

Aus dem Experimental and Clinical Research Center (ECRC)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Dissertation**

**Nichtinvasive Darstellung myokardialer Bewegungsstörungen bei  
linksventrikulärer Hypertrophie mittels Kardiovaskulärer  
Magnetresonanztomographie basierendem Tissue Phase Mapping**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pierre Hennig

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Abstrakt</b>	<b>5</b>
1.1. Deutsch	5
1.2. Englisch	6
<b>2. Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1. Linkventrikuläre Hypertrophie bei Druckbelastung	8
2.2. Krankheitsbilder	9
2.2.1. Arterielle Hypertonie	9
2.2.2. Aortenklappenstenose	12
2.3 Kardiale Bildgebung mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT)	14
2.3.1 Tissue Phase Mapping (TPM)	15
2.3.2 Das kardiale TPM - MRT im Vergleich zur Echokardiographie	16
<b>3. Aufgabenstellung</b>	<b>18</b>
<b>4. Methoden/Studiendesign</b>	<b>19</b>
4.1. Patienten	19
4.2. Ein- und Ausschlusskriterien	19
4.3. MRT-Protokoll	20
4.3.1. Cine Imaging	20
4.3.2. TPM	21
4.3.3. Handgrip-TPM	22
4.3.4. Late Gadolinium Enhancement (LGE)	23
4.4 Bildauswertung	23
4.4.1 Auswertung der TPM-Daten	23
4.4.2 Dicom Read Tool	23
4.4.3 Myokardsegmentierung	24
4.4.4 Datenbank	26
4.4.5 Datenanalyse	28
4.4.6 Statistik	29

<b>5. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
5.1 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: global	33
5.2 Linkventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: pro Schicht	34
5.3 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: pro Segment	35
5.4 Einfluss der Anwesenheit von Late Gadolinium Enhancement (LGE) auf systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten	41
5.5 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: bei Handgrip -Belastung	42
<b>6. Diskussion</b>	<b>49</b>
6.1. Linksventrikuläre myokardiale Maximalgeschwindigkeiten bei Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit	50
6.1.1 Unter Ruhebedingungen	50
6.1.2 Unter Handgrip-Belastung	52
6.2. Linksventrikuläre myokardiale Maximalgeschwindigkeiten bei Patienten mit Aortenklappenstenose	53
6.2.1 Unter Ruhebedingen	53
6.2.2 Unter Handgrip-Belastung	55
6.3 Klinische Relevanz	55
6.4 Limitationen	56
6.5 Schlussfolgerung	57
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
Eidesstattliche Erklärung	67
Lebenslauf	68
Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	69
Danksagung	70

### **Abkürzungsverzeichnis:**

AS	Aortenklappenstenose
EF	Ejektionsfraktion
HYP	Arterielle Hypertonie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
TA	Akquisitionszeit
TDI	Tissue Doppler Imaging
TPM	Tissue Phase Mapping
Vr	Radial velocities; Radiale Geschwindigkeit (cm/s)
Vz	Longitudinal velocities; Longitudinale Geschwindigkeit (cm/s)

## 1. Abstrakt

### 1.1 Deutsch

**Vorstellung:** Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) oder hypertensiver Herzkrankheit (HYP) leiden häufig an Herzinsuffizienz trotz normaler linksventrikulärer (LV) Auswurffraktion (EF). Ursächlich kann eine gestörte Myokardbewegung sein. Ziel dieser Studie ist die Analyse der dreidimensionalen Myokardgeschwindigkeiten in Ruhe und unter Stress mittels MRT-Tissue Phase Mapping (TPM).

**Hypothese:** Chronische Druckbelastung des LV führt zu einer Veränderung der dreidimensionalen Bewegung des Myokards in Ruhe und unter Stress.

**Methoden:** 74 Teilnehmer mit LVEF >50% ( $63.9 \pm 5.3\%$ ) erhielten eine kardiale MRT (3T, Siemens Verio): 41 gesunde Probanden, 9 Patienten mit HYP (interventrikuläre Septumdicke >13mm) und 24 Patienten mit AS. Zur Analyse der Myokardbewegung des LV wurden eine basal, mittventrikuläre und apikale Schicht mittels dreidirektionaler, geschwindigkeitskodierter Phasenkontrast-MRT akquiriert (räumliche Auflösung  $2.3 \times 2.3 \times 8 \text{ mm}^3$ , zeitliche Auflösung 23.6/47.2ms). Zielparameter waren die maximale longitudinale ( $V_z$ ) und radiale ( $V_r$ ) Geschwindigkeit in Systole und Diastole (Peaksys, Peakdias in cm/s). Die Analyse erfolgte für jede Schicht und jedes Myokardsegment [Föll et al. Circulation CVI 2010]. Bei einer Subgruppe (n=24 gesunde, n=7 HYP, n=12 AS) wiederholten wir die Messung der mittventrikulären Schicht unter isometrischer Handgrip-Belastung [von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. J Magn Reson Imaging 2013].

**Ergebnisse:** Die globale  $V_z$ -Peaksys und  $V_r$ -Peaksys sind bei AS signifikant niedriger als bei Gesunden ( $V_z$ ;  $p=0.21$ ,  $V_r$ ;  $p<0.001$ ). Auf Segmentebene (Abb. 1) unterscheidet sich die  $V_z$ -Peaksys inferolateral basal und apikal, die  $V_r$ -Peaksys außer in der Lateralwand in allen übrigen Segmenten. Bei der  $V_r$ -Peaksys ( $p=0.048$  anteroseptal) gleichen sich Gesunde und HYP. In der Diastole weisen sowohl AS ( $V_z$ ;  $p<0.001$ ,  $V_r$ ;  $p<0.01$ ) als auch HYP ( $V_z$ ;  $p=0.12$ ,  $V_r$ ;  $p<0.001$ ) global signifikant niedrigere  $V_z$ -Peakdias und  $V_r$ -Peakdias auf. Bei AS betrifft dies fast alle Segmente. Bei HYP bzgl.  $V_z$ -Peakdias die basale Schicht sowie mittventrikulär inferolateral, bzgl.  $V_r$ -Peakdias die mittventrikuläre und apikale Schicht. Auf Belastung reagieren gesunde systolisch mit einer signifikanten Abnahme der  $V_z/V_r$ -Peaksys in der Seitenwand. AS und HYP weisen keine Änderungen auf. Die  $V_r$ -Peakdias nimmt nur bei den gesunden signifikant lateral ab.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit HYP zeigen ein anderes myokardiales Bewegungsmuster als Gesunde in der Diastole. Bei Patienten mit AS betrifft dies Diastole und Systole. Während Gesunde auf isometrische Belastung mit einer Veränderung der Myokardgeschwindigkeiten reagieren, zeigen die beiden Patientengruppen kaum Anpassungsreaktionen. Mittels MRT-TPM können funktionelle Veränderungen bei normaler LVEF detektiert werden.

## 1.2 Englisch

**Aim:** Patients with aortic stenosis (AS) or hypertensive heart disease (HYP) often suffer from heart insufficiency eventhough the leftventricular ejection fraction (EF) might be preserved. The reason can be a disturbed myocardial motility. Aim of this study is to analyse the threedimensional mocardial velocity in rest and stress with MRI-Tissue Phase Mapping (TPM).

**Hypothesis:** Chronic pressure overload of the LV leeds to changes in the threedimensional motility under rest and stress.

**Method:** 74 participants with LVEF >50% ( $63.9 \pm 5.3\%$ ) received cardial MRI (3T, Siemens Verio): 41 healthy probands, 9 patients with HYP (interventricular septal- wall thickness >13mm) and 24 patients with AS. To assess LV motion, a basal, midventricular and apical slice were acquired using three-directional velocity-encoded phase-contrast magnetic resonance (spatial resolution  $2.3 \times 2.3 \times 8 \text{mm}^3$ , temoporal resolution 23.6/47.2ms). Target parameters were peak longitudinal ( $V_z$ ) and radial ( $V_r$ ) velocity in systole and diastole (Peaksys, Peakdias in cm/s). The analysis was performed for every slice and every myocardial segment [Föll et al. Circulation CVI 2010]. In a subgroup (n=7 HYP, n=12 AS, n=24 controls), measurement were repeated during handgrip exercise [von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. J Magn Reson Imaging 2013].

**Results:** The global  $V_z$ -Peakdias and  $V_r$ -Peakdias were significantly lower in AS than in controls ( $V_z$ ;  $p=0.21$ ,  $V_r$ ;  $p<0.001$ ). In the segmental analysis the differences refer to the  $V_z$ -Peaksys inferolateral basal and apical, as well as the  $V_r$ -Peaksys except in the later wall in all others segments. The  $V_r$ -Peaksys ( $p=0.048$  anteroseptal) is similar in healthy and HYP. In the diastole both AS ( $V_z$ ;  $p<0.001$ ,  $V_r$ ;  $p<0.01$ ) as well as HYP ( $V_z$ ;  $p=0.12$ ,  $V_r$ ;  $p<0.001$ ) show globally significantly lower  $V_z$ -Peakdias and  $V_r$ -Peakdias. Within the group of AS it applies to almost all segments. With HYP in terms of  $V_z$ -Peakdias it applies to the basal as well as the midventricular inferolateral, in terms of  $V_r$ -Peakdias

to the midventricular and apical slice. During exercise, Vz-Peaksys, Vr- Peaksys and Vz-Peakdias remained unchanged in AS and HYP, but decreased in the lateral wall in controls.

**Conclusion:** Patients with HYP showed a different myocardial motility compared to healthy in the diastole. In the group of patients with AS this applies both to systole and diastole. While the healthy group reacted with changes in myocardial velocities during handgrip-exercise, there were no significant adaption processes seen in the two patient groups. Therefore with MRI-TPM functional changes are detectable despite preserved ejection fraction (EF).

## **2. Einleitung**

### **2.1 Linksventrikuläre Hypertrophie bei Druckbelastung**

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein von der zugrunde liegenden Ursache unabhängiger Prädiktor für die kardiale Mortalität [1-3]. Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) oder hypertensiver Herzkrankheit (HYP) leiden häufig an linksventrikulärer Hypertrophie sowie einer Herzinsuffizienz trotz normaler linksventrikulärer (LV) Auswurfraction. Ursächlich kann eine gestörte Myokardbewegung sein.

Die linksventrikuläre Funktion ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion. Sie spielt eine zentrale Rolle bei der Betrachtung von verschiedenen Pathologien, z.B. der koronaren Herzerkrankung und spiegelt die systolische Funktion des Herzens wieder. Die systolische und diastolische Funktionsanalyse ist Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten, da die Früherkennung von Funktionsveränderungen für die Therapie von Bedeutung ist. Hier wurden unterschiedliche Ansätze für die Risikobeurteilung gewählt. Neben bildgebenden Verfahren auch die Verwendung von Biomarkern, wie z.B. N-terminales pro-b- natriuretisches Peptid (NT-proBNP), b- natriuretisches Peptid (BNP) und ST2 als Biomarker der neuen Generation. ST2 gehört zur Gruppe der Interleukin (IL)-1 Rezeptoren deren Freisetzung in Kardiomyocyten als Reaktion auf Stress hochreguliert wird. Auch rhythmologische Ansätze, wie die Herzfrequenz, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine prognostische Bedeutung bezüglich der kardialen Mortalität aufweisen haben hier eine Bedeutung [4-7].

Als Standardparameter wird in der klinischen Routine die linksventrikuläre Auswurfleistung (EF) betrachtet. Diese wird überwiegend echokardiographisch bestimmt, kann aber auch in der Herzkatheteruntersuchung, in der Magnetresonanztomographie und Myokardszintigraphie gemessen werden. Zur Einschätzung einer normalen globalen EF gibt es für das Standardverfahren der Echokardiographie übereinstimmende Referenzwerte der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie, die 2005 festgelegt und 2015 lediglich ergänzt wurden. Wenn echokardiographisch die EF über 55% beträgt, wird definitionsgemäß von einem Normalbefund gesprochen [8, 9].



Die MRT ist aufgrund der hohen räumlichen Auflösung sowie der geringeren Untersucherabhängigkeit eine wertvolle Alternative zur in der klinischen Routine überwiegend angewandten Echokardiographie.

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine nichtinvasive Beurteilung der globalen und regionalen kardialen Funktion [10]. Es ist ein zuverlässiges Instrument für eine dreidimensionale Beschreibung der kardialen Bewegung und hat keine Einschränkungen bezüglich der observierbaren Regionen [11]. Auch im MR wird die volumetrische Analyse des linken Ventrikels als Referenzstandard verwendet, um die linksventrikuläre Funktion zu bestimmen [12-14]. Die EF ist jedoch nur ein orientierender Parameter da gezeigt werden konnte, dass die Herzfunktion bei globaler Betrachtung normal erscheinen kann, jedoch regionale Wandbewegungsstörungen demaskiert werden können [15].

