

Aus dem Experimental and Clinical Research Center - ECRC-
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zwillingsstudie zu genetischen Einflüssen auf
herzmorphologische Kenngrößen unter besonderer
Beachtung der Papillarmuskeln

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Andreas Busjahn

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. C. Luft

2. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek

3. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Gollasch

Datum der Promotion: 27.03.2009

Für meine Familie

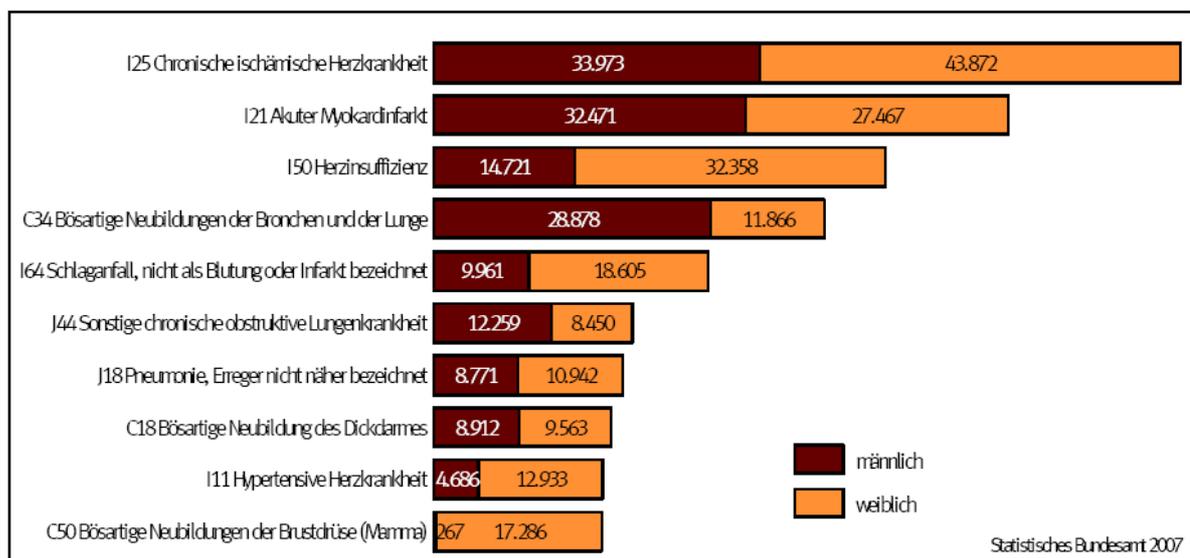
Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	Linksventrikuläre Krankheiten, Ursachen, Diagnostik und Forschung – eine Übersicht	5
1.2	Hypothese und Zielsetzung	8
2	METHODEN	9
2.1	Studienpopulation	9
2.2	Zwillinge	10
2.2.1	Zwillinge allgemein	10
2.2.2	Zygotie Bestimmung	12
2.3	Statistik	12
2.4	MRT allgemein	15
2.4.1	Geschichte der MRT	15
2.4.2	Funktionsweise der MRT	16
2.4.3	kardiale MRT	18
2.4.4	MRT + Image Analyse	19
3	ERGEBNISSE	28
3.1	Deskripte Statistiken zur Stichprobe	28
3.2	Messgenauigkeit	32
3.3	Erblichkeiten	34
3.4	Multivariate Analyse	35
4	DISKUSSION	39
4.1	Erblichkeit der linksventrikulären Masse	39
4.2	Genetische Einflüsse auf die Papillarmuskeln und den linken Ventrikel	42
4.3	Auswirkungen auf kommende Genfindungsstudien	44
4.4	Weitere Zusammenhänge	44
4.5	Limitationen	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	48
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	49
7	LITERATUR	51
8	DANKSAGUNG	61
9	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	62
10	LEBENS LAUF	63

1 Einleitung

1.1 Linksventrikuläre Krankheiten, Ursachen, Diagnostik und Forschung – eine Übersicht

Im Jahr 2006 starben in Deutschland 184862 Menschen (etwa 22,5 % aller Todesfälle) infolge einer der drei Diagnosen chronisch ischämische Herzkrankheit (ICD 10 – I25), akuter Myokardinfarkt (ICD 10 – I21) oder Herzinsuffizienz (ICD 10 – I50) (Quelle: Statistisches Bundesamt, siehe Abb.1). Trotz aller Fortschritte in der Krankenversorgung ist also auf diesem Gebiet noch viel Forschungsarbeit für entsprechende Prävention, Diagnostik, Therapieoptionen und -optimierungen notwendig.



Mortalität nach Häufigkeiten im Jahr 2006

Abbildung 1

Die linksventrikuläre Hypertrophie als einer der Hauptrisikofaktoren für Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, chronisch ischämische Herzkrankheit (D. Levy et al., 1990, P. Gosse et al., 1993) und Schlaganfall (M. Bikkina et al., 1994) kann diverse Ursachen haben. Sie ist im Allgemeinen eine Reaktion auf eine gestiegene Nachlast (konzentrische Hypertrophie) bzw. gestiegene Vorlast (exzentrische Hypertrophie). Als morphologisches Korrelat kommt es zu einem Anstieg der Wanddicken bzw. zu Veränderungen des internen linksventrikulären Durchmessers. Pathophysiologisch sind hauptsächlich ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch und eine meist zusätzlich reduzierte Koronarreserve relevant. Neben Hypertonie, Herzklappenveränderungen und Stoffwechselstörungen werden auch genetische Einflüsse auf die Hypertrophie ohne nachweisbare Belastungsänderungen beschrieben (M. Saeed et al., 2005, J. Brinkmann et al., 2002), eine klinisch relevante

linksventrikuläre Hypertrophie tritt auch bei normotensiven, vermeintlich gesunden Personen auf (D. Levy et al. 1990, S. Majahalme et al., 1996,). Die Masse des linken Ventrikels korreliert normalerweise mit dem Körpergewicht (T. Adams et al., 1985, J. Gardin et al., 1987), dennoch können innere und äußere Einflüsse zu einer zum Teil kritischen körperrgewichtsunabhängigen Zunahme führen. Das relative Risiko, ein relevantes Herz-Kreislauf-Ereignis zu erleiden, steigt um das anderthalbfache bei der Zunahme der linksventrikulären Herzmasse um 50 g/m (korrigiert für die Körpergröße) (D. Levy et al. 1990). Diese Studie beruht auf Echodaten ohne Berücksichtigung des Papillarmuskels. Wird der Papillarmuskel dem linken Ventrikel zugerechnet, kommt es zu signifikanten linksventrikulären Masseerhöhungen (J. Vogel-Claussen et al., 2006). Ob aber auch eine Papillarmuskelhypertrophie mit einer Steigerung des relativen Risikos gleichzusetzen ist, ist bisher nicht untersucht worden.

In seinem Artikel befaßt sich I. Franz (I. Franz et al., 2002) mit der schwierigen Problematik der Festlegung von klinischen „cut-off-Werten“, oberhalb derer man von Hypertrophie sprechen kann oder muss. Auch wenn zur diagnostischen Abgrenzung eine Schwellenwertdefinition sinnvoll und notwendig ist, folgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krankheiten einer kontinuierlichen Verteilung, dementsprechend sind Untersuchungen an „gesunden“ Individuen bedeutsam.

Für die Untersuchung der phänotypischen Variabilität bei Gesunden spricht neben dem pathophysiologischen Argument des kontinuierlichen Risikofaktors Herzmasse weiterhin, dass die genetischen Einflüsse über die gesamte Streubreite erhalten bleiben. Neben sehr seltenen einzelnen Mutationen mit dramatischen klinischen Veränderungen sind vor allem häufige Polymorphismen in einer Vielzahl von Genen für Physiologie und Morphologie des kardiovaskulären Systems relevant (A. Busjahn et al., 2003). Pathologische Abweichungen sind entsprechend als Extrembereiche einer normalen physiologischen Variabilität durch das Zusammentreffen mehrerer genetischer Risikovarianten – natürlich im Wechselspiel mit Umweltfaktoren und Verhalten – zu verstehen. Für die Untersuchung genetischer Risikofaktoren im Bereich des kardiovaskulären Systems hat sich neben der Analyse von Familien mit gehäuft auftretenden monogenen Erkrankungen und Fall-Kontroll-Studien von Erkrankten und Gesunden auch die Analyse der genetischen und phänotypischen Variabilität in der Allgemeinbevölkerung bewährt. So konnten für Blutdruckregulation (J. Tank et al. 2001, M. Gollasch et al., 2002, M. Mettimano et al., 2001, 2003, 2006), elektrische Aktivität des Herzens (A. Busjahn et al., 1999), Herzfrequenz (A. Busjahn et al., 1998, P. An et al., 2006), Fettstoffwechsel (R. Middelberg

et al., 2006, 2007, P. Gronroos et al., 2007) und Glukosestoffwechsel (H. Schnieder et al., 2001, N. Plengvidhya et al., 2007) signifikante genetische Einflüsse, bis hin zur direkten Erforschung und Benennung einzelner Gene, nachgewiesen werden.

Die Einflüsse von zahlreichen Faktoren wie Blutdruck, Blutfette, Blutzucker, Expression bzw. Blockade von β -Rezeptoren auf die linksventrikuläre Hypertrophie sind in vielen Studien gut untersucht (H. Krayenbuehl et al., 1976, M. Nordlander et al., 1984, B. Trimarco et al., 1987, W. Kannel et al., 1991, P. Verdecchia et al. 2001, L. Emmett et al., 2005). Jeder dieser Faktoren unterliegt wiederum komplexen genetischen Einflüssen. Untersuchungen zu den direkt die Herzmasse betreffenden Genen zeigen jedoch noch Defizite. So beruht wie fast alle Studien auch die von C. Ott et al. 2007 veröffentlichte Untersuchung zum Einfluß der -20 A/C Variante des Angiotensinogen codierenden Genes auf zweidimensionalen Echodaten. Um ein differenziertes Verständnis des komplexen Krankheitsbildes der linksventrikulären Hypertrophie zu erlangen, ist es wichtig, die vielen einzelnen Komponenten der beteiligten physiologischen und pathophysiologischen Prozesse und deren Zusammenspiel zu verstehen. So wären beispielsweise Einflüsse, die sich nur oder vorwiegend auf die Papillarmuskeln auswirken, durch solche Studien nicht feststellbar. Jedoch ist eine differenzierte Betrachtung auf Grund der unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Papillar- und Wandmuskel notwendig. Papillarmuskeln haben für die Hämodynamik im menschlichen Herz nachweislich eine große Bedeutung (T. David et al., 1983, D. Hansen et al., 1987) und sollten in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden. Die transösophageale Schluckechokardiographie als technische Möglichkeit zur differenzierten Betrachtung der kardialen Substrukturen kommt aufgrund ihrer Invasivität nicht für größere Probandenkollektive in Frage. Die kardiale MRT als zurzeit als Goldstandard anerkannte Methode (D. Pennel et al., 2003, C. François et al., 2004, L. Hudsmith et al., 2005, N. Watzinger et al., 2005) liefert im Vergleich zur Echokardiographie präzisere Informationen. Aufgrund ihrer zeit- und kostenintensiven Messung fehlen jedoch derzeit noch größere Studien zum Einfluss der Genetik auf das kardiovaskuläre System. Die Suche nach relevanten genetischen Komponenten dient aber neben der Verbesserung des Verständnisses der Pathophysiologie auch der Suche nach möglichen neuen Targets für eine pharmakologische Einflussnahme bzw. der Stratifizierung von Risikogruppen. Dabei wären vor allem solche Gene mit selektiver Relevanz für eines der beiden Muskelgewebe (Ventrikel vs. Papillarmuskel) von Vorteil, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.

1.2 Hypothese und Zielsetzung

Diese Arbeit soll anhand von gesunden Zwillingen die genetischen Einflüsse auf die linksventrikuläre Masse unter besonderer Berücksichtigung der zum linken Ventrikel zählenden Papillarmuskeln mittels MRT basierter Untersuchung ermitteln.

Folgende Haupthypothesen werden geprüft:

1. Durch die höhere Messpräzision der MRT gegenüber der Echokardiographie steigt die Korrelation innerhalb monozygoter und dizygoter Zwillinge an. Die aus den Korrelationen bestimmten Erblichkeiten steigen ebenfalls.
2. Variationen der Papillarmuskelmasse sind in signifikantem Umfang erblich.
3. Für Variationen der Masse von Ventrikel- und Papillarmuskel sind teilweise die gleichen Gene verantwortlich. Dementsprechend wird eine signifikante genetische Korrelation erwartet. Darüber hinaus werden jeweils spezifische genetische Einflüsse erwartet.

Mit unserer Untersuchung soll ein grundlagenwissenschaftlicher sowie methodischer Beitrag zum erweiterten Verständnis genetischer Einflussfaktoren der kardialen Morphologie und Physiologie geliefert werden. Mittelfristig sind indirekte Auswirkungen auf Diagnostik, Prävention und Therapie denkbar.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Die für diese Untersuchung eingeladenen Zwillinge wurden aus dem Berliner Zwillingsregister, verwaltet von der Firma HealthTwiSt GmbH, rekrutiert (A. Busjahn, 2006). Die Teilnahme war freiwillig, den Probanden wurde eine Aufwandsentschädigung gezahlt. Vor der Teilnahme an dieser Studie wurden die Patienten körperlich untersucht. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die Medikamente (außer Kontrazeptiva) einnahmen oder anderweitige Hinweise auf Krankheiten lieferten. So wurden insgesamt 60 gesunde Probanden untersucht, die MRT Daten von drei Teilnehmern waren nicht zufriedenstellend auswertbar und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zwei Teilnehmer brachen die Untersuchung aus persönlichen (klastrophobischen) Gründen ab. Da für die Auswertung der Vergleich innerhalb der Zwillingspaare notwendig ist, wurden die Daten der jeweiligen Geschwister ebenfalls nicht in die Berechnungen integriert. Von den 25 verbliebenen und für die Auswertung genutzten Paaren waren 13 monozygote und 12 dizygote Zwillingspaare. Insgesamt wurden 14 Männer und 36 Frauen untersucht. Die deskriptiven Daten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

monozygote Zwillinge

	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	26	34 \pm 10	19	51
Größe in cm	26	169 \pm 7	160	186
Gewicht in kg	26	65 \pm 10	49	90
BMI	26	24 \pm 2	20	28

Tabelle 1

dizygote Zwillinge

	n	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	24	31 \pm 8	19	49
Größe in cm	24	168 \pm 9	150	180
Gewicht in kg	24	65 \pm 10	49	84
BMI	24	24 \pm 3	20	33

Tabelle 2

Neben den o.g. Parametern wurden der fettfreie Körpergewichtsanteil, die sog. „dry lean mass“ (fettfreie Masse ohne Wasser), Blutzucker und die Serumlipide (nach einer Nüchternheitsperiode von mind. 8h) bestimmt (siehe Tabelle 3). Alle Laborwerte wurden im Medizinischen Labor Kyritz (Inhaber Dr. M. Haßfeld) nach den allgemein gültigen Richtlinien bestimmt. Die Körperfettanteile wurden durch Impedanzmessung (Quadscan 4000, Bodystat, Isle of Man, UK) ermittelt.

Serumlipide und Blutzucker der Probanden

	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
Triglyceride	2,19 ± 1,79	0,51	6,90
Gesamtcholesterin	3,87 ± 1,78	0,60	7,40
HDL - Cholesterol	1,59 ± 0,74	0,68	3,70
LDL - Cholesterol	2,94 ± 1,05	1,50	5,80
Blutzucker - Serum	4,78 ± 0,64	3,76	6,57

Alle Angaben in mmol/ ml

Tabelle 3

2.2 Zwillinge

2.2.1 Zwillinge allgemein

Bei Zwillingen (lat. gemini) handelt es sich um Geschwister, die zumeist im selben Geburtsvorgang zur Welt kommen. Unterschieden werden eineiige (monozygote, MZ) von zweieiigen (dizygote, DZ) Zwillingen. Zweieiige Zwillinge entstehen, wenn im Laufe des Ovulationsvorganges zwei reife Eizellen gebildet und diese durch je ein Spermium befruchtet werden. Aufgrund dieser Tatsache können zweieiige Zwillinge unterschiedlichen Geschlechts (sog. Pärchenzwillinge) sein, sie besitzen, wie „normale“ Geschwister auch, im Durchschnitt zur Hälfte gleiches Erbmaterial.

Eineiige Zwillinge entstehen aus einer einzigen befruchteten Eizelle, die sich im Laufe ihrer Entwicklung sehr früh in zwei Individuen teilt. Die Zwillingsmethodik geht von der Annahme aus, dass monozygote Zwillinge genetisch zu 100 % identisch und damit auch immer gleichgeschlechtlich sind.

Die Ähnlichkeit eines Merkmals bei DZ kann sowohl durch gemeinsame Umweltfaktoren (vor allem pränatale und innerfamiliäre Einflüsse) als auch durch die gemeinsamen Genvarianten bedingt sein. Bei MZ wirken die gleichen Faktoren, hier ist aber der Einfluss

der gemeinsamen Gene doppelt so stark wirksam. Dementsprechend wird für Merkmale mit genetischem Einfluss eine stärkere Übereinstimmung innerhalb der MZ, verglichen mit der Übereinstimmung bei DZ, erwartet.

Die Erbllichkeit eines Merkmals bestimmt den relativen Anteil genetischer Variabilität an der phänotypischen Variabilität in der Bevölkerung. Die zu Grunde liegende Frage lautet: Warum unterscheiden sich Menschen voneinander, liegt dies eher an den genetischen Unterschieden oder an den Unterschieden in der Umwelt? Es wird also nicht ein Einfluss von Genen auf die individuelle Ausprägung eines Merkmals bestimmt, sondern der genetische Einfluss auf die Variabilität innerhalb von Populationen.

