

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Bestimmung des Durchmessers der abdominalen Aorta in der MRT  
und dessen Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren**

Inaugural – Dissertation  
zur

Erlangung des akademischen  
Degrees  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der  
Universitätsmedizin

der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2016

vorgelegt von:  
Michael Wenzel  
geboren am 02. September 1987  
in Cottbus

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur  
1. Gutachter: Prof. Dr. B. Mensel  
2. Gutachter: Prof. Dr. A.-J. Lemke  
3. Gutachter: -  
Ort, Raum: Greifswald, Universitätsmedizin Greifswald, Raum O 0.65  
Tag der Disputation: 13.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1. MAKROSKOPISCHE ANATOMIE DER AORTA.....	5
1.2. VERÄNDERUNGEN DES AORTENDURCHMESSERS UND DEREN EINFLUSSFAKTOREN.....	5
1.3. DEFINITION EINES ANEURYSMA .....	5
1.4. BILDGEBUNG ZUR ERFASSUNG DES AORTENDURCHMESSERS UND STUDIENLAGE .....	6
1.5. ZIELE .....	7
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>7</b>
2.1. STUDY OF HEALTH IN POMERANIA – SHIP .....	7
2.1.1. SHIP-Trend.....	7
2.2. BILDGEBUNG DER AORTA.....	8
2.3. DURCHMESSERBESTIMMUNG .....	9
2.3.1. Observer.....	9
2.3.2. Auswahl der Schnittebene und Messung .....	9
2.3.3. Dokumentation der Messergebnisse.....	12
2.4. STATISTISCHE ANALYSE .....	13
2.4.1. Methodenvalidierung.....	13
2.4.2. Referenzwerte .....	13
2.4.3. Korrelationen .....	13
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>14</b>
3.1. PROBANDENCHARAKTERISTIKA .....	14
3.2. METHODENVALIDIERUNG .....	15
3.2.1. Analyse der Validität .....	15
3.2.2. Analyse der Reliabilität .....	16
3.3. REFERENZWERTE .....	17
3.3.1. Referenzwerte der abdominalen Aorta .....	17
3.3.2. An die Körperoberfläche angepasste Referenzwerte der abdominalen Aorta .....	19
3.4. EINFLUSS KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN .....	20
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>21</b>
4.1. METHODENVALIDIERUNG .....	21
4.2. REFERENZWERTE .....	22
4.3. BEDEUTUNG DER ANPASSUNG DES AORTENDURCHMESSERS AN DIE KÖRPEROBERFLÄCHE .....	22
4.4. EINORDNUNG IN DIE GEGENWÄRTIGE STUDIENLAGE.....	23

4.5.	EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN AORTENDURCHMESSER.....	24
4.6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	27
5.	LITERATURVERZEICHNIS .....	29
6.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	32
7.	DANKSAGUNG .....	33
8.	PUBLIKATIONEN .....	34

# **1. Einleitung**

## **1.1. Makroskopische Anatomie der Aorta**

Die Aorta ist das größte Blutgefäß des Menschen und stellt den ersten Schritt auf dem Weg der Verteilung des oxygenierten Blutes aus dem linken Ventrikel des Herzens in die Organe und die Peripherie des Körpers dar. Eine Möglichkeit der anatomischen Einteilung der Aorta ist die Unterteilung in Aorta Ascendens, also der aufsteigende Teil der Aorta ab der Aortenklappe, Arcus Aortae, den Aortenbogen, und die Aorta Descendens, der absteigende Teil der Aorta bis zur Bifurkation in die Iliakalarterien [1]. Die Aorta Descendens lässt sich außerdem in einen thorakalen und einen abdominalen Abschnitt unterteilen, wobei die abdominale Aorta ab dem Durchtritt durch den Hiatus aorticus beginnt[1]. Physiologisch nimmt der Durchmesser der Aorta in ihrem Verlauf ab[1].

## **1.2. Veränderungen des Aortendurchmessers und deren Einflussfaktoren**

Als wesentliche Faktoren, welche die Größe des Aortendurchmessers beeinflussen, sind bereits das Geschlecht und das Alter beschrieben worden. Bei Männern ist der Aortendurchmesser in der Regel in allen Abschnitten größer als bei Frauen der gleichen Altersgruppe[2, 3] und mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Größenprogredienz[3–5]. Bei der Zunahme des Durchmessers handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen[3, 6–8]. Da der Aortendurchmesser mit dem Alter zunimmt, kann davon ausgegangen werden, dass bei der Entwicklung einer Dilatation häufig degenerative Prozesse eine wesentlich Rolle spielen[1, 8, 9]. Es lässt sich eine Verbindung des Gefäßdurchmessers mit inflammatorischen Prozessen, einer quantitativen Veränderung von Strukturproteinen der Gefäßwand[7] und einer zunehmenden Aktivierung von proteolytischen Vorgängen vermuten[8]. Zusätzlich haben die Körpergröße[6], sowie die Körperoberfläche[3] einer Person Einfluss auf den Durchmesser der Aorta.

## **1.3. Definition eines Aneurysma**

Es hat sich gezeigt, dass Aneurysmata oder Dissektionen der Aorta aufgrund der demografischen Struktur in Industrienationen gehäuft sind[9]. Trotz der Häufigkeit dieses Krankheitsbildes gibt es derzeit noch keine einheitliche Definition hinsichtlich des Durchmessers für ein Aortenaneurysma[10]. Meist wird in Studien oder Leitlinien von einem abdominalen Aortenaneurysma (AAA) ab einem Durchmesser von mehr als 3cm gesprochen[11–13]. Diese Definition bietet eine relativ einfache Handhabung bei der Diagnostik, wird dabei jedoch der individuellen Konstitution eines Patienten nicht gerecht. Eine andere Definition ist eine Zunahme um das 1,5-fache des Durchmessers im Vergleich zu Abschnitten vor der zu beurteilenden Dilatation desselben Gefäßes[14]. Dieser

Ansatz erlaubt eine etwas individuellere Beurteilung eines Patienten. Jedoch ist bei dieser Methode die Entscheidung, wie weit dabei der Referenzdurchmesser vor der eigentlichen Dilatation liegen muss, nicht einheitlich festgelegt worden. Dadurch, dass der Durchmesser der Aorta in ihrem Verlauf nicht konstant ist sondern in der Regel im Verlauf abnimmt[1], ist bei Verwendung dieser Methode die Wiederholgenauigkeit bei der Einschätzung grenzwertiger Dilatation eingeschränkt. In Ermangelung einer einheitlichen Definition ergeben sich zwei Beeinträchtigungen hinsichtlich der medizinischen Versorgung eines abdominalen Aneurysmas. Einerseits wird die Diagnose beim Patienten erschwert und andererseits wird eine effiziente Forschung durch eine Einschränkung der Vergleichbarkeit epidemiologischer Studien behindert.

#### **1.4. Bildgebung zur Erfassung des Aortendurchmessers und Studienlage**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um den Durchmesser der Aorta zu bestimmen. Gängige Untersuchungsmethoden sind Sonografie, Angiografie, Magnetresonanztomografie und Computertomografie[12].

Für CT-Untersuchungen sind Normwerte der Aorta bereits gut beschrieben, während es für die Bildgebung mit dem MRT bisher nur wenige Studien gibt [2, 15–18]. Existierende MRT-Studien basieren auf relativ kleinen Probandenzahlen und berücksichtigen nur eine stark vorselektierte Bevölkerungsgruppe[2, 17]. Außerdem beziehen sie sich nicht auf den gesamten Verlauf des Gefäßes[15, 16] oder untersuchen Probanden, bei welchen bereits ein Aneurysma diagnostiziert wurde[18].

Studie & Veröffentlichungsjahr	Probandenzahl	Weitere Einschränkung
Kaiser et al. (2008) [17]	53	- nur Kinder und Jugendliche bis 20 Jahre berücksichtigt
Wanhainen et al. (2008) [2]	231	- nur 70jährige Probanden berücksichtigt
Garcier et al. (2003) [16]	66	- nur die thorakale Aorta berücksichtigt
McBride et al. (2015) [18]	350	- Studie bezieht auf die Erprobung von ultrakleinen paramagnetische Eisenoxidpartikel ( <i>USPIO</i> ) - bei den Probanden wurde bereits ein abdominales Aortenaneurysma diagnostiziert

**Tabelle 1:** bisher veröffentlichte Studien basierend auf MRT

Die bisherige Studienlage liefert keine Referenzwerte für den Durchmesser der abdominalen Aorta für das MRT, welche sich auf Probanden jeder Altersstufe beziehen lassen.

## **1.5. Ziele**

Diese Arbeit verfolgt drei Ziele.

Das erste Ziel ist die Bestätigung, dass Messungen des Aortendurchmessers in nativen axialen MRT-Aufnahmen eine ähnlich hohe Präzision wie Messungen des Aortendurchmessers in orthogonalen kontrastmittelverstärkten Aufnahmen besitzen.

Das zweite Ziel ist die Generierung von bevölkerungsrelevanten Referenzwerten für den Durchmesser der abdominalen Aorta in der MRT für den Raum Vorpommern.

Das dritte Ziel ist die Beschreibung des Einflusses von kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Durchmesser der abdominalen Aorta.

Letztendlich soll damit ein Beitrag zur individuellen Beurteilung des Durchmessers der abdominalen Aorta von Patienten geleistet werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Study of Health in Pomerania – SHiP**

Die Study of Health in Pomerania ist eine epidemiologische Studie im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern, bei welcher Inzidenzen und Prävalenzen von häufigen und damit bevölkerungsrelevanten Erkrankungen untersucht werden. Dabei werden neben Informationen über labormedizinisch oder radiologisch erfassbare Einflussfaktoren auch eine Vielzahl von Informationen über soziale Aspekte gesammelt. Die Datenerhebung begann erstmals im Oktober 1997 mit SHiP-0, wobei bis zum Ende dieser Teilstudie im Mai 2001 insgesamt 4310 Probanden untersucht wurden. Ab 2002 folgte mit SHiP-1 ein 5-Jahres-Follow-Up und ab 2008 mit SHiP-2 ein 12-Jahres-Follow-Up. Dabei wurden die Studienteilnehmer aus SHiP-0 erneut eingeladen und untersucht [19].

#### **2.1.1. SHiP-Trend**

Parallel zu SHiP-2 wurde im September 2008 mit SHiP-Trend eine neues, von den bisherigen Studien unabhängiges Kollektiv von 8016 Probanden aus einer Bevölkerungsstichprobe gebildet. Daraus nahmen 4420 Personen tatsächlich an der Studie teil[19]. Für diese Arbeit waren Probanden nötig, welche sich einer Ganzkörper-MRT unterzogen, wodurch ein Großteil des SHiP-TREND

Kollektivs (N=2372) nicht mehr berücksichtigt werden konnte. Außerdem wurden Probanden ausgeschlossen, wenn die nötigen Datensätze für die Messung des Aortendurchmessers fehlten (N=35), die Bildqualität nicht ausreichend war (N=198), bereits ein Myokardinfarkt (N=22) oder ein Schlaganfall (N=26) stattgefunden hat, oder wenn thorakal ( $\geq 3,5\text{cm}$ ) oder abdominal ( $\geq 5\text{cm}$ ) ein Aortenaneurysma oder eine -dissektion (N=7) vorlagen. Letztendlich konnten 1759 Probanden berücksichtigt werden[15].

## **2.2. Bildgebung der Aorta**

Im Rahmen von SHiP-Trend wurden MRT-Untersuchung mit einem 1,5 T- MRT (Magnetom Avanto; Siemens Healthcare AG, Erlangen, Germany) durchgeführt. Der Ablauf der Untersuchung erfolgte dabei nach einem für die Studie standardisierten Protokoll, welches mehrere Modi der Bildgebung mittels MRT umfasste[20].

In einer Pilotstudie wurden zunächst 200 gesunde Probanden einer standardisierten Ganzkörper-MRT unterzogen. Männliche Probanden hatten dabei die Wahl, ob sie sich zusätzlich einer Kontrastmittelverstärkten MR-Angiografie (CE-MRA) unterziehen. Probanden mit einer bekannten Kontrastmittelallergie wurden dabei ausgeschlossen. Letztendlich wurden die Aufnahmen von 50 Probanden, welche eine CE-MRA unter Einsatz des Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist; Bayer Schering Healthcare, Leverkusen, Germany) [20]erhielten, zur Methodenvalidierung genutzt[21]. Die erfassten Durchmesser wurde dann mit Messungen in der *Volume-Interpolated-Breath-Hold-Exam-Sequenz* (VIBE-Sequenz) derselben Probanden verglichen. Die Gefäßdurchmesser in Aufnahmen der CE-MRA wurden in, zum Gefäßverlauf, orthogonaler Orientierung und die Gefäßdurchmesser in der VIBE-Sequenz in axialer Orientierung gemessen. Messung in axialen Aufnahmen können aufgrund von der Körperachse abweichenden Verläufen, insbesondere im Bereich des Arcus Aortae mit der Änderung des Gefäßverlaufs von zunächst kranial nach kaudal, tendenziell zu Überschätzungen des Aortendurchmessers führen[22]. Eine orthogonale Messung, also eine rechtwinklige Messung zur Richtung des Blutflusses der Aorta, ermöglicht hier eine genauere Erfassung des Gefäßdurchmessers. Für die Methodenvalidierung wurde für die Durchmesserbestimmung in der CE-MRA eine orthogonale, also entlang des Gefäßverlaufs reformierte, Darstellung genutzt, um dem wahren Wert des Aortendurchmessers möglichst nahe zu kommen[21]. Die VIBE-Sequenz gehört zum standardisierten Ganzkörper-MRT-Protokoll des SHiP-Studie, ist T1-gewichtet und hat mit 21 Sekunden für den Thorax und 38 Sekunden für das Abdomen die geringsten Scanzeiten aller Sequenzen des Protokolls. Die nativen Aufnahmen werden dabei in Atemanhaltetechnik erstellt um Bewegungsartefakte möglichst auszuschließen[20, 21].

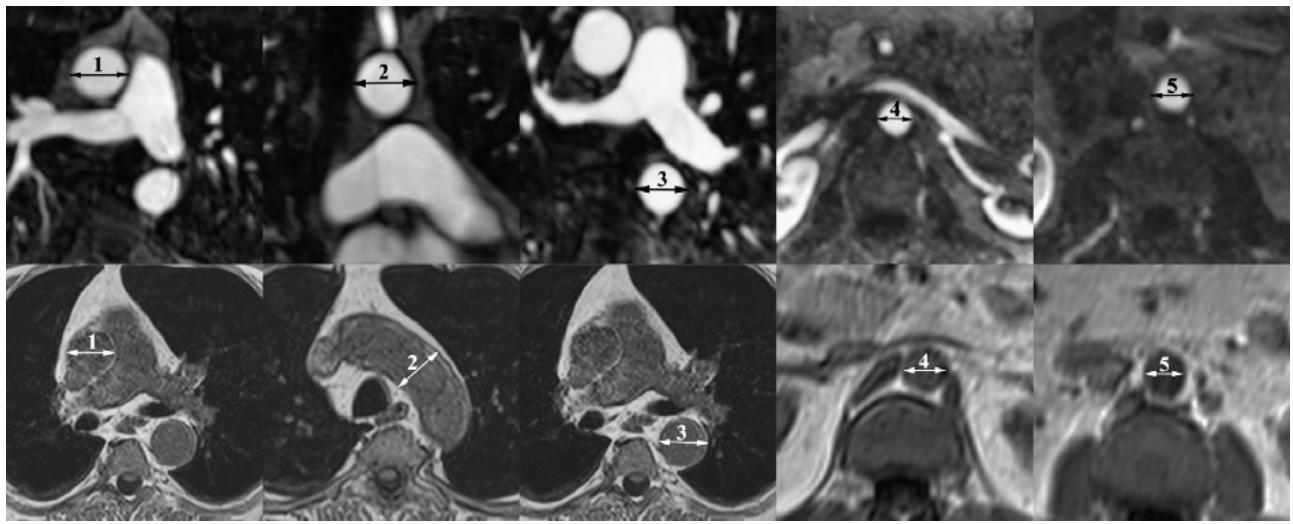
## **2.3. Durchmesserbestimmung**

### **2.3.1. Observer**

Die Erhebung der Durchmesser erfolgte durch zwei Observer, Michael Wenzel und Lydia Heßelbarth. Beide Observer absolvierten ein Training, bei welchem 20 Probanden untersucht wurden. Die Zeit für eine Messung lag zu Beginn bei ca. 20 Minuten pro Messreihe bzw. pro Proband und hat sich nach Abschluss des Trainings auf ca. 10 Minuten verkürzt. Zur Interobservervalidierung wurden die Messerergebnisse zwischen beiden Observern verglichen. Außerdem wurden die Messungen durch beide Probanden mit einem Abstand von 14 Tagen wiederholt und die Ergebnisse dieser Untersuchungen verglichen, um eine Intraobservational validierung durchzuführen. [21].

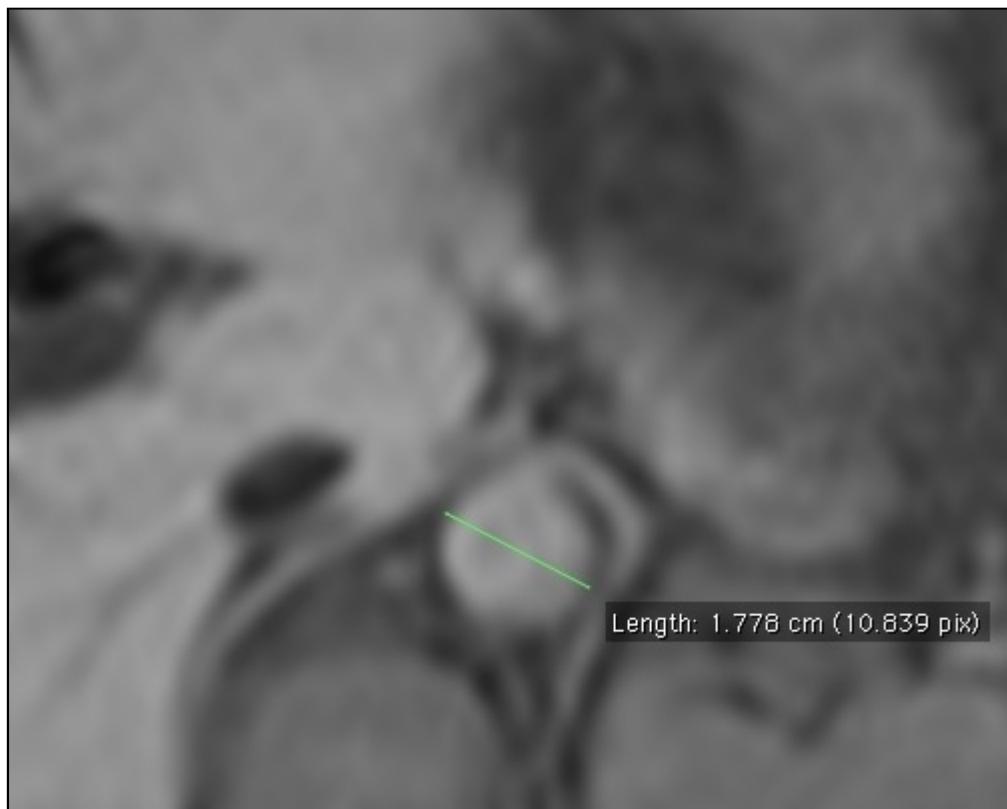
### **2.3.2. Auswahl der Schnittebene und Messung**

Gemessen wurden äußere Durchmesser des gesamten Verlaufes der Aorta und des Trunkus pulmonalis von Außenwand zu Außenwand. Dies erfolgte in orthogonaler Orientierung in der CE-MRA und axialer Orientierung in der VIBE-Sequenz. Im Vorfeld wurden für die thorakale Aorta drei Abschnitte sowie der Trunkus pulmonalis und für die abdominale Aorta vier Abschnitte festgelegt, in welchen die genutzte Schnittebenen liegen sollte. Thorakal lagen diese Abschnitte im Bereich der Aorta Ascendens zwischen der Aortenklappe und dem Beginn des Arcus aortae, im Bereich des Arcus aortae möglichst mittig zwischen dem Ende der Aorta ascendens und dem Beginn der Aorta descendens, im Bereich der Aorta descendens und zusätzlich im Verlauf des Truncus pulmonalis zwischen Pulmonalklappe und der Bifurkation der Lungenarterien. Bei der abdominalen Aorta waren diese Abschnitte auf Höhe des Durchtritts der Aorta durch das Zwerchfell (Abbildung 2), ca. 1 cm kranial des Abgangs der rechten Arteria renalis (Abbildung 3), ca. 1 cm kaudal des Abgangs der rechten Arteria renalis (Abbildung 4) und kurz vor der Bifurkation der Aorta in die Iliakalarterien. Für die Methodenvalidierung wurden letztendlich orthogonale Messungen im Bereich der Aorta Ascendens, des Arcus Aortae, der Aorta descendens, der suprarenalen Aorta und der infrarenalen Aorta genutzt (Abbildung 1). Die Auswahl der für die Messung genutzten Schnittebene in den vorher festgelegten Bereichen erfolgte letztendlich durch den Observer und nach praktischen Gesichtspunkten, was eine Optimierung der Messgenauigkeit erreichen sollte. Das bedeutet, dass eine Ebene ausgewählt wurde, welche einen möglichst hohen Kontrast zwischen der äußeren Gefäßwand und umliegenden Gewebe beinhaltet. Nach Auswahl einer geeigneten Ebene durch den Observer erfolgte die Durchmesserbestimmung mit Hilfe einer in Osirix integrierten Linealfunktion. Gemessen wurde dabei von Außenwand zu Außenwand[21].

