

**Diagnostik der diastolischen Dysfunktion in der kardialen
Magnetresonanztomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**vorgelegt von
Jan Schnapauff
aus Bonn-Duisdorf
2008**

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Omran
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hoeft

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.09.2008

Aus: St. Marien-Hospital-Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Schneider

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Übersicht	9
1.2 Diastolische Dysfunktion und Diastolisches Herzversagen	9
1.3 Epidemiologie.....	11
1.4 Ätiologie	12
1.5 Pathophysiologie	13
1.6 Klinisches Krankheitsbild.....	15
1.7 Diagnostische Kriterien für eine diastolische Funktionsstörung oder diastolische Herzinsuffizienz	16
1.8 Diagnostik: Parameter um eine diastolische Dysfunktion zu bestimmen und ihre Methoden	17
2 Fragestellung.....	20
3 Material und Methoden.....	21
3.1 Patienten	21
3.2 Dopplerechokardiographie-Untersuchung.....	21
3.3 CMR-Untersuchung.....	23
3.4 Bildauswertung im MRT	24
3.4.1 Bilddarstellung durch die Argussoftware	24
3.4.2 Auswertung von E und A.....	26
3.4.3 Bestimmung von DT.....	27
3.4.4 Ermittlung von E'	28
3.5 Klinische Beurteilung der Parameter.....	30
3.6 Statistische Auswertung.....	31

4	Ergebnisse	32
4.1	Mitralfluss und E´ mit 9 Voxeln.....	33
4.2	Mitralfluss und E´ mit einem Voxel	36
4.3	Mitralfluss mit 0,08cm ² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm ²	39
4.4	Vergleich der verschiedenen MRT-Methoden	42
4.5	Dezelerationszeit DT	42
4.6	Klinische Aussagekraft.....	45
5	Diskussion	49
5.1	Beurteilung der diastolischen Funktion in der CMR.....	49
5.2	Kritische Betrachtung der Studienergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	51
5.3	Messunterschiede zwischen kardialer Magnetresonanztomographie und Dopplerechokardiographie	53
5.4	Bedeutung der CMR für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und ihre Limitationen	59
6	Zusammenfassung.....	61
	Literaturverzeichnis.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Daten.	29
Tabelle 2:	Klinische Daten.	31
Tabelle 3:	Ergebnisse der Messungen mit 9 Voxeln.	32
Tabelle 4:	Intraobserver Variabilität der Messung mit 9 Voxeln.	33
Tabelle 5:	Ergebnisse der Messungen mit einem Voxel.	35
Tabelle 6:	Intraobserver Variabilität der Messungen mit einem Voxel.....	36
Tabelle 7:	Ergebnisse der Messungen vom Mitralfluss mit 0,08cm ² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm ²	38
Tabelle 8:	Intraobserver Variabilität der Messungen vom Mitralfluss mit 0,08cm ² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm ²	39
Tabelle 9:	Dezelerationszeit in Ergebnissen und mit Wiederholungsmessung	42
Tabelle 10:	Intraobserver-Variabilität von DT	43
Tabelle 11:	Klinische Vergleichbarkeit von CMR und Echo	44
Tabelle 12:	Vergleich der Studienergebnisse zu Paelink et al (Paelinck et al. 2005) ...	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	links: Schichtposition zur Bestimmung des Mitralflusses; rechts: Schichtposition zur Bestimmung der Myokardgeschwindigkeit (TVI).....	23
Abbildung 2:	Querschnitt des linken Ventrikels in Schichtposition zur Messung des Mitralflusses.	25
Abbildung 3:	Mitralfluss in zweifarbiger Phasenkontrastdarstellung. Der Mitralfluss ist blau und mit einer ROI umfahren. Der rote Punkt in der ROI zeigt den Voxel mit der höchsten Geschwindigkeit an.....	25
Abbildung 4:	Mitralflussprofil mit den Parametern E, A, DT und IRT sowie Kennzeichnung von Systole und Diastole.	26
Abbildung 5:	Auswertung der TVI Sequenzen. In der gelben Region of Interest wird E´ lateral des Mitralklappenannulus gemessen.	28
Abbildung 6:	Geschwindigkeitsprofil im TVI mit Kennzeichnung der früh- (E´) und spätdiastolischen (A´) Myokardgeschwindigkeiten.....	29
Abbildung 7:	Vereinfachte Darstellung des Mitralflussprofils und der Geschwindigkeitskurve des Mitralannulus über die Zeit nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al 2004).....	30
Abbildung 8 a-e:	Bland Altman Plots der Messungen mit neun Voxeln.....	35
Abbildung 9 a-e:	Bland Altman Plots der Messungen mit einem Voxel.....	38
Abbildung 10a-e:	Bland Altman Plots der Messungen mit 0,08cm ² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm ²	41
Abbildung 11:	Bland Altman Plot zur Messung von DT.....	43
Abbildung 12:	normale Kurvenverläufe des Mitralflusses links und im TVI rechts. ..	46
Abbildung 13:	Diastolische Funktionsstörung Grad 1.	47
Abbildung 14:	Diastolische Funktionsstörung Grad 2.	47
Abbildung 15:	Diastolische Funktionsstörung Grad 3.	48

Abbildung 16:	Nicht zentrierter Mitralfluss.....	54
Abbildung 17:	Entwicklung einer laminaren Rohrströmung aus der Ruhe modifiziert nach Böswirth (Böswirth 2000). Bei Rohrströmungen bildet sich eine sehr dünne laminare Unterschicht an der Grenz wand.....	55
Abbildung 18:	3D-Profile des Mitralflusses. Die oberen beiden Bilder zeigen ein flaches bzw. turbulentes Strömungsprofil, die unteren beiden ein Profil mit Strömungsmaximum außerhalb der Strömungsmitte.	57

Abkürzungsverzeichnis

A	Spitzengeschwindigkeit der spätdiastolischen Ventrikelfüllung
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
DHF	Diastolische Herzinsuffizienz
DT	Dezelerationszeit
E	Spitzengeschwindigkeit der frühdiaastolischen Füllung
E´	Parameter des TVI
EF	Ejektionsfraktion
IRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ROI	Region of Interest
SHF	Systolische Herzinsuffizienz
TVI	Tissue velocity imaging (Gewebebeschwindigkeitsdarstellung)

1 Einleitung

1.1 Übersicht

In der vorliegenden Dissertation werden die Möglichkeiten der Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion des Herzens in der Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Echokardiographie untersucht. Zur Einführung werden bisherige Studien und Erkenntnisse zum untersuchten Krankheitsbild erläutert und auf die derzeit gängigen diagnostischen Methoden eingegangen. Zum Schluss der Einleitung wird die Fragestellung der Arbeit formuliert und in den sich anschließenden Kapiteln folgen Methodik, Darstellung und Auswertung der Ergebnisse sowie deren Diskussion.

1.2 Diastolische Dysfunktion und Diastolisches Herzversagen

Im folgenden Text werden zur Beschreibung des Krankheitsbildes immer wieder Begriffe verwendet, deren Bedeutung zum Verständnis erläutert werden:

Die linksventrikuläre *Diastole* ist als der Zeitraum des Herzzyklus definiert, der zwischen Ende des Aortenausflusses und Beginn des ventrikulären Spannungsaufbaus für den nachfolgenden Herzschlag liegt (Wiggers 1921).

Während dieses Zeitraumes kommt es zu folgenden Prozessen (Gibson und Francis 2003):

- Abfall des Myokardspannung als aktiver Prozess nach der Systole
- Passive Effekte des umgebenen Bindegewebes
- Druckänderungen in Vorhof und Ventrikel
- Fluss über der Mitralklappe
- Interaktionen zwischen rechtem und linken Ventrikel sowie Myokard
- Vorhofkontraktion

Die *Ventrikuläre Relaxation* wird von Francis et al (Gibson und Francis 2003) als der Abfall der Herzmuskelspannung, verursacht durch Nettoaufnahme von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum, definiert. Da zur Aufnahme von Calcium ins

endoplasmatische Retikulum Energie in Form von ATP verbraucht wird, ist dies ein aktiver Prozess. Wichtigste klinische Folge dieser Relaxation ist der Druckabfall im linken Ventrikel. Als *isovolumetrische Relaxationszeit* wird das Zeitintervall zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung bezeichnet (Otto 2004).

Der Begriff *diastolische Dysfunktion* bezieht sich auf eine Störung der Herzfunktion, bei der während der Diastole eine unphysiologische mechanische Funktion des linken Ventrikels vorliegt. Diese kann zugleich mit dem klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz und mit normaler oder anormaler systolischer Funktion einhergehen.

Die Diastole umschreibt den Zeitraum währenddessen das Myokard seine Fähigkeit verliert, die nötige Kraft zur Kontraktion aufzubauen, und darauf in einen Zustand ohne Spannung und normaler Länge zurückkehrt. Anders ausgedrückt tritt eine diastolische Dysfunktion dann auf, wenn diese Prozesse verlängert, verlangsamt oder unzureichend ablaufen (Zile und Brutsaert 2002).

Eine *diastolische Herzinsuffizienz* (DHF) wird charakterisiert durch Symptome der Herzversagens wie z.B. nach Framingham (McKee et al. 1971), einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und einer gestörten diastolischen Funktion (DHF) (Aurigemma und Gaasch 2004; Zile und Brutsaert 2002). Dasselbe Krankheitsbild wird in der Literatur synonym auch als Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion bezeichnet. Die LVEF ist dann als normal anzusehen, wenn sie einen Wert >50% erreicht (Devereux et al. 2000; Hogg et al. 2004; Kitzman et al. 2001; Masoudi et al. 2003; Redfield et al. 2003; Vasan et al. 1999).

Dem gegenüber steht das Krankheitsbild der *systolischen Herzinsuffizienz* (SHF) mit einer erniedrigten EF (<50%).

Der Unterschied dieser beiden Formen besteht also darin, ob die primäre Störung im Unvermögen des linken Ventrikels liegt, sich normal zu kontrahieren und ausreichend Blut auszuwerfen (SHF) oder sich normal zu entspannen und zu füllen (DHF) (Braunwald et al. 2001).

1.3 Epidemiologie

Studienergebnisse der vergangenen Jahre deuten auf eine Prävalenz der diastolischen Dysfunktion ohne Herzinsuffizienz von 45-54% hin (Redfield et al. 2003; Yamada et al. 2002). Dagegen tritt die DHF mit einer Häufigkeit von 38-55% bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf (Devereux et al. 2000; Kitzman et al. 2001; Masoudi et al. 2003; Redfield et al. 2003; Vasan et al. 1999; Yamada et al. 2002).

Eine diastolische Dysfunktion tritt vor allem bei älteren Patienten auf (Devereux et al. 2000; Kitzman et al. 2001; Masoudi et al. 2003; Redfield et al. 2003; Yamada et al. 2002; Zile und Brutsaert 2002) und das Alter scheint auch der wichtigste determinierende Faktor zu sein. Dies wurde in einer Übersicht illustriert, in der die geschätzte Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen 15 und 50 Prozent bei Menschen im Alter bis zu 50 Jahren und zwischen 50 und 70 Prozent bei Patienten mit einem höheren Alter liegt (Zile und Brutsaert 2002). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass eine diastolische Dysfunktion selbst bei gesunden Patienten mit zunehmendem Alter auftritt (Kuo et al. 1987; Miyatake et al. 1984).

Im Vergleich sind mehr Frauen als Männer von einer Herzinsuffizienz mit normaler LVEF betroffen (Devereux et al. 2000; Hogg et al. 2004; Kitzman et al. 2001; Masoudi et al. 2003). In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von über 19.000 hospitalisierten Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz ausgewertet. Der Anteil der Frauen an Patienten mit normaler LVEF lag bei 79%, während unter denen mit reduzierter systolischer Funktion lediglich 49% Frauen waren (Masoudi et al. 2003).

Eine asymptomatische diastolische Funktionsstörung tritt sehr viel häufiger auf als die symptomatische. Dies wurde von Redfield et al (Redfield et al. 2003) in einer Querschnittstudie verdeutlicht, die 2042 Patienten im Alter über 45 Jahren untersuchte. Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz lag bei 2,2% der Patienten, von denen 44% eine diastolische Funktionsstörung hatten. Unter den Patienten ohne symptomatische Herzinsuffizienz hatten 28,1% eine diastolische Funktionsstörung, die nach dopplerechokardiographischen Kriterien in 7,3% der Fälle als moderat bis schwer eingestuft wurden.

Die jährliche Mortalität für Patienten mit DHF liegt bei 5-8% und die Fünf-Jahres-Mortalitätsrate bei 28%. Im Vergleich dazu liegt die Mortalität bei gestörter systolischer Funktion im Bereich von 10-15%, während sie bei Patienten (age- matched controls) ohne Herzerkrankung nur bei 1% liegt (O'Connor et al. 2000; Zile und Brutsaert 2002).

Nach Auswertung der Daten von über 100.000 Krankenhausaufenthalten aufgrund akut dekompensierter Herzinsuffizienzen in der Studie von Yancy et al (Yancy et al. 2006), hatten 50% der Patienten eine normale LVEF mit folgenden klinischen Charakteristika im Vergleich zu solchen mit systolischer Dysfunktion:

- Älter, weiblich und mit hypertensiver Erkrankung.
- Kein vorausgegangener Myokardinfarkt und ohne Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin II Blocker.
- Geringere Krankenhaus-Mortalität (2,8% vs. 3,9%).

1.4 Ätiologie

DHF kann durch erhöhten Flusswiderstand gegenüber dem Ventrikeleinflußtrakt und verminderter linksventrikulärer Volumenkapazität verursacht werden, wie es zum Beispiel bei den Krankheitsbildern der konstriktiven Perikarditis sowie restriktiven, dilatativen, hypertensiven und hypertrophen Kardiomyopathien vorliegt. Häufig steht sie auch im Zusammenhang mit erhöhten Wanddicken der linken Herzkammer (Braunwald et al. 2001; Devereux et al. 2000; Kitzman et al. 2001; Pinamonti et al. 1997; Redfield et al. 2003).

So sind chronischer Bluthochdruck mit linksventrikulärer Hypertrophie (Vasan und Levy 1996) und eine hypertensive hypertrophe Kardiomyopathie mit einer LVEF von >75% bei alten Menschen (Topol et al. 1985) im Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion beschrieben worden.

Erhöhte Drücke mit verändertem Strömungsmuster im linken Ventrikel treten auch bei Aortenstenosen auf (Otto 2004). Trotz normaler LVEF von >75% konnten auch hier Störungen im Füllungsverhalten des linken Herzens nachgewiesen werden (Fifer et al. 1986).

Eine weitere, häufig auftretende Ursache kann die koronare Herzerkrankung sein.

Demnach tritt eine diastolische Dysfunktion oft nach stattgehabtem Myokardinfarkt und reduzierter LVEF auf. So wird die Myokardrelaxation durch eine akute Ischämie deutlich eingeschränkt. Umgekehrt begünstigt auch das Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung mit zunehmendem Schweregrad das Auftreten einer systolischen Dysfunktion (Devereux et al. 2000; Kitzman et al. 2001; Redfield et al. 2003).

Myokardfibrosen und Narben alterieren durch andere Gewebeigenschaften das mechanische Verhalten des Ventrikels und nehmen damit als Folge eines Myokardinfarktes oder von Myokarditiden Einfluss auf die Füllungsabläufe des Herzens (Braunwald et al. 2001).

Von außen auf das Herzen einwirkende Störungen, hervorgerufen z.B. durch Perikardtamponaden oder konstriktive Perikarditiden (Otto 2004) können Ursachen einer diastolischen Dysfunktion sein, während Erkrankungen wie Vorhofflimmern (Hogg et al. 2004), Aorteninsuffizienzen, ein hoher Body-Mass-Index, Diabetes und Alkoholabusus (Kitzman et al. 2001; Redfield et al. 2003) oftmals mit dieser assoziiert sind.

Neueren Untersuchungen zufolge geht das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion vielfach mit einer Infektion durch kardiotope Viren einher. In einer Studie von Tschöpe et al wurde nach Biopsieentnahme mittels Herzkatheter eine Infektion mit Parvovirus B19 bei 95% der Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion nachgewiesen (Tschöpe et al. 2005).

1.5 Pathophysiologie

Die diastolische Funktion des Herzens wird durch zwei Prozesse determiniert. Einerseits durch den Prozess der myokardialen Relaxation, die ein aktiver Prozess ist und somit Energie verbraucht, und auf der anderen Seite durch die Elastizität und Dehnbarkeit des Ventrikels, die als passive Faktoren Einfluss nehmen (Aurigemma und Gaasch 2004). Diese Vorgänge wiederum spielen sich durch Zusammenwirken von Herzmuskelzellen und Extrazellulärmatrix ab. Darauf Einfluss nehmen wiederum extramyokardiale (z.B. Perikardtamponade) oder neurohumorale Vorgänge (Zile und Brutsaert 2002).

