

Aus der Franz-Volhard-Klinik,
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Molekulare und Klinische Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin,

DISSERTATION

**Nichtinvasive Darstellung myokardialer Fibrose mittels
kontrastverstärkter MRT bei verschiedenen Formen der
linksventrikulären Hypertrophie – Beziehung zum
Remodeling und zur Druckbelastung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

André Rudolph
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Schulz-Menger

2. Prof. Dr. med. V. Stangl

3. Prof. Dr. med. V. Hombach

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung 6

1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie..... 6

1.1.1 Hypertrophe Kardiomyopathie..... 6

1.1.1.1 Definition/Epidemiologie der hypertrophen Kardiomyopathie 6

1.1.1.2 Myokardiale Fibrose bei hypertropher Kardiomyopathie 9

1.1.2 Adaptive linksventrikuläre Hypertrophie bei Druckbelastung..... 10

1.1.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Druckbelastung 10

1.1.2.1.1 Aortenklappenstenose 10

1.1.2.1.2 Arterielle Hypertonie..... 12

1.1.2.2 Myokardiale Fibrose bei adaptiver linksventrikulärer Hypertrophie bei
Druckbelastung 14

1.2 Die kardiale Magnetresonanztomographie 14

1.2.1 Magnetresonanztomographie allgemein 14

1.2.2 Der Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie 16

1.2.3 Fibrosedarstellung mittels kardialer Magnetresonanztomographie (*late enhancement*)
18

2. Aufgabenstellung 21

3. Methoden:..... 22

3.1 Studiendesign/Patienten:..... 22

3.2 Diagnosekriterien/Definitionen: 23

3.3 Magnetresonanztomographie-Protokoll:..... 24

3.4 Bildauswertung: 27

3.5 Statistik: 31

4. Ergebnisse: 32

4.1 Late enhancement bei hypertropher Kardiomyopathie:..... 32

4.2 Late enhancement bei Aortenstenose: 36

4.3 Late enhancement bei arterieller Hypertonie:..... 39

4.4 Gruppenvergleich:..... 43

5. Diskussion: 44

5.1 Late enhancement bei hypertropher Kardiomyopathie:.....	44
5.2 Late enhancement bei sekundärer linksventrikulärer Hypertrophie durch Druckbelastung.	46
5.3 Klinische Relevanz	48
5.4 Limitationen.....	49
5.5 Schlussfolgerungen.....	49
5.6 Ausblick: Fibroseregession als Zielparameter bei Interventionsstudien	50
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literatur.....	54
Danksagung.....	61
Eidesstattliche Erklärung.....	62
Lebenslauf.....	63

Abkürzungsverzeichnis

AH	Arterielle Hypertonie
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenstenose
EF	Ejektionsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophe nichtobstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LE	Late enhancement
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex
LVOT	Left ventricular outflow tract
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAM	Systolic anterior movement
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

1. Einleitung

1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

Die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein unabhängiger Prediktor für kardiale Mortalität, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache(1-4). Abgeleitet von der Pathophysiologie unterscheidet man die genetisch determinierte LVH z.B. bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) von einer sekundären LVH z.B. infolge eines adaptiven Remodelings bei Druckbelastung des linken Ventrikels (LV).

Die Zusammenhänge zwischen LVH, progressiver Herzinsuffizienz und kardialen Tod sind nicht abschließend geklärt. Die myokardiale Fibrose als arrhythmogenes Substrat und als Grundlage zur Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz scheint eine große Rolle zu spielen.

Die Differenzierung der verschiedenen LVH-Formen stellt für den Kliniker häufig eine Herausforderung dar, ist aber für die Risikostratifizierung der Patienten von wesentlicher Bedeutung. Besonders die LVH bei arterieller Hypertonie lässt sich mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Diagnosekriterien häufig nur schwer von einer primären Kardiomyopathie abgrenzen. Teilweise vorliegende Überlappungen der Entitäten erschweren die Diagnosestellung zusätzlich. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit die Möglichkeit der nicht-invasiven Myokarddifferenzierung bei LVH mittels kardialer Magnetresonanztomographie untersucht.

1.1.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

1.1.1.1 Definition/Epidemiologie der hypertrophen Kardiomyopathie

Die HCM ist eine genetische Erkrankung des Sarkomers, welche 1869 von Liouville und Hallepeau erstbeschrieben wurde. Die Krankheit tritt in der Gesamtbevölkerung mit einer Frequenz von 1:500 auf(5). Über 250 Mutationen innerhalb von 13 Sarkomer-relevanten Genen sind beschrieben(6,7). Sie ist die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Sportlern und jungen Menschen unter 35 Jahren(8). Histologisch imponieren bei der HCM vor allem eine Fehlanordnung von Myozyten und eine Kollagenfaservermehrung.

Morphologisch ist die HCM durch eine meist asymmetrische LVH charakterisiert. Am häufigsten ist der anteriore Teil des interventrikulären Septums betroffen. Bei ca. einem Viertel der Patienten befindet sich die Hypertrophie im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), wodurch es zu einer dynamischen Obstruktion kommt. Seltener kommt es mittventrikulär oder apikal zu einer Ventrikeleinengung. Man spricht dann von einer hypertroph-obstruktiven

Kardiomyopathie (HOCM). Demgegenüber steht die hypertrophe nichtobstruktive Kardiomyopathie (HNCM), bei der die Hypertrophie keine relevante LVOT-Einengung verursacht. Der Einfluss der LVOT-Obstruktion auf die Prognose des Patienten ist nicht vollständig geklärt. Maron *et al.* zeigten 2003, dass eine Obstruktion in Ruhe ein unabhängiger Risikofaktor für eine progressive Herzinsuffizienz und Tod ist(9). Autore *et al.* konnten 2005 eine Abhängigkeit von der Symptomatik belegen. Bei HCM-Patienten mit geringen klinischen Symptomen war die Obstruktion ein guter Prediktor für den kardialen Tod. Bei symptomatischen Patienten war die NYHA-Klasse der bessere Prediktor, auch unabhängig vom Grad der Obstruktion(10).

Einteilung der HCM nach dem Druckgradienten:

- obstruktiv: Druckgradient ≥ 30 mmHg in Ruhe
- latent obstruktiv: Druckgradient < 30 mmHg in Ruhe u. ≥ 30 mmHg unter Provokation
- nicht-obstruktiv: Druckgradient < 30 mmHg in Ruhe und unter Provokation

Kommt es bei der HOCM zu einer Flussbeschleunigung im LVOT, kann durch Sogwirkung auf das vordere Mitralklappensegel ein so genanntes SAM-Phänomen (systolic anterior movement) auftreten und eine Mitralinsuffizienz bedingen. Wie echokardiographisch gezeigt, tritt eine diastolische Dysfunktion bereits frühzeitig auf und wird über die veränderte Myokardtextur erklärt(11).

Die meisten Patienten mit HCM haben wenig oder gar keine Symptome. Typische Symptome bei Patienten mit HCM sind Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und subjektiv verspürte Herzrhythmusstörungen. Diese treten bevorzugt bei Belastung auf, wobei es zu täglichen Schwankungen in der Belastungstoleranz kommen kann. Das Hauptproblem der HCM besteht jedoch in schwerwiegenden, vor allem unter Belastung auftretenden Rhythmusstörungen, Synkopen und dem plötzlichen Herztod(12,13). Die aufgezählten Ereignisse sind nicht selten die Erstmanifestation der Erkrankung. Einige Patienten verspüren nach Alkoholgenuss ähnliche Beschwerden wie unter körperlicher Anstrengung. Grund dafür ist evtl. eine Zunahme der LVOT-Obstruktion unter Alkohol, bedingt durch die periphere Vasodilatation(14).

Die Diagnose der HCM wird nach klinischen Kriterien gestellt. Hauptdiagnosekriterium ist eine linksventrikuläre Hypertrophie in Abwesenheit anderer auslösender Erkrankungen. Umstritten ist das Kriterium, dass der LV nicht zeitgleich dilatiert sein darf. Es existieren zahlreiche Daten postmortaler Analysen, welche deutlich dilatierte Ventrikel im späten Verlauf der Erkrankung

beschreiben. Diese hatten im Vergleich zur „klassischen“ HCM einen höheren Anteil myokardialer Fibrose sowie eine stärkere Ausprägung der myozytären „Unordnung“(15).

In der Routine-Diagnostik der HCM kommen vor allem folgende Untersuchungsmethoden zum Einsatz(16):

- *Elektrokardiogramm (EKG)*: Ein auffälliges EKG ist oft der erste Hinweis auf eine HCM. Vergrößerte P-Wellen, Repolarisationsstörungen und Q-Zacken sind die häufigsten EKG-Veränderungen. Diese sind allerdings unspezifisch. Im Langzeit-EKG finden sich nicht selten ventrikuläre Arrhythmien, wie z.B. nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien.
- *Echokardiographie*: In der Echokardiographie gelingt die Diagnose und Beurteilung des Musters der LVH. Diagnoseführend ist eine durch andere Ursachen nicht begründbare LVH mit einem Wanddiameter von mindestens 15mm. Weiterhin werden in der Echokardiographie eine etwaige LVOT-Obstruktion über die Bestimmung des Druckgradienten und die systolische und diastolische LV-Funktion beurteilt.
- *kardiale MRT*: Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) wird ähnlich wie die Echokardiographie zur Quantifizierung der Morphologie eingesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die MRT bei der Darstellung der apikalen Hypertrophie und deren Änderung im Verlauf der Erkrankung dem Echo überlegen ist(17). Aber auch die weitaus häufigere anterolaterale Hypertrophie wird durch die kardiale MRT besser detektiert(18). Zusätzlich zu diesen Parametern können noch Fibroseareale dargestellt werden, die in retrospektiven Studien eine prognostische Bedeutung aufwiesen. (siehe auch Kapitel 1.2.2).
- *Fahrradergometrie/Belastungstests*: Kontrollierte Belastungstests, vor allem mit gleichzeitiger Atemgasanalyse, können die Schwere der Erkrankung objektivieren. HCM-Patienten haben häufig eine gesenkte Sauerstoffaufnahme unter Spitzenbelastung. Ein inadäquater Blutdruckanstieg bei jungen HOCM-Patienten wird als Risikofaktor gewertet(19). Das EKG wird hinsichtlich des Auftretens von lastabhängigen Rhythmusstörungen beurteilt.

Zur vollständigen Aufarbeitung eines Patienten gehört auch die Einschätzung des individuellen Risikos für einen plötzlichen Herztod (Risikostratifizierung). Bekannte Risikofaktoren sind der überlebte plötzliche Herztod, plötzlicher Herztod in der Familie, unklare Synkopen, Blutdruckabfall unter Belastung, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien und ein maximaler Wanddiameter von ≥ 30 mm. Asymptomatische Patienten ohne einen der angeführten Risikofaktoren haben ein sehr geringes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit multiplen Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes Risiko mit einer Ereignisrate von 3% pro Jahr oder mehr(16,20). Bei diesen Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen

Herztod muss die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) erwogen werden.

Die Therapiemöglichkeiten der symptomatischen HCM umfassen medikamentöse Ansätze mit Antiarrhythmika (z.B. Betablocker, Amiodarone), Diuretika (bei manifester Herzinsuffizienz) und Präparate, die die Inotropie herabsetzen (z.B. Verapamil). Die medikamentösen Ansätze sind wenig durch Studien untermauert und bedürfen einer engmaschigen Überwachung. Am besten geprüft ist Disopyramid, das aber aufgrund der Nebenwirkungen nur selten zum Einsatz kommt. Eine aktive Modellierung des Ventrikels wird bei therapierefraktärer HCM eingesetzt. Dabei ist das klassische Verfahren die Myektomie. Zunehmend wird die echokardiographisch geführte transluminale Ablation der Septumhypertrophie mittels selektiver Occlusion einer Koronararterie (TASH) eingesetzt(21,22). Eine Gegenüberstellung der therapeutischen Optionen wurde kürzlich publiziert(23).

Zur adäquaten Versorgung der Patienten gehören außerdem die Aufklärung bezüglich des individuellen Risikos und die Empfehlung zur Vermeidung von sportlichen Höchstbelastungen (Leistungssport). Ein Familienscreening bei gesicherter HCM wird empfohlen(16).

1.1.1.2 Myokardiale Fibrose bei hypertropher Kardiomyopathie

In histologischen Arbeiten konnte bei HCM vor allem ein *myocardial disarray* und Fibrose nachgewiesen werden(24-26). Die Myozyten variieren sehr stark hinsichtlich ihrer Größe und Form. Das Interstitium ist deutlich vermehrt und gekennzeichnet durch *Replacement-Fibrose*(27). Das Ausmaß der Fibrose scheint eng assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod und einer kongestiven Herzinsuffizienz(25,28-30). Unter anderem konnten Teraoka *et al.* einen Zusammenhang zwischen fokalen Fibrosen, nachgewiesen im MRT, und dem Auftreten von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien zeigen(31).

Lokalisiert ist die Fibrose vor allem im interventrikulären Septum(32). Innerhalb der Wand gibt es ebenfalls Unterschiede im Fibroseausmaß. Tanaka *et al.* beschrieben einen Gradienten mit Fibrosezunahme von subendokardialen Wandanteilen zu subepikardialen Wandanteilen. Ein weiteres histologisches Merkmal einer HCM ist die *small vessel disease*. Intramurale Gefäße erscheinen verengt, was vor allem durch eine Hypertrophie der medialen Wandanteile bedingt ist(24,32). Diese Gefäßveränderungen zusammen mit einer verringerten Kapillardichte und der Massenzunahme tragen zur Entstehung einer myokardialen Ischämie bei. Diese wiederum gilt als ein potentieller Verursacher für die Fibrose.

1.1.2 Adaptive linksventrikuläre Hypertrophie bei Druckbelastung

Im Gegensatz zur HCM, bei der die LVH genetisch determiniert ist, beschreibt die adaptive linksventrikuläre Hypertrophie den Adaptionsvorgang des linken Ventrikels unter Einfluss einer andauernden Druckbelastung(33). Das kann unter anderem durch sämtliche Formen der arteriellen Hypertonie oder eine Einengung der linksventrikulären Ausflussbahn, wie man es bei einer Aortenstenose findet, verursacht sein. Im Frühstadium der Erkrankung ist die systolische Wandspannung erhöht. Durch die sich entwickelnde Linksherzhypertrophie kommt es wieder zu einer Normalisierung der Wandspannung infolge Dickenzunahme der Myokardwände. In diesem Stadium ist der linke Ventrikel noch in der Lage, ein normales Herzzeitvolumen bei einem normalen kardialen Energieverbrauch pro Gewichtseinheit Myokard trotz des Widerstandes zu fördern. Es besteht aber bereits eine Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Ein kardiales Remodeling, morphologisch definiert durch Größenzunahme, Änderung der Form und Beeinträchtigung der Herzfunktion, bei Herzkrankheiten mit Druckbelastung ist bekannt und gilt allgemein als Prognose beeinflussend(34). Myozytendegeneration und Fibrose scheinen die entscheidenden histologischen Veränderungen im Remodelingprozess zu sein.

1.1.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen mit Druckbelastung

1.1.2.1.1 Aortenklappenstenose

Bei Aortenstenosen (AS) muss man grundsätzlich die subvalvuläre, valvuläre und supra-valvuläre Form unterscheiden. Bei einer valvulären AS liegt eine Einengung der Aortenklappe vor. Davon abzugrenzen ist die subvalvuläre und die supra-valvuläre AS, bei denen die Obstruktion unter- bzw. oberhalb der eigentlichen Klappe lokalisiert ist. Es gibt 3 häufige Ursachen für eine valvuläre AS: eine bikuspid angelegte Klappe mit resultierender Verkalkung, eine primäre Verkalkung (Kalzifizierung) einer trikuspiden Klappe und eine rheumatische Klappenerkrankung. Seltener ist eine Endokarditis als Ursache auszumachen.

Normalerweise beträgt die effektive Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) 3-4cm². Im Prozess einer AS kommt es zu einer progressiven Verkleinerung der AKÖF. Ab einer AKÖF von unter 2cm² ist ein Druckgradient über der Klappe messbar, verbunden mit einer Flussbeschleunigung. Das resultiert in eine Druckbelastung des linken Ventrikels, welcher adaptiv konzentrisch hypertrophiert. Durch die Wandhypertrophie wird der *wall stress* reguliert. Eine normale EF kann so über Jahre aufrechterhalten werden. Man spricht von einer Kompensation. Im Verlauf

kommt es zu einem weiteren Remodeling mit Fibrosierung und Wandsteifheit(35). Der erhöhte linksventrikuläre Druck kann eine Mitralinsuffizienz induzieren oder verstärken. Das wiederum erklärt die häufige Assoziation der AS mit einer Vergrößerung des linken Vorhofs und einem Vorhofflimmern. Über einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck und subendokardiale Ischämie getriggert treten oftmals die ersten Symptome auf. Die drei klassischen Symptome einer höhergradigen AS sind belastungsabhängige Angina pectoris, Schwindel mit Synkopen oder das typische Bild einer Herzinsuffizienz. Nach dem ersten Auftreten von Symptomen ist die mittlere Überlebensdauer ohne Operation 2-3 Jahre, weshalb der sofortige operative Aortenklappenersatz indiziert ist(36). Eine systolische Einschränkung der Pumpfunktion ist selten und als Spätsymptom bzw. als Merkmal des Endstadiums zu werten.