## **2.2 Krankheitsbilder**

### **2.2.1 Arterielle Hypertonie**

Basierend auf Studien aus der letzten Dekade liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei 30-45% der Allgemeinbevölkerung in Europa [16, 17]. Dabei wird ein steiler Anstieg der Blutdruckwerte mit dem Alter beobachtet [18]. Aufgrund der Schwierigkeiten vergleichbare Resultate zwischen den verschiedenen Ländern über den zeitlichen Verlauf zu gewinnen, kann die Mortalität am Schlaganfall als Surrogat-Parameter für den Hypertonie-Status in einer Bevölkerung gelten. Nach den Statistiken der WHO findet sich in den westeuropäischen Ländern ein rückläufiger Trend, während in den osteuropäischen Ländern ein deutlicher Anstieg in der Rate der Schlaganfälle beobachtet wird [18]. Hieraus leitet sich ab, dass unterschiedliche Lebensbedingungen einen entscheidenden Faktor bei der Entstehung des arteriellen Hypertonus und damit verbunden den Schlaganfällen darstellen. Aus der Blutdruckmessung leitete sich eine unabhängige und kontinuierliche Beziehung zur Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ab, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie terminaler Niereninsuffizienz [19]. Im Alter von über 50 Jahren scheint dabei der systolische besser als der diastolische Blutdruck Endorganschäden vorherzusagen [18]. Aufgrund der demographischen

Entwicklung handelt es sich bei der arteriellen Hypertonie in Europa somit um eine Volkskrankheit mit hoher gesundheitlicher Bedeutung.

Die arterielle Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks auf mindestens 140 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks auf mindestens 90 mmHg [20]. Mit steigenden Blutdruckwerten erhöht sich das Risiko einer kardiovaskulären Folgeerkrankung kontinuierlich [21], weshalb eine antihypertensive Therapie angestrebt wird, da diese zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung führt [20].

Während in den ESC - Leitlinien von 2013 insbesondere bei älteren Patienten etwas moderatere Blutdruckgrenzen festgelegt wurden, zeigen die Daten der 2015 vorzeitig, etwa ein Jahr vor dem geplanten Studienende, abgebrochenen SPRINT – Studie Vorteile gegenüber den Patienten mit einem systolischen Zielblutdruckwert <120 mmHg gegenüber den Patienten mit einem systolischen Zielblutdruck <140 mmHg. Da die Ergebnisse auf einen erheblichen Vorteil einer strikteren Blutdruckeinstellung auch bei älteren Patienten hinweisen, dies steht im Gegensatz zu den derzeitigen Leitlinien, war nach Einschätzung des Safety Boards eine Studienfortführung ethisch nicht mehr vertretbar [22, 23].

Man unterscheidet bei der arteriellen Hypertonie zwischen einer primären sowie einer sekundären arteriellen Hypertonie. Der Pathomechanismus der primären arteriellen Hypertonie liegt unter anderem in einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems, einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und einem gestörtem Wasser- und Salzmetabolismus. Dies führt zu einer endothelialen Dysfunktion, einem erhöhtem Gefäßwiderstand und später erhöhten Gefäßsteifigkeit, sowie zu einer Gefäßrarifizierung und Gefäßremodeling. Weiterhin spielen auch genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle. Risikofaktoren sind das Alter, die zunehmende Adipositas, genetische Faktoren, ethnische Zugehörigkeit, psychische Faktoren sowie die Ernährung und fehlende sportliche Aktivität [18, 24-27].

Im Gegensatz zur primären Form, können bei der deutlich selteneren sekundären arteriellen Hypertonie spezifische Ursachen identifiziert werden. Hier sind zu nennen die renale-, die endokrine-, die medikamentös bedingte Hypertonie sowie die Aortenisthmostenose.

Die arterielle Hypertonie ist von der Prävalenz in der Bevölkerung her gesehen der Hauptrisikofaktor für eine frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung, da sie häufiger vorkommt als andere Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen, Dyslipoproteinämie oder Diabetes mellitus [28]. Außerdem kann die arterielle Hypertonie durch die chronische Druckbelastung zur linksventrikulären Hypertrophie und zur diastolischen Dysfunktion führen, bedingt durch Veränderungen der Kardiomyozyten, der extrazellulären Matrix und der neurohormonellen Aktivitäten und Ladungsbedingungen [29].

Da die Erkrankung anfangs kaum Symptome hervorruft ist eine medikamentöse Therapie zu Beginn den Patienten schwer zu vermitteln, da die Patienten oft unter medikamentöser Blutdruckeinstellung vorübergehend durch die Blutdruckabsenkung erstmals symptomatisch werden können. Umso wichtiger ist es den Patienten Prognose-Parameter vermitteln zu können, die sie motivieren solch eine Therapie einzuhalten.

Obwohl die arterielle Hypertonie und die damit verbundene linksventrikuläre Hypertrophie ein Hauptrisikofaktor für eine frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung darstellt, erscheinen die bisher definierten Parameter noch nicht ausreichend, um ein hohes Risiko für den Patienten voraussagen zu können. Lediglich im Endstadium der Erkrankung zeigt sich die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer EF von unter 35% als ein sicherer Risikofaktor für den Herztod eines Patienten. Hierbei handelt es sich aber um eine sehr kleine Gruppe mit einem hohen Risiko. Dieses Phänomen ist auch als Rose-Paradoxon bekannt [30, 31]. Denn 2/3 der kardialen Ereignisse treten bei 90-95% der Bevölkerung auf, die ein eher niedriges oder mittleres Risiko haben. Hier erscheint es erfolgsversprechend mittels der MRT frühzeitig myokardiale Veränderungen zu definieren, die langfristig die Prognose des Patienten beeinflussen können, um rechtzeitig Therapien einzuleiten, die irreversible Schädigungen am Herzmuskel vorbeugen würden.

Bezüglich einer weiteren prognostisch relevanten kardialen Erkrankung, wie der koronaren Herzerkrankung, konnten jetzt erste MRT - Studien zur Frage der verbesserten Risikostratifizierung interessante Ergebnisse liefern, die sich mit der Beurteilung von Infarkttrandzonen beschäftigten und hier möglicherweise in Zukunft bessere Voraussagewerte liefern können als die Auswurfraction. Auch bei der

hypertrophen Kardiomyopathie konnte nachgewiesen werden, dass die Fibrose ein unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod ist. Allerdings handelt es sich bisher nur um kleinere Studien mit einer kurzen Nachbeobachtung [32-35].

Um die Risikostratifizierung bei Patienten mit linksventrikulärer Druckbelastung zu verbessern ist es deswegen notwendig, zusätzliche Parameter zu definieren.

### **2.2.2 Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in den westlichen Ländern Europas und den USA. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter stark zu und ist aufgrund der höheren Lebenserwartung der westlichen Bevölkerung angestiegen. Während sie in den Entwicklungsländern typischerweise durch das rheumatische Fieber bedingt ist, tritt sie in den Industrieländern heutzutage vornehmlich durch degenerative valvuläre Veränderungen auf. Epidemiologische Studien zeigen, dass jeder achte Patient über 75 Jahre unter einer mittel- oder hochgradigen Aortenklappenstenose leidet [36]. Daneben gibt es die kongenital angelegte bikuspidale Aortenklappe, die bei ca. 1-2 % der Bevölkerung beobachtet wird und die Grundlage für ca. 6% aller Aortenklappenstenosen bildet [37-41].

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Ursache der linksventrikulären Ausfluss-Obstruktion, seltener sind die subvalvuläre und die supra-valvuläre Aortenstenose. Die häufigsten Ursachen einer Aortenklappenstenose sind die verkalkte bikuspidale Aortenklappe, die verkalkte trikuspidale Aortenklappe, sowie die rheumatische Klappenerkrankung [42-45]. Die Aortenklappensklerose wird definiert als eine Aortenklappenverdickung und Kalzifizierung ohne signifikante Einschränkung der Öffnungsfläche. Die Stadien der AS werden anhand der Klappenanatomie und der Klappenhamodynamik definiert. Nach den ESC/EACTS-Leitlinien definiert sich eine hochgradige Aortenklappenstenose folgendermaßen [46]:

- Aortenklappenöffnungsfläche:  $< 1 \text{ cm}^2$
- Flussgeschwindigkeit:  $> 4,0 \text{ m/sec}$
- Mittlerer transvalvulärer Druckgradient:  $> 40 \text{ mmHg}$
- Klappenöffnungsflächenindex  $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Geschwindigkeitsquotient (Ausflusstrakt/Aortenklappe):  $< 0,25$

Der klassische Krankheitsverlauf der Aortenklappenstenose beginnt mit einer langen asymptomatischen Phase. Symptome bei Patienten mit AS und einer normalen linksventrikulären Funktion (gemessen an der EF) sind erst bei einer schweren AS zu erwarten. Sobald die geringsten Symptome auftreten ist eine Therapie erforderlich [47].

Der Aortenklappenersatz bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und Symptomen ist nach den ESC/EACTS-Leitlinien aus dem Jahre 2012 eine Klasse I Indikation. Bei Patienten, die nicht als operabel eingestuft werden ist eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) angezeigt. Es kommen aber auch für diese Behandlungsmethode Hochrisiko-Patienten in Frage, die zwar operabel wären, bei denen aufgrund des individuellen Risikoprofils jedoch eine TAVI vom Herzteam bevorzugt wird [46, 48].

Zusammenfassend ist die Aortenklappenstenose eine progressive und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Wird ein Patient nach Auftreten erster klinischer Symptome nicht rasch behandelt, verschlechtert sich die Prognose rapide. Bei bereits aufgetretenen Symptomen beträgt die mittlere Überlebensrate nach zwei Jahren 50% und nach fünf Jahren nur noch 20% [49].

Da schnelle Untersuchungs- und operative Eingriffsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, sollte die Risikostratifizierung für Patienten mit Aortenklappenstenose, die durch ein hohes Todesfallrisiko bedroht sind, in Zukunft noch verbessert werden [50].

In diesem Zusammenhang besteht der Bedarf einer Verbesserung an objektiven Prognoseparametern, bei einer guten klinischen Behandlungsmöglichkeit und letztendlich einer noch stark klinisch symptomorientierten Indikationsstellung. Auch die Erfassung der möglichen objektiven Klappenparameter kann problembehaftet sein [51]. Dadurch besteht bezüglich der Indikationsstellung für einen Eingriff weiterhin eine Grauzone. Auch hier stellt sich wieder das Problem, dass bei schwerer Aortenklappenstenose und daraus resultierenden strukturellen Herzmuskelveränderungen, wie Hypertrophie und Fibrosebildung, für diese Gruppe von Patienten ein hohes individuelles Risiko besteht und somit das operative Vorgehen klar definiert ist. Problematisch ist die Risikostratifizierung für Patienten bei denen noch keine ausgeprägten Veränderungen vorliegen. Hier gilt es neue Parameter zu finden die Patienten, die trotzdem ein hohes Risiko aufweisen, besser zu definieren. Die

differenzierte Beurteilung von Herzmuskelveränderungen mittels kardialer MRT könnte einen neuen Ansatz bieten.

### **2.3 Kardiale Bildgebung mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie (MRT)**

Das Standardverfahren in der kardialen Bildgebung ist nach wie vor die Echokardiographie. Diese basiert auf dem Prinzip des gepulsten Ultraschalls. Mittels eines Schallkopfs wird ein Wellenpaket endlicher Länge ausgesandt. Die dann aus dem Gewebe reflektierten und empfangenen Schallwellen erlauben eine Zuordnung der Gewebetiefe durch die Laufzeit. Sie lösen elektrische Signale aus, welche im Echogerät entsprechend detektiert, gefiltert, umformatiert und nachverarbeitet werden. Bei der Interpretation von Ultraschallbildern muss bedacht werden, dass Strukturen die starke Reflektionen erzeugen wie Grenzflächen erhebliche akustische Impedanz-Sprünge verursachen, die zwar eine akkurate räumliche Wiedergabe ermöglichen, problematisch wird das Auflösungsvermögen aber bei deutlich kleineren Strukturen ( $<1$  mm) z.B. aus dem Myokard, weil hier Streuungseffekte das Bild beeinflussen. Solche kleine Strukturen streuen den Ultraschall in alle Richtungen durch die sogenannte Interferenzmuster entstehen (Speckles). Diese sind somit kein getreues Abbild des echten Substrates. Somit bleibt der Rückschluss von der Textur des Ultraschall-Bildes auf die zugrunde liegenden Gewebeeigenschaften problematisch [52, 53].

Bei der Bildgebung mittels MRT wird physikalisch eine quantenmechanische Eigenschaft der Elementarteilchen genutzt, die man als Spin bezeichnet. Mit Spin wird der Eigendrehimpuls den sowohl Protonen sowie Neutronen besitzen beschrieben, durch die Atomkerne ein magnetisches Moment erhalten. Gerät ein solcher rotierender Kern in Kontakt mit einem statischen Magnetfeld, beginnt dieser Kern sich mit einer drehenden Präzisionsbewegung in diesem Magnetfeld auszurichten. Durch definierte Hochfrequenzimpulse ist es nun möglich einen Spin um einen bestimmten Winkel auszulenken (flip-Winkel). Anschließend wird dieser Spin sich wieder in die ursprüngliche energieärmere Ausrichtung zurück bewegen auch als Relaxation bekannt. Da unterschiedliche Gewebe unterschiedliche magnetische Eigenschaften aufweisen können diese spezifischen Relaxationszeiten zugeordnet werden. Unterschieden werden hier eine transversale (T2) und longitudinale (T1) Richtung.