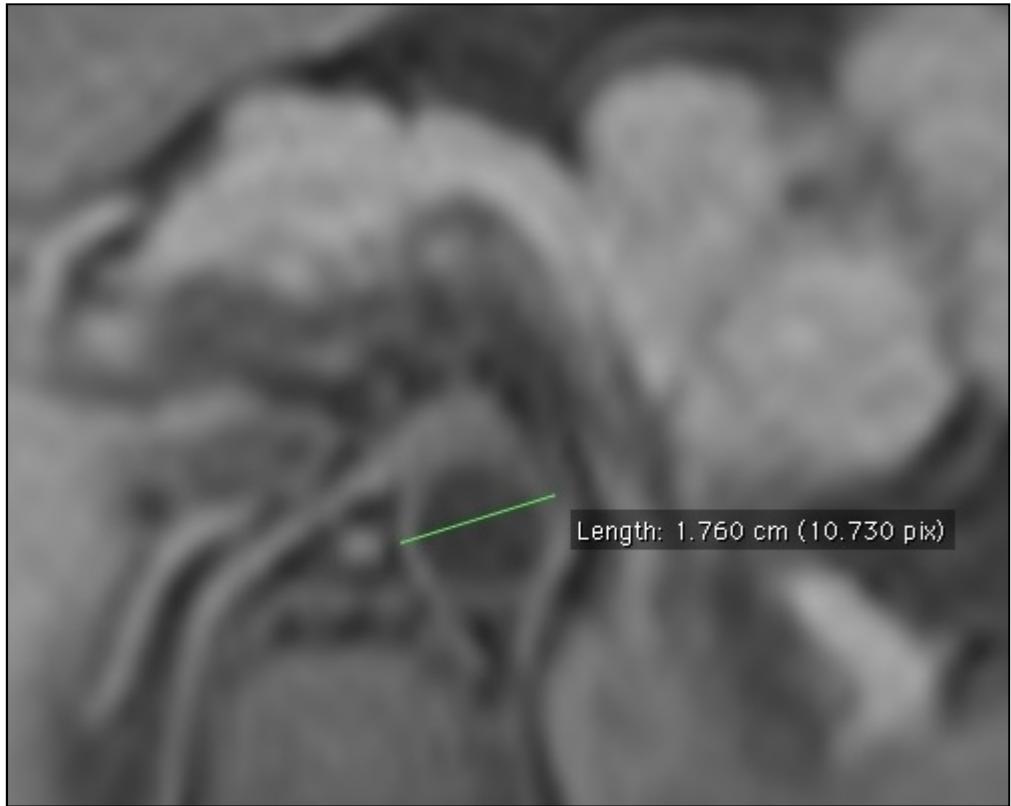


obere Reihe: CE-MRA in reformatte orthogonaler Orientierung; untere Reihe: axiale VIBE-Sequenz  
1 = Aorta ascendens, 2 = Arcus Aortae, 3 = Aorta descendens, 4 = suprarenale Aorta, 5 = infrarenale Aorta

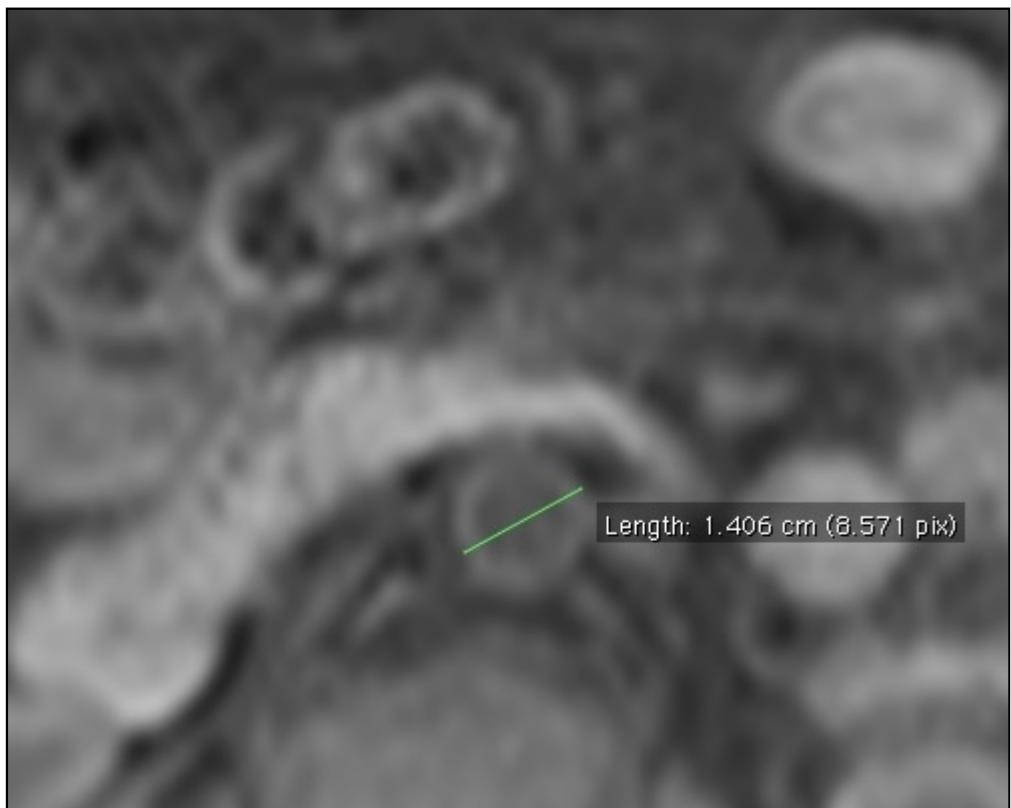
**Abbildung 1:** Messungen zum Vergleich von CE-MRA mit VIBE [21]



**Abbildung 2:** subphrenische Aorta (Quelle: Eigene Darstellung, Proband aus SHiP-Trend Datenpool)



**Abbildung 3:** suprarenale Aorta (Quelle: Eigene Darstellung, Proband aus SHiP-Trend Datenpool)



**Abbildung 4:** infrarenale Aorta (Quelle: Eigene Darstellung, Proband aus SHiP-Trend Datenpool)

### 2.3.3. Dokumentation der Messergebnisse

Zur digitalen Dokumentation der erfassten Daten wurde eine Browser basierte Applikation genutzt. Durch die Nutzung der Webapplikation wurden die erfassten Daten direkt vom Institut für Community Medicine gespeichert und durch die Transferstelle für Daten- und Biomaterialmanagement verwaltet[19]. Durch die damit verbundene Vermeidung einer externen Speicherung sensibler Probandendaten wurde ein hohes Maß an Datenschutz gewährleistet. Zusätzlich ermöglichte der Aufbau der Maske zur Dateneingabe eine Erfassung der Bildqualität und bot die Möglichkeit, eine Bemerkung, z.B. bezüglich anatomischer Besonderheiten, mit der Probandennummer zu verknüpfen.



Aortendurchmesser	
Bilddaten vorhanden?	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Thorakaler Aortendurchmesser messbar?	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Aorta Ascendens	3.39
Truncus Pulmonalis	2.51
Aorta Descendens	2.56
Arcus Aortae	3.14
Abdominaler Aortendurchmesser messbar?	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
Infradiaphragmale Aorta	2.57
Suprarenale Aorta	2.26
Infrarenale Aorta	1.98
Bifurkation	1.87
Qualität	<input checked="" type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> schwer messbar <input type="radio"/> nicht messbar
Bemerkungen?	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein

fertig

editieren

**Abbildung 5:** Webmaske zur Datenerfassung (Quelle: Eigene Darstellung)

## 2.4. Statistische Analyse

### 2.4.1. Methodenvalidierung

Im Rahmen der Methodenvalidierung wurde das Programm MedCalc (MedCalc Software, version 11.5.1.0, Mariakerke, Belgium) genutzt. Die gemessenen Werte der 53 Probanden wurde initial mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Für die Validierung der späteren Verwendung von nativen VIBE-Sequenzen anstatt der CE-MRA, wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Bravais und Pearson berechnet. Außerdem wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Die Reliabilität der Messungen wurde ebenfalls mittels der Bland-Altman-Analyse überprüft, wobei die Intraoberserver-Wiederholgenauigkeit, also die Messgenauigkeit mit einem zeitlichen Abstand von 14 Tagen, und die Interobserver-Reproduzierbarkeit untersucht wurden[21].

### 2.4.2. Referenzwerte

Zur Erstellung und statistischen Analyse der Referenzwerte wurde das Programm Stata 12.1 (Stata Corporation, College Station, TX, U.S.A.) genutzt. Nach Erfassung der Aortendurchmesser wurden für Altersgruppen à 10 Jahre die 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentile jeweils für Männer und Frauen berechnet. Des Weiteren wurden die erstellten Referenzwerte des Aortendurchmessers der Probanden durch Bildung eines Quotienten aus Aortendurchmesser und Körperoberfläche (BSA) angepasst. Die Körperoberfläche eines Probanden wurde dabei mit Hilfe der DuBois Formel aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet[15, 23].

#### DuBois-Formel

$$\text{Körperoberfläche (BSA)} [\text{m}^2] = 0,007184 \cdot \text{Körpergröße} [\text{cm}]^{0,725} \cdot \text{Körpergewicht} [\text{kg}]^{0,425}$$

Neben der Analyse der Auswirkung des Alters auf den angepassten Aortendurchmesser wurde der Einfluss weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren in Tabelle 9 zusammengefasst. Mit Hilfe von Modellen der linearen Regression wurde der Regressionskoeffizient  $\beta$  für ein 95% Konfidenzintervall berechnet[15].

### 2.4.3. Korrelationen

Für diese Arbeit wurden Korrelationen mit dem Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischen und diastolischen Blutdruck, HbA1c, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden durchgeführt[15]. Zur Berechnung eines Regressionskoeffizienten  $\beta$ , als Ausdruck der Auswirkung eines

Risikofaktors auf den BSA-anangepassten Aortendurchmesser, wurden Modelle der linearen Regression genutzt. Bei der Berechnung der Assoziationen wurde davon ausgegangen, dass ein Risikofaktor einen linearen Einfluss auf den Aortendurchmesser hat. Dies wurde durch einen visuellen Vergleich der Verteilung der korrelierten Werte mit normalverteilten Werten und zusätzlich mit Hilfe von multivariablen Regressions-Spline Modellen überprüft. P-Werte von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen[15, 24].

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Probandencharakteristika**

Für diese Arbeit wurden MRT-Aufnahmen genutzt, welche im Rahmen von SHiP-Trend erfasst wurden. Dabei umfasste das Probandenkollektiv zur Methodenvalidierung zunächst 50 männliche Probanden. Das zweite Probandenkollektiv zur Erfassung von Referenzwerten in der VIBE-Sequenz umfasste 1759 Probanden mit insgesamt 872 Frauen und 887 Männern, wobei die 50 Probanden des Kollektivs zur Methodenvalidierung ein Teil des zweiten Kollektivs zur Erfassung von Referenzwerten waren. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 53 Jahren und das der Männer bei 51 Jahren. Deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich hinsichtlich des Raucherstatus, der Prävalenz von Hypertonie, des Body Mass Index (BMI) und des Bauchumfangs. Dabei haben 48% der Frauen im Vergleich zu 32% der Männer nie geraucht, wobei sich der aktuelle Raucherstatus zum Zeitpunkt der Datenerfassung mit 22% aktiver Raucher bei Frauen und 25% aktiver Raucher bei Männern wieder annäherte. Die Prävalenz von Bluthochdruck lag mit 49% bei Männern deutlich höher als bei Frauen mit 38%. Sowohl der Bauchumfang mit 95cm, als auch der BMI mit 27,7 waren bei Männern deutlich höher als bei Frauen mit 82cm Bauchumfang und einem BMI von 26,4. Die Charakteristika der Probanden bezüglich der verwendeten kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst[15].

Parameter	Frauen N=872	Männer N=887
Alter (Jahre)	53 (42; 62)	51 (41; 62)
Rauchverhalten		
niemals geraucht	420 (48%)	282 (32%)
ehemaliger Raucher/in	263 (30%)	379 (43%)
aktuell Raucher	188 (22%)	223 (25%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 (23.3; 30.2)	27.7 (25.3; 30.3)
Hüftumfang (cm)	82 (75; 92)	95 (88; 103)
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1.78 (1.68; 1.88)	2.04 (1.94; 2.15)
systolischer Blutdruck (mmHg)	119 (108; 131)	132 (123; 143)
diastolischer Blutdruck (mmHg)	75 (69; 81)	80 (74; 86)
arterielle Hypertonie	328 (38%)	435 (49%)
antihypertensive Medikation	271 (31%)	256 (29%)
Diabetes	71 (8%)	72 (8%)
HbA1c (%)	5.2 (4.8; 5.6)	5.3 (4.9; 5.6)
HDL-C (mmol/l)	1.59 (1.36; 1.84)	1.25 (1.08; 1.48)
LDL-C (mmol/l)	3.37 (2.80; 4.04)	3.45 (2.83; 4.01)
Total cholesterin (mmol/l)	5.6 (4.9; 6.3)	5.4 (4.6; 6.1)
Triglyzeride (mmol/l)	1.22 (0.88; 1.68)	1.41 (0.99; 2.13)

**Tabelle 2:** Probandencharakteristika [15]

### 3.2. Methodenvalidierung

Die statistische Analyse zur Methodenvalidierung basiert auf den von beiden Observern erfassten Messwerten der Aorta ascendens, des Arcus Aortae, der Aorta descendens, der suprarenalen und der infrarenalen Aorta. Dabei wurden Bilddaten der CE-MRA und Bilddaten aus der VIBE-Sequenz von insgesamt 50 Probanden ausgewertet[21].

#### 3.2.1. Analyse der Validität

Der Korrelationskoeffizient r lag für die Aorta Ascendens bei  $r = 0,95$  ( $P < 0,0001$ ), für die Aorta Descendens bei  $r = 0,88$  ( $P < 0,0001$ ), für die suprarenale Aorta bei  $r = 0,92$  ( $P < 0,0001$ ) und die infrarenale Aorta bei  $r = 0,87$  ( $P < 0,0001$ ), wobei ein  $r > 0,8$  als starke Korrelation angesehen wird[21, 25]. Die Messungen für den Arcus Aortae lagen bei  $r = 0,78$  ( $P < 0,0001$ ) und zeigten damit eine moderate Korrelation. Bland-Altman-Analysen erbrachten für die mittlere Verzerrung (mean bias) beim Vergleich zwischen CE-MRA und VIBE-Sequenz bei der infrarenalen Aorta einen Wert von -5,55%, was weniger als 0,1cm Abweichung entspricht. Die 95% Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement/LOA) lagen für die infrarenale Aorta bei -14,29% und für die verbliebenen untersuch-

ten Aortenabschnitte, entsprechend des geringeren mean bias, darunter. Systematische Fehler konnten ausgeschlossen werden. [21].

	CE-MRA (cm)	VIBE (cm)	mean bias (%)	LOA (%)
Aorta ascendens	$3,37 \pm 0,38$	$3,40 \pm 0,42$	-0,95;	-9,24, 5,28
Arcus Aortae	$2,94 \pm 0,25$	$2,84 \pm 0,28$	3,56;	8,59, 15,71
Aorta descendens	$2,74 \pm 0,28$	$2,71 \pm 0,23$	1,39;	-10,26, 13,04
suprarenale Aorta	$2,35 \pm 0,26$	$2,37 \pm 0,28$	-0,56;	-10,59, 9,47
infrarenale Aorta	$1,91 \pm 0,16$	$2,02 \pm 0,17$	-5,55;	-14,29, 3,19

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Validitätsanalyse [21]

### 3.2.2. Analyse der Reliabilität

Die Untersuchung Intraobservervariabilität zeigte, dass bei beiden Observer, sowohl für die Messung der VIBE-Sequenz, als auch für die CE-MRA-Sequenz, der mean bias immer unter 2% lag, mit maximal 1,32% bei der infrarenalen Aorta bei Observer 2. Die limits of agreement von 95% lagen bei maximal 12,38% für die Aorta ascendens bei Observer 1. Systematische Fehler konnten ausgeschlossen werden. Eine Zusammenfassung der Analyse der Intraoberservariabilität ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Der Vergleich zwischen beiden Observern, die Interoberservariabilität, erbrachte einen maximalen mean bias von -1,61% bei der Messung der Aorta ascendens in CE-MRA-Aufnahmen. Die 95% LOA lagen dabei stets unter 10% mit maximal -9,15% in der VIBE-Sequenz. Die Ergebnisse der Interobservervariabilität sind in Tabelle 5 dargestellt [21].

CE-MRA	Observer 1		Observer 2	
	mean bias;	LOA (%)	mean bias;	LOA (%)
Aorta Acendens	-0,37; 0,13;	-5,54, 4,79 -6,75, 7,01	0,14;	-6,32, 6,61 -7,00, 8,47
Arcus Aortae	-0,28;	-6,95, 6,40	0,52;	-6,13, 7,18
Aorta Descendens	-0,38;	-5,98, 5,21	1,28;	-6,32, 8,89
suprarenale Aorta	0,47;	-6,17, 7,11	1,32;	-5,43, 8,08
infrarenale Aorta				

VIBE	Observer 1		Observer 2	
	mean bias;	LOA (%)	mean bias;	LOA (%)
Aorta Acendens	0,97;	-10,45, 12,38	-0,54;	-7,10, 6,00
Arcus Aortae	0,19;	-7,04, 7,41	-0,26;	-6,92, 6,40
Aorta Descendens	0,56;	-7,70, 8,81	-0,03;	-6,22, 6,16
suprarenale Aorta	-1,06;	-9,42, 7,30	0,85;	-7,43, 9,13
infrarenale Aorta	-0,74;	-9,11, 7,63	0,77;	-5,38, 6,91

**Tabelle 4:** Intraobservervariabilität [21]

Vergleich zw. Observer 1 und Observer 2		
CE-MRA	mean bias;	LOA (%)
Aorta Acendens	-1,61;	-6,51, 3,29
Arcus Aortae	-0,19;	-5,83, 5,45
Aorta Descendens	-1,00;	-6,56, 4,56
suprarenale Aorta	0,12;	-6,83, 7,07
infrarenale Aorta	-0,10;	-6,10, 5,91
<hr/>		
VIBE	mean bias;	LOA (%)
Aorta Acendens	-1,16;	-7,65, 5,43
Arcus Aortae	0,87;	-5,88, 7,63
Aorta Descendens	0,22;	-6,15, 6,60
suprarenale Aorta	-0,22;	-9,15, 8,73
infrarenale Aorta	-0,72;	-7,78, 6,34

**Tabelle 5:** Interobservariabilität [21]

### 3.3. Referenzwerte

Die im Zuge dieser Arbeit erstellten Referenzwerte beziehen sich auf in der MRT in nativen VIBE-Sequenzen gemessene Durchmesser der Aorta[15].