Bei der Diagnostik der Aortenstenose spielen neben der körperlichen Untersuchung (Auskultation, Karotis-Pulsbeurteilung, präkordiale Palpation) folgende Verfahren eine herausragende Rolle:

- *Echokardiographie*: Die Echokardiographie ist das in der klinischen Routine grundlegende und am häufigsten eingesetzte nicht-invasive bildgebende Verfahren in der Diagnostik der AS. Beurteilt werden in erster Linie die Morphologie der Aortenklappe selbst, der Schweregrad der Aortenstenose planimetrisch und/oder über die Kalkulation des Druckgradienten, sowie die systolische und diastolische LV-Funktion(37).
- *Elektrokardiogramm (EKG)*: EKG-Auffälligkeiten sind größtenteils auf die resultierende LVH, die subendokardiale Ischämie und das Vorhofflimmern zurückzuführen. Spezifische Befunde für eine AS gibt es nicht.
- *Herzkatheter*: Patienten, welche zur OP vorbereitet werden, bekommen in der Regel eine invasive Koronarangiographie, um die Patienten zu identifizieren, die von einer einzeitigen koronaren Bypass-Versorgung profitieren(36). Die invasive Bestimmung des Druckgradienten wurde durch die nicht-invasiven Verfahren weitgehend ersetzt. Sie ist nur noch indiziert, wenn die nicht-invasive Bildgebung ungenaue oder diskrepante Befunde liefert(36).
- *kardiale MRT*: Neben der Einschätzung der Morphologie des Ventrikels kann eine Klappenverengung mittels Planimetrie quantifiziert werden(38,39). Zusätzlich kann die Flussbeschleunigung in einer flusskodierenden Untersuchung eingeschätzt werden(40).
- *Computertomographie (CT)*: Die CT ist in der Lage das Ausmaß der Klappenverkalkung zu quantifizieren. Dieses Ausmaß korreliert mit dem Grad der Stenose und der klinischen Prognose(41,42). Die Rolle der CT bei der klinischen Entscheidungsfindung ist bisher nicht evaluiert. Eine limitierende Eigenschaft der CT ist die hohe Strahlenbelastung, welche eine gründliche Überprüfung der Indikation erfordert.

In der kausalen Therapie der AS steht zurzeit bei entsprechender Indikation der chirurgische Klappenersatz zur Verfügung. In Evaluierung befindet sich gegenwärtig die perkutane Valvuloplastie bzw. der perkutane Aortenklappenersatz(43,44). Eine effektive medikamentöse Therapie gibt es nicht.

	Flussgeschwindigkeit, m/sec	Mittlerer Druckgradient, mmHg	Klappenöffnungsfläche, cm ²
normal	≤1.5	<5	3-4
Geringgradige AS	<3,0	<25	>1,5
Mittelgradige AS	3,0-4,0	25-40	1,0-1,5
Hochgradige AS	>4,0	>40	<1,0

Tabelle 1) Einteilung der Aortenklappenstenosen (AS) in Schweregrade beim Erwachsenen(36)

1.1.2.1.2 Arterielle Hypertonie

Der Blutdruck ist innerhalb der Bevölkerung nach einer Gauß-Kurve verteilt. Die Festsetzung der individuellen Grenzwerte erfolgt abhängig vom sonstigen Risikoprofil. Arterielle Hypertonie (AH) ist international definiert als Erhöhung des systolischen Blutdrucks auf mindestens 140mmHg oder des diastolischen Blutdrucks auf mindestens 90mmHg(45). Das Risiko einer kardiovaskulären Folgeerkrankung steigt über den gesamten normotensiven und hypertensiven Blutdruckbereich kontinuierlich an(46). Oberhalb der oben genannten Grenze ist das kardiovaskuläre Risiko so hoch, dass eine antihypertensive Therapie zu einem deutlichen Zuwachs an Lebenserwartung führt(45).

Es werden grundsätzlich die primäre oder essentielle Hypertonie und die sekundäre Hypertonie unterschieden. Bei einer primären oder essentiellen Hypertonie lässt sich keine Ursache für die erhöhten Blutdruckwerte ausmachen. Dieses ist bei über 90% der Betroffenen der Fall. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Bei den übrigen <10% ist die Hypertonie eine Folge von bestimmten Grunderkrankungen oder Medikamenten (sekundäre Hypertonie).

Die sekundären Hypertonien lassen sich unterscheiden in renale Hypertonie (z.B. bei Nierenarterienstenose), endokrine Hypertonie (z.B. bei Phäochromozytom, Hyperaldosteronismus), medikamentöse Hypertonie (z.B. bei Glukokortikoiden) und kardiovaskuläre Hypertonie (z.B. bei Aortenisthmusstenose).

Eine AH verläuft meist jahre- bis jahrzehntelang beschwerdefrei. Mit zunehmender Erkrankungsdauer kommt es allerdings zu so genannten Endorganschäden, die insbesondere

Herz, Gefäße, Gehirn und Nieren betreffen (47). Diese Schädigungen verursachen ihrerseits Beschwerden. Am Herzen führt AH zu einer adaptiven LVH, die bei ca. 50% der Betroffenen in der echokardiographisch gezeigt werden kann. Weiterhin ist AH ein bedeutender Risikofaktor für eine Koronare Herzerkrankung (KHK). Eine hypertensive Herzerkrankung ist in 30-60% der Fälle Ursache für eine Herzinsuffizienz(45).

Eine Assoziation zwischen Apoplexie und AH ist bekannt. Fast 90% der Apoplexiepatienten haben eine AH. Hier gibt es zwei sich wesentlich unterscheidende Pathomechanismen, zum einen den Hirninfarkt als Folge einer Arteriosklerose und zum anderen die intrakranielle Blutung bei Gefäßrupturen(45).

An der Niere führt AH über eine Glomerulosklerose zur Funktionsstörung(48). Eine terminale Niereninsuffizienz bei AH ist selten. Bei etwa 5% der Hypertoniker tritt nach längerem Verlauf ein Albuminurie auf. Patienten mit einer Mikroalbuminurie haben ein mehrfach gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse(49).

In der Diagnostik der AH und ihrer Folgeschäden am Herzen finden vor allem das EKG und die transthorakale Echokardiographie ihre Anwendung. Das EKG ist hinsichtlich der Diagnose einer LVH als ungenau einzustufen(50). Mit der Echokardiographie können linksventrikulärer Durchmesser, Wanddicken und Pumpfunktion gut beurteilt werden.

Bluthochdruck muss frühzeitig therapiert werden, da mit fortschreitender Erkrankung Organschäden oder sogar Tod die Folge sein können. Die Hypertonie-Therapie ist individuell und sehr vielfältig. Sie stützt sich im Wesentlichen auf allgemeine Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und Salzrestriktion. Sind diese allein nicht ausreichend, werden Medikamente erforderlich. Zur Anwendung kommen vor allem ACE-Hemmer, Betablocker, Calciumantagonisten, Diuretika, Alpharezeptorenblocker, Angiotensinrezeptorblocker(45).

Einteilung	Systolischer RR (mmHg)	Diastolischer RR (mmHg)
Optimaler Blutdruck	<120	<80
Normal Blutdruck	120-129	80-84
Hochnormal Blutdruck	130-139	85-89
Milder Hypertonus (Grad I)	140-159	90-99
Moderater Hypertonus (Grad II)	160-179	100-109
Schwerer Hypertonus (Grad III)	≥180	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	<90

Tabelle 2) Einteilung und Definition des Blutdrucks(45)

1.1.2.2 Myokardiale Fibrose bei adaptiver linksventrikulärer Hypertrophie bei Druckbelastung

Histologische Arbeiten konnten eine Zunahme von kollagenfaserhaltigem Gewebe in Aortenstenosen und auch bei der arteriellen Hypertonie zeigen(26). In der frühen Phase einer Erkrankung mit Druckbelastung erscheint eine Erhöhung des Kollagenanteils sinnvoll. Die Tensionsbelastbarkeit der Ventrikelwand wird erhöht. Erst später im Umbauprozess kommt es zu einem Zellschwund und einer ungünstigen Versteifung.

1989 haben Pick *et al.* die adaptive LVH bei einer künstlichen Druckbelastung an Primaten untersucht(51). Sie beobachteten initial eine Zunahme der Muskelmasse mit einer Erhöhung der Masse/Volumen-Ratio. Später dilatierten die Ventrikel zusätzlich. Histologisch imponierte eine Zunahme des interstitiellen Kollagenanteils vor allem im Perimysium. Weiterhin sah man Regionen mit *cell loss* und *Replacement-Fibrose*.

Die wichtigsten Regulatoren bei der Fibroseentstehung sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und TGF- β_1 . Unterstützt wird diese Aussage durch jüngere tierexperimentelle Studien, in welchen der Prozess der Fibrosierung durch TGF- β_1 -mRNA-Reduktion unterbunden werden konnte(52,53). Die diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels sind erheblich durch die Menge und das Verhältnis von Typ I und Typ III-Kollagen determiniert. Insofern erscheint es nicht verwunderlich, dass in früheren Stadien der Erkrankung vor allem die diastolische Herzinsuffizienz limitierend für die körperliche Belastbarkeit des Patienten ist. Erst im späteren Verlauf kommt es durch das beschriebene Remodeling zu einem systolischen Funktionsverlust(54). Neben dem fibrosebedingten Funktionsverlust scheint auch die gesteigerte Wahrscheinlichkeit für maligne Rhythmusstörungen von großer klinischer Bedeutung(28).

1.2 Die kardiale Magnetresonanztomographie

1.2.1 Magnetresonanztomographie allgemein

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat seit ihrer ersten medizinischen Anwendung 1973 eine führende Rolle in der bildgebenden Diagnostik übernommen. Mit ihrer Hilfe lassen sich Bilder beliebiger Schnittführung des menschlichen Körpers erzeugen, die eine diagnostische Beurteilung der Organe erlauben.

Die MRT nutzt magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen. Einer der großen Vorteile gegenüber konkurrierenden Verfahren ist das Fehlen von Röntgenstrahlen (Computertomographie) und Radioaktivität (Szintigraphie).

Die physikalische Grundlage der MRT bildet die Kernspinresonanz. Hier nutzt man die Tatsache, dass Protonen sowie Neutronen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Wird ein solcher rotierender Kern in ein statisches Magnetfeld gebracht, so richtet er sich in diesem aus. Durch das Ausrichten beginnt der Kern mit einer Präzessionsbewegung, was man sich als „Taubelbewegung“ eines drehenden Kreisels vorstellen kann. Durch Hochfrequenzimpulse lassen sich die Spins um ein bestimmtes Maß (Flip-Winkel) auslenken. Der Spin ist anschließend bestrebt in die alte, energieärmere Ausrichtung zurückzugehen. Dieser Vorgang wird Relaxation genannt. Die spezifischen magnetischen Eigenschaften eines Gewebes spiegeln sich in unterschiedlichen Relaxationszeiten wieder. Man unterscheidet die Transversal(T2)- und die Longitudinalrelaxation(T1). Mit Hilfe von Empfängerspulen lassen sich MR-Signale registrieren und durch Gradienten auch räumlich zuordnen – die Grundlage für die Bildrekonstruktion.

Eine Pulssequenz beschreibt die Hardwareimplementierung der Komponenten (RF-Pulse, Gradienten, Akquisitionsfenster), die für die Anregung, Kodierung und Datenakquisition bei der MR-Bildgebung benötigt werden. Das Verhalten in der Transversal- und Longitudinalrelaxation lässt sich durch die Wahl entsprechender Pulssequenzen hervorheben (z.B. T1- oder T2-Wichtung).

Kontrastmittel:

Zur Kontrastverstärkung kommen in der MRT spezielle Kontrastmittel (KM) mit verschiedenen magnetisierungswirksamen Eigenschaften zum Einsatz. Unterschieden werden paramagnetische, supramagnetische und ferromagnetische KM. Die meisten zugelassenen KM sind paramagnetisch und extrazellulär. Es handelt sich in der Regel um Chelate des Lanthanoids Gadolinium. Gekennzeichnet sind sie durch eine Beschleunigung der Longitudinalrelaxation (T1-Zeit) der benachbarten Moleküle. Die Verträglichkeit ist ausgesprochen gut. Die Eliminierung erfolgt fast vollständig renal innerhalb weniger Stunden. In der vorliegenden Arbeit wurde Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering, Deutschland) verwendet, für das in Deutschland eine Ganzkörperzulassung vorliegt. Eine seltene Komplikation nach Gabe von gadoliniumhaltigen KM ist die nephrogene systemische Fibrose (NSF), welche vereinzelt bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz auftrat. Seit 2007 ist Magnevist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ kontraindiziert. Bei Patienten mit einer GFR von $30\text{-}59\text{ml/min/1,73m}^2$ ist die Indikation streng zu stellen und ggf. auf andere bildgebende Verfahren auszuweichen. Alternativ können bei Patienten mit einer GFR von $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ andere KM wie z.B. Gadovist® oder Multihance® mit reduzierter Dosis verwendet werden(55).

1.2.2 Der Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT ist ein relativ junges Verfahren, das in den letzten Jahren stetig an Bedeutung gewonnen hat. Die Möglichkeiten sind vielfältig und beinhalten neben der Darstellung der Anatomie unter anderem eine detaillierte Funktionsanalyse, quantitative Vitienbeurteilungen, die Gewebedifferenzierung einschließlich der Erkennung von myokardialen Ischämien und der Vitalitätsdiagnostik.

Die Anwendung am menschlichen Herzen stellt besondere Anforderungen an die MRT. Herzkontraktion und Atmung führen zu einer Vielzahl an Problemen in der exakten Darstellung des Herzens. Durch die Anwendung der EKG-Triggerung wird der Einfluss der Herzbewegung reduziert. Zur Reduktion der Atemartefakte geschehen die meisten Aufnahmen in Atemanhaltetechnik, was für viele Patienten mit manifester Herzinsuffizienz problematisch ist. Die wichtigste technische Entwicklung in der MRT des Herzens war jedoch die Einführung schneller Gradientensysteme. Auf einige häufige Indikationen der kardialen MRT soll im Folgenden unter Berücksichtigung des Stellenwerts in der klinischen Diagnostik näher eingegangen werden. Eine vollständige Bewertung kann dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie respektive den amerikanischen *guidelines* entnommen werden(56).

Kardiomyopathien/LVH:

Eine herausragende Rolle spielt die kardiale MRT in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Kardiomyopathien. Dies ist durch Genauigkeit und Reproduzierbarkeit erhobener Parameter wie EF, LV-Volumen, LV-Masse oder Wanddiameter begründet. Mit Hilfe der 3D-Methode, in welcher die Quantifizierung dieser Größen in angrenzenden Kurzachsenschnitten erfolgt, bietet die MRT hier ein Höchstmaß an Reproduzierbarkeit und stellt den aktuellen Goldstandard dar(57,58). Die Wichtigkeit der präzisen LV-Massen-Bestimmung wird unterstrichen durch die Kenntnis, dass LVH ein wichtiger Risikofaktor für kardiale Ereignisse ist.

Bei der HCM nimmt die kardiale MRT bereits heute einen wichtigen Platz in der Diagnostik ein. Für die Diagnosefindung nach klinischen Kriterien ist eine akkurate Beurteilung des Hypertrophiemusters von Bedeutung. Daraus und aus den funktionellen Konsequenzen der Hypertrophie lassen sich die Prognose und die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod abschätzen. Am häufigsten kommt hier die transthorakale Echokardiographie zur Anwendung(59). Sie ist kostengünstig und gut verfügbar. Jedoch gerade bei eingeschränkter

Schallbarkeit aufgrund anatomischer Umstände und bei der Beurteilung des Apex gerät die transthorakale Echokardiographie an ihre Grenzen. Das führt unter anderem zu einem Unterdiagnostizieren der apikalen HCM(60). Hier kann die kardiale MRT mit einer höheren diagnostischen Genauigkeit bereits heute eine gute Alternative bieten. Die Evaluation des linksventrikulären Ausflusstraktes und die Diagnose einer etwaigen Obstruktion erfolgt im MRT mittels Planimetrie des linksventrikulären Ausflusstraktes. Bei eingeschränkten Schallbedingungen stellt diese Methode eine wertvolle Alternative zur Bestimmung des Druckgradienten in der transthorakalen Echokardiographie dar. Schulz-Menger *et al.* zeigten 2006 eine gute Korrelation zwischen beiden Verfahren(61).

Die *late enhancement*-Technik bietet neue Möglichkeiten in der Einschätzung des individuellen Risikos der Patienten. Intramyokardiale Fibrosen bei HCM und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) sind bekannt und lassen sich mit diesem Verfahren darstellen. Der Nachweis eines *late enhancements* (LE) ist sowohl bei der DCM(62) als auch bei der HCM(63) assoziiert mit einer schlechteren Prognose. Teraoka *et al.* konnten 2004 außerdem zeigen, dass HCM's mit LE häufiger ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG aufweisen(31).

Bei der HCM lassen sich Therapienerfolge einer TASH(64) und einer Myektomie(65) mittels kardialer MRT gut darstellen und im Verlauf kontrollieren.

Die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist definiert als eine vorwiegend rechtsventrikulär auftretende myokardiale Degeneration. Typische sind rechtsventrikuläre Kinetikstörungen und regionale fibrös-fettige Infiltrationen. Letztere stellen wahrscheinlich ein arrhythmogenes Substrat dar. Fokus aktueller wissenschaftlicher Arbeiten ist unter anderem das Erkennen solcher lokalen Veränderungen, was aufgrund der geringen Wandstärke des rechten Ventrikels schwierig ist. Innerhalb der bildgebenden Verfahren ist jedoch die Beurteilung der rechtsventrikulären Wandkinetik und Ejektionsfraktion, was wichtige Diagnosekriterien sind, mit der kardialen MRT immer noch am besten möglich(66).

Koronare Herzerkrankung:

Im Bereich der ischämischen Kardiomyopathie bzw. der koronaren Herzerkrankung bietet die kardiale MRT die Möglichkeit eines Ischämienachweises mittels Wandbewegungsanalyse unter Dobutaminstress oder mittels Perfusionsanalyse unter Adenosinstress. Beide Verfahren wurden in den letzten Jahren umfangreich untersucht und validiert. Die diagnostische Genauigkeit ist verglichen mit konkurrierenden Methoden wie Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie gleich oder sogar besser(67).