Durch entsprechende Empfängerspulen können diese MR-Signale aufgenommen und durch Gradienten räumlich zugeordnet werden. Durch diesen Mechanismus ist eine Bildrekonstruktion möglich. Bei der Hardware Implementierung beschreibt die Pulssequenz die Komponenten (RF-Pulse Aquisitionsfenster), die für die Anregung, Kodierung und Datenaquisition bei der MR-Bildgebung benötigt werden. Durch die Wahl entsprechender Pulssequenzen kann eine entsprechende Wichtung erfolgen (z.B. T1 oder T2 Wichtung). Um die Kontrastverstärkung bei der MR-Bildgebung zu verbessern, werden paramagnetische und extrazelluläre Kontrastmittel eingesetzt. Verwendet wird hier vor allem das Gadolinium, welches sich durch eine Verkürzung der longitudinalen Relaxation (T1-Zeit) der benachbarten Moleküle auszeichnet. Dieses Kontrastmittel wird fast vollständig innerhalb weniger Stunden renal eliminiert [54, 55].

In den letzten Jahren hat die kardiale MRT für die Funktionsdiagnostik des Herzens eine zunehmende Bedeutung gewonnen. In der kardialen MRT kann das Herz mit einer sehr hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung dargestellt werden. Ein weiterer Vorteil ist die Darstellbarkeit des Herzens aus jeder Ebene heraus. Hervorzuheben gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist, dass es im MRT möglich ist Gewebeeigenschaften gut zu charakterisieren. Wegen der hohen Präzision und der Möglichkeit der dreidimensionalen Information gilt das MRT heutzutage als Goldstandard der Bildgebung bezüglich der Morphologie und Funktion des Herzens. Besonders gut beurteilbar sind hier Veränderungen am Herzmuskel, sodass insbesondere bei Kardiomyopathien und Myokardhypertrophien das Kardio-MRT die Methode der Wahl darstellt [56, 57]. Daneben stellt die Ischämiediagnostik eine wichtige Indikation zur Durchführung einer kardialen MRT dar [58, 59].

### **2.3.1 Tissue Phase Mapping (TPM)**

Eine besondere Form der Funktionsanalyse im Kardio-MRT stellt das Tissue Phase Mapping dar. Hierbei handelt es sich um eine pixelweise Darstellung der Wandbewegung im linken Ventrikel. Mittels dreidirektionaler Bewegungsachsen werden die Bewegungsachsen des Herzens, in diesem Fall des linken Ventrikels, ermittelt. Hierbei wird unterschieden zwischen den radialen ( $V_r$ ), longitudinalen ( $V_z$ ) und zirkumferenziellen ( $V_{\phi}$ ) Wandbewegungsgeschwindigkeiten. Hierbei werden im Speziellen die systolische sowie die diastolische Maximalgeschwindigkeit betrachtet.

Die longitudinalen Längsachsenbewegungen sind sinnvoll zur Beurteilung der diastolischen Funktion, da sie mit der frühdiastolischen Entspannungsphase korrelieren und relativ unabhängig von den Füllungsdrücken sind [60].

### **2.3.2 Das kardiale TPM - MRT im Vergleich zur Echokardiographie**

Verschiedene Formen der nichtinvasiven Bildgebung (noninvasive imaging modalities), wie das Tissue Doppler Imaging (TDI) und das Speckle-Tracking in der Echokardiographie sowie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), werden beschrieben als Möglichkeiten zur Beurteilung der globalen und regionalen myokardialen Wandbewegung [61-64].

Echokardiographisch werden im Gewebedoppler die Geschwindigkeiten von Lageveränderungen bestimmter Herzmuskelabschnitte während eines kardialen Zyklus gemessen. Messbar sind diese Geschwindigkeiten mit dem Gewebedoppler oder durch Mustererkennung (speckle tracking). Da hierbei der Schallkopf immer den Bezugspunkt der Messung darstellt, findet sich bei der Bestimmung der systolischen Geschwindigkeit eine systembezogene Unterschätzung, wie Camarda et al. in einer neuen Arbeit nachweisen konnte [65]. Somit ist durch die globale Bewegung des Herzens im Thorax die Gewebedoppler-Messung methodenbedingt immer mit einem Fehler behaftet. Dadurch sind die in der Routine verwendeten Parameter für die diastolische Funktion, auf der Echokardiographie basierend, trotz deutlicher technischer Fortschritte nach wie vor limitiert [29, 66, 67]. Es hat sich gezeigt, dass die regionale Analyse der myokardialen Funktion womöglich besser geeignet und sensitiver ist, um die diastolische Dysfunktion in Patienten im Bluthochdruck zu charakterisieren [68, 69]. Die MRT ermöglicht Messungen der kardialen Morphologie. Wenn die Daten-Akquisition mit dem Herzzyklus synchronisiert wird, konnte eine Korrelation und Reproduzierbarkeit bei MR- phase velocity mapping (PVM) und TDI in der Messung der longitudinalen myokardialen Geschwindigkeit und time to peak velocity bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Dyssynchronie nachgewiesen werden. Allerdings ist bei TDI eine dreidimensionale Messung nicht möglich [70]. Deshalb bietet die Kardiale-MRT durch die Möglichkeit der dreidimensionalen Messung in hoher Präzision bezüglich der linksventrikulären Anatomie, Funktion, Masse und Volumina einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren.



Diese Messmöglichkeiten sind besonders interessant bei Krankheitsbildern bei denen eine möglichst frühzeitige Erfassung der Veränderungen der Muskelfunktion, klinisch beurteilbare Veränderungen erklären und somit eventuell einen schnelleren therapeutischen Ansatz bieten. Das MRT-TPM ist eine vielversprechende Methode zur Beurteilung von muskulären Funktionsstörungen in einer sehr frühen Phase [71, 72].

### **3. Aufgabenstellung**

In dieser Studie wurden mittels MRT Tissue-Phase-Mapping erfassbare Muskelfunktionsveränderungen bei gesunden Probanden, Patienten mit Aortenklappenstenose und Patienten mit arterieller Hypertonie gemessen.

*Hauptthese:*

- Chronische Druckbelastung des LV führt zu einer Veränderung der dreidimensionalen Bewegung des Myokards in Ruhe und unter Stress.

*Sekundärthesen:*

- Die Ausprägung der Kontraktilitätsstörung ist abhängig von der Schwere der Grundpathologie (Gesund<HYP<AS).
- Die Charakterisierung der Kontraktilitätsstörung kann bei der Differenzierung verschiedener LVH-Formen helfen.
- Das kardiale MRT-TPM ist ein geeignetes Tool, um regionale Störungen der LV-Funktion zu beurteilen.

## 4. Methoden/Studiendesign

### 4.1 Patienten

Die Patienten wurden im Zeitraum von 2011-2013 in einer im Rahmen der Else Kröner Fresenius Stiftung geförderten Studie rekrutiert. Es wurden sowohl stationäre, als auch ambulante Patienten mit einer nachgewiesenen linksventrikulären Hypertrophie (LVH) in der Echokardiographie, welche durch eine Aortenklappenstenose (AS) oder arterielle Hypertonie (HYP) bedingt waren, in die Studie aufgenommen. Außerdem wurden gesunde Probanden ohne strukturelle Herzerkrankungen in die Studie mit eingeschlossen. Die Patienten wurden nach der Aufklärung und ihrer Einwilligung einer kardialen MRT-Untersuchung unterzogen. Zielparameter waren die Erfassung der maximalen longitudinalen ( $V_z$ ) und radialen ( $V_r$ ) Geschwindigkeiten in Systole und Diastole ( $Peak_{sys}$ ,  $Peak_{dias}$  in cm/s).

### 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

#### ***Einschlusskriterien:***

#### *Arterielle Hypertonie:*

HYP wurde definiert als ein Blutdruckwert von über 140/90mmHg in wiederholten Messungen oder regelmäßiger Einnahme von antihypertensiven Medikamenten bei Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie mit einer interventrikulären Septumdicke >13mm.

#### *Aortenklappenstenose:*

Die Diagnose der AS basierte auf der Morphologie der Aortenklappe und der Öffnungsfläche, die mittels CMR cine imaging akquiriert wurde. Eine schwere AS wurde definiert als eine Klappenöffnungsfläche von  $<1\text{cm}^2$  oder einem Klappenöffnungsflächenindex durch die Körperoberfläche  $<0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ , eine moderate AS als Klappenöffnungsfläche von  $1-1.5\text{cm}^2$  und eine milde AS von  $>1.5\text{cm}^2$  laut den aktuellen Leitlinien [46].

*Gesunde:*

Als gesund wurde ein Proband dann definiert, wenn anamnestisch keine kardialen Vorerkrankungen vorlagen und das EKG und die Echokardiographie jeweils einen unauffälligen Befund aufwiesen. Wenn sich aus der Funktionsanalyse im MRT oder der Fibrosedarstellung ein pathologischer Befund ergab, führte dies zum Ausschluss.

***Ausschlusskriterien:***

Probanden mit eingeschränkter LVEF <50% oder mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit durch Koronarangiographie oder nicht-invasive Bildgebung wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Personen mit Arrhythmien, Linksschenkelblock, moderaten oder schweren Klappenläsionen, (ausgenommen Patienten mit Aortenklappenstenosen) oder generellen Kontraindikationen für das MRT nicht in die Studie aufgenommen.

**4.3 MRT – Protokoll:**

Zur Analyse der Myokardbewegung des linken Ventrikels wurden eine basale, mittventrikuläre und apikale Schicht mittels dreidirektionaler, geschwindigkeitskodierter Phasenkontrast-MRT akquiriert (eine Atemanhalte pro Schicht, EKG-getriggert, Beschleunigungsfaktor 5, räumliche Auflösung  $2.3 \times 2.3 \times 8 \text{mm}^3$ , zeitliche Auflösung 23.6/47.2ms). Die MRT Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla-Scanner durchgeführt (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Gemessen wurde mittels einer 32-Kanal kardialen Radiofrequenz-Spule zur Signalerkennung und einem EKG für das kardiale Triggern [73]. Das MRT-Protokoll wird in Abb. 1 dargestellt und im Folgenden erläutert.

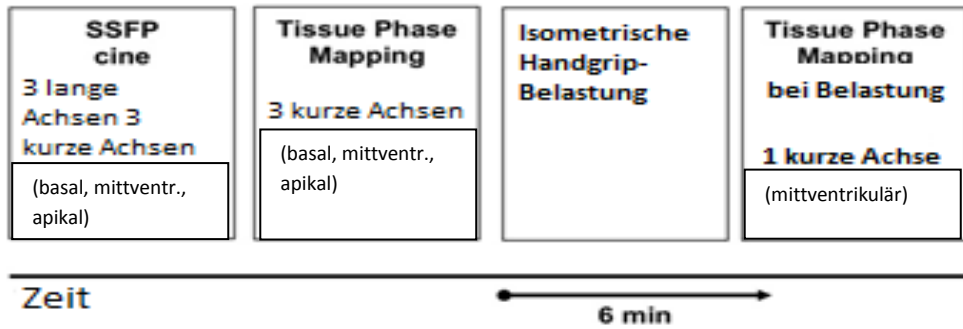


Abbildung 1) MR-Protokoll. Hier wird schematisch die chronologische Applikation der MR-Sequenzen aufgeführt.

#### 4.3.1 Cine Imaging

Steady-state free-precession (SSFP) cine Bilder wurden akquiriert während wiederholter Atem-Pausen in drei langen Achsen und in einem Stapel kurzer Achsen (SAX), die die Wandbewegung des linken Ventrikels und die Quantifizierung der Herzhöhlen ermöglichten. Bildparameter waren: TR=3,1 ms, TE= 1,3 ms, asymmetrisches Echo mit Faktor 0,29, FA=45°, räumliche Auflösung 1.8x1.8 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 6 mm (lange Achse) und 7 mm + 3 mm gap in SAX, BW 704 Hz/px, bei der parallelen Bildgebung wurde die GRAPPA Rekonstruktion benutzt (R=2) mit 30 kardialen Phasen. Die Bildanalyse wurde mit CVI 42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) Version 4.1.2 durchgeführt [73].