#### 3.3.1. Referenzwerte der abdominalen Aorta

Die mittleren Durchmesser der Aorta Abdominalis lagen bei der infradiaphragmalen Aorta 2,22cm für Frauen und 2,46cm für Männer, bei der suprarenalen Aorta 2,07cm für Frauen und 2,34cm für Männer und bei der infrarenalen Aorta 1,75cm für Frauen und 1,97cm für Männer. Im Verlauf der Aorta zeigte sich dementsprechend eine relative Reduktion des Durchmessers von der infradiaphragmalen bis zur infrarenalen Aorta von 22% bei den Frauen und 20% bei den Männern. Der mittlere Durchmesser war bei Frauen in allen gemessenen Abschnitten geringer. Die relative Reduktion der 50. Perzentile des Durchmessers bei Frauen im Vergleich zu Männern lag infradiaphragmal bei 10%, suprarenal bei 12% und infrarenal bei 11%. Durch die Unterteilung der Ergebnisse in Altersgruppen à 10 Jahren wird der Einfluss des Alters auf den Gefäßdurchmesser deutlich. Beim Mittelwert des Aortendurchmessers zeigte sich im Vergleich der Altergruppe von 20-29 Jahren mit der Altersgruppe von >70 Jahren bei der infradiaphragmalen Aorta eine relative Zunahme von 39% bei Frauen und 42% bei Männern, bei der suprarenalen Aorta eine relative Zunahme von 33% bei Frauen und 37% bei Männern und bei der infrarenalen Aorta eine Zunahme von 25% bei Frauen und 27% bei Männern. Perzentilen der gemessenen Durchmesser der abdominalen Aorta sind alters- und geschlechtsspezifisch in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst [15].

Aorta	N	Frauen				
		Alter (Jahre)	Perzentilen			
			5 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>
subphrenisch	872	>70	2,03	2,22	2,41	2,67
	20-29	43	1,59	1,7	1,76	1,85
	30-39	113	1,67	1,82	1,93	2,03
	40-49	219	1,76	1,98	2,1	2,24
	50-59	233	1,98	2,15	2,28	2,42
	60-69	179	2,11	2,26	2,41	2,55
	>70	85	2,09	2,34	2,45	2,61
						2,84
suprarenal	872	1,68	1,9	2,07	2,24	2,44
	20-29	43	1,49	1,59	1,69	1,8
	30-39	113	1,57	1,77	1,88	1,96
	40-49	219	1,71	1,87	1,98	2,14
	50-59	233	1,84	2,01	2,12	2,26
	60-69	179	1,86	2,09	2,2	2,29
	<70	85	1,95	2,13	2,24	2,35
						2,6
infrarenal	872	1,44	1,62	1,75	1,88	2,04
	20-29	43	1,29	1,41	1,49	1,58
	30-39	113	1,35	1,5	1,59	1,68
	40-49	219	1,46	1,6	1,71	1,83
	50-59	233	1,54	1,69	1,79	1,89
	60-69	179	1,58	1,72	1,84	1,92
	<70	85	1,66	1,76	1,86	1,98
						2,18

**Tabelle 6:** Perzentilen der Durchmesser der abdominalen Aorta bei Frauen [15]

Aorta	N	Männer				
		Alter (Jahre)	Perzentilen			
			5 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>
subphrenisch	887	>70	1,89	2,2	2,46	2,67
	20-29	76	1,64	1,82	1,945	2,06
	30-39	123	1,83	1,97	2,1	2,22
	40-49	219	2,02	2,2	2,34	2,48
	50-59	214	2,24	2,41	2,55	2,68
	60-69	153	2,32	2,59	2,73	2,88
	>70	102	2,39	2,62	2,765	2,91
						3,23

suprarenal	887	1,83	2,13	2,34	2,51	2,72
20-29	76	1,61	1,75	1,855	1,995	2,14
30-39	123	1,82	1,95	2,08	2,2	2,32
40-49	219	1,93	2,15	2,26	2,38	2,6
50-59	214	2,09	2,27	2,42	2,56	2,71
60-69	153	2,18	2,41	2,53	2,64	2,83
<70	102	2,24	2,41	2,535	2,64	2,86
<hr/>						
infrarenal	887	1,62	1,84	1,97	2,12	2,36
20-29	76	1,47	1,595	1,67	1,76	1,92
30-39	123	1,55	1,69	1,79	1,89	2,01
40-49	219	1,68	1,84	1,93	2,04	2,18
50-59	214	1,8	1,94	2,03	2,14	2,32
60-69	153	1,84	1,99	2,12	2,21	2,43
<70	102	1,88	2,01	2,12	2,26	2,47

**Tabelle 7:** Perzentilen der Durchmesser der abdominalen Aorta bei Männern [15]

### 3.3.2. An die Körperoberfläche angepasste Referenzwerte der abdominalen Aorta

Nach Anpassung der Aortendurchmesser an die Körperoberfläche der Probanden, wurde der Einfluss des Alters auf diese Quotienten ermittelt und in Tabelle 8 dargestellt. Der Regressionskoeffizient  $\beta$  (Alter) beschreibt dabei die Zunahme des Aortendurchmessers pro Lebensjahr der Probanden. Der Quotient aus dem Mittelwert von Aortendurchmesser und Körperoberfläche nimmt bei der infradiaphragmalen Aorta bei Frauen um  $0,009 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  und bei Männern um  $0,010 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  pro Jahr zu. Bei der suprarenalen Aorta liegt dieser Wert bei  $0,006 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  für Frauen und bei  $0,007 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  bei Männern. Für die infrarenale Aorta beträgt  $\beta(\text{Alter}) 0,005 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  bei Frauen und  $0,005 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  bei Männern. Der Einfluss des Alters ist neben dem Mittelwert auch für die 5. und die 95. Perzentile in Tabelle 8 dargestellt [15].

Aortendurchmesser / KO			Frauen			Männer		
			Schnittpunkt	$\beta$ (Alter)	p	Schnittpunkt	$\beta$ (Alter)	p
abdominal	subphrenisch	Median	0.797	0.009	<0.001	0.704	0.010	<0.001
		5 <sup>th</sup> Percentile	0.669	0.007	<0.001	0.619	0.008	<0.001
		95 <sup>th</sup> Percentile	0.896	0.010	<0.001	0.820	0.011	<0.001
	suprarenal	Median	0.837	0.006	<0.001	0.766	0.007	<0.001
		5 <sup>th</sup> Percentile	0.738	0.005	<0.001	0.620	0.007	<0.001
		95 <sup>th</sup> Percentile	0.899	0.009	<0.001	0.866	0.008	<0.001
	infrarenal	Median	0.746	0.005	<0.001	0.708	0.005	<0.001
		5 <sup>th</sup> Percentile	0.638	0.004	<0.001	0.603	0.005	<0.001
		95 <sup>th</sup> Percentile	0.840	0.006	<0.001	0.798	0.006	<0.001

**Tabelle 8:** an die Körperoberfläche angepasste Referenzwerte [15]

### 3.4. Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren

Neben der Erstellung von Referenzwerten des Aortendurchmessers in der nativen VIBE-Sequenz umfasst diese Arbeit auch die Untersuchung des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich dabei auf an die Körperoberfläche (BSA) angepasste Aortendurchmesser, also den Quotienten aus dem jeweiligen Aortendurchmesser durch die Körperoberfläche des Probanden. Im Gegensatz zu den nicht angepassten Referenzwerten der Aortendurchmesser war der Einfluss des männlichen Geschlechts dabei nicht kontinuierlich und zeigte bei der infradiaphragmalen Aorta eine negative Korrelation mit einem Regressions-koeffizienten von -0,018, keine eindeutige Assoziation bei der suprarenalen Aorta und eine positive Korrelation bei der infrarenalen Aorta mit einem Regressionskoeffizienten von 0,013. Eine statistisch signifikante Vergrößerung bei allen BSA-anangepassten Durchmessern der abdominalen Aorta zeigte sich durchgängig sowohl beim diastolischen Blutdruck, als auch beim HDL-Cholesterin und beim derzeitigen Raucherstatus. Der systolische Blutdruck und die Triglyzeride zeigen für alle Abschnitte der abdominalen Aorta eine negative Korrelation. Weitere signifikante Einflüsse waren eine negative Assoziation des angepassten Durchmessers der infradiaphragmalen Aorta mit dem HbA1c-Wert und eine positive Korrelation des angepassten Durchmessers der infrarenalen Aorta mit dem Wert des LDL-Cholesterins. Der Anteil der Variationen der angepassten Aortendurchmesser, welche durch die in dieser Arbeit untersuchten Einflussfaktoren auftraten, wird als prozentualer Anteil durch das angepasste R<sup>2</sup> ausgedrückt. Das angepasste R<sup>2</sup> betrug 0,58 bei der infradiaphragmalen Aorta, bei der suprarenalen Aorta 0,49 und bei der infrarenalen Aorta 0,38. Dadurch wird deutlich, dass die infradiaphragmale Aorta am stärksten durch die aufgeführten Risikofaktoren beeinflusst wurde, während

bei der infrarenalen Aorta die geringste Auswirkung feststellbar war. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 9 zusammengefasst[15].

Risikofaktor	abdominaler Aortendurchmesser / KO		
	subphrenisch β (95%CI)	Suprarenal β (95%CI)	infrarenal β (95%CI)
männlich	-0.018 (-0.031; -0.006)**	-0.001 (-0.012; 0.010)	0.013 (0.003; 0.023)*
Alter	0.010 (0.010; 0.011)***	0.008 (0.007; 0.008)***	0.006 (0.005; 0.006)***
ehem. Raucher	0.014 (0.002; 0.026)*	0.005 (-0.006; 0.016)	0.001 (-0.009; 0.011)
derz. Raucher	0.039 (0.025; 0.053)***	0.030 (0.017; 0.043)***	0.026 (0.015; 0.038)***
syst. Blutdruck	-0.001 (-0.001; -0.001)***	-0.001 (-0.002; -0.001)***	-0.001 (-0.001; 0.000)***
diast. Blutdruck	0.002 (0.001; 0.003)***	0.002 (0.002; 0.003)***	0.001 (0.000; 0.002)**
HbA1c	-0.008 (-0.016; 0.000)*	-0.004 (-0.011; 0.003)	-0.005 (-0.011; 0.002)
HDL-C	0.053 (0.036; 0.070)***	0.052 (0.036; 0.068)***	0.044 (0.030; 0.058)***
LDL-C	-0.005 (-0.011; 0.001)	-0.005 (-0.010; 0.001)	-0.005 (-0.010; 0.000)*
Triglyceride	-0.011 (-0.017; -0.005)***	-0.010 (-0.015; -0.004)**	-0.008 (-0.013; -0.003)**
angep. R <sup>2</sup>	0.5864	0.4908	0.3828

β Parameter wurden durch lineare Regression erstellt

CI- Konfidenzintervall, HbA1c- Hämoglobin A1c

HDL-C – High Density Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C Low Density Lipoprotein-Cholesterin

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

**Tabelle 9:** Korrelationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren [15]

## 4. Diskussion

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der Erstellung von repräsentativen Referenzwerten für den Durchmesser der abdominalen Aorta in nativen MRT-Aufnahmen in einer bevölkerungsrelevanten Studienpopulation. Die SHIP-Studie bot mit SHIP-Trend eine große Anzahl an Probanden mit entsprechendem Bildmaterial, um dieses Ziel zu erreichen. Eine wichtige Voraussetzung für die Auswertung dieser in VIBE-Sequenz erstellten Bilddaten, war die Bestätigung, dass Messungen in nativen MRT-Aufnahmen im Vergleich zu Messungen in der CE-MRA eine ausreichende Validität besitzen.

### 4.1. Methodenvalidierung

Die zur Methodenvalidierung durchgeführte Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Bravais und Pearson ergab eine starke Korrelation bei vier von fünf der untersuchten Bereiche mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r>0,8$  und eine moderate Korrelation im Bereich des Arcus Aortae mit  $r=0,78$ . Die Bland-Altman-Analyse ergab einen maximalen mean bias von nur -5,55%

des Durchmessers der infrarenalen Aorta bei einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,91cm in diesem Bereich, was einer mittleren Abweichung von 0,11cm entspricht[21]. Damit kann die Messmethode als ausreichend valide betrachtet werden. Die ausreichende Vergleichbarkeit von Messungen des Aortendurchmessers in kontrastmittelverstärkten und nativen Aufnahmen wurde bereits für CT- und MRT-Aufnahmen untersucht und konnte durch diese Arbeit bestätigt werden[26]. Dabei ist dies jedoch die erste Studie, bei welcher die als Goldstandard angesehene CE-MRA mit der VIBE-Sequenz verglichen wurde.

#### **4.2. Referenzwerte**

Repräsentative Referenzwerte für den Durchmesser der abdominalen Aorta im MRT existierten bisher noch nicht. Studien mit einer hohen Probandenzahl basieren entweder auf einer Bildgebung durch Computertomografie oder Sonografie[3, 27, 28], während bisher veröffentlichte Studien auf der Grundlage von MRT-Bildern aufgrund kleiner Probandenzahlen oder einer starken Selektion von Probanden eingeschränkt aussagekräftig sind[29]. Mit der Vermessung von nativen MRT-Aufnahmen von 1759 Probanden ihm Rahmen der SHiP-Studie ist es gelungen, bevölkerungsrelevante Referenzwerte für den Durchmesser der abdominalen Aorta in Vorpommern zu erstellen.

#### **4.3. Bedeutung der Anpassung des Aortendurchmessers an die Körperoberfläche**

Die ermittelten Referenzwerte wurden an die Körperoberfläche angepasst [15]. Die Körperoberfläche wurde bereits als unabhängiger Einflussfaktor für den Durchmesser der thorakalen und abdominalen Aorta beschrieben[3, 29]. Den Durchmesser der Aorta bei einem Patienten unabhängig von der Körperoberfläche zu beurteilen, wird dem Risiko für Komplikationen einer Dilatation nicht in vollem Umfang gerecht. Das Risiko für eine Ruptur ist umso größer, je stärker die Aorta dilatiert ist[11, 30]. Neben des Durchmessers kann auch die Wachstumsrate ein Indikation dafür sein, inwieweit die Gefahr einer Ruptur besteht[11]. Eine Untersuchung des Aortendurchmessers in Hinblick auf die Körperoberfläche eines Patienten, wie es mit den Ergebnissen dieser Arbeit ermöglicht wird, ist ein Schritt hin zu einer individuelleren Beurteilung, um relative Dilatationen besser zu erkennen und eine elektive Operation vielleicht schon früher in Betracht zu ziehen oder zumindest Anlass für zukünftige Kontrollen zu geben. Mit Hilfe der Ergebnisse in Tabelle 8 können entsprechend des Alters individuelle Referenzwerte für den an die Körperoberfläche angepassten Durchmesser der Aorta bestimmt werden[15].

#### **4.4. Einordnung in die gegenwärtige Studienlage**

Die Anzahl an bevölkerungsrelevanten Studien auf diesem Gebiet ist bisher relativ gering. In den Jahren 1994 und 1995 wurde die Tromsø-Studie durchgeführt, bei welcher 6892 Probanden im Alter von 24-89 Jahren mittels Sonografie untersucht wurden. Im Jahr 2001 erfolgte bei 4699 Teilnehmern der ersten Messung eine erneute Einschätzung der abdominalen Aorta mittels Ultraschall. Bei diesem Follow-Up nach 7 Jahren konnten neu aufgetretene Aneurysmen identifiziert und mögliche Einflussfaktoren für diese Dilatationen untersucht werden[27]. Die epidemiologische Forschung über Veränderungen der abdominalen Aorta im Rahmen der Tromsø-Studie weist Parallelen mit dieser Arbeit auf. Mit einer Altersspanne von 24 bis 89 Jahren im Vergleich zu 20 bis über 70 Jahren bei der SHiP-Studie wurden auch jüngere Probanden berücksichtigt, während sich andere Studien, möglicherweise aufgrund der steigenden Inzidenz von Aneurysmen mit zunehmendem Lebensalter, auf ein älteres Probandenkollektiv beschränken[19]. Hinsichtlich der Probandenzahl ist die Tromsø-Studie mit 6892 Probanden die größte Studie über den Durchmesser der abdominalen Aorta in Europa. Die SHiP-Studie mit dem verfügbaren Kollektiv aus SHiP-Trend liegt mit 1759 Probanden derzeit an zweiter Stelle. Ein Wesentlicher Unterschied zwischen beiden Studien, ist die Art der genutzten Bildgebung. Die Tromsø-Studie basiert dabei auf einer Bildgebung mittels Sonografie, während die Analysen dieser Arbeit auf eine Bildgebung durch Magnetresonanztomografie aufbauen[19, 27]. Während beide Methoden ohne Strahlenbelastung auskommen, sind mit der Sonografie wesentlich geringere Kosten als mit der MRT verbunden[12, 31]. Allerdings sind Untersuchungen mit einer MRT wesentlich genauer. So kann mittels Sonografie bei der Detektion eines Aneurysmas eine Sensitivität und Spezifität von 90% erreicht werden, während dies mit der MRT bei nahezu einhundert Prozent möglich ist[12]. Im Zuge der Methodenvalidierung für diese Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch native Aufnahmen in der VIBE-Sequenz im Vergleich zur CE-MRA eine hohe Messgenauigkeit haben[21].

Hinsichtlich der Probandenzahl ist die *Aneurysm Detection and Management Study* (ADAM) aus den USA bisher unübertroffen. Das Probandenkollektiv setzt sich hier aus 73451 Personen im Alter von 50-79 Personen zusammen und wurde mittels Sonografie durchgeführt. Jedoch handelt es sich dabei konkret um eine Screeningstudie für abdominale Aortenaneurysmen, definiert als ein Durchmesser von mehr als 3cm, und der Untersuchung von Risikofaktoren, ohne dass dabei die Identifikation von Referenzwerten für den normalen Durchmesser der Aorta im Focus lag[28]. Eine weitere Studie aus den USA ist die *Framingham Heart Study* (FHS). Rogers *et al.* haben dabei die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Bildgebung mittels CT von 3431 Probanden analysiert und Referenzwerte für den Durchmesser der thorakalen und abdominalen Aorta ermittelt. Im Anschluss wur-

de untersucht, inwieweit kardiovaskuläre Risikofaktoren Einfluss auf den Durchmesser der Aorta haben. Dabei erfolgte eine Betrachtung des Einflusses von Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Blutdruck, Dyslipidämie, Rauchverhalten und Diabetes. Auf der Basis dieser Analyse wurden dann Referenzwerte für den Aortendurchmesser ermittelt, welche individuell an Alter, Geschlecht und Körperoberfläche einer Person angepasst werden können. Rogers *et al.* haben im Vergleich zu dieser Arbeit eine andere Art der Darstellung gewählt, indem nicht der Quotient aus Aortendurchmesser durch die Körperoberfläche zur Verfügung gestellt wurde, sondern sie die angepassten Referenzwerte in Gruppen nach Alter, Geschlecht und BSA aufgelistet haben.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der FHS und SHiP ist der innovative Einsatz der MRT. Zusätzlich unterscheidet sich mit Massachusetts, USA, und Vorpommern, die Herkunft der Probanden[3, 15, 19]. In Hinblick auf die Anzahl an Probanden mit einem Ganzkörper-MRT ist die SHiP-Studie bisher unerreicht in Europa. Damit werden die im Rahmen dieser Arbeit getätigte Forschung und die entsprechenden Veröffentlichungen ein Vorreiter, an welchem sich zukünftige populationsbasierte und auf MRT-Bildern beruhende Studien messen müssen, und eine unumgängliche Referenz bei der Beschreibung des Aortendurchmessers und deren Einflussfaktoren im mitteleuropäischen Raum.