Durch die Möglichkeit der Gewebedifferenzierung mit Hilfe verschiedener Sequenztechniken ist die kardiale MRT in der Lage akute und chronische Infarkte darzustellen und auch voneinander

zu unterscheiden. T2-gewichtete Aufnahmen können ein myokardiales Ödem visualisieren, was bekanntermaßen im Akutstadium eines Myokardschadens auftritt(68,69). Durch die Entwicklung neuer Techniken, die eine robuste Qualität beim Detektieren eines *late enhancement* gestatten, ist es möglich, Herzinfarkte mit hoher räumlicher Auflösung abzubilden und auch vorherzusagen, ob geplante Revaskularisierungen einen Erfolg versprechen oder nicht(70,71).

Myokardiale Inflammation:

Die nicht-invasive Diagnostik einer myokardialen Inflammation bedeutet in der Kardiologie eine ganz besondere Herausforderung. In der kardialen MRT kommen neben der funktionellen Bildgebung drei Techniken zur Gewebedifferenzierung zum Einsatz: T2-gewichtete Aufnahmen zur Ödemdarstellung, die frühe Kontrastmittelaufnahme und das LE(72,73).

Dieses kombinierte Untersuchungsprotokoll wurde hinsichtlich seiner diagnostischen Genauigkeit 2005 von Abdel-Aty *et al.* publiziert. Nimmt man als Kriterium für eine Inflammation das Vorliegen von zwei positiven (von insgesamt drei) Kriterien lässt sich eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 95,5% erreichen(74).

Erworbene Vitien:

In der Beurteilung von Vitien ist bei gutem Schallfenster die Echokardiographie Methode der Wahl. Sollte aber diese Bedingungen nicht gegeben sein oder aufgrund divergierender Befunde Unklarheit bestehen, bietet die kardiale MRT verschiedene Ansätze Klappendysfunktionen zu erkennen und zu graduieren. Mitral- und Aortenklappenstenosen können durch direkte Planimetrie in dünnen Schichten (*cine*-Bildgebung) durch die Klappe vermessen werden(38). Eine Mitralinsuffizienz wird indirekt mittels Vergleich der Schlagvolumina, welche in der Flussmessung der proximalen Aorta und in dem *cine*-Kurzachsenpaket berechnet werden, eingeschätzt(75). Eine Aortenklappeninsuffizienz wird direkt aus der Flussmessung über der klappennahen Aorta abgeschätzt(76,77).

1.2.3 Fibrosedarstellung mittels kardialer Magnetresonanztomographie (*late enhancement*)

Ein LE beschreibt in der kardialen MRT die späte Kontrastmittelanreicherung bzw. verzögerte Kontrastmittelauswaschung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln in myokardialen Narben und Fibrosen. Der primäre Effekt dieser Kontrastmittel (KM) beruht auf einer Verkürzung der T1-Zeit. Somit wird die myokardiale Fibrose in T1-gewichteten Sequenzen kontrastiert, also heller dargestellt. Im Gegensatz zur Perfusionsdarstellung während des ersten KM-Anflutens zum Nachweis ischämischer Areale, erfolgt beim LE die Bildakquirierung spät, in der Äquilibriumphase der KM-Verteilung. Das grundsätzliche Prinzip dieser Bildgebung ist schon

seit den siebziger Jahren bekannt. Erstmals wurde an infarzierten Hundeherzen eine späte KM-Anreicherung (jodhaltige Röntgenkontrastmittel) mittels Computertomographie nachgewiesen(78). Dieses Prinzip wurde 1986 auf die kardiale MRT übertragen(79). Die benutzten Sequenztechniken wurden von Simonetti *et al.* verglichen und für die klinische Routine maßgeblich optimiert(80).

Die späte KM-Anreicherung in der myokardialen Fibrose beruht auf der Kombination mehrerer pathophysiologischer Unterschiede. Aufgrund einer schlechteren Perfusion von Fibrose und Narbengewebe zu einer langsameren Anflutung und Abflutung des KM, sprich: es erscheint später und bleibt länger. Das Interstitium ist innerhalb einer Fibrose vergrößert. Die Myozyten sind hier weniger kompakt angeordnet als in gesundem Myokard. Die extrazellulären KM finden hier also ein größeres Verteilungsvolumen. Bei einem akuten Myokardschaden, z.B. in folge einer Ischämie oder einer Myokarditis, kommt es zu einer Schädigung der Zellmembran. Die sonst extrazellulären KM können jetzt intrazellulär akkumulieren(81).

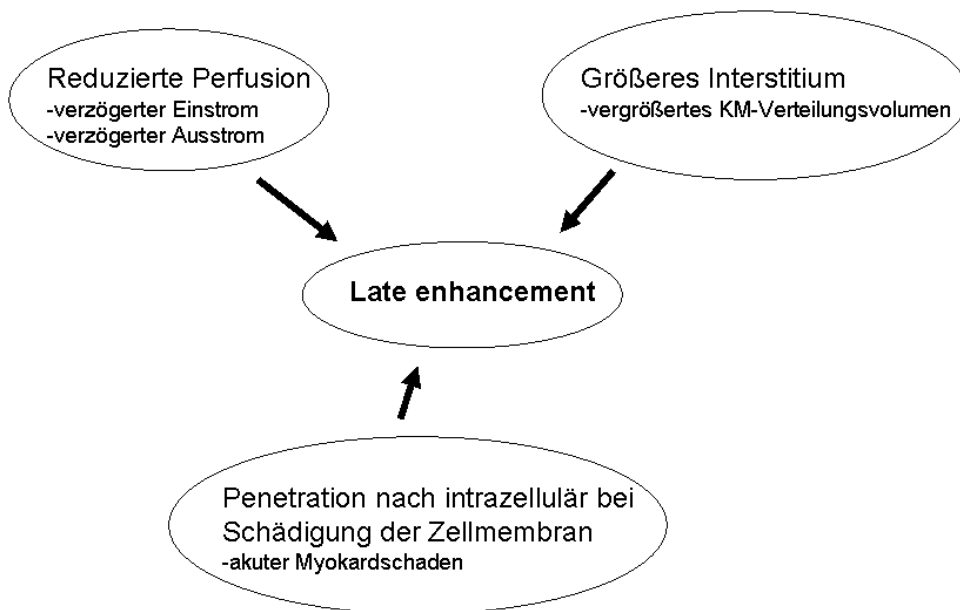


Abbildung 1) Pathophysiologie des *late enhancement*

Studien, die das histologische Korrelat eines LE untersuchen, gibt es bisher nur für Myokardinfarkte(70). Wagner *et al.* belegten eine hohe Sensitivität des LE bei der Darstellung von Myokardinfarkten im Tiermodell. Das histologische Infarktausmaß stimmte sehr gut mit dem LE überein.

Bei der HCM konnten Papavassiliu *et al.* und Moon *et al.* in 2 histopathologischen *case reports* eine gute Korrelation von Kollagenanreicherung und LE aufzeigen(82,83). Sipola *et al.* fanden einen Zusammenhang von Fibrosemarkern im Serum und LE in HCM(84).

Assomul *et al.* konnten anhand eines Falls eine exzellente Übereinstimmung zwischen der *midwall*-Fibrose und dem LE in der DCM belegen(62).

2. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten mit im MRT nachgewiesener LVH das Folgende zu untersuchen:

- Zusammenhang zwischen der Schwere des kardialen Remodeling und der Inzidenz fokaler myokardialer Fibrosen bei verschiedenen Formen der LVH
- Zusammenhang zwischen fokaler myokardialer Fibrose und Druckbelastung des LV bei HCM und AS
- Erfassung charakteristischer Fibrosemuster

Die kardiale MRT bietet die Möglichkeit in einer Untersuchung die LVH an sich und die Fibrose, definiert durch das *late enhancement*, zu messen(85) und bietet damit eine exzellente Voraussetzung sich den genannten Fragen zu nähern.

Hauptthese:

- Fokale Fibrose lässt sich bei Patienten mit adaptiver LVH bei Druckbelastung und bei HCM mittels kardialer Magnetresonanztomographie nachweisen.

Sekundärthesen:

- Die Ausprägung von Fibrose ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung.
- Die Inzidenz fokaler Fibrosen korreliert mit der Druckbelastung.
- Das Muster einer myokardialen Fibrose kann bei der Differenzierung verschiedener LVH-Formen helfen.
- Die kardiale MRT ist ein geeignetes Tool, um gleichzeitig und nicht-invasiv LVH und myokardiale Fibrose zu quantifizieren.

3. Methoden:

3.1 Studiendesign/Patienten:

Die Patientenrekrutierung für diese Studie dauerte von 2002 bis 2006. Sowohl stationäre als auch ambulante Patienten der Franz-Volhard-Klinik, Charite Campus Buch, HELIOS-Kliniken Berlin, mit einer LVH in der Echokardiographie, welche durch eine AS, AH oder HCM bedingt war, wurden nach Aufklärung und Einwilligung einer MRT-Untersuchung unterzogen. Ziel der Untersuchung war die genaue Bestimmung von linksventrikulärer Masse (LVM), linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (LVEDV), linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und die Detektion einschließlich Quantifizierung der Fibrose mittels *late enhancement*-Technik. Insgesamt 414 Patienten wurden mit der kardialen MRT untersucht. Alle Patienten mit erhöhtem linksventrikulärem Masseindex (LVMI, Normalisierung auf Größe in cm) und Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung (KHK) wurden in die Auswertung mit eingeschlossen. 77 Patienten erfüllten die Kriterien (50 Männer, Alter: 56±15Jahre).

Einschlusskriterien:

- LVH: Diese war definiert durch einen LVMI >1,06 g/cm bei Männern und >0,8 g/cm bei Frauen. Die Normwerte hierfür wurden anhand eines Probandenkollektivs erhoben (n=147, Alter: 19-74 Jahre).
- Ausschluss einer KHK mittels invasiver Koronarangiographie (n=60) oder anhand klinischer Kriterien. Junge Patienten (<40 Jahre) mit einem niedrigen KHK-Risiko wurden ohne invasive Koronarangiographie eingeschlossen. Das niedrige Risiko für KHK definierten wir durch das Vorhandensein von maximal einem der folgenden Risikofaktoren: Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese, Nikotinabusus.

Ausschlusskriterien:

- Herzrhythmusstörungen, die eine diagnostische MR-Bildgebung unmöglich machen (z.B. sehr unregelmäßiges Vorhofflimmern)
- Generelle Kontraindikationen für die kontrastverstärkte MRT wie ferromagnetische Metallimplantate, Klaustrophobie, bekannte Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz mit einer GFR <30ml/min

Für die Durchführung der Studie lag ein Votum der Ethikkommission Charité - Universitätsmedizin Berlin vor.

3.2 Diagnosekriterien/Definitionen:

Hypertrophe Kardiomyopathie:

Die Diagnose HCM wurde anhand klinischer Kriterien gestellt. Herangezogen wurde die Leitlinie des *American College of Cardiology* und der *European Society of Cardiology*, welche 2003 von Maron *et al.* publiziert wurde(86). Demzufolge ist eine HCM durch eine LVH in Abwesenheit anderer Erkrankungen, welche diese kausal begründen könnten, definiert. Der maximale enddiastolische Wanddiameter musste mindestens 15mm betragen.

Unsere Patienten wurden in HNCM und HOCM unterteilt. Die LVOT-Obstruktion definierten wir durch eine systolische LVOT-Fläche von $<2,7\text{cm}^2$. Schulz-Menger *et al* konnten 2006 durch eine MRT-Echokardiographie-Vergleichsstudie zeigen, dass im MRT planimetrisch bestimmte LVOT-Flächen gut mit den in der Echokardiographie gemessenen Druckgradienten korrelieren. $2,7\text{cm}^2$ erwies sich als der beste *cut off*-Wert, um zwischen HNCM und HOCM zu unterscheiden(61).

Aortenklappenstenose:

Die Diagnose der Aortenstenose wurde mittels Bestimmung der Druckgradienten über der Aortenklappe in der Echokardiographie gestellt. Mittels MRT (Planimetrie der Klappenöffnungsfläche) bestätigten wir die Diagnose und unterteilten, den aktuellen Leitlinien(36) entsprechend, das Kollektiv in 3 Schweregrade: geringgradig: $>1,5\text{cm}^2$, mittelgradig: $1,5-1,0\text{cm}^2$ und schwer: $<1,0\text{cm}^2$.

Arterielle Hypertonie:

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie stellten wir, wenn bei den Patienten in mehrfachen Blutdruckmessungen systolische Werte über 139mmHg oder diastolische Werte über 89mmHg gemessen wurden. Das entsprach den Vorgaben der aktuellen Leitlinie der *European Society of Cardiology* von 2003(87).

3.3 Magnetresonanztomographie-Protokoll:

Für die MRT-Untersuchungen wurden zwei 1,5 Tesla-Scanner genutzt (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland und CV/i, General Electric Health Care, Waukesha, Wisconsin, USA). Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete das *cine imaging* zum Beurteilen der linksventrikulären Funktion und der linksventrikulären Morphologie, bei AS die Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF), bei HCM die Planimetrie des LVOT und nach Kontrastmittelgabe das *late enhancement*.

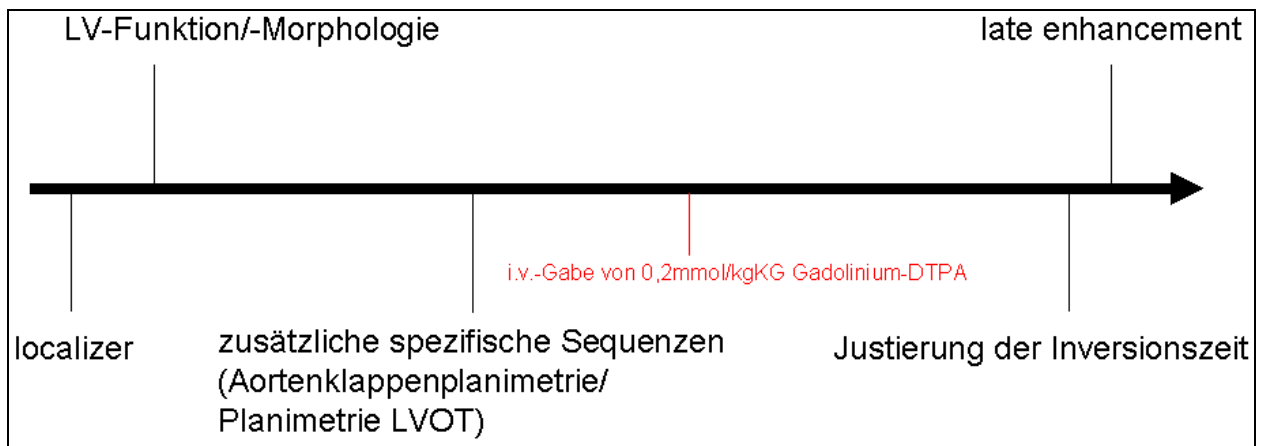


Abbildung 2) MRT-Untersuchungs-Protokoll

LV-Funktion/-Morphologie:

Für die Analyse der linksventrikulären Funktion und Morphologie wurden drei lange Achsen (2-,3-,4-Kammerblick) und ein Kurzachsenpaket akquiriert. Die Bilder wurden EKG-getriggert in SSFP-Sequenz-Technik (*steady-state free-precession*) aufgenommen. Folgende Sequenzparameter wurden verwendet: *Sonata*: TR 2,9 ms, TE 1,2 ms, Flipwinkel 80°, Matrix 256 x 146, field of 340 mm, Bandbreite 930 Hz/px; *CV/i*: TR 3,8 ms, TE 1,6 ms, Flipwinkel 45°, Matrix 256 x 192. Die Schichtdicke betrug 10mm. Das Kurzachsenpaket wurde ohne Zwischenräume im 4-Kammerblick derartig geplant, dass die basalste Schicht auf Vorhofebene und die apikalste Schicht außerhalb des Ventrikels lag und die Schichten parallel zur Klappenebene verliefen (Abbildung 3).

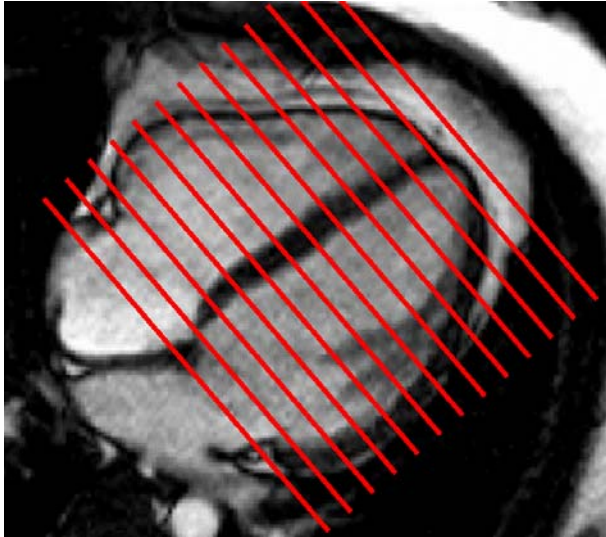


Abbildung 3) Planung des Kurzachsenpakets im 4-Kammerblick.

LVOT-Darstellung:

Die Planimetrie des LVOT in HCM wurde entsprechend den Vorgaben von Schulz-Menger *et al.*(61) durchgeführt. Der korrigierte 3-Kammerblick, welcher gleichzeitig einen Langachsenschnitt durch den LVOT darstellt, wurde zur Planung der Bilder herangezogen. Senkrecht zur Flussrichtung des Blutes bzw. senkrecht zur sichtbaren Flussbeschleunigung wurde ein Paket mit folgenden Parametern akquiriert: SSFP-Sequenz, 6-8 Schichten, Schichtdicke, 5mm, keine Zwischenräume.