#### 4.3.2 TPM

Phasenkontrast Geschwindigkeitsmessungen von den drei Kurzachsen-Schichten vom LV (basal, mittventrikulär, apikal) wurden akquiriert mit einer black-blood vorbereiteten TPM Sequenz. Bildparameter waren: EKG-gesteuert, eine Schicht pro Atem-Stopp, Echo-Zeit (TE) 4,1 ms, Wiederholungszeit (TR) 5,9 ms, Drehwinkel (FA) 15°, Bandbreite (BW) 650 Hz/px, räumliche Auflösung 2,3x2,3 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 8mm, venc 0.15 cm/s pro Ebene, 25 cm/s durch die Ebene, PEAK-GRAPPA kt-Akzeleration mit Faktor R=5 [74], zeitliche Auflösung 23,6-47,2 ms. Die nachträgliche Datenverarbeitung wurde mit institutioneller Software (programmiert in Matlab, Mathworks, USA) einschließlich der

Korrektur von Wirbelströmen, semiautomatische Segmentation und eine Transformation der gemessenen Geschwindigkeiten ( $V_x$ ,  $V_y$ ,  $V_z$ ) verarbeitet [71]. Die Analyse für jede Schicht und jedes myokardiale Segment wurde nach AHA-Segmentanalyse durchgeführt [71, 75].

### 4.3.3 Handgrip TPM

Mittels Handgrip konnte in einer Subgruppe ein Belastungs-Test erzeugt werden [76]. Die Patienten mussten mit einem MR-kompatiblen Handgrip-System bestehend aus einem Plastikhandgriff, einer elektronischen switchbox mit entsprechender Software, die Belastung durchführen (2). Der Patient musste im Scanner mit 30% der maximalen Kontraktionskraft den Plastikhandgriff über einen Zeitraum von 6 Minuten mit konstanter Druckerzeugung mit der rechten Hand komprimieren. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden in Ruhe und während der maximalen Belastung gemessen. Das Frequenz-Blutdruck Produkt (Herzfrequenz x systolischer Blutdruck in mmHg/min) wurde als Indikator für die Herzarbeit berechnet. Die hierzu entstandenen TPM-Bilder wurden in der kurzen Achse in der mittventrikulären Schicht ausgewertet.

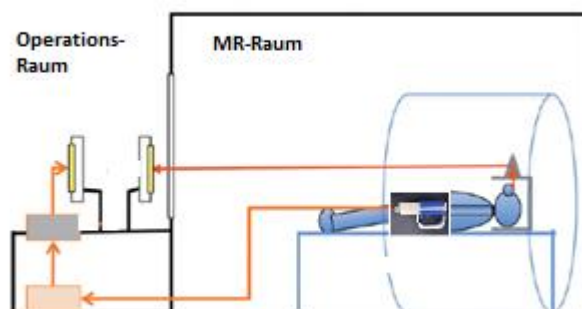


Abbildung 2) Aufbau Handgrip adaptiert aus [76]

#### 4.3.4 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

LGE wurde 15 Minuten nach Gabe von 0,2 mmol/Kg i.v. Gadobutrol (Bayer, Deutschland) in den gleichen Ebenen wie das SSFP Cine Imaging mittels einer segmentierten Echo-Gradienten Sequenz durchgeführt. Die Inversions-Zeit (TI) wurde angepasst, um das Myokard zu nullen. Die Präsenz von LGE wurde visuell evaluiert (\*PD Dr. Florian v. Knobelsdorff-Brenkenhoff) [77].

#### 4.4 Bildauswertung

##### 4.4.1 Auswertung der TPM-Daten

Die Tissue Phase Mapping Daten wurden mit einer institutionellen Software (programmiert in Matlab, Mathworks, USA) ausgewertet. Die Software wurde in Kooperation mit der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg hier in Berlin erstmalig am Experimental and Clinical Research Center (ECRC) implementiert.

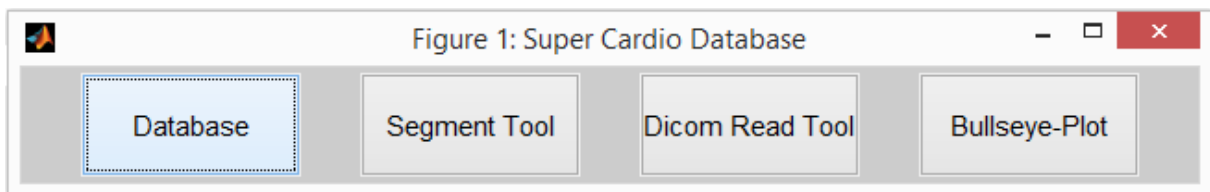


Abbildung 3: TPM Auswertetool (Entwickler Dipl.-Phys. Marius Menza, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg)

##### 4.4.2 Dicom Read Tool

Die im MRT erhobenen Rohdaten wurden aus dem eigens bei uns verwendeten CVI-42 Tool exportiert und mittels Dicom Read Tool zunächst für die weitere Bearbeitung dadurch erhobener Bildausschnitte für die jeweilige Schicht des linken Ventrikels (basal, mittventrikulär, apikal) durch Zoom-Technik vergrößert.

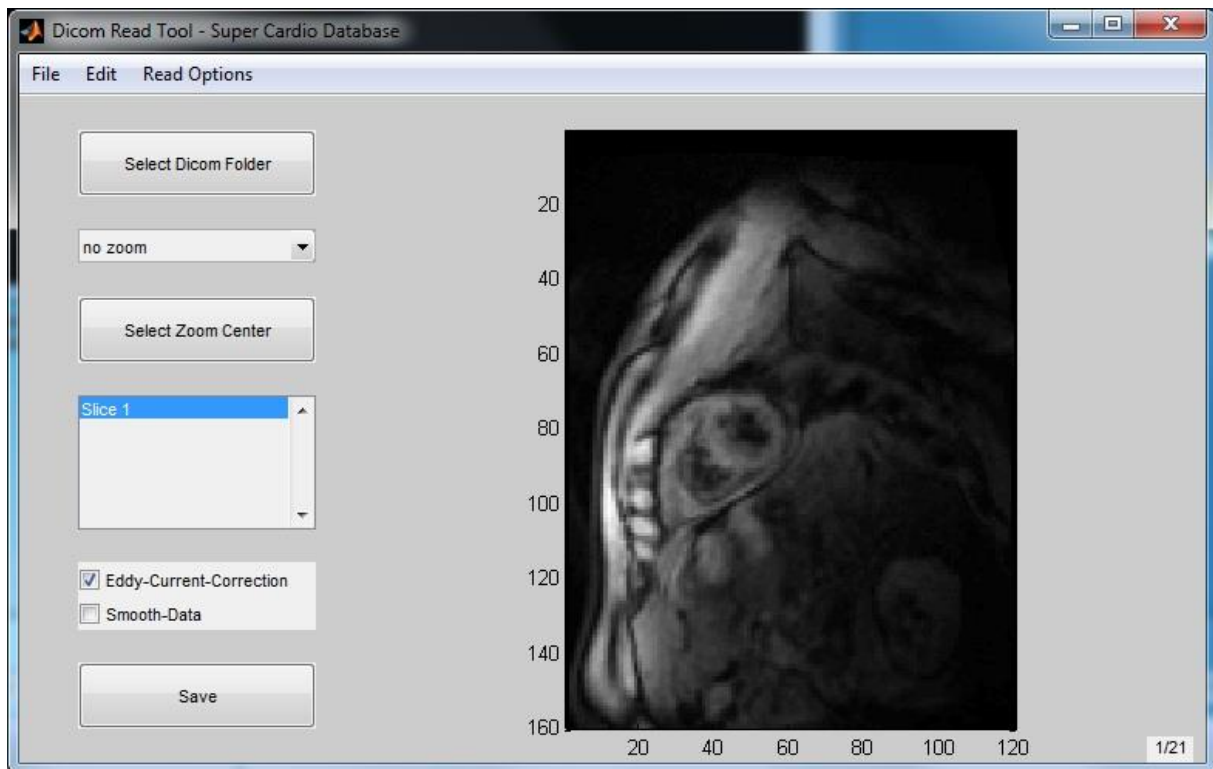


Abbildung 4) Dicom Read Tool

#### 4.4.3 Myokardsegmentierung

Die TPM-Daten wurden in der basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht des linken Ventrikels zu den jeweiligen Phasen des Herzzyklus ausgewertet. Ein kompletter Herzzyklus beinhaltet 36 Phasen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Herzfrequenz die Akquisitionszeit (TA) beeinflusst. Deshalb musste teilweise die zeitliche Auflösung angepasst werden, weshalb die Anzahl der Phasen unterschiedlich ausfiel. Für die segmentale Analyse, wurde als erstes die anteroseptale Verbindung zum rechten Ventrikel markiert. Anschließend wurden ein äußerer epikardialer Ring und ein endokardialer Ring gesetzt (3, 4).



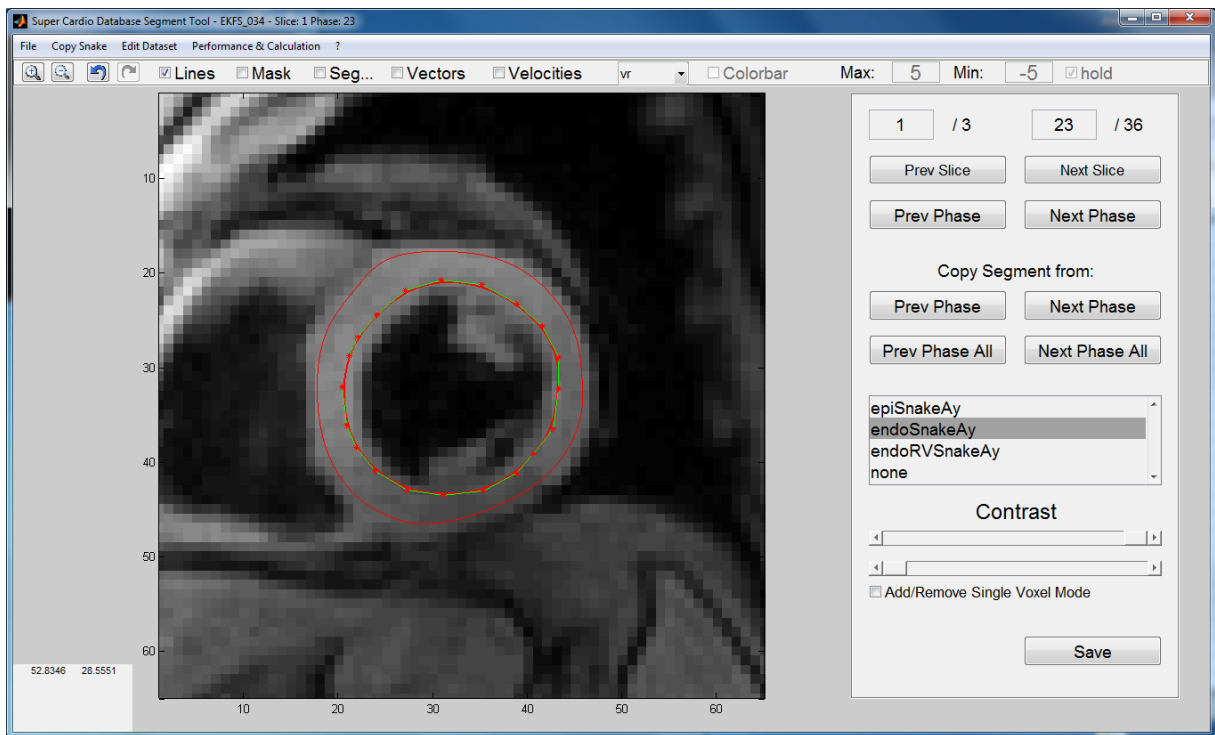


Abbildung 3) manuelle Auswertung der basalen Schicht

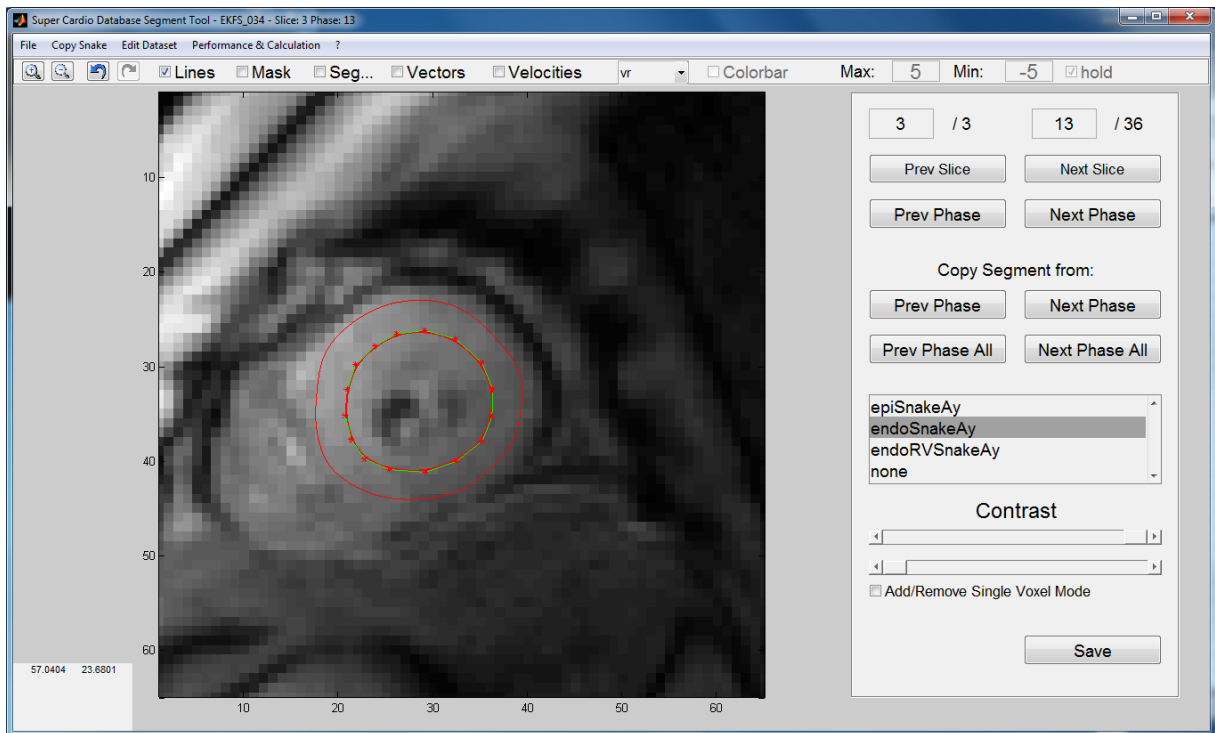


Abbildung 4) manuelle Auswertung der apikalen Schicht

### **Auswertung der TPM-Handgrip Daten:**

Die TPM-Handgrip Daten wurden nach dem gleichen Prinzip wie die TPM Daten ausgewertet. Hier wurde jedoch nur die mittventrikuläre Schicht untersucht.