#### **4.5. Einflussfaktoren auf den Aortendurchmesser**

Die Analyse der für diese Arbeit durchgeführten Messungen ergab für den mittleren Durchmesser der direkt infradiaphragmal liegenden Aorta 2,22cm bei Frauen und 2,46cm bei Männern, für die suprarenale Aorta 2,07cm bei Frauen und 2,34cm bei Männern und für die infrarenale Aorta 1,75cm bei Frauen und 1,97cm bei Männern. Die Differenzen liegen somit im Durchschnitt bei 24mm, 27mm und 22mm. Bei einer Anpassung dieser Durchmesser an die Körperoberfläche geht dieser deutliche Unterschied hin zu einem größeren Durchmesser bei Männern jedoch verloren[15].

**Beispielberechnung der angepassten Referenzwerte des Mittelwerts der infrarenalen Aorta einer 50jährigen Frau:**

**Auszug aus Tabelle 8**

			Frauen	Schnittpunkt	$\beta$ (Alter)	p
abdominal	subphrenisch	Median	0,745	0,005	<0,001	

$$\left( \frac{\text{Aortendurchmesser}}{\text{Körperoberfläche}} \right)_{50} = 0,005 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{Jahre} \cdot \text{m}^2} \right] \cdot 50 \text{ [Jahre]} + 0,745 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{m}^2} \right] = 0,995 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{m}^2} \right]$$

**Beispielberechnung der angepassten Referenzwerte des Mittelwertes der infrarenalen Aorta bei einem 50jährigen Mann:**

**Auszug aus Tabelle 8**

			Männer	Schnittpunkt	$\beta$ (Alter)	p
abdominal	subphrenisch	Median	0,708	0,005	<0,001	

$$\left( \frac{\text{Aortendurchmesser}}{\text{Körperoberfläche}} \right)_{50} = 0,005 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{Jahre} \cdot \text{m}^2} \right] \cdot 50 \text{ [Jahre]} + 0,708 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{m}^2} \right] = 0,958 \left[ \frac{\text{cm}}{\text{m}^2} \right]$$

Beim beispielhaften Vergleich des BSA-anangepassten Mittelwerts des Durchmessers der infrarenalen Aorta zeigt sich, dass Frauen mit  $0,995 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2}\text{]}$  einen höheren Durchmesser als Männer aufweisen. Lediglich die jährliche Durchmesserzunahme des Mittelwerts liegt bei Männern, mit  $0,010 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Jahr}^{-1}\text{]}$  für die infradiaphragmale und  $0,007 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Jahr}^{-1}\text{]}$  für die suprarenale Aorta, im Vergleich zu Frauen, mit  $0,009 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Jahr}^{-1}\text{]}$  für die infradiaphragmale und  $0,006 \text{ [cm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Jahr}^{-1}\text{]}$  für die suprarenale Aorta, geringgradig höher, während sie bei beiden Ge-

schlechtern bei der infrarenalen Aorta mit  $0,005 \left[ \text{cm} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Jahr}^{-1} \right]$  gleich ist[15]. Kälsch *et al.* haben bei der Untersuchung der thorakalen Aorta ähnliches festgestellt[29]. Es lässt sich also vermuten, dass die Körperoberfläche für die gesamte Aorta als Einflussvariable mehr Aussagekraft besitzt als das Geschlecht. Beim Vergleich zwischen der 5. und der 95. Perzentile der Wachstumsraten der abdominalen Aorta fällt auf, dass die jährliche Zunahme des Durchmessers bei der 95. Perzentile bei beiden Geschlechtern und bei jedem Abschnitt des Gefäßes größer ist. Dies kann erklärt werden durch das Gesetz von Laplace[15, 32]. Nach dem Gesetz von Laplace ist die Wandspannung direkt proportional zum Gefäßradius und zum transmuralen Druck. Je stärker der Gefäßradius bereits vergrößert ist, desto höher ist die Belastung für die Bindegewebsstrukturen der Gefäßwand. Bei der Untersuchung der Abhängigkeit des angepassten Durchmessers der abdominalen Aorta konnte bei der Untersuchung des SHiP-Kollektivs eine schwach positive Korrelation des diastolischen Blutdrucks festgestellt werden, mit einem Regressionskoeffizienten  $\beta=0,002$  für die infradiaphragmale und die suprarenale, sowie  $\beta=0,001$  für die infrarenale Aorta. Der systolische Blutdruck hingegen zeigte wider Erwarten eine negative Korrelation mit dem angepassten Durchmesser, auch wenn diese ebenfalls nur sehr gering ausgeprägt war, mit  $\beta=0,001$  bei allen untersuchten abdominalen Abschnitten[15]. Bei der Analyse von Probanden der *Framingham Heart Study* konnte ebenfalls nur eine schwache Korrelation des systolischen und diastolischen Blutdrucks mit dem Durchmesser der abdominalen Aorta festgestellt werden. Die Ergebnisse der Analyse von Probandendaten der SHiP unterstreichen damit die von Rogers *et al.* geäußerte Vermutung, dass der Blutdruck bei der Pathogenese einer Dilatation der abdominalen Aorta im Vergleich zu anderen Risikofaktoren nur eine untergeordnete Rolle spielt[3]. Die stärkste direkte Korrelation für die gesamte abdominale Aorta zeigte sich für das HDL-Cholesterin. Ein erhöhter Gehalt an HDL-C im Blut ist aufgrund einer Verminderung von Arteriosklerose eigentlich mit einer geringeren Inzidenz der koronaren Herzkrankung und ischämischen Schlaganfällen assoziiert[33]. Beim Vergleich der Mengen an HDL-C zwischen Patienten mit kleinen abdominalen Aneurysmen (3-5cm) und großen abdominalen Aneurysmen ( $>5\text{cm}$ ) konnte in einer aktuellen Studie festgestellt werden, dass die kleineren Aneurysmen mit höheren HDL-C Werten einhergehen, weshalb eine HDL-verändernde Therapie als möglicher Therapieansatz zur Verminderung einer Progression eines Aneurysmas in Betracht gezogen wurde [34]. Auch Rogers *et al.* haben eine indirekte Korrelation des HDL-C mit dem Durchmesser der abdominalen Aorta festgestellt, wobei diese indirekte Korrelation aber nur bei Männern nachweisbar war[3]. Eine aktuelle Studie legt nahe, dass weniger die Menge an HDL-C, sondern vielmehr die Funktionalität des Lipoproteins für die protektive Wirkung entscheidend ist und stellt damit die ursprüngliche HDL-Hypothese in Frage[15, 33]. Auch der Einfluss einer medikamentösen Therapie mit Statinen oder Nikotinsäuren führt zu einer verminderten Aussagekraft des HDL in Bezug auf

das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen[33]. Die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Fettstoffwechsel wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt[15]. Die Unbeständigkeit der Ergebnisse verschiedener Studien legt letztendlich nahe, dass der Einfluss von HDL-Cholesterin auf den Aortendurchmesser und die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch nicht abschließend geklärt sind. Neben dem HDL erwies sich der Zigarettenkonsum als wesentlicher Einflussfaktor auf die angepassten Durchmesser der Aorta. Während sowohl der gegenwärtige, als auch ein zurückliegender Nikotinabusus mit einer Durchmesserzunahme assoziiert sind, zeigte insbesondere der aktuelle Raucherstatus eine relativ starke Korrelation[15]. Rogers *et al.* haben die Hypothese formuliert, dass in der Abwesenheit von genetischen Erkrankungen eine Dilatation der thorakalen Aorta überwiegend durch erhöhte Drücke bedingt ist, während bei einer Dilatation der abdominalen Aorta die Arteriosklerose der dominierende Faktor zu sein scheint[3]. Rauchen ist wiederum mit einem stark erhöhten Risiko für Arteriosklerose verbunden, womit sich der Einfluss des Zigarettenkonsums auf den Durchmesser der abdominalen Aorta erklären lässt[35].

#### **4.6. Zusammenfassung**

Häufig sind Pathologien an der Aorta mit Veränderungen des Aortendurchmessers verbunden. Kenntnisse über Referenzwerte des Aortendurchmessers und deren Einflussfaktoren sind wichtige Aspekte der Prävention und optimalen Versorgung von potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen in diesem Abschnitt des Gefäßsystems. Die Ziele dieser Arbeit waren die Bestätigung einer ausreichenden Validität von Messungen des Durchmessers der thorakalen und abdominalen Aorta in nativen VIBE-Sequenzen der MRT, die Beschreibung von bevölkerungsrelevanten Referenzwerten des Durchmessers der abdominalen Aorta und die Untersuchung des Einflusses von kardiovaskulären Risikofaktoren auf diesen Durchmesser. Für die Analyse der Validität standen 50 männliche Probanden zur Verfügung, bei welchen im Rahmen der SHiP-Studie sowohl eine CE-MRA, als auch eine native MRT in der VIBE-Sequenz durchgeführt wurde. Die Vermessung der Aorta erfolgte dabei in der CE-MRA in orthogonaler und in der VIBE-Sequenz in axialer Darstellung. Zur Überprüfung der Validität wurde im Anschluss der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Bravais und Pearson berechnet, wobei sich starke Korrelationen ergaben für die Aorta Ascendens mit  $r = 0,95$  ( $P < 0,0001$ ), für die Aorta Descendens mit  $r = 0,88$  ( $P < 0,0001$ ), für die suprarenale Aorta mit  $r = 0,92$  ( $P < 0,0001$ ) und die infrarenale Aorta mit  $r = 0,87$  ( $P < 0,0001$ ). Beim Arcus Aortae zeigte sich eine moderate Korrelation mit  $r = 0,78$  ( $P < 0,0001$ ). Bei einer durchgeführten Bland-Altman-Analyse lag der größte mean bias bei 5,55% für die infrarenale Aorta, was einer Abweichung von unter 0,1cm entspricht. Bei allen weiteren Abschnitten war der mean bias geringer. Die 95% LOA lagen für alle Abschnitte unter 15% mit maximal 14,29% bei der infrarenalen Aorta, was weniger als 0,5cm entspricht. Die

Analyse der Intraoberservervariabilität erbrachten einen maximalen mean bias von 1,32% und die 95% LOA immer unter 13%. Bei der Interobservervariabilität ergab sich ein maximaler mean bias von 1,61% und die 95% LOA lagen stets unter 10%. Demensprechend besitzt die axiale Durchmesserbestimmung der Aorta in der nativen VIBE-Sequenz eine ausreichende Validität und Reliabilität und kann für epidemiologische Studien genutzt werden.

Für die Erstellung von Referenzwerten des Durchmessers der abdominalen Aorta konnten Bilddaten von 1759 Probanden der SHiP-Studie genutzt werden. Die erstellten Referenzwerte sind nach Geschlecht aufgeteilt, an die Körperoberfläche angepasst und beinhalten den Median und die 5. und 95. Perzentile des Durchmessers der subphrenischen, suprarenalen und infrarenalen Aorta. Zur Untersuchung des Einflusses von kardiovaskulären Risikofaktoren wurden Modelle der linearen Regression genutzt. Hier zeigten sich konstante Zunahmen des angepassten Aortendurchmessers in Verbindung mit dem Alter, dem Rauchverhalten, dem diastolischen Blutdruck und dem HDL-Cholesterin. Konstant negative Korrelationen ergaben sich bei der Untersuchung des Einflusses des systolischen Blutdrucks, des HbA1c, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Das männliche Geschlecht war lediglich bei der infrarenalen Aorta mit einer Durchmesserzunahme assoziiert und der angepasste Durchmesser war bei Männern im Bereich der subphrenischen und suprarenalen Aorta kleiner als bei Frauen.

Durch die in dieser Arbeit beschriebenen Referenzwerte und die Untersuchung des Einflusses von kardiovaskulären Risikofaktoren wird eine individuellere Beurteilung des Durchmessers der abdominalen Aorta ermöglicht. Zusätzlich können durch die Validierung der Durchmesserbestimmung in nativen MRT-Aufnahmen zukünftige Studien auf diesem Gebiet erleichtert werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Collins JA, Munoz J, Patel TR, Loukas M, Tubbs RS. The anatomy of the aging aorta. *Clin Anat* 2014;27:463–6. doi:10.1002/ca.22384.
2. Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women – A population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;47:504–12. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.043.
3. Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Distribution, Determinants, and Normal Reference Values of Thoracic and Abdominal Aortic Diameters by Computed Tomography (from the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology* 2013;111:1510–6. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.306.
4. Länne T, Sonesson B, Bergqvist D, Bengtsson H, Gustafsson D. Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: Influence of age and aortic aneurysm. *European Journal of Vascular Surgery* 1992;6:178–84. doi:10.1016/S0950-821X(05)80237-3.
5. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, Beckmann D, Chen A, Ngo L, et al. Normal Thoracic Aorta Diameter on Cardiac Computed Tomography in Healthy Asymptomatic Adult; Impact of Age and Gender. *Acad Radiol* 2008;15:827–34. doi:10.1016/j.acra.2008.02.001.
6. Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *European Journal of Vascular Surgery* 1992;6:89–92. doi:10.1016/S0950-821X(05)80101-X.
7. Baxter B, Davis VA, Minion DJ, Wang YP, Lynch TG, McManus BM. Abdominal aortic aneurysms are associated with altered matrix proteins of the nonaneurysmal aortic segments. *J Vasc Surg* 1994;19:797–803. doi:10.1016/S0741-5214(94)70004-4.
8. Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation* 2010;121:560–8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880724.
9. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *The Lancet* April//30;365:1577–89. doi:10.1016/S0140-6736(05)66459-8.
10. Wanhainen A. How to Define an Abdominal Aortic Aneurysm — Influence on Epidemiology and Clinical Practice. *Scandinavian Journal of Surgery* 2008;97:105–9. doi:10.1177/145749690809700204.
11. Eckstein H, Böckler D, Flessenkämper I, Schmitz-Rixen T, Debus S, Lang W. Ultrasonographic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:657–63. doi:10.3238/arztebl.2009.0657.
12. Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie). Leitlinien zum Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma 2008.
13. Cronin O, Liu D, Bradshaw B, Iyer V, Buttner P, Cunningham M, et al. Visceral adiposity is not associated with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Vasc Med* 2014;19:272–80. doi:10.1177/1358863X14537883.
14. Johnston K, Rutherford RB, Tilson M, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms: *Journal of Vascular Surgery*. *J Vasc Surg*;13:452–8. doi:10.1067/mva.1991.26737.
15. Mensel B, Heßelbarth L, Wenzel M, Kühn J, Dörr M, Völzke H, et al. Thoracic and abdominal aortic diameters in a general population: MRI-based reference values and association with age and cardiovascular risk factors. *Eur Radiol*:1–10. doi:10.1007/s00330-015-3926-6.

16. Garcier J, Petitcolin V, Filaire M, Mofid R, Azarnouch K, Ravel A, et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat*;25:322–9. doi:10.1007/s00276-003-0140-z.
17. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, Bergsträsser E, Buechel ERV. Normal values for aortic diameters in children and adolescents – assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008;10:56. doi:10.1186/1532-429X-10-56.
18. McBride OMB, Berry C, Burns P, Chalmers RTA, Doyle B, Forsythe R, et al. MRI using ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in patients under surveillance for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgical repair: MRI for abdominal aortic aneurysms to predict rupture or surgery—the MA3RS study. *Open Heart* 2015;2. doi:10.1136/openhrt-2014-000190.
19. Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, et al. Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40:294–307. doi:10.1093/ije/dyp394.
20. Hegenscheid K, Kühn JP, Völzke H, Biffar R, Hosten N, Puls R. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. *Röfo* 2009;181:748–59. doi:10.1055/s-0028-1109510.
21. Mensel B, Hegenscheid K, Hesselbarth L, Wenzel M, Hosten N, Puls R. Thoracic and abdominal aortic diameter measurement by MRI using plain axial volumetric interpolated breath-hold examination in epidemiologic research: a validation study. *Acad Radiol* 2012;19:1011–7. doi:10.1016/j.acra.2012.03.012.
22. Sprouse L, Meier G, Parent F, Demasi R, Glickman M, Barber G. Is Ultrasound More Accurate than Axial Computed Tomography for Determination of Maximal Abdominal Aortic Aneurysm Diameter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2004;28:28–35. doi:10.1016/j.ejvs.2004.03.022.
23. Du Bois D, Du Bois, E F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916.
24. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29:1037–57. doi:10.1002/sim.3841.
25. Groth M, Henes FO, Müllerleile K, Bannas P, Adam G, Regier M. Accuracy of thoracic aortic measurements assessed by contrast enhanced and unenhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:762–6. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.071.
26. François CJ, Tuite D, Deshpande V, Jerecic R, Weale P, Carr JC. Unenhanced MR angiography of the thoracic aorta: initial clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:902–6. doi:10.2214/AJR.07.2997.
27. Solberg S, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Diameter of the Infrarenal Aorta as a Risk Factor for Abdominal Aortic Aneurysm: The Tromsø Study, 1994–2001. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2010;39:280–4. doi:10.1016/j.ejvs.2009.10.017.
28. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and Associations of Abdominal Aortic Aneurysm Detected through Screening. *Ann Intern Med* 1997;126:441–9. doi:10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00004.
29. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Becker A, Moebus S, Schmermund A, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Int J Cardiol* 2013;163:72–8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.039.

30. Singh K. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study: The Tromso Study. *American Journal of Epidemiology* 2001;154:236–44. doi:10.1093/aje/154.3.236.
31. Schmidt G, Dinter D, Reiser MF, Schoenberg SO. The Uses and Limitations of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:383–9. doi:10.3238/arztebl.2010.0383.
32. K-J. Li J. Comparative cardiac mechanics: Laplace's law. *Journal of Theoretical Biology* 1986;118:339–43. doi:10.1016/S0022-5193(86)80064-9.
33. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *The Lancet* 16;384:618–25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61217-4.
34. Burillo E, Lindholt JS, Molina-Sánchez P, Jorge I, Martinez-Pinna R, Blanco-Colio LM, et al. ApoA-I/HDL-C levels are inversely associated with abdominal aortic aneurysm progression. *Thromb Haemost* 2015;113:1335–46. doi:10.1160/TH14-10-0874.
35. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1731–7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047.

## **6. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Anerkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Dresden, 02.07.2016

Michael Wenzel

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Norbert Hosten für die Überlassung des interessanten Themas und die Möglichkeit der Nutzung von Einrichtungen des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. med. Birger Mensel, der mich sowohl bei anfänglichen Hürden, wie der Erstellung von ausführlichen Datennutzungsanträgen, als auch beim abschließenden Verfassen der vorliegenden Arbeit maßgeblich und mit viel Geduld unterstützte.

Des Weiteren gilt mein Dank Dr. rer. med. Roberto Lorbeer und Jörg Henke für die Hilfe bei der Erstellung des Messprotokolls und der Webmaske, sowie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Messdaten und die Beantwortung zahlreicher damit verbundener Fragen. Zusätzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bedanken, die an der Durchführung der SHiP-Studie beteiligt waren.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken. Dies gilt insbesondere meinem Vater, für Einblicke in Tücken des wissenschaftlichen Arbeitens in einer anderen Epoche, meiner Mutter, für ständige Unterstützung weit über diese Arbeit hinaus, und meiner Schwester, für wiederholte Erinnerungen an die berufliche und gesellschaftliche Bedeutsamkeit einer Dissertation.