Erblichkeitsberechnungen können nicht nur über die Analyse von Zwillingen, sondern auch aus Familienanalysen gewonnen werden. Je nach Grad der Verwandtschaft unterscheidet sich der Anteil der gemeinsamen Gene. Eltern und Kinder teilen 50% der Gene, ebenso Geschwister. Grosseltern und Enkel teilen nur 25%. Im Gegensatz zur Analyse von Zwillingspaaren ergibt sich bei Familienanalysen eine zusätzliche Umweltvariation durch Generationeneffekte. Darüber hinaus wird die Ähnlichkeit zwischen den Generationen nur durch additive Geneffekte bedingt, da nur jeweils ein gemeinsames Allel vorhanden ist. Die Analyse von Zwillingspaaren erfasst im Gegensatz hierzu auch Dominanzeffekte.

Die Annahme, dass gemeinsam erlebte Umweltfaktoren für MZ und DZ in gleicher Weise wirksam werden, ist sicher nur mit Einschränkungen gerechtfertigt. Die genetisch bedingte Ähnlichkeit der MZ kann dazu führen, dass die Wirkung gemeinsam erlebter Umweltfaktoren ähnlicher ist als bei DZ (Gen-Umwelt-Interaktion). Darüber hinaus suchen und gestalten sich Menschen ihre Umwelt teilweise selbst (Gen-Umwelt-Korrelation), dies kann zu einer stärkeren Übereinstimmung der Umwelt bei MZ führen. Diese Einschränkungen sind bei Untersuchungen zu Persönlichkeitsmerkmalen von größerer Bedeutung als bei der Analyse biologischer Merkmale, für die in einer Vielzahl von Untersuchungen selten ein relevanter Einfluss gemeinsamer Umweltfaktoren nachgewiesen wurde.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Erbllichkeitsberechnung anhand des Vergleiches der Ähnlichkeiten zwischen MZ und DZ trotz möglicher Fehlerquellen die beste verfügbare Methode darstellt. Sie ist auch nicht durch Tierexperimente ersetzbar, da die Umweltvariation einer Tierversuchseinrichtung nicht mit der Komplexität und Vielfalt der Umwelt des Menschen vergleichbar ist.

2.2.2 Zygotie Bestimmung

Die Feststellung, ob es sich bei den untersuchten Zwillingen um monozygote bzw. dizygote Zwillinge handelt, wurde mittels eines mikrosatellitengestützten DNA Vergleiches untersucht. Bei diesem Verfahren wurden 5 hochgradig polymorphe DNA Mikrosatelliten Marker (TPOX, FGA, F13A1, THO 1, FES/FPS) verwendet. Aus Blutproben der Probanden (Leukozyten) wurde DNA mittels eines „Genomix DNA Extraction Systems“ (Talent, Trieste, Italien) extrahiert, mit den entsprechenden Markern versetzt und mittels Standard PCR Methoden vervielfältigt (373 DNA Sequencer – Applied Biosystems). Die Auswertung erfolgte mit der „672 Genescan and Genotyper Software“ (Applied Biosystems). Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Methode beträgt 0,0006. (A. Becker et al., 1997)

2.3 Statistik

Allgemeine Charakteristika der Stichprobe sowie klinische Parameter werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) bzw. Häufigkeiten angegeben. Für den Vergleich von Messwerten zwischen Gruppen (z.B. männlich vs. weiblich, MZ vs. DZ) wurde der t-Test angewendet. Wenn die Richtung des erwarteten Unterschiedes hypothesengeleitet a priori festgelegt werden konnte, wurden einseitige Signifikanzschranken verwendet, in allen anderen Fällen wurde die zweiseitige Fragestellung geprüft.

Für die Analyse und gegebenenfalls auch Korrektur möglicher Einflüsse von Geschlecht und Alter auf die im MRT erhobenen Zielparameter wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit schrittweiser Reduktion der Prädiktoren berechnet. In den Berechnungen der genetischen Modelle wurden dann die Residuen der Regressionsanalyse verwendet. Die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Messparametern wurden mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten analysiert.

Beschreibende Statistiken, Mittelwertvergleiche zwischen Gruppen sowie Zusammenhangsanalysen wurden mit dem Programm SPSS in der Version 14.0 für Windows berechnet. Ein statistischer Fehler erster Art von $<0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Es werden in jedem Fall nominelle Signifikanzwerte (ohne eine Korrektur für multiples Testen) berichtet.

Die Berechnung der Erblichkeit erfolgte basierend auf den Korrelationsmatrizen der Zwillinge. Die Analyse von Zwillingdaten kann verschiedene Ursachen der Populationsvariabilität identifizieren und quantitativ abschätzen: Genetische Variabilität,

getrennt nach additiv genetischen Einflüssen (A) und Dominanzeffekten (D) sowie Umweltvariabilität, getrennt nach gemeinsam erlebten Umweltfaktoren (Common Environment, C) und individuell spezifischen Umwelteinflüssen (E). Zu diesen Umweltfaktoren zählen auch Messfehler. Die Reliabilität der Messmethode bestimmt theoretisch die Obergrenze der Erbllichkeit.

$$\mathbf{Var} = \mathbf{Var}_A + \mathbf{Var}_D + \mathbf{Var}_C + \mathbf{Var}_E$$

Die familiäre Ähnlichkeit innerhalb der Zwillingspaare kann sowohl durch gemeinsame Genvarianten als auch durch gemeinsame Umwelteinflüsse (prä- und postnatal) bedingt sein. Nur der relative Einfluss genetischer Variation auf die Ähnlichkeit unterscheidet sich dabei zwischen den Typen von Zwillingen:

$$\mathbf{Cov}_{MZ} = \mathbf{Var}_A + \mathbf{Var}_D + \mathbf{Var}_C$$

$$\mathbf{Cov}_{DZ} = 0,5\mathbf{Var}_A + 0,25\mathbf{Var}_D + \mathbf{Var}_C$$

Für die Detektion von gemeinsamen Umwelteinflüssen (C) sind größere Stichprobenumfänge notwendig als für den Nachweis genetischer Komponenten. Da in bisherigen Studien zur Herzmuskelmasse auch in größeren Stichproben kein solcher Einfluss als signifikant nachgewiesen werden konnte, wird in diesem Pilotprojekt auf die Bestimmung gemeinsamer Umweltfaktoren verzichtet. Auch die Differenzierung zwischen additiven und nichtadditiven (Dominanz, Epistasie) Gen-Einflüssen wird aus Gründen der statistischen Power nicht vorgenommen.

Die Quantifizierung der potentiellen Einflussfaktoren A und E sowie der Test auf Signifikanz erfolgen durch eine schrittweise Modellierung. Dabei wird zuerst die Modellanpassung des vollständigen Modells als log-likelihood berechnet. Die Modellgüte beschreibt die Übereinstimmung der empirischen Daten mit den vom Modell an Hand der geschätzten Parameter vorhergesagten Werten. Dann wird Komponente A aus dem Modell entfernt und die Verschlechterung der Modellgüte wird bestimmt. Wenn der χ^2 Test eine signifikante Verschlechterung der Modellgüte ausweist, so ist ein relevanter Einfluss der Gene nachgewiesen.

Für die Beantwortung der Frage, ob im Fall einer nachgewiesenen Erbllichkeit für die Masse von Ventrikel und Papillarmuskel diese genetischen Einflüsse spezifisch für die

jeweiligen Muskeln wirken oder alternativ die zu Grunde liegenden Genvarianten teilweise oder vollständig geteilt werden, wurde eine Cholesky-Zerlegung der genetischen Einflüsse berechnet (siehe Abb. 2), hieraus wurden dann nachfolgend die genetische Korrelation und die Umweltkorrelation berechnet. Die genetische Korrelation beschreibt die Stärke des Zusammenhangs der relevanten genetischen Einflüsse auf zwei getrennte Phänotypen und kann genau wie die allgemeine Korrelation Werte von -1 bis 1 annehmen, das gleiche gilt analog für die Umweltkorrelation. Eine negative Korrelation bedeutet, dass gemeinsame Komponenten einen gegenläufigen Einfluss auf die beiden Phänotypen haben.

$$Corr_{gen} = \frac{Cov_{Gen1Gen2}}{\sqrt{(Var_{Gen1} * Var_{Gen2})}}$$

Die Berechnung der genetischen Modelle erfolgte mit dem Softwarepaket Mx in der Version 1.7.01 für Windows. Die Analyseskripte wurden durch Modifikation der Beispielskripte (<http://www.vcu.edu/mx/examples.html>) erstellt.

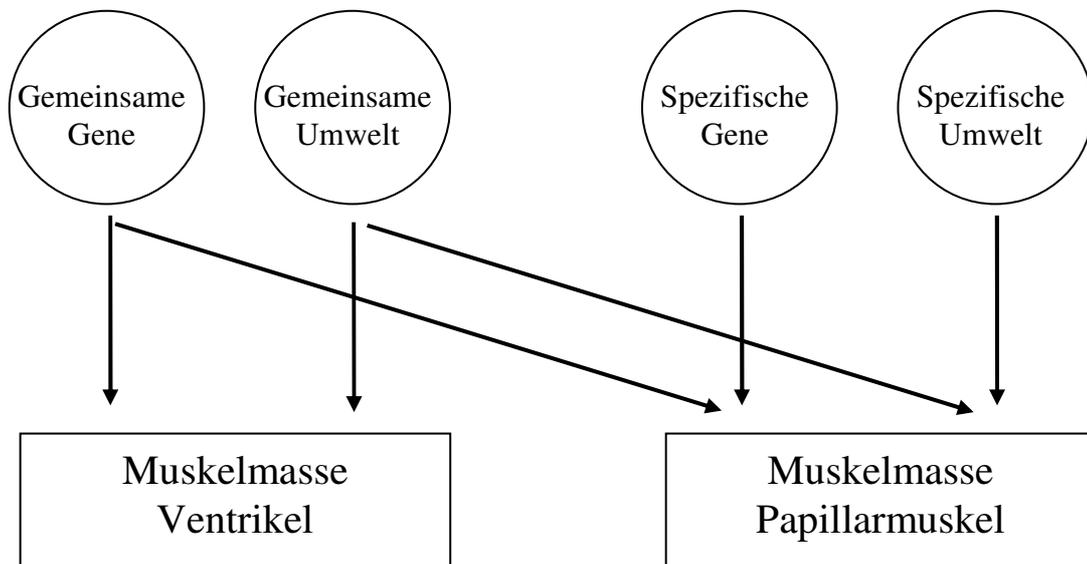


Abbildung 2

2.4 Die MRT allgemein

2.4.1 Geschichte der MRT

Die Geschichte der Magnet Resonanz Tomographie, die heute fester Bestandteil des klinischen Alltags ist, begann schon im Jahre 1896 mit dem holländischen Physiker Pieter Zeeman (1865 - 1943). Er entdeckte bei einem Experiment den physikalischen Effekt der magnetischen Resonanz. 1944 erhielt der Physiker Isidor Isaac Rabi (1898 - 1988) den Physik-Nobelpreis für die Entwicklung einer Methode zur Registrierung kernmagnetischer Eigenschaften. Er richtete Atome durch Einstrahlung von Hochfrequenzfeldern im Magnetfeld aus. Die Physiker Felix Bloch (1905 – 1983) und Edward Mills Purcell (1912 - 1997) entdeckten unabhängig voneinander die Eigenschaft der Atomkerne, aus ihrer Vorzugsrichtung zu „kippen“, wenn sie innerhalb eines Magnetfeldes einem elektromagnetischem Hochfrequenzfeld ausgesetzt sind. Dabei wird von den Atomen Energie absorbiert, welche wieder abgegeben wird, wenn nach dem Abschalten des Hochfrequenzfeldes die Atome wieder in ihre Ausgangsposition „kippen“. Da die Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung abgeben wird, wird dieses Verfahren auch als nukleare Magnetresonanz bezeichnet. 1952 erhielten beide Wissenschaftler hierfür den Physik-Nobelpreis. Die Chemiker Richard Ernst (geb. 1933) und Weston Anderson (geb. 1933) führten die Pulsanregung und die sog. Fourier-Analyse des Zeitverhaltens des NMR Signals ein. Sie erreichten damit eine entscheidende Verbesserung dieser Technik hinsichtlich der Empfindlichkeit und Schnelligkeit. 1991 erhielt Ernst für seine Entdeckungen den Chemie-Nobelpreis. 1977 gelang es R. Damadian, das erste MRT Bild eines menschlichen Thorax anzufertigen. Die Untersuchung dauerte gut vier Stunden und die Ortsauflösung war für klinische Zwecke nicht ausreichend – dennoch war das der Beweis, das die neue Technik auch beim Menschen anwendbar ist. Da nun die ersten soliden Grundsteine gelegt waren, begannen mehrere Firmen (u.a. Siemens, General Electric, Phillips etc.) mit der Entwicklung von MRT Scannern besonders für medizinische Zwecke. Die ersten verfügbaren Geräte arbeiteten mit einer Feldstärke von 0,1 T, moderne Geräte heutzutage arbeiten mit 1,5 bis 3 T (Universität Zürich 20 T).

2.4.2 Die Funktionsweise der MRT

Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie bildet die Kernspinresonanz. Hier nutzt man die Tatsache, dass Protonen sowie Neutronen einen Eigendrehimpuls (sog. Spin) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Ein Wasserstoffatomkern kann vom Standpunkt der klassischen Physik aus vereinfacht als ein magnetischer Kreisel angesehen werden (vgl. Abbildung 3).

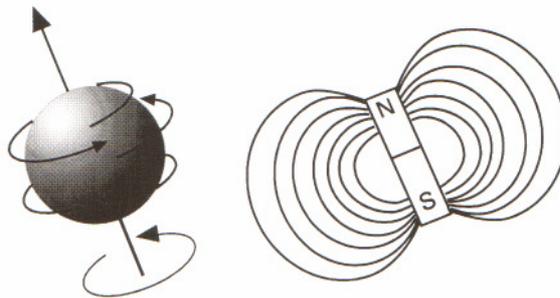


Abbildung 3

Quelle: Nagel, E - Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
Steinkopff Verlag Darmstadt 2002

Wird ein solcher rotierender Kern in ein statisches magnetisches Feld B_0 gebracht, so richtet sich dieser nach B_0 aus. Durch das Ausrichten beginnt der Kern mit einer Präzessionsbewegung – d.h. die Rotationsachse des Kerns dreht sich um die Richtung des angelegten Magnetfeldes. Die Präzessionsbewegung tritt jedesmal dann auf, wenn der Kern aus seiner Ruhelage gebracht wird. Wird das äußere Feld wieder abgestellt, so fällt der Kern in seine ursprüngliche Lage (thermisches Gleichgewicht) zurück. Das Magnetfeld B_0 hat für diagnostische Zwecke üblicherweise eine Stärke von 1 – bei neueren Geräten bis 3 Tesla. Für die Präzessionsbewegung des Kernspins existiert eine Resonanzfrequenz. Bei Atomkernen wird diese Eigenfrequenz Larmorfrequenz genannt. Sie hängt von der Stärke des eingepägten Magnetfeldes und vom Aufbau des Kerns ab. Für Wasserstoff beträgt sie bei 1 Tesla 42,58 MHz. Die für die Messung notwendige Auslenkung der Magnetisierung aus ihrer Gleichgewichtslage erfolgt durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses. Die Frequenz dieses Impulses muss der Lamorfrequenz entsprechen, da sonst keine für die Messung notwendigen Resonanzbedingungen herrschen. Durch die Wahl der Stärke des ersten (statischen) Feldes B_0 und die Wahl der Frequenz des Transversalfeldes B_T kann sehr genau bestimmt werden, welche Kerne in Resonanz geraten sollen. Durch diesen

Resonanzeffekt wird das makroskopische magnetische Moment m des Kerns um den Winkel α in die xy -Ebene gekippt und rotiert präzedierend mit dem Transversalfeld (siehe Abb. 4)

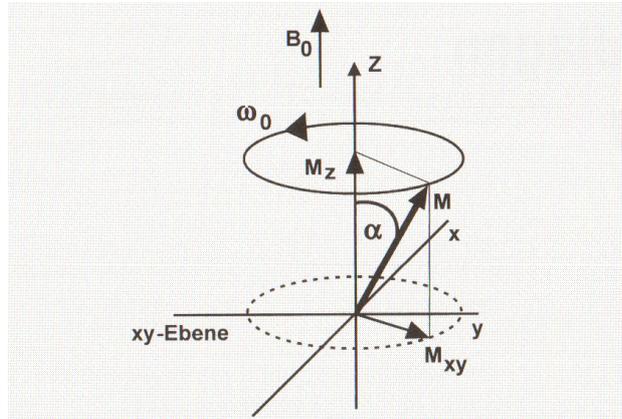


Abbildung 4

Quelle: Nagel, E - Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
Steinkopff Verlag Darmstadt 2002

Anmerkung zur Abbildung 4:

Nach der Auslenkung der Magnetisierung aus ihrem Gleichgewichtszustand steht die Magnetisierung M in einem Winkel α zur Richtung des Magnetfeldes B_0 und präzediert mit der Larmorfrequenz ω_0 um die z -Achse. Der Magnetisierungsvektor M kann in zwei Komponenten zerlegt werden: die longitudinale Komponente entlang der z -Achse, M_z und eine transversale Komponente, M_{xy}

Der magnetische Fluss des rotierenden Dipols induziert in der Messspule eine Spannung. Mit einer Folge von HF-Impulsen des Transversalfeldes in einem Körper, der in einem starken Magnetfeld liegt, kann eine rotierende Quermagnetisierung M_T erzeugt werden, welche sich aus den Quermagnetisierungen m_T der einzelnen Kerne zusammensetzt. Diese Quermagnetisierung ist vom Ort und vom Gewebetyp abhängig. Am Ende der jeweiligen Impulse fallen die Protonen in ihren alten Zustand zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation. Hierbei kann man zwei voneinander unabhängige Prozesse beobachten. Zum einen die sog. Longitudinalrelaxation, oder auch Spin Gitter Relaxation genannt, bei der sich die Protonen erneut parallel zu B_0 ausrichten. Hierbei verwendet man die Zeitkonstante T_1 bei der sich ca. 63% der Protonen erneut nach B_0 ausgerichtet haben. Unterschiedliche Gewebe weisen unterschiedliche T_1 Zeiten auf, so besitzt Fett eine sehr kurze (260ms bei 1,5 T) und Wasser eine deutlich längere (2400ms bei 1,5 T) T_1 Zeit. Bei dem zweiten Relaxationsprozeß nimmt die Transversalmagnetisierung ab. Er wird auch als Spin-Spin Relaxation beschrieben. Dieser Vorgang wird zeitlich als T_2 Konstante benannt.