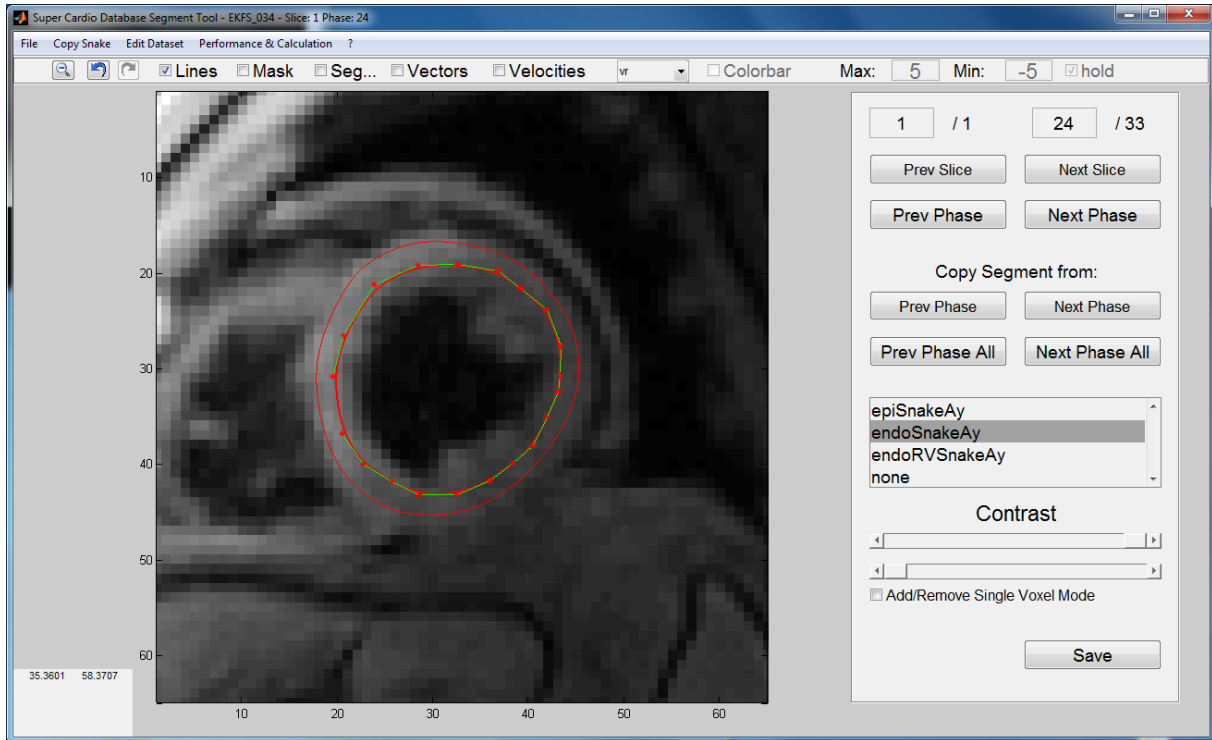


Abbildung 5) Manuelle Auswertung der mittventrikulären Schicht bei Stressmessung

#### **4.4.4 Datenbank**

Die segmentierten TPM-Daten wurden im Database-Tool nochmals anhand der Kurvenverläufe betrachtet. Hier wurde im speziellen für die radiale sowie für die longitudinale Bewegungsachse die Maximalgeschwindigkeiten in der Systole (roter Stern) sowie in der Diastole (grüner Stern) betrachtet. Hierbei wurden die Maximalgeschwindigkeiten für jedes Segment des 16 Segment-Modells für die basale, mittventrikuläre sowie für die apikale Schicht überprüft.

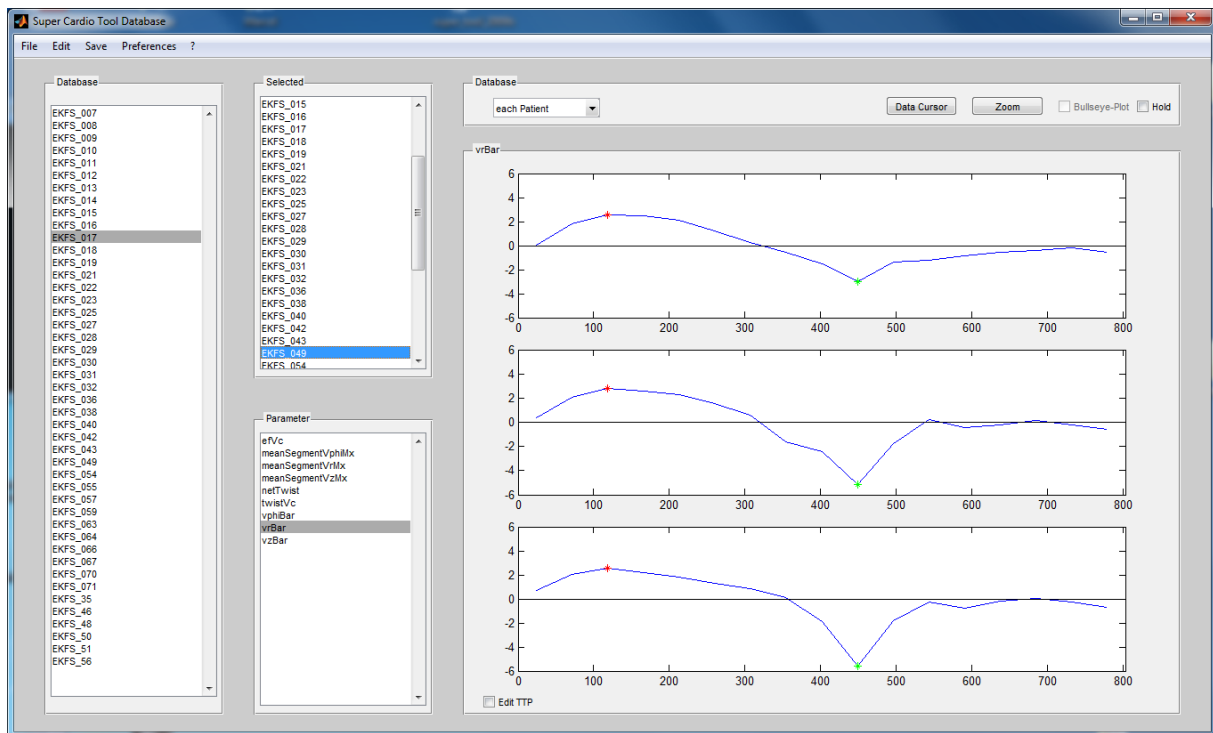


Abbildung 6) Database Tool

Wichtig war bei der Auswertung auch bei der Messung aufgetretene Artefakte (Bildstörungen) zu identifizieren und diese Patienten bezüglich der Auswertung auszuschließen.

Im Anschluss konnten die überprüften Daten in einer Excel-Tabelle für die weitere Analyse erfasst werden. Hier wurden die Geschwindigkeitsdaten für die statistische Analyse sowie für die Präsentation in Form eines Bulls-Eye-Plots erfasst. Eingang fanden dabei die Maximalgeschwindigkeiten für die longitudinale sowie für die radiale Bewegungsachse in Systole sowie in Diastole.

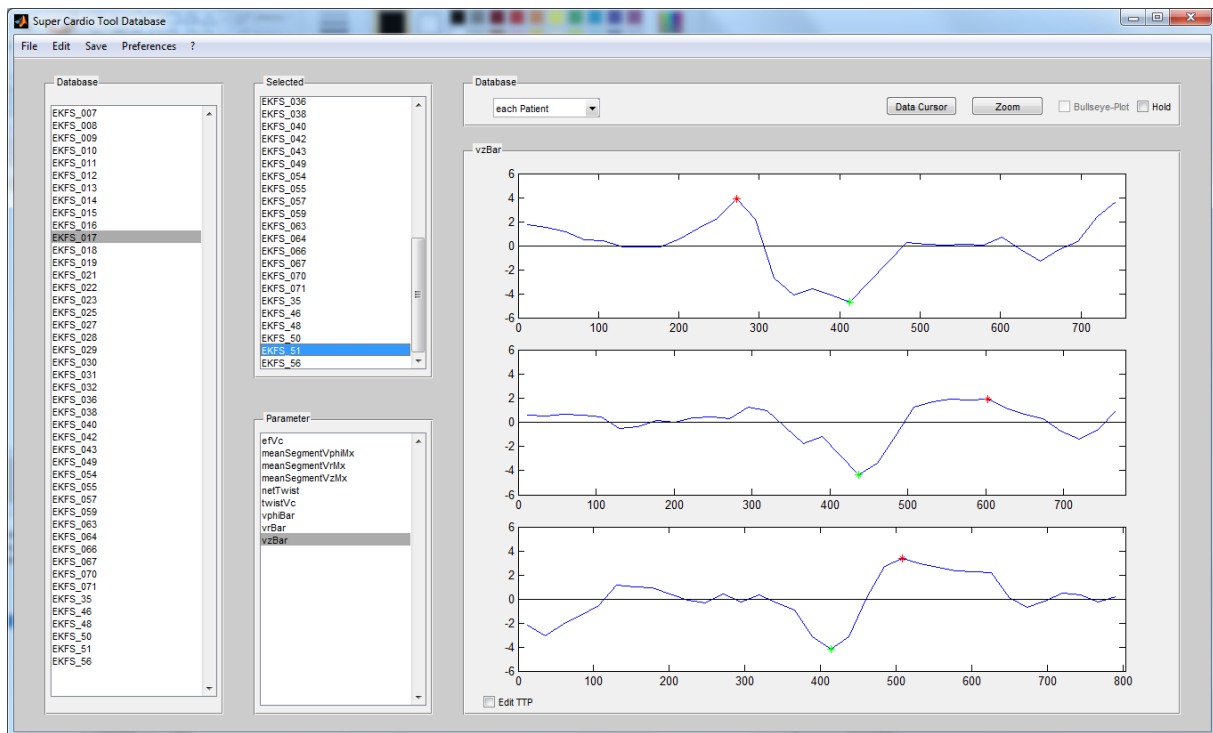


Abbildung 7) Typische Messung bei Artefakt (Bildstörung) mit nicht plausiblen Geschwindigkeitsmessungen für die longitudinale Bewegungsachse während der Systole sowie der Diastole

#### 4.4.5 Datenanalyse

Der linke Ventrikel wurde anhand eines 16 Segment Modells (6) eingeteilt. Es wurden 6 basale, 6 mittventrikuläre und 4 apikale Regionen analysiert. Für jedes Segment wurde die maximale systolische bzw. diastolische Geschwindigkeit bestimmt. Die Ergebnisse wurden mittels eines sogenannten Bulls eye Plots (6) präsentiert, wodurch man einen Vergleich zwischen den gesunden, HYP und AS Patienten geschaffen hat.

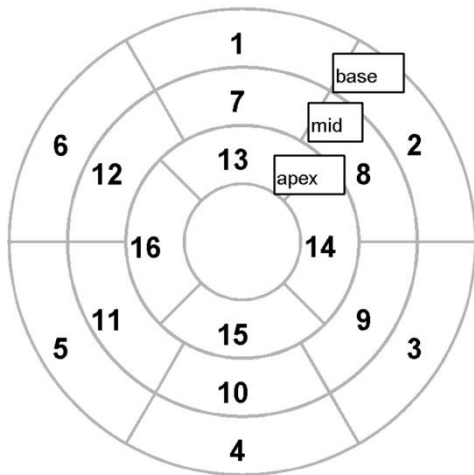


Abbildung 6) Bulls-Eye plot. Die Definition des 16 Segment-Modells ist hier aufgeführt.