Die Relaxation des kontrahierten Myokards tritt mit Beginn der Diastole auf. Der schnelle Druckabfall zeitgleich mit der Aufdehnung der Herzkammer bewirkt einen Saugeffekt vom linken Atrium zum linken Ventrikel und ermöglicht so die diastolische Füllung. Während der späteren Phasen der Diastole sind die Herzkammern sehr elastisch und dehnbar und geben der Füllung durch die Mitralklappe kaum Widerstand. Als Ergebnis dieses Zustandes kann die Ventrikelfüllung bei sehr niedrigen Füllungsdrücken in den Atrien und den diesen vorgeschalteten Gefäßsystemen ablaufen.

Der Verlust dieser für die normale Herzfunktion essentiellen Eigenschaften durch erhöhte Steifheit des Herzmuskels, dadurch verminderter Dehnbarkeit und infolge verlängerter Relaxation führen zu Erhöhungen der linksventrikulären, -atrialen und pulmonalen Drücke und somit zu veränderten Flussmustern über der Mitralklappe.

Eine diastolische Dysfunktion wird also hauptsächlich durch drei Faktoren beeinflusst (Paulus et al. 1998; Vasan und Levy 2000; Zile und Brutsaert 2002):

- Verlangsamte and inkomplette myokardiale Relaxation
- Verschlechterte linksventrikuläre Füllung bei erhöhten Füllungsdrücken
- Veränderte passiv-elastische Eigenschaften des Ventrikels die zu höherer Steifigkeit führen

Auf Ebene der Kardiomyozyten können so Änderungen der Calcium-Homöostase oder eine gestörte Interaktion von Aktin und Myosin während des Kontraktionsvorgangs zu diesen Störungen führen, wie es möglicherweise durch eine Infektion mit kardiotropen Viren der Fall sein könnte (Tschöpe et al. 2005). Während der Relaxation wird ATP zu ADP durch eine ATPase hydrolysiert um die Myosinköpfe von den Aktinfilamenten zu lösen. Kann dieses Enzym aufgrund Substratmangels seine Funktion nicht erfüllen oder kommt es infolge von Zelluntergang oder Sauerstoffmangel infolge einer Ischämie zu ATP-Mangel, kommt es zu einem Überschuss von ADP im Vergleich zu ATP und die Aktin-Myosinbrücken werden nicht gelöst. Dieser resultiert in einem Rigor und verlängert dadurch die Relaxationszeit (Varma et al. 2000; Zile und Brutsaert 2002). Obwohl eine Ischämie auch mit einer Erhöhung des intrazellulären Calciums während der Diastole einhergeht, konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass eine

diastolische Dysfunktion nicht durch eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration verursacht wird (Eberli et al. 2000).

Das Cytoskelett der Herzmuskelzellen wird aus Mikrotubuli, Intermediärfilamenten, Mikrofilamenten und endosarcomerischen Proteinen aufgebaut. Änderungen in der Zusammensetzung bei einigen dieser Proteine können Änderungen der diastolischen Funktion bedingen (Borbely et al. 2005; Cazorla et al. 2000; Cooper 2000; Zile und Brutsaert 2002).

Die Strukturen der extrazellulären Matrix beeinflussen ebenfalls die diastolische Funktion. Diese bestehen aus fibrillären Proteinen wie den Kollagenen I-IV, Elastin, Proteoglykanen, Laminin und Fibronectin. Unter diesen spielen die Kollagene die wichtigste Rolle in der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion (Covell 1990). Die beschriebenen Zusammenhänge folgen drei Richtungen:

- Krankheitsprozesse, die Einfluss auf die diastolische Funktion des Herzens nehmen, ändern auch die Zusammensetzung des Kollagens in der extrazellulären Matrix, vor allem hinsichtlich des Verhältnisses von Kollagen I zu Kollagen III.
- Eine Behandlung dieser pathologischen Prozesse, die eine Verbesserung der diastolischen Funktion mit sich bringen, geht einher mit einer Normalisierung des extrazellulären Kollagens.
- Experimente, in denen eine chronische Störung des Kollagenmetabolismus erreicht wurde, resultierten in einer Änderung der diastolischen Funktion.

Der Kollagenmetabolismus wird zusätzlich durch Vorlast, Nachlast und neurohumorale Systeme beeinflusst. Die Balance zwischen Synthese und Abbau des Kollagens resultiert in der totalen Menge an Kollagen in einem pathologischen Zustand zu einer bestimmten Zeit (Zile und Brutsaert 2002).

1.6 Klinisches Krankheitsbild

Wie bereits ausgeführt, tritt die asymptotische diastolische Dysfunktion häufiger auf als die symptomatische Form (Redfield et al. 2003). Wenn vorhanden, unterscheiden sich die Symptome von DHF nicht signifikant von solchen mit SHF. Dies wurde in einer

Vergleichsstudie illustriert, in der 59 Patienten mit einem Alter von >59 Jahren mit Symptomen von Herzinsuffizienz und einer LVEF >50 mit 60 Patienten desselben Alters mit einer LVEF <35% und einer gesunden Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren untersucht wurden (Kitzman et al. 2002). Die Patienten mit DHF hatten ähnliche, wenn auch weniger schwerwiegende Symptome (reduzierte Stresstoleranz, neurohumorale Aktivierung und eine niedrigere Lebensqualität durch eingeschränkte körperliche Belastbarkeit).

Die Stressintoleranz bei diastolischer Dysfunktion liegt vor allem in der gestörten Füllung des linken Ventrikels begründet, die zu erhöhten Drücken und Blutrückstau vom linken Atrium bis hin zu den vorgeschalteten venösen Systemen führt (Kitzman et al. 1991; Packer 1990).

1.7 Diagnostische Kriterien für eine diastolische Funktionsstörung oder diastolische Herzinsuffizienz

Da die Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz von der Therapie des Herzversagens mit normaler EF abweicht, ist es wichtig, Patienten mit einem solchen Krankheitsbild zu erkennen (Yamada et al. 2002). In der Literatur werden teilweise unterschiedliche diagnostische Kriterien zur Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung angeführt.

Nach den Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association ist eine Diagnose auf Grundlage von typischen Symptomen der Herzinsuffizienz mit normaler LVEF und ohne Klappenvitien zu stellen (Hunt et al. 2005). Nach einer europäischen Forschungsgruppe werden der Nachweis von einer abnormalen linksventrikulären Relaxation, Füllung sowie erhöhte Steifheit des Myokards während der Diastole benötigt (Paulus et al. 1998). Vasan und Levy schlagen spezifische Kriterien für das Vorliegen von definitiver, wahrscheinlicher oder möglicher DHF vor, die alle Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz sowie das Vorliegen einer normalen LVEF einschließen. Die Kriterien für eine definitive DHF sind das Vorliegen einer normalen LVEF innerhalb von drei Tagen nach einer Episode von Herzversagen und die objektive Evidenz einer diastolischen Dysfunktion (z.B. abnormale linksventrikuläre Relaxation, Füllung oder Steifheit, die bei einer linksventrikulären Herzkatheteruntersuchung festgestellt werden müssen) (Vasan und Levy 2000).

Von anderen wird wiederum argumentiert, dass die Diagnose von DHF klinisch gestellt werden kann, wenn der objektive Nachweis von Herzversagen und einer normalen Ejektionsfraktion durch eine Katheteruntersuchung erbracht werden kann. Letztere bestätigt dann die Diagnose (Aurigemma und Gaasch 2004; Zile et al. 2001).

Burkhof et al halten die oben aufgeführten Kriterien für nicht ausreichend. Demnach müsse die Existenz von Kofaktoren nachgewiesen werden, die die mechanischen Eigenschaften des Myokards verändern und insbesondere die passive Steifigkeit erhöhen (z.B. strukturelle Veränderung durch andere Kollagenzusammensetzung). Da die Steifigkeit als Änderung im ventrikulären Druck in Abhängigkeit von der Volumenänderung definiert ist ($\Delta P/\Delta V$), ist sie unmittelbar vom ventrikulären Druck abhängig. Dies bedeutet, dass jeder Umstand, der zu einer Zunahme des Ventrikeldrucks führt, eine Zunahme der Steifigkeit bedingt. Ein solcher Umstand kann schon alleine durch Erhöhung der Vorlast eintreten und ist daher von vielen Faktoren abhängig. Burkhof et al sehen den einzig möglichen Weg zur Erkennung einer diastolischen Dysfunktion in dem Nachweis, dass die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung im Vergleich zum Normalbefund erhöht ist (Burkhoff et al. 2003). Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses ist auch die Frage, ob DHF möglicherweise häufig als Fehldiagnose gestellt wird (Banerjee et al. 2002). Caruana et al wiesen nach, dass viele Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz, aber erhaltener LVEF häufig alternative, oftmals nichtkardiologische Ursachen für ihre Symptome, wie Lungenkrankheiten, Übergewicht oder Myokardischämien aufwiesen (Caruana et al. 2000).

Schließlich überlegen Angeja et al, dass die einfachste Methode, um eine diastolische Dysfunktion zu erkennen, möglicherweise ein erhöhter Pegel von BNP bei normaler systolischer Funktion ist (Angeja und Grossman 2003).

1.8 Diagnostik: Parameter um eine diastolische Dysfunktion zu bestimmen und ihre Methoden

Der Standard, um eine diastolische Funktionsstörung zu diagnostizieren, ist die Herzkatheteruntersuchung, die erhöhte ventrikuläre Drücke, eine normale systolische Funktion und regelrechte Ventrikelvolumen nachweisen kann. Wenn Mikromanometer

verwendet werden, können die Druckänderung über die Zeit ($\Delta P/\Delta t$), die Steifigkeit des Ventrikels ($\Delta P/\Delta V$) und τ als Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation ermittelt werden (Angeja und Grossman 2003; Burkhoff et al. 2003; Zile et al. 2004).

Eine nichtinvasive Untersuchung stellt die Echokardiographie dar.

Diese kann den Nachweis erbringen, dass LVEF und das linksventrikuläre Volumen bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb der Normwerte liegen (Aurigemma und Gaasch 2004). Außerdem können viele Ursachen einer DHF identifiziert werden. Diese umfassen (Otto 2004):

- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Regionale Wandbewegungsstörungen als Folge der koronaren Herzerkrankung
- Konstriktive Perikarditis
- Klappenvitien
- Amyloidose, Hämochromatose und Sarkoidose.

Vor allem mit der Dopplerechokardiographie können Störungen in der diastolischen Funktion nachgewiesen werden (DeMaria et al. 1991; Redfield et al. 2003; Zile und Brutsaert 2002). Bei Patienten mit eingeschränkter Relaxation und erhöhter Steifigkeit des Myokards, ist die Untersuchung der Mitralflussgeschwindigkeiten während der Diastole und die Bestimmung der Dezelerationszeit eine häufig eingesetzte Methode. Es werden die Parameter E (Spitzengeschwindigkeit der frühdiastolischen passiven Füllung) und A (Spitzengeschwindigkeit der spät-diastolischen Füllung durch Vorhofkontraktion) sowie deren Verhältnis E/A bestimmt. Diese Parameter werden von verschiedenen Umständen beeinflusst. E hängt ab von der Vorlast, Änderungen des transmitralen Volumenflusses und Druckänderungen des Vorhofs, während A durch den Herzrhythmus, das Kontraktionsvermögen des Vorhofs, den ventrikulären enddiastolischen Druck, die Herzfrequenz, den Zeitpunkt der Vorhofkontraktion und die ventrikulären diastolischen Eigenschaften beeinflusst wird.

DT ist als Zeitintervall während des Geschwindigkeitsabfalls nach E definiert.

Das Zeitintervall der isovolumetrischen Relaxationszeit (IRT) kann ebenfalls bestimmt werden, seine Dauer ist vom Fülldruck und der Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe abhängig.

Über diese Methode kann auch der Pulmonalvenenfluss als Einfluss auf die diastolische Funktion bestimmt werden.

Im M-Mode ist der Parameter der Ausbreitungsgeschwindigkeit V_p bestimmbar, der relativ unabhängig von der Vorlast ist (DeMaria et al. 1991; Garcia et al. 1998; Gibson und Francis 2003; Myreng und Smiseth 1990; Otto 2004).

Eine weitere Technik der Echokardiographie ist das Doppler-Tissue-Imaging oder Tissue-Velocity-Imaging (TVI) bei dem die Geschwindigkeit des Myokards an einer bestimmten Stelle gemessen wird. Der hier messbare Parameter E' stellt sich als ein relativ Vorlast-unabhängiger Parameter dar, der zur Unterscheidung der verschiedenen Schweregrade einer diastolischen Funktionsstörung beiträgt. Das errechnete Verhältnis von E/E' ermöglicht es, den linksventrikulären enddiastolischen Druck abzuschätzen. (Khouri et al. 2004; Nagueh et al. 1997; Ommen et al. 2000; Sohn et al. 1997).

Eine Screening-Möglichkeit zur Diagnostik der Herzinsuffizienz bieten die Plasmakonzentrationen von BNP (brain natriuretic peptide) und N-terminalem BNP. Diese sind sowohl bei systolischer als auch diastolischer Dysfunktion erhöht, können sie jedoch nicht unterscheiden (Krishnaswamy et al. 2001; Lubien et al. 2002).

2 Fragestellung

In den vergangenen Jahren sind auf dem Gebiet der Magnetresonanztomographie erhebliche Fortschritte erzielt wurden. Sie kann nun auch zunehmend für die Diagnostik von kardialen Erkrankungen eingesetzt werden und neue Softwarelösungen erleichtern die Auswertung der gewonnenen Bilddaten zunehmend.

Auf dem Gebiet der Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung sind in den letzten Jahren bereits einige Studien durchgeführt wurden, die die Messung der Parameter E , A , E/A sowie E' und E/E' beschreiben und mit der Dopplerechokardiographie vergleichen (Hartiala et al. 1993; Paelinck et al. 2005; Paelinck et al. 2004).

Dabei sind zum Teil sehr gute Korrelationen zwischen beiden Verfahren festgestellt worden, allerdings wurde die klinische Aussagekraft der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) in Hinsicht auf die Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung im Vergleich zur Dopplerechokardiographie noch nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, wie auch in den vorangegangenen Studien die Parameter E , A und E' sowie der Quotienten E/A und E/E' zu ermitteln, sowie mit einer auf die technischen Möglichkeiten des MRT angepassten Methode die Dezelerationszeit DT zu messen. Mit den gewonnenen Daten sollen die Patienten in die klinischen Typen der diastolischen Funktionsstörung, wie definiert nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004), eingeordnet werden und mit den Ergebnissen einer konsekutiven Vergleichsmessung mittels Dopplerechokardiographie verglichen werden.

Die Fragestellung lautet demnach:

Kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Beurteilung der diastolischen Funktion die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) im Hinblick auf die klinische Beurteilung der Dopplerechokardiographie vergleichbare Ergebnisse erbringen um eine diastolische Dysfunktion zu erkennen?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Die Studie wurde im St. Marien Hospital Bonn geplant und durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Indikation zur Cardio-MR (CMR) und Echokardiographie. Nach Durchführung der Untersuchung wurden die gespeicherten Daten auf Vorliegen der zu untersuchenden Parameter überprüft und gegebenenfalls in die Studie eingeschlossen.

Patienten mit gerade stattgehabtem Myokardinfarkt (<7 Tage), instabiler Angina Pectoris, Tachyarrhythmien, schwerwiegender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit therapeutischer Abhängigkeit von systemischen Aminophyllinen, hochgradiger Aortenstenose (Durchmesser <0,8 cm²) oder vorliegenden Kontraindikationen hinsichtlich einer Magnetresonanztomographie (inkompatible Metallimplantate oder schwerwiegende Klaustrophobie) wurden nicht in die Studie einbezogen. Patienten die untersucht werden sollten, wurden außerdem angewiesen, sich innerhalb der 24 Stunden vor der Untersuchung kreislaufbeeinflussenden Speisen wie Tee, Kaffee, Schokolade, Nitraten und Aminophyllinen zu enthalten.

Weitere Ausschlusskriterien waren schlechte Bildqualität sowie Herzfrequenzunterschiede von mehr als 10 Herzschlägen pro Minute, um gute Auswertungsbedingungen zu gewährleisten.

3.2 Dopplerechokardiographie-Untersuchung

Die Ultraschalluntersuchungen wurden von einem erfahrenen Untersucher mit einem Vivid 7 Ultraschallgerät (General Electric Vingmed Ultrasound, Horton, Norwegen) durchgeführt.

Bildeinstellungen und Messungen erfolgten anhand der Leitlinien für Echokardiographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Erbel 1997; Voelker et al. 2004).

Die zu untersuchenden Patienten lagen in einer links-lateralen Decubitus-Position auf einer speziellen Untersuchungsliège mit einer Aussparung, um gute Apical-Schnitte des

Herzens zu ermöglichen. Während der Untersuchungen wurde jeweils ein zeitsynchrones Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Schnittebenen und Gain-Einstellungen wurden bei jedem Patienten individuell eingestellt um optimale Darstellung und Kontraste zu erreichen.

Die Bilder wurden nach der Expiration und Luftanhalten des Patienten mit einem M3S Transducer mit „harmonic imaging“ (1,7MHz) und Doppel-Fokus aufgenommen um Verfälschungen durch Bewegungen des untersuchten Patienten zu minimieren.

Alle Untersuchungen wurden unter Verwendung von Standardeinstellungen und Schnittebenen im Rahmen einer vollständigen echokardiographischen Untersuchung durchgeführt.

Zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion wurden im jeweiligen Untersuchungsgang Cine-Loops von fünf konsekutiven Herzzyklen unter Ausschluss von ekto- und postekto-phen Herzschlägen digital gespeichert und anschließend „offline“ mit der Auswertungssoftware ausgewertet und beurteilt.

Die für die Studie maßgeblichen Messungen wurden im Pulsed Doppler Mode durchgeführt.

Für die Doppleruntersuchungen zur Messung der diastolischen Ventrikelfüllung wurde ein apikaler Vierkammerblick eingestellt. Um bestmögliche Messergebnisse zu erlangen, wurde darauf geachtet, den Schallkopf in möglichst senkrechter Position zum Mitralfluss zu einzustellen. Zur Ermittlung der Parameter E und A wurde der Dopplerstrahl auf Höhe der Mitralklappenspitzen positioniert um die transmitrale Flussgeschwindigkeit zu messen.

Aus den sich daraus ergebenden Geschwindigkeits- vs. Zeitkurven wurden nun A und E für früh- und spätdiastolische Ventrikelfüllung sowie der Parameter DT als Geschwindigkeitsabfall von A und der Quotient E/A bestimmt.

Die Parameter des Tissue Velocity Imaging wurden gleichfalls aus apikalen Vierkammerblicken erhoben. Der Meßpunkt wurde sequentiell bei jedem Patienten am lateralen Mitralklappenannulus platziert. Aus den aufgezeichneten Geschwindigkeits- vs. Zeitkurven wurden der Parameter E' und der Quotient E/E' ermittelt.

Beurteilung und Einteilung der Untersuchungsergebnisse erfolgten nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004) und werden in Kapitel 3.5 erläutert.

3.3 CMR-Untersuchung

Die Untersuchung wurde an einem 1,5T Magnetresonanztomographen (Avanto Magnetom, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer SQ-Engine (45mT/m Peak Gradient und 200m/T/sec slew rate) von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt. Für die Untersuchungssequenzen wurde die Untersuchungssoftware des Herstellers verwandt. Kurz vor der Messung wurde noch einmal der Blutdruck untersucht und während der Messung wurden die Patienten kontinuierlich über ein EKG überwacht.

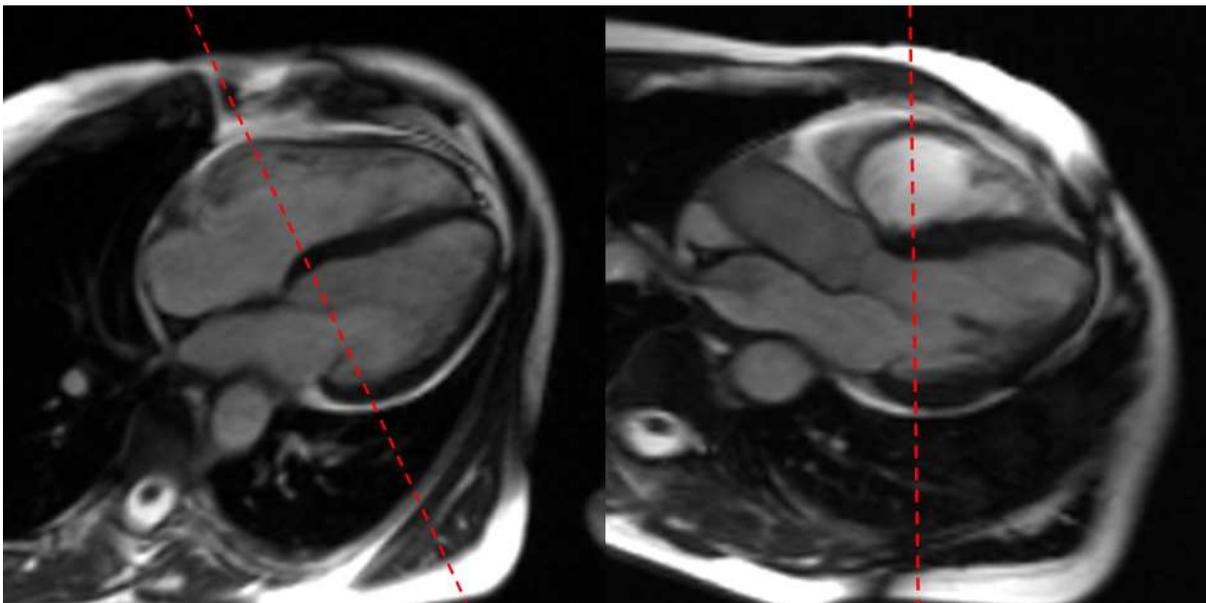


Abbildung 1: links: Schichtposition zur Bestimmung des Mitralflusses; rechts: Schichtposition zur Bestimmung der Myokardgeschwindigkeit (TVI).

Der Mitralfluss wurde mit einer Phasenkontrastflussequenz (TR 66ms, TE 3.0 ms, flip angle 15°, Schichtdicke 5mm, matrix 256 x 154, FOV 320-380mm) erfasst. Das Zentrum der Schicht wurde unter Orientierung an 2- und 4-Kammerblicken in der Mitte der Mitralklappe auf Höhe der Klappenspitzen positioniert, mit der Bildebene senkrecht zum

Mitralfluss. Mit dem Ziel, den gesamten Fluss über der Mitralklappe zu messen, wurde die Sequenz während einer gesamten Herzaktion durchgeführt.

Um die Myokardgeschwindigkeit (TVI) auf Höhe des Mitralanulus zur Bestimmung von E' zu messen, wurde eine Phasenkontrastsequenz für das sogenannte „tissue velocity imaging“ (TR 96ms, TE 6.0ms, flip angle 15°, VENC 20cm, Schichtdicke 5mm, Matrix 256 x 154, FOV 320–380mm) mit einer Geschwindigkeitskodierung von 20cm/s in einer zur Herzbasis orientierten kurzen Achse geplant (Abbildung 1).

3.4 Bildauswertung im MRT

Die Bildauswertung im MRT wurde nach der abgeschlossenen Untersuchung offline anhand der gespeicherten Bildserien mit der Bildbearbeitungssoftware Argus von Siemens durchgeführt.

Zur Bestimmung der gesuchten Parameter wurden verschiedene Methoden angewandt, die schnell und einfach durchzuführen sowie im Hinblick auf die bestimmten Werte mit hoher Genauigkeit reproduzierbar sein sollten. Die Parameter E , A und E' wurden außerdem auf verschiedene Art und Weise gemessen, um die Methode zu ermitteln, bei der die höchsten Korrelationen und Übereinstimmungen der Ergebnisse des MRT mit der Dopplerechokardiographie erreicht wird. Bei allen Methoden wurden dann mit einem Abstand von acht Wochen Wiederholungs-messungen durchgeführt, um die Intraobserver-Variabilitäten zu ermitteln.

DT wurde durch ein eigens entwickeltes Verfahren gemessen und ebenfalls auf die Intraobserver-Variabilität untersucht.

3.4.1 Bilddarstellung durch die Argussoftware

Die Bildserie, ein Querschnitt der Ventrikel auf Höhe der gemessenen Schnittebene in Graustufen (Abbildung 2) sowie eine in verschiedenen Farben darstellbare Fluss- bzw. Geschwindigkeitsmessung werden in diesem Programm abgebildet. Durch die farbige Phasenkontrast-Abbildung (Abbildung 3) der Geschwindigkeiten in Blau (vom Betrachter weg) und Rot (auf den Betrachter zu), können die Flussrichtung des Blutes innerhalb

des Ventrikels bei der Mitralflussmessung oder die Bewegungsrichtung des Herzmuskels beim tissue velocity imaging dargestellt werden. Eine höhere Farbintensität zeigt dabei eine höhere Geschwindigkeit an. Durch diese zweifarbige

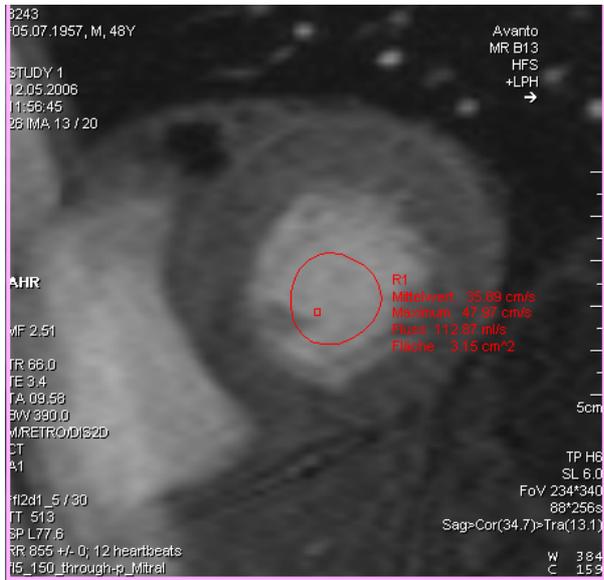


Abbildung 2: Querschnitt des linken Ventrikels in Schichtposition zur Messung des Mitralflusses.

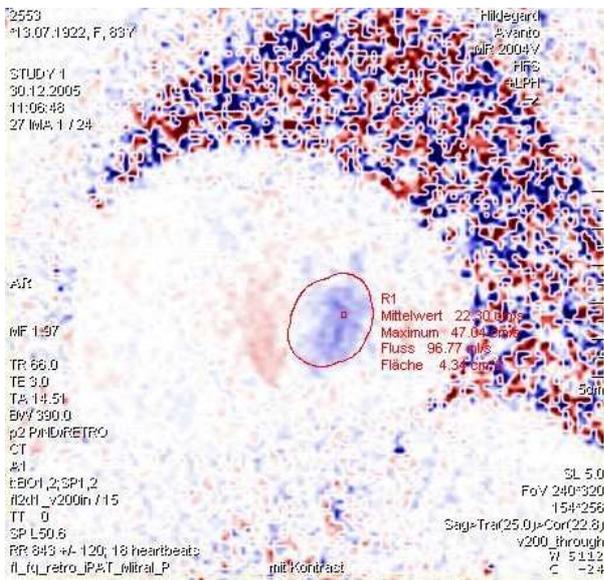


Abbildung 3: Mitralfluss in zweifarbiger Phasenkontrastdarstellung. Der Mitralfluss ist blau und mit einer ROI umfahren. Der rote Punkt in der ROI zeigt den Voxel mit der höchsten Geschwindigkeit an.

Darstellung können bei der Mitralflussmessung der Bluteinstrom über der Mitralklappe und der Aortenausfluss wie in der Dopplerechokardiographie gut voneinander

abgegrenzt werden. In dem Bereich des Mitralflusses wird manuell eine Region of Interest eingefügt. Geschwindigkeiten werden dann sowohl als Durchschnittsgeschwindigkeit (mean) über der gesamten ROI, als auch als Punkt der maximalen Geschwindigkeit (max) innerhalb der ROI dargestellt, gekennzeichnet durch den Voxel mit der maximalen Geschwindigkeit. Der Wert der maximalen Geschwindigkeit hängt davon ab, ob die maximale Geschwindigkeit nur am schnellsten Voxel oder am schnellsten Voxel plus wahlweise vier oder acht benachbarte Voxel gemessen wird. Nach Auswertung einer gesamten Bildserie kann nun das Geschwindigkeitsprofil der jeweiligen Messung über die Zeit in Form einer Funktion dargestellt werden. So wird zum Beispiel ein Strömungsprofil über der Mitralklappe nachgezeichnet (Abbildung 4), bei dem die Parameter E und A während der Diastole grafisch abgebildet, die nachfolgende Systole durch eine entgegengesetzte Kurve aufgezeichnet und die IRT ebenfalls dargestellt werden. Ein ähnliches Profil lässt sich auch für die Auswertung des tissue velocity imaging erstellen.

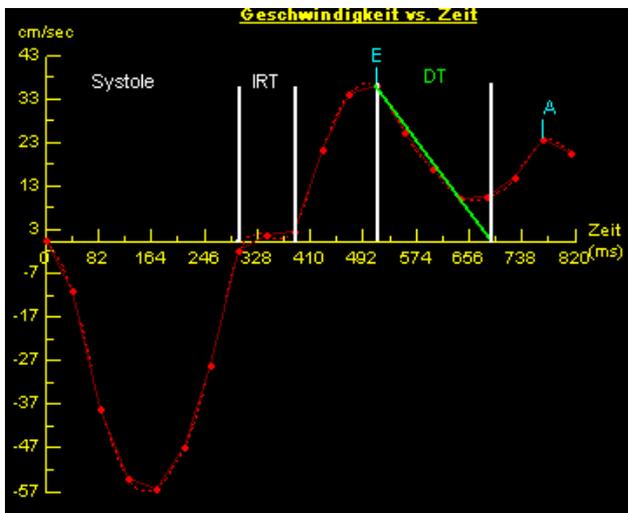


Abbildung 4: Mitralflussprofil mit den Parametern E, A, DT und IRT sowie Kennzeichnung von Systole und Diastole.

3.4.2 Auswertung von E und A

E und A wurden auf drei verschiedene Arten gemessen, da die Software verschiedene Möglichkeiten zur Auswertung bietet. Zur Orientierung wird im ersten Bild einer Serie

eine grobe ROI über den gesamten linken Ventrikel exklusive Myokard gelegt und das Flussprofil betrachtet. Die zeitlichen Messpunkte lassen sich jeweils aus den Maximalflüssen in den Flussprofilen bestimmen. Wie oben erläutert werden nun für die erste Methode die schnellsten Voxel für E und A mit zusätzlichen acht Voxeln (= 9 Voxel) und für die zweite Methode mit den schnellsten Voxel alleine (=1Voxel) gemessen. Diese Messung ist sehr schnell und innerhalb von zwei Minuten durchführbar.

Bei der ersten Methode wurde eine runde bis querovale ROI auf einem Bild (angepasst an die Form des Mitralflusses im Querschnitt) von 2,5-5cm² über den Mitralfluss gelegt und innerhalb der Serie kopiert.

Bei der letzten Methode wird analog der Methode von Hartiala et al (Hartiala et al. 1993) vorgegangen. Zur Orientierung wird wieder eine ROI über den linken Ventrikel exklusive Myokard gelegt (rote ROI). Anschließend wird um den Voxel mit der höchsten Geschwindigkeit ein Kreis mit der Fläche von 0,08 cm² gelegt und aus diesem E und A über die Durchschnittsgeschwindigkeit über der Fläche bestimmt.

3.4.3 Bestimmung von DT

Da DT nicht unmittelbar aus dem Flussprofil ableitbar ist, muss dieser Parameter über einen Umweg berechnet werden. Erfahrungsgemäss können Unterschiede zwischen den Kurven der maximalen Geschwindigkeiten (Punktgeschwindigkeit) und den Kurven der Durchschnitts-Geschwindigkeiten bestehen. Das bedeutet, dass die höchste Punktgeschwindigkeit nicht immer dann auftritt, wenn auch der höchste Durchschnittsfluss über einer größeren ROI herrscht. Die Kurve der Durchschnittsgeschwindigkeiten stellt sich grafisch sehr viel kontinuierlicher und besser dar und kann daher besser ausgewertet werden.

Zur Berechnung von DT muss erst einmal die Gerade erstellt werden, die durch E und den tiefsten Punkt der abfallenden Mitralflusskurve läuft (Abbildung 4, grüne Gerade). Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Zeitachse wird berechnet und vom Ergebnis die Zeit, an der E aufgenommen wurde, subtrahiert.

Zur Bestimmung dieser Parameter wird eine runde bis querovale ROI auf einem Bild (angepasst an die Form des Mitralflusses im Querschnitt) von 2,5-5cm² über den Mitralfluss gelegt und innerhalb der Serie kopiert. Nach Erstellung der entsprechenden Flusskurve kann DT über die berechnete Geradengleichung, die den Schnittpunkt mit der Zeitachse liefert, bestimmt werden.

3.4.4 Ermittlung von E´

Zur Ermittlung von E´ wurden innerhalb einer ROI jeweils der Maximalfluss über einen oder neun Voxel bestimmt. Als drittes Verfahren analog zur Meßmethode von Hartiala et al (Hartiala et al. 1993) wurde E´ als Durchschnittsgeschwindigkeit über einer ROI mit einer Größe zwischen 0,2-0,3cm² bestimmt.