Um die Signale den einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zuordnen zu können, wird mit abgestuften Magnetfeldern (Gradientenfeldern) eine Ortskodierung erzeugt. Ein Gradient liegt bei der Anregung an und stellt sicher, dass nur eine einzelne Schicht des Körpers die passende Larmorfrequenz besitzt, also nur die Spins dieser Schicht ausgelenkt werden (*Schichtselektionsgradient*). Ein zweiter Gradient quer zum ersten wird nach der Anregung kurz eingeschaltet und bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins dergestalt, dass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat (*Phasenkodiergradient*). Der dritte Gradient wird während der Messung rechtwinklig zu den beiden anderen geschaltet; er sorgt dafür, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Larmorfrequenz senden (*Auslesegradient, Frequenzkodiergradient*).

Alle drei Gradienten zusammen bewirken also eine Kodierung des Signals in drei Raumebenen. Das empfangene Signal gehört zu einer bestimmten Schicht des Körpers und enthält eine Kombination aus Frequenz- und Phasenkodierung, die der Computer mit einer sog. Fourier-Transformation auflösen kann.

Die Signalstärke der Voxel wird in Grauwerten kodiert abgebildet. Da sie von zahlreichen Parametern abhängt (etwa der Magnetfeldstärke), gibt es keine Normwerte für das Signal bestimmter Gewebe und keine definierte Einheit vergleichbar den *Hounsfield-Units* bei der Computertomographie. Die MR-Konsole zeigt nur arbiträre (willkürliche) Einheiten an, die diagnostisch nicht verwertbar sind. Die Bildinterpretation stützt sich statt dessen auf den Gesamtkontrast, die jeweilige Gewichtung der Messequenz und die Signalunterschiede zwischen bekannten und unbekanntem Geweben. Der wesentliche Unterschied gegenüber der Computertomographie, besteht in freier und variabler Auswahl der Schnittebenen ohne Anwendung ionisierender Strahlung (vgl. E. Nagel et al., 2002, G. Kauffmann et al., 2001).

2.4.3 Die kardiale MRT

Die kardiale MRT ist ein noch recht junges Teilgebiet innerhalb der Magnetresonanztomographie. Aufgrund rascher technischer Entwicklungen wird die Darstellbarkeit auch kleinerer Details zunehmend möglich. Neben anatomischen Gegebenheiten werden auch zunehmend funktionelle Aspekte (Wandbewegungen, Blutfluss etc.) in ausreichender Qualität darstellbar. Die Schwierigkeit der CMR gegenüber der MRT-Untersuchung anderer Organe liegt in der Schlagbewegung des Herzens und der

Atemexkursion des Patienten, bei der das Herz in drei Raumrichtungen mitbewegt wird. Um eine ausreichende qualitative und quantitative Bildgebung zu erzielen, ist es erforderlich, die Bewegungsartefakte durch technische Maßnahmen zu minimieren.

Hierfür existieren mehrere Möglichkeiten: Zum einen ist eine Triggerung der Ausstrahlung des HF Feldes mittels EKG (engl. EKG gating) möglich. Während der Untersuchung wird kontinuierlich ein EKG abgeleitet und die einzelnen Pulssequenzen mit der R-Zacke synchronisiert (prospektive EKG Triggerung). Bei der retrospektiven EKG Triggerung werden kontinuierlich Daten gescannt und die Zuordnung zur R-Zacke erfolgt im nachhinein (vgl. E. Nagel et al., 2002, V. Hombach et al., 2005).

Um die respiratorischen Artefakte zu unterdrücken, hat sich eine Atemanhaltetechnik (engl. Breath-hold-Technik) als die einfachste Methode bewährt. Die Messungen werden akquiriert, während der Patient für wenige Sekunden, meist in Expiration, die Luft anhält. Technische Alternativen sind ein Navigator, der die Position des Zwerchfells überwacht oder eine direkt über Atemsensoren gesteuerte Aufnahmetechnik. Da die anatomische Herzachse nicht parallel zur Körperachse liegt, sind bei vielen Aufnahmen doppelt angulierte Schnittführungen erforderlich (Vgl. E. Nagel et al., 2002, G. Kauffmann et al., 2001).

2.4.4 MRT + Image Analyse

Die Zwillinge wurden vor der Untersuchung entsprechend des allgemein üblichen Standards ärztlich untersucht, anamnestiziert und aufgeklärt. Für die Untersuchung wurden die Patienten entsprechend des Routine-Untersuchungsprotokolles in Rückenlage positioniert. Zur Überwachung wurde ein nichtinvasives automatisches Blutdruckmessgerät, sowie zur Triggerung ein 3 Kanal Brustwand EKG angelegt. Die Patienten bekamen einen Schallschutzkopfhörer und einen pneumatischen Alarmball.

Für die Untersuchung wurde ein 1,5 T Cvi MRT Scanner der Firma General Electrics - Medical Systems, Fairfield, Connecticut, USA verwendet. Anwendung fand eine 4 Element Oberflächenspule. Alle Scans wurden in breath hold Technik mit retrospektiver EKG Triggerung durchgeführt. Zur Beurteilung der globalen LV-Funktion, Ventrikelgeometrie und Masse wurden mittels der Steady-State-Free Precession (SSFP) Gradienten Echo Sequenz („True Fisp“: Schichtdicke: 10 mm, no gap, TE: 4,4 ms, TR: 12,1 ms, Matrix: 256×192mm, FOV 36x36 cm) ein 4- und 2-Kammerblick und die Kurzachsenschnitte angefertigt. Ausgewertet wurde das sog. Kurzachsenpaket.

(Querschnitt des linken und rechten Ventrikels, rechtwinklig zu beiden linksventrikulären Längsachsen – siehe Abbildung 5).

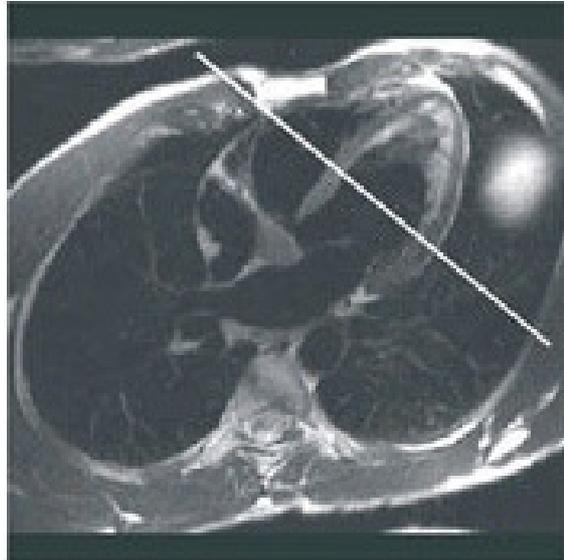


Abbildung 5 - Darstellung der Schnittebene

Bei der verwendeten Auswertungssoftware handelt es sich um MASS©, MEDIS, Leiden, Niederlande. Die Auswertung der Bilder erfolgte unter fachärztlicher Supervision von dem Verfasser dieser Arbeit. Nach einer ausreichenden Trainingszeit wurden die Daten der Zwillinge verblindet und randomisiert ausgewertet. Um die Intraobservervariabilität zu bestimmen, wurden die Daten von 10 Probanden ebenfalls randomisiert und verblindet doppelt ausgewertet. Um die Interobservervariabilität zu bestimmen, erfolgte eine zweite randomisierte, verblindete Auswertung von 21 Probanden durch einen zweiten, in der Kardio-MRT sehr erfahrenen Untersucher. Die Analysezeit betrug durchschnittlich 15-20 min. pro Proband. Alle Konturen wurden manuell sowohl in der Diastole als auch der Systole eingezeichnet. Um eine gute Vergleichbarkeit herzustellen, wurden die allgemein üblichen Kriterien zur Markierung der kardialen Konturen verwendet (K. Alfakih et al., 2003, C.H. Lorenz et al., 1999). Als basale Schicht wurde diejenige gewertet in der das Blutvolumen sicher von mindestens 50% Herzmuskel umgeben war. Die apikale Schicht wurde als letzte Schicht mit intracavitärem Blutnachweis definiert. Um die Konturen besser überprüfen zu können, wurde vor und nach der Auswertung der cine loop betrachtet, um so die Grenzen eindeutiger festzulegen. Das Septum wurde dem linken Ventrikel zugeordnet. Das linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen wurde mittels der modifizierten Simpson Formel automatisch durch die verwendete Software

berechnet (Vgl. M. Dulce et al., 1993, L. Hudsmith et al. 2005) Das linksventrikuläre Schlagvolumen (SV), Ejektionsfraktion (EF) sowie die Masse des linken Ventrikels (LVmass) berechnen sich wie folgt:

$$\mathbf{SV = EDV - ESV}$$

$$\mathbf{EF = SV / EDV * 100 \% .}$$

$$\mathbf{LVmass = Gewebenvolumen (epicardiales Volumen - endocardiales Volumen) x 1,05g/cm^3*}$$

EDV : enddiastolisches Volumen ; ESV : endsystolisches Volumen

*spezifisches Herzmuskelgewicht - vgl. K. Alfakih et al., 2003, C.H. Lorenz et al., 1999, L. Hudsmith et al., 2005

Um die linksventrikuläre Masse möglichst genau zu bestimmen, wurde der Durchschnittswert aus der Bestimmung in der Systole sowie der Diastole gebildet und in die statistischen Berechnungen einbezogen. Anfänglich wurden die Papillarmuskeln mit eingezeichnet und zur linksventrikulären Muskelmasse gerechnet, nachfolgend dann in einem zweiten Schritt manuell in der Diastole (hier ist eine präzisere Differenzierung zwischen Papillarmuskel und Ventrikel möglich) extrahiert. Die Differenz der sich so ergebenden Volumina entspricht dem der Papillarmuskeln und multipliziert mit $1,05\text{g/cm}^3$ der Masse.(J. Vogel-Claussen et al. 2006). Wie aus der Kardiologie bekannt (T. Gardner et al. 2004), gibt es diverse Normvarianten der Papillarmuskeln. Aufgrund dieser vielfältigen Gestaltung wurde bei der manuellen Erfassung den individuellen Gegebenheiten Rechnung getragen. Alle intracavitären, eindeutig als Muskel zu erkennenden Strukturen wurden als Papillarmuskelstränge gewertet. (siehe Abbildung 6ff). Wie in diesem Bild ersichtlich, verfügt der Proband ZZ87934 über einen zweiköpfigen Musculus papillaris posterior und einen dreiköpfigen Musculus papillaris anterior.

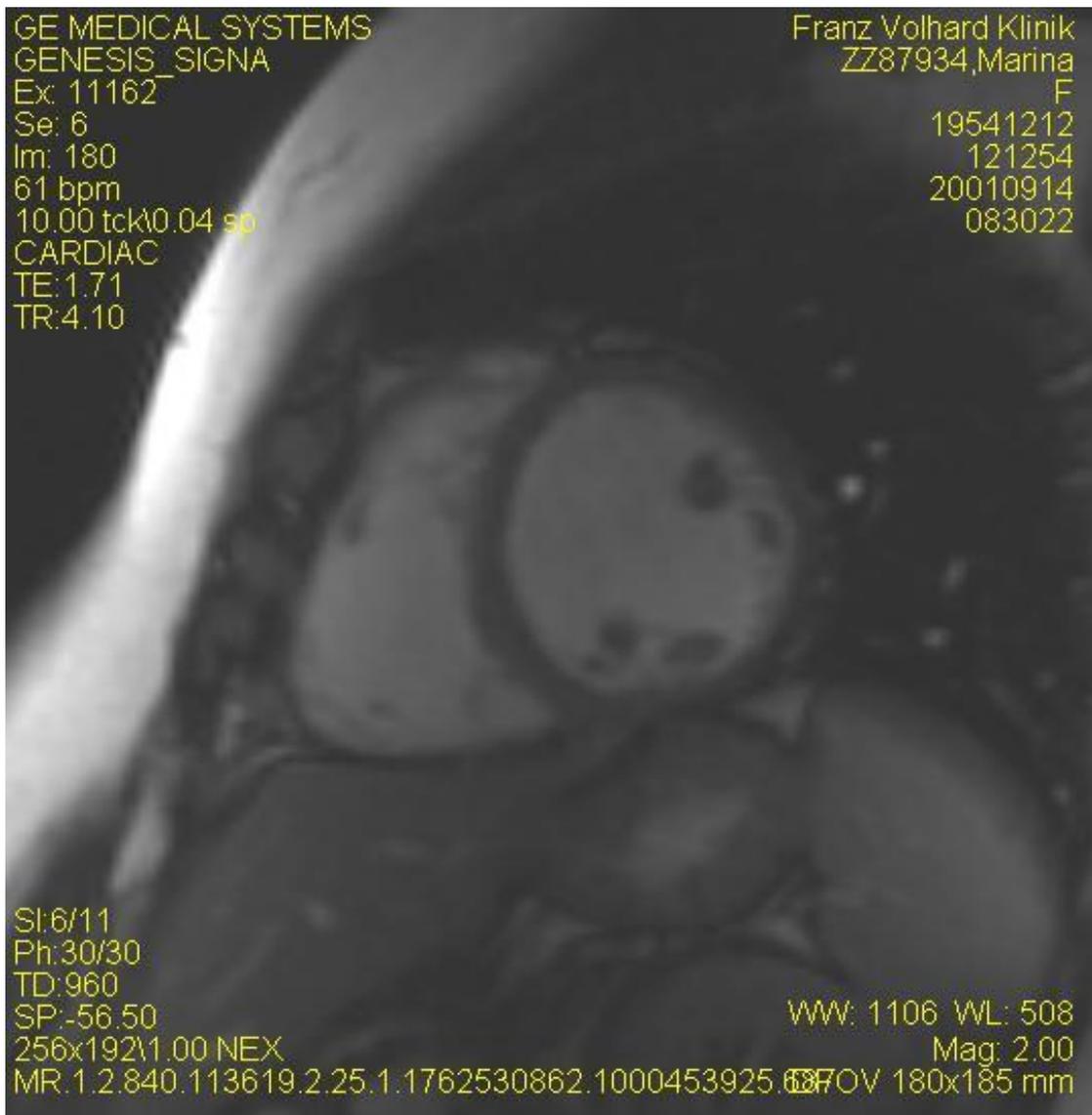
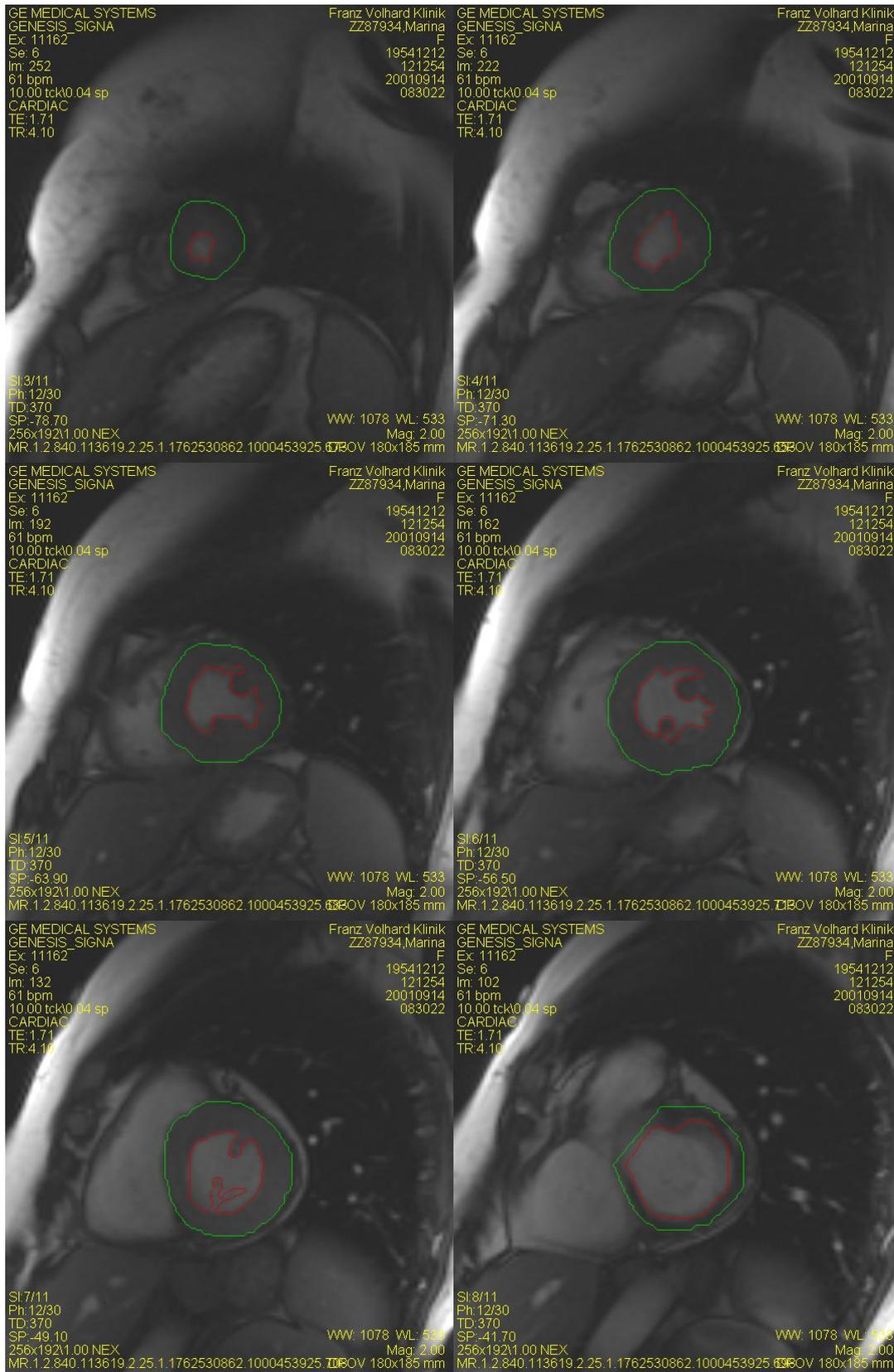