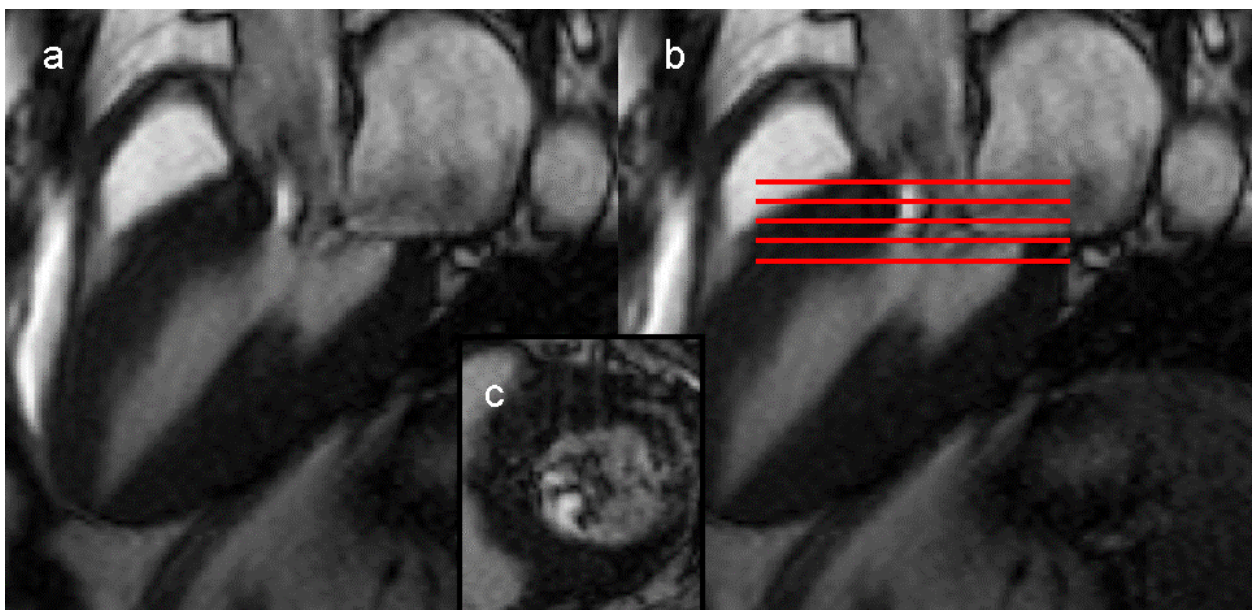


Abbildung 4) **a:** 3-Kammerblick (Systole) bei einer HOCM **b:** Planung des Paketes zur Planimetrie des LVOT **c:** Der LVOT wird durch das anteriore Mitralklappensegel und das Septum begrenzt. Die Flussbeschleunigung stellt sich als helles Signal dar.

Darstellung der Aortenklappe:

Die Methode der Aortenklappenplanimetrie mittels kardialer MRT wurde durch Friedrich *et al.*(38) und Kupfahl *et al.*(39) etabliert. Analog zur Planimetrie des LVOT wurde zur Planung der Bilder der korrigierte 3-Kammerblick herangezogen. Ein dünn-schichtiges Paket wurde über die Aortenklappe, senkrecht zum Blutfluss mit folgenden Parametern akquiriert: SSFP-Sequenz, 4-6 Schichten, Schichtdicke 5mm, kein Zwischenraum.

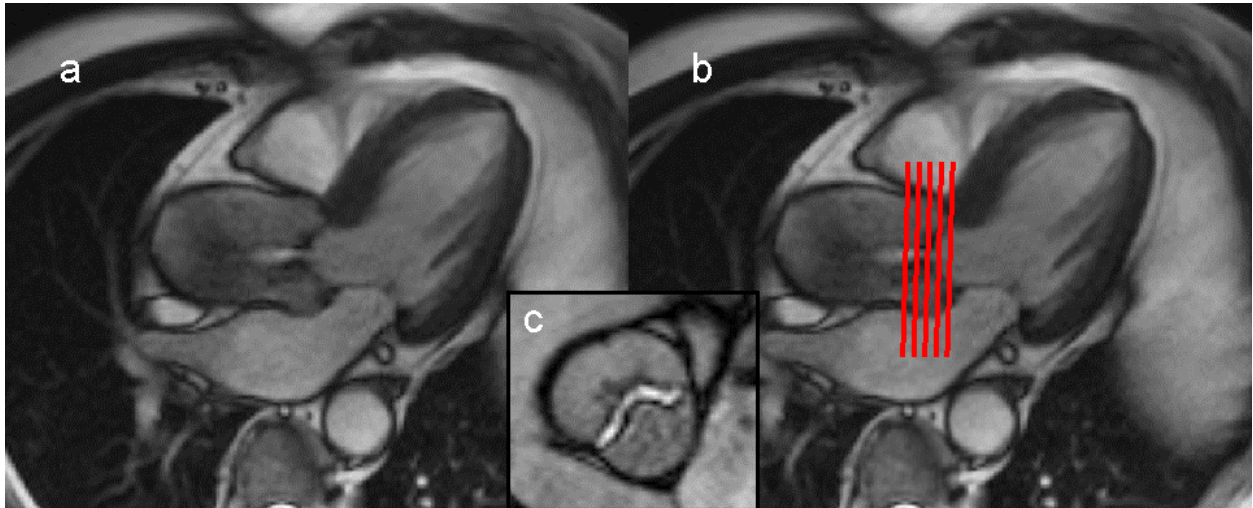


Abbildung 5) **a:** 3-Kammerblick bei einer hochgradigen Aortenstenose (Systole) **b:** Planung des Paketes zur Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche **c:** Aortenklappe (funktionell bikuspid)

Late enhancement:

Die LE-Bilder wurden 10 Minuten nach Gabe von 0,2 mmol/kgKG Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering, Deutschland) akquiriert. Die Positionierung und Schichtdicke wurde aus dem Kurzsachsenpaket der LV-Funktion zu Zwecken der besseren Beurteilbarkeit übernommen. Verwendet wurde eine segmentierte *inversion recovery*-Sequenz (*Sonata*: TR 11ms, TE 3,3ms, FA 30°; *CV/i*: TR 5ms, TE 1ms, FA 15°). Getriggert wurde auf jede zweite R-Zacke. Die Inversionszeit wurde so gewählt, dass gesundes Myokard unterdrückt wurde. Ein LE wurde erst als positiv gewertet, wenn eine Darstellung in einer zweiten Ebene gelang. Weiterhin fragliche Befunde wurden durch Änderung der Ausleserichtung bestätigt.

3.4 Bildauswertung:

Linksventrikuläre Morphologie und Funktion

Zur Bestimmung von LVM, LVEDV und EF wurde die kommerzielle Software MASS 6.2 (Medis, Netherlands) genutzt. In der Enddiastole und der Endsystole wurden die endokardialen und epikardialen Konturen definiert, wobei die Papillarmuskel dem Myokard des LV zugerechnet wurden. Die Berechnung der linksventrikulären Volumina und Myokardmassen erfolgte nach der Simson-Regel, die besagt, dass das Gesamtvolumen des Ventrikels sich aus den Einzelvolumina der Schichten zusammensetzt. Das erhaltene Myokardvolumen wurde zum Erhalt der Masse mit dem spezifischen Gewicht von Myokard (1.05g/ml) multipliziert. LVM und LVEDV wurden auf die Körpergröße normalisiert.

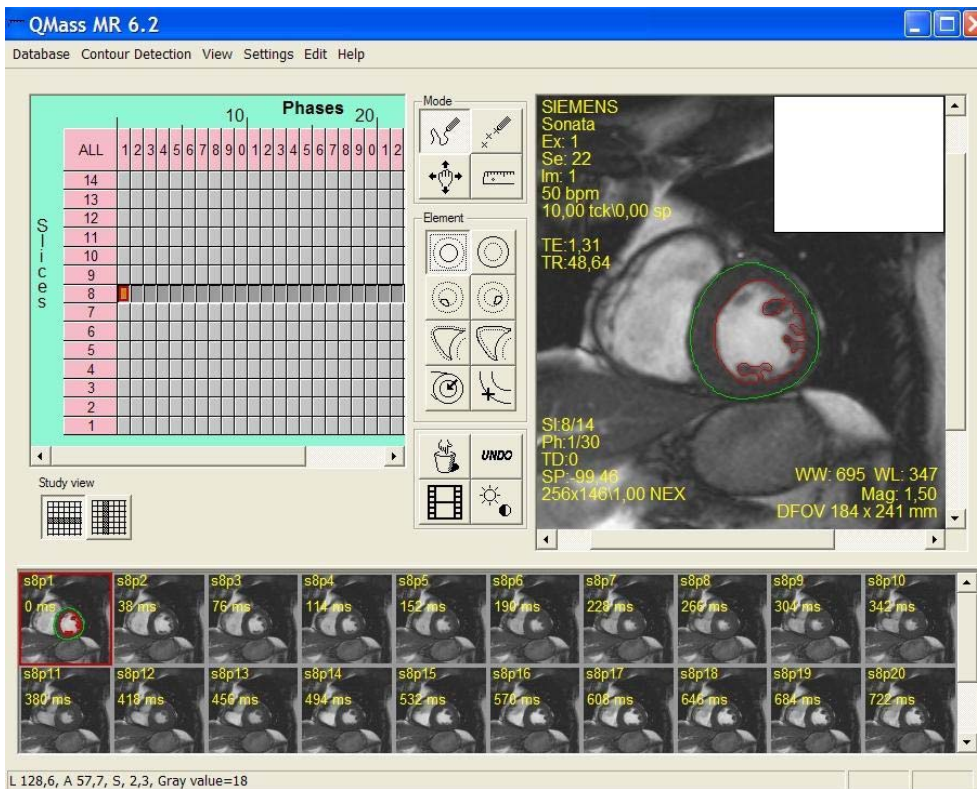


Abbildung 6) Evaluierung der linksventrikulären Funktion mit der MASS-Software.

Planimetrie des LVOT:

Der LVOT wurde als die Region definiert, welche durch das anteriore Mitralsegel und das Septum begrenzt wird. Unter Zuhilfenahme der Planungsbilder wurde entschieden, welche Schicht die relevante LVOT-Obstruktion erfasst (Beginn der Flussbeschleunigung). Die kleinste

LVOT-Fläche während der Systole wurde in dieser Schicht planimetriert. Hierfür nutzten wir ebenfalls die Software MASS 6.2.

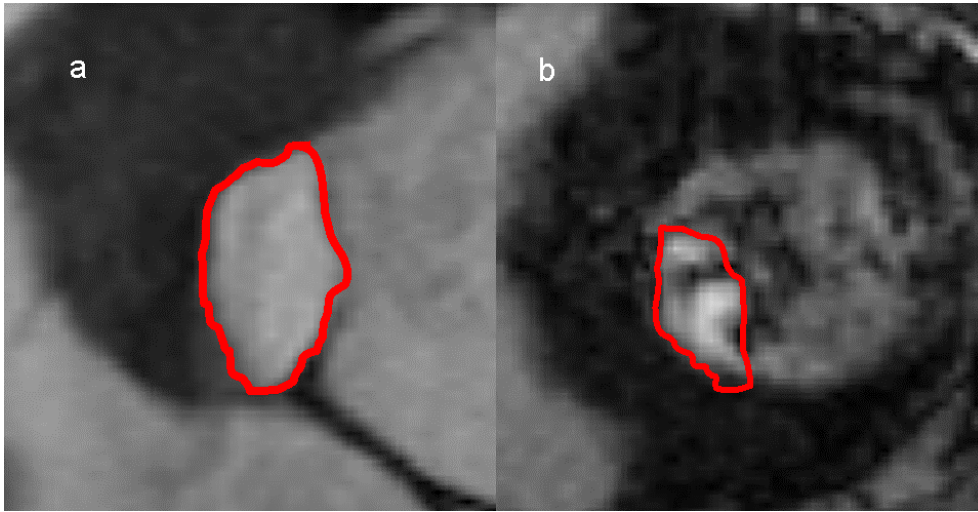


Abbildung 7) Planimetrie des LVOT **a:** HCM **b:** HOCM mit Flussbeschleunigung (helles Signal)

Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche:

Zur Planimetrie der Klappenöffnungsfläche nutzten wir die Software MASS 6.2. Planimetriert wurde das Fluss-Signal, welches sich in SSFP-Technik durch Änderung der Signalintensität abhebt. In allen Schichten welche die Aortenklappe offensichtlich erfassten (sichtbare Kommissuren) wurde auf diese Weise die Klappenöffnungsfläche in den Bildern bzw. Phasen bestimmt, in welchen die Klappe maximal geöffnet war. Die so erhaltenen Klappenöffnungsflächen aus verschiedenen Schichten und Phasen wurden verglichen. Die kleinste erhaltene Fläche wurde in unserer Studie verwendet.

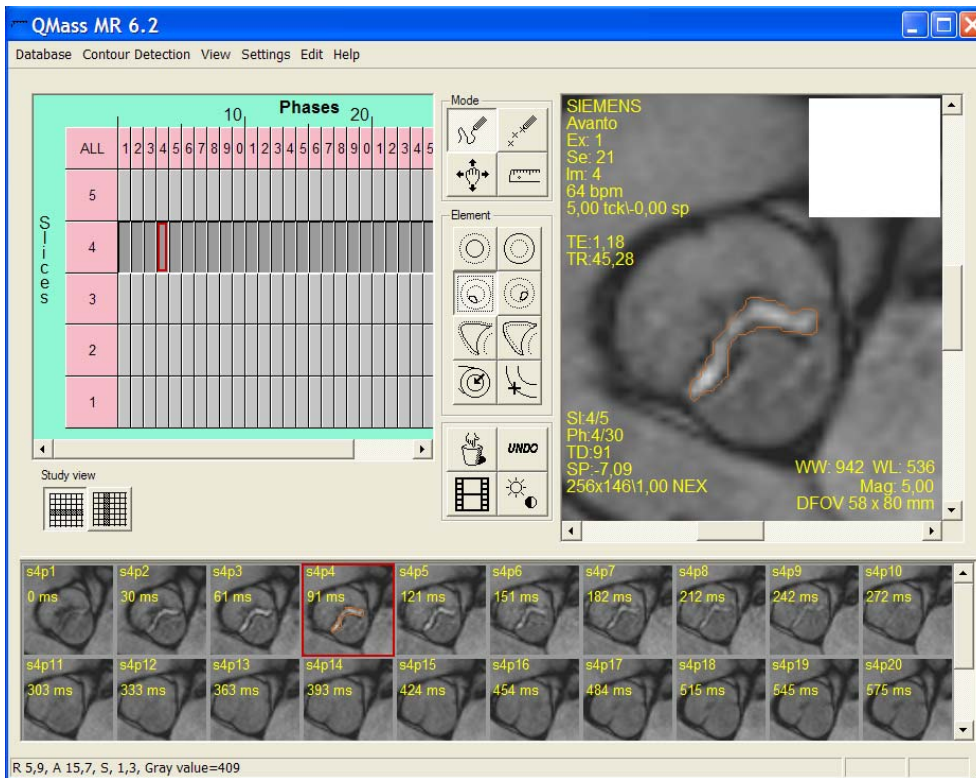


Abbildung 8) Planimetrie einer funktionell bikuspiden Aortenklappe mit der Software MASS 6.2

Auswertung des late enhancement:

Das LE wurde als positiv gewertet, wenn die Signalintensität über der mittleren Signalintensität+2 Standardabweichungen von gesundem Myokard lag. Die Flächen des LE wurden in jeder Schicht manuell planimetriert (Abbildung 9). Die Fläche multiplizierten wir mit der Schichtdicke und dem spezifischen Gewicht von Myokard. Die erhaltene absolute Fibrosemasse setzten wir außerdem in Relation zur Gesamt-LV-Masse und erhielten den Narbenanteil (%LE).

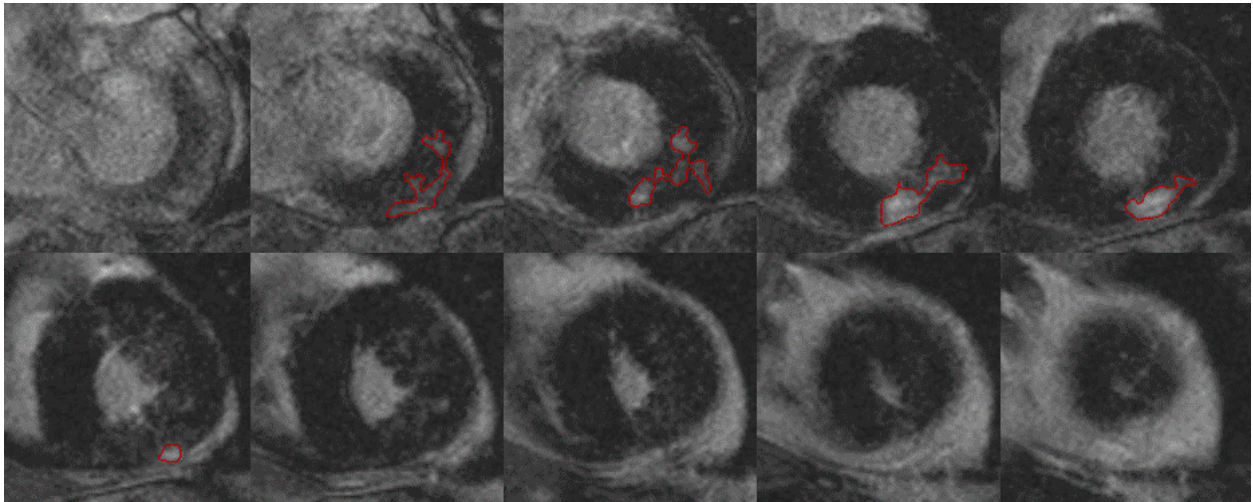


Abbildung 9) Manuelle Quantifizierung einer intramuralen Fibrose

Die Verteilung bzw. das Muster des LE wurde visuell anhand eines 17-Segment-Modells(88) ausgewertet. Es wurde jeweils entschieden, ob eine Affektierung des Segments vorlag oder nicht. Weiterhin wurde jedes LE hinsichtlich seiner Lokalisation innerhalb der Wand (subendokardial, intramural, subepikardial, transmural) beurteilt.