#### 4.4.6 Statistik

Die Daten wurden ausgedrückt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Um die drei Gruppen zu vergleichen wurde der Kruskal-Wallis Test angewandt. Im Falle von Signifikanzen, wurden mittels Mann-Whitney-U-Test Gruppenvergleiche durchgeführt. Der Wilcoxon Test wurde verwendet um Ruhe und Stress-Messungen zu vergleichen. Die relativen Veränderungen der Geschwindigkeiten zwischen Ruhe und Stress wurden ausgerechnet als  $[(V_{\text{rest}} - V_{\text{stress}}) / V_{\text{rest}} * 100]$ . Korrelationen wurden mittels Spearman Koeffizient beurteilt. Wenn dieser 0.60-0.74 war, wurde der Grad der klinischen Signifikanz als gut bewertet, 0.75-1.00 als exzellent. Statistische Signifikanz wurde definiert als p-Wert  $< 0.05$ . Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 20.0 (IBM, USA) durchgeführt und Ergebnisse mit Prism 5.0 (GraphPad Software, USA) präsentiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach Vorbereitung der Daten unter Beratung durch das SCO:SSiS-Institut (Dr. Carsten Schwenke).

## 5. Ergebnisse

Auswertbar waren die Daten eines bezüglich der Probanden sowie der Patienten mit Aortenklappenstenose vorhandenen Studienkollektives mit 65 Teilnehmern, bei denen auch andere Analyseverfahren untersucht wurden (\*Dissertation von Anna-Katharina Müller, Myokardiale Gewebecharakterisierung im T1 Mapping bei Aortenklappenstenose). Zusätzlich in die Auswertung wurden neu 9 von 12 rekrutierten Patienten mit arterieller Hypertonie zum Vergleich aufgenommen. Alle untersuchten 74 Teilnehmer verfügten über eine linksventrikuläre Auswurfraction  $>50\%$  ( $63.9 \pm 5.3\%$ ).

Von den 49 untersuchten gesunden Probanden waren 41 mittels TPM auswertbar, von den 29 Patienten mit Aortenklappenstenose 24. Bei den auswertbaren Patienten mit AS wurde das Vitium bei 6 Patienten als leicht, bei 11 als moderat und bei 7 Patienten als schwer definiert. Bei den Hypertonie-Patienten konnten 9 von 12 Patienten ausgewertet werden. Alle untersuchten Personen waren im Sinusrhythmus.

Hauptgründe für die nicht Auswertbarkeit waren Fehler bei der R-Zacken-Triggerung im EKG, sowie fehlerhafte Datenaufzeichnungen.

Patienten mit AS und HYP hatten eine signifikant größere linksventrikuläre (LV) - Masse als die Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ). Die Gruppe mit AS hatte auch ein signifikant höheres Alter als die Kontrollgruppe ( $p = 0.011$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit AS und HYP bezüglich des Alters sowie der Masse.

Von den untersuchten Patienten, zeigten zwölf eine nicht-ischämische Fibrose in den Late Gadolinium Enhancement (LGE) Bildern ( $n=9$  AS;  $n=3$  HYP).

Parameter	Gesund	HYP	AS	p-Wert
Gruppengröße	41	9	24	
Geschlecht [männlich   weiblich]	17   24	8   1	18   6	
Alter [Jahre]	$47 \pm 17^*$	$56 \pm 12$	$60 \pm 15^*$	0.011
LV Auswurfraction [%]	$64 \pm 5$	$63 \pm 5$	$64 \pm 6$	0.762

<b>LV enddiastolisches Volumen [ml]</b>	144 ± 34	177 ± 48	151 ± 50	0.140
<b>LV Masse [g]</b>	101 ± 29*	155 ± 45*	146 ± 52*	<0.001
<b>Herzfrequenz [min-1]</b>	69 ± 9	65 ± 7	68 ± 10	0.488
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg]</b>	131 ± 11	140 ± 17	132 ± 19	0.197
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg]</b>	72 ± 11	81 ± 18	74 ± 12	0.067

Tabelle 1) Patientencharakteristika der Studienteilnehmer in Ruhe

Die Handgrip-Belastung wurde in Subgruppen bei insgesamt 53 Teilnehmern durchgeführt. Auswertbar waren bei den gesunden Probanden 24 von 30 mittels Handgrip (n=24 gesunde Probanden) untersuchte Teilnehmer. Von den 15 mittels Handgrip belasteten Patienten mit Aortenklappenstenose waren 12 (n= AS) und von den 8 belasteten Hypertonikern 7 (n= 7 HYP) auswertbar. Limitierungen waren hier neben den bereits genannten Ursachen, Probleme bei der Atemanhaltetechnik und muskuläre Einschränkungen.

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika dieser Teilnehmer. In der Gruppe mit arterieller Hypertonie (HYP) zeigten sich höhere systolische Blutdruckwerte als in der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden (p=0.026).

<b>Parameter</b>	<b>Gesund</b>	<b>HYP</b>	<b>AS</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gruppengröße</b>	24	7	12	
<b>Geschlecht [männlich   weiblich]</b>	12   12	6   1	10   2	
<b>Alter [Jahren]</b>	47 ± 17*	58 ± 13	62 ± 14*	0.028
<b>LV Auswurfraction [%]</b>	63 ± 5	62 ± 6	65 ± 5	0.586
<b>LV enddiastolisches Volum</b>	147 ± 38	177 ± 35	155 ± 52	0.159

<b>[ml]</b>				
<b>LV Masse [g]</b>	103 ± 33*	151 ± 45*	155 ± 58*	0.005
<b>Durchschnittlicher Kraftaufwand [N]</b>	84 ± 29	94 ± 29	75 ± 22	0.438
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>] in Ruhe</b>	67 ± 11	61 ± 9	66 ± 9	0.350
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>] bei Stress</b>	77 ± 11	73 ± 7	75 ± 11	0.613
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg] in Ruhe</b>	128 ± 14	131 ± 22	136 ± 20	0.402
<b>Systolischer Blutdruck [mmHg] bei Stress</b>	143 ± 19*	164 ± 13*	160 ± 28	0.046
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg] in Ruhe</b>	71 ± 8	77 ± 11	75 ± 13	0.262
<b>Diastolischer Blutdruck [mmHg] bei Stress</b>	82 ± 14	96 ± 15	89 ± 19	0.165
<b>Doppelprodukt in Ruhe [min<sup>-1</sup> x mmHg]</b>	8562 ± 1966	7987 ± 1732	9039 ± 2125	0.545
<b>Doppelprodukt bei Stress [min<sup>-1</sup> x mmHg]</b>	10760 ± 2163	11816 ± 1321	12030 ± 3313	0.295

Tabelle 2) Patientencharakteristika der Studienteilnehmer bei Handgrip-Belastung.



## 5.1 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: global

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse für die systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten für den globalen linken Ventrikel zusammen. Es gab in den jeweiligen Gruppen keine Unterschiede bezüglich der longitudinalen systolischen Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>z</sub>-Peaksys). Die Patienten mit AS hatten signifikant niedrigere radiale systolische Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>r</sub>-Peaksys; p=0.001). Außerdem sind die longitudinalen diastolischen Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>z</sub>-Peakdias; p<0.001) und radialen diastolischen Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>r</sub>-Peakdias; p<0.001) ebenfalls signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Patienten mit arterieller Hypertonie zeigten signifikant niedrigere longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>z</sub>-Peakdias; p=0.012) und radiale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (V<sub>r</sub>-Peakdias; p=0.02) als die Kontrollgruppe.

Parameter	Gesunde	HYP	AS	p-Wert
<b>Globaler LV</b>				
<b>V<sub>z</sub>-Peaksys [cm/s]</b>	4.9 ± 1.7	5.0 ± 1.6	4.0 ± 1.3	n.s.
<b>V<sub>r</sub>-Peaksys [cm/s]</b>	2.7 ± 0.3*	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.3*	AS < Gesunde (p<0.001)
<b>V<sub>z</sub>-Peakdias [cm/s]</b>	-6.2 ± 2.1*	-4.4 ± 1.5*	-3.9 ± 1.5*	AS < Gesunde (p<0.001); HYP < Gesunde (p=0.012)
<b>V<sub>r</sub>-Peakdias [cm/s]</b>	-4.4 ± 0.9*	-3.6 ± 0.6*	-3.1 ± 0.7*	AS < Gesunde (p<0.001); HYP < Gesunde (p=0.002)

Tabelle 3) Ergebnisse für die systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten gemittelt für den globalen linken Ventrikel.

## 5.2 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: pro Schicht

Tabelle 4 fasst die systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten (peak) gemittelt für jede Schicht (basal, mittventrikulär, apikal) zusammen. Die Patienten mit AS zeigten signifikant niedrigere Maximalgeschwindigkeiten verglichen mit den gesunden Probanden in jeder Schicht, abgesehen von der mittventrikulären longitudinalen systolischen Maximalgeschwindigkeit (Vz-Peaksys;  $p < 0.001$  bis  $p = 0.009$ ). Die Gruppe mit HYP hatte basal signifikant niedrigere longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peakdias;  $p = 0.001$ ) und signifikant niedrigere radiale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (Vr-Peakdias) mittventrikulär ( $p = 0.008$ ) und apikal ( $p = 0.010$ ).

Parameter	Gesunde	HYP	AS	p-Wert
<b>Basale Schicht</b>				
Vz-Peaksys [cm/s]	6.4 ± 2.1*	6.1 ± 1.3	4.9 ± 1.5*	AS < Gesunde ( $p = 0.004$ )
Vr-Peaksys [cm/s]	2.9 ± 0.4	2.7 ± 0.5	2.5 ± 0.4	AS < Gesunde ( $p < 0.001$ )
Vz-Peakdias [cm/s]	-9.3 ± 3.0	-5.9 ± 1.8	-5.4 ± 2.0	AS < Gesunde ( $p < 0.001$ ); HYP < Gesunde ( $p = 0.001$ )
Vr-Peakdias [cm/s]	-4.3 ± 1.0	-3.8 ± 0.7	-3.2 ± 0.9	AS < Gesunde ( $p < 0.001$ )
<b>Mittventrikulär</b>				
Vz-Peaksys [cm/s]	4.7 ± 1.9	4.6 ± 1.7	4.1 ± 1.4	Nicht signifikant
Vr-Peaksys [cm/s]	2.8 ± 0.4*	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.3*	AS < Gesunde ( $p = 0.001$ )

Vz-Peakdias [cm/s]	-6.0 ± 2.3*	-4.5 ± 1.9	-3.9 ± 1.7*	AS < Gesunde (p<0.001)
Vr-Peakdias [cm/s]	-4.6 ± 1.0*	-3.6 ± 0.9*	-3.1 ± 0.7*	AS < Gesunde (p<0.001); HYP < Gesunde (p=0.008)
<b>Apikal</b>				
Vz-Peaksys [cm/s]	3.6 ± 1.7	4.2 ± 1.2*	3.0 ± 1.5*	AS < HYP (p=0.022)
Vr-Peaksys [cm/s]	2.4 ± 0.4*	2.4 ± 0.6	2.1 ± 0.4*	AS < Gesunde (p=0.002)
Vz-Peakdias [cm/s]	-3.3 ± 1.6*	-2.6 ± 1.3	-2.3 ± 1.2*	AS < Gesunde (p=0.009)
Vr-Peakdias [cm/s]	-4.4 ± 1.1*	-3.4 ± 0.5*	-3.1 ± 0.8*	AS < Gesunde (p<0.001); HYP < Gesunde (p=0.010)

Tabelle 4) Ergebnisse für die systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten gemittelt für jede Schicht (basal, mittventrikulär, apikal) des linken Ventrikels

### 5.3 Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten: pro Segment

Tabelle 5 illustriert die Maximalgeschwindigkeiten für jedes Segment. Bei der Gruppe mit AS war die longitudinale systolische Maximalgeschwindigkeit (Vz-Peaksys) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, hier hauptsächlich in der inferolateralen Region wie auch inferoseptal. Die radiale systolische Maximalgeschwindigkeit (Vr-Peaksys) war signifikant niedriger in allen Segmenten, ausgenommen im Bereich der Lateralwand. Die longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeit (Vz-Peakdias) war in fast allen Segmenten signifikant niedriger, außer im Bereich von zwei apikalen Regionen. Die radiale diastolische Maximalgeschwindigkeit (Vr-Peakdias) war ebenfalls

in fast allen Segmenten niedriger, außer in der basalen Schicht im Bereich der anterolateralen und inferoseptalen Segmente.