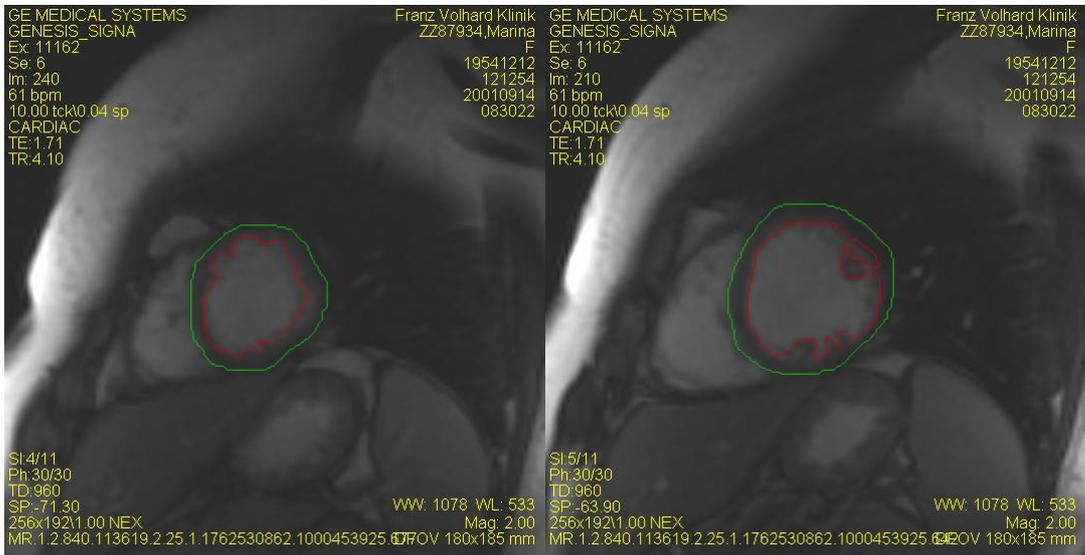
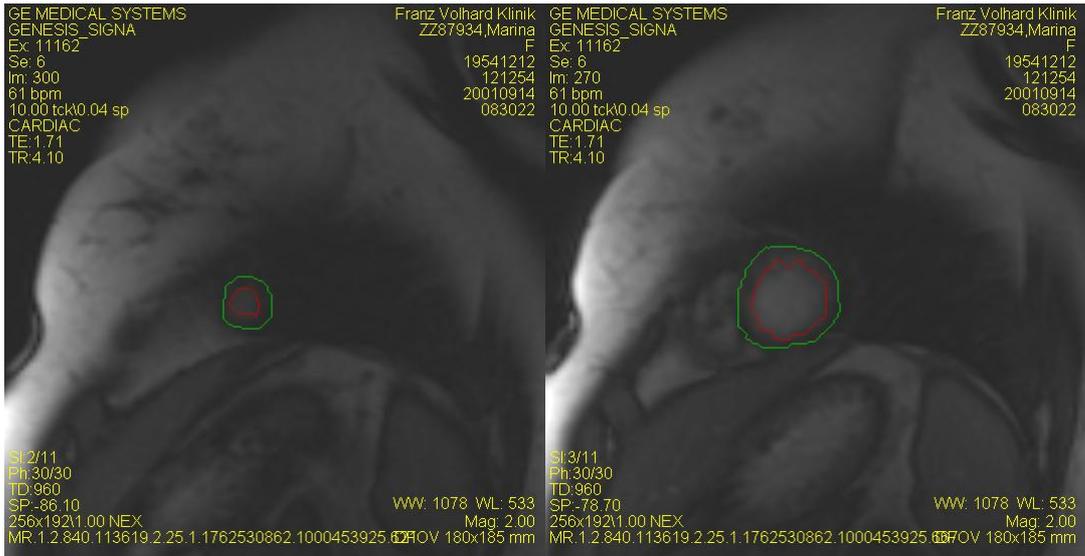
Abbildung 6

Kurzachsenpaket, Zwilling ZZ87934, Diastole, Konturen mit Papillarmuskeln, MASS Medis Software, Leiden, Niederlande.

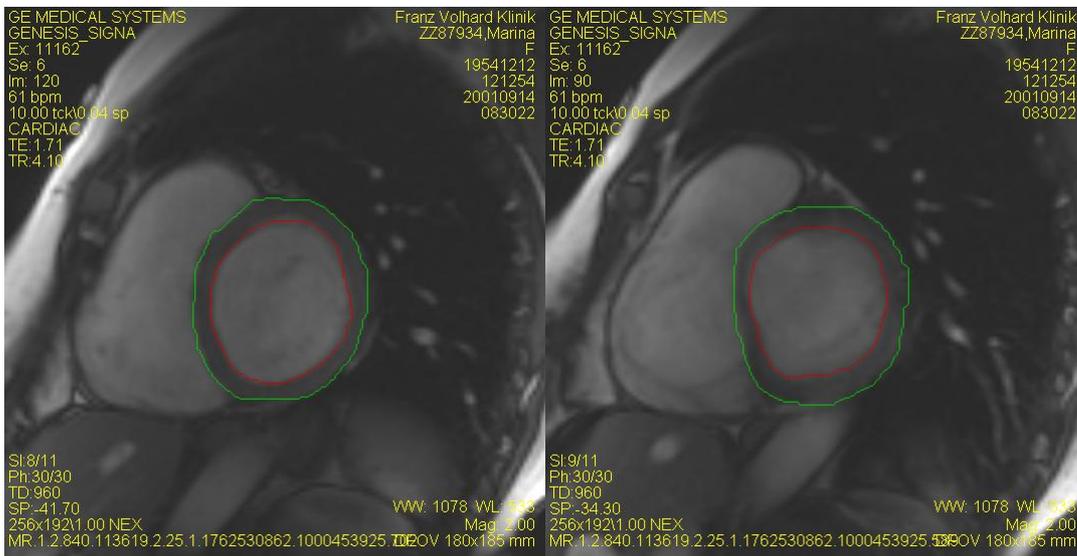
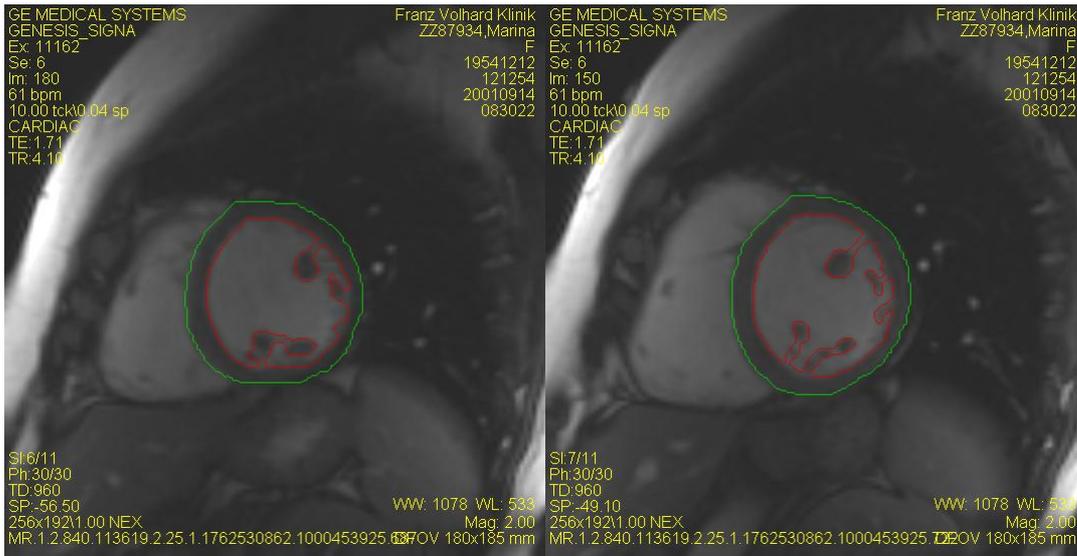
Wie in diesem Bild ersichtlich, verfügt der Proband ZZ87934 über einen zweiköpfigen Musculus papillaris posterior und einen dreiköpfigen Musculus papillaris anterior.



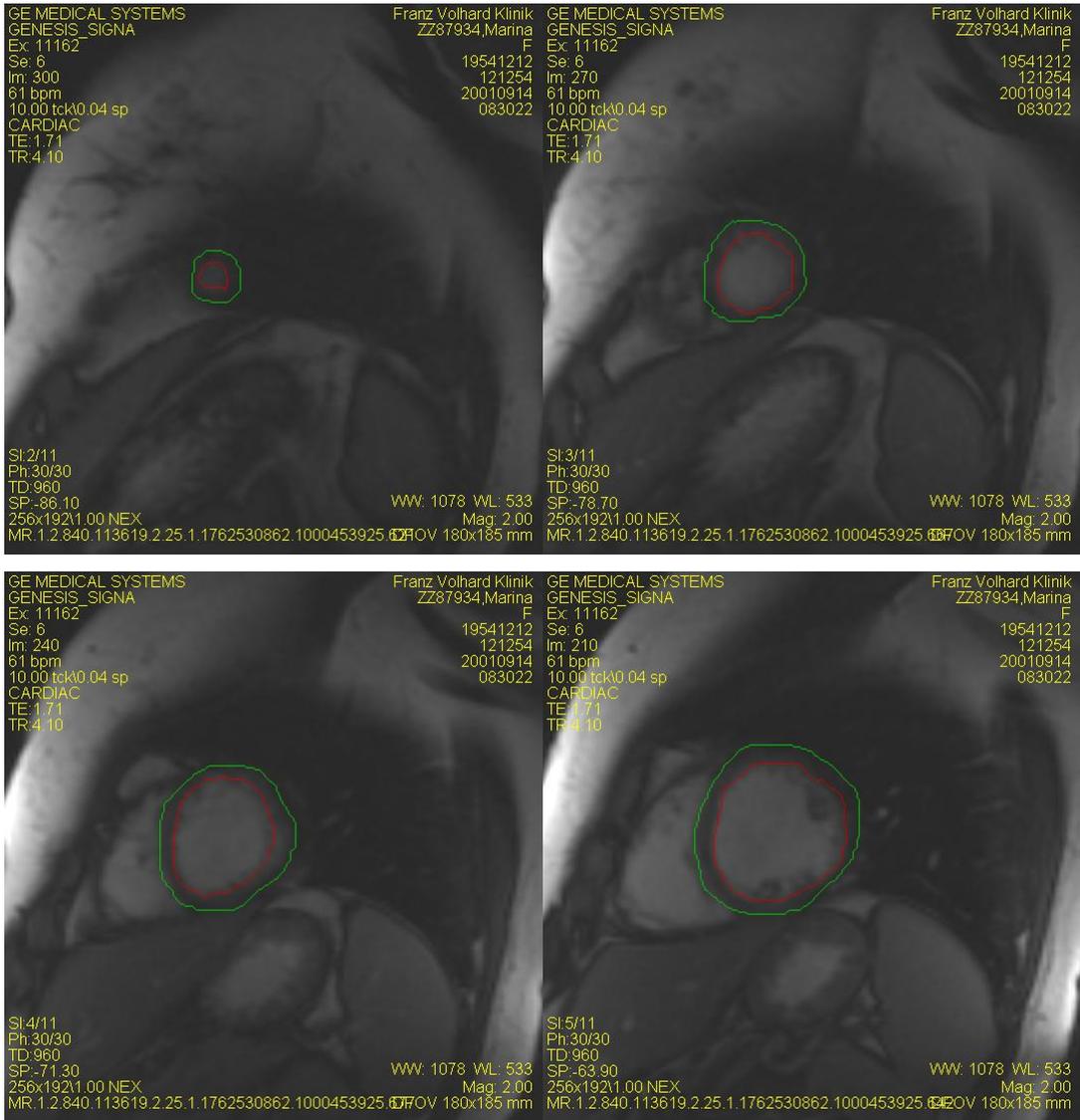
Abbildungen 7 – 12
Kurzachsenpaket, Zwilling ZZ87934, Systole, Konturen mit Papillarmuskeln, MASS Medis Software, Leiden, Niederlande



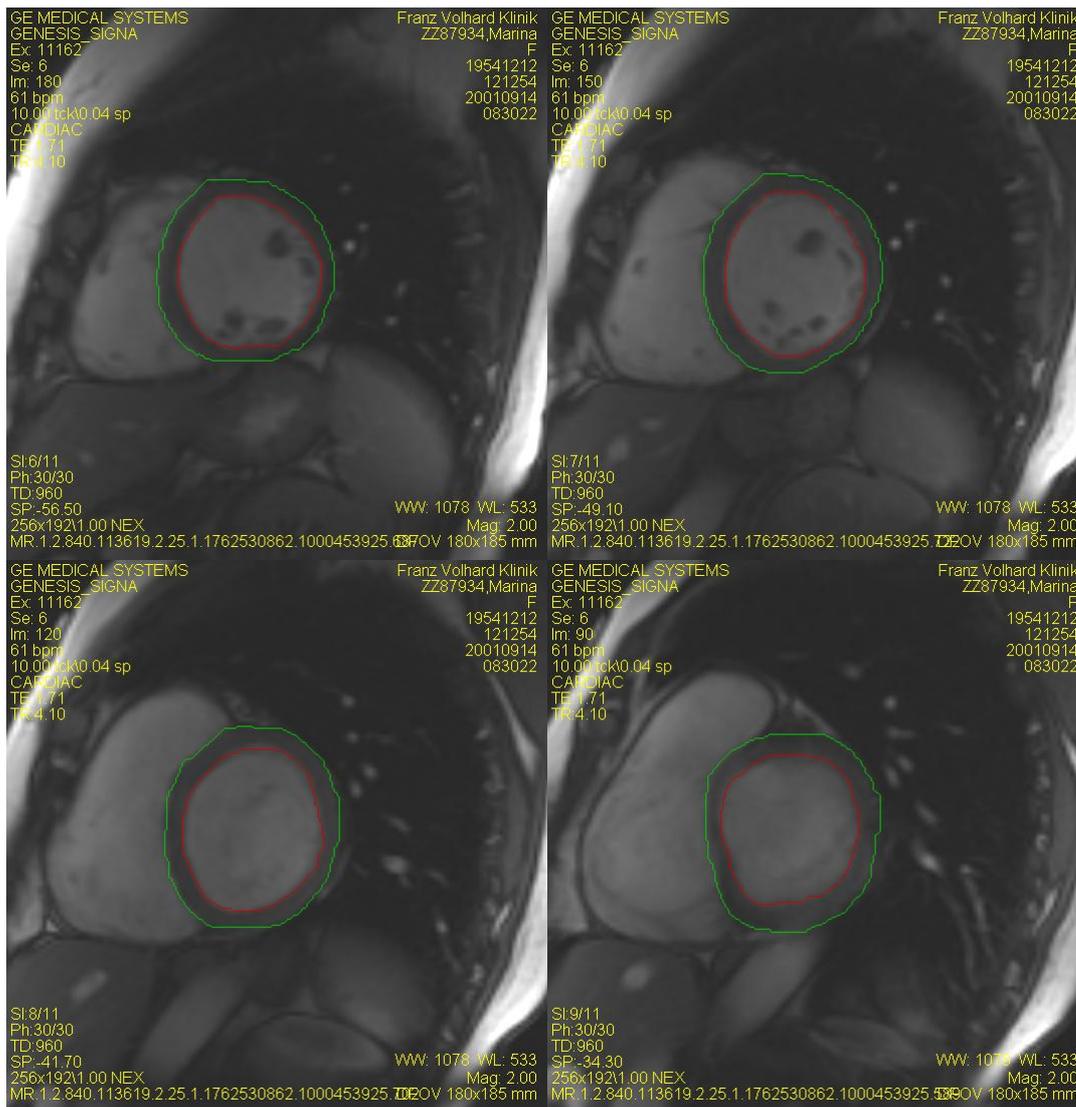
Abbildungen 13 – 16,
 Kurzachsenpaket (Teil 1), Zwilling ZZ87934, Diastole, Konturen mit Papillarmuskeln, MASS Medis
 Software, Leiden, Niederlande



Abbildungen 17 – 20,
 Kurzachsenpaket (Teil 2), Zwilling ZZ87934, Diastole, Konturen mit Papillarmuskeln, MASS Medis
 Software, Leiden, Niederlande

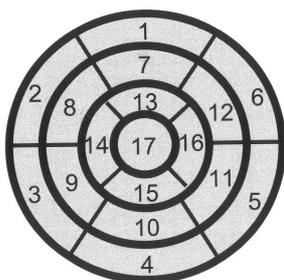


Abbildungen 21 – 24
Kurzachsenpaket (Teil 1), Zwilling ZZ87934, Diastole, Konturen ohne Papillarmuskeln, MASS Medis
Software, Leiden, Niederlande



Abbildungen 25 – 28
 Kurzachsenpaket (Teil 2), Zwilling ZZ87934, Diastole, Konturen ohne Papillarmuskeln, MASS Medis
 Software, Leiden, Niederlande

Bei der Auswertung der Scans wurde ebenfalls auf Kinetikstörungen, lokale Hypertrophien und andere Anomalien des linken Ventrikels geachtet. Die Lokalisation eventueller Auffälligkeiten wurde anhand des sog. „Bull’s eye plot“ dokumentiert. (E. Nagel, 2002, S. 61 – 68)



Bulls eye - Abbildung 29

Abbildung 29 zeigt ein sog. Bull’s eye plot. Der äußere Ring stellt die basale, der innere Ring die apikale Kurzachsenschicht da. Um die Segmente eindeutig festlegen zu können, wurde ein Startpunkt definiert. Dieser liegt an der Ansatzstelle des posterioren rechten Ventrikels am Septum und definiert die Grenzen zwischen den Regionen 3 und 4, 9 und 10 sowie 14 und 15.