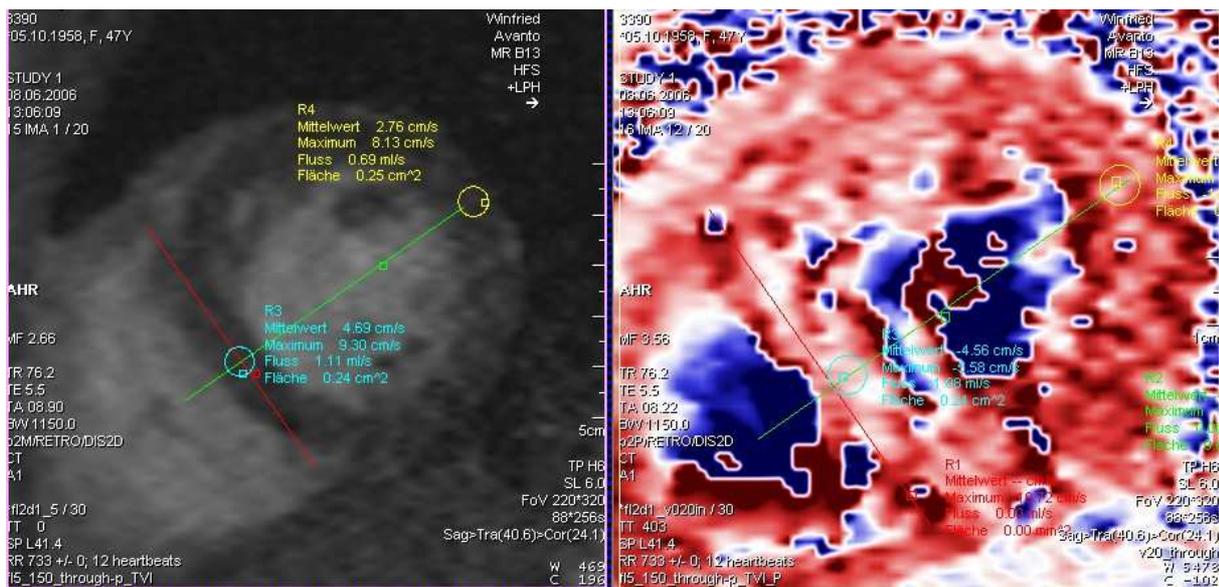


Abbildung 5: Auswertung der TVI Sequenzen. In der gelben Region of Interest wird E´ lateral des Mitralklappenannulus gemessen.

In der TVI-Bildserie (Abbildung 5) kann man auf dem linken Bild den Querschnitt des linken Ventrikels der tissue velocity imaging Sequenz sehen. Zum Einzeichnen der ROI's kann man sich zweier Hilfslinien bedienen (in der Abbildung Rot und Grün), wobei Anfangs- und Endpunkt der ersten Hilfslinie der auslaufende rechte Ventrikel gegen das Septum ist. Die zweite Hilfslinie steht senkrecht auf der ersten und soll durch die Mitte

des linken Ventrikels laufen. Diese beiden Hilfslinien dienen der Orientierung innerhalb der Schicht und werden über die gesamte Bildsequenz kopiert. Die ROI's werden dann lateral (gelbe ROI) in der Mitte des Myokards mit einer Größe zwischen 0,20-0,30 cm² eingezeichnet und müssen über die ganze Bildsequenz manuell nachplatziert werden. Dann können die Myokardgeschwindigkeiten wiederum in einer Kurve dargestellt werden (Abbildung 6).

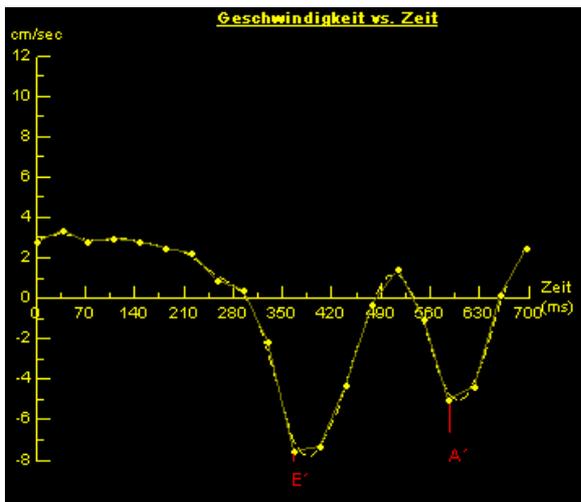


Abbildung 6: Geschwindigkeitsprofil im TVI mit Kennzeichnung der früh- (E') und spät-diastolischen (A') Myokardgeschwindigkeiten.

3.5 Klinische Beurteilung der Parameter

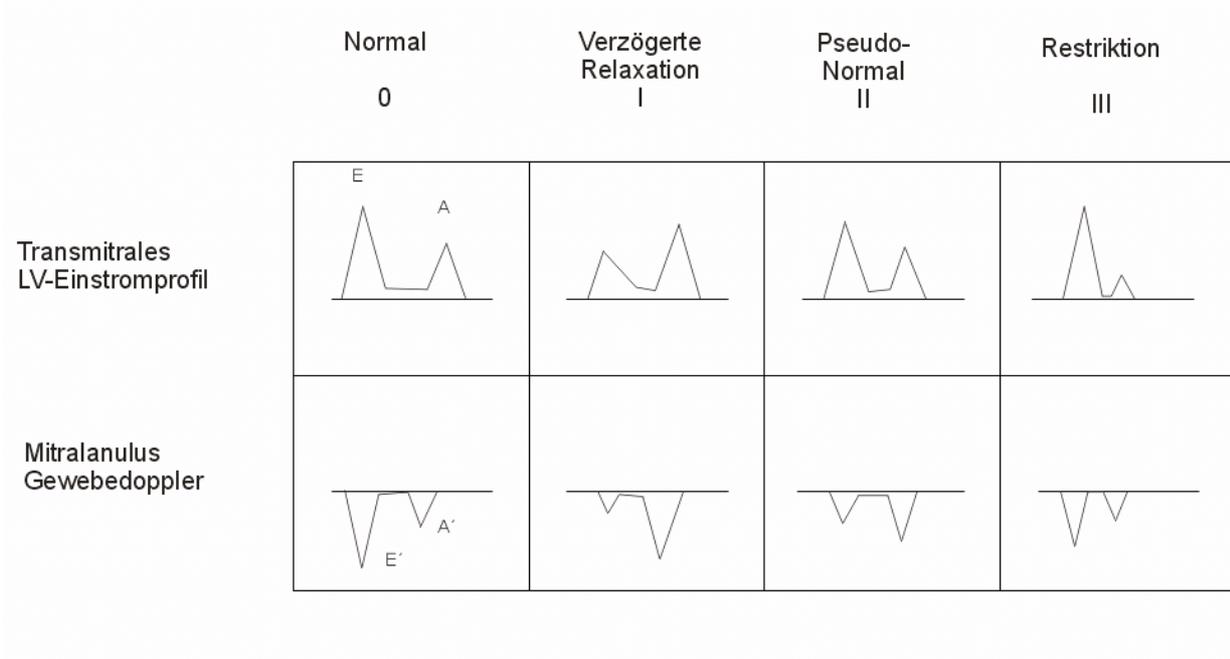


Abbildung 7: Vereinfachte schematische Darstellung des Mitralflussprofils und der Geschwindigkeitskurve des Mitralanulus über die Zeit nach der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004).

	1	2	3	4
<i>DT</i> (ms)	<22 0	>220	150 – 200	<150
<i>E/A</i> (cm/s)	>1	<1	1-1,5	>1,5
<i>E'</i> (cm/s)	>8	<8	<8	<8
<i>E/E'</i>	<10	<10	>10	>10

Tabelle 1: Einteilung und Grenzwerte der diastolischen Dysfunktion nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004).

Für die klinische Beurteilung der Echokardiographie und Kardiomagnetresonanztomographie wurden die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004) zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen (Abbildung 7, Tabelle1).

3.6 Statistische Auswertung

Die gemessenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Für alle Parameter wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient r bestimmt, sowie für die bessere klinische Vergleichbarkeit für jeden gemessenen Parameter Bland-Altman-Plots angefertigt (Bland und Altman 1986). Der gepaarte T-Test für wurde zur Bestimmung von p der Parameter E , A , E/A und DT verwendet.

Agrund der geringeren Fallzahl von E' und E/E' wurde zur Berechnung die Wilcoxon Rangkorrelation berechnet. Um die klinische Aussagekraft der Verfahren zu vergleichen, wurde der Kappa-Korrelationskoeffizient für die in den jeweiligen Verfahren bestimmten Schweregrade der diastolischen Dysfunktion bestimmt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Es wurden insgesamt die Daten von 29 Patienten erfasst (Tabelle 2). Das Durchschnittsalter betrug 63,77 Jahre (SD $\pm 16,79$), der mittlere Body-Mass-Index 26,84.

Unter den Patienten waren 17 Männer und 12 Frauen. Nach Auswertung der Daten aus den Untersuchungen konnten insgesamt 29 Mitralflussserien und 11 TVI-Bildserien untersucht werden.

Klinische Daten des untersuchten Patientenkollektivs	
<i>Alter</i>	63,9 ($\pm 16,2$)
<i>Body Mass Index</i>	26,6 ($\pm 3,3$)
<i>EF</i>	54,6 ($\pm 12,9$)
<i>Mittlere Myokardmasse</i>	113,1 ($\pm 32,7$)
<i>Z.n. Myokardinfarkt</i>	6
<i>NYHA1</i>	16
<i>NYHA2</i>	17
<i>NYHA3</i>	6
<i>Mitralinsuffizienz 1</i>	10
<i>Mitralinsuffizienz 2</i>	7
<i>Mitralinsuffizienz 3</i>	0

Tabelle 2: Klinische Daten.

4.1 Mitralfluss und E´ mit 9 Voxeln

Parameter	r	CMR (SD)	Doppler (SD)	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %	n	p
E	0,483	55,34 (14,66)	79,97 (20,80)	-24,62 (18,79)	28,29	29	<0,001
A	0,728	44,16 (12,88)	79,65 (21,38)	-35,50 (14,94)	43,31	29	<0,001
E/A	0,833	1,36 (0,57)	1,08 (0,41)	0,28 (0,33)	28,13	29	<0,001
E´	0,876	9,11 (3,48)	14,03 (4,07)	-5,95 (2,02)	35,86	11	<0,01
E/E´	0,627	6,92 (2,84)	6,07 (2,09)	0,85 (2,23)	19,74	11	0,386

Tabelle 3: Ergebnisse der Messungen mit 9 Voxeln.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Insgesamt korrelieren alle Parameter, wobei die besten Korrelationen bei den Parametern A ($r=0,728$, $p<0,001$) und E´ ($r=0,876$, $p=0,01$) sowie beim Quotienten E/A ($r=0,833$, $p<0,001$) beobachtet werden.

Der durch beide Verfahren ermittelte Quotient E/E´ korreliert ($r=0,672$, $p=0,386$) ebenfalls gut, statistisch wird hier mit $p=0,386$ kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Zwischen der CMR und der Dopplerechokardiographie werden Messunterschiede festgestellt. So misst die CMR die Parameter E, A und E´ niedriger, vor allem A wird im Schnitt $-35,50\text{cm/s}$ (SD $\pm 14,94$) bzw. um 43,31% niedriger gemessen.

Auf den für jeden Parameter erstellten Bland Altman-Plots (Abbildung 8 a-e) sind die Messunterschiede beider Verfahren innerhalb der doppelten Standardabweichung dargestellt.

Die Intraobserver-Variabilität für dieses Verfahren war insgesamt sehr gering.

Wie Tabelle 4 aufzeigt lag die Abweichung zwischen 0,3 und 5,2%. Dieses Verfahren ist somit sehr gut reproduzierbar.

Parameter	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %
<i>E</i>	-0,79 (1,77)	1,42
<i>A</i>	-2,26 (6,13)	4,58
<i>E/A</i>	0,06 (0,20)	5,22
<i>E'</i>	0,19 (0,76)	3,3
<i>E/E'</i>	0,02 (0,06)	0,33

Tabelle 4: Intraobserver Variabilität der Messung mit 9 Voxeln

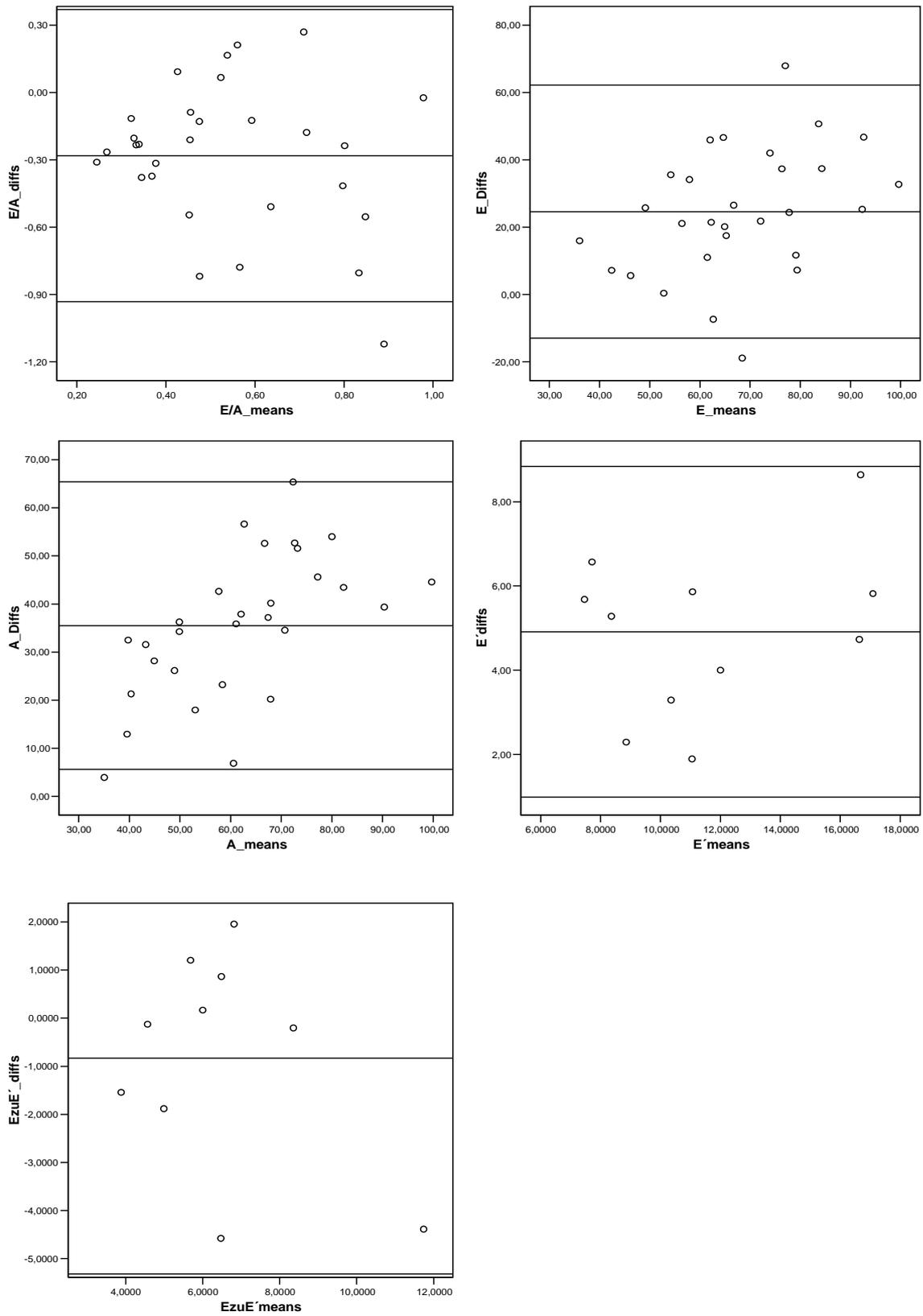


Abbildung 8 a-e: Bland Altman Plots der Messungen mit neun Voxeln.

4.2 Mitralfluss und E' mit einem Voxel

Parameter	R	CMR (SD)	Doppler (SD)	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %	n	p
<i>E</i>	0,375	69,57 (16,79)	79,97 (20,80)	-10,39 (21,28)	5,75	29	=0,014
<i>A</i>	0,708	57,12 (15,52)	79,65 (21,38)	-22,53 (15,11)	26,23	29	<0,001
<i>E/A</i>	0,801	1,29 (0,44)	1,08 (0,41)	0,21 (0,27)	25,56	29	<0,001
<i>E'</i>	0,742	9,93 (3,99)	14,03 (4,07)	-4,09 (3,00)	29,5	11	<0,01
<i>E/E'</i>	0,551	7,81 (3,63)	6,07 (2,09)	-1,71 (3,03)	35,4	11	0,139

Tabelle 5: Ergebnisse der Messungen mit einem Voxel.

Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Bei dieser Methode korrelieren alle Parameter wobei *A* ($r=0,708$, $p<0,001$) und *E'* ($r=0,742$, $p<0,01$) gut korrelieren. Der aus den Parametern *E* und *A* ermittelte Quotient *E/A* korreliert bei dieser Methode sehr gut ($r=0,801$, $p<0,001$).

Auch bei dieser Methode werden absolute und prozentuale Messunterschiede beobachtet. Trotz mäßiger Korrelation misst die CMR bei *E* im Vergleich zur Echokardiographie absolut einen um $-10,39\text{cm/s}$ ($\text{SD } \pm 21,28$) niedrigeren Wert, was einem Unterschied von 5,75% entspricht und damit bei allen gemessenen Parametern die prozentual geringste Abweichung darstellt.

In den zugehörigen Bland-Altman-Plots (Abbildung 9 a-e) ist die Streuung der Messunterschiede um den Mittelwert und innerhalb zweier Standardabweichungen dargestellt.

Die bei dieser Methodik ermittelte Intraobserver-Variabilität ist mit Werten zwischen 0,65-8,38% sehr klein (Tabelle 6). Dieses Verfahren ist somit sehr gut reproduzierbar.