In der Gruppe mit HYP unterschieden sich die longitudinalen systolischen Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peaksys) nicht signifikant von denen der Gruppe der gesunden Probanden. Die radialen systolischen Maximalgeschwindigkeiten (Vr-Peaksys) waren nur grenzwertig in der anteroseptalen/anterioren Region reduziert im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Die longitudinalen diastolischen Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peakdias) waren in allen basalen Segmenten reduziert, sowie auch im Bereich der lateralen mittventrikulären Wand. Die radiale diastolische Maximalgeschwindigkeit (Vr-Peakdias) war geringer in allen mittventrikulären und apikalen Segmenten sowie auch in der basalen Schicht in der inferolateralen und anteroseptalen Region.

Parameter	AS	HYP	Gesunde	p-Wert	Gruppenvergleich
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>sys</sub></b>					
<b>Sg. 1</b>	4.7 ± 1.6	6.4 ± 2.2	5.6 ± 2.0	0.091	
<b>Sg. 2</b>	4.9 ± 2.1	6.9 ± 3.3	7.1 ± 3.0	0.008*	AS < Gesunde (p=0.003) und AS < HYP (p=0.049)
<b>Sg. 3</b>	6.3 ± 2.1	8.0 ± 4.0	8.4 ± 3.4	0.034*	AS < Gesunde (p=0.007)
<b>Sg. 4</b>	6.2 ± 1.5	7.8 ± 3.7	8.0 ± 2.8	0.101	
<b>Sg. 5</b>	5.6 ± 1.7	7.1 ± 2.4	7.0 ± 2.1	0.035*	AS < Gesunde (p=0.013)
<b>Sg. 6</b>	4.8 ± 2.2	5.4 ± 1.2	5.8 ± 1.9	0.087	
<b>Sg. 7</b>	4.5 ± 2.3	5.2 ± 2.3	4.2 ± 2.5	0.406	
<b>Sg. 8</b>	4.3 ± 2.0	5.8 ± 2.4	5.7 ± 3.1	0.134	
<b>Sg. 9</b>	4.7 ± 2.0	7.2 ± 3.2	6.6 ± 3.2	0.033*	AS < Gesunde (p=0.021) und AS < HYP (p=0.040)
<b>Sg. 10</b>	5.1 ± 1.5	6.8 ± 2.9	6.5 ± 2.4	0.058	
<b>Sg. 11</b>	4.7 ± 1.5	5.7 ± 2.2	5.2 ± 2.0	0.636	
<b>Sg. 12</b>	4.4 ± 2.1	4.5 ± 1.5	4.0 ± 1.7	0.532	
<b>Sg. 13</b>	2.9 ± 2.0	4.4 ± 1.7	3.2 ± 1.8	0.061	

<b>Sg. 14</b>	2.9 ± 2.2	5.0 ± 2.6	4.8 ± 2.6	0.005*	AS < Gesunde (p=0.002)
<b>Sg. 15</b>	4.0 ± 2.1	5.8 ± 3.4	5.0 ± 2.4	0.046*	AS < Gesunde (p=0.029)
<b>Sg. 16</b>	3.4 ± 1.6	4.2 ± 1.2	3.3 ± 1.3	0.329	
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>sys</sub></b>					
<b>Sg. 1</b>	2.9 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.002*	AS < Gesunde (p=0.001)
<b>Sg. 2</b>	3.0 ± 0.7	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.5	0.986	
<b>Sg. 3</b>	3.0 ± 6.0	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.5	0.591	
<b>Sg. 4</b>	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.7	3.3 ± 0.6	0.013*	AS < Gesunde (p=0.006)
<b>Sg. 5</b>	2.5 ± 0.6	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.5	0.012*	AS < Gesunde (p=0.003)
<b>Sg. 6</b>	2.1 ± 0.6	2.6 ± 0.4	2.9 ± 0.5	<0.001*	AS < Gesunde (p=0.000) und AS < HYP (p=0.003) und HYP < Gesunde (p=0.048)
<b>Sg. 7</b>	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.5	0.015*	AS < Gesunde (p=0.011) und HYP < Gesunde (p=0.048)
<b>Sg. 8</b>	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.5	0.546	
<b>Sg. 9</b>	3.0 ± 0.5	3.1 ± 0.8	3.0 ± 0.5	0.818	
<b>Sg. 10</b>	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.6	0.059	
<b>Sg. 11</b>	2.5 ± 0.5	2.8 ± 0.7	2.9 ± 0.5	0.048*	AS < Gesunde (p=0.012)
<b>Sg. 12</b>	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2.8 ± 0.5	0.001*	AS < Gesunde (p<0.001)
<b>Sg. 13</b>	2.2 ± 0.5	2.8 ± 0.8	2.5 ± 0.4	0.021*	AS < Gesunde (p=0.013)
<b>Sg. 14</b>	2.3 ± 0.4	2.9 ± 0.9	2.6 ± 0.4	0.068	
<b>Sg. 15</b>	2.5 ± 0.5	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.5	0.484	
<b>Sg. 16</b>	2.1 ± 0.5	2.5 ± 0.9	2.5 ± 0.5	0.013*	AS < Gesunde (p=0.002)

<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>dias</sub></b>					
<b>Sg. 1</b>	-5.5 ± 2.2	-5.7 ± 2.5	-9.6 ± 3.1	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.001)
<b>Sg. 2</b>	-7.0 ± 3.7	-7.2 ± 3.0	-11.6 ± 4.3	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.003)
<b>Sg. 3</b>	-6.9 ± 3.4	-7.4 ± 3.0	-11.0 ± 3.6	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.008)
<b>Sg. 4</b>	-5.3 ± 2.4	-5.3 ± 2.1	-9.4 ± 3.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p<0.001)
<b>Sg. 5</b>	-4.3 ± 1.8	-4.3 ± 2.6	-7.8 ± 2.5	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.001)
<b>Sg. 6</b>	-4.5 ± 1.3	-5.3 ± 2.3	-8.5 ± 2.6	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.001)
<b>Sg. 7</b>	-3.9 ± 1.9	-4.1 ± 2.6	-6.3 ± 2.5	<0.001*	AS < Controls (p<0.001)
<b>Sg. 8</b>	-4.7 ± 2.5	-4.7 ± 2.8	-7.1 ± 2.7	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.034)
<b>Sg. 9</b>	-4.8 ± 2.3	-4.9 ± 3.1	-7.3 ± 3.2	0.002*	AS < Gesunde (p=0.001) und HYP < Gesunde (p=0.045)
<b>Sg. 10</b>	-3.9 ± 1.7	-4.0 ± 2.2	-6.5 ± 2.5	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.008)
<b>Sg. 11</b>	-3.4 ± 1.7	-4.2 ± 2.4	-5.8 ± 2.3	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001)
<b>Sg. 12</b>	-4.0 ± 1.6	-4.7 ± 2.4	-6.0 ± 2.1	0.001*	AS < Gesunde (p<0.001)
<b>Sg. 13</b>	-2.5 ± 1.5	-2.0 ± 1.7	-3.1 ± 1.3	0.051	
<b>Sg. 14</b>	-3.1 ± 1.5	-2.9 ± 1.7	-4.1 ± 1.7	0.033*	AS < Gesunde (p=0.028)
<b>Sg. 15</b>	-3.3 ± 1.4	-3.5 ± 1.9	-4.4 ± 2.5	0.211	
<b>Sg. 16</b>	-2.6 ± 1.4	-2.9 ± 1.4	-3.7 ± 1.7	0.028*	AS < Gesunde (p=0.010)
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>dias</sub></b>					
<b>Sg. 1</b>	-2.8 ± 1.2	-4.1 ± 0.9	-4.6 ± 1.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und AS < HYP (p=0.015)

<b>Sg. 2</b>	-4.4 ± 1.4	-4.8 ± 0.7	-4.7 ± 1.2	0.556	
<b>Sg. 3</b>	-3.5 ± 1.3	-3.5 ± 1.0	-5.0 ± 1.4	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.004)
<b>Sg. 4</b>	-3.1 ± 1.6	-4.0 ± 1.8	-5.4 ± 1.7	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001)
<b>Sg. 5</b>	-3.4 ± 0.9	-4.0 ± 0.5	-3.8 ± 1.1	0.125	
<b>Sg. 6</b>	-2.3 ± 0.8	-2.6 ± 0.8	-3.3 ± 1.0	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.045)
<b>Sg. 7</b>	-2.7 ± 0.9	-3.6 ± 1.1	-4.8 ± 1.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.009) und AS < HYP (p=0.041)
<b>Sg. 8</b>	-3.3 ± 0.8	-3.8 ± 0.9	-4.6 ± 1.1	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.037)
<b>Sg. 9</b>	-3.4 ± 1.2	-3.7 ± 1.2	-4.9 ± 1.5	0.002*	AS < Gesunde (p=0.001) und HYP < Gesunde (p=0.042)
<b>Sg. 10</b>	-2.8 ± 1.1	-3.7 ± 1.0	-5.0 ± 1.3	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.005)
<b>Sg. 11</b>	-3.3 ± 0.9	-3.6 ± 0.8	-4.8 ± 1.1	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.004)
<b>Sg. 12</b>	-3.2 ± 1.0	-3.1 ± 1.1	-4.2 ± 1.3	0.005*	AS < Gesunde (p=0.005) und HYP < Gesunde (p=0.021)
<b>Sg. 13</b>	-2.9 ± 0.9	-3.3 ± 0.5	-4.2 ± 1.1	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.012)
<b>Sg. 14</b>	-2.9 ± 0.7	-3.2 ± 0.8	-4.3 ± 1.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.020)
<b>Sg. 15</b>	-3.1 ± 0.9	-3.4 ± 0.5	-4.6 ± 1.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.006)
<b>Sg. 16</b>	-3.3 ± 1.0	-3.1 ± 0.8	-4.5 ± 1.2	<0.001*	AS < Gesunde (p<0.001) und HYP < Gesunde (p=0.004)

Tabelle 5) Ergebnisse für die segmentalen systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten für die longitudinalen (Vz) sowie radialen (Vr) Bewegungsachsen.

Mittels Bullseye-Plots, wie in Abbildung 4 zu sehen, werden die 16 Segmente der basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht des linken Ventrikels hier aufgezeigt.

Der äußerste Ring beinhaltet die 6 Segmente der basalen Schicht, der mittlere Ring die 6 Segmente der mittventrikulären Schicht sowie der innerste Ring die 4 Segmente der apikalen Schicht.

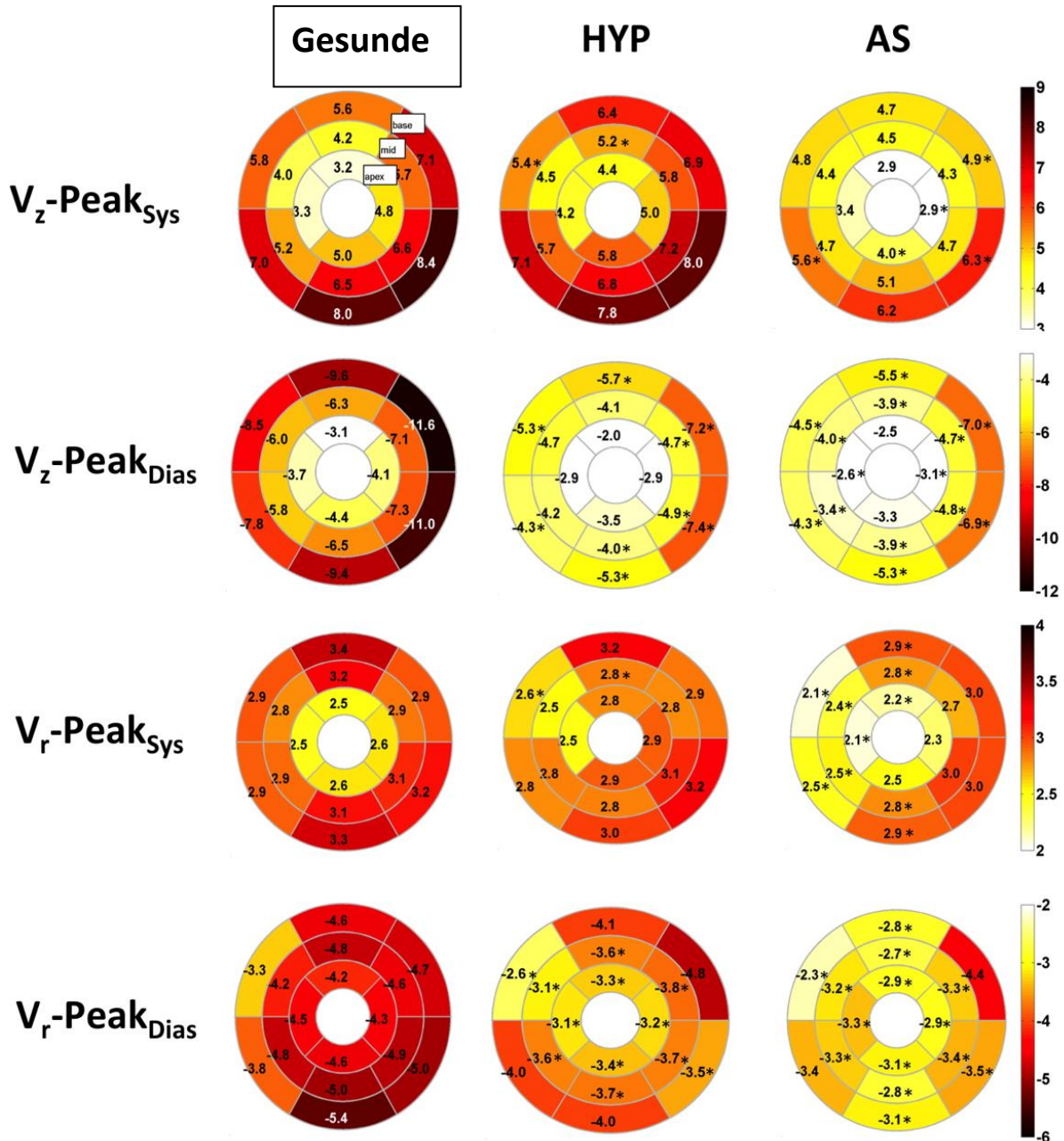


Abbildung 7) Systolische und diastolische radiale ( $V_r$ ) und longitudinale ( $V_z$ ) Maximalgeschwindigkeiten für jedes linksventrikuläre myokardiale Segment in Ruhe. \*Markiert sind die signifikanten Differenzen zwischen den gesunden Probanden und den Patientengruppen (HYP sowie AS).