## 8. Publikationen

### **Thoracic and Abdominal Aortic Diameter Measurement by MRI Using Plain Axial Volumetric Interpolated Breath-hold Examination in Epidemiologic Research: A Validation Study**

*Autoren: Birger Mensel · Katrin Hegenscheid · Lydia Hesselbarth · Michael Wenzel · Norbert Hosten · Ralf Puls*

*Apr 2012 · Academic radiology*

Originalarbeit im Anhang: With permission of Elsevier

### **Thoracic and abdominal aortic diameters in a general population: MRI-based reference values and association with age and cardiovascular risk factors**

*Autoren: Birger Mensel · Lydia Heßelbarth · Michael Wenzel · Jens-Peter Kühn · Marcus Dörr · Henry Völzke · Wolfgang Lieb · Katrin Hegenscheid · Roberto Lorbeer*

*Jul 2015 · European Radiology*

Originalarbeit im Anhang: With permission of Springer

# Thoracic and Abdominal Aortic Diameter Measurement by MRI Using Plain Axial Volumetric Interpolated Breath-hold Examination in Epidemiologic Research:

*A Validation Study*

Birger Mensel, MD, Katrin Hegenscheid, MD, Lydia Heßelbarth, Michael Wenzel, Norbert Hosten, MD, PhD, Ralf Puls, MD

**Rationale and Objectives:** This study evaluates the validity and reliability of measuring the diameters of the thoracic and abdominal aorta from plain volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) images.

**Materials and Methods:** The study included 50 male subjects from the population-based Study of Health in Pomerania. They underwent imaging of the thoracic and abdominal aorta at 1.5 Tesla using a contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) and plain VIBE sequence. Diameters were measured at five predefined anatomic sites from reformatted orthogonal CE-MRA images and axial plain VIBE images. The measurements were validated using Pearson correlation and Bland-Altman analysis. The Bland-Altman method was also used to assess reliability.

**Results:** Comparison of the diameters measured from CE-MRA and VIBE images revealed strong correlation for the ascending, descending, suprarenal, and infrarenal aorta with  $r = 0.95$  ( $P < .0001$ ),  $r = 0.88$  ( $P < .0001$ ), 0.92 ( $P < .0001$ ), and 0.87 ( $P < .0001$ ), respectively. Measurement for the aortic arch was moderately correlated with  $r = 0.78$  ( $P < .0001$ ). Mean bias did not exceed 0.1 cm (6%). The 95% limits of agreement (LOA) were less than 0.5 cm (15%). Intra- and interobserver agreement showed a mean bias of less than 2%; the 95% LOA were less than 11%.

**Conclusions:** Axial measurement of the diameters of the thoracic and abdominal aorta using a plain axial VIBE sequence is highly valid and reliable, making it suitable for use in epidemiologic research.

**Key Words:** Magnetic resonance imaging; aorta; diameter measurement; population-based research.

©AUR, 2012

Magnetic resonance imaging (MRI) has become increasingly popular in epidemiologic research. Ongoing population-based MRI studies such as the Rotterdam Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study include protocols for brain or cardiac MRI (1–3). A novel approach is pursued in the Study of Health in Pomerania (SHIP). SHIP is an epidemiologic study that differs from the aforementioned

studies in that the examinations performed in a large population of approximately 4000 subjects include a whole-body MRI protocol with optional administration of a contrast agent (4). The data from such population-based studies can be used to estimate the prevalence and incidence of risk factors and diseases and to identify the complex relationships that exist among them. In addition, such data can be used to measure organ dimensions and define normal values. Of particular interest are the diameters of the thoracic and abdominal aorta. Conditions characterized by dilatation of the aorta such as dissecting or true aortic aneurysm are common and a significant health issue because of a considerable risk of acute and potentially fatal complications. However, no definition exists to distinguish normal diameter variation from a pathologically enlarged aorta (5). Moreover, many physiologic and pathologic factors affecting aortic

Acad Radiol 2012; 19:1011–1017

From the Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße 1, 17475 Greifswald, Germany (B.M., K.H., L.H., M.W., N.H., R.P.). Received January 20, 2012; accepted March 3, 2012. Conflict of interest: None. Address correspondence to: B.M. e-mail: birger.mensel@uni-greifswald.de

©AUR, 2012  
doi:10.1016/j.acra.2012.03.012

diameter have been identified, which are particularly well understood for the thoracic aorta (6,7). Recent studies investigating aortic dimensions used computed tomography (CT) or MRI data obtained in small or highly selected samples that are not representative of the general population (5,6,8,9). Population-based studies with inclusion of a large number of subjects can potentially overcome this lack, providing unbiased estimates of the diameters of the aorta.

In addition, most investigators measured diameters from axial imaging slices, a method that is simple but prone to overestimation compared with orthogonal diameter measurement (perpendicular to blood flow) (10–12). Orthogonal measurement requires image postprocessing, which is time-consuming when performed manually and for a large number of datasets. A simple, validated measurement technique is desirable for epidemiologic research. Ideally, such a method should enable measurement from MRI scans obtained without contrast medium administration, because stricter criteria apply to their use in volunteers participating in epidemiologic research (1–3).

The aim of this study was to test the validity and reliability of axial diameter measurement of the thoracic and abdominal aorta using plain axial three-dimensional (3D) T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) images compared with measurements from orthogonal reformations of contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA).

## MATERIALS AND METHODS

### **Study Population and Imaging Protocol**

For the analysis imaging, data from volunteers participating in SHIP were used; patients were examined according to a standardized MRI protocol (4). In the SHIP framework, only men had the option of additionally undergoing CE-MRA. The first 53 men who underwent optional CE-MRA were consecutively included in the present analysis. They had a mean age of  $54 \pm 17$  years (range, 21–81 years). MRI was performed at 1.5 T (Magnetom Avanto; Siemens Healthcare AG, Erlangen, Germany) using integrated coil elements and phased-array surface coils.

Imaging was performed with breath-hold technique. The thorax and the abdomen were first imaged with a plain axial 3D T1-weighted VIBE sequence (three slabs; field of view, 450 mm  $\times$  365 mm; matrix, 256  $\times$  256). Optional CE-MRA of the thoracic and abdominal vessels was performed with a 3D T1-weighted fast low-angle shot sequence in the coronal plane (field of view, 500 mm  $\times$  343 mm; matrix, 512  $\times$  512). For this series, contrast medium (Gadovist; Bayer Schering Healthcare, Leverkusen, Germany) was administered via a cubital vein at a dose of 0.15 mL/kg body weight (flow, 0.7 mL/s), followed by a 20-mL saline flush (flow, 1.2 mL/s). Two fields of view were acquired using the table feed technique and bolus tracking for imaging of the

entire thoracic and abdominal aorta. The pulse sequence parameters are summarized in Table 1.

### **Data Analysis and Exclusion Criteria**

Postprocessing and vascular diameter measurements were performed using the OsiriX image viewing and processing software (version 3.6.1.; Pixmeo Sarl, Bernex, Switzerland). Five anatomic sites were defined for diameter measurements: the ascending and descending aorta at the level of the pulmonary trunk bifurcation, the aortic arch proximal to the site of origin of the left subclavian artery, and the suprarenal and infrarenal aorta approximately 1 cm above and below the origin of the main right renal artery, respectively (Fig 1). All measurements were performed twice by two independent observers blinded to the results of the first measurement. Diameters were measured from outer wall to outer wall. For true cross-sectional diameter measurement with the reference method, double oblique reformations of coronal and sagittal CE-MRA sequences were generated to produce images oriented orthogonal to blood flow in each of the five segments selected for measurement (Fig 2). On plain VIBE images, diameters were measured in strictly axial slices without any postprocessing.

Subjects were excluded from analysis when the vessel wall was severely obscured by artifacts (predominantly from cardiac motion and respiration). In the CE-MRA analysis, we additionally excluded datasets with inadequate enhancement of the aorta. If poor image quality precluded measurement at one site by at least one observer, the entire dataset was discarded. Other exclusion criteria were morphologic signs of pathology of the aorta such as marked dilatation ( $>4.5$  cm for the thoracic aorta and 4 cm for the abdominal aorta), dissection, or severe elongation.

A total of 53 datasets were initially included in the study. Three datasets had to be discarded because they could not be evaluated (one because of poor image quality of the VIBE sequence and two because of inadequate enhancement of CE-MRA). Hence, the results presented in the following are based on the analysis of 50 complete datasets.

### **Statistical Analysis**

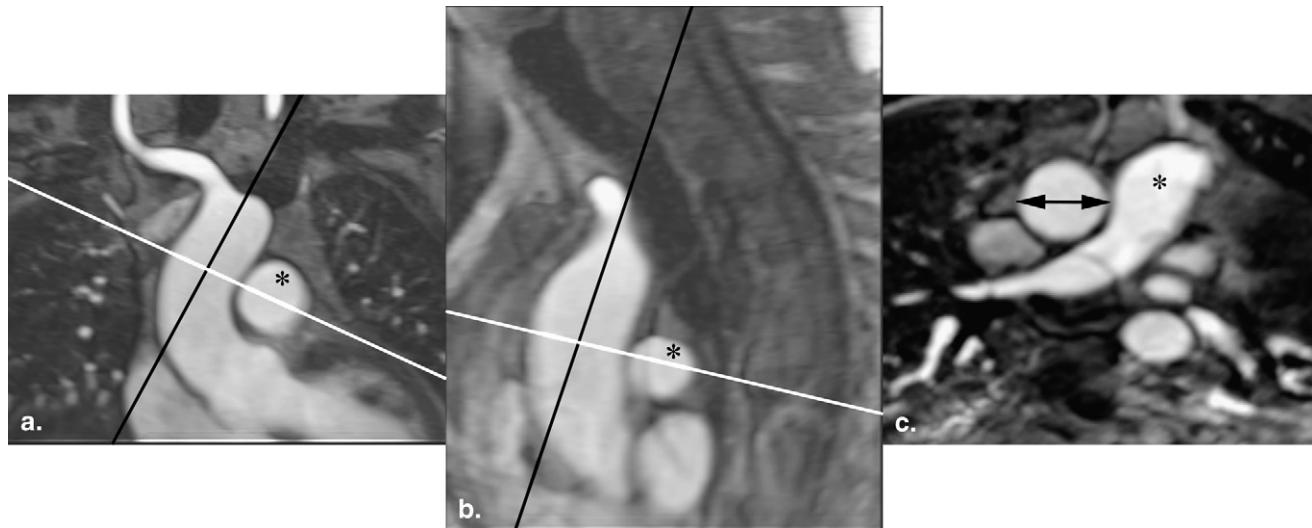
Statistical analysis was done using MedCalc (MedCalc Software, version 11.5.1.0, Mariakerke, Belgium). Normal distribution of data was tested with the Shapiro-Wilk test. For validity analysis (CE-MRA vs. VIBE) Pearson correlation coefficients ( $r \geq 0.8$ , strong correlation;  $0.5 \leq r < 0.8$ , moderate correlation;  $r < 0.5$ , poor or no correlation) were calculated, and a Bland-Altman analysis was performed. Reliability of the measurements was tested by evaluating intraobserver repeatability and interobserver reproducibility using the Bland-Altman method.

The institutional review board approved the study, and oral and written informed consent was obtained from each participant.

**TABLE 1. MRI Protocol and Pulse Sequence Parameters Used for Plain and Contrast-enhanced Imaging of the Thoracic and Abdominal Vessels**

Sequence	TR/TE (ms)	Flip Angle (°)	Voxel Size (mm)	Scan Time (s)
<b>VIBE sequence</b>				
Axial VIBE, thorax	3.1/1.1	8	1.8 × 1.8 × 3.0	21
Axial VIBE, abdomen (two slabs)	7.5/2.4	10	2.4 × 1.6 × 4.0	38
<b>CE-MRA</b>				
Coronal FLASH, thorax	2.5/9.0	25	2.0 × 1.0 × 1.5	11
Coronal FLASH, abdomen	2.5/9.0	25	2.0 × 1.0 × 1.5	12

CE-MRA, contrast-enhanced magnetic resonance angiography; FLASH, fast low-angle shot; MRI, magnetic resonance imaging; TE, echo time; TR, repetition time; VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination.



**Figure 1.** Orthogonal reformation illustrated for the ascending aorta. Images were reformatted along the longitudinal axis of the aorta in the coronal (a) and sagittal (b) planes (black line). The resulting plane (c) is aligned orthogonal to the vessel axis (white line). \*Pulmonary trunk.

## RESULTS

The mean diameters of the ascending aorta, aortic arch, descending aorta, suprarenal aorta, and infrarenal aorta (calculated from the two measurements made by each observer) on CE-MRA and VIBE images were  $3.39 \pm 0.42$  cm and  $3.42 \pm 0.43$  cm,  $2.94 \pm 0.26$  cm and  $2.83 \pm 0.28$  cm,  $2.75 \pm 0.29$  cm and  $2.70 \pm 0.32$  cm,  $2.34 \pm 0.26$  cm and  $2.37 \pm 0.28$  cm, and  $1.91 \pm 0.16$  cm and  $2.03 \pm 0.20$ , respectively.

### Validity Analysis

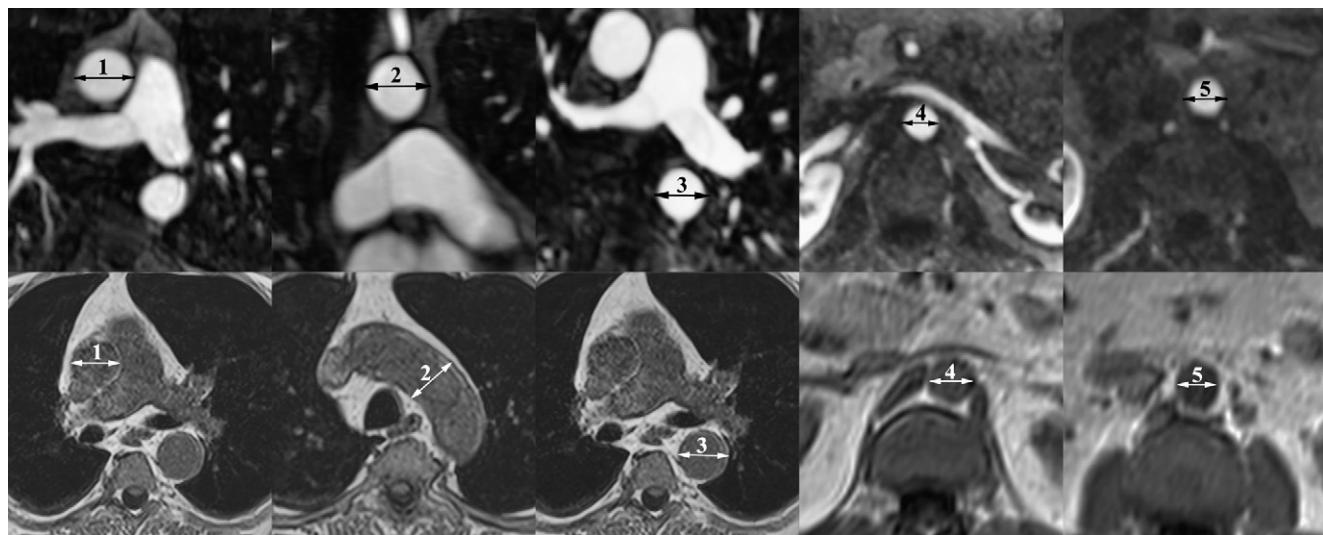
Comparison of the diameters measured from CE-MRA and VIBE images revealed strong correlations for the ascending, descending, suprarenal, and infrarenal aorta with  $r = 0.95$  ( $P < .0001$ ),  $r = 0.88$  ( $P < .0001$ ),  $r = 0.92$  ( $P < .0001$ ), and  $r = 0.87$  ( $P < .0001$ ), respectively. The measurement for the aortic arch was moderately correlated with  $r = 0.78$  ( $P < .0001$ ). The aortic diameter measurements and the results

of the Bland-Altman analysis are summarized in Table 2. The corresponding plots are presented in Figure 3. Systematic measurement errors were not identified. The mean bias did not exceed 0.1 cm or 6%. The 95% limits of agreement (LOA) were less than 0.5 cm or 15%; only isolated values were outside the LOA.

### Reliability Analysis

**Intraobserver variability.** The results of the Bland-Altman analysis for intraobserver agreement of diameter measurements from CE-MRA and VIBE are summarized in Table 3. Systematic distortions were not observed for either method. Mean bias was less than 2%; 95% LOA were less than 11%.

**Interobserver variability.** The interobserver analysis likewise revealed no significant systematic measurement errors (Table 4). Mean bias was less than 2% for either of the two methods. The 95% LOA were less than 10%.



**Figure 2.** Anatomic sites for measuring aortic diameters. Reformatted orthogonal contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) images (upper row) and axial volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) images (lower row) of the five anatomic sites selected for diameter measurement: 1 = ascending aorta, 2 = aortic arch, 3 = descending aorta, 4 = suprarenal aorta, 5 = infrarenal aorta.

**TABLE 2. Diameters of the Thoracic and Abdominal Aorta at Five Anatomic Sites and Bland-Altman Analysis for Comparison of CE-MRA and VIBE Sequence**

	CE-MRA (cm)	VIBE (cm)	Mean Bias; LOA (%)
Ascending aorta	3.37 ± 0.38	3.40 ± 0.42	-0.95; -9.24, 5.28
Aortic arch	2.94 ± 0.25	2.84 ± 0.28	3.56; -8.59, 15.71
Descending aorta	2.74 ± 0.28	2.71 ± 0.23	1.39; -10.26, 13.04
Suprarenal aorta	2.35 ± 0.26	2.37 ± 0.28	-0.56; -10.59, 9.47
Infrarenal aorta	1.91 ± 0.16	2.02 ± 0.17	-5.55; -14.29, 3.19

CE-MRA, contrast-enhanced magnetic resonance angiography; LOA, 95% limits of agreement; VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination.

Diameters are given as mean and standard deviation.