Parameter	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %
<i>E</i>	-0,45 (1,9)	0,65
<i>A</i>	-1,08 (7,61)	2,37
<i>E/A</i>	0,04 (0,21)	1,7
<i>E'</i>	-0,59 (1,15)	8,38
<i>E/E'</i>	0,49 (1,03)	5,03

Tabelle 6: Intraobserver Variabilität der Messungen mit einem Voxel.

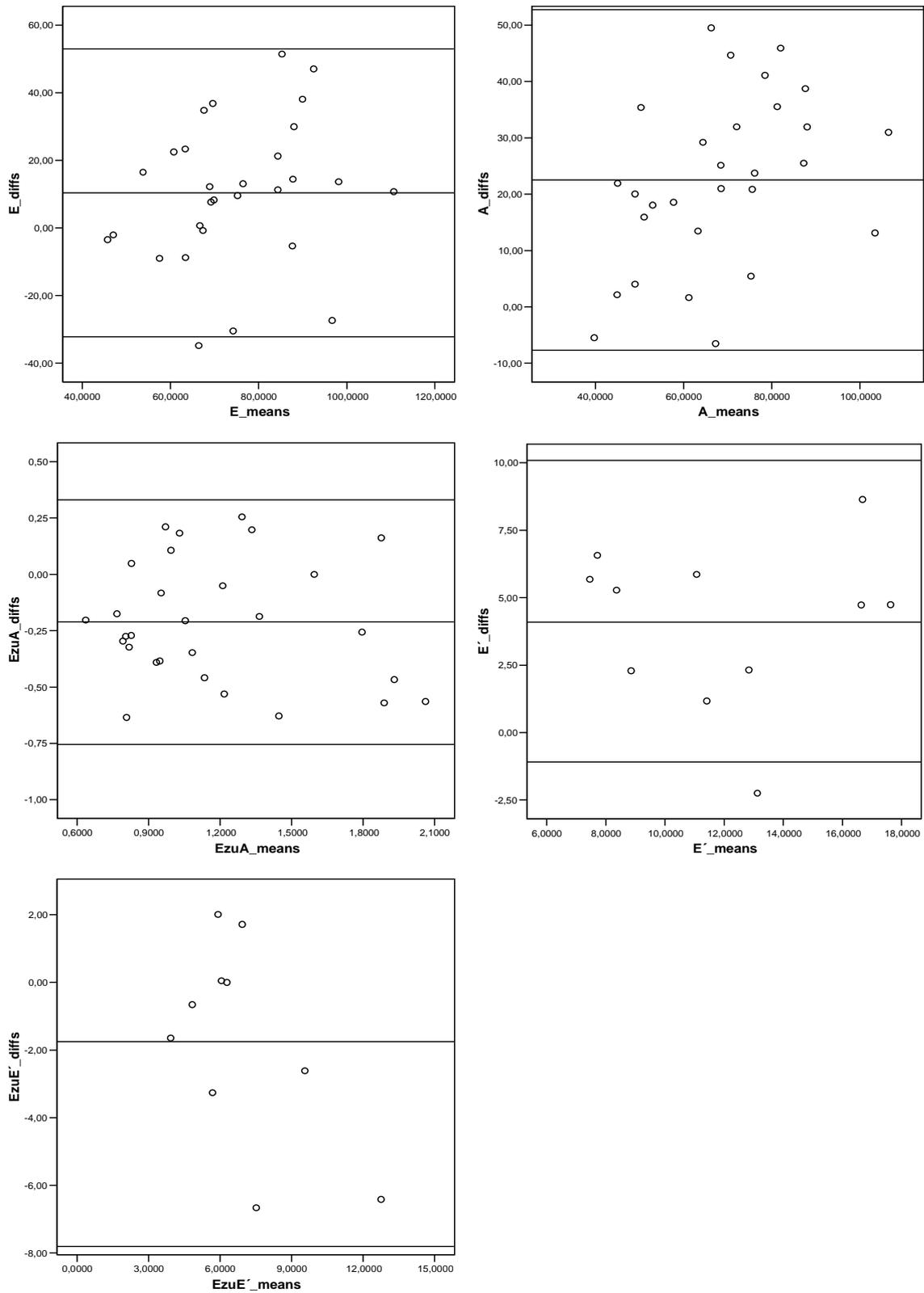


Abbildung 9 a-e: Bland Altman Plots der Messungen mit einem Voxel.

4.3 Mitralfluss mit 0,08cm² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm²

Parameter	r	CMR (SD)	Doppler (SD)	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %	n	p
<i>E</i>	0,452	53,33 (15,46)	79,97 (20,80)	-26,63 (19,52)	30,99	29	=0,014
<i>A</i>	0,668	41,40 (12,67)	79,65 (21,38)	-38,25 (15,99)	46,77	29	<0,001
<i>E/A</i>	0,840	1,43 (0,67)	1,08 (0,41)	0,34 (0,39)	32,19	29	<0,001
<i>E´</i>	0,868	8,07 (3,38)	14,03 (4,07)	-5,95 (2,02)	43,57	11	<0,01
<i>E/E´</i>	0,652	7,78 (3,54)	6,07 (2,09)	1,71 (2,69)	32,89	11	0,074

Tabelle 7: Ergebnisse der Messungen vom Mitralfluss mit 0,08cm² ROI und E´ Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm².

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse dieser Meßmethode zusammen.

Wie bei den vorangegangenen Messungen korrelieren *A* ($r=0,668$, $p<0,001$) und *E´* ($r=0,868$, $p<0,01$) besser als *E* ($r=0,452$, $p=0,014$), während der Quotient von *E/A* ($r=0,868$, $p<0,001$) sehr gut korreliert.

Die Messunterschiede sind bei diesem Verfahren im Vergleich zur Dopplerechokardiographie mit Abweichungen zwischen 32-46% relativ hoch.

In den erstellten Bland-Altman-Plots (Abbildungen 10 a-e) stellt sich die Streuung der Messunterschiede innerhalb der zwei Standardabweichungen dar.

Die Intraobserver-Variabilität bei dieser Meßmethode liegt durchweg unter 5% und ist somit exzellent (Tabelle 8).

Parameter	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %
<i>E</i>	-0,87 (6,62)	1,95
<i>A</i>	-1,01 (4,43)	3,09
<i>E/A</i>	0,01 (0,34)	0,8
<i>E'</i>	0,04 (1,07)	0,51
<i>E/E'</i>	-0,19 (1,62)	0,01

Tabelle 8: Intraobserver Variabilität der Messungen vom Mitralfluss mit 0,08cm² ROI und E' Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm².

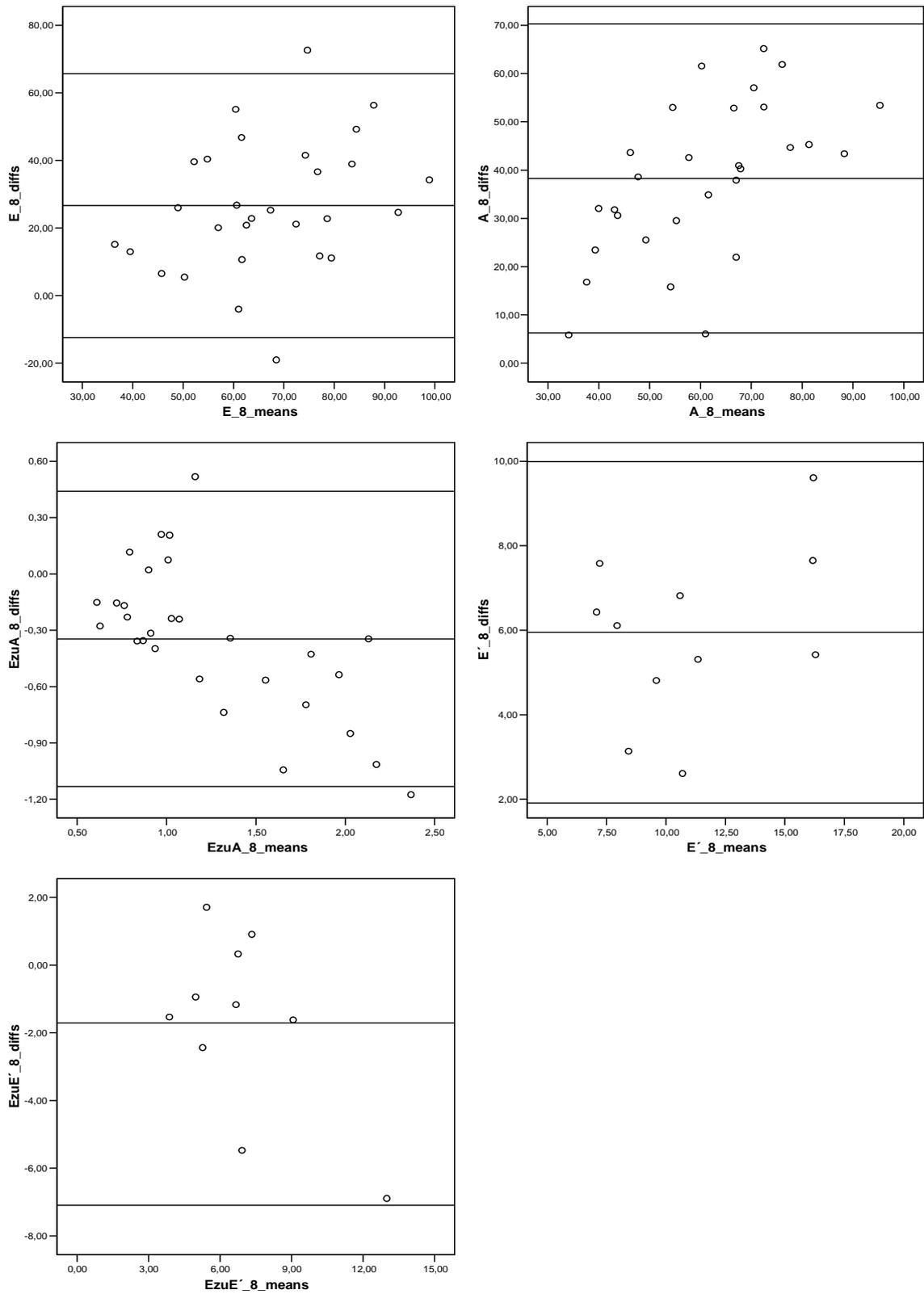


Abbildung 10 a-e: Bland Altman Plots der Messungen mit 0,08cm² ROI und E' Durchschnitt mit ROI 0,2-0,3cm².

4.4 Vergleich der verschiedenen MRT-Methoden

Allgemein kann festgestellt werden, dass bei allen drei Methoden, also der Messung mit 1Voxel, 9Voxeln oder einer ROI von 0,08cm² eine Korrelation und Vergleichbarkeit zur Dopplerechokardiographie besteht.

Bei allen drei Methoden kann statistisch kein signifikanter Unterschied für den Parameter E/E' festgestellt werden.

In den Korrelationen erreichen die Messungen über 9 Voxel und der ROI mit 0,08cm² die besten Korrelationen, weisen aber gleichzeitig die größten prozentualen Abweichungen im Vergleich zur Echokardiographie auf. Die größten Abweichungen werden vor allem bei letzterer Methode festgestellt, die sich zwischen 30-45% bewegen. Nur unwesentlich kleinere Abweichungen werden bei der Meßmethode über 9 Voxel mit Werten zwischen 19-43% festgestellt. Allerdings besteht bei dieser Methode die beste Übereinstimmung für den Quotienten E/E' mit einer mittleren Abweichung von 19,74%.

Demgegenüber steht das Messverfahren, in dem jeweils nur 1 Voxel zur Bestimmung der Parameter genutzt wird. Zwar trifft man hier durchweg schlechtere Korrelationen als bei den vorher beschriebenen Methoden an, aber dafür sind hier die prozentualen Unterschiede zum Echo von E/E' mit 35,4% abgesehen durchweg die Geringsten.

Vor allem E ist mit einer mittleren Abweichung von 5,75% hervorzuheben, die Abweichungen von A , E/A und E' liegen zwischen 25-30%.

4.5 Dezelerationszeit DT

DT korreliert gut ($r=0,686$, $p=0,035$) mit einem Meßunterschied von -17,33% der CMR gegenüber der Echokardiographie (Tabelle 9). Die bei der Intraobserver-Variabilität gemessenen Werte korrelierten wiederum ($r=0,502$, $p=0,132$), mit einer einem niedrigeren Ergebnis der CMR gegenüber der Echokardiographie (Tabelle 10).

DT wurde zweimal zur Echokardiographie korreliert, da der Wert von p gerade an der Grenze zu einem statistisch signifikanten Unterschied ($\alpha=0,05$) liegt. Bei der

Parameter	r	CMR (SD)	Doppler (SD)	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %	n	P
DT	0,686	210,89 (47,66)	228,07 (56,09)	-17,18 (41,84)	17,33	29	0,035
DT intra-observer	0,502	213,63 (40,64)	228,07 (56,09)	-14,44 (50,09)	21,39	29	0,132

Tabelle 9: Dezelerationszeit in Ergebnissen und mit Wiederholungsmessung.

Wiederholungsmessung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nicht mehr nachgewiesen werden. Somit kann man sagen, dass diese Wiederholungsmessung die Interpretation zulässt, dass beide Verfahren die gleichen Messergebnisse erzielen. Der Bland-Altman-Plot zeigt die Vergleichbarkeit der Verfahren innerhalb der vorgegebenen zwei Standardabweichungen.

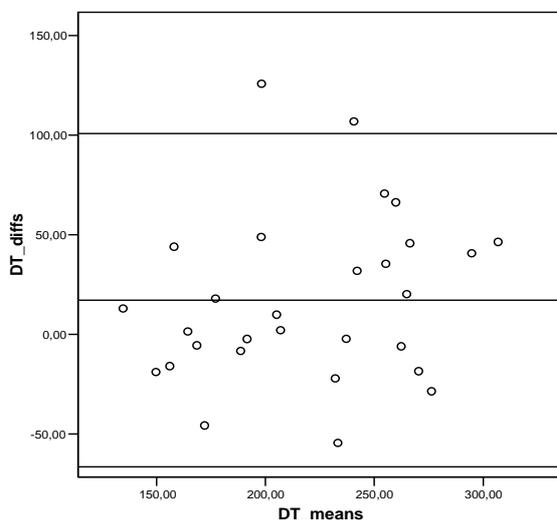


Abbildung 11: Bland Altman Plot zur Messung von DT.

Die Intraobserver-Variabilität ist mit einer mittleren Differenz von 2,74ms(SD \pm 28,29) bzw. 3,09% Unterschied sehr gering und damit hervorragend.

Parameter	Absolute Differenz (SD)	Differenz in %
<i>DT</i>	2,74 (28,29)	3,09

Tabelle 10: Intraobserver-Variabilität von DT.

4.6 Klinische Aussagekraft

		CMR Typ				Gesamt
		0	1	2	3	
Echo Typ	0	10	0	0	0	10
	1	4	12	0	0	16
	2	0	0	1	0	1
	3	0	0	0	2	2
Gesamt		14	12	1	2	29

Tabelle 11: Klinische Vergleichbarkeit von CMR und Echo.

Die Bestimmung der Typen der diastolischen Funktionsstörung erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Voelker et al. 2004). Da die E/A und E/E' -Quotienten aller Verfahren sehr gut korrelierten und auch wenig voneinander abwichen, wurden bei allen Verfahren bei jedem Patienten dieselben klinischen Typen ermittelt. Bei der Anwendung dieser Richtwerte zur Einordnung ergab sich für die CMR-Messungen z.T. folgendes Problem: Bei einigen jüngeren Patienten wurde ein E/A -Verhältnis $>1,5$ ermittelt, dass unter Berücksichtigung der hier hinzugezogenen Leitlinien bei einem normalen Wert für DT eine diastolische Funktionsstörung vom Schweregrad 3 festlegt. Da diese Patienten jedoch keinerlei weitere diagnostische Anhaltspunkte für eine diastolische Funktionsstörung aufwiesen, erschien es in diesen Fällen zutreffender, den Schweregrad 0 zugrunde zu legen. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass das E/A Verhältnis bei jüngeren und trainierten Patienten steigt (Garcia et al. 1998). Um die klinische Auswertung und Unterteilung der Patienten in die verschiedenen Schweregrade zu ermöglichen, wurde zusätzlich der TVI_Typ mit dem Verhältnis von E/A' für alle Patienten bestimmt, um eine Unterscheidung der Typen 2 und 3 zu ermöglichen.

Unter dieser Voraussetzung lassen sich beide Verfahren wie folgt vergleichen:

Das CMR ergab nach Auswertung der maßgeblichen Parameter 14 Patienten mit dem Schweregrad 0, 12 Patienten mit dem Schweregrad 1, einen Patienten mit dem Schweregrad 2 und zwei Patienten mit dem Schweregrad 3. Die Kurven der Flussprofile aus der CMR-Auswertung mit Beispielen der Kurvenverläufe aus der Dopplerechokardiographie sind in den Abbildungen 12-14 dargestellt.

Die Echokardiographie erkannte 10 Patienten mit dem Schweregrad 0, 16 Patienten mit dem Schweregrad 1, einen Patient mit Schweregrad 2 und zwei Patienten des Schweregrades 3.