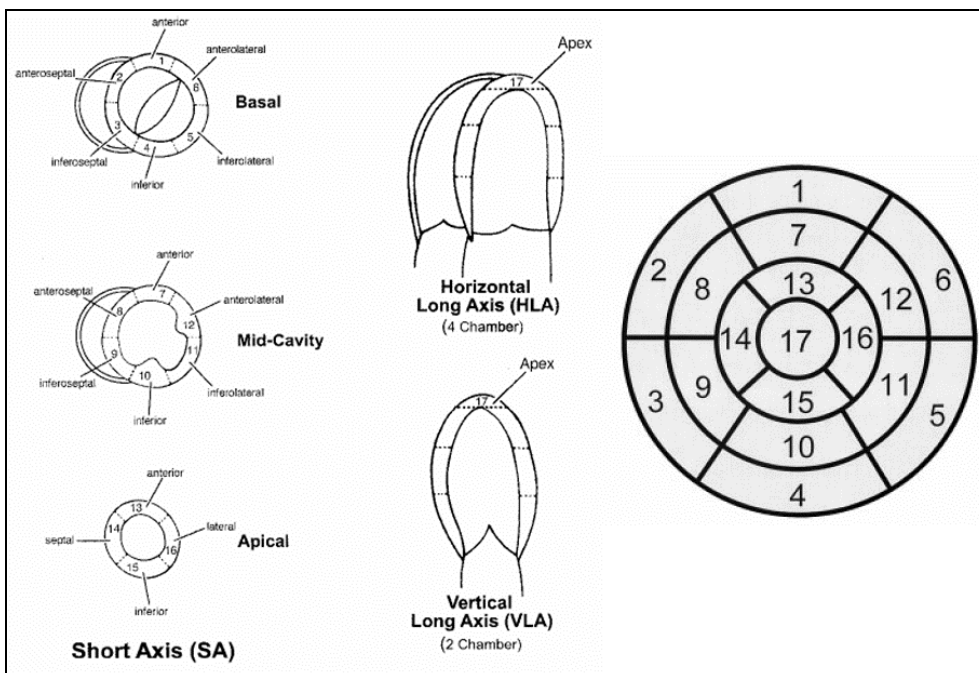


Abbildung 10) 17-Segment-Modell nach Cerqueira et al. (Circulation 2002)(88)

3.5 Statistik:

Für die statistische Analyse unserer Daten verwendeten wir das Software-Paket SPSS 13.0 für Windows (Chicago, Illinois, USA). Unsere Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden, nach Bestätigung der Normalverteilung, mit einem T-Test geprüft. Unterschiede innerhalb der drei Kollektive prüften wir in einer multivariaten Analyse mittels ONE-WAY-ANOVA. Den Chi-Quadrat-Vierfeldertest setzen wir ein, um die Häufigkeit eines Merkmals in zwei statistisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen. Korrelationsanalysen führten wir nach Pearson bzw. bei Nicht-Normalverteilung, vor allem in den Subgruppenanalysen (kleine Gruppengrößen), nach Spearman durch. Signifikanz wurde angenommen, wenn $p \leq 0,05$ war.

4. Ergebnisse:

4.1 Late enhancement bei hypertropher Kardiomyopathie:

Patienten:

36 Patienten (25 Männer, Alter: 50±14Jahre) mit HCM wurden in die Auswertung mit eingeschlossen. Bei 22 Patienten war eine KHK mittels invasiver Koronarangiographie ausgeschlossen worden. 19 hatten eine relevante Obstruktion des LVOT und wurden dem Subkollektiv der HOCM zugeordnet.

Patient	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	LVOT-Obstruktion	EF	LVEDV	LVEDVI	LVM	LVMi	Wanddicke (max)	Wanddicke (max)	Fibrose gesamt	Fibrosemasse	Fibrosenteil an LVM
	J	m/w	cm	kg	j/n						Segm.	mm	ml	g	%
HCM-BM	51	W	162	78	n	55	127	0,78	142	0,88	2	19	40	42,2	29,7
HCM-BM2	55	w	170	72	n	73	128	0,75	138	0,81	2	17	10,4	11,0	8,0
HCM-EM	43	w	173	71	j	75	114	0,66	232	1,34	8	31	16,5	17,4	7,5
HCM-HM	35	m	175	75	j	40	125	0,71	218	1,25	8	23	17,1	18,0	8,3
HCM-HK	37	w	158	55	j	74	94	0,59	175	1,11	9	27	15	15,8	9,0
HCM-HD	47	w	161	55	n	68	132	0,82	132	0,82	10	12	29,9	31,5	23,9
HCM-JF	41	m	166	87	j	78	148	0,89	244	1,47	2	32	28,2	29,8	12,2
HCM-KE	63	m	176	89	j	80	237	1,35	299	1,70	3	22	31,9	33,7	11,3
HCM-KJ	35	m	180	82	n	85	180	1,00	194	1,08	2	29	60,4	63,7	32,8
HCM-PS	18	m	185	120	n	62	238	1,29	395	2,14	8	23	42,2	44,5	11,3
HCM-PS2	68	w	169	106	j	79	180	1,07	279	1,65	3	20	42,5	44,8	16,1
HCM-RH	37	m	170	70	j	74	124	0,73	331	1,95	9	29	55,4	58,4	17,7
HCM-SJ	60	m	188	93	n	78	205	1,09	203	1,08	2	21	12,7	13,4	6,6
HCM-SA	42	m	172	82	j	85	143	0,83	248	1,44	2	25	25,8	27,2	11,0
HCM-SA2	72	w	165	69	j	87	115	0,70	249	1,51	2	21	17,3	18,3	7,3
HCM-SA3	32	m	173	75	n	69	151	0,87	246	1,42	2	24	27,4	28,9	11,8
HCM-SP	41	m	187	119	j	88	327	1,75	458	2,45	2	23	49,2	51,9	11,3
HCM-SK	56	m	170	78	j	81	136	0,80	300	1,76	2	27	7	7,4	2,5
HCM-WM	29	m	174	78	n	68	180	1,03	254	1,46	6	19	47,9	50,5	19,9
HCM-WM	61	m	173	75	j	76	152	0,88	226	1,31	2	19	3,7	3,9	1,7
HCM-WG	54	m	180	110	n	80	160	0,89	246	1,37	2	16	3,3	3,5	1,4
HCM-SD	63	m	173	75	j	71	125	0,72	219	1,27	3	22	12,6	13,3	6,1
HCM-BG	66	m	176	100	j	78	160	0,91	271	1,54	2	18	0,6	0,6	0,2
HCM-BO	51	m	186	111	n	76	187	1,01	211	1,13	16	16	6,2	6,5	3,1
HCM-PH	52	m	169	92	j	76	136	0,80	511	3,02	1	32	116	122,4	23,9
HCM-GC	71	w	155	75	j	84	124	0,80	169	1,09	2	21	8,8	9,3	5,5
HCM-HL	72	w	163	110	j	72	155	0,95	190	1,17	2	19	0	0,0	0,0
HCM-BP	32	w	174	69	n	83	124	0,71	167	0,96	9	18	0	0,0	0,0
HCM-DF	39	m	168	72	j	77	171	1,02	225	1,34	2	21	0	0,0	0,0
HCM-GF	39	m	182	85	n	79	190	1,04	237	1,30	6	17	0	0,0	0,0
HCM-WJ	67	m	176	84	n	71	203	1,15	197	1,12	2	16	0	0,0	0,0
HCM-WT	43	m	164	40	n	63	77	0,47	175	1,07	2	15	0	0,0	0,0
HCM-WW	54	m	177	96	n	72	205	1,16	232	1,31	2	17	0	0,0	0,0
HCM-BS	64	m	174	90	j	81	118	0,68	197	1,13	1	18	0	0,0	0,0
HCM-PU	71	w	169	68	j	83	132	0,78	209	1,24	2	18	0	0,0	0,0
HCM-JM	36	m	183	107	j	78	173	0,95	285	1,56	9	20	0	0,0	0,0

Tabelle 3) Ergebnisse des HCM-Kollektivs im Überblick

LE-Häufigkeit und Ausmaß:

Bei 72% der Patienten mit HCM war ein LE nachweisbar (n=26). In der Subgruppe der Patienten mit LE war die Fibrosemasse 30 ± 26 g, was $12 \pm 9\%$ der totalen LV Masse entsprach.

LE – Beziehung zum Remodeling:

Um die Abhängigkeit eines LE vom Ausmaß des Remodelings zu prüfen, verglichen wir die LE-positive und die LE-negative Subgruppe hinsichtlich der LVM, des LVEDV und der EF. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 4 gegenübergestellt. Lediglich bei der Masse fanden wir signifikante Unterschiede. Der LVMI war bei der LE-positiven Subgruppe signifikant größer. Ein Zusammenhang zwischen LE und Ventrikelgröße oder EF konnten wir nicht zeigen.

	LE+	LE-	p-Wert
LVMI	$1,5 \pm 0,5$ g/cm	$1,2 \pm 0,2$ g/cm	0,018
LVEDVI	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	0,8
EF	75 ± 10	76 ± 6	0,72

Tabelle 4) LE in HCM: Beziehung zu verschiedenen LV-Parametern

In der LE-positiven Subgruppe korreliert das Ausmaß des LE positiv mit dem LVMI ($r=0,348$, $p=0,041$) und dem maximalen enddiastolischen Wanddiameter ($r=0,44$, $p=0,012$). Die Regressionsgeraden sind in Abbildung 11 und 12 dargestellt.

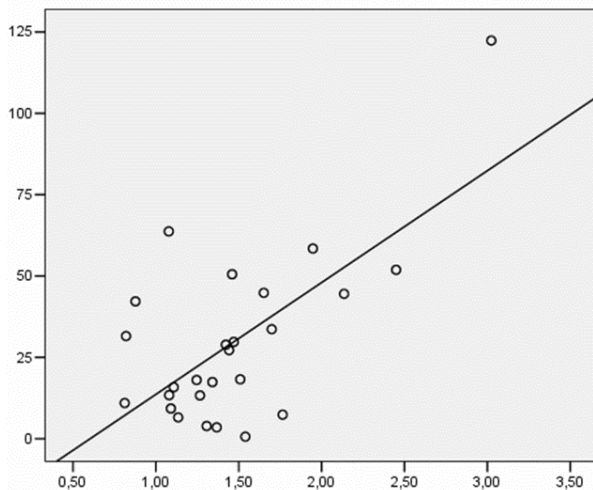


Abbildung 11) Lineare Regression LVMI(x)/Fibrosemasse(y) in HCM

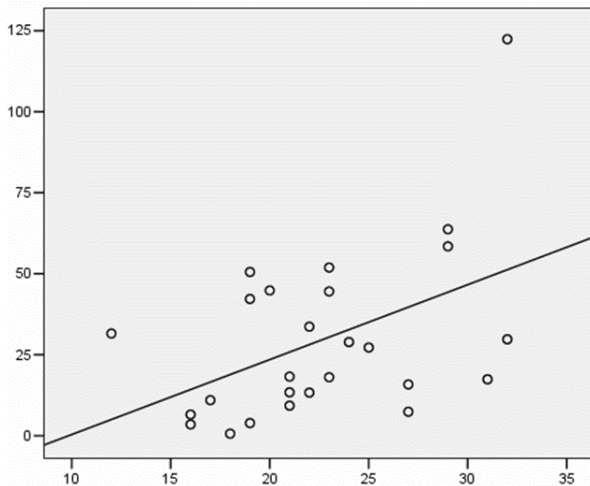


Abbildung 12) Lineare Regression maximale Wanddiameter (x)/Fibrosemasse(y) in HCM

LE - Beziehung zur Druckbelastung:

Um den Zusammenhang zwischen LVOT-Obstruktion und LE zu prüfen, haben wir das HCM-Kollektiv in HOCM und HNCM aufgeteilt. 19 Patienten hatten eine relevante Obstruktion (HOCM). 79% dieser Patienten hatten ein positives LE. Diese Häufigkeit unterschied sich nicht signifikant von der in der HNCM-Gruppe, in der 65% ein positives LE aufwiesen ($p=0,341$).

LE - Muster:

Insgesamt fanden und analysierten wir 50 Läsionen. Das LE war gehäuft in den anteroseptalen and inferoseptalen Segmenten, wo die Insertionspunkte des rechten Ventrikels liegen. Fast immer lag das LE nicht-subendokardial (subendokardial: 2%, subepikardial: 6%, intramural: 78%, transmural: 14%). Die kumulative Affektion der jeweiligen Segmente ist in Abbildung 13 dargestellt. 84% der Patienten hatten ihr LE im Segment mit dem maximalen Wanddiameter.

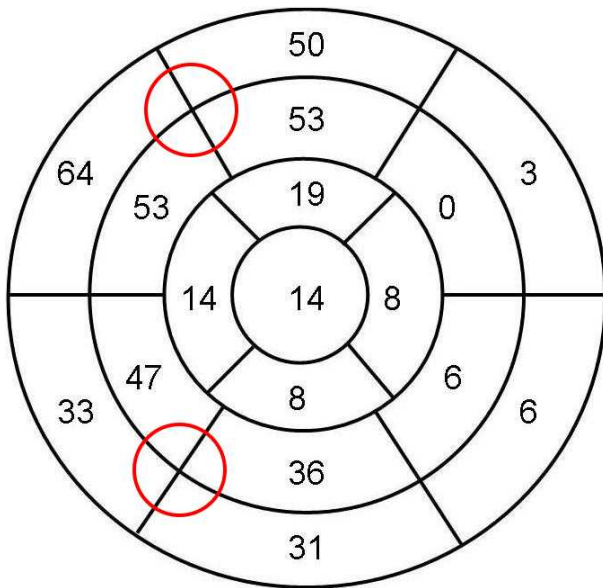


Abbildung 13) Kumulative Affektion der Segmente(%) in HCM

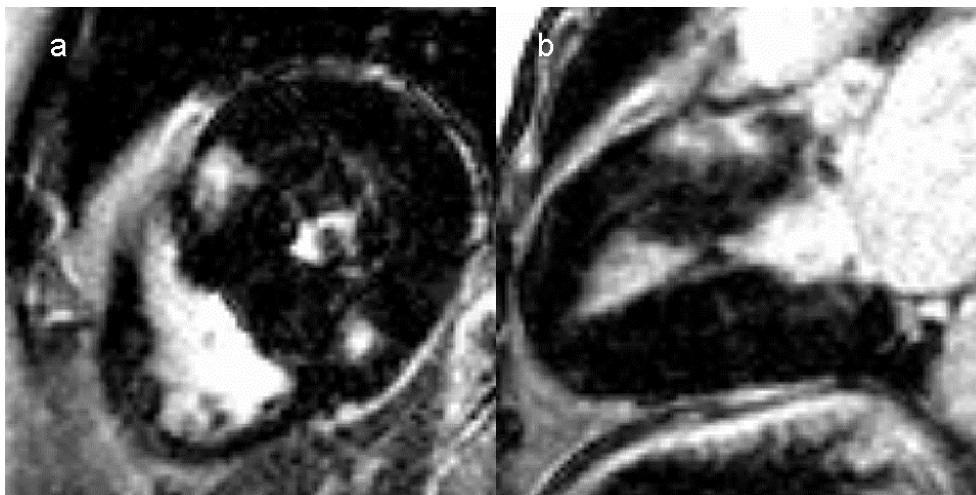


Abbildung 14) Typisches *late enhancement*-Bild einer HCM **a**: Kurzachsenschnitt **b**: 2-Kammerblick

4.2 Late enhancement bei Aortenstenose:

Patienten:

21 Patienten (10 Männer, Alter: 62±14Jahre) mit AS wurden in die Auswertung mit eingeschlossen. Bei 20 Patienten war eine KHK mittels invasiver Koronarangiographie ausgeschlossen worden. Die mittlere AKÖF lag bei 1,0±0,3cm².

Patient	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	AKÖF	EF	LVEDV	LVEDVI	LVM	LVMi	Wanddicke max	Wanddicke (max)	Fibrose gesamt	Fibrosemasse	Fibrosenteil an LVM
	J	m/w	cm	kg	cm ²						Segm.	mm	ml	g	%
AS-WE	76	w	165	80	0,7	77	124	0,75	245	1,48	2	19	15	15,8	6,5
AS-GG	66	m	180	100	1,8	72	185	1,03	264	1,47	2	18	6,3	6,6	2,5
AS-KP	52	m	180	76	1,1	57	222	1,23	342	1,90	3	19	21,7	22,9	6,7
AS-SC	41	m	178	105	1	64	200	1,12	266	1,49	3	14	0,3	0,3	0,1
AS-WP	61	m	182	86	1,4	55	266	1,46	294	1,62	2	19	6,7	7,1	2,4
AS-BM	69	w	147	50	1	57	194	1,32	171	1,16	3	12	13,1	13,8	8,1
AS-HP	39	m	189	80	0,9	79	180	0,95	221	1,17	1	15	0,6	0,6	0,3
AS-HB	75	w	162	75	0,6	71	131	0,81	153	0,94	2	12	2,1	2,2	1,4
AS-MR	69	m	185	105	1	73	170	0,92	274	1,48	8	16	1,1	1,2	0,4
AS-PK	35	w	178	80	1,25	73	178	1,00	241	1,35	3	13	1,8	1,9	0,8
AS-SH	93	w	148	64	0,9	87	117	0,79	183	1,24	3	18	2,7	2,8	1,6
AS-SM	69	m	176	77	0,8	63	161	0,91	279	1,59	2	14	1	1,1	0,4
AS-KG	74	m	172	91	1,5	66	174	1,01	259	1,51	2	20	20,1	21,2	8,2
AS-BC	55	w	164	74	1	65	116	0,71	133	0,81	2	12	0	0,0	0,0
AS-NU	70	w	150	73	0,8	79	105	0,70	199	1,33	2	18	0	0,0	0,0
AS-PN	55	w	165	81	1,15	68	128	0,78	168	1,02	2	16	0	0,0	0,0
AS-ZJ	58	m	176	85	1,2	77	133	0,76	240	1,36	2	16	0	0,0	0,0
AS-HH	65	m	178	100	0,9	57	203	1,14	298	1,67	3	19	0	0,0	0,0
AS-KG2	50	w	164	81	0,6	80	175	1,07	205	1,25	2	19	0	0,0	0,0
AS-DM	65	w	172	61	0,6	62	110	0,64	139	0,81	3	13	0	0,0	0,0
AS-MI	73	w	161	79	0,7	82	117	0,73	146	0,91	2	12	0	0,0	0,0

Tabelle 5) Ergebnisse des AS-Kollektivs im Überblick

LE - Häufigkeit und Ausmaß:

Bei 62% der Patienten mit AS war ein LE nachweisbar (n=13). In der Subgruppe der Patienten mit LE war die Fibrosemasse 8±8g, was 3±3% der totalen LV Masse entsprach.