3 Ergebnisse

3.1 Deskripte Statistiken zur Stichprobe

Die Messergebnisse sowie die sich direkt daraus ableitenden Parameter können den nachfolgenden Tabellen (Tab. 4 & 5), getrennt nach monozygoten und dizygoten Zwillingen, entnommen werden. Bei keinem der Probanden konnten Kinetikstörungen oder andere morphologische Anomalien wie regionale Wandverdickungen o.ä. festgestellt werden.

monozygote Zwillinge

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
EF in %	26	57,6	76,8	67,07 ± 4,74
SV in ml	26	53,40	106,52	79,98 ± 15,83
LVmassED in g	26	79,72	172,08	121,92 ± 25,12
LVmassES in g	26	72,87	170,98	118,93 ± 26,04
Avmass in g	26	76,30	171,53	120,43 ± 25,47
Diffmass in g	26	0,25	17,50	4,50 ± 3,57
EDVol in ml	26	72,42	171,22	120,02 ± 26,23
ESVol in ml	26	19,02	71,84	40,04 ± 12,47
LVmassEDoP in g	26	58,29	143,72	100,31 ± 21,58
EDVoloP in ml	26	98,53	200,22	140,50 ± 29,65
massPap in g	26	10,86	35,77	21,61 ± 6,53

Tabelle 4

EF = Ejections Fraction, SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, Diffmass = Differenz zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, ESVOL = endsystolisches linksventrikuläres Volumen, LVmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, EDVoloP = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels

dizygote Zwillinge

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
EF in %	24	52,1	76,8	64,10 ± 6,24
SV in ml	24	56,64	98,05	76,06 ± 9,76
LVmassED in g	24	94,77	178,31	124,77 ± 21,17
LVmassES in g	24	87,79	179,40	120,62 ± 22,12
Avmass in g	24	91,28	178,86	122,70 ± 21,45
Diffmass in g	24	0,11	17,62	5,62 ± 4,28
EDVol in ml	24	89,53	140,96	119,15 ± 14,71
ESVol in ml	24	23,26	67,04	43,09 ± 10,42
LVmassEDoP in g	24	77,88	140,16	102,37 ± 16,14
EDVoloP in ml	24	110,96	177,55	140,43 ± 17,42
massPap in g	24	8,20	41,14	22,41 ± 7,70

Tabelle 5

EF = Ejections Fraction, SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, Diffmass = Differenz zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, ESVOL = endsystolisches linksventrikuläres Volumen, LVmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, EDVoloP = enddiastolische linksventrikuläres Volumen ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels

Da Männer und Frauen andere „Normalwerte“ besitzen, erfolgt eine Aufschlüsselung der Meßwerte getrennt nach dem Geschlecht. Bei dem direkten Vergleich zwischen Männern und Frauen wurden die schon zuvor in der Literatur beschrieben signifikanten Unterschiede der einzelnen Parameter gefunden (Tabelle 6).

	Männer	Frauen
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
SV in ml	83,94 ± 12,63	75,83* ± 12,99
LVmassED in g	145,56 ± 21,68	114,63** ± 17,27
LVmassES in g	143,00 ± 22,25	110,70** ± 17,95
Avmass in g	144,28 ± 21,78	112,66** ± 17,42
EDVol in ml	135,96 ± 19,23	113,24** ± 18,66
ESVol in ml	52,02 ± 11,17	37,42* ± 8,83
LVmassEDoP in g	118,96 ± 17,23	94,43* ± 14,89
EDVoloP in ml	161,18 ± 22,48	132,41* ± 20,03
massPap in g	26,6 ± 8,10	20,20* ± 5,81
AnteilPap in %	18,12 ± 4,04	17,61* ± 4,43

Tabelle 6

* der Unterschied gegenüber den Männern ist auf dem 0,05 bzw. ** 0,01 Niveau signifikant

SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, ESVOL = endsystolisches linksventrikuläres Volumen, LVmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, EDVoloP = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels, AnteilPap = Prozentualer Anteil des Papillarmuskels an der gesamten linksventrikulären Masse

Da in den Tabellen 4 bis 6 die reinen Messwerte wiedergegeben sind, die keine individuellen Unterschiede in Größe und Gewicht berücksichtigen, welche aber für eine Vergleichbarkeit notwendig sind, werden in den Tabellen 7 und 8 die Indexwerte dargestellt. Aufgrund uneinheitlicher Normierung in der Literatur, sind die Messwerte zum Gewicht, zur Körperoberfläche (BSA) und zur Körperhöhe in Beziehung gesetzt.

Indexwerte der Männer

	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
LVmassED_bsa in g/m ²	60,34	94,65	77,49 ± 10,07
LvmassES_bsa in g/m ²	57,55	94,04	76,15 ± 10,58
LvmassEDoP_bsa in g/m ²	49,99	76,75	63,26 ± 7,14
massPap_bsa in g/m ²	8,44	20,55	14,23 ± 4,38
LVmassED_gr in g/m	0,61	1,03	0,83 ± 0,13
LVmassES_gr in g/m	0,63	1,04	0,82 ± 0,13
LVmassEDoP_gr in g/m	0,52	0,82	0,68 ± 0,09
massPap_gr in g/m	0,09	0,23	0,15 ± 0,05
LVmassED_gew in g/kg	1,53	2,46	2,02 ± 0,27
LVmassES_gew in g/kg	1,46	2,44	1,98 ± 0,28
LVmassEDoP_gew in g/kg	1,27	1,99	1,65 ± 0,19
massPap_gew in g/kg	0,21	0,55	0,37 ± 0,11

Tabelle 7

LVmassED_bsa = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zur Körperoberfläche, LVmassES_bsa = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zur Körperoberfläche, LvmassEDoP_bsa = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zur Körperoberfläche, massPap_bsa = Masse Papillarmuskel in Bezug zur Körperoberfläche, LVmassED_gew = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zum Körpergewicht, LVmassES_gew = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zum Körpergewicht, LvmassEDoP_gew = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zum Körpergewicht, massPap_gew = Masse Papillarmuskel in Bezug zum Körpergewicht, LVmassED_gr = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zur Körpergröße, LVmassES_gr = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zur Körpergröße, LvmassEDoP_gr = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zur Körpergröße, massPap_gr = Masse Papillarmuskel in Bezug zur Körpergröße

Indexwerte der Frauen

	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
LVmassED_bsa in g/m²	51,66	83,57	67,89 ± 9,09
LvmassES_bsa in g/m²	49,38	86,32	65,45 ± 8,78
LvmassEDoP_bsa in g/m²	39,50	70,39	55,90 ± 7,85
massPap_bsa in g/m²	4,62	17,46	11,99 ± 3,35
LVmassED_gr in g/m	0,50	0,91	0,69 ± 0,10
LVmassES_gr in g/m	0,46	0,91	0,67 ± 0,10
LVmassEDoP_gr in g/m	0,36	0,78	0,57 ± 0,09
massPap_gr in g/m	0,05	0,21	0,12 ± 0,04
LVmassED_gew in g/kg	1,40	2,30	1,86 ± 0,26
LVmassES_gew in g/kg	1,30	2,27	1,79 ± 0,24
LVmassEDoP_gew in g/kg	1,19	2,01	1,53 ± 0,23
massPap_gew in g/kg	0,13	0,49	0,33 ± 0,09

Tabelle 8

LVmassED_bsa = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zur Körperoberfläche, LVmassES_bsa = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zur Körperoberfläche, LvmassEDoP_bsa = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zur Körperoberfläche, massPap_bsa = Masse Papillarmuskel in Bezug zur Körperoberfläche, LVmassED_gew = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zum Körpergewicht, LVmassES_gew = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zum Körpergewicht, LvmassEDoP_gew = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zum Körpergewicht, massPap_gew = Masse Papillarmuskel in Bezug zum Körpergewicht, LVmassED_gr = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch in Bezug zur Körpergröße, LVmassES_gr = linksventrikulärer Masseindex endsystolisch in Bezug zur Körpergröße, LvmassEDoP_gr = linksventrikulärer Masseindex enddiastolisch ohne Papillarmuskel in Bezug zur Körpergröße, massPap_gr = Masse Papillarmuskel in Bezug zur Körpergröße

3.2 Messgenauigkeit

Um eine Vergleichbarkeit und Reliabilität der Meßergebnisse zu bewerten, wurden 10 Untersuchungen (18% der Gesamtanzahl) randomisiert und vom Studienleiter verblindet doppelt ausgewertet. Zusätzlich wurden 21 Untersuchungen (38% der Gesamtanzahl) zufällig ausgewählt und unabhängig von dieser Studie, von einem zweiten, in der kardiologischen Magnetresonanztomographie sehr erfahrenen, Facharzt ausgewertet. Die entsprechenden Ergebnisse zur Intra- und Interobservervariabilität sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Die hohe Korrelation im Intraobserververgleich bestätigt die sehr gute Reproduzierbarkeit, die im Kontext der paarweisen Vergleiche bei Zwillingen von besonderer Bedeutung ist.

Auch die hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern spricht für die Reliabilität dieser Auswertung und eine biasarme Bestimmung der Absolutwerte. So

können andere Studien mit gleicher Meßmethode in Relation zur aktuellen Analyse gesetzt werden. Ferner wird somit die schon bekannte Tatsache der hohen untersucherunabhängigen Reproduzierbarkeit der MRT belegt (S. Strohm et al., 2001, N.G. Bellenger et al., 2000).

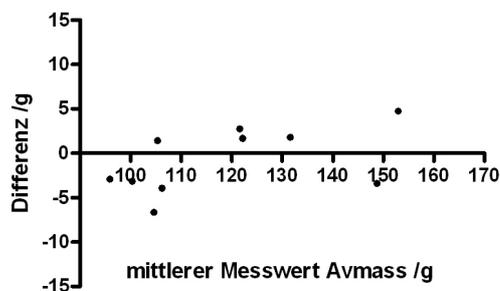
Korrelationen der Intra- und Interobserver Test-Retest Analyse

Parameter	Intraobserverkorrelation n = 10	Interobserverkorrelation n = 21
SV	0,991*	0,856*
LVmassED	0,983*	0,909*
LVmassES	0,988*	0,954*
Avmass	0,988*	0,942*
EDVol	0,996*	0,952*
ESVol	0,981*	0,861*

* Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant

Tabelle 9

SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, ESVOL = endsystolisches linksventrikuläres Volumen



In dem linksseitig abgebildeten Bland Altman Plot (Abbildung 30) sind die Abweichungen der linksventrikulären Durchschnittsmassen innerhalb des Intraobserververgleiches dargestellt. Wie daraus ersichtlich sind die Schwankungen nur minimal und beeinflussen die statistischen Auswertungen nur unwesentlich.

Abbildung 30

Aus den in Tabelle 4 bis 8 genannten Daten wurden die für die weiteren Statistiken benötigten Korrelationen berechnet (siehe Tabelle 10). Wie zu erwarten, sind die Korrelationen der eineiigen Zwillinge für alle Parameter deutlich höher als die der zweieiigen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen zu erhalten, wurden die entsprechenden Korrelationen für beide Gruppen – wie in allen weiteren Berechnungen verwendet – geschlechts- und alterskorrigiert. Die Masse (Durchschnitt zwischen der enddiastolischen und der endsystolischen Masse) des linken

Ventrikels korreliert mit 0,84 bei MZ, während DZ nur eine alters- und geschlechtskorrigierte Korrelation von 0,49 aufweisen. Die Masse des Papillarmuskels korreliert in dieser Studie bei MZ mit 0,82 während sich bei DZ lediglich eine Korrelation von 0,52 berechnen lässt. Auffallend ist eine deutlich schlechtere Korrelation der endsystolischen Volumina, sowohl bei den MZ (0,275) als auch bei den DZ (0,129), wohingegen im Bereich der enddiastolischen Volumina für MZ eine Korrelation von 0,76 und DZ von 0,312 errechnet werden konnte.

Korrelationsvergleich der einzelnen linksventrikulären Parameter zwischen MZ und DZ

	MZ Korrelation	DZ Korrelation	MZ s/a Korrelation	DZ s/a Korrelation
SV in ml	0,832***	-0,122	0,770***	0,364
LVmassED in g	0,916***	-0,295	0,819***	0,445
LvmassES in g	0,900***	-0,463	0,825***	0,517*
Avmass in g	0,920***	-0,391	0,842***	0,488*
EDVol in ml	0,863***	-0,602**	0,760***	0,312
ESVol in ml	0,608**	-0,335	0,275	0,129
LVmassEDoP in g	0,836***	-0,441	0,69***	0,345
EDVoloP in ml	0,908***	-0,752***	0,826***	0,227
massPap	0,831***	0,372	0,820***	0,515*

* Korrelation ist auf dem Niveau 0,1, ** 0,05, ***0,01 signifikant

Tabelle 10

MZ = monozygote Zwillinge, DZ = dizygote Zwillinge, MZs/a = MZ geschlechts- und altersbereinigt, DZs/a = DZ geschlechts- und altersbereinigt, SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, ESVOL = endsystolisches linksventrikuläres Volumen, LVmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, EDVoloP = enddiastolisches linksventrikuläres Volumen ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels

3.3 Erblichkeiten

Nach der im Methodikteil beschriebenen Methode wurden aus den o.g. Parametern Erblichkeit und Umwelteinfluss der einzelnen Merkmale errechnet. So lassen sich Erblichkeiten weit über 0,5 für alle Merkmale außer dem endsystolischen Volumen errechnen. Den höchsten Anteil an Erblichkeit weist die linksventrikuläre Masse (0,84 für die Durchschnittsmasse) auf. Auch die Masse der Papillarmuskeln wird durch einen Anteil von 0,82 durch erbliche Faktoren beeinflusst, wohingegen die linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel nur eine Erblichkeit von 0,69 aufweist.

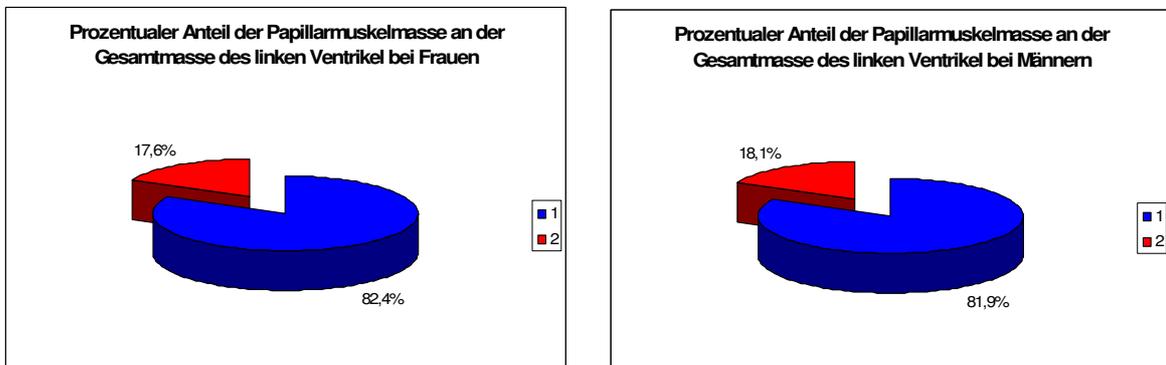
	Erblichkeiten	Umwelteinflüsse
SV in ml	0,77	0,23
LVmassED in g	0,82	0,18
LvmassES in g	0,83	0,17
Avmass in g	0,84	0,16
EDVol in ml	0,76	0,24
ESVol in ml	0,27	0,73
LvmassEDoP in g	0,69	0,31
EDVoloP in ml	0,82	0,18
massPap	0,82	0,18

Tabelle 11

MZ = monozygote Zwillinge, DZ = dizygote Zwillinge, MZs/a = MZ geschlechts- und altersbereinigt, DZs/a = DZ geschlechts- und altersbereinigt, SV = Schlagvolumen, LVmassED = enddiastolische linksventrikuläre Masse, LVmassES = endsystolische linksventrikuläre Masse, Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, EDVOL = enddiastolische linksventrikuläre Volumen, ESVOL = endsystolische linksventrikuläre Volumen, LVmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, EDVoloP = enddiastolische linksventrikuläre Volumen ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels

Bei der Untersuchung der Papillarmuskelmassen fanden wir einen signifikanten Geschlechtsunterschied ($p < 0,003$) der Absolutmassen, so sind die Massen bei Männern im Durchschnitt 6,4g schwerer als bei Frauen. Wenn man sich allerdings den relativen Anteil der Papillarmuskelmasse an der gesamten linksventrikulären Masse ansieht, so ist dieser geschlechtsunabhängig (Männer $18,1\% \pm 4,0\%$ und Frauen $17,6\% \pm 4,4\%$ - siehe Abbildung 31 und 32).

Prozentualer Anteil der Papillarmuskelmasse am gesamten linken Ventrikel bei Frauen und Männern



Abbildungen 31 u. 32

3.4 Multivariate Analyse

Im vorderen Abschnitt des Ergebnisteils wurden die Erblichkeiten der ventrikulären Masse und der Papillarmuskelmasse einzeln beschrieben. Durch eine multivariate Analyse konnten auch gemeinsame und spezifische Einflüsse differenziert berechnet werden. Grundlage der Analyse ist die Korrelationsmatrix der verschiedenen Phänotypen innerhalb

und zwischen den Individuen der Zwillingspaare. Diese Korrelationen sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt.

MZ - Korrelation von Ventrikelmasse und Papillarmuskelmasse innerhalb der Individuen und Zwillingspaare

	LvmassEDoP_{ZW1}	massPap_{ZW1}	LvmassEDoP_{ZW2}	massPap_{ZW2}
LvmassEDoP_{ZW1}	1			
massPap_{ZW1}	0,251	1		
LvmassEDoP_{ZW2}	0,69	0,17	1	
massPap_{ZW2}	0,468	0,82	0,207	1

Tabelle 12

LvmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels, zw1=Zwilling 1, zw2=Zwilling 2

DZ - Korrelation von Ventrikelmasse und Papillarmuskelmasse innerhalb der Individuen und Zwillingspaare

	LvmassEDoP_{ZW1}	massPap_{ZW1}	LvmassEDoP_{ZW2}	massPap_{ZW2}
LvmassEDoP_{ZW1}	1			
massPap_{ZW1}	0,165	1		
LvmassEDoP_{ZW2}	0,345	0,088	1	
massPap_{ZW2}	0,292	0,515	0,53	1

Tabelle 13

LvmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels, zw1=Zwilling 1, zw2=Zwilling 2

Die für die linksventrikuläre Masse verantwortlichen Gene erklären auch circa 50 Prozent (0,49) der Erblichkeit der Papillarmuskelmasse. Im Umkehrschluß bedeutet dies aber auch, daß etwa die Hälfte der genetischen Varianz der Papillarmuskelmasse auf weiteren gewebespezifisch wirksamen Genen unabhängig von der linksventrikulären Masse beruht. Es existieren also sowohl gemeinsame als auch getrennte Gene für Papillarmuskeln und linken Ventrikel. Die in der Tabelle 14 dargestellte genetische Korrelation eines Merkmales mit sich selbst entspricht der standardisierten univariaten Erblichkeit, die genetische Korrelation zwischen den Phänotypen beschreibt quantitativ den relativen Anteil gemeinsamer genetischer Varianz. So existieren wie zuvor beschrieben genetische Einflüsse auf die linksventrikuläre Masse ohne Papillarmuskel (0,7) und auf die Papillarmuskelmasse (0,82).