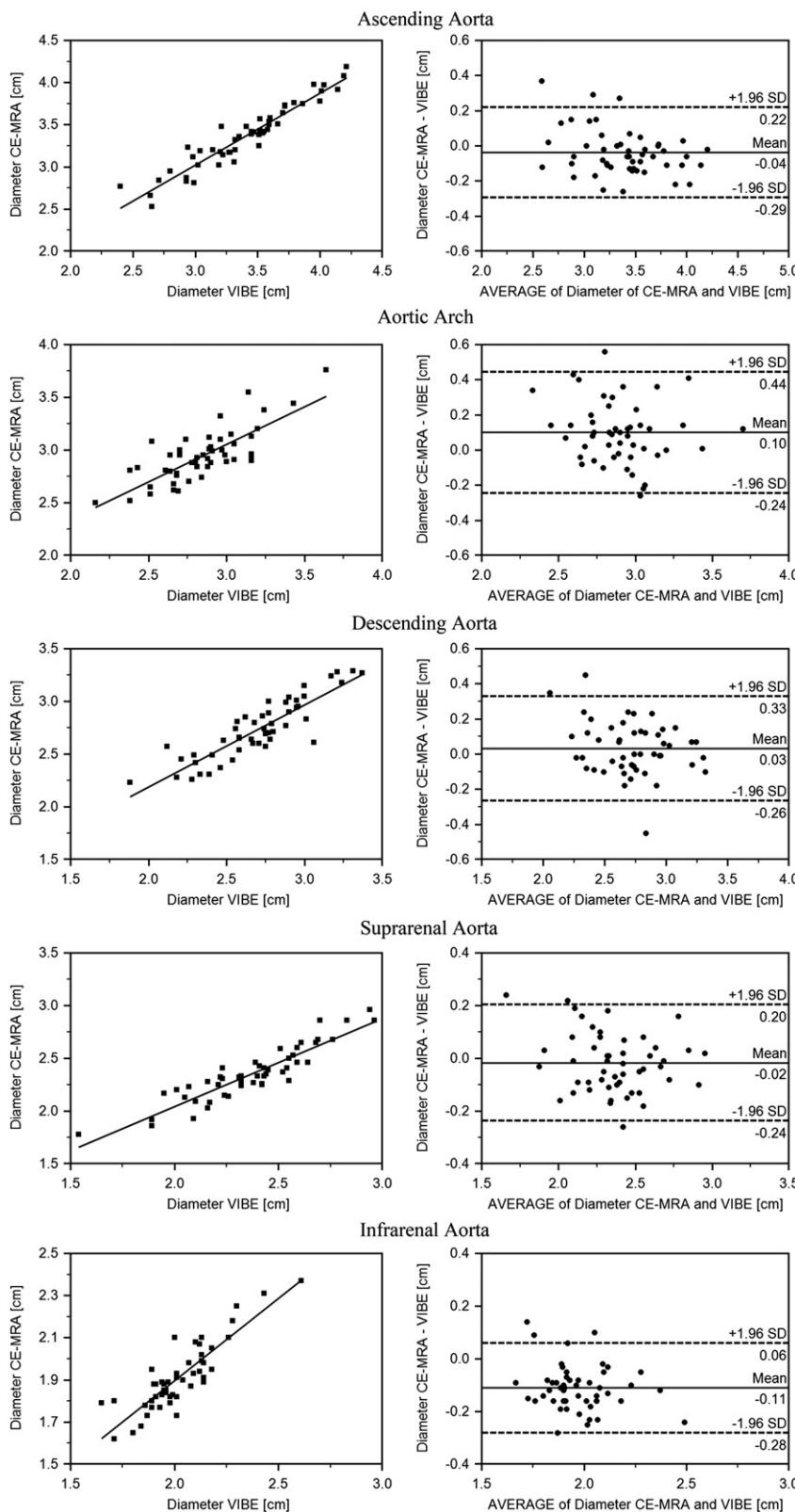
## DISCUSSION

The measurement of aortic diameter at different anatomic levels and factors contributing to diameter variability has been investigated in numerous studies (5,6,8,9,13,14). MRI-based studies of aortic diameter are rare. Some of the MRI studies are limited by the use of clinical images and the investigation of small populations ( $n < 70$ ) (8,9). The largest study was conducted by Wanhainen et al (5), who examined 231 70-year-old men and women using CE-MRA and measuring thoracic and abdominal aortic diameters on axial slices. Based on these data, the authors derived thresholds for abnormal aortic diameters. The limitations associated with the investigation of small sample sizes in these studies can be overcome by using data from large numbers of subjects investigated in the setting of epidemiologic studies for example the SHIP study. On the other hand, population-based research must adhere to stricter ethical standards with

regard to contrast medium administration and the risk of side effects (allergies, nephrogenic systemic fibrosis) in volunteers. This is why MRI protocols without contrast medium administration are favored in this setting (1–3).

Axial diameter measurement is straightforward and widely used but tends to overestimate aortic diameter when the measurement is done from oblique cuts of the aorta (10–12). In our study, we therefore compared orthogonal CE-MRA with a plain axial VIBE sequence. CE-MRA offers high spatial resolution, and the isotropic voxels enable post-processing with generation of image slices orthogonal to the direction of blood flow. Vessel dimension measurement using reformatted CE-MRA images is highly reliable and comparable to digital subtraction angiography (15,16). However, orthogonal measurement requires time-consuming image postprocessing (an estimated 20–25 minutes for five measurement sites in our study), limiting its use for the analysis of imaging datasets in large studies. For plain imaging, we used the VIBE sequence, which is faster to acquire than conventional gradient-echo sequences, while yielding comparable or superior image quality with fewer artifacts, making it well-suited for imaging of the chest and abdomen (17–19).

The validity analysis revealed a strong correlation between the two sequences for the ascending, descending, suprarenal, and infrarenal aorta with  $r = 0.95$  ( $P < .0001$ ),  $r = 0.88$  ( $P < .0001$ ),  $0.92$  ( $P < .0001$ ), and  $0.87$  ( $P < .0001$ ), respectively. The measurement for the aortic arch was moderately correlated with  $r = 0.78$  ( $P < .0001$ ). Mean bias and the LOA did not exceed 0.11 cm (6%) or 0.44 cm (15%). There was no systematic overestimation of aortic diameters using the axial VIBE sequence. The degree of potential diameter overestimation varies with the angulation of the vessel investigated. Sprouse et al compared maximum diameters of abdominal aortic aneurysms measured from axial CT images with those from orthogonal CT images and from orthogonal



**Figure 3.** Validity analysis of diameters measured from volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) images. Scatter plots with regression lines for all four measurement sites on reformatted contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) images and VIBE images and corresponding Bland-Altman plots with mean bias (solid line) and 95% limits of agreement (dashed lines). Plots show good correlation of axial and orthogonal diameter measurements. The Bland-Altman plots exclude systematic measurement errors with only a few outliers outside the limits of agreement.

ultrasound. They found no significant differences between orthogonal and axial CT measurements when aortic angulation was  $\leq 25^\circ$ . However, for angulation  $> 25^\circ$ , axial CT significantly overestimated diameters compared to orthogonal

CT and orthogonal ultrasound with a mean bias of 5 and 6 mm, respectively. In our study, subjects with aneurysm or elongation of the aorta were excluded from analysis. We did not evaluate degrees of angulation and how this affects the

**TABLE 3. Intraobserver Analysis for CE-MRA and the VIBE Sequence with Percent Mean Bias and LOA**

CE-MRA	Observer 1	Observer 2
	Mean Bias; LOA (%)	Mean Bias; LOA (%)
Ascending aorta	-0.37; -5.54, 4.79	0.14; -6.32, 6.61
Aortic arch	0.13; -6.75, 7.01	0.74; -7.00, 8.47
Descending aorta	-0.28; -6.95, 6.40	0.52; -6.13, 7.18
Suprarenal aorta	-0.38; -5.98, 5.21	1.28; -6.32, 8.89
Infrarenal aorta	0.47; -6.17, 7.11	1.32; -5.43, 8.08
VIBE	Mean Bias; LOA (%)	Mean Bias; LOA (%)
Ascending aorta	0.97; -10.45, 12.38	-0.54; -7.10, 6.00
Aortic arch	0.19; -7.04, 7.41	-0.26; -6.92, 6.40
Descending aorta	0.56; -7.70, 8.81	-0.03; -6.22, 6.16
Suprarenal aorta	-1.06; -9.42, 7.30	0.85; -7.43, 9.13
Infrarenal aorta	-0.74; -9.11, 7.63	0.77; -5.38, 6.91

CE-MRA, contrast-enhanced magnetic resonance angiography; LOA, 95% limits of agreement; VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination.

**TABLE 4. Interobserver Analysis for CE-MRA and the VIBE Sequence with Percent Mean Bias and LOA**

CE-MRA	Observer 1 versus Observer 2
	Mean Bias; LOA (%)
Ascending aorta	-1.61; -6.51, 3.29
Aortic arch	-0.19; -5.83, 5.45
Descending aorta	-1.00; -6.56, 4.56
Suprarenal aorta	0.12; -6.83, 7.07
Infrarenal aorta	-0.10; -6.10, 5.91
VIBE	Mean Bias; LOA (%)
Ascending aorta	-1.16; -7.65, 5.43
Aortic arch	0.87; -5.88, 7.63
Descending aorta	0.22; -6.15, 6.60
Suprarenal aorta	-0.22; -9.15, 8.73
Infrarenal aorta	-0.72; -7.78, 6.34

CE-MRA, contrast-enhanced magnetic resonance angiography; LOA, 95% limits of agreement; VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination.

diameters measured. Another limitation of our study is that an exclusively male sample was investigated. The reason is that subjects were recruited from the SHIP cohort, where only men had the option of undergoing CE-MRA (4). Nevertheless, we assume that our method of diameter measurement can also be used in women.

Caution is in order when applying the conclusions to the clinical setting, where most vascular MRI examinations are performed with administration of contrast medium, yielding images with greater information content compared with plain MRI. Moreover, new steady-state free precession pulse sequences not requiring contrast administration have become increasingly available; these sequences have been validated for the visualization of the great thoracic vessels and some have

been found to be superior to CE-MRA for estimating vessel dimensions (16,20). Groth et al compared CE-MRA with axial unenhanced balanced steady-state free precession sequences. He found a mean bias of -0.01 cm with 95% LOA  $\pm 0.30$  cm for the ascending aorta and a mean bias of 0.05 cm with 95% LOA  $\pm 0.30$  cm for the descending aorta. The corresponding correlation coefficient was  $r = 0.98$  ( $P < .0001$ ) for both measurements. Intra- and interobserver agreement (mean bias, less than  $\pm 0.15$  cm; with 95% LOA, less than  $\pm 0.42$  cm for all measurements) were excellent (20). Reliability analysis in our study yielded comparable results for orthogonal CE-MRA and the axial VIBE sequence with intra- and interobserver results with a mean bias of less than 2% and the 95% LOA were less than 11%.

These results are of particular interest for epidemiologic research based on MRI. It is these studies that can provide representative estimates of the diameters of the entire aorta at different levels. Such estimates can be used to define normal values or to identify physiologic and pathologic factors affecting aortic diameter. Reliable normal values, for instance, will improve the identification of individuals at risk for aortic disease (aneurysm, dissection). Recent studies indicate that aortic diameter itself is a prognostic factor and is related to cardiovascular disease and mortality (21).

In conclusion, this study shows that axial diameter measurement of the thoracic and abdominal aorta using a plain VIBE sequence yields highly valid and reliable results, allowing the use of this method in epidemiologic research.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank our technologists for performing the magnetic resonance imaging examinations and we thank the subjects for their participation in the study.

## REFERENCES

- Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. Eur J Epidemiol 2007; 22:819-829.
- Turkby EB, McClelland RL, Kronmal RA, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3:266-274.
- Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 122: 690-697.
- Hegenscheid K, Kühn J, Völzke H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP Study. Rofo 2009; 181:748-759.
- Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, et al. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women—a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. J Vasc Surg 2008; 47:504-512.
- Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1: 200-209.
- Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123:1060-1066.
- Garcier J-M, Petitcolin V, Filaire M, et al. Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. Surg Radiol Anat 2003; 25:322-329.

9. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, et al. Normal values for aortic diameters in children and adolescents—assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10:56.
10. Jaakkola P, Hippeläinen M, Farin P, et al. Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: comparison of ultrasound and computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 230–237.
11. d'Audifret A, Desgranges P, Kobeiter DH, et al. Follow-up evaluation of endoluminally treated abdominal aortic aneurysms with duplex ultrasonography: validation with computed tomography. *J Vasc Surg* 2001; 33: 42–50.
12. Sprouse LR, Meier GH, Parent FN, et al. Is ultrasound more accurate than axial computed tomography for determination of maximal abdominal aortic aneurysm diameter? *Eur J Vasc & Endovasc Surg* 2004; 28:28–35.
13. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2008; 2:298–308.
14. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, et al. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. *Acad Radiol* 2008; 15:827–834.
15. Rodenwaldt J, Kopka L, Vosshenrich R, et al. 3D MR angiography of the entire aorta: modified application of the body-phased array coil for a single-shot technique. *Eur J Radiol* 2000; 33:41–49.
16. François CJ, Tuite D, Deshpande V, et al. Unenhanced MR angiography of the thoracic aorta: initial clinical evaluation. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 902–906.
17. Kataoka M, Ueda H, Koyama T, et al. Contrast-enhanced volumetric interpolated breath-hold examination compared with spin-echo T1-weighted imaging of head and neck tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 313–319.
18. Rofsky NM, Lee VS, Laub G, et al. Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. *Radiology* 1999; 212:876–884.
19. Biederer J, Graessner J, Heller M. Magnetic resonance imaging of the lung with a volumetric interpolated 3D-gradient echo sequence. *Rofo* 2001; 173:883–887.
20. Groth M, Henes FO, Mullerleile K, et al. Accuracy of thoracic aortic measurements assessed by contrast enhanced and unenhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81:762–766.
21. Norman PE, Muller J, Golledge J. The cardiovascular and prognostic significance of the infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2011; 54: 1817–1820.

# Thoracic and abdominal aortic diameters in a general population: MRI-based reference values and association with age and cardiovascular risk factors

Birger Mensel<sup>1</sup> · Lydia Heßelbarth<sup>1</sup> · Michael Wenzel<sup>1</sup> · Jens-Peter Kühn<sup>1</sup> · Marcus Dörr<sup>2,5</sup> · Henry Völzke<sup>3,5</sup> · Wolfgang Lieb<sup>4</sup> · Katrin Hegenscheid<sup>1</sup> · Roberto Lorbeer<sup>6</sup>

Received: 17 December 2014 / Revised: 5 July 2015 / Accepted: 8 July 2015  
© European Society of Radiology 2015

## Abstract

**Objectives** To generate reference values for thoracic and abdominal aortic diameters determined by magnetic resonance imaging (MRI) and analyse their association with cardiovascular risk factors in the general population.

**Methods** Data from participants ( $n=1759$ ) of the Study of Health in Pomerania were used for analysis in this study. MRI measurement of thoracic and abdominal aortic diameters was performed. Parameters for calculation of reference values according to age and sex analysis were provided. Multivariable linear regression models were used for determination of aortic diameter-related risk factors, including smoking, blood pressure (BP), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

**Results** For the ascending aorta ( $\beta=-0.049$ ,  $p<0.001$ ), the aortic arch ( $\beta=-0.061$ ,  $p<0.001$ ) and the subphrenic aorta ( $\beta=-0.018$ ,  $p=0.004$ ), the body surface area (BSA)-adjusted diameters were lower in men. Multivariable-adjusted models

revealed significant increases in BSA-adjusted diameters with age for all six aortic segments ( $p<0.001$ ). Consistent results for all segments were observed for the positive associations of diastolic BP ( $\beta=0.001$ ; 0.004) and HDL ( $\beta=0.035$ ; 0.087) with BSA-adjusted aortic diameters and for an inverse association of systolic BP ( $\beta=-0.001$ ).

**Conclusions** Some BSA-adjusted median aortic diameters are smaller in men than in women. All diameters increase with age, diastolic blood pressure and HDL-C and decrease as systolic BP increases.

## Key Points

- Median aortic diameter increases with age and diastolic blood pressure.
- Median aortic diameter is larger in men than in women.
- Some BSA-adjusted median aortic diameters are smaller in men than in women.

**Keywords** Aortic diameter · Magnetic resonance imaging · Reference values · Risk factors · Population-based research

✉ Birger Mensel  
birger.mensel@uni-greifswald.de

<sup>1</sup> Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Germany

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

<sup>3</sup> Institute for Community Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

<sup>4</sup> Institute of Epidemiology, Christian Albrechts University, Kiel, Germany

<sup>5</sup> DZHK (German Center for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Germany

<sup>6</sup> Institute of Clinical Radiology, Ludwig-maximilians-University Hospital, Munich, Germany

## Introduction

The aorta connects the heart with the peripheral organs and plays a central role in the cardiovascular system. Aortic conditions such as thoracic or abdominal aneurysm and dissection are common and progress over time, often becoming life-threatening with a need for elective or emergency therapy [1–3]. Because these conditions are often associated with an increase in aortic diameter, the latter is an important parameter in deciding when and how to treat these patients [1]. Moreover, there is evidence that an increased baseline diameter of the infrarenal aorta is a strong and independent risk factor for the development of abdominal aortic aneurysm [4]. Therefore,

it is crucial to have reference values for the different aortic segments.

Regardless of the imaging modality used (CT or MRI), the identification of reference values is hampered by the fact that aortic diameter depends on many physiologic factors including age, sex and body surface area (BSA) and is affected by a number of cardiovascular risk factors [5–7]. A positive correlation of aortic diameter and age is well established. In contrast, the association of other risk factors for cardiovascular disease (CVD) or morphologic pathologies of the aorta with aortic diameters and the cumulative and interactive effects of multiple risk factors on different aortic segments are not fully understood [5, 6, 8–10]. In addition, further evidence is also needed with regard to how these factors affect different aortic segments. Cross-sectional imaging using magnetic resonance imaging (MRI) allows visualization of the entire aorta and reliable measurement of diameters at different levels [11, 12]. However, studies analysing aortic diameter by MRI are sparse and have some limitations such as small number of subjects, highly selected study populations or incomplete imaging of the aorta [13–15].

The aim of this study was to provide reference values for thoracic and abdominal aortic diameters derived by MRI and to evaluate associations with age and other cardiovascular risk factors in a large general population.

## Methods

### Study sample

A subsample of participants of the Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND), who underwent a whole-body magnetic resonance imaging (WBMRI) examination between 2008 and 2012 ( $n=1759$ ; 872 women), were included in this study. SHIP-TREND is a cross-sectional, population-based study conducted in the northeast region of Germany. A sample of 8826 adults (20–79 years) was drawn from local population registries [16], and 4420 subjects volunteered for baseline examinations. Exclusion criteria were non-WBMRI examination ( $n=2373$ ) and missing data on aortic diameters ( $n=35$ ). Furthermore, subjects with self-reported stroke ( $n=26$ ) and myocardial infarction ( $n=22$ ) were excluded from analysis of aortic diameters. Other exclusion criteria were aortic pathologies such as thoracic ( $\geq 5$  cm) or abdominal ( $\geq 3.5$  cm) aneurysm and aortic dissection ( $n=7$ ). A total of 1759 participants were analysed in this study. All participants provided written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of University of Greifswald and complies with the Declaration of Helsinki.

### MRI examination and aortic diameter measurement

WBMRI was performed on a 1.5-T MRI scanner (Magnetom Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Imaging was performed using integrated coil elements and phased-array surface coils. Aortic diameters were measured on plain axial 3D T1-weighted volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) images. Imaging parameters for the thoracic aorta (one slab) were field of view  $450 \times 360$  mm, TR/TE 3.1/1.1 ms, flip angle  $8^\circ$ , voxel size  $1.8 \times 1.8 \times 3.0$  mm, scan time 21 s and slices per scan 96. Imaging parameters for the abdominal aorta (two slabs) were field of view  $450 \times 360$  mm, TR/TE 7.5/2.4 ms, flip angle  $10^\circ$ , voxel size  $2.4 \times 1.6 \times 4.0$  mm, scan time 38 s and slices per scan 96. Slice thickness was always 1.5 mm with a gap of 0.3 mm.

The outer diameters of six predefined aortic segments were measured: the ascending and descending aorta (level of the pulmonary trunk), the aortic arch (proximal to the origin of the left subclavian artery), the subdiaphragmatic aorta (level of the aortic hiatus), and the supra- and infrarenal aorta (1 cm above/below the right renal artery origin; Fig. 1). Diameters were measured on axial slices in coronal orientation from outer wall to outer wall using the OsiriX image viewing and processing software (version 3.6.1; Pixmeo Sarl, Bernex, Switzerland). Diameter measurements were carried out independently by two observers (LH, MW) and are based on either one reader's measurement. The readers were blinded to other individual data. The method of measurement including intra- and interobserver agreement was validated in a previous study using orthogonal contrast-enhanced magnetic resonance angiography [12]. If at least one diameter measurement was missing, the whole data set was excluded from further analysis.