LE - Beziehung zum Remodeling:

Vergleicht man die LE-positive und LE-negative Subgruppe miteinander (Tabelle 6) fällt auf, dass das LE signifikant assoziiert ist mit einer höheren Masse und einem größerem Volumen. Dagegen fand sich kein Unterschied hinsichtlich der EF.

	LE+	LE-	p-Wert
LVMI	1,4±0,2 g/cm	1,1±0,3 g/cm	0,028
LVEDVI	1,0±0,2	0,8±0,2	0,015
EF	69±10	71±9	0,57

Tabelle 6) LE in AS: Beziehung zu verschiedenen LV-Parametern

Das Ausmaß des LE korrelierte nicht mit dem LVMI ($r=0,26$, $p=0,194$).

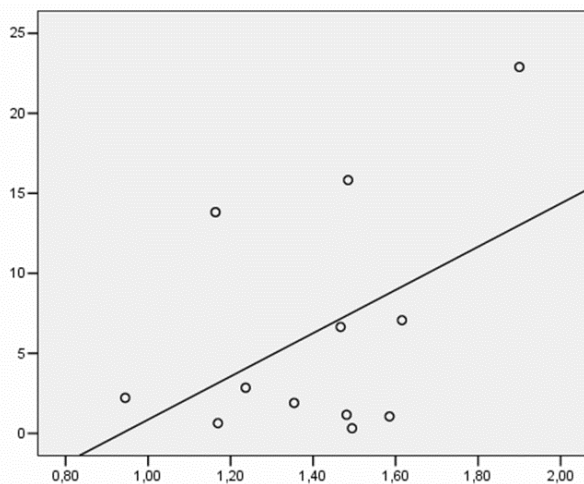


Abbildung 15) Lineare Regression LVMI(x)/Fibrosemasse(y) in AS

LE - Beziehung zur Druckbelastung:

Um den Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad und LE zu prüfen, haben wir das AS-Kollektiv in hochgradige AS und mittelgradige oder geringgradige AS aufgeteilt. 55% der hochgradigen AS hatten ein LE, in der Gruppe der mittelgradigen oder geringgradigen AS waren es 70%. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p= 0,466$).

LE - Muster:

Insgesamt fanden und analysierten wir 18 Läsionen. Das LE war gehäuft in den inferior-basal gelegenen Segmenten und nie subendokardial (subendokardial: 0%, subepikardial: 6%,

intramural: 72%, transmural: 22%). Die kumulative Affektion der jeweiligen Segmente ist in Abbildung 16 dargestellt.

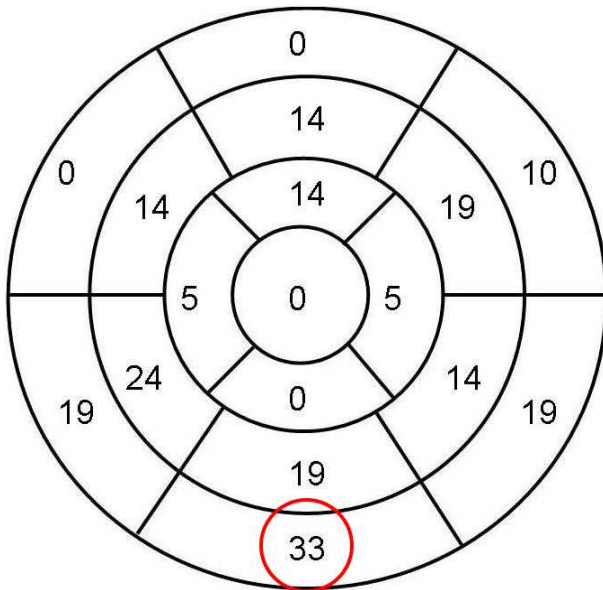


Abbildung 16) Kumulative Affektion der Segmente(%) in AS

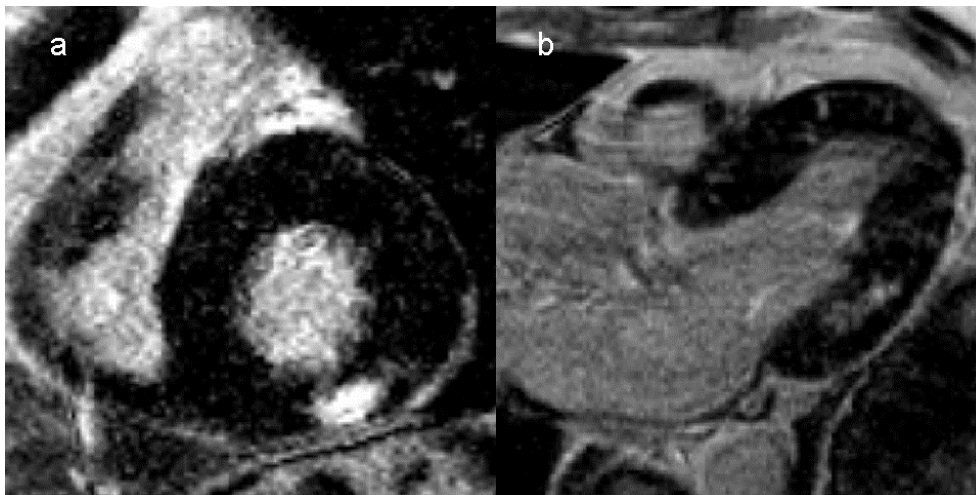


Abbildung 17) Typisches *late enhancement*-Bild einer AS (**a**: Kurzachsenschnitt **b**: 3-Kammerblick)

4.3 Late enhancement bei arterieller Hypertonie:

Patienten:

20 Patienten (15 Männer, Alter: 62±11Jahre) mit AH wurden in die Auswertung eingeschlossen. Bei 18 Patienten war eine KHK mittels invasiver Koronarangiographie ausgeschlossen worden. Alle Patienten des AH-Kollektivs hatten einen primären (essentiellen) Hochdruck und waren unter routinemäßiger medikamentöser Therapie (Betablocker: 70%, ACE-Hemmer: 50%, AT1-Rezeptorantagonisten: 15%, Ca-Antagonisten: 40%, Diuretika: 50%, Aldosteron-Antagonisten: 0%). Der mittlere Blutdruck zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in dieser Gruppe betrug 162±25mmHg systolisch und 89±16mmHg diastolisch. Die Dauer der Druckbelastung bzw. Hochdruckerkrankung vor der MRT-Untersuchung war nicht eruierbar.

Patient	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	EF	LVEDV	LVEDVI	LVM	LVMi	Wanddicke (max)	Wanddicke (max)	Fibrose gesamt	Fibrosemasse	Fibroanteil an LVM
	J	m/w	cm	kg						Seg.	mm	ml	g	%
AH-BM	70	m	176	80	61	151	0,86	189	1,07	2	12	1,4	1,5	0,8
AH-EG	63	m	177	80	50	180	1,02	201	1,14	2	16	3,9	4,1	2,0
AH-BM2	62	m	163	75	51	213	1,31	254	1,56	2	16	32,9	34,7	13,7
AH-MH	54	w	172	137	37	294	1,71	291	1,69	1	14	7,1	7,5	2,6
AH-RG	76	w	157	80	80	96	0,61	230	1,46	2	20	15,7	16,6	7,2
AH-TH	60	m	180	118	40	188	1,04	238	1,32	9	15	15,8	16,7	7,0
AH-GK	51	m	177	75	74	197	1,11	253	1,43	1	15	3	3,2	1,3
AH-SF	69	m	176	80	73	140	0,80	190	1,08	9	15	3,5	3,7	1,9
AH-LW	55	w	180	88	33	159	0,88	365	2,03	8	20	14,5	15,3	4,2
AH-MH	74	m	174	96	48	151	0,87	194	1,11	4	13	0	0,0	0,0
AH-HK	71	m	175	69	53	179	1,02	213	1,22	9	17	0	0,0	0,0
AH-HM	62	w	160	73	53	166	1,04	169	1,06	2	13	0	0,0	0,0
AH-LJ	55	m	170	100	65	169	0,99	184	1,08	2	12	0	0,0	0,0
AH-KK	45	m	185	118	69	243	1,31	199	1,08	2	12	0	0,0	0,0
AH-WE	74	m	175	112	47	313	1,79	328	1,87	2	16	0	0,0	0,0
AH-WE2	55	m	168	93	64	83	0,49	179	1,07	2	14	0	0,0	0,0
AH-SJ	76	m	171	98	59	106	0,62	203	1,19	2	15	0	0,0	0,0
AH-WM	38	m	183	113	62	208	1,14	295	1,61	6	21	0	0,0	0,0
AH-RD	49	m	180	90	35	257	1,43	268	1,49	2	13	0	0,0	0,0
AH-DU	73	w	164	69	71	119	0,73	133	0,81	2	12	0	0,0	0,0

Tabelle 7) Ergebnisse des AH-Kollektivs im Überblick

LE - Häufigkeit und Ausmaß:

Bei 45% der Patienten mit AH war ein LE nachweisbar (n=9). In der Subgruppe der Patienten mit LE war die Fibrosemasse 11 ± 11 g, dies entsprach $5 \pm 4\%$ der totalen LV Masse.

LE - Beziehung zum Remodeling:

Der Vergleich der LE-positiven und LE-negativen Subgruppe (Tabelle 8) ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Masse, des Volumens und der EF.

	LE+	LE-	p-Wert
LVMi	$1,4 \pm 0,3$ g/cm	$1,2 \pm 0,3$ g/cm	0,1
LVEDVI	$1,0 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	0,5
EF	55 ± 17	57 ± 11	0,82

Tabelle 8) LE in AH: Beziehung zu verschiedenen LV-Parametern

Beim LVMi sahen wir jedoch mit einem p-Wert von 0,1 einen Trend. Der Zusammenhang zwischen LE und Masse wurde durch die signifikante Korrelation (Abbildung 18) zwischen Ausmaß des LE und LVMi in der LE-positiven Subgruppe bestätigt ($r=0,583$, $p=0,05$).

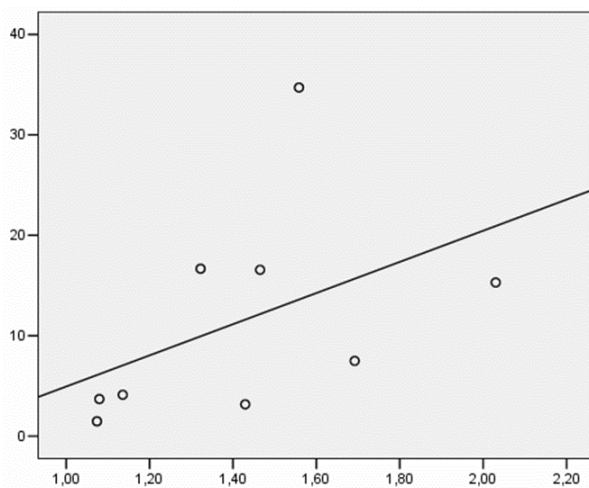


Abbildung 18) Lineare Regression LVMi(x)/Fibrosemasse(y) in AH

LE - Muster:

Insgesamt fanden und analysierten wir 18 Läsionen. Ein typisches oder gar spezifisches Muster des LE konnten wir bei AH nicht ausmachen. Das LE befand sich aber vorwiegend intramural (subendokardial: 6%, subepikardial: 6%, intramural: 78%, transmural: 11%). Die kumulative Affektion der jeweiligen Segmente ist in Abbildung 19 dargestellt.

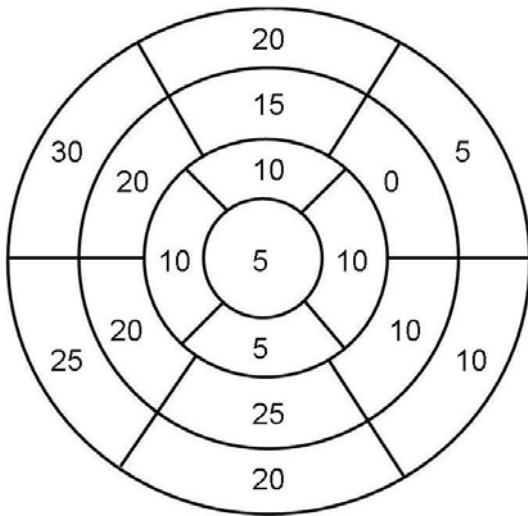


Abbildung 19) Kumulative Affektion der Segmente(%) in AH

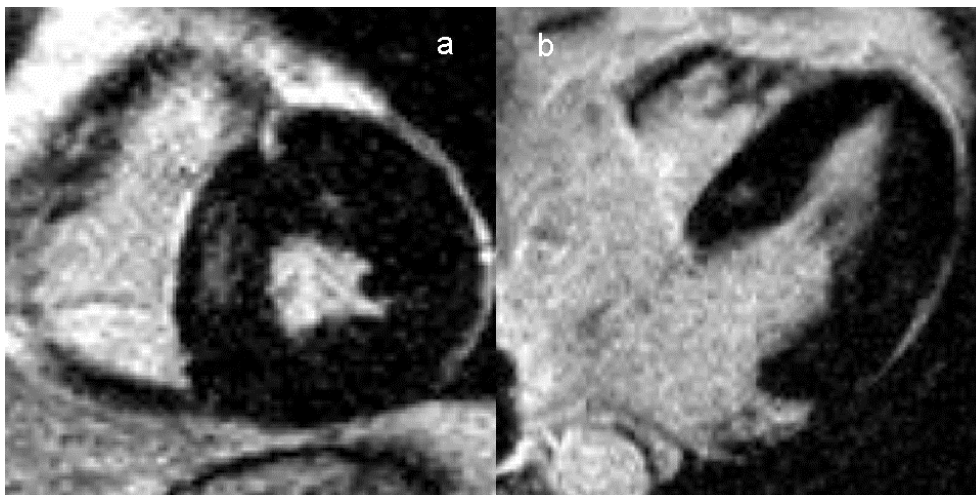


Abbildung 20) Typisches *late enhancement*-Bild einer AH (**a**: Kurzachsenschnitt **b**: 4-Kammerblick)

LE - Einfluss durch medikamentöse Therapie oder aktuellen Blutdruck:

Um zu vermeiden, dass unterschiedliche Therapiestrategien Einfluss auf unsere Ergebnisse nehmen, wurde die Medikation in beiden Gruppen (LE-positiv und LE-negativ) eruiert und verglichen. Signifikante Unterschiede fanden wir nicht. Bezüglich des Blutdrucks, welcher zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung gemessen wurde, sahen wir ebenfalls keinen Unterschied (Tabelle 9).

Patient	LE (j/n)	RR syst	RR diast	Aldosteronantagonisten	Diuretikum	Betablocker	ACE-Hemmer	AT1-Antagonisten	Ca-Hemmer
AH-BM	j	110	60			x	x		
AH-EG	j	194	96				x		
AH-BM2	j	149	89						
AH-MH	j	128	87		x	x	x		
AH-RG	j	170	90		x	x		x	x
AH-TH	j	170	100		x	x	x		x
AH-GK	j	150	70			x	x		
AH-SF	j	140	80		x	x		x	
AH-LW	j	145	90						
AH-MH	n	160	100			x			
AH-HK	n	220	120		x	x	x		x
AH-HM	n	194	93						x
AH-LJ	n	180	104		x	x		x	
AH-KK	n	165	70		x	x	x		x
AH-WE	n	150	80			x			x
AH-WE2	n	157	90		x	x	x		x
AH-SJ	n	190	120		x	x	x		x
AH-WM	n	165	95						
AH-RD	n	160	90						
AH-DU	n	140	60		x	x	x		

Tabelle 9) AH-Kollektiv: Blutdruckwerte und Medikation

4.4 Gruppenvergleich:

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des LVMI und des LVEDVI zwischen den Gruppen (Tabelle 10). Die EF war im Mittel in allen Gruppen im normalen Bereich. Allerdings fanden sich hier Differenzen zwischen jeweils AH und HCM und AH und AS ($p < 0.05$). Die höchste LE-Häufigkeit lag in der HCM-Gruppe vor. Zwischen AH und HCM ließ sich ein signifikanter Unterschied in der LE-Häufigkeit zeigen ($p = 0,043$). Der LE-Volumenanteil war in HCM signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p < 0.05$).

	HCM, n=36	AS, n=21	AH, n=20
EF (%)	75±9	70±9	56±14*
LVMI (g/cm)	1,4±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3
LVEDVI (ml/cm)	0,9±0,2	0,9±0,2	1,0±0,3
LE (%)	72†	62	45
%LGE	12±9‡	3±3	5±4

* Die EF war in der AH-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

† Die LE-Häufigkeit war signifikant höher in der HCM-Gruppe im Vergleich zur AH-Gruppe.

‡ Das Ausmaß des LE war in der HCM-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu beiden anderen Gruppen.