Genetische Korrelation zwischen LVM und MPap (Erblichkeit in der Diagonale)

	LVM	MPap
LVM	0,703	
MPap	0,49	0,828

Tabelle 14

LVM: linksventrikuläre Masse, MPap: Masse Papillarmuskel

Neben potentiellen gemeinsamen genetischen Einflüssen wurden auch Umwelteinflüsse auf gemeinsame und spezifische Beeinflussung von Ventrikelmasse und Papillarmuskel untersucht. Auch hier gibt es neben gewebespezifischen Komponenten einen Anteil gemeinsamer Faktoren, allerdings mit einer negativen Korrelation. Einflüsse, die zu einer Zunahme der ventrikulären Muskelmasse führen, verursachen eher eine (relativ zum Gesamtgewicht) Abnahme der Papillarmuskelmasse. Gleiche Einflüsse können dementsprechend unterschiedliche Reaktionen bzw. Anpassung zur Folge haben.

Umweltkorrelation zwischen MVent und MPap (Umwelteinfluss in der Diagonale)

	LVM	MPap
LVM	0,297	
MPap	-0,346	0,172

Tabelle 15

LVM: linksventrikuläre Masse, MPap: Masse Papillarmuskel

Die bei der Aufnahmeuntersuchung bestimmten klinischen Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Serumlipide und dry lean mass ergeben die in den Tabellen 16 und 17 angegebenen Zusammenhänge mit den linksventrikulären Massen (mit und ohne die Papillarmuskelmasse). So konnten signifikant positive Korrelationen für die linksventrikuläre Gesamtmasse mit dem systolischen Blutdruck und dem Gesamtcholesterin, für die linksventrikuläre Masse ohne Papillarmuskel ebenfalls mit dem systolischen Blutdruck, jedoch für keinen weiteren Parameter ermittelt werden. Ebenfalls signifikant positive Korrelationen ließen sich zwischen der Papillarmuskelmasse und dem Gesamtcholesterin nachweisen. Eine signifikant negative Korrelation besteht zwischen der Papillarmuskelmasse und der Herzfrequenz sowie dem Serum Triglycerid und HDL Gehalt. Für einen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Papillarmuskelmasse läßt sich kein signifikanter Anhalt finden.

Korrelationen der linksventrikulären Masse mit / ohne Papillarmuskeln, sowie der Papillarmuskeln mit weiteren Parametern

	SBP	DBP	HR	triglyc	geschol	hdl	ldl
Avmass	0,437*	0,265	-0,316*	-0,268	0,367*	-0,248	-0,090
LvmassEDoP	0,413*	0,238	-,227	-0,203	0,242	-0,174	-0,112
massPap	0,224	0,215	-0,360*	-0,412*	0,561*	-0,430*	-0,124

* Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant Tabelle 16
 Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, LvmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels, SBP = systolischer Blutdruck, DBP diastolischer Blutdruck, HR = Herzfrequenz, triglyc = Tryglyceride, geschol = Gesamtcholesterin, hdl = high density lipoproteins, ldl = low density lipoproteins

Hochsignifikante Korrelationen bestehen zwischen der Körpergröße und der linksventrikulären Gesamtmasse sowie der linksventrikulären Masse ohne Papillarmuskel, für welchen sich solitär betrachtet kein signifikanter Einfluß nachweisen ließ. Für das Körpergewicht lassen sich für alle Massen (linksventrikuläre Masse mit/ohne Papillarmuskel, alleinige Papillarmuskelmasse) signifikante Korrelationen nachweisen. Das gleiche gilt für die Körperoberfläche (sog. body surface area - BSA). Die Papillarmuskelmasse scheint unabhängig von der fettfreien Körpermasse ohne Wasser (dry lean mass) zu sein, wohingegen signifikante Zusammenhänge zur gesamtlinksventrikulären Masse und linksventrikulären Masse ohne Papillarmuskelanteil bestehen.

Korrelationen der linksventrikulären Masse mit / ohne Papillarmuskeln, sowie der Papillarmuskeln mit weiteren Parametern

	Größe in cm	Gewicht in kg	bf in kg_	dlean in kg	BSA
Avmass	0,572**	0,675**	-0,67	0,572**	0,848**
LvmassEDoP	0,495**	0,667**	-0,103	0,628**	0,834**
massPaP	0,34	0,348*	-0,006	0,104	0,567**

* Korrelation ist auf dem Niveau 0,05, **0,01 signifikant Tabelle 17
 Avmass = Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES, LvmassEDoP = enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel, massPap = Masse des Papillarmuskels, bf = Körperfettanteil, dlean = „dry lean mass“ (fettfreie Körpermasse ohne Wasser)

4 Diskussion

4.1 Erblichkeit der linksventrikulären Masse

Die unter der Fragestellung der genetischen Einflüsse auf die linksventrikuläre Masse und die Papillarmuskeln durchgeführte Studie hat neue Erkenntnisse erbracht und konnte darüber hinaus auch bekannte Zusammenhänge bestätigen. In dieser Studie wurden hohe Erblichkeiten für die linksventrikuläre Masse (Erblichkeit von 0,84), linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (0,76) und als neue Erkenntnis eine Erblichkeit von 0,82 für die Papillarmuskelmasse bestimmt. Für das endsystolische Volumen, das bekanntermaßen sehr stark von situativen Faktoren (Streß, Anstrengung, Herzfrequenz, Volumenstatus) beeinflusst wird, wurde hier erwartungsgemäß eine geringere Übereinstimmung zwischen den Zwillingen und damit auch eine deutlich kleinere Erblichkeit (0,27) gefunden.

Ältere Studien zur Erblichkeit der linksventrikulären Parameter berichten deutlich geringere Erblichkeitswerte. Die größte publizierte Studie an Zwillingen wurde im Oktober 2006 von P. Sharma et al. im Journal of Hypertension veröffentlicht. Bei einer Kohorte von 376 australischen Zwillingspaaren konnte er eine Erblichkeit der linksventrikulären Masse von 0,59 bestimmen. Die demographischen Daten der untersuchten Zwillinge unterscheiden sich wesentlich beim Alter, so lag der Altersdurchschnitt bei Sharma bei 53 und in dieser Studie bei 33 Jahren. Ein weiterer Unterschied betrifft die eingesetzte Messmethode. Die australische Untersuchung erfolgte mittels M Mode Echokardiographie, dabei wurde die Papillarmuskelmasse nicht mit berücksichtigt. Demgegenüber beruhen die Erblichkeitsberechnungen der linksventrikulären Masse in unserer Studie auf einer MRT Messung und beinhalten die Papillarmuskeln. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse von Sharma ist mit der aktuellen Erblichkeitsberechnung unter Ausschluß der Papillarmuskeln möglich, aber auch diese Erblichkeit von 0,69 liegt oberhalb jener Ergebnisse. Eine mögliche Ursache für die Abweichungen der Erblichkeit liegt in der Untersuchungsmethode der linksventrikulären Parameter. So ist die Streubreite der MRT bestimmten Werte geringer als bei der Echokardiographie, so daß die Parameter mit einer größeren Präzision bestimmt werden (M. Friedrich et al., 2000). Ebenfalls konnte N. Bellenger 1999 und in einer weiteren Arbeit 2000 nachweisen, dass für MRT gestützte im Vergleich zu echobasierten Studien deutlich geringere Probandenzahlen (Reduktion um 81% – 97%) notwendig sind. So reduzieren sich die benötigten Probandenzahlen für die signifikante Bestimmung eines Mittelwertunterschiedes der linksventrikulären Masse von

10g auf $n = 9$ und für die Veränderung des enddiastolischen Volumens auf $n = 12$. Da bei dieser Studie 50 Probanden untersucht wurden, kann also von einer ausreichend großen Probandenzahl ausgegangen werden.

Die Intraobserverkorrelation unserer Studie für die linksventrikuläre Masse betrug 0,988. Da die Messvarianz den relativen Anteil der Umweltvarianz erhöht, könnte die deutlich höhere Korrelation (MRT:0,77 vs. Echo:0,60) der monozygoten Zwillinge größtenteils in der größeren Reliabilität der MRT basierten Bestimmung begründet liegen. Werden Studien durch mehrere Personen ausgewertet, könnte auch die Interobserverkorrelation Einfluss auf die Intraclasskorrelation innerhalb der Zwillingspaare haben. Die Intraclasskorrelation der dizygoten Zwillinge lag bei der Studie von Sharma bei 0,25, in unserer Untersuchung bei 0,49 und damit wie bei den MZ deutlich höher. Eine weitere, an jugendlichen Zwillingen im Alter von 11 Jahren, durchgeführte Analyse ($n=341$ Zwillingspaare) zur Erblichkeit der linksventrikulären Masse (H.A. Verhaaren et al., 1991) stützt sich ebenfalls auf echobasierte Daten, so dass sich die diskutierten Einschränkungen der Vergleichbarkeit auch hier ergeben. Im Rahmen dieser Studie wurden Erblichkeiten in der Größenordnung von 0,63 für Jungen und 0,71 für Mädchen für die linksventrikuläre Masse errechnet. In dieser Studie ergab eine Auswertung der Reliabilität eine relativ hohe Test-Retest-Korrelation von 0,92, was letztlich auch einer der Gründe für die etwas höher berechneten Erblichkeiten im Vergleich zur Sharma Studie sein kann. Das größte Problem bei der Vergleichbarkeit dieser Studie ist das Alter der Probanden. Wie Verhaaren selbst in seinem Artikel diskutiert, sind die Einflüsse der Pubertät auf den linken Ventrikel noch nicht hinreichend erforscht. Interessant ist, daß er in seiner Studie einen Geschlechtsunterschied in der Erblichkeit feststellen konnte. Leider ist die Studienpopulation unserer aktuellen Analyse nicht groß genug, um eventuelle Geschlechtsunterschiede herauszuarbeiten.

Eine von T.D. Adams im Jahre 1985 veröffentlichte Arbeit zum Thema Erblichkeit der linksventrikulären Masse kam zu dem Ergebnis, dass kulturelle innerfamiliäre Einflüsse bedeutsamer als genetische Einflüsse seien. In dieser Studie wurden 31 monozygote Zwillingspaare, 10 dizygoten Zwillingspaare, 6 Geschwisterpaare gleichen Geschlechts und 30 nicht verwandte gleichgeschlechtliche Probanden (randomisiert zu 15 Paaren zusammengefaßt) im Collagealter miteinander verglichen. Um die linksventrikuläre Masse zu bestimmen, wurden eine Echokardiographie und ein EKG angefertigt. Nach der initialen Untersuchung absolvierten beide Partner ein 14 wöchiges intensives Trainingsprogramm, danach wurde die Varianz innerhalb der Gruppen erneut bestimmt

und mit der Ausgangsvarianz verglichen. Dies ist die einzige Studie mit Hinweisen auf innerfamiliäre nicht genetische Einflüsse. Aufgrund der geringen Fallzahl und mangelhaften Meßpräzision sind diese Ergebnisse meines Erachtens nicht plausibel.

Innerhalb der Strong Heart Study publizierten J. Bella et al. 2004 eine Untersuchung der Erblichkeit an 1373 Mitgliedern 13 verschiedener Indianerstämme in den Vereinigten Staaten von Amerika. Verglichen wurden die echokardiographisch vermessenen linksventrikulären Massen direkt verwandter Probanden. Da in dieser Studie eine sehr inhomogene Gruppe von Probanden untersucht wurde und kranke Individuen (Diabetiker, Hypertoniker) nicht ausgeschlossen wurden, mußten die Erblichkeitsberechnung für viele Faktoren einzeln bereinigt werden. Hinzu kommt, daß die Untersuchungen an verschiedenen Zentren mit verschiedenen Geräten und Untersuchern durchgeführt wurden. So konnte Bella nur Erblichkeiten zwischen 0,27 (bereinigt für Geschlecht, Alter und Untersuchungszentrum) und 0,17 (bereinigt für Alter, Geschlecht, Zentrum, Größe, Gewicht, systolischem Blutdruck, Herzfrequenz, Medikamenteneinnahme und Diabetes) berechnen. Der große Unterschied zu unseren in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnissen ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die hohe Messvariabilität und die vielfältigen zusätzlichen Einflussfaktoren der Familienstudie zurück zu führen. Darüber hinaus bestimmen Analysen unter Einschluss von Eltern-Kind-Korrelationen nur additive genetische Einflüsse, während Zwillingsanalysen auch Dominanzeffekte und epistatisch wirksame genetische Einflüsse einschließen.

Die im Rahmen der Framingham Heart Study und Framingham Offspring Study von W.S. Post et al. 1997 veröffentlichten Erblichkeiten belaufen sich auf 0,24 für Tante/Onkel – Neffe/Nichte, 0,32 Geschwister/Geschwister und 0,30 für Eltern/Kind Vergleiche. Auch diese Daten beruhen auf echokardiographischen Untersuchungen, die eine Intraclasskorrelation von 0,16 für Geschwister, 0,15 für Eltern/Kind, 0,06 Onkel/Tante-Nichte/Neffe und 0,05 für Ehepartner (Angaben für geschlechts-, alters-, größen, gewichts- und blutdruckkorrigierte Werte) ergab. Auch hier ist wieder der höhere Meßfehler als eine der Ursachen für die deutlichen Abweichungen zu sehen.

Zusammenfassend kann man an dieser Stelle den großen Einfluß der Meßmethode auf die Erblichkeitsberechnung feststellen. Im Vergleich der echokardiographisch zur magnetresonanztomographisch bestimmten linksventrikulären Erblichkeit ergibt sich eine systematische Unterschätzung, auch wenn sich die Grundaussage – die Ventrikelmasse ist zu relevanten Anteilen erblich – nicht ändert.

4.2 Genetische Einflüsse auf die Papillarmuskeln und den linken Ventrikel

Während der sehr komplex ablaufenden und bis heute noch nicht vollständig verstandenen Organogenese des menschlichen Herzens entwickelt sich die myokardiale Muskulatur zusammen mit den Papillarmuskeln, den Trabeculae carneae und den Chordae tendineae aus einem muskulären Schwammwerk, welches der Splanchnopleura entspringt (S. Moore et al., 1996, S.364 - 390). Diese rein deskriptive Beobachtung läßt jedoch noch keinerlei Schlüsse über mögliche genetische Einflüsse zur Differenzierung und pathophysiologischen Reaktionen der einzelnen Gewebe zu. Anhand der in dieser Studie ermittelten Daten lassen sich jedoch die Anteile der genetischen Einflüsse differenziert berechnen. Mittels der im Methodenteil näher erläuterten multivariaten Analyse konnte ein Einfluß der Gene der linksventrikulären Masse auch für die Masse der Papillarmuskeln bestimmt werden. So ist 50 Prozent des genetischen Einflusses auf die Papillarmuskelmasse durch die Gene mit Einfluß auf die linksventrikuläre Masse erklärbar. Dies macht aber auch deutlich, daß es unterschiedliche Gene für die Entwicklung der Strukturen des Herzens geben muss. So sind etwa die Hälfte der genetischen Einflüsse auf die Papillarmuskelmasse von denen der linksventrikulären Masse unabhängig. Dies ist eine mögliche Erklärung für solitäre Erkrankungen der Papillarmuskeln. So beschreiben A. Kobashi et al., 1998 im Japanese Circulation Journal 29 Fälle einer solitären Papillarmuskelhypertrophie (ohne echokardiographischen Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie). J. Ker veröffentlichte 2007 eine Fallstudie von einem 20 jährigen Mann mit auffälligem EKG, aber bis auf eine solitäre Hypertrophie des anterolateralen Papillarmuskels unauffälligem echokardiographischen Befund. Ob es sich hierbei um Frühformen der hypertrophen Kardiomyopathie oder einen eigenständigen Subtyp handelt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, da nur sehr wenige dieser Patienten im Rahmen von follow up Studien untersucht wurden. Aufgrund der unterschiedlichen als auch gemeinsamen genetischen Einflüsse auf die Massen von Ventrikel und Papillarmuskel sind beide Varianten denkbar. Die getrennten genetischen Einflüsse machen aber deutlich, das im Falle von auffälligen EKG Untersuchungen eine unauffällige 2D Echokardiographie eine genauere Untersuchung der Papillarmuskeln notwendig macht (MRT oder TEE), da aus genetischer Sicht eine solitäre Papillarmuskelhypertrophie auch ohne jegliche Beteiligung des linken Ventrikels möglich erscheint und diese im 2D nicht immer ausreichend darstellbar ist. Ein Grundproblem ist nach wie vor die Definition der Papillarmuskelhypertrophie. Da die in der vorliegenden

Studie untersuchten Probanden alle vermeintlich gesund waren, können die hier ermittelten Werte in Zukunft durchaus als mögliche vorläufige Referenzwerte herangezogen werden. Es sollten hier noch weitere Studien mit höheren Fallzahlen unter Einschluss von Patientenkollektiven durchgeführt werden, um die physiologische Streubreite besser abschätzen zu können.