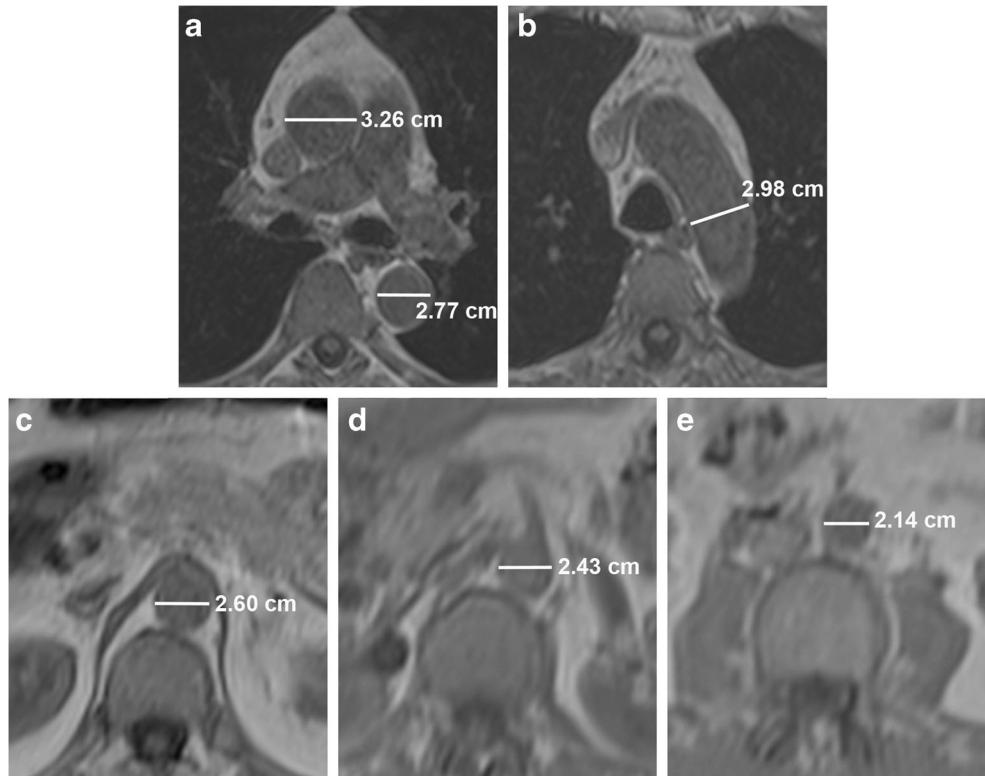
Before starting diameter measurements in a data set, each observer separately rated the image quality of each segment to be measured as sufficient (clear delineation of the outer aortic wall from perivascular tissue without significant artefacts (breathing, cardiac movement) hindering diameter measurement) or insufficient (significant blurring or artefacts obscuring the aortic wall). If at least one segment of the aorta was rated as insufficient the entire data set was discarded. The criteria for sufficient image quality were very strict.

Aortic diameters were analysed unadjusted and adjusted for body surface area (BSA). BSA was calculated according to the Du Bois formula [17]:  $(\text{BSA} = 0.007184 \times (\text{height in cm})^{0.725} \times (\text{weight in kg})^{0.425})$ .

### Risk factor measurement

Methods for measurement of baseline characteristics in SHIP-TREND have been described elsewhere [16]. Besides age and sex, other factors considered to potentially affect aortic diameter included smoking status, blood pressure (BP), HbA1c, low-density and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C

**Fig. 1** T1-weighted VIBE images illustrating diameter measurement in a 73-year-old male volunteer: **a** ascending and descending aorta, **b** aortic arch, **c** subphrenic aorta, **d** suprarenal aorta, **e** infrarenal aorta



and HDL-C) and triglyceride. Interview-assessed smoking status was categorized as never, former or current smoker. Systolic and diastolic BP were measured at the right arm of seated subjects after a 5-min rest period during the core examination. The mean of the second and third measurement was used for the present analysis. Blood samples were taken from each volunteer in the supine position between 07.00 a.m. and 04.00 p.m. and were analysed immediately.

### Statistical analysis

Medians (25th and 75th percentiles) and absolute numbers (percentages) were used to summarize baseline characteristics of the male and female study sample of SHIP-TREND.

Different percentiles (5th, 25th, 50th, 75th and 95th) of aortic diameters were calculated for 10-year age groups and separately for women and men. Differences in median diameter between women and men were tested for significance using quantile regression. Age- and sex-specific reference values for BSA-adjusted aortic diameters were provided by estimated intercepts and  $\beta$  coefficients using quantile regression for the median and for 5th and 95th percentiles. Exemplarily, reference values were calculated for a 51-year-old man (representing median age). Additionally, the 5th and 95th percentile reference limits according to age were presented graphically using fractional polynomial regression models [18, 19].

**Table 1** Baseline characteristics of the study sample

Parameter	Women n=872	Men n=887
Age (years)	53 (42; 62)	51 (41; 62)
Smoking status		
Never smoker	420 (48 %)	282 (32 %)
Former smoker	263 (30 %)	379 (43 %)
Current smoker	188 (22 %)	223 (25 %)
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	26.4 (23.3; 30.2)	27.7 (25.3; 30.3)
Waist circumference (cm)	82 (75; 92)	95 (88; 103)
Body surface area ( $\text{m}^2$ )	1.78 (1.68; 1.88)	2.04 (1.94; 2.15)
Systolic blood pressure (mmHg)	119 (108; 131)	132 (123; 143)
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (69; 81)	80 (74; 86)
Hypertension	328 (38 %)	435 (49 %)
Use of antihypertensive medication	271 (31 %)	256 (29 %)
Diabetes	71 (8 %)	72 (8 %)
HbA1c (%)	5.2 (4.8; 5.6)	5.3 (4.9; 5.6)
HDL-C (mmol/l)	1.59 (1.36; 1.84)	1.25 (1.08; 1.48)
LDL-C (mmol/l)	3.37 (2.80; 4.04)	3.45 (2.83; 4.01)
Total cholesterol (mmol/l)	5.6 (4.9; 6.3)	5.4 (4.6; 6.1)
Triglycerides (mmol/l)	1.22 (0.88; 1.68)	1.41 (0.99; 2.13)

Data are given as number (percentage) or median (25th and 75th percentile)

*HbA1c* hemoglobin A1c, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol

Associations between BSA-adjusted aortic diameter and risk factors were assessed using multivariable linear regression models, and  $\beta$  coefficients were provided. Sex, age, smoking status, systolic and diastolic BP, HbA1c, HDL-C, LDL-C and triglycerides were considered as potential risk factors. Adjusted  $R^2$  and partial  $R^2$  were calculated to evaluate the fit of the model and the contribution of each risk factor. The assumption of linearity of the association between risk factors and BSA-adjusted aortic diameter was checked visually by comparing residual distributions with the normal distribution and additionally using multivariable regression spline models [20]. Interaction effects between all analysed risk factors were additionally tested. A value of  $p<0.05$  was considered statistically significant.

Statistical analysis was performed using Stata 12.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

## Results

In the study sample, women ( $n=872$ ; 50 %) had a median age of 53 years, 22 % of them were current smokers, 8 % had diabetes and 38 % a history of hypertension. Men ( $n=887$ )

had a similar median age of 51 years, included 25 % smokers and 8 % diabetics, but had a much higher prevalence of hypertension of 49 % compared to women. Further baseline characteristics of the study sample are summarized in Table 1.

A total of 198 participants were excluded because of insufficient image quality.

### Reference values for aortic diameters

The unadjusted median diameters of the different aortic segments were as follows: ascending aorta (3.20 cm for women, 3.49 cm for men), aortic arch (2.73 cm, 2.93 cm), descending aorta (2.34 cm, 2.63 cm), subphrenic aorta (2.22 cm, 2.46 cm), suprarenal aorta (2.07 cm, 2.34 cm) and infrarenal aorta (1.75 cm, 1.97 cm) with a relative reduction of 45 % for women and 44 % for men (from ascending to infrarenal aorta). Each median aortic diameter was lower in women compared to men ( $p<0.001$  for all aortic segments) with the relative reduction ranging between 7 % (aortic arch) and 12 % (suprarenal) (Tables 2 and 3).

Values for 5th percentile, median and 95th percentile increase with the 10-year age group.

**Table 2** Age- and sex-specific percentiles of thoracic aortic diameter (cm) in the study sample

Aorta	Age (years)	Women						Men					
		Percentiles						Percentiles					
		<i>n</i>	5th	25th	50th	75th	95th	<i>n</i>	5th	25th	50th	75th	95th
Ascending	872	2.5	2.9	3.2	3.47	3.9	887	2.75	3.18	3.49	3.79	4.2	
20–29	43	2.31	2.49	2.71	2.91	3.28	76	2.38	2.68	2.915	3.08	3.55	
30–39	113	2.34	2.61	2.82	3.01	3.37	123	2.66	2.94	3.09	3.25	3.7	
40–49	219	2.5	2.78	3.03	3.27	3.7	219	2.84	3.18	3.37	3.61	4.11	
50–59	233	2.68	3.06	3.25	3.45	3.97	214	3.09	3.37	3.61	3.87	4.22	
60–69	179	2.96	3.26	3.49	3.74	3.97	153	3.27	3.52	3.7	3.96	4.43	
70+	85	3.02	3.23	3.41	3.76	3.98	102	3.27	3.54	3.78	3.96	4.32	
Arch	872	2.25	2.51	2.73	2.93	3.27	887	2.41	2.71	2.93	3.18	3.54	
20–29	43	2.02	2.22	2.38	2.63	2.83	76	2.1	2.41	2.51	2.655	2.91	
30–39	113	2.15	2.35	2.49	2.65	2.96	123	2.35	2.55	2.7	2.85	3.16	
40–49	219	2.25	2.45	2.66	2.82	3.16	219	2.48	2.67	2.87	3.09	3.39	
50–59	233	2.38	2.59	2.74	2.96	3.27	214	2.59	2.84	3.005	3.21	3.53	
60–69	179	2.48	2.72	2.88	3.09	3.32	153	2.72	2.98	3.14	3.39	3.68	
70+	85	2.54	2.72	2.87	3.05	3.45	102	2.76	2.93	3.15	3.33	3.68	
Descending	872	1.86	2.11	2.34	2.53	2.83	887	2.08	2.37	2.63	2.86	3.16	
20–29	43	1.67	1.81	1.91	2	2.21	76	1.82	2.01	2.17	2.285	2.4	
30–39	113	1.77	1.9	2.04	2.12	2.41	123	2.01	2.2	2.32	2.45	2.75	
40–49	219	1.86	2.08	2.21	2.36	2.58	219	2.16	2.39	2.53	2.67	2.9	
50–59	233	2.06	2.24	2.41	2.52	2.82	214	2.33	2.55	2.71	2.88	3.07	
60–69	179	2.25	2.41	2.53	2.67	2.93	153	2.51	2.73	2.89	3.04	3.26	
70+	85	2.23	2.51	2.64	2.79	3.02	102	2.56	2.77	2.925	3.15	3.48	

**Table 3** Age- and sex-specific percentiles of abdominal aortic diameter (cm) in the study sample

Aorta	Age (years)	Women						Men					
		Percentiles						Percentiles					
		n	5th	25th	50th	75th	95th	n	5th	25th	50th	75th	95th
Subphrenic		872	1.75	2.03	2.22	2.41	2.67	887	1.89	2.2	2.46	2.67	2.97
	20–29	43	1.59	1.7	1.76	1.85	1.94	76	1.64	1.82	1.945	2.06	2.16
	30–39	113	1.67	1.82	1.93	2.03	2.23	123	1.83	1.97	2.1	2.22	2.47
	40–49	219	1.76	1.98	2.1	2.24	2.49	219	2.02	2.2	2.34	2.48	2.64
	50–59	233	1.98	2.15	2.28	2.42	2.64	214	2.24	2.41	2.55	2.68	2.89
	60–69	179	2.11	2.26	2.41	2.55	2.75	153	2.32	2.59	2.73	2.88	3.07
	70+	85	2.09	2.34	2.45	2.61	2.84	102	2.39	2.62	2.765	2.91	3.23
Suprarenal		872	1.68	1.9	2.07	2.24	2.44	887	1.83	2.13	2.34	2.51	2.72
	20–29	43	1.49	1.59	1.69	1.8	1.91	76	1.61	1.75	1.855	1.995	2.14
	30–39	113	1.57	1.77	1.88	1.96	2.13	123	1.82	1.95	2.08	2.2	2.32
	40–49	219	1.71	1.87	1.98	2.14	2.31	219	1.93	2.15	2.26	2.38	2.6
	50–59	233	1.84	2.01	2.12	2.26	2.48	214	2.09	2.27	2.42	2.56	2.71
	60–69	179	1.86	2.09	2.2	2.29	2.45	153	2.18	2.41	2.53	2.64	2.83
	70+	85	1.95	2.13	2.24	2.35	2.6	102	2.24	2.41	2.535	2.64	2.86
Infrarenal		872	1.44	1.62	1.75	1.88	2.04	887	1.62	1.84	1.97	2.12	2.36
	20–29	43	1.29	1.41	1.49	1.58	1.77	76	1.47	1.595	1.67	1.76	1.92
	30–39	113	1.35	1.5	1.59	1.68	1.85	123	1.55	1.69	1.79	1.89	2.01
	40–49	219	1.46	1.6	1.71	1.83	1.95	219	1.68	1.84	1.93	2.04	2.18
	50–59	233	1.54	1.69	1.79	1.89	2.04	214	1.8	1.94	2.03	2.14	2.32
	60–69	179	1.58	1.72	1.84	1.92	2.12	153	1.84	1.99	2.12	2.21	2.43
	70+	85	1.66	1.76	1.86	1.98	2.18	102	1.88	2.01	2.12	2.26	2.47

### Reference values for BSA-adjusted aortic diameters

Parameters for calculation of reference values for BSA-adjusted aortic diameters are presented in Table 4. The significant increase in diameter ( $p<0.001$ ) with each single year of age is similar for women and men for the median, 5th percentile and 95th percentile and varies between the lowest for the female infrarenal aorta ( $\beta_{p50}=0.005$ ,  $\beta_{p5}=0.004$ ,  $\beta_{p95}=0.006$ ) and the highest for the female ascending aorta ( $\beta_{p50}=0.011$ ,  $\beta_{p5}=0.008$ ,  $\beta_{p95}=0.014$ ), whereas the increase at the 95th percentile is always higher than at the 5th percentile (Table 4, Figs. 2 and 3).

### Cardiovascular risk factors and BSA-adjusted aortic diameters

For the ascending aorta ( $\beta=-0.049$ ,  $p<0.001$ ), the aortic arch ( $\beta=-0.061$ ,  $p<0.001$ ) and the subphrenic aorta ( $\beta=-0.018$ ,  $p=0.004$ ), the BSA-adjusted diameters were lower in men than in women. There were no sex differences for the descending and the suprarenal aorta, while for the infrarenal aorta the diameter was higher in men than in women ( $\beta=0.013$ ,  $p=0.013$ ; Table 5).

As with unadjusted association, multivariable-adjusted association revealed significant increases in BSA-adjusted diameters of all six investigated aortic segments with age ( $p<0.001$  for each aortic segment). Current smoking was positively associated with the diameter of the descending, subphrenic, suprarenal and infrarenal aorta but not with the diameter of the ascending aorta and the aortic arch (Table 5). Consistent results for all aortic segments were observed for the positive associations of diastolic BP and HDL-C with BSA-adjusted aortic diameters and for the inverse association of systolic BP with aortic diameters. HbA1c and LDL-C were not associated with aortic diameters except for the subphrenic aorta (HbA1c:  $\beta=-0.008$ ,  $p=0.041$ ) and the infrarenal aorta (LDL-C:  $\beta=-0.005$ ,  $p=0.042$ ) with borderline significance. In sensitivity analysis, further adjustment for lipid-lowering medication did not substantially alter the results regarding HDL-C and LDL-C.

Furthermore, a higher triglyceride level was identified to be a potential risk factor for smaller aortic diameter, e.g. of the descending aorta ( $\beta=-0.011$ ,  $p<0.001$ ; Table 5).

The diameters of the descending aorta (adjusted  $R^2=0.56$ ) and the subphrenic aorta ( $R^2=0.59$ ) were most strongly affected by the cardiovascular risk factors investigated, while the

**Table 4** Association of age with body surface area-adjusted thoracic and abdominal aortic diameters and parameters for calculation of reference values based on the study sample

			Women			Men		
			Intercept	$\beta$ (age)	p	Intercept	$\beta$ (age)	p
Aortic diameter/BSA								
Thoracic	Ascending	Median	1.230	0.011	<0.001	1.170	0.010	<0.001
		5th Percentile	1.053	0.008	<0.001	1.048	0.008	<0.001
		95th Percentile	1.401	0.014	<0.001	1.449	0.011	<0.001
	Arch	Median	1.209	0.006	<0.001	1.073	0.007	<0.001
		5th Percentile	0.993	0.006	<0.001	0.913	0.006	<0.001
		95th Percentile	1.363	0.009	<0.001	1.212	0.009	<0.001
Abdominal	Descending	Median	0.852	0.009	<0.001	0.831	0.009	<0.001
		5th Percentile	0.732	0.008	<0.001	0.729	0.008	<0.001
		95th Percentile	0.922	0.012	<0.001	0.929	0.011	<0.001
	Subphrenic	Median	0.797	0.009	<0.001	0.704	0.010	<0.001
		5th Percentile	0.669	0.007	<0.001	0.619	0.008	<0.001
		95th Percentile	0.896	0.010	<0.001	0.820	0.011	<0.001
	Suprarenal	Median	0.837	0.006	<0.001	0.766	0.007	<0.001
		5th Percentile	0.738	0.005	<0.001	0.620	0.007	<0.001
		95th Percentile	0.899	0.009	<0.001	0.866	0.008	<0.001
	Infrarenal	Median	0.746	0.005	<0.001	0.708	0.005	<0.001
		5th Percentile	0.638	0.004	<0.001	0.603	0.005	<0.001
		95th Percentile	0.840	0.006	<0.001	0.798	0.006	<0.001

Parameters are from quantile regression

aortic arch ( $R^2=0.35$ ) and infrarenal aorta ( $R^2=0.38$ ) were least affected by these factors.

## Interactions

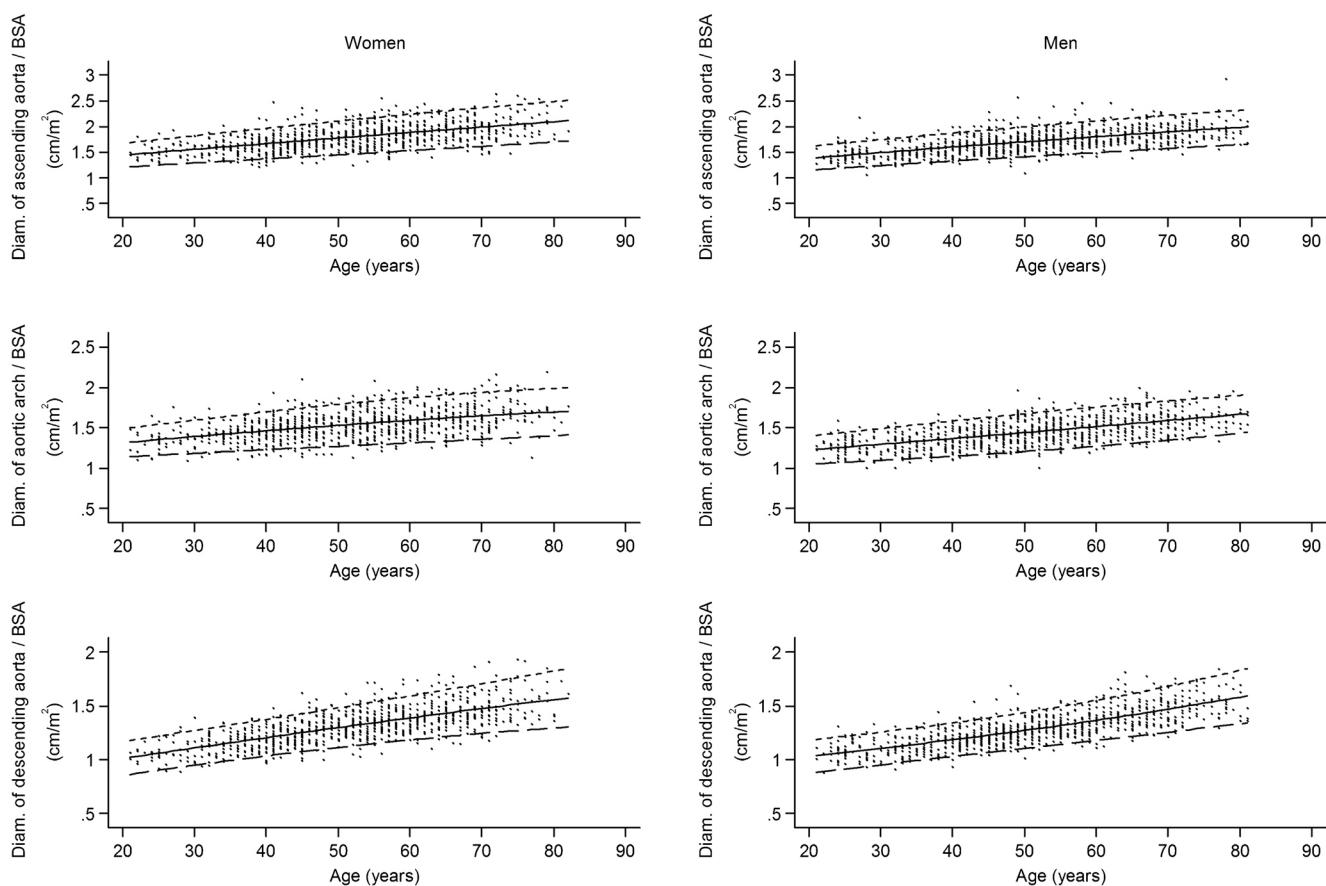
A multivariable-adjusted model revealed a statistically significant interaction between sex and age with respect to the diameter of the ascending aorta. Age was more strongly associated with aortic diameter in women compared to men (women:  $\beta=0.012$ , 95 % CI 0.011–0.013,  $p<0.001$ ; men:  $\beta=0.010$ , 95 % CI 0.009–0.011,  $p<0.001$  for interaction) HbA1c was inversely associated with the subphrenic aortic diameter in women ( $\beta=-0.016$ , 95 % CI –0.029 to –0.002,  $p=0.022$ ) but not in men. Interactions between HDL-C or LDL-C with lipid-lowering medication were not significant.

