-1150. doi:10.1161/01.cir.48.5.1140
- Zimmermann, J., Demedts, D., Mirzaee, H., Ewert, P., Stern, H., Meierhofer, C., . . . Hennemuth, A. (2018). Wall shear stress estimation in the aorta: Impact of wall motion, spatiotemporal resolution, and phase noise. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *48*(3), 718-728. doi:10.1002/jmri.26007

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BAV Klappen – Morphologie	7
Abbildung 2: Komponenten des WSS	12
Abbildung 3: Aufbau eines MR -Systems	14
Abbildung 4: 3D - Visualisierung des systolischen Blutflusses in der Aorta	19
Abbildung 5: 3D - Darstellung der Aorta thoracica	27
Abbildung 6: Benutzeroberfläche von ENSIGHT ©; Screenshot	31
Abbildung 7: 4D- Visualisierung des Blutflusses in der Aorta mittels ENSIGHT ©	32
Abbildung 8: MEVISFlow®; DICOM Import und Preprocessing Tab	35
Abbildung 9: MEVISFlow®; DICOM Import und Preprocessing Tab, Fehlerkorrektur	35
Abbildung 10: MEVISFlow®; Vessel Segmentation Tab	36
Abbildung 11: MEVISFlow®; Vessel Segmentation Tab, Manuelle Korrektur	37
Abbildung 12: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab	39
Abbildung 13: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab, Konturierung und ROI	39
Abbildung 14: MEVISFlow®; Flow Analysis Tab, Tracking Tool	40
Abbildung 15: MEVISFlow®; Berechnung von WSS	43
Abbildung 16: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe MPA	47
Abbildung 17: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe TBC	47
Abbildung 18: WSS Werteverteilung zwischen Flow_Tool und MEVISFlow® O1 bzw. O2	48

Abbildung 19: Intraobserver-Reliabilität zwischen zwei Auswertungen für Patient(in) 2 auf Höhe MPA.....	49
Abbildung 20: Korrelation der gemittelten Wertepaare für WSS axial, circ, mag zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.....	51
Abbildung 21: Gesamtauswertung der WSS Werte zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.....	52
Abbildung 22: Vergleich WSS axial nach Segmenten auf Höhe MPA	57
Abbildung 23: Vergleich WSS circ nach Segmenten auf Höhe MPA	58
Abbildung 24: Vergleich WSS mag nach Segmenten auf Höhe MPA	58
Abbildung 25: Vergleich WSS axial nach Segmenten auf Höhe TBC	59
Abbildung 26: Vergleich WSS circ nach Segmenten auf Höhe TBC	59
Abbildung 27: Vergleich WSS mag nach Segmenten auf Höhe TBC	60
Abbildung 28: Relation des WSS axial und WSS circ für BAV und TAV bei der Auswertung durch Flow_Tool.....	63
Abbildung 29: Relation des WSS axial und WSS circ für BAV und TAV bei der Auswertung durch MEVISFlow®	64
Abbildung 30: Relation des WSS mag zwischen BAV und TAV bei Auswertung durch Flow_Tool bzw. MEVISFlow ®	64
Abbildung 31: Einteilung der Gefäßebene entlang der Gefäßwand in 12 Segmente	66
Abbildung 32: Kurvendiagramm des WSS axial auf Höhe MPA.....	68
Abbildung 33: Balkendiagramm des WSS axial auf Höhe MPA.....	68
Abbildung 34: Kurvendiagramm des WSS circ auf Höhe MPA.....	69
Abbildung 35: : Balkendiagramm des WSS circ auf Höhe MPA	69
Abbildung 36: Kurvendiagramm des WSS mag auf Höhe MPA	70

Abbildung 37: Balkendiagramm des WSS mag auf Höhe MPA.....	70
Abbildung 38: Interobserver-Reliabilität zwischen zwei untersuchenden Personen auf Höhe TBC, Bildqualität	76
10 Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1: Ein-und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs	24
Tabelle 2: Weitere Ausschlusskriterien des Studienkollektivs.....	25
Tabelle 3: 4D CMR Protokoll	29
Tabelle 4: Demographische Daten der Studien- und Kontrollgruppe	45
Tabelle 5: Beurteilung der Bildqualität der PC-MRA Daten	50
Tabelle 6: Vergleich der WSS Wertepaare des BAV Kollektivs zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.....	53
Tabelle 7: Vergleich der WSS Wertepaare des TAV Kollektivs zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®.....	53
Tabelle 8: Vergleich der WSS Subkategorien WSS axial, WSS circ, WSS mag zwischen Flow_Tool und MEVISFlow®	55

11 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei der Klinik und dem Team für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Med. Peter Ewert dafür bedanken, dass mir die Möglichkeit geboten wurde, meine Dissertation am Deutschen Herzzentrum München durchzuführen.

Besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Dr. Med. Christian Meierhofer, welcher mir vom ersten bis zum letzten Schritt dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. So brachte er einerseits viel Geduld und Verständnis mit, motivierte mich jedoch auch immer wieder, wenn ich Zweifel hatte, und unterstützte mich beim Verfassen dieser Seiten.

Zudem geht ein großer Dank an meinen Partner, meine Familie und meine FreundInnen, welche in jeder Phase dieser Arbeit ein offenes Ohr für mich hatten, mich ermutigten und inspirierten. In diesem Zusammenhang möchte ich vor allem auch meiner Freundin Lily für die großartigen Abbildungen danken, welche sie für mich erstellt hat.

12 Lebenslauf