Tabelle 10) Gruppenvergleich

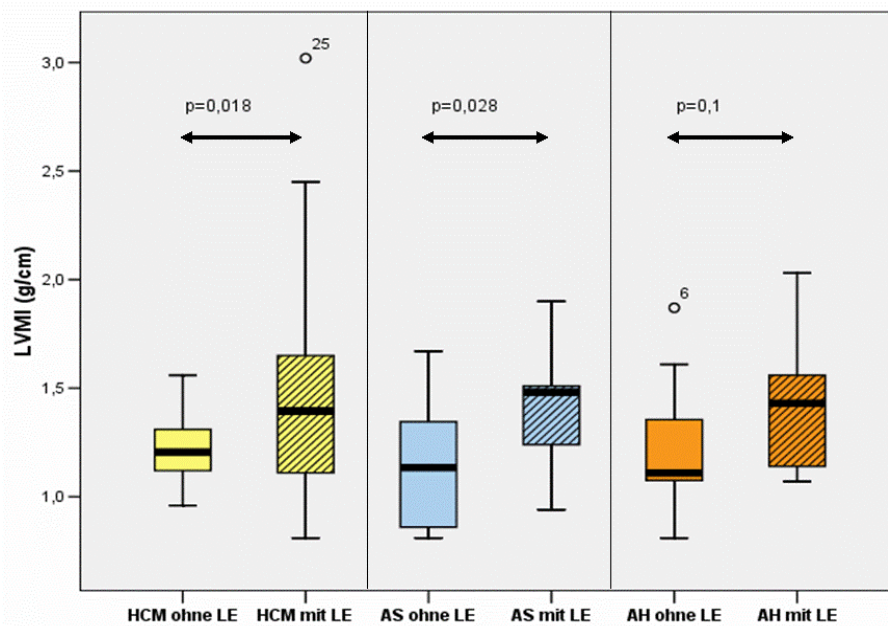


Abbildung 21) Boxplots der LVMI

5. Diskussion:

Obwohl LVH ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Mortalität ist, versuchten bisher nur wenige Studien die zugrunde liegenden Ursachen aufzudecken. Insbesondere der nicht-invasiven Diagnostik waren bisher Grenzen gesetzt. Eine Schlüsselrolle für die Mortalität könnte die myokardiale Fibrose spielen, welcher arrhythmogene Eigenschaften zugeschrieben werden. Myokardiale Fibrose lässt sich histologisch mit verschiedenen Färbetechniken sicher nachweisen. Das Gewinnen von Gewebematerial mittels Endomyokardbiopsie ist jedoch mit einem gewissen Risiko assoziiert, weshalb nur eine geringe Anzahl wissenschaftlicher Studien durchgeführt wurden. Für großvolumige, klinische Studien zur Analyse der Zusammenhänge zwischen LVH, myokardialer Fibrose und klinischen Endpunkten fehlte bis dato eine nicht-invasive Methode, welche die Möglichkeit bietet, gleichzeitig myokardiale Massen und Volumina, sowie Fibrose zu quantifizieren. Dies kann durch die kardiale MRT jetzt geleistet werden.

Ein anderes Problem ist die Unterscheidung verschiedener LVH-Formen in der klinischen Routine. Man bedient sich hier vor allem bildgebender und klinischer Kriterien. Durch das Auftreten von Komorbiditäten wird die Diagnostik zusätzlich erschwert. Vor allem die hypertensive Herzerkrankung lässt sich ohne genetische Analyse schwer von der HCM unterscheiden. Die in den Leitlinien enthaltenen Unterscheidungskriterien lassen oftmals nur eine unscharfe Trennung zu.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen myokardialer Fibrose, definiert über die LE-Technik in der kardialen MRT, in Patienten mit HCM sowie in Patienten mit adaptiver LVH bei chronischer Druckbelastung (AS und AH) und Parametern des linksventrikulären Remodelings. Zusätzlich wurde geprüft, ob das Ausmaß der Druckbelastung in der Gruppe der HCM und der AS einen Einfluss auf die Fibroseentstehung hat.

In allen drei Gruppen konnten wir LE nachweisen. Nach unserem Wissen sind wir damit die ersten, die LE bei AH beschreiben. Die LE-Häufigkeit war in unserer Studie signifikant größer in der HCM-Gruppe im Vergleich zu den beiden adaptiven LVH-Formen.

5.1 Late enhancement bei hypertropher Kardiomyopathie:

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien konnten wir LE in über 70% der HCM's nachweisen(31,89). Choudhury *et al.* konnten in 17 von 21 (81%) asymptomatischen HCM-Patienten ein LE nachweisen(90). Einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LVH und

LE konnten wir ebenfalls bestätigen(89,91). Das LE-Ausmaß korrelierte sowohl mit dem LVMI als auch mit dem maximalen Wanddiameter.

Der genaue pathophysiologische Mechanismus des LE in HCM ist nicht abschließend geklärt, aber fokale Fibrose scheint eine große Rolle zu spielen. Moon *et al.* und unabhängig davon auch Papavassiliu *et al.* konnten jeweils in histologischen *case reports* eine gute Korrelation zwischen LE und einer Anreicherung von Kollagenfasern zeigen(82,83). Die ebenfalls für HCM's charakteristische myozytäre Unordnung (*myocardial disarray*) im histologischen Bild führte hier zu keinem LE.

Einige potentielle Erklärungen für die myokardialen Fibrosen bei HCM lassen sich der aktuellen Literatur entnehmen. Maron *et al.* beschrieben bei der HCM ein Lumenverlust durch Wandverdickung bei den intramuralen Koronararterienanteilen(92). Aktuelle Daten zeigten eine mikrovaskuläre Dysfunktion mit Hypoperfusion in Bereichen mit besonders stark ausgeprägter LVH(93,94). Dass chronische Ischämie in eine bindegewebige Umwandlung resultiert ist bekannt. Gestützt wird die Ischämie-Hypothese durch die Tatsache, dass durch den erhöhten enddiastolischen Druck infolge der Herzinsuffizienz und den gesteigerten Perfusionsbedarf infolge der LVH ein Missverhältnis entsteht.

Bezüglich des LE-Musters decken sich unsere Beobachtungen mit denen anderer Untersucher. Sehr häufig ist das interventrikuläre Septum betroffen, besonders in der Umgebung der Insertionen des rechten Ventrikels(95). Histopathologische Studien konnten im interventrikulären Septum einen deutlich höheren Fibroseanteil als in der restlichen LV-Wand feststellen(32,95,96). Es wird diskutiert, dass der besonders hohe *wall stress* in diesem Bereich in Verbindung mit relativer Ischämie dazu beiträgt. Einen anderen Erklärungsansatz bietet die plexiforme Fibrose, die durch kreuzende Kollagenfasern aus dem linken und rechten Ventrikel oder kreuzende Fasern innerhalb des LV beschrieben wird (97).

In unserem HCM-Kollektiv war kein Einfluss der LVOT-Obstruktion auf die LE-Häufigkeit nachweisbar. Das Fehlen des Zusammenhangs zwischen LE bzw. der fokalen Fibrose und dem Grad der Obstruktion in unserer Studie ist in verschiedener Hinsicht interessant. Es unterstützt die These, dass Fibrose in HCM in erster Linie genetisch determiniert ist und nicht eine Reaktion auf die Obstruktion und die damit verbundene Druckbelastung. Weitere, der Literatur entnommene Fakten, welche die Unabhängigkeit der Fibrose von der Druckbelastung bekräftigen, sind das häufige Auftreten der Fibrose bei den apikalen HCM-Formen(98), bei denen keine LVOT-Einengung vorliegt, und die offenbar nur geringe Korrelation zwischen der Obstruktion und der klinischen Prognose(10,99). Sollte sich die Unabhängigkeit der Fibrose von der Obstruktion in größeren prospektiv konzipierten Studien bestätigen, kann man annehmen,

dass die Beurteilung der Fibrose mittels MRT in Zukunft zur Risikostratifizierung der Patienten beitragen kann. Die bereits vorliegenden retrospektiven MRT-Studien haben bereits erste Hinweise bezüglich des Zusammenhanges zwischen LE und Prognose erbracht(63).

5.2 Late enhancement bei sekundärer linksventrikulärer Hypertrophie durch Druckbelastung

LE scheint ein häufiger Befund in adaptiver LVH durch Druckbelastung zu sein. In unserem Kollektiv ließ sich LE bei 45% (Arterielle Hypertonie) bzw. 62% (Aortenstenose) der Patienten nachweisen. Einige Autoren sehen die Myozytendegeneration als Zeichen der Erschöpfung des adaptiven Remodelings, das stattfindet um den *wall stress* konstant zu halten(100). Die plausibelste histologische Erklärung für ein LE bei der adaptiven LVH bei Druckbelastung ist eine fokale Vernarbung mit Kollagenvermehrung infolge einer ischämischen Nekrose. Entsprechend der "*ischemic core*"-Hypothese kommt es zur myokardialen Schädigung, resultierend aus einem Mismatch von Myokardmasse und Blutangebot(101). Eine adaptive LVH ist gekennzeichnet durch eine relative Abnahme der Kapillardichte. Die Angiogenese geschieht hier nicht adäquat im Verhältnis zur Hypertrophie der Myozyten(102). Unsere Ergebnisse werden unterstützt durch frühere Studien, die Myozytendegeneration und *Replacement*-Fibrose als Antwort auf eine Druckbelastung zeigten(54). Das LE stand in unserem Kollektiv im Zusammenhang mit der LV-Masse, dies stützt die zitierte Hypothese.

Erfahrungen mit LE bei adaptiver LVH beschränken sich derzeit auf eine Studie von 2006, in der Debl *et al.* das LE in AS untersuchten und mit dem in HCM verglichen(91). Es fällt auf, dass die LE-Häufigkeit bei Debl *et al.* verglichen mit unserer Studie deutlich geringer ausfiel (27%). Zurückzuführen ist das vermutlich auf das differente Patientenkollektiv. Bei uns war eine Erhöhung des LVMI in der MRT-Untersuchung als Bestätigung der LVH gefordert. Wir ermittelten die LVM in der 3D-Analyse (Kurzachsenpaket) mittels Scheibchensummationsmethode, die ein höchstes Maß an Genauigkeit bietet(58). Debl *et al.* rekrutierten die LVH-Patienten über die Echokardiographie. In der Echokardiographie wird eine LVH über Bestimmung der Wanddiameter diagnostiziert. In unserem Kollektiv konnten bei >50% der Patienten die echokardiographisch bestimmte LVH nicht im MRT bestätigt werden.

Damit dürfte die LVH in unserer Gruppe ausgeprägter gewesen sein. Diese Selektion könnte die höhere LE-Häufigkeit erklären.

Interessanterweise konnten wir den deutlichen Zusammenhang zwischen aktueller Druckbelastung, LV-Masse und LE in AS nicht reproduzieren. In unserer Studie stand zwar die

LVM in engem Zusammenhang zur Fibrose, jedoch nicht die aktuelle Druckbelastung gemessen an der AKÖF. Die Kollektive von uns und Debl *et al.* unterschieden sich nicht wesentlich im Stenose-Grad. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die im Mittel etwas bessere EF unserer Patienten als Erklärung dienen könnte. Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass es sich nicht um eine simple Kausalkette *Druckbelastung* → *Hypertrophie* → *Fibrose* handelt, sondern die Zusammenhänge äußerst komplex sind. Möglicherweise ist die Dauer der Druckbelastung entscheidend. Dies muss in weiteren Studien evaluiert werden. Ideal wären langfristige prospektive Studien, wie z.B. im Framingham-Kollektiv, um in Zukunft Aufschluss darüber zu geben, welche Rolle dem Parameter „Zeit“ in der Entstehung einer LVH und einer Fibrose zuteil wird. Die kardiale MRT könnte sich hierbei als ein nützliches Tool erweisen.

Die LV-Masse ist in AS ein anerkannter Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, unabhängig vom Grad der Stenose(103). Da wir in der vorliegenden Arbeit einen Zusammenhang zwischen der LV-Masse und dem Vorhandensein eines LE nachweisen konnten, erscheint es möglich, dass myokardiale Fibrose der eigentliche Grund für das schlechte klinische *outcome* bei AS mit LVH ist. Die Tatsache, dass in Aortenstenosen ein Zusammenhang zwischen LE und dem LVEDV aufzeigbar war, bekräftigt dass die fokale Fibrosierung dem späteren Stadium des LV-Umbaus zuzuordnen ist.

Unsere Untersuchungen schlossen zusätzlich zu Debl *et al.* Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung ein. Wir sind unseres Wissens nach die Ersten, die LE bei AH beschreiben. Durch histologische Arbeiten ist das Problem der diffusen und fokalen Fibrosierung bei der AH bekannt(104,105). Verschieden Pathomechanismen, die auf Apoptose und Nekrose basieren werden in der Literatur diskutiert(100). Bei 45% unserer Patienten konnten wir mittels der kardialen MRT fokale Fibroseareale detektieren. Die systolische LV-Funktion, welche im Mittel niedrignormal war, stand in keinem Zusammenhang mit dem LE. Eine signifikante Abhängigkeit von der LVM ließ sich in unserem Kollektiv nicht darstellen, allerdings war ein Trend zu erkennen. Auch hier ist eine große prospektive Studie anzustreben.

In der Literatur ist eine enge Beziehung zwischen myokardialer Fibrose und diastolischer LV-Funktion akzeptiert(106). Eine diastolische Herzinsuffizienz ist ein typisches Merkmal der hypertensiven Herzerkrankung. Sie ist bedingt durch Veränderungen des Relaxationsverhaltens und der LV-Compliance. Ungefähr 50% der hospitalisierten Patienten mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz haben eine normale EF. Obwohl die Krankenhaus-Mortalität dieser Patienten niedriger ist, ist die Hospitalisierungsdauer ähnlich der von Patienten mit reduzierter EF(107). Die PIUMA-Studie konnte eine prognostische Bedeutung der diastolischen Dysfunktion bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zeigen(108). Die kardiale MRT kann mit der *late*

enhancement-Technik in Zukunft vielleicht helfen, Patienten mit erhöhtem Risiko für eine diastolische Herzinsuffizienz zu identifizieren und Einfluss auf Therapieentscheidungen nehmen.

5.3 Klinische Relevanz

Die Evaluierung der myokardialen Fibrose in primärer und sekundärer LVH hat in mehrfacher Hinsicht klinische Bedeutung. Es existiert ein wachsendes Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen Fibrose und ventrikulären Arrhythmien(31). Jüngere Studien konnten zeigen, dass das Vorhandensein und das Ausmaß eines LE in ischämischer Kardiomyopathie(109), dilatativer Kardiomyopathie(62) und HCM(63) mit einem schlechteren klinischen *outcome* assoziiert ist. In der vorliegenden Arbeit haben wir gezeigt, dass sich LE häufig in verschiedenen Formen der LVH nachweisen lässt. Die Methode des LE bietet somit in Zukunft evtl. die Möglichkeit, die individuelle Risikoabschätzung zu ergänzen. Antiarrhythmische Therapien könnten gezielter eingesetzt werden. Damit verbunden ließen sich evtl. auch Kosten sparen, z.B. profitiert nur ein Teil der Patienten, die mit einem internen Defibrillator versorgt werden, von dem Gerät. Die kontrastmittelverstärkte MRT hat das Potential diese Patienten zu identifizieren. Um den prognostischen Wert des LE in LVH besser einstufen zu können, sind große prospektive klinische Studien erforderlich.

Eine Assoziation zwischen Bluthochdruck, LVH, kardialer Fibrosierung und der Progression einer Herzinsuffizienz ist in der Literatur beschrieben(110). Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt wahrscheinlich eine entscheidende Rolle innerhalb des Pathomechanismus des ungünstigen Remodelings, welches LVH und Fibrose mit einschließt(111). Die kardiale MRT bietet ein einzigartiges Tool um Fibroseregression und morphologische Aspekte des Remodelings gleichzeitig zu monitoren und entsprechende Therapiekonzepte zu prüfen.

Die klassische Diagnosestellung der HCM nach klinischen Kriterien erforderte die Abwesenheit von anderen Erkrankungen, welche ebenfalls eine LVH bedingen könnten(86). Mittlerweile wird aber allgemein akzeptiert, dass HCM und andere LVH-auslösende Krankheiten, wie z.B. Bluthochdruck koinzident auftreten können(112). Das typische LE-Muster mit häufiger Affektion der Insertionsstellen des rechten Ventrikels könnte in Zukunft dazu beitragen, die Diagnose einer HCM zu bestätigen bzw. könnte als weiteres Diagnosekriterium fungieren(113).

5.4 Limitationen

Ein geringer Anteil unserer Patienten hatte keinen invasiven Ausschluss (Herzkatheter; entspricht dem Goldstandard) einer koronaren Herzerkrankung. Anzumerken ist aber, dass bei diesen Patienten, nach Evaluierung der bekannten Risikofaktoren, die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung sehr gering war. Außerdem zeigte keiner der Patienten ein infarkttypisches Muster des LE. Dem "wave-front"-Konzept folgend würde man dann das LE subendokardial erwarten(114). In unserem Kollektiv fand sich das LE jedoch vorwiegend intramural.

Histologisch erkennt man in den untersuchten LVH-Formen auch eine diffuse, mikroskopische Kollagenfaservermehrung. Diese kann mittels kardialer MRT und der *late enhancement*-Technik nicht sicher dargestellt werden. Die Technik beruht auf der Annahme, dass sich gesundes Myokard unterdrücken lässt. Die Feststellung einer Fibrose gelingt durch den Signalvergleich von fraglich erkranktem und gesundem Myokard. Ansätze zur Lösung dieses Problems gibt es bereits. Messroghli *et al.* entwickeln derzeit eine Methode zur T1-Kartierung des menschlichen Herzens, womit Änderungen der T1-Zeit visualisiert werden können(115). Diese Methode wäre dann unabhängig von Referenzwerten, welche aktuell noch im gesunden Myokard desselben Patienten generiert werden müssen.