Nach Auswertung der angelegten Kreuztabelle (Tabelle 11) ergab sich zwischen beiden Verfahren eine gute Korrelation ($Kappa= 0,77, r<0,001$).

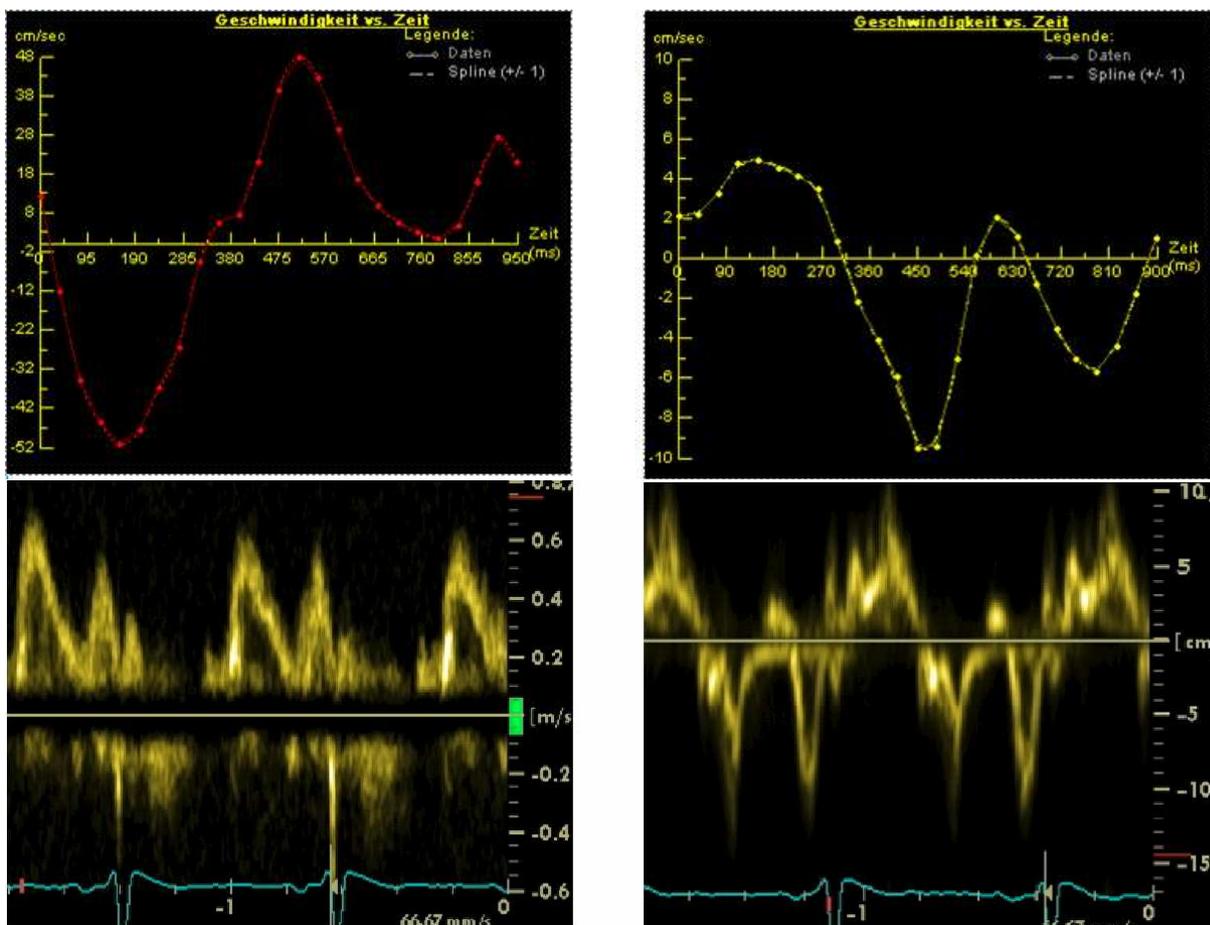


Abbildung 12: normale Kurvenverläufe des Mitralflusses links und im TVI rechts.

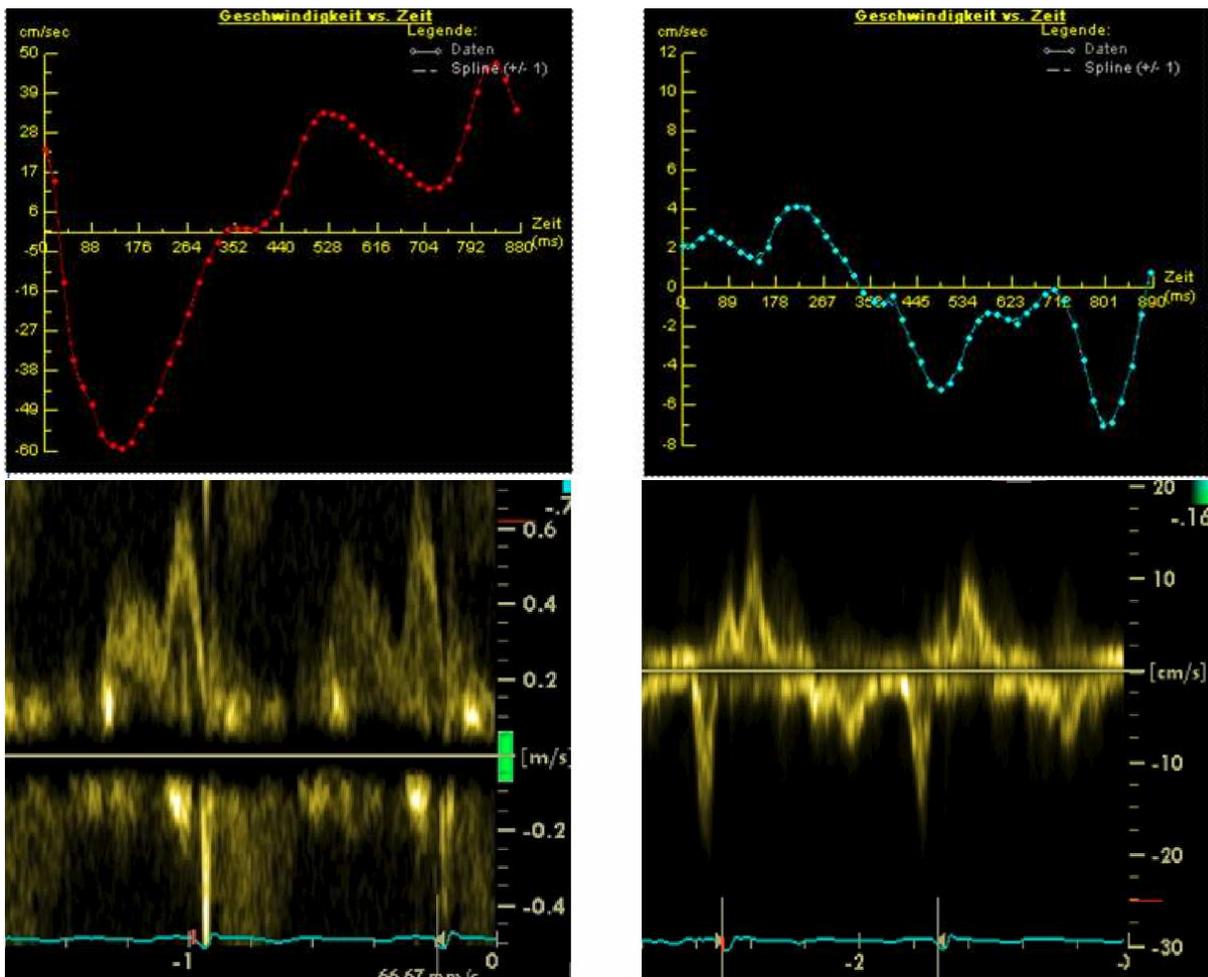


Abbildung 13: Diastolische Funktionsstörung Grad 1.

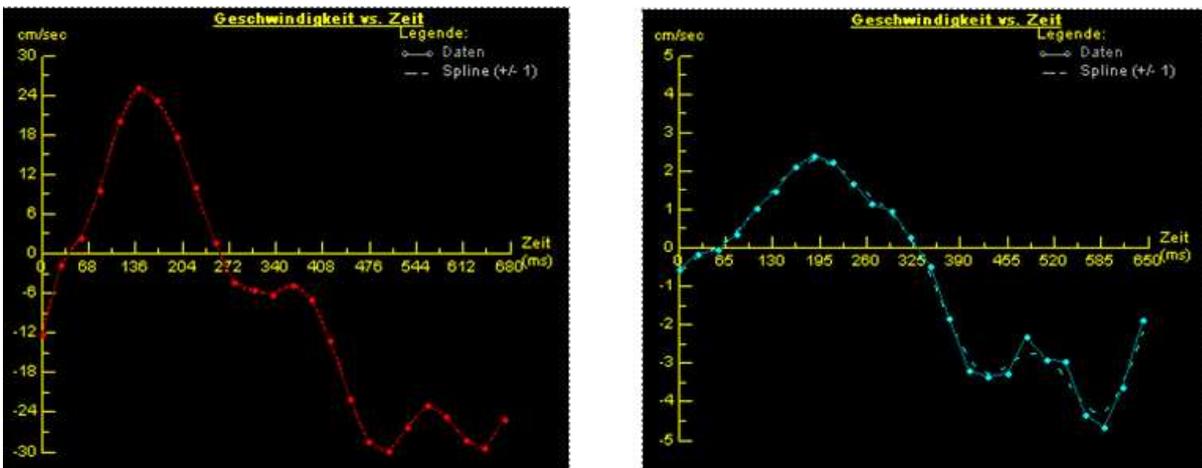


Abbildung 14: Diastolische Funktionsstörung Grad 2.

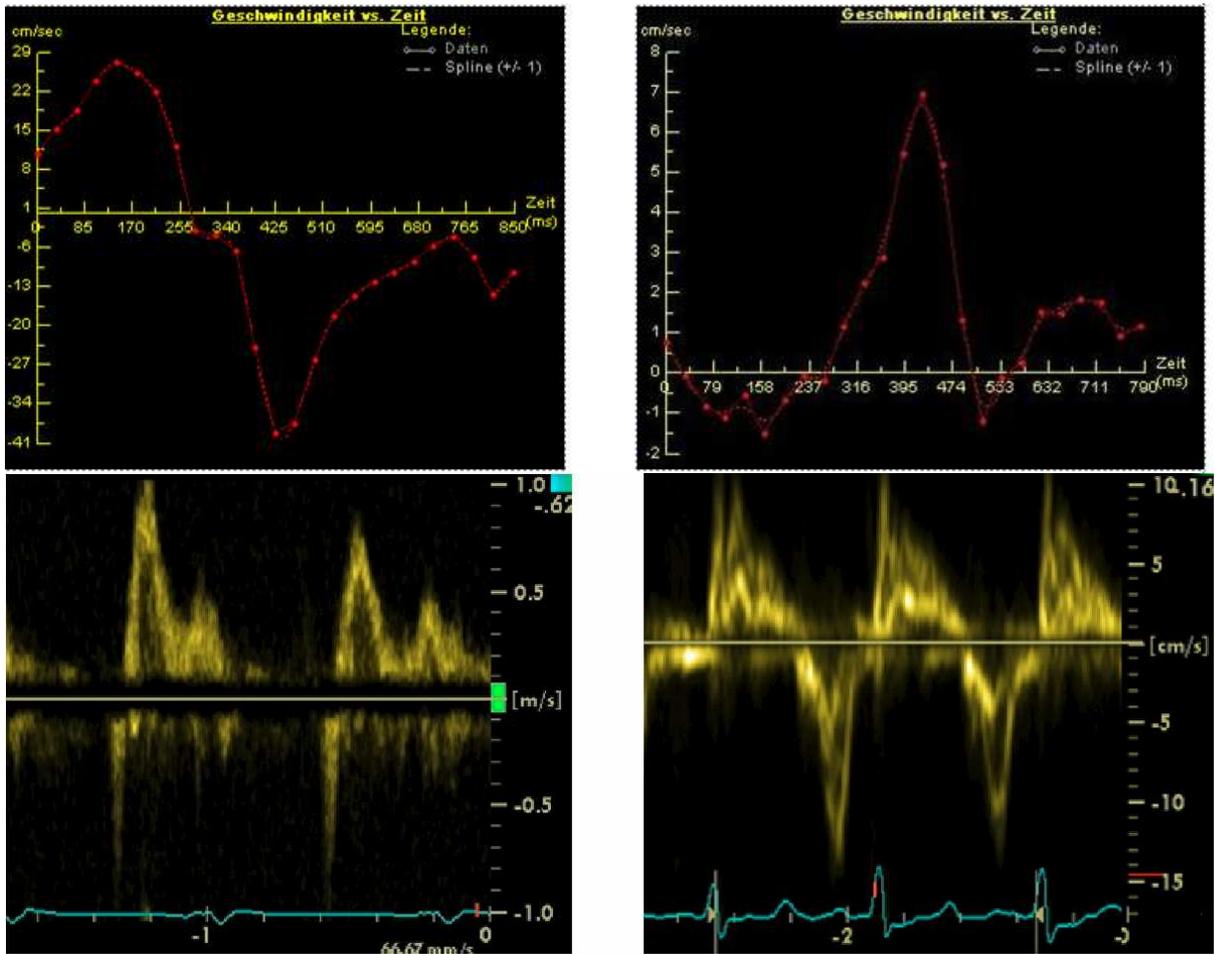


Abbildung 15: Diastolische Funktionsstörung Grad 3.

5 Diskussion

5.1 Beurteilung der diastolischen Funktion in der CMR

Diese Studie zeigt, dass die Untersuchung der diastolischen Funktion und die Diagnose von pathologischen Füllungsabläufen des Herzens mit der kardialen Magnetresonanztomographie gut durchführbar und möglich sind. Hierbei lassen sich Befunde erheben, welche eng mit den bekannten Kriterien der diastolischen Funktionsstörung korrelieren. Die aus der Echokardiographie abgeleitete Klassifizierung der Compliance-Störung des linken Ventrikels lässt sich in der kardialen Kernspintomographie eindeutig nachvollziehen. Besondere Vorteile der kardialen Kernspintomographie ist im Besonderen die Unabhängigkeit der Bildgebung von anatomischen Limitationen und andererseits, dass es sich um ein nicht-invasives Verfahren ohne Belastung durch Röntgenstrahlung handelt. Im Gegensatz zur Echokardiographie sind die gemessenen Geschwindigkeiten darüber hinaus nicht vom Einfallswinkel des Ultraschalls abhängig und damit weniger fehleranfällig. Neue Techniken der parallelen Bildgebung und der Fortschritt in den Sequenzen ermöglichen aufgrund einer höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung eine präzisere Darstellung kardialer Fluss- und Geschwindigkeitsmessungen.

In der vorliegenden Studie wurden die aus der Echokardiographie bekannten Parameter auf die kardiale Kernspintomographie übertragen. So wurden die Flussmessungen über der Mitralklappe und die Gewebegeschwindigkeiten des lateralen Mitralklappenannulus erhoben. Diese Fluss- und Geschwindigkeitsmessungen können auf verschiedene Art und Weise durchgeführt werden. Einerseits können ein oder neun Voxel mit den Maximalgeschwindigkeiten oder der durchschnittliche Fluss über einer Fläche bestimmt werden. Diese Auswertungsverfahren der so gewonnen Daten wurden gegen einander verglichen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Messung mit einer Mittelung der Maximalgeschwindigkeiten über 9-Voxel die besten Korrelationen sowohl im Hinblick auf die Bestimmung einzelner Parameter (E , A , E'), als auch der daraus errechneten Quotienten (E/A , E/E') erbringt. Untersuchungen zur Intraobservervariabilität zeigten mit durchschnittlichen Abweichungen von 3-5% sehr gute Ergebnisse. Somit konnte gezeigt

werden, dass die in der vorliegenden Studie angewandten Verfahren zuverlässig und gut reproduzierbar sind.

Als klinische Studie wurden die Untersuchungen im klinischen Alltag an einem gemischten Patientenkollektiv durchgeführt und erprobt. Dabei wurden Patienten verschiedenen Alters und mit verschiedenen Herzinsuffizienzgraden eingeschlossen.

Die Untersuchung ist innerhalb zweier Atemkommandos durchführbar und lässt sich problemlos innerhalb eines Untersuchungsprotokolls zur Bestimmung anderer Parameter der Ventrikelfunktion integrieren. So konnten auch Patienten mit eingeschränkter Atemkapazität gut untersucht werden.

Bisher haben sich erst drei Studien mit kleinen Patientenzahlen mit der Untersuchung diastolischer Funktionsparameter beschäftigt. Die dabei untersuchten Patienten waren einheitliche Kollektive mit ähnlichen Krankheitsbildern oder junge Patienten gleichen Alters. In diesen Studien wurden lediglich die Parameter E , A und E' sowie deren Quotienten E/A und E/E' untersucht. Eine klinische Aussage konnte dabei bisher nicht getroffen werden.