Die Unterschiede der Erblichkeiten für die linksventrikuläre Masse einschließlich bzw. ohne Papillarmuskelmasse (0,84 vs. 0,69) lassen einen verringerten genetischen Einfluss auf den solitär betrachteten linken Ventrikel vermuten. Die undifferenzierte Betrachtung der LV Masse integriert die unterschiedlich starken genetischen Einflüsse auf die Masse von Ventrikel und Papillarmuskel. Deren starke Erblichkeit von 0,82 leistet dabei vermutlich einen bedeutsamen Beitrag. Darüber hinaus könnte eine unterschiedliche Messgenauigkeit bei der Massebestimmung mit/ohne Papillarmuskel eine Rolle spielen. Ungenaue Messungen, also die Erhöhung der Messvarianz, führen zu einem rechnerisch höheren Anteil der Umwelteinflüsse bzw. zu einem Unterschätzen der Erblichkeit. Bei der Bestimmung der linksventrikulären Masse ohne Papillarmuskel war ein zusätzlicher Arbeitsschritt notwendig (das manuelle Entfernen der Papillarmuskelkonturen), dies führt möglicherweise zu einer Erhöhung der Meßvarianz und damit zu einer Abnahme der Erblichkeit. Der potentielle Einfluss einer ungenauen Differenzierung zwischen Ventrikelmasse und Papillarmuskel könnte hypothetisch beide Erblichkeitsschätzungen mit einem negativen Bias versehen. Eine weitere Erklärung liefert ein eventuelles Unterschätzen der Papillarmuskelerblichkeit. Da es sich bei der Erblichkeit des linken Ventrikels inklusive Papillarmuskel um eine kombinierte Erblichkeit aus Ventrikel und Papillarmuskel handelt, kann durchaus die gemeinsame Erblichkeit größer sein als nur ein einzelner Teil. Die Erblichkeit der solitär betrachteten Papillarmuskeln ist in etwa gleich der Gesamtmassenerblichkeit (0,82 vs. 0,84), so dass Messvarianzen als Erklärung der verringerten Erblichkeit der Ventrikelmasse bei Ausschluss der Papillarmuskeln wenig wahrscheinlich sind. Wenn nun aber die tatsächliche Erblichkeit der Papillarmuskelmasse höher ist als hier nachgewiesen, würde dies zu einer Steigerung der Gesamtmassenerblichkeit im Vergleich zur Masse ohne Papillarmuskel aufgrund der Erblichkeitskombination führen.

4.3 Auswirkungen auf kommende Genfindungsstudien

Der Nachweis der Beteiligung einzelner Gene bzw. ganzer Allele an pathologischen Veränderungen wird zunehmend für die Diagnostik als auch die Therapie interessant. So können Risikogruppen frühzeitig identifiziert und eventuelle pharmakologische Therapien gezielt eingesetzt werden (Bsp.: ACE Hemmer sind β -Blocker bei der Glu27 Variante des beta(2) Adrenorezeptor bei der Therapie der Hypertonie bedingten Hypertrophie überlegen, G. Iaccarino et al. 2006).

Die im vorhergehenden Kapitel diskutierten unterschiedlichen genetischen Einflüsse auf die linksventrikuläre Herzmasse und die Papillarmuskelmasse sind für zukünftige Genfindungsstudien von Relevanz. Bei den bisher zur Linksherzhypertrophie durchgeführten Linkage- und Assoziationsstudien (u.a. G. Iaccarino et al. 2006, A. Beassler et al., 2006, I. Peter et al., 2005) wurden echobasierte Daten ausgewertet, bei denen die Papillarmuskelpartien keine relevante Rolle spielten, da sie im transthorakalen Echo schlecht bzw. gar nicht darstellbar sind. Da sich die kardiale MRT in der Untersuchung von herzmorphologischen Pathologien zunehmend durchsetzt, gewinnt auch die Differenzierung zwischen Ventrikel- und Papillarmuskeln an Bedeutung. Eine undifferenzierte Analyse der Gesamtmasse verringert die Präzision der Messung, wenn z.B. Gene für blutdruckassoziierte linksventrikuläre Hypertrophie gesucht werden. Darüber hinaus sind möglicherweise falsch positive Ergebnisse denkbar, bei denen der gefundene Zusammenhang in Wahrheit auf einer Assoziation genetischer Risikoallele mit Papillarmuskelhypertrophie beruht. Für die bereits bekannten hypertrophierelevanten Gene bleibt zu prüfen, ob sie neben der Ventrikelmasse auch die Papillarmuskeln beeinflussen.

4.4 Weitere Zusammenhänge

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen der linksventrikulären Masse und den individuellen Körperparametern konnten bereits bekannte Zusammenhänge bestätigt werden, so der Zusammenhang mit Größe, Gewicht und BSA – wobei die Korrelation zwischen BSA und der linksventrikulären Masse am größten ist (0,85). Interessant und neu ist der Zusammenhang zwischen der sog. dry lean mass (fettfreie Körpermasse ohne Wasser) und der linksventrikulären Gesamtmasse (0,57), wobei dieser Zusammenhang für die isolierte Papillarmuskelmasse nicht nachweisbar war. Eine mögliche Erklärung liegt in

den allgemeinen Körperproportionen. So scheinen Individuen mit größerem Muskelmasseanteil am Gesamtgewicht auch eine physiologisch größere linksventrikuläre Herzmasse zu besitzen. Einschränkend muss festgestellt werden, dass in unserer Studie nur gesunde Probanden untersucht wurden. Sollte sich dieser Verdacht in weiteren Studien mit Patientenkollektiven bestätigen lassen, so müßte bei der Risikobewertung der linksventrikulären Hypertrophie nicht nur das Gewicht des Patienten, sondern auch der Fett bzw. Muskelanteil berücksichtigt werden. So sollte beispielsweise bei adipösen Patienten eventuell früher von einer Hypertrophie gesprochen werden, da die Proportion von linksventrikulärer Herzmasse und der dry lean mass zu ungunsten der Herzmasse ausfällt. Der Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der linksventrikulären Masse ist wissenschaftlich belegt (Devereux et al. 1982, 1987, Peterson et al., 2007) und unter anderem zentraler Angriffspunkt der modernen Pharmakotherapie. So erhalten Hypertoniker blutdrucksenkende Medikamente (Bsp. β -Blocker oder ACE Hemmer) um einem Anstieg der linksventrikulären Masse und deren negativen Folgen vorzubeugen bzw. diesen Prozeß aufzuhalten oder sogar umzukehren. Die Beziehung zwischen Wanddicke und Blutdruck tritt nicht erst mit pathologisch erhöhten Blutdruckwerten auf, sondern ist bereits im Bereich normotoner Werte nachweisbar. Bedeutsam ist, dass sich ein Zusammenhang mit dem Blutdruck nicht für die Papillarmuskelmasse finden läßt. Die Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und der Papillarmuskelmasse betrug nur 0,22 und ist damit nicht signifikant. Neben einer hypothetischen tatsächlich geringeren Beeinflussung der Papillarmuskeln durch den Blutdruck liegt eine weitere mögliche Erklärung in der untersuchten Population. Die Zwillinge waren alle gesund und litten nicht an Hypertonie oder anderen hämodynamisch relevanten Krankheiten. So wäre ein signifikantes Ansteigen der Papillarmuskelmasse erst oberhalb eines gewissen Schwellenblutdruckes denkbar. Die Hauptaufgabe der Papillarmuskeln liegt in der Stabilisierung der Segelklappen. Um kurzfristige physiologische Blutdrucksteigerungen bei Belastung zu tolerieren, wäre eine hohe physiologische Reserve denkbar. Erst eine längerfristige Blutdrucksteigerung oberhalb jenes Schwellwertes könnte zu sichtbaren Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie führen. Um diese Hypothese zu untersuchen, wäre eine weitere Studie mit hypertonen Probanden und einem Vergleich dieser Daten mit der vorliegenden Studie sinnvoll.

Neben dem Blutdruck zeigt auch die Herzfrequenz einen differenzierten Zusammenhang mit Ventrikel und Papillarmuskelmasse. Es besteht eine signifikant negative Korrelation

zwischen Herzfrequenz und Papillarmuskelmasse (-0,36), für die linksventrikuläre Masse ohne Papillarmuskelanteil läßt sich keine signifikante Korrelation nachweisen. Gleiche physiologische Einflussfaktoren müssen nicht unbedingt zu gleichen Reaktionen der linksventrikulären Anteile führen. Gestützt wird dieses Ergebnis durch den Nachweis unterschiedlicher genetischer Einflüsse auf den Ventrikel und die Papillarmuskeln. Gene mit Einfluss auf die Blutdruckregulation werden sekundär eher den Ventrikel beeinflussen, während Herzfrequenz-relevante Gene indirekt auf die Papillarmuskelmasse wirken. Für Umwelteinflüsse gilt ebenfalls eine Differenzierung, aus der negativen Umweltkorrelation ergibt sich, dass Umweltfaktoren mit hypertropher Wirkung auf den Ventrikel eher mit relativ zur Gesamtmasse verringerter Papillarmuskelmasse assoziiert sind.

Es ist ebenfalls bekannt, daß die linksventrikulären Parameter auch durch Serumlipide beeinflusst werden (L. Legedz et al., 2006), jedoch gibt es keine Untersuchung der Auswirkungen der Serumlipide auf linksventrikuläre Massen mit und ohne Papillarmuskelanteil. Zu diesem Zweck wurden bei allen Probanden die Serumlipide bestimmt und mit den ermittelten Massen in Beziehung gesetzt.

Der bekannte Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterin und der gesamten linksventrikulären Masse findet sich auch in unserer Studie mit einer signifikant positiven Korrelation (0,37). Interessant ist die Aufspaltung der Zusammenhangsanalyse in linksventrikuläre Masse ohne Papillarmuskel (hier findet sich keine signifikante Korrelation) und Papillarmuskelmasse (mit einer signifikanten Korrelation von 0,56). Hier stellt sich die Frage, ob die Auswirkungen auf den Papillarmuskel so stark sind, daß sie auch für die Korrelation der gesamten linksventrikulären Masse mit verantwortlich sind. Da es bei den Serumlipiden hohe Schwankungsbreiten gibt und in dieser Studie nur 50 vermeintlich gesunde Probanden untersucht wurden, sind die hier gefunden Zusammenhänge eher als hypothesengenerierend zu werten. Um diese möglichen Effekte genauer zu untersuchen, sind weitere Studien mit deutlich höheren Probandenzahlen notwendig. Dies wird um so deutlicher, wenn man den Zusammenhang zwischen Triglyceriden und der linksventrikulären Masse betrachtet. Legedz konnte einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Hinterwanddicke und dem Triglyceridspiegel aufzeigen ($r=0,2$), in unserer Studie lassen sich keine signifikanten Korrelationen für die linksventrikuläre Gesamtmasse finden. Für die Papillarmuskelmasse konnte dagegen eine negative Korrelation nachgewiesen werden.

4.5 Limitationen

Da in unserer Studie nur 50 Probanden untersucht werden konnten, sollten die hier gefundenen Ergebnisse in größeren Studien verifiziert werden. Auch die Zusammensetzung unserer Studienpopulation aus vermeintlich gesunden Frauen und Männern erlaubt keine valide Verallgemeinerung für Patienten. Jedoch konnte in vorangegangenen Studien (A. Busjahn et al. 1999, 2003) gezeigt werden, dass genetische Variationen in der Allgemeinbevölkerung mit den Genen für monogen und komplexe Erkrankungen übereinstimmen. Eine weitere mögliche Einschränkung besteht in der Annahme das MZ und DZ in gleichem Umfang Umwelteinflüsse teilen. Wenn diese Voraussetzung nicht gilt, wäre eine Überschätzung der Erblichkeit denkbar. Auch ist es in der vorliegenden Arbeit nicht möglich zwischen direkten und indirekten genetischen Einflüssen zu differenzieren. So können beispielsweise Gene, die den Blutdruck beeinflussen, sekundäre Auswirkungen auf die linksventrikuläre Masse haben.

Zur Zeit existieren noch keine Standards in der magnetresonanztomographischen Vermessung der Papillarmuskeln, so daß hier Diskussionsbedarf für die Festlegung von Richtlinien besteht.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit soll anhand von gesunden Zwillingen die genetischen Einflüsse auf die linksventrikuläre Masse unter besonderer Berücksichtigung der zum linken Ventrikel zählenden Papillarmuskeln ermitteln. Zu diesem Zweck wurden bei 50 vermeintlich gesunden Probanden (13 monozygote Zwillingspaare und 12 dizygoten Zwillingspaare) die linksventrikulären Strukturen mittels Kardiomagnetresonanztomographie vermessen und miteinander verglichen.

In der vorliegenden Zwillingsstudie konnten die bereits untersuchten Erblichkeiten der linksventrikulären Masse grundsätzlich bestätigt werden, der genetische Einfluß muss jedoch gegenüber den bisher ermittelten Werten nach oben korrigiert werden. Es wurde zum ersten Mal die linksventrikuläre Masse getrennt vom Papillarmuskel auf Erblichkeit untersucht. Es ergab sich hierbei ein signifikanter genetischer Einfluß von 0,7 und für die solitär betrachteten Papillarmuskelmassen von 0,8. Eine multivariate Analyse ergab, dass der genetische Einfluss auf die jeweiligen Massen zu circa 50% übereinstimmt. Darüber hinaus sind zusätzlich jeweils spezifische Gene für die Morphologie und Einbindung in physiologische Regelkreise der betrachteten kardialen Strukturen vorhanden. Auch für die funktionellen Parameter wie Schlagvolumen und enddiastolisches Volumen ließen sich Erblichkeitsanteile von über 0,7 berechnen. Wie zu erwarten, übersteigen die Korrelationen innerhalb der Zwillingspaare dieser MRT basierten Studie die Werte vorangegangener echobasierter Studien, was die höheren genetischen Einflüsse erklären kann. Zumindest zeigt es deutlich den Einfluß der Meßmethode auf die statistischen Berechnungen. Die Daten dieser Studie geben weiterhin Hinweise darauf, dass auch Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenz, dem Blutdruck und den Serumlipiden bezüglich der linksventrikulären Masse (mit und ohne Papillarmuskel) bzw. dem solitär betrachteten Papillarmuskelmassen gibt.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Avmass	Durchschnittsmasse zwischen LVmassED und LVmassES
bf	Körperfettanteil
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
DBP	diastolischer Blutdruck
Diffmass	Differenz zwischen LVmassED und LVmassES
DNA	siehe DNS
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DZ	dizygot – zweieiig
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVOL	enddiastolisches linksventrikuläres Volumen
EDVLoP	enddiastolisches linksventrikuläres Volumen ohne den Papillarmuskel
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
ESV	endsystolisches Volumen
ESVOL	endsystolisches linksventrikuläres Volumen
etc.	et cetera
F13A1	Bezeichnung eines standardisierten Genortes
FES/FPS	Bezeichnung eines standardisierten Genortes
ff	folgende
FGA	Bezeichnung eines standardisierten Genortes
FOV	field of view
geb.	geboren
geschol	Gesamtcholesterin
h	Stunde
hdl	high density lipoproteins
HR	Herzfrequenz
ICD 10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Version
kg	Kilogramm

ldl	low density lipoproteins
LVmassED	enddiastolische linksventrikuläre Masse
LVmassEDoP	enddiastolische linksventrikuläre Masse ohne den Papillarmuskel
LVmassES	endsystolische linksventrikuläre Masse
m	Meter
massPap	Masse des Papillarmuskels
min.	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MZ	monozygot – eineiig
o.ä.	oder ähnliches
o.g.	oben genannt
Sec.	Sekunde
S.	Seite
SBP	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
SSFP	Steady-State-Free Precession
SV	Schlagvolumen
T	Tesla
TEE	transösophageales Echo
THO 1	Bezeichnung eines standardisierten Genortes
TPOX	Bezeichnung eines standardisierten Genortes
triglyc	Triglyceride
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

7 Literatur

- 1 Abdel-Aty,H., Friedrich,M.G., & Schulz-Menger,J. Myocardial infarction after coronary revascularization: role of cardiovascular magnetic resonance oedema imaging 24. *Eur. Heart J.*, 2172 (2004).
- 2 Abdel-Aty,H., Zagrosek,A., Schulz-Menger,J., Taylor,A.J., Messroghli,D., Kumar,A., Gross,M., Dietz,R., & Friedrich,M.G. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* **109**, 2411-2416 (2004).
- 3 Abdel-Aty,H., Boye,P., Zagrosek,A., Wassmuth,R., Kumar,A., Messroghli,D., Bock,P., Dietz,R., Friedrich,M.G., & Schulz-Menger,J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 1815-1822 (2005).
- 4 Abdel-Aty,H., Boye,P., Bock,P., Kumar,A., & Friedrich,M.G. Stenotic mitral valve prosthesis with left atrial thrombus. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **7**, 421-423 (2005).
- 5 Abdel-Aty,H., Simonetti,O., & Friedrich,M.G. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Magn Reson. Imaging* **26**, 452-459 (2007).
- 6 Adams,T.D., Yanowitz,F.G., Fisher,A.G., Ridges,J.D., Nelson,A.G., Hagan,A.D., Williams,R.R., & Hunt,S.C. Heritability of cardiac size: an echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. *Circulation* **71**, 39-44 (1985).
- 7 Alfakih,K., Plein,S., Thiele,H., Jones,T., Ridgway,J.P., & Sivananthan,M.U. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J. Magn Reson. Imaging* **17**, 323-329 (2003).
- 8 An,P., Rice,T., Rankinen,T., Leon,A.S., Skinner,J.S., Wilmore,J.H., Bouchard,C., & Rao,D.C. Genome-wide scan to identify quantitative trait loci for baseline resting heart rate and its response to endurance exercise training: the HERITAGE Family Study. *Int. J. Sports Med.* **27**, 31-36 (2006).
- 9 Arnett,D.K., Hong,Y., Bella,J.N., Oberman,A., Kitzman,D.W., Hopkins,P.N., Rao,D.C., & Devereux,R.B. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry

- in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am. J. Hypertens.* **14**, 1226-1230 (2001).
- 10 Atwood,L.D., Wolf,P.A., Heard-Costa,N.L., Massaro,J.M., Beiser,A., D'Agostino,R.B., & DeCarli,C. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* **35**, 1609-1613 (2004).
 - 11 Baessler,A., Kwitek,A.E., Fischer,M., Koehler,M., Reinhard,W., Erdmann,J., Riegger,G., Doering,A., Schunkert,H., & Hengstenberg,C. Association of the Ghrelin receptor gene region with left ventricular hypertrophy in the general population: results of the MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Hypertension* **47**, 920-927 (2006).
 - 12 Becker,A., Busjahn,A., Faulhaber,H.D., Bahring,S., Robertson,J., Schuster,H., & Luft,F.C. Twin zygoty. Automated determination with microsatellites. *J. Reprod. Med.* **42**, 260-266 (1997).
 - 13 Bella,J.N., MacCluer,J.W., Roman,M.J., Almasy,L., North,K.E., Best,L.G., Lee,E.T., Fabsitz,R.R., Howard,B.V., & Devereux,R.B. Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hypertens.* **22**, 281-286 (2004).
 - 14 Bellenger,N., Pennell,D. Magnetic resonance imaging in cardiology. *J. R. Coll. Physicians Lond* **33**, 12-18 (1999).
 - 15 Bellenger,N., Davies,L.C., Francis,J.M., Coats,A.J., & Pennell,D.J. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **2**, 271-278 (2000).
 - 16 Bellenger,N., Marcus,N.J., Davies,C., Yacoub,M., Banner,N.R., & Pennell,D.J. Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography. *J. Heart Lung Transplant.* **19**, 444-452 (2000).
 - 17 Bikkina,M., Levy,D., Evans,J.C., Larson,M.G., Benjamin,E.J., Wolf,P.A., & Castelli,W.P. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* **272**, 33-36 (1994).
 - 18 Bohrer,T., Klein,H.G., & Elert,O. Left ventricular non-compaction associated with a genetic variant of the CYP2C9 gene. *Heart Lung Circ.* **15**, 269-271 (2006).