5.5 Schlussfolgerungen

Fokale myokardiale Fibrosen treten bei LVH häufig auf, unabhängig davon, ob die LVH genetisch determiniert oder adaptiv bei chronischer Druckbelastung entstanden ist. Die kardiale MRT ist in der Lage diese mittels *late enhancement*-Technik darzustellen. In LVH bei HCM ist fokale Fibrose häufiger zu finden als bei adaptiver LVH durch arterielle Hypertonie oder Aortenstenose. Zwischen dem Ausmaß der Hypertrophie und dem Auftreten von fokalen Fibrosen besteht ein enger Zusammenhang. Dagegen scheint die aktuelle Druckbelastung des LV eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Das Muster des LE in der kardialen MRT kann in der klinischen Routine wahrscheinlich dazu beitragen, verschiedene Formen der LVH zu differenzieren. Insbesondere bei der HCM fand sich das LE gehäuft an den Insertionsstellen des rechten Ventrikels, das könnte bei der Abgrenzung von der hypertensiven Herzerkrankung hilfreich sein. Weitere prospektiv angelegte

Längsschnitt-Studien sind notwendig, um den diagnostischen Wert des *late enhancement*-Musters zu prüfen.

5.6 Ausblick: Fibroseregression als Zielparameter bei Interventionsstudien

Vor dem Hintergrund, dass Fibrose wahrscheinlich nicht nur genetisch determiniert sein kann, sondern auch durch humorale Einflüsse entsteht, nimmt man an, dass Fibrose potentiell reversibel ist. In den letzten Jahren sind verschiedene, meist kleinere Therapie-Studien publiziert worden, welche unter anderem die Fibroseregression als primären Endpunkt hatten.

Lim *et al.* konnten in einem HCM-Mäuse-Modell eine Kollagenreduktion durch Therapie mit Losartan erreichen(116). Das Kollagenausmaß bestimmten sie zum einen histologisch, zum anderen quantifizierten sie die Expression von TGF- β 1. Ebenfalls den Effekt von Losartan untersuchten Aurojo *et al.*(117). In einem HNCM-Kollektiv konnten sie positive Einflüsse auf diastolische Dysfunktion, Pro-BNP-Level und Vorhofgröße feststellen.

Kawano *et al.* konnten zeigen, dass Valsartan bei HNCM die Kollagen Typ I-Synthese unterdrückte(118). De Resende *et al.* untersuchten in einem HCM-Ratten-Modell den Effekt von niedrigdosiertem Spironolacton in Kombination mit Captopril auf Hypertrophieausmaß und Fibrose(119). Ohne zusätzlichen Einfluss auf den Blutdruck verringerte das Spironolacton die Hypertrophie. Die Unterschiede im histologisch bestimmten Kollagengehalt waren nicht signifikant, obwohl ein Trend zum Fibrosrückgang zu erkennen war.

Bei AH und hypertensiver Herzkrankheit gibt es bereits umfangreiche Daten, welche belegen, dass die Blockade des RAAS positiven Einfluss auf LV-Funktion und Kollagengehalt hat.

Diez *et al.* behandelten Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit mit Losartan und sahen einen direkten Zusammenhang zwischen Kollagengehalt, welcher sich unter Therapie signifikant verringerte, und diastolischer Dysfunktion. Lopez *et al.* therapierten Patienten mit AH entweder mit Losartan oder Amlodipin(120). Der myokardiale Kollagengehalt wurde histologisch und mittels Serummarkern bestimmt. Losartan war im Gegensatz zu Amlodipin in der Lage Fibrose signifikant zu reduzieren.

Aufgrund der genannten Studienergebnisse erscheint es wahrscheinlich, dass myokardiale Fibrose zumindest teilweise unter entsprechender medikamentöser Behandlung reversibel ist. Aufgrund der guten Anwendbarkeit in der Darstellung fokaler Fibrosen und der bekannt guten

Reproduzierbarkeit bei der LV-Massen-Quantifizierung ist unserer Meinung nach die kardiale MRT ein geeignetes Tool, um Interventionsstudien mit dem Ziel der Fibroseregession durchzuführen.

6. Zusammenfassung

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist unabhängig von ihrer Ätiologie ein Risikofaktor für kardiale Mortalität. Myokardiale Fibrose scheint hier als arrhythmogenes Substrat eine entscheidende Rolle zu spielen. Mittels *late enhancement*-Technik ist die kontrastverstärkte kardiale MRT in der Lage fokale Fibrosierungen nicht-invasiv darzustellen. Die Zusammenhänge zwischen Ausmaß oder Ätiologie einer Hypertrophie und dem Vorhandensein einer Fibrose, definiert durch die kardiale MRT, sind nicht endgültig geklärt.

Ziel dieser Studie war es, mittels kardialer MRT, in Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und Patienten mit adaptiver linksventrikulärer Hypertrophie bei arterieller Hypertonie oder Aortenstenose, Fibrose zu detektieren, zu quantifizieren und die Abhängigkeit von linksventrikulären Parametern, sowie dem Ausmaß der Druckbelastung zu ermitteln. Zusätzlich galt es Unterschiede im Fibrosemuster herauszuarbeiten.

Insgesamt wurden 77 Patienten in unsere Studie prospektiv eingeschlossen (Hypertrophe Kardiomyopathie [HCM] n=36, Aortenstenose [AS] n=21 und Arterielle Hypertonie [AH] n=20). Einschlusskriterien waren ein erhöhter linksventrikulärer Masseindex (LVMI) und der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung. Das MRT-Protokoll beinhaltete die *cine*-Bildgebung zur Analyse von linksventrikulärer Funktion und Morphologie, die Planimetrie der LVOT-Fläche bzw. der Aortenklappenöffnungsfläche und das *late enhancement*(LE). Für die LE-Bildgebung verwendeten wir eine *inversion recovery* Gradienten-Echo-Sequenz nach Gabe von 0,2mmol/kg Gd-DTPA. Ein positives LE war über eine Signalintensität definiert, die mehr als 2 Standardabweichungen über der mittleren Signalintensität von gesundem Myokard lag. Die Quantifizierung des LE erfolgte manuell im Kurzachsenpaket.

Um die Abhängigkeit eines LE von der Druckbelastung zu prüfen, teilten wir das HCM-Kollektiv in hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) und hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HNCM). Analog dazu teilten wir das AS-Kollektiv in hochgradige AS und mittel- oder geringgradige AS.

In allen drei Gruppen fanden wir LE. Die LE-Häufigkeit war 72% (HCM), 62% (AS) und 45% (AH). Der Unterschied in der LE-Häufigkeit zwischen HCM und AH war signifikant. Der Anteil des LE an der linksventrikulären Gesamtmasse war im HCM-Kollektiv am größten. In keiner der Gruppen gab es eine Korrelation von LE-Ausmaß und linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

In HCM war das LE abhängig vom LVMI und unabhängig vom linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI). Die Häufigkeit eines LE in HOCM unterschied sich nicht von der in HNCM.

AS mit LE hatten einen größeren LVMI und einen größeren LVEDVI als AS ohne LE. Einen Zusammenhang zwischen LE und Stenose-Grad fanden wir nicht.

In der Gruppe mit AH hatten die Patienten mit LE einen größeren LVMI, wobei der Unterschied kein Signifikanzniveau erreichte. Zwischen LE und LVEDVI fanden wir keinen Zusammenhang. Ein typisches LE-Muster fanden wir in HCM, hier waren vorwiegend die anteroseptalen und inferoseptalen Regionen betroffen, wo der rechte Ventrikel ansetzt. In AS beobachteten wir eine geringe Häufung in den infero-basal gelegenen Segmenten. In allen Gruppen waren die Läsionen fast ausschließlich intramural.

Wir konnten also zeigen, dass sich in allen drei untersuchten Hypertrophie-Formen mittels kardialer MRT fokale Fibrosierungen zeigen lassen. Diese treten bei der HCM häufiger als bei der adaptiven linksventrikulären Hypertrophie bei Druckbelastung auf. Die Wahrscheinlichkeit eines LE steigt mit Zunahme der linksventrikulären Masse. Das LE-Muster kann hilfreich bei der Differenzierung verschiedener Hypertrophie-Formen sein. In HCM und AS scheint die Inzidenz einer fokalen Fibrose nicht allein von der aktuellen Druckbelastung abhängig zu sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden und anderer Arbeiten suggerieren, dass die kardiale MRT wahrscheinlich ein geeignetes Tool darstellt, Therapiestudien mit dem Ziel der Fibroseregession bei linksventrikulärer Hypertrophie durchzuführen. Möglicherweise wird sie in Zukunft auch bei der Risikostratifizierung bezüglich kardialer Ereignisse in der klinischen Routine an Wert gewinnen. Hierfür sind größere Längsschnitt-Studien erforderlich, die den Zusammenhang zwischen Prognose und LE untersuchen.

7. Literatur

1. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:326-41.
2. Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 2005;23:S27-33.
3. Gosse P. Left ventricular hypertrophy--the problem and possible solutions. *J Int Med Res* 2005;33 Suppl 1:3A-11A.
4. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
5. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785-9.
6. Lind JM, Chiu C, Semsarian C. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:927-34.
7. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
8. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama* 1996;276:199-204.
9. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
10. Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1076-80.
11. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:1455-60.
12. Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80:1259-68.
13. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:697-704.
14. Paz R, Jortner R, Tunick PA, et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1996;335:938-41.
15. Iida K, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H. Comparison of percentage area of myocardial fibrosis and disarray in patients with classical form and dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 1998;32:173-80.
16. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881-91.
17. Suzuki J, Watanabe F, Takenaka K, et al. New subtype of apical hypertrophic cardiomyopathy identified with nuclear magnetic resonance imaging as an underlying cause of markedly inverted T waves. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1175-81.
18. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855-61.

19. Olivotto I, Maron BJ, Monteregeggi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.
20. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
21. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;337:349-50.
22. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, Strick S. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 3-month follow-up in 25 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:252-8.
23. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;117:429-39.
24. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000;84:476-82.
25. Fujiwara H, Tanaka M, Onodera T, Kawai C. [Hypertrophic cardiomyopathy: mode of death and pathological findings]. *J Cardiol Suppl* 1987;16:3-8.
26. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979;128:79-85.
27. Factor SM, Butany J, Sole MJ, Wigle ED, Williams WC, Rojkind M. Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1343-51.
28. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-20.
29. Emoto R, Yokota Y, Miki T, et al. [Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic and postmortem histopathologic study of 30 patients]. *J Cardiol* 1988;18:695-703.
30. Brandenburg RO. Cardiomyopathies and their role in sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:185B-189B.
31. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, et al. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging* 2004;22:155-61.
32. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986;55:575-81.
33. Carabello BA. The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4 Suppl 2:S132-8; discussion S138-9.
34. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
35. Jin XY, Pepper JR, Gibson DG. Effects of incoordination on left ventricular force-velocity relation in aortic stenosis. *Heart* 1996;76:495-501.
36. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.

37. Stamm RB, Martin RP. Quantification of pressure gradients across stenotic valves by Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:707-18.
38. Friedrich MG, Schulz-Menger J, Poetsch T, Pilz B, Uhlich F, Dietz R. Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2002;144:329-34.
39. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, et al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. *Heart* 2004;90:893-901.
40. Kilner PJ, Manzara CC, Mohiaddin RH, et al. Magnetic resonance jet velocity mapping in mitral and aortic valve stenosis. *Circulation* 1993;87:1239-48.
41. Shavelle DM, Budoff MJ, Buljubasic N, et al. Usefulness of aortic valve calcium scores by electron beam computed tomography as a marker for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;92:349-53.
42. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004;110:356-62.
43. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7.
44. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
45. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
46. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145-51.
47. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1976;38:786-800.
48. Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989;13:119-27.
49. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:956-60.
50. Vottonen P, Husso M, Sipola P, Vanninen R, Peuhkurinen K, Magga J. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy has low diagnostic accuracy in middle-aged subjects. *Blood Press* 2007;1-8.
51. Pick R, Janicki JS, Weber KT. Myocardial fibrosis in nonhuman primate with pressure overload hypertrophy. *Am J Pathol* 1989;135:771-81.
52. Pinto YM, Pinto-Sietsma SJ, Philipp T, et al. Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor beta(1) attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive TGR(mRen2)27 Rat. *Hypertension* 2000;36:747-54.
53. Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest* 2002;109:787-96.
54. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003;107:984-91.
55. Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF, Schoenberg SO. [Nephrogenic systemic fibrosis (NSF)--implications for radiology]. *Radiologe* 2007;47:785-93.

56. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-65.
57. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
58. Francois CJ, Fieno DS, Shors SM, Finn JP. Left ventricular mass: manual and automatic segmentation of true FISP and FLASH cine MR images in dogs and pigs. *Radiology* 2004;230:389-95.
59. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
60. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645-9.
61. Schulz-Menger J, Abdel-Aty H, Busjahn A, et al. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:741-6.
62. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-85.
63. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-7.
64. Sievers B, Moon JC, Pennell DJ. Images in cardiovascular Medicine. Magnetic resonance contrast enhancement of iatrogenic septal myocardial infarction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1018.
65. White RD, Obuchowski NA, Gunawardena S, et al. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: presurgical and postsurgical evaluation by computed tomography magnetic resonance imaging. *Am J Card Imaging* 1996;10:1-13.
66. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2132-40.
67. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008.
68. Abdel-Aty H, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Myocardial infarction after coronary revascularization: role of cardiovascular magnetic resonance oedema imaging. *Eur Heart J* 2004;25:2172; author reply 2173.
69. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:2411-6.
70. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-9.
71. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
72. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-9.

73. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
74. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815-22.
75. Kon MW, Myerson SG, Moat NE, Pennell DJ. Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Heart Valve Dis* 2004;13:600-7.
76. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Pettigrew RI, Walker PG, Franch RH, Yoganathan AP. Quantification of mitral regurgitation with MR phase-velocity mapping using a control volume method. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:577-82.
77. Dulce MC, Mostbeck GH, O'Sullivan M, Cheitlin M, Caputo GR, Higgins CB. Severity of aortic regurgitation: interstudy reproducibility of measurements with velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1992;185:235-40.
78. Higgins CB, Siemers PT, Newell JD, Schmidt W. Role of iodinated contrast material in the evaluation of myocardial infarction by computerized transmission tomography. *Invest Radiol* 1980;15:S176-82.
79. Rehr RB, Peshock RM, Malloy CR, et al. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol* 1986;57:864-8.
80. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
81. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS, Judd RM. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:1678-83.
82. Papavassiliu T, Schnabel P, Schroder M, Borggrefe M. CMR scarring in a patient with hypertrophic cardiomyopathy correlates well with histological findings of fibrosis. *Eur Heart J* 2005;26:2395.
83. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
84. Sipola P, Peuhkurinen K, Lauerma K, et al. Myocardial late gadolinium enhancement is associated with raised serum amino-terminal propeptide of type III collagen concentrations in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to the Asp175Asn mutation in the alpha tropomyosin gene: magnetic resonance imaging study. *Heart* 2006;92:1321-2.
85. Moon JC, Prasad SK. Cardiovascular magnetic resonance and the evaluation of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:39-44.
86. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
87. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.
88. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare

- professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
89. Moon JC, Mogensen J, Elliott PM, et al. Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *Heart* 2005;91:1036-40.
 90. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
 91. Debl K, Djavidani B, Buchner S, et al. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis. *Heart* 2006;92:1447-51.
 92. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
 93. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007;115:2418-25.
 94. Olivetto I, Cecchi F, Gistri R, et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1043-8.
 95. Unverferth DV, Baker PB, Pearce LI, Lautman J, Roberts WC. Regional myocyte hypertrophy and increased interstitial myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:932-6.
 96. Maron BJ, Henry WL, Roberts WC, Epstein SE. Comparison of echocardiographic and necropsy measurements of ventricular wall thicknesses in patients with and without disproportionate septal thickening. *Circulation* 1977;55:341-6.
 97. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1988-2001.
 98. Nakanishi S, Nishiyama S, Nishimura S, Yamaguchi H, Matsuya S. [Histological features of apical hypertrophic cardiomyopathy]. *J Cardiogr Suppl* 1985;3-11.
 99. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1933-41.
 100. Diwan A, Dorn GW, 2nd. Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:56-64.
 101. Vatner SF. Reduced subendocardial myocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:94E-98E.
 102. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992;72:369-417.
 103. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J* 2005;26:1790-6.
 104. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:264-72.
 105. Weber KT. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts. *J Hypertens* 2004;22:47-50.
 106. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115:888-95.
 107. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated

- heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
108. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2005-11.
 109. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-43.
 110. Schwartzkopff B, Motz W, Vogt M, Strauer BE. Heart failure on the basis of hypertension. *Circulation* 1993;87:IV66-72.
 111. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:13-8.
 112. Shapiro LM. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Br Heart J* 1990;63:265-6.
 113. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1333-40.
 114. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786-94.
 115. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004;52:141-6.
 116. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-91.
 117. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck PC, Rabello R, Mady C. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:1563-7.
 118. Kawano H, Toda G, Nakamizo R, Koide Y, Seto S, Yano K. Valsartan decreases type I collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2005;69:1244-8.
 119. de Resende MM, Kriegel AJ, Greene AS. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48:265-73.
 120. Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-91.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir beim Anfertigen dieser Arbeit geholfen haben. Besonderer Dank gebührt PD Dr. Jeanette Schulz-Menger für das mir entgegengebrachte Vertrauen und das Überlassen des interessanten Themas.

Außerdem danke ich all meinen Verwandten, Freunden und Bekannten, die mich in den Jahren der Erstellung der Dissertation vor allem moralisch unterstützten und somit zum Gelingen beigetragen haben.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, André Rudolph, geboren am 13.02.1977 in Berlin, an Eides Statt, die vorliegende Dissertation selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst zu haben. Weiterhin versichere, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darzustellen und die für die Erstellung dieser Dissertation notwendigen Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur vollständig angegeben zu haben.

Berlin, 11.02.2008

André Rudolph

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.