Eine Einteilung in klinische Schweregrade der diastolischen Herzinsuffizienz erlaubt die zusätzliche Bestimmung des Parameters DT , der in der vorliegenden Studie erstmals in der kardialen Kernspintomographie bestimmt wurde. Die hier entwickelte und angewendete Methode zeigt im Vergleich zur Echokardiographie gute Korrelationen und relativ geringe Abweichungen. Die Wiederholungsmessungen zur Bestimmung der Intraobservervariabilität zeigten dabei exzellente Ergebnisse, sodass damit ein zuverlässiges und gut durchführbares Verfahren zur Bestimmung dieses Parameters zur Verfügung steht.

Durch diesen neu gewonnen Parameter konnten für die verschiedenen Patienten nun die Schweregrade der diastolischen Funktionsstörung bestimmt und die klinische Wertigkeit im Vergleich zur Dopplerechokardiographie untersucht werden, in dem mit $\kappa = 0,77$ und $r < 0,001$ eine gute Korrelation vorliegt.

Eine weitere Möglichkeit zur Bildauswertung in der kardialen Kernspintomographie stellt die Kodierung verschiedener Geschwindigkeiten durch farbliche Bildinformationen dar. Diese ermöglichen eine dreidimensionale Darstellung des Flussprofils und werden im

Verlauf der Diskussion noch vorgestellt. Dadurch ergeben sich weitere Ansätze zur Bildauswertung, die insbesondere bei veränderten Strömungsprofilen, wie sie zum Beispiel bei Vorhofdilatation oder pulmonalen Hochdrücken möglich sind, zur Anwendung kommen können.

Bezogen auf die absolut gemessenen Werte der Parameter stehen den zum Teil guten bis sehr guten Korrelationen jedoch Messunterschiede zwischen beiden Verfahren gegenüber.

Die Ergebnisbeschreibung im vorherigen Kapitel zeigt auf, dass statistisch, vom Quotienten E/E' abgesehen, ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsmethoden der Dopplerechokardiographie und der kardialen Magnetresonanztomographie besteht.

Da diese Unterschiede bei den meisten gemessenen Parametern auftreten, liegt zunächst die Annahme nahe, dass es sich hier um einen systematischen Unterschied zwischen beiden Verfahren handeln könnte.

5.2 Kritische Betrachtung der Studienergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

Bisher haben sich erst drei Studien mit der Untersuchung der diastolischen Dysfunktion in der CMR beschäftigt.

Nach einer ersten Studie zur Untersuchung des Mitralfusses mit guten Korrelationen für E ($r=0,68$; $p<0,05$) und A ($r=0,83$, $p<0,01$) (Hartiala et al. 1993) untersuchen Paelink et al in zwei Studien die Vergleichbarkeit von CMR und Dopplerechokardiographie zur Bestimmung der Parameter E , A , E/A , E' und E/E' (Paelinck et al. 2005; Paelinck et al. 2004).

In den von Paelink et al 2005 veröffentlichten Ergebnissen waren die gemessenen Unterschiede zwischen CMR und Dopplerechokardiographie zum Teil kleiner als im Rahmen der vorliegenden Studie: E hatte eine prozentuale Abweichung von 1,8%, A wurde in der CMR um 15,6% unterschätzt und E/A wurde um 30% überschätzt, E' wurde wiederum in der CMR um 12,5% niedriger gemessen, E/Ea unterschied sich bei beiden Methoden um 0,5%. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse sind diese

Werte inklusive der Korrelationsparameter r nach Pearson den in der vorliegenden Studie berechneten Ergebnissen in Tabelle 12 gegenübergestellt.

Die Abweichung in Prozent ist jeweils als Abweichung der CMR im Vergleich zur Dopplerechokardiographie angegeben und bei den hier berücksichtigten Parametern sind die Ergebnisse der 1-Voxel- und 9-Voxel-Messung angegeben.

Im Vergleich lassen sich die Ergebnisse wie folgt beurteilen:

Bei beiden Studien erfuhr der Parameter E die geringste Abweichung, während A relativ deutlich bei Paelink et al. mit 15,6% oder 26,23% bei der vorliegenden Studie unterschätzt wurde. E/A wurde bei der Vergleichsstudie mit 30% überschätzt, während E' bei Paelink et al mit 12,5% bzw. in der vorliegenden Studie mit 29,5% oder 35,86% unterschätzt wird.

E/E' weisen bei Paelink et al eine bessere Korrelation auf und die prozentuale Abweichung ist geringer.

Demnach tendieren alle Parameter, mit Ausnahme von E/E' , von der Abweichung in dieselbe Richtung, wobei Paelink et al im Schnitt die höhere Messgenauigkeit aufweisen. Auf der anderen Seite sind in der vorliegenden Studie zum Teil bessere Korrelationen festzustellen.

Ein weitergehender Vergleich gestaltet sich ein als schwierig, da bei der Vergleichsstudie von Paelink et al die Auswertung der Bilddaten nicht präzise dargestellt wird:

Hier wird lediglich auf eine frühere Veröffentlichung derselben Arbeitsgruppe verwiesen, in der erklärt wird, dass aus der rekonstruierten Fluss- vs. Zeit-Kurve E , A und E' bestimmt wurden (Paelinck et al. 2004). Wie groß die ROI oder die Anzahl der gemessenen Voxel war, erschließt sich mit Ausnahme von E' (20 Voxel) hieraus nicht. E' wurde an verschiedenen Stellen des Myokards gemessen und die optimale ROI zur Kalkulation von E/E' ausgewählt (Paelinck et al. 2005).

Der Vergleich der Studienergebnisse muss bei den unterschiedlichen Messergebnissen mit Hinblick auf die unterschiedlichen Patientenkollektive gezogen werden. Während bei Paelink et al ausschließlich Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung untersucht

wurden, bestand das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie aus Patienten eines erweiterten Krankheitsspektrums.

	Paelink et al (Paelinck et al. 2005)		Schnapauff (1Voxel)		Schnapauff (9Voxel)	
	r	Abweichung (%)	r	Abweichung (%)	R	Abweichung (%)
<i>E</i>	0,56	-1,8	0,375	-5,75	0,483	28,29
<i>A</i>	0,60	-15,6	0,708	-26,23	0,728	43,31
<i>E/A</i>	0,71	+30	0,801	+25,56	0,833	28,13
<i>E'</i>	0,49	-12,5	0,742	-29,5	0,876	-35,86
<i>E/E'</i>	0,89	-0,5	0,551	+35,4	0,627	+19,74

Tabelle 12: Vergleich der Studienergebnisse zu Paelink et al (Paelinck et al. 2005).

5.3 Messunterschiede zwischen kardialer Magnetresonanztomographie und Dopplerechokardiographie

Um eine Erklärung der Messunterschiede zwischen beiden Verfahren herbeizuführen müssen zunächst einmal die Messtechniken der beiden Untersuchungsmethoden verglichen werden.

Im Ultraschall wird von der apikalen Position ein Vierkammerblick eingestellt, bei dem der Schallkopf optimalerweise senkrecht zur Klappenebene positioniert wird.

Wenn der Mitralfluss im Bild eingestellt ist, wird das Dopplersignal des Mitralflusses auf Höhe des Mitralanulus oder den Klappenspitzen (bei unserem Ultraschallgerät) in einer Querschnittsfläche von 2x2mm oder 4x4mm im Zentrum der Klappenöffnungsfläche gemessen. Aus den sich daraus ergebenden Geschwindigkeits- vs. Zeitkurven können nun *A* und *E* als Spitzengeschwindigkeiten innerhalb eben dieser Fläche sowie die Dezelerationszeit bestimmt werden (Otto 2004).

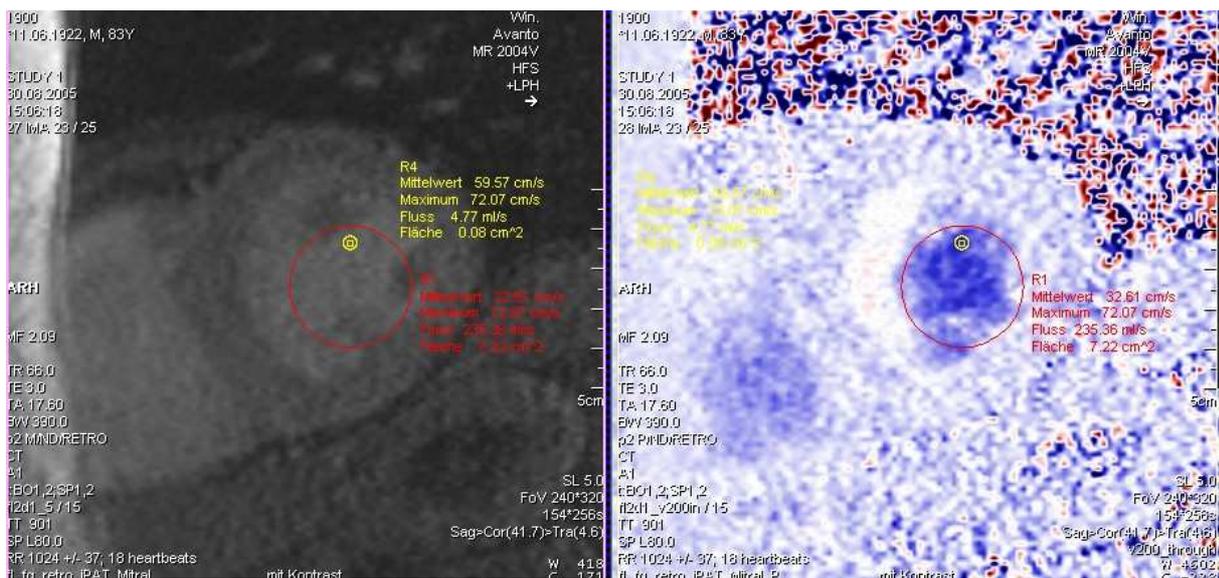


Abbildung 16: Nicht zentrierter Mitralfluss.

In der CMR wird die zu messende Schicht senkrecht zum Mitralfluss auf Höhe der Mitralklappenspitzen gelegt und man erhält einen Querschnitt des gesamten Ventrikels auf dieser Höhe und durch die Phasenkontrastmessung die Geschwindigkeiten über dieser gesamten Fläche. Aus dieser gesamten Fläche wird dann die Region der maximalen Geschwindigkeit oder der Voxel mit der maximalen Geschwindigkeit innerhalb des Mitralfusses gemessen, der durch die Blau-Rot-Darstellung visualisiert wird (siehe Methoden).

Das führt dazu, dass das Geschwindigkeitsmaximum nicht zwangsläufig in der Mitte der Mitralklappenöffnungsfläche wie der Echokardiographie gemessen wird, wenn es außerhalb der Mitte liegt. Dies ist bei einigen Patienten durchaus der Fall gewesen und ist in der Abbildung 16 beispielhaft dargestellt.

Die maximale Geschwindigkeit ist hier als die gelbe ROI mit ihren Werten angegeben und zeigt dieses Phänomen eindeutig. Dies kann darauf beruhen, dass die Parameter zur Ermittlung der diastolischen Funktion beim selben Patienten an unterschiedlicher Stelle gemessen wurden, nämlich bei der Ultraschalluntersuchung in der Mitte des Mitralfusses und bei der CMR davon abweichend einige Millimeter zur Seite versetzt.

Als normale Öffnungsfläche der Mitralklappe wird ein Querschnitt von 4cm^2 angegeben. Der mittlere Radius, eines Kreises beträgt nach der Formel $r=A/2\pi$ bei einer Fläche von 4cm^2 $0,63\text{cm}$, was einen Durchmesser von $1,26\text{cm}$ bedeutet.

Würde nun die Messung im Ultraschall bei einer optimalen Strömung durch eine Normalklappe in der Mitte gemessen, könnte der Messpunkt in der CMR im Extremfall über $0,6\text{cm}$ seitlich variieren. Der Messunterschied hängt davon ab, ob sich zum Zeitpunkt der Messung ein Strömungsprofil in Form einer Parabel ausgebildet hat, oder eine eher turbulente Strömung vorherrscht.

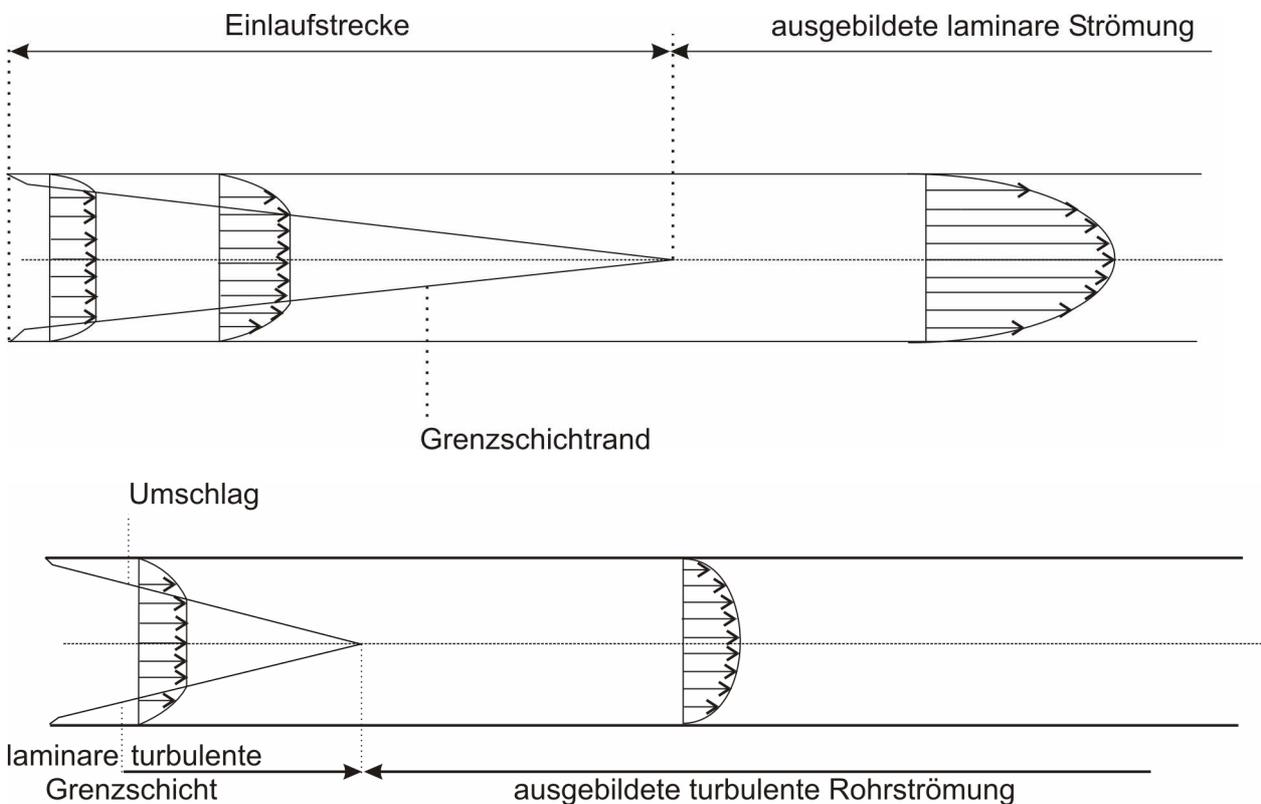


Abbildung 17: Entwicklung einer laminaren und einer turbulenten Rohrströmung Rohrströmung aus der Ruhe modifiziert nach Böswirth (Böswirth 2000). Bei Rohrströmungen bildet sich eine sehr dünne laminare Unterschicht an der Rohrwand.

In der Abbildung 17 sind die Strömungsverläufe von laminaren oder turbulenten Strömungen in Rohren dargestellt, wie erläutert von Leopold Böswirth in seinem Fachbuch über Strömungslehre (Böswirth 2000). Eine laminare Strömung bildet sich demnach in Form einer Parabel mit einem Geschwindigkeitsmaximum in der Mitte aus,

während sich eine turbulente Strömung als abgeflachtes Geschwindigkeitsprofil darstellt, bei dem die Geschwindigkeit zur Wand nur langsam abfällt. Anhand der Abbildungen lässt sich auch erkennen, dass sich die Strömungsprofile bei einer nicht ausgebildeten laminaren Strömung nur wenig von dem ebenfalls flachen Profil einer turbulenten Strömung unterscheiden. Da die Anlaufstrecke der Strömung durch die Mitralklappe in Relation zum Klappendurchmesser kurz ist, ist eine ausgeprägte Parabelform nicht zu erwarten.

Würde über der Mitralklappe eine annähernd laminare Strömung zum Messzeitpunkt vorliegen, könnten die Messunterschiede relativ leicht erklärt werden. Bei einer turbulenten Strömung wären aber eher geringere Messunterschiede zu erwarten, da die Strömungsgeschwindigkeit von Strömungsmitte zur Strömungsperipherie sehr viel langsamer abfällt.

Folglich muss das Strömungsprofil zum Meßzeitpunkt betrachtet werden.

Um dies zu beurteilen, kommt eine andere Methode zur Auswertung der gewonnenen Bilddaten in Betracht. Wie in Kapitel 3.4.1 erläutert, stellt die Phasenkontrastmessung die Geschwindigkeit des gemessenen Stroms farblich kodiert dar.