## Discussion

This is the first study presenting MRI-based age- and sex-specific reference diameters for the thoracic and abdominal aorta derived in an unselected European population. Additionally, the BSA-adjusted aortic diameters of women and men were compared and their associations with cardiovascular risk factors were evaluated. Our results suggest that the median

aortic diameter decreases from ascending to infrarenal aorta for women and men and that the median diameters of all aortic segments are lower in women than men, supporting the findings of earlier studies [5, 6, 8, 14, 21]. However, most studies used CT [5, 6, 8], analysed only the thoracic aorta [5, 8, 15] or investigated a small or highly selected study sample [14, 15]. In contrast, our study assessed the whole aorta using MRI in a large unselected population.

Moreover, the median aortic diameters of all six segments as well as the 5th and 95th percentiles increased with age group. The increase in aortic diameter with age for both sexes is a well-known fact [7, 8, 21, 22]. In a study of a North-American population, Rogers et al. found an annual increase in the diameter of the ascending aorta of 0.016 cm in women and 0.02 cm in men. The results for the descending and infrarenal aorta were 0.016 cm/0.019 cm and 0.009 cm/0.013 cm, respectively [6]. Kälsch et al. presented a similar analysis for a European population, demonstrating an increase in diameter for women and men of 0.015 cm/0.015 cm per year (ascending aorta) and 0.016 cm/0.017 cm (descending aorta) [5]. We analysed the association of age with median aortic diameter for both the thoracic and abdominal aorta after adjustment for BSA. The significant increase in aortic diameter with each single year of age was similar for women and men for the median, 5th percentile and 95th percentile. The associations between age and unadjusted diameters varied

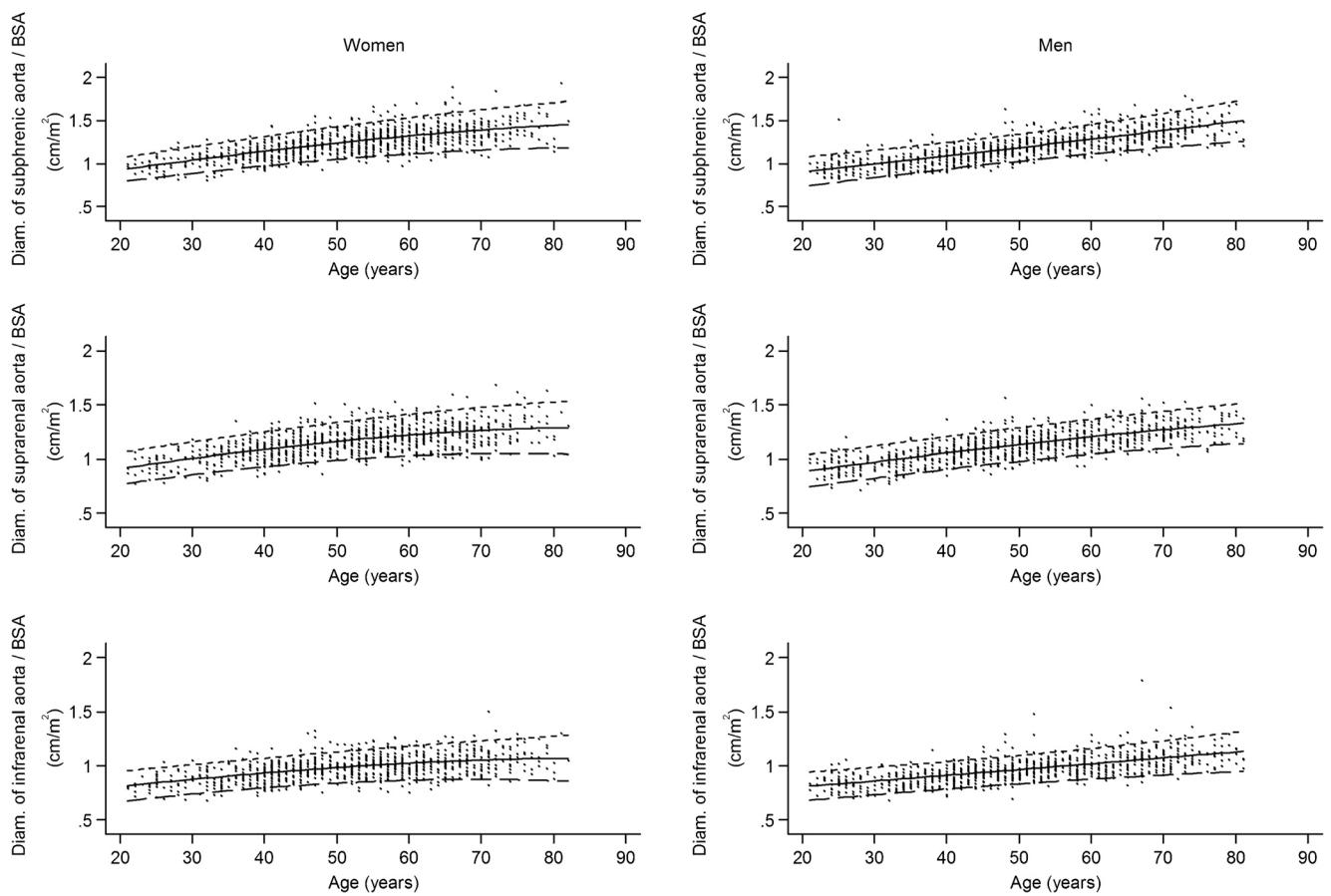


**Fig. 2** Age-specific distributions of BSA-adjusted diameters of the thoracic ascending, the aortic arch and the descending aorta. The diameters are given as mean values with 5th and 95th percentiles for women and men. The values were calculated using fractional polynomial regression models

between different aortic segments. The ascending aorta showed a stronger association between age and diameter for women ( $0.011 \text{ cm/year}$ ) compared to men ( $0.010 \text{ cm/year}$ ), while the association between age and the diameter of the infrarenal aorta was the same for both sexes ( $0.005 \text{ cm/year}$ ). This result is not surprising in view of the different functions of the aortic segments. The ascending aorta is a conduit but also has a cushion function, ensuring continuous blood perfusion of the peripheral organs [23]. The mechanical stress with rapidly alternating wall tension during the cardiac cycle, which contributes significantly to the aortic enlargement, is therefore much higher for the ascending aorta compared to the infrarenal segment. The increase in diameter with age for each segment was always higher at the 95th percentile than at the 5th percentile for both sexes, indicating that the diameter of the aorta is increasing faster with larger diameters. The Norwegian population-based Tromsø Study, which focussed on the infrarenal aorta, found similar results [24]. The faster increase of larger aortic diameters can be explained by Laplace's law, predicting that an increasing vessel diameter leads to an increase in wall tension, resulting in a further increase in aortic diameter [25].

Our multivariable model for the assessment of cardiovascular risk factors and BSA-adjusted aortic diameters identified an inverse association with male sex for the ascending aorta, the aortic arch and the subphrenic aorta, whereas only the infrarenal aorta ( $p=0.0013$ ) revealed a positive association. In line with our results, Kälsch et al. found a significantly greater diameter for the ascending and descending thoracic aorta after BSA adjustment for women [5]. Furthermore, diastolic BP was positively and systolic BP was slightly inversely associated with diameters for all aortic segments investigated in our study. Kälsch et al. found a greater positive association for diastolic BP ( $\beta=0.05-0.08$  for women and men, per  $10 \text{ mmHg}$ ) compared to systolic BP ( $\beta=0.03-0.04$ ) with the thoracic aortic diameter [5]. Rogers et al. showed a slightly weaker positive correlation for abdominal aortic diameter with systolic BP compared to diastolic BP [6]. However, the studied populations were probably older and both results refer to absolute diameter measurements in contrast to our BSA-adjusted results.

In a sensitivity analysis of a subgroup comparable to the populations investigated in the latter studies (aged 45–74 years, using absolute diameters), we observed similar results for systolic and diastolic BP in univariate models and for



**Fig. 3** Age-specific distributions of BSA-adjusted diameters of the abdominal subphrenic, suprarenal and infrarenal aorta. The diameters are given as mean values with 5th and 95th percentiles for women and men. The values were calculated using fractional polynomial regression models

diastolic BP in multivariable-adjusted models. However, the inverse association between systolic BP and aortic diameters revealed by the multivariable-adjusted models (including diastolic BP) was consistent in these subanalyses.

The positive association of HDL-C with the diameters of all aortic segments in our study appeared paradoxical. Rogers et al. showed a predominantly inverse correlation of thoracic and abdominal aortic diameters with HDL-C [6]. When considering that an increase in aortic diameter is part of a vascular aging process with consecutive atherosclerosis and vascular dilatation and that HDL-C protects against this sequel, it would be more reasonable to find an inverse association [26]. On the other hand, LDL-C and triglycerides show more of an inverse association with aortic diameter, which points to the pathophysiologic role of HDL-C as an antagonist. However, recent data suggest that not only the amount of HDL-C in blood is critical but also its function [27].

The major strength of this study is its population-based setting including a large number of participants and the additional recording of comprehensive clinical and laboratory data. Another advantage is that the diameters of the thoracic as well as the abdominal aorta were assessed using a previously

validated technique of aortic diameter measurement including radiation-free image acquisition. A limitation is that only a subgroup of the whole SHIP study population was examined by MRI. Another drawback is that comparability of our results with findings reported by other groups is limited. Aortic diameter measurement in volunteers using MRI is less widespread than the use of CT/electron beam computed tomography. Finally, information on diseases which might influence aortic diameter (large vessel arteritis, bicuspid aortic valve or connective tissue diseases) was not available for our study participants. All subjects included in our study were of European descent. Results for other ethnicities and possible ethnic variations remain to be established.

In conclusion, our study presents MRI-based reference values for the diameter of the thoracic and abdominal aorta in a general population. The median aortic diameter shows a positive association with male sex and age, though the association with sex is partially reversed after BSA adjustment. In addition, our results demonstrate that some cardiovascular risk factors such as systolic and diastolic BP, smoking and HDL-C are associated with thoracic and abdominal aortic diameters.

**Table 5** Cardiovascular risk factor model for body surface area-adjusted thoracic and abdominal aortic diameters

Risk factors	Thoracic aorta diameter/BSA			Abdominal aorta diameter/BSA		
	Ascending β (95 % CI)	Arch β (95 % CI)	Descending β (95 % CI)	Subphrenic β (95 % CI)	Suprarenal β (95 % CI)	Infrarenal β (95 % CI)
Men	-0.049 (-0.070; -0.027)***	-0.061 (-0.078; -0.045)***	-0.005 (-0.018; 0.007)	-0.018 (-0.031; -0.006)***	-0.001 (-0.012; 0.010)	0.013 (0.003; 0.023)*
Age	0.011 (0.010; 0.012)***	0.007 (0.007; 0.008)***	0.010 (0.009; 0.010)***	0.010 (0.010; 0.011)***	0.008 (0.007; 0.008)***	0.006 (0.005; 0.006)***
Former smoker	-0.008 (-0.029; 0.013)	-0.003 (-0.019; 0.013)	0.011 (-0.002; 0.023)	0.014 (0.002; 0.026)*	0.005 (-0.006; 0.016)	0.001 (-0.009; 0.011)
Current smoker	0.006 (-0.018; 0.030)	0.007 (-0.012; 0.025)	0.031 (0.017; 0.046)***	0.039 (0.025; 0.053)***	0.030 (0.017; 0.043)***	0.026 (0.015; 0.038)***
Systolic BP	-0.001 (-0.002; -0.001)**	-0.001 (-0.001; 0.000)*	-0.001 (-0.001; 0.000)*	-0.001 (-0.001; -0.001)***	-0.001 (-0.002; -0.001)***	-0.001 (-0.001; 0.000)***
Diastolic BP	0.004 (0.003; 0.005)***	0.002 (0.001; 0.003)***	0.002 (0.001; 0.002)***	0.002 (0.001; 0.003)***	0.002 (0.002; 0.003)***	0.001 (0.000; 0.002)***
HbA1c	-0.005 (-0.018; 0.008)	0.000 (-0.010; 0.010)	-0.001 (-0.008; 0.007)	-0.008 (-0.016; 0.000)*	-0.004 (-0.011; 0.003)	-0.005 (-0.011; 0.002)
HDL-C	0.087 (0.057; 0.116)***	0.053 (0.031; 0.076)***	0.035 (0.017; 0.052)***	0.053 (0.036; 0.070)***	0.052 (0.036; 0.068)***	0.044 (0.030; 0.058)***
LDL-C	-0.004 (-0.014; 0.007)	0.002 (-0.006; 0.010)	-0.002 (-0.008; 0.004)	-0.005 (-0.011; 0.001)	-0.005 (-0.010; 0.001)	-0.005 (-0.010; 0.000)*
Triglycerides	-0.007 (-0.017; 0.003)	-0.012 (-0.020; -0.005)*	-0.011 (-0.017; -0.005)***	-0.011 (-0.017; -0.005)***	-0.010 (-0.015; -0.004)***	-0.008 (-0.013; -0.003)***
Adj. R <sup>2</sup>	0.3983	0.3511	0.5607	0.5864	0.4908	0.3828

β parameters are from linear regression

CI confidence interval, HbA1c hemoglobin A1c, HDL-C high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

**Acknowledgments** The scientific guarantor of this publication is Jens-Peter Kühn. The authors of this manuscript declare relationships with the following companies: German Center for Cardiovascular Research. Roberto Lorbeer kindly provided statistical advice for this manuscript. Institutional review board approval was obtained. Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study. Methodology: prospective, cross-sectional study, performed at one institution. SHIP is part of the Community Medicine Research Net of the University of Greifswald, Germany, which is funded by the Federal Ministry of Education and Research (01ZZ9603, 01ZZ0103, 01ZZ0403, 01ZZ0701, 03ZIK012), the Ministry of Cultural Affairs as well as the Social Ministry of the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. Whole-body MR imaging was supported by a joint grant from Siemens Healthcare, Erlangen, Germany, and the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. The University of Greifswald is a member of the ‘Center of Knowledge Interchange’ program of Siemens AG. Contrast-enhanced MRI research is part of the entire whole-body MRI study and was supported by Bayer Healthcare. Furthermore, this work is part of the Greifswald Approach to Individualized Medicine (GANI\_MED) research project. The GANI\_MED consortium is funded by the German Federal Ministry of Education and Research and by the Ministry of Cultural Affairs of the German Federal State of Mecklenburg-West Pomerania (03IS2061A). This study was further supported by the DZHK (German Center for Cardiovascular Research).

The Community Medicine Research network of the University of Greifswald, Germany, covers several research projects that share data from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP; <http://ship.community-medicine.de>). MRI examinations were funded by Siemens Healthcare and the Federal State of Mecklenburg-West Pomerania. The contributions to data collection made by field workers, technicians, interviewers and computer assistants are gratefully acknowledged.

## References

- Elefteriades JA, Farkas EA (2010) Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. J Am Coll Cardiol 55:841–857
- Hendy K, Gunnarson R, Golledge J (2014) Growth rates of small abdominal aortic aneurysms assessed by computerised tomography—a systematic literature review. Atherosclerosis 235:182–188
- Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA (2005) Acute aortic syndromes. Circulation 112:3802–3813
- Solberg S, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK (2010) Diameter of the infrarenal aorta as a risk factor for abdominal aortic aneurysm: the Tromso Study, 1994–2001. Eur J Vasc Endovasc Surg 39:280–284
- Kälsch H, Lehmann N, Mohlenkamp S et al (2013) Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. Int J Cardiol 163: 72–78
- Rogers IS, Massaro JM, Truong QA et al (2013) Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 111:1510–1516
- Wolak A, Gransar H, Thomson LE et al (2008) Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. JACC Cardiovasc Imaging 1:200–209
- Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U et al (2002) Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 123:1060–1066

9. Rossi A, van der Linde D, Yap SC et al (2013) Ascending aorta dilatation in patients with bicuspid aortic valve stenosis: a prospective CMR study. *Eur Radiol* 23:642–649
10. Shin HJ, Shin JK, Chee HK, Kim JS, Ko SM (2015) Characteristics of aortic valve dysfunction and ascending aorta dimensions according to bicuspid aortic valve morphology. *Eur Radiol* 25:2013–2014
11. Groth M, Henes FO, Mullerleile K, Bannas P, Adam G, Regier M (2012) Accuracy of thoracic aortic measurements assessed by contrast enhanced and unenhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 81:762–766
12. Mensel B, Hegenscheid K, Hesselbarth L, Wenzel M, Hosten N, Puls R (2012) Thoracic and abdominal aortic diameter measurement by MRI using plain axial volumetric interpolated breath-hold examination in epidemiologic research: a validation study. *Acad Radiol* 19:1011–1017
13. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, Bergstrasser E, Valsangiacomo Buechel ER (2008) Normal values for aortic diameters in children and adolescents—assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 10:56
14. Wanhaugen A, Themudo R, Ahlstrom H, Lind L, Johansson L (2008) Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women—a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 47:504–512
15. Garcier JM, Petitcolin V, Filaire M et al (2003) Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat* 25:322–329
16. Volzke H, Alte D, Schmidt CO et al (2011) Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 40:294–307
17. Du Bois D, Du Bois EF (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5: 303–311, **discussion 312–303**
18. Royston P, Wright EM (1998) A method for estimating age-specific reference intervals ('normal ranges') based on fractional polynomials and exponential transformation. *J R Stat Soc A* 161:79–101
19. Wright E, Royston P (1997) Age-specific reference intervals for normally distributed data. *Stata Tech Bull* 38:4–9
20. Desquillet L, Mariotti F (2010) Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 29:1037–1057
21. Horejs D, Gilbert PM, Burstein S, Vogelzang RL (1988) Normal aortoiliac diameters by CT. *J Comput Assist Tomogr* 12:602–603
22. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I et al (2003) Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 42:1076–1083
23. Stefanidis C, Stratos C, Vlachopoulos C et al (1995) Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation* 92:2210–2219
24. Singh K, Bonaa KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S (2001) Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 154: 236–244
25. Li JK (1986) Comparative cardiac mechanics: Laplace's law. *J Theor Biol* 118:339–343
26. O'Rourke MF (2007) Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 12:329–341
27. Rader DJ, Hovingh GK (2014) HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 384:618–625