- 19 Boomsma,D., Busjahn,A., & Peltonen,L. Classical twin studies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* **3** , 872-882 (2002).
- 20 Brinkmann,J.F., Abumrad,N.A., Ibrahimi,A., van,d., V, & Glatz,J.F. New insights into long-chain fatty acid uptake by heart muscle: a crucial role for fatty acid translocase/CD36. *Biochem. J.* **367**, 561-570 (2002).
- 21 Brinsuk,M., Tank,J., Luft,F.C., Busjahn,A., & Jordan,J. Heritability of venous function in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**, 207-211 (2004).
- 22 Busjahn,A., Knoblauch,H., Knoblauch,M., Bohlender,J., Menz,M., Faulhaber,H.D., Becker,A., Schuster,H., & Luft,F.C. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions. A twin study. *Hypertension* **29**, 165-170 (1997).
- 23 Busjahn,A., Voss,A., Knoblauch,H., Knoblauch,M., Jeschke,E., Wessel,N., Bohlender,J., McCarron,J., Faulhaber,H.D., Schuster,H., Dietz,R., & Luft,F.C. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am. J. Cardiol.* **81**, 755-760 (1998).
- 24 Busjahn,A., Knoblauch,H., Faulhaber,H.D., Boeckel,T., Rosenthal,M., Uhlmann,R., Hoehe,M., Schuster,H., & Luft,F.C. QT interval is linked to 2 long-QT syndrome loci in normal subjects. *Circulation* **99**, 3161-3164 (1999).
- 25 Busjahn,A., Li,G.H., Faulhaber,H.D., Rosenthal,M., Becker,A., Jeschke,E., Schuster,H., Timmermann,B., Hoehe,M.R., & Luft,F.C. beta-2 adrenergic receptor gene variations, blood pressure, and heart size in normal twins. *Hypertension* **35**, 555-560 (2000).
- 26 Busjahn,A. & Luft,F.C. Twin studies in the analysis of minor physiological differences between individuals. *Cell Physiol Biochem.* **13**, 51-58 (2003).
- 27 Busjahn,A. HealthTwiSt: the Berlin Twin Registry. *Twin. Res. Hum. Genet.* **9**, 778-782 (2006).
- 28 David,T.E., Uden,D.E., & Strauss,H.D. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. *Circulation* **68**, II76-II82 (1983).
- 29 Devereux,R.B., Pickering,T.G., & Laragh,J.H. Left-ventricular mass in hypertension. *Lancet* **1**, 1021-1022 (1982).

- 30 Devereux,R.B., Pickering,T.G., Alderman,M.H., Chien,S., Borer,J.S., & Laragh,J.H. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. *Hypertension* **9**, II53-II60 (1987).
- 31 Dulce,M.C., Mostbeck,G.H., Friese,K.K., Caputo,G.R., & Higgins,C.B. Quantification of the left ventricular volumes and function with cine MR imaging: comparison of geometric models with three-dimensional data
9. Radiology **188**, 371-376 (1993).
- 32 Emmett,L., Magee,M., Freedman,S.B., Van der,W.H., Bush,V., Trieu,J., Van,G.W., Allman,K.C., & Kritharides,L. The role of left ventricular hypertrophy and diabetes in the presence of transient ischemic dilation of the left ventricle on myocardial perfusion SPECT images. *J. Nucl. Med.* **46**, 1596-1601 (2005).
- 33 Francois,C.J., Fieno,D.S., Shors,S.M., & Finn,J.P. Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. *Radiology* **230**, 389-395 (2004).
- 34 Franz,I.W. Echocardiography in the assessment of hypertension. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **127**, 2389-2391 (2002).
- 35 Friedrich,M.G., Schulz-Menger,J., Strohm,O., Dick,A.J., & Dietz,R. The diagnostic impact of 2D- versus 3D- left ventricular volumetry by MRI in patients with suspected heart failure. *MAGMA* **11**, 16-19 (2000).
- 36 Gardin,J.M., Henry,W.L., Savage,D.D., Ware,J.H., Burn,C., & Borer,J.S. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J. Clin. Ultrasound* **7**, 439-447 (1979).
- 37 Gardin,J.M., Savage,D.D., Ware,J.H., & Henry,W.L. Effect of age, sex, and body surface area on echocardiographic left ventricular wall mass in normal subjects. *Hypertension* **9**, II36-II39 (1987).
- 38 Gardner,T. & Spray,T.L. Operative Cardiac Surgery. 5. Auflage. London: Arnold 2004.
- 39 Gollasch,M., Tank,J., Luft,F.C., Jordan,J., Maass,P., Krasko,C., Sharma,A.M., Busjahn,A., & Bähring,S. The BK channel beta1 subunit gene is associated with human baroreflex and blood pressure regulation. *J. Hypertens.* **20**, 927-933 (2002).

- 40 Gosse,P. & Dallochio,M. Left ventricular hypertrophy: epidemiological prognosis and associated critical factors. *Eur. Heart J.* **14** Suppl D, 16-21 (1993).
- 41 Gronroos,P., Raitakari,O.T., Kahonen,M., Hutri-Kahonen,N., Marniemi,J., Viikari,J., & Lehtimaki,T. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin. Chem. Lab Med.* **45**, 592-598 (2007).
- 42 Hansen,D.E., Cahill,P.D., Derby,G.C., & Miller,D.C. Relative contributions of the anterior and posterior mitral chordae tendineae to canine global left ventricular systolic function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **93**, 45-55 (1987).
- 43 Harshfield,G.A., Grim,C.E., Hwang,C., Savage,D.D., & Anderson,S.J. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am. J. Hypertens.* **3**, 538-543 (1990).
- 44 Hombach,V., Grebe,O., & Botnar,R. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Stuttgart: Schattauer, 2005.
- 45 Hudsmith,L.E., Petersen,S.E., Francis,J.M., Robson,M.D., & Neubauer,S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **7**, 775-782 (2005).
- 46 Iaccarino,G., Izzo,R., Trimarco,V., Cipolletta,E., Lanni,F., Sorriento,D., Iovino,G.L., Rozza,F., De,L.N., Priante,O., Di,R.G., & Trimarco,B. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* **80**, 633-645 (2006).
- 47 Jordan,J., Brabant,G., Brinsuk,M., Tank,J., Horn,R., Luft,F.C., & Busjahn,A. Heritability of free and receptor-bound leptin in normal twins. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* **288**, R1411-R1416 (2005).
- 48 Kannel,W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J. Hypertens. Suppl* **9**, S3-S8 (1991).
- 49 Kauffmann,G., Moser,E., & Sauer,R. Radiologie. 2. erw. Auflage. München: Urban & Fischer, 2001.
- 50 Ker,J. Solitary papillary muscle hypertrophy: a new echo-electrocardiographic syndrome? A case report. *Angiology* **58**, 502-503 (2007).

- 51 Kobashi,A., Suwa,M., Ito,T., Otake,Y., Hirota,Y., & Kawamura,K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn. Circ. J.* **62**, 811-816 (1998).
- 52 Krayenbuehl,H.P., Brunner,H.H., Riedhammer,H.H., Mehmehl,H.C., & Senning,A. The influence of hypertrophy on myocardial function. *Eur. J. Cardiol.* **4** Suppl, 123-130 (1976).
- 53 Legedz,L., Bricca,G., Lantelme,P., Rial,M.O., Champomier,P., Vincent,M., & Milon,H. Insulin resistance and plasma triglyceride level are differently related to cardiac hypertrophy and arterial stiffening in hypertensive subjects. *Vasc. Health Risk Manag.* **2**, 485-490 (2006).
- 54 Levy,D., Garrison,R.J., Savage,D.D., Kannel,W.B., & Castelli,W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* **322**, 1561-1566 (1990).
- 55 Lorenz,C.H., Walker,E.S., Morgan,V.L., Klein,S.S., & Graham,T.P., Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **1**, 7-21 (1999).
- 56 Majahalme,S., Turjanmaa,V., Weder,A., Lu,H., Tuomisto,M., Virjo,A., & Uusitalo,A. Blood pressure levels and variability, smoking, and left ventricular structure in normotension and in borderline and mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* **9**, 1110-1118 (1996).
- 57 Maron,B.J., Haas,T.S., & Lesser,J.R. Images in cardiovascular medicine. Diagnostic utility of cardiac magnetic resonance imaging in monozygotic twins with hypertrophic cardiomyopathy and identical pattern of left ventricular hypertrophy. *Circulation* **115**, e627-e628 (2007).
- 58 Mettimano,M., Lanni,A., Migneco,A., Specchia,M.L., Romano-Spica,V., & Savi,L. Angiotensin-related genes involved in essential hypertension: allelic distribution in an Italian population sample. *Ital. Heart J.* **2**, 589-593 (2001).
- 59 Mettimano,M., Romano-Spica,V., Ianni,A., Specchia,M., Migneco,A., & Savi,L. AGT and AT1R gene polymorphism in hypertensive heart disease. *Int. J. Clin. Pract.* **56**, 574-577 (2002).

- 60 Mettimano,M., Specchia,M.L., Ianni,A., Arzani,D., Ricciardi,G., Savi,L., & Romano-Spica,V. CCR5 and CCR2 gene polymorphisms in hypertensive patients. *Br. J. Biomed. Sci.* **60**, 19-21 (2003).
- 61 Mettimano,M., Specchia,M.L., La,T.G., Bruno,A., Ricciardi,G., Romano-Spica,V., & Savi,L. Lack of association of CCR gene polymorphisms and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Br. J. Biomed. Sci.* **62**, 133-136 (2005).
- 62 Mettimano,M., Specchia,M.L., La,T.G., Bruno,A., Ricciardi,G., Savi,L., & Romano-Spica,V. Blood pressure regulation by CCR genes. *Clin. Exp. Hypertens.* **28**, 611-618 (2006).
- 63 Middelberg,R.P., Martin,N.G., Montgomery,G.W., & Whitfield,J.B. Genome-wide linkage scan for loci influencing plasma triglycerides. *Clin. Chim. Acta* **374**, 87-92 (2006).
- 64 Middelberg,R.P., Martin,N.G., & Whitfield,J.B. A longitudinal genetic study of plasma lipids in adolescent twins. *Twin. Res. Hum. Genet.* **10**, 127-135 (2007).
- 65 Moore,K.L., Persaud, T.V.N. Embryologie : Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 4.Aufl., Stuttgart: Schattauer Verlag, 1996
- 66 Murphy,R.T., Thaman,R., Blanes,J.G., Ward,D., Sevdalis,E., Papra,E., Kiotsekolglou,A., Tome,M.T., Pellerin,D., McKenna,W.J., & Elliott,P.M. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur. Heart J.* **26**, 187-192 (2005).
- 67 Myerson,S.G., Bellenger,N.G., & Pennell,D.J. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension* **39**, 750-755 (2002).
- 68 Nagel,E., Rossum van,A.C., & Fleck,E. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Darmstadt: Steinkopff, 2002.
- 69 Nordlander,M.I. Functional consequences of structural adaptation of the heart in hypertension. *Hypertension* **6**, III58-III63 (1984).
- 70 Ott,C., Schwarz,T., Hilgers,K.F., Kreutz,R., Schlaich,M.P., & Schmieder,R.E. Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (-20 A/C) in young male patients. *Am. J. Hypertens.* **20**, 974-980 (2007).

- 71 Pennell,D.J. Cardiovascular magnetic resonance: twenty-first century solutions in cardiology. *Clin. Med.* **3**, 273-278 (2003).
- 72 Peter,I., Shearman,A.M., Vasan,R.S., Zucker,D.R., Schmid,C.H., Demissie,S., Cupples,L.A., Kuvin,J.T., Karas,R.H., Mendelsohn,M.E., Housman,D.E., & Benjamin,E.J. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with left ventricular mass and wall thickness in women. *Am. J. Hypertens.* **18**, 1388-1395 (2005).
- 73 Peterson,G.E., de,B.T., Gabriel,A., Ilic,V., Vagaonescu,T., Appel,L.J., Contreras,G., Kendrick,C., Rostand,S., & Phillips,R.A. Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension* **50**, 1033-1039 (2007).
- 74 Plengvidhya,N., Kooptiwut,S., Songtawee,N., Doi,A., Furuta,H., Nishi,M., Nanjo,K., Tantibhedhyangkul,W., Boonyasrisawat,W., Yenchitsomanus,P.T., Doria,A., & Banchuin,N. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J. Clin. Endocrinol. Metab* **92**, 2821-2826 (2007).
- 75 Post,W.S., Larson,M.G., Myers,R.H., Galderisi,M., & Levy,D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* **30**, 1025-1028 (1997).
- 76 Saeed,M., Saleheen,D., Siddiqui,S., Khan,A., Butt,Z.A., & Frossard,P.M. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy. *Hypertens. Res.* **28**, 345-349 (2005).
- 77 Schulz-Menger,J., bdel-Aty,H., Busjahn,A., Wassmuth,R., Pilz,B., Dietz,R., & Friedrich,M.G. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Magn Reson.* **8**, 741-746 (2006).
- 78 Schulz-Menger,J., Wassmuth,R., bdel-Aty,H., Siegel,I., Franke,A., Dietz,R., & Friedrich,M.G. Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* **92**, 399-400 (2006).
- 79 Sharma,P., Middelberg,R.P., Andrew,T., Johnson,M.R., Christley,H., & Brown,M.J. Heritability of left ventricular mass in a large cohort of twins. *J. Hypertens.* **24**, 321-324 (2006).

- 80 Snieder,H., Sawtell,P.A., Ross,L., Walker,J., Spector,T.D., & Leslie,R.D. HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* **50**, 2858-2863 (2001).
- 81 Strohm,O., Schulz-Menger,J., Pilz,B., Osterziel,K.J., Dietz,R., & Friedrich,M.G. Measurement of left ventricular dimensions and function in patients with dilated cardiomyopathy
4. *J. Magn Reson. Imaging* **13**, 367-371 (2001).
- 82 Suwa,M. & Kobashi,A. Differentiation of solitary papillary muscle hypertrophy from apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **101**, E159 (2000).
- 83 Swan,L., Birnie,D.H., Padmanabhan,S., Inglis,G., Connell,J.M., & Hillis,W.S. The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults. *Eur. Heart J.* **24**, 577-582 (2003).
- 84 Tank,J., Jordan,J., Diedrich,A., Stoffels,M., Franke,G., Faulhaber,H.D., Luft,F.C., & Busjahn,A. Genetic influences on baroreflex function in normal twins.
Hypertension **37** , 907-910 (2001).
- 85 Trimarco,B., De,L.N., Cuocolo,A., Ricciardelli,B., Rosiello,G., Lembo,G., & Volpe,M. Beta blockers and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am. Heart J.* **114**, 975-983 (1987).
- 86 Verdecchia,P., Porcellati,C., Reboldi,G., Gattobigio,R., Borgioni,C., Pearson,T.A., & Ambrosio,G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* **104**, 2039-2044 (2001).
- 87 Verhaaren,H.A., Schieken,R.M., Mosteller,M., Hewitt,J.K., Eaves,L.J., & Nance,W.E. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *Am. J. Cardiol.* **68**, 661-668 (1991).
- 88 Vogel-Claussen,J., Finn,J.P., Gomes,A.S., Hundley,G.W., Jerosch-Herold,M., Pearson,G., Sinha,S., Lima,J.A., & Bluemke,D.A. Left ventricular papillary muscle mass: relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **30**, 426-432 (2006).
- 89 Voss,A., Busjahn,A., Wessel,N., Schurath,R., Faulhaber,H.D., Luft,F.C., & Dietz,R. Familial and genetic influences on heart rate variability. *J. Electrocardiol.* **29** Suppl, 154-160 (1996).

90 Watzinger,N., Maier,R., Reiter,U., Reiter,G., Fuernau,G., Wonisch,M., Fruhwald,F.M., Schumacher,M., Zweiker,R., Rienmueller,R., & Klein,W. Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance. *Curr. Pharm. Des* **11**, 457-475 (2005).

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern für die geleistete Unterstützung bedanken. Bei meinem Vater vorwiegend für die viele inhaltliche Kritik und bei meiner Mutter für den zunehmenden Druck, diese Doktorarbeit fertig zu stellen. Ferner möchte ich auch Frau Dr. Jeanette Schulz-Menger, Herr Dr. Hassan Abdel-Aty und Prof. Friedrich C. Luft für Ihre viele Unterstützung danken. Ohne Eure / Ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

9 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Christoph A. Busjahn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Zwillingsstudie zu genetischen Einflüssen auf herzmorphologische Kenngrößen unter besonderer Beachtung der Papillarmuskeln“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Waren, den 20.09.2008

Christoph A. Busjahn

10 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.