Diese Farbinformationen kann man auch als Graustufen darstellen und diese je nach Farbtiefe in Relation zueinander mit einem speziellen Computerprogramm (Mathlab 7) visualisieren.

Auf diese Weise können die einzelnen Grauwerte des Bildes der CMR-Messung als Höhen für ein dreidimensionales Geschwindigkeitsprofil verwandt werden.

Die Grafiken in Abbildung 18 stellen die Strömungsprofile während des Zeitpunkts von E von vier verschiedenen Patienten dar.

Dabei zeigen die dunkelroten Bereiche des Strömungsprofils die Stellen mit der höchsten Geschwindigkeit an, während über hellrot und gelb zu grün die langsameren Geschwindigkeiten dargestellt sind. In den ersten beiden Darstellungen liegen die Strömungsmaxima ungefähr in der Mitte, während bei den unteren Bildern die Strömungsmaxima eher am Rande liegen. Eine deutliche Parabelströmung ist bei keinem der Bilder ausgebildet, allerdings zeigt vor allem das letzte Bild, dass die Strömungsgeschwindigkeit in der Mitte niedriger ist als an der Seite mit dem Maximum.

Über die Höhe der Abweichung lässt sich hier keine Aussage treffen, da es sich lediglich um eine relative Darstellung handelt.

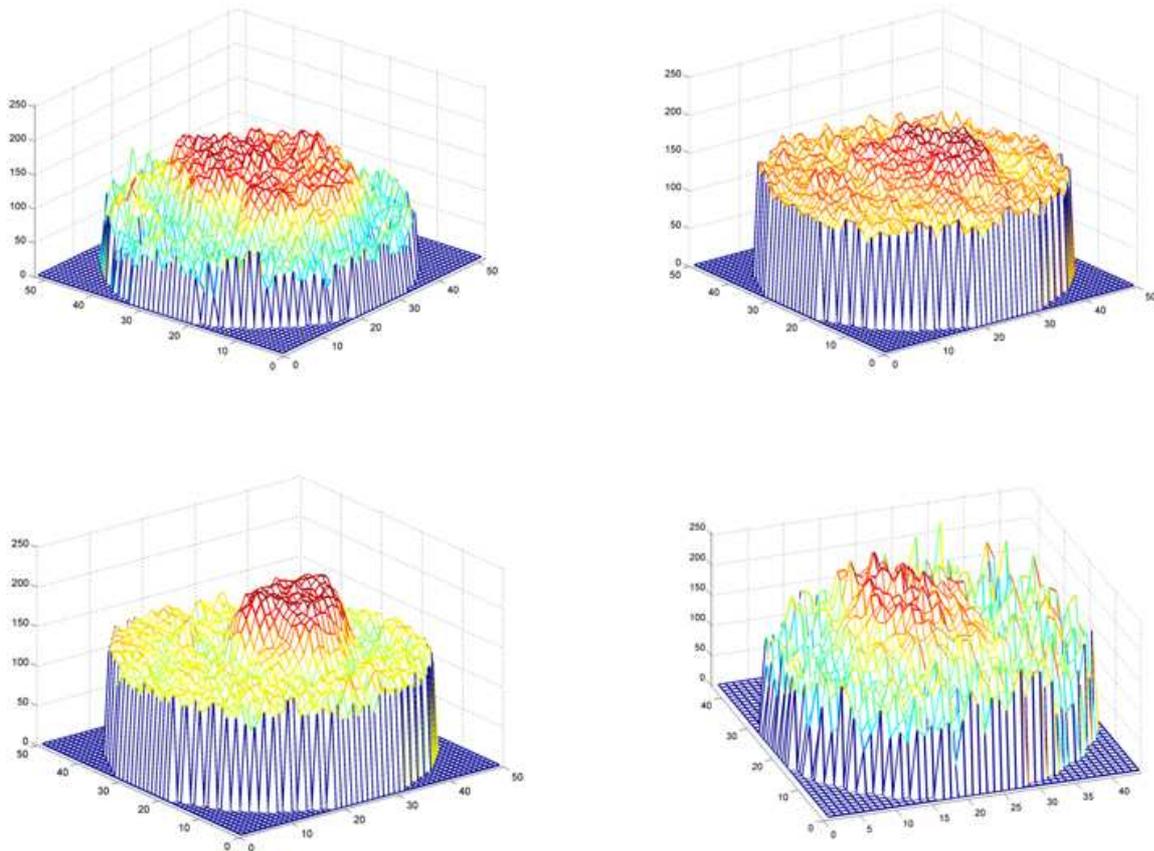


Abbildung 18: 3D-Profile des Mitralflusses. Die oberen beiden Bilder zeigen ein flaches bzw. turbulentes Strömungsprofil, die unteren beiden ein Profil mit Strömungsmaximum außerhalb der Strömungsmittle.

Außerdem wird deutlich, dass die Strömungsprofile von Patient zu Patient sehr unterschiedlich aussehen können und mehrere Maxima statt nur einem wie bei einer idealen Laminarströmung auftreten können. Zu berücksichtigen ist, dass ein einzelner Messwert eine höhere Streuung hat als der Mittelwert über eine Fläche und deswegen kritischer zu bewerten ist. Diese Aussagen zu verifizieren erforderten weitere Studien mit wiederholten Messungen und detailliertere Strömungsmodelle für die Fluidynamik im Herzen.

Messunterschiede zwischen der CMR und der Echokardiographie bei der hier durchgeführten Untersuchung des Mitralflusses lassen sich durch diese Darstellung dagegen teilweise erklären.

Die Erklärung der Messunterschiede beim Parameter E' sowie dem Quotienten E/E' fällt dagegen sehr viel schwieriger aus. Die untersuchte Stichprobe ist mit 11 untersuchten Patienten relativ klein, die Untersuchungsergebnisse liefern jedoch bessere Korrelationen, weil man hier mit größerer Sicherheit davon ausgehen kann, dass an derselben Stelle gemessen wurde. Zwar ist auch bei den in dieser Studie durchgeführten Messungen mit 19-35% eine relativ große Abweichung zu beobachten, allerdings wird bei der 9-Voxelmessung statistisch gesehen, was den Quotienten E/E' betrifft, kein signifikanter Unterschied festgestellt. Das lässt sich vor allem dadurch erklären, dass bei dieser Messung E um 28,29% und E' um 35,86% unterschätzt werden. Die Abweichung der CMR bei diesen Parametern liegt also in fast gleicher Größenordnung unter den in der Echokardiographie gemessenen Werten.

Wodurch diese Messunterschiede verursacht werden, konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht näher untersucht werden. Wie schon in der Einleitung dargelegt, sind die Parameter E , A und DT von der Vorlast und anderen Einflussgrößen abhängig. Diese können zum Zeitpunkt der Untersuchungen teilweise voneinander abgewichen sein und Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. Die guten Korrelationen der verschiedenen Messungen für den Parameter E' könnten auch Folge dieses Umstandes sein, da E' eben vorlastunabhängig ist und somit von weniger Variablen beeinflusst werden kann.

Eine Einteilung in die klinischen Schweregrade der diastolischen Dysfunktion beruht auf den gemessenen Absolutwerten der jeweiligen Parameter einer Untersuchung.

Aufgrund der Messunterschiede beider Verfahren sollten daher die Untersuchungen zur klinischen Aussagekraft der CMR im Vergleich zur Echokardiographie und deren Konsequenz für die Einteilung in klinische Schweregrade mit Rücksicht auf die eben dargelegten Ausführungen betrachtet werden. Dass nicht alle klinischen Typen der diastolischen Funktionsstörung bei beiden Untersuchungsmethoden für jeden Patienten zum selben Ergebnis führten, lässt sich durch die Messunterschiede erklären. Eine Übereinstimmung hinsichtlich der klinischen Beurteilung liegt also nicht immer vor.

5.4 Bedeutung der CMR für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion und ihre Limitationen

Im Ergebnis können die hier durchgeführten Untersuchungen im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit wie folgt bewertet werden:

Mit der CMR lassen sich Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktionsstörung bestimmen und die so gewonnenen Werte lassen eine Einteilung in klinische Stadien zu, wobei eine gute Korrelation zur Echokardiographie als dem derzeit etablierten Verfahren besteht. Wiederholte Untersuchungen durch denselben Observer führen dabei zu exzellenten Übereinstimmungen der Ergebnisse und sind damit sehr gut reproduzierbar.

In der vorliegenden Studie ist erstmals die Untersuchung der diastolischen Dysfunktion an einem gemischten Patientenkollektiv unterschiedlichen Alters während der klinischen Routine durchgeführt worden.

Eine neue Gerätegeneration mit verbesserter Darstellung ermöglicht eine höhere Bildauflösung bei zunehmend kürzerer Untersuchungsdauer. Die hier durchgeführten Messungen sind innerhalb von zwei Atemkommandos durchführbar und lassen sich während der klinischen Routine schnell in umfangreichere Untersuchungsprotokolle integrieren. So kann eine Diagnostik der diastolischen Herzfunktion innerhalb kürzester Zeit mit Untersuchungen der Ventrikelfunktion, der Myokardperfusion oder Flussmessungen der abgehenden Gefäße kombiniert werden.

Aufgrund der technischen Unterschiede und der Durchführung der Untersuchung können zwischen beiden Verfahren Abweichungen im Ergebnis der Untersuchung auftreten. Daher erscheint fraglich, ob für die CMR dieselben Grenzwerte für die Einteilung in klinische Schweregrade der diastolischen Funktionsstörung gelten können. Die Zahl der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie erscheint zu gering, um dies zuverlässig beurteilen zu können.

Ein Vorteil der CMR gegenüber der Echokardiographie ist bei der Untersuchung des Mitralflusses die Tatsache, dass ganz gleich wo das Strömungsmaximum des Mitralflusses liegt, dieses Maximum auch gemessen wird. Die Echokardiographie, bei der zur Bestimmung der Parameter E und A immer in Mitte der Mitralklappenöffnung

gemessen wird, wird daher eine größere Fehlerquote aufweisen, wenn das Strömungsmaximum nicht in der Strömungsmittellinie liegt. Ein weiterer Vorteil der CMR im klinischen Gebrauch resultiert aus der Tatsache, dass die Magnetresonanztomographie nicht von Schallbedingungen beim zu untersuchenden Patienten abhängt, die zum Beispiel bei Personen mit sehr kräftiger Bauchdecke erheblich eingeschränkt sein können.

6 Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung des älteren Menschen. Bei ca. 50% aller Patienten besteht diese Erkrankung trotz normaler Ejektionsfraktion. Oft ist dann eine diastolische Funktionsstörung die Ursache der Insuffizienz. Parameter der diastolischen Funktion des linken Ventrikels können in der Dopplerechokardiographie zuverlässig bestimmt werden. Diese werden aus dem Mitralflussprofil oder durch Gewebedopplermessungen gewonnen.

Die Kardiomagnetresonanztomographie (CMR) wird zunehmend ein bedeutsames Instrument zur Diagnostik verschiedener Herzerkrankungen und deren Ätiologie. Sowohl Flussmessungen als auch Bewegungen des Herzens können gut dargestellt werden.

Ziel der prospektiven Studie ist der Nachweis, dass Parameter der diastolischen Funktion in der CMR mit in der Echokardiographie vergleichbaren Ergebnissen bestimmt werden können. Mit der Bestimmung der Dezelerationszeit DT in der CMR soll erstmals eine Einteilung in klinische Schweregrade erfolgen und die klinische Wertigkeit der CMR im Vergleich zur Echokardiographie untersucht werden.

In die Studie wurden 29 konsekutive Patienten mit zum Teil verschiedenen Schweregraden an Herzinsuffizienz einbezogen. Während der CMR-Untersuchungen an einem 1,5T Magnetresonanztomographen wurden adaptierte Phasenkontrast MR-Sequenzen zur Bestimmung des Mitralflusses und der Myokardgeschwindigkeiten, bei der Dopplerechokardiographie Mitralfluss- und Gewebedopplermessungen durchgeführt.

Dopplerechokardiographie und CMR korrelierten gut für die Erkennung einer diastolischen Dysfunktion und deren Einteilung in klinische Schweregrade. Eine gute Korrelation gab es ferner für die Parameter DT, E, und A bei der Mitralflussmessung sowie für den Parameter E' in der Gewebedopplermessung, wobei aufgrund technischer Unterschiede Abweichungen bei den Absolutwerten auftreten können.

Die CMR-Untersuchung ist schnell innerhalb zweier Atemkommados durchführbar und bietet Vorteile bei anatomischen Limitationen des zu untersuchenden Patienten.

Literaturverzeichnis

- Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 659-663
- Aurigemma GP, Gaasch WH, Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-1105
- Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 138-141
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310
- Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 774-781
- Böswirth L, Strömungscharakter der Rohrströmungen. In: Böswirth L, Hrsg. Technische Strömungslehre Braunschweig: Vieweg: 2000: 165-168
- Braunwald, Kasper, Harrison, Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2001
- Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function?. *Circulation* 2003; 107: 656-658
- Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *Bmj* 2000; 321: 215-218
- Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y, Trombitas K, Labeit S, Granzier H. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res* 2000; 86: 59-67
- Cooper Gt. Cardiocyte cytoskeleton in hypertrophied myocardium. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 187-201
- Covell JW. Factors influencing diastolic function. Possible role of the extracellular matrix. *Circulation* 1990; 81: III155-158

- DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, Harrison MR, Berk MR. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991; 84: 1288-295
- Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, Fabsitz RR, Howard BV. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1090-1096
- Eberli FR, Stromer H, Ferrell MA, Varma N, Morgan JP, Neubauer S, Apstein CS. Lack of direct role for calcium in ischemic diastolic dysfunction in isolated hearts. *Circulation* 2000; 102: 2643-2649
- Erbel R, Kneissl GD, Schweizer P, Lambertz HJ, Engberding R. Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie. *Z Kardiol* 1997; 86: 387-403
- Fifer MA, Bourdillon PD, Lorell BH. Altered left ventricular diastolic properties during pacing-induced angina in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986; 74: 675-683
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-875
- Gibson DG and Francis DP, Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003; 89: 231-238
- Hartiala JJ, Mostbeck GH, Foster E, Fujita N, Dulce MC, Chazouilleres AF, Higgins CB. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J* 1993; 125: 1054-1066
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-327
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP,

- Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235
- Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 290-297
- Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, Marino EK, Lyles M, Cushman M, Enright PL. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 413-419
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1065-1072
- Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *Jama* 2002; 288: 2144-2150
- Kochs M, Nico M, Hombach V. Diastolisches Querschnittsverhalten des linken Ventrikels. In: Hombach H, Grebe O, Botnar RM, Hrsg. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Grundlagen, Technik, klinische Anwendung* Stuttgart:Schattauer: 2005: 147-147
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-279

- Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, Sartori M, Abinader EG, Zoghbi WA. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1174-1178
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601
- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 217-223
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446
- Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H and Nimura Y. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; 53: 586-589
- Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation* 1990; 81: 260-266
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533
- O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 863-867
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794

- Otto CM, Ventricular Diastolic Filling and Function. In: Otto CM, Hrsg. Textbook of clinical echocardiography Philadelphia: Saunders: 2004: 166-193
- Packer M, Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81: III78-86
- Paelinck BP, de Roos A, Bax JJ, Bosmans JM, van Der Geest RJ, Dhondt D, Parizel PM, Vrints CJ, Lamb HJ. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1109-1116
- Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ, van der Wall EE, de Roos A, MR flow mapping of dobutamine-induced changes in diastolic heart function. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 176-181
- Paulus WJ, Brutsaert DL, Gillebert TC, Rademakers FE, Sys SU, Leite-Moreira AF, Hess OM, Jiang Z, Kaufmann P, Mandinov L, Matter C, Marino P, Gibson DG, Manolas J, Smiseth OA, Stugaard M, Hatle LK, Spirito P, Betocchi S, Villari B, MD PUdN, Goetzsche O, Shah AM. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003
- Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G and Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-612
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* 2003; 289: 194-202
- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480
- Topol EJ, Traill TA and Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277-283

- Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Poller WC, Kuhl U, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 879-886
- Varma N, Eberli FR, Apstein CS. Increased diastolic chamber stiffness during demand ischemia: response to quick length change differentiates rigor-activated from calcium-activated tension. *Circulation* 2000; 101: 2185-2192
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955
- Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156:1789-96
- Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-2121
- Voelker W, Koch D, Flachskampf FA, Nixdorff U, Buck TB, Hoffmann R, Heinemann S, Franke A, von Bardeleben S, Hagendorff A, Hoffmeister HM, Funck RC, Angermann C, Engberding R, von Bibra H, Erbel R and Fehske W. Strukturierter Datensatz zur Befunddokumentation in der Echokardiographie – Version 2004. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004; 93: 987-1004
- Wiggers. Studies on the duration of the consecutive phases of the cardiac cycle: I The duration of the consecutive phases of the cardiac cycle and criteria for their precise determination. *Am J Physiol* 1921; 56: 415-438
- Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1238-1244
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T and Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from

the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database.
J Am Coll Cardiol 2006; 47: 76-84

Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350: 1953-1959

Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 2002a; 105: 1387-1393

Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation 2002b; 105:1503-1508

Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, Ghali JK and Liebson PR. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104: 779-782