#### **5.4 Einfluss der Anwesenheit von Late Gadolinium Enhancement (LGE) auf systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten:**

Die Unterschiede in den myokardialen Maximalgeschwindigkeiten zwischen den Patientengruppen mit AS und HYP und der gesunden Kontrollgruppe blieben, auch nach Ausschluss der mittels LGE nachgewiesenen fibrotischen Segmente, bestehen. Lediglich die statistische Differenz von der longitudinalen systolischen Maximalgeschwindigkeit (Vz-Peaksys) zwischen der Gruppe mit AS und der Kontrollgruppe im Bereich der basalen inferolateralen und inferoseptalen Segmente waren nicht mehr nachweisbar ( $p=0.119$  und  $p=0.055$ ).

Patienten mit AS und positivem Fibrosenachweis mittels LGE verglichen mit AS Patienten ohne Fibrosenachweis zeigten, nach Ausschluss der jeweiligen Fibrosesegmente, signifikant reduzierte longitudinale systolische Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peaksys) in der inferioren Wand (Sg. 10 und 15 mit  $p=0.018$  und  $p=0.025$ ), signifikant reduzierte radiale systolische Maximalgeschwindigkeiten (Vr-Peaksys) hauptsächlich basal und apikal (Sg. 1, 2, 4, 11, 13-16), signifikant reduziertes longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peakdias) in der lateralen Wand (Sg. 6, 4, 11-13, 16), wie auch signifikant reduzierte radiale diastolische Maximalgeschwindigkeiten (Vr-Peakdias) anterolateral (Sg. 6).

Es gab keine relevanten Korrelationen zwischen der Klappenöffnungsfläche und den segmentalen Maximalgeschwindigkeiten in der AS Gruppe, sowohl unter Einschluss bzw. Ausschluss der Segmente mit Fibrosenachweis mittels LGE.

Patienten mit HYP und positivem LGE-Fibrosenachweis verglichen mit HYP Patienten ohne LGE-Fibrosenachweis zeigten nach Ausschluss aller Segmente mit LGE-Fibrose, eine signifikant erhöhte longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeit (Vz-Peakdias) anterolateral (Sg. 6, 7, 12) wie auch eine signifikant erhöhte radiale systolische Maximalgeschwindigkeit (Vr-Peaksys) in der anterioren Region (Sg. 1, 6, 8).

## **5.5. Linksventrikuläre systolische und diastolische Maximalgeschwindigkeiten bei Handgrip-Belastung**

Bei der gesunden Kontrollgruppe findet sich in der lateralen Wand (Sg. 7, 11, 12) eine signifikante Abnahme, sowohl der systolischen longitudinalen und radialen Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peaksys und Vr-Peaksys) und diastolischen longitudinalen Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peakdias), unter Stress im Vergleich zu den Ruhemessungen (s. Abbildung 5).

Bei den Patienten mit AS und HYP gab es in der mittventrikulären Schicht keine Differenzen, bezüglich der systolischen und diastolischen radialen und longitudinalen Maximalgeschwindigkeiten, im Ruhe- und Stressvergleich. Ausnahmen finden sich lediglich bei den longitudinalen diastolischen Maximalgeschwindigkeiten (Vz-Peakdias) im Segment 9 bei Patienten mit AS und in der radialen diastolischen Maximalgeschwindigkeit (Vr-Peakdias) im Segment 9 bei Patienten mit HYP. Abbildung 6 verdeutlicht diese Ergebnisse in Form von Bullseye-Plots.

Bezüglich der relativen Veränderungen zwischen Ruhe- und Stressmessung, gab es keine Differenzen zwischen den Gruppen mit AS, HYP und der gesunden Kontrollgruppe bei den systolischen longitudinalen (Vz-Peaksys) ( $p=0.768$ ) und radialen ( $p=0.657$ ) Maximalgeschwindigkeiten, sowie den diastolischen longitudinalen (Vz-Peakdias) ( $p=0.730$ ) und radialen (Vr-Peakdias) ( $p=0.884$ ) Maximalgeschwindigkeiten.

Patienten mit LGE-Fibrosenachweis unterschieden sich nicht von Patienten ohne LGE-Fibrosenachweis bezüglich der relativen Veränderungen ( $p=0.747$ ;  $p=0.839$ ;  $p=0.494$ ;  $p=0.196$ ).

Parameter	Gesunde	HYP	AS
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>sys</sub> in Ruhe</b>	4.8 ± 1.6	4.9 ± 1.8	4.2 ± 1.4
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>sys</sub> bei Stress</b>	4.1 ± 1.5	4.6 ± 1.6	3.8 ± 1.6
<b>p-Wert</b>	0.039*	0.398	0.117
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>sys</sub> in Ruhe</b>	2.8 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.4
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>sys</sub> bei Stress</b>	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.5	2.4 ± 0.5
<b>p-Wert</b>	0.092	0.128	0.754
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>dias</sub> in Ruhe</b>	-6.2 ± 2.0	-4.3 ± 2.0	-3.7 ± 1.1
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>dias</sub> bei Stress</b>	-5.7 ± 1.9	-4.7 ± 2.0	-3.5 ± 2.2
<b>p-Wert</b>	0.045*	0.866	0.388
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>dias</sub> in Ruhe</b>	-4.5 ± 0.8	-3.4 ± 0.9	-3.0 ± 0.8
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>dias</sub> bei Stress</b>	-4.3 ± 1.10	-3.2 ± 1.0	-3.0 ± 1.2
<b>p-Wert</b>	0.209	0.237	0.638

Tabelle 6) Mittelwert der Ruhe- und Stress-Geschwindigkeiten der mittventrikulären Schicht.

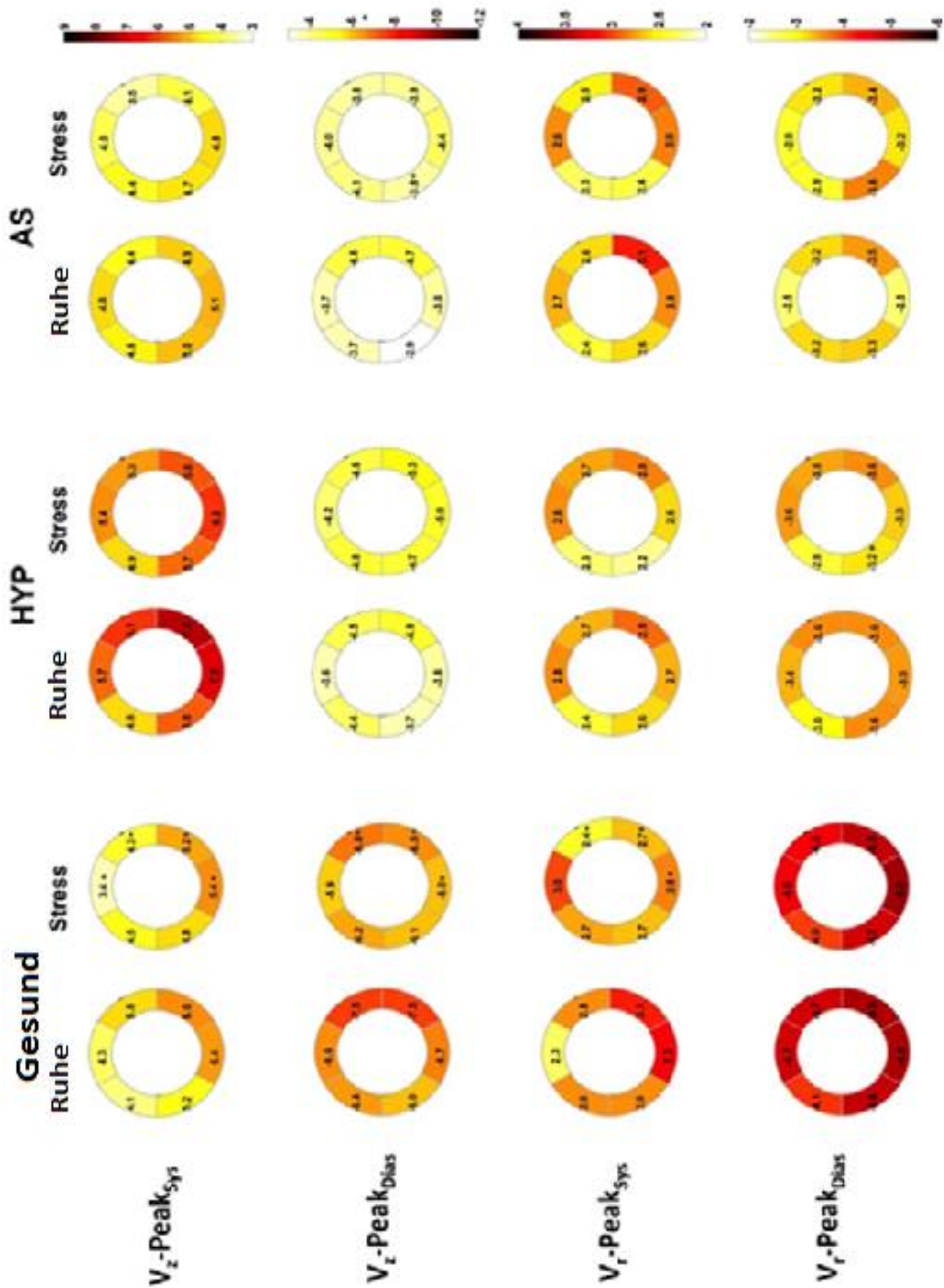


Abbildung 8) Peak systolische und diastolische radiale ( $V_r$ ) und longitudinale ( $V_z$ ) Maximalgeschwindigkeiten in cm/s im Ruhe-Stress Vergleich in der mittventrikulären Schicht. Die p-Werte wurden mittels Wilcoxon Test ermittelt.

Parameter	Segment	Gesunde	HYP	AS
<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>sys</sub> Ruhe vs. Stress</b>	7	4.3 ± 2.3 vs. 3.4 ± 1.9	5.7 ± 2.5 vs. 5.4 ± 2.9	4.8 ± 2.1 vs. 4.0 ± 2.1
	p-Wert	0.012*	0.398	0.308
	8	5.8 ± 2.5 vs. 4.3 ± 2.1	6.1 ± 2.4 vs. 5.3 ± 2.5	4.4 ± 1.5 vs. 3.5 ± 1.8
	p-Wert	0.001*	0.128	0.272
	9	6.6 ± 2.4 vs. 5.2 ± 2.0	7.3 ± 3.5 vs. 5.8 ± 2.3	4.9 ± 1.9 vs. 4.1 ± 1.8
	p-Wert	<0.001*	0.091	0.209
	10	6.4 ± 1.7 vs. 5.4 ± 1.5	7.0 ± 3.3 vs. 6.2 ± 2.4	5.1 ± 1.8 vs. 4.8 ± 1.8
	p-Wert	0.005*	0.091	0.814
	11	5.2 ± 1.6 vs. 4.8 ± 1.9	5.8 ± 2.4 vs. 5.7 ± 2.1	5.0 ± 1.7 vs. 4.7 ± 1.8
	p-Wert	0.230	0.499	0.638
	12	4.1 ± 1.7 vs. 4.5 ± 1.9	4.8 ± 1.5 vs. 4.9 ± 1.8	4.6 ± 2.3 vs. 4.4 ± 2.5
	p-Wert	0.445	1.000	0.530
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>sys</sub> in Ruhe vs. Stress</b>	7	2.3 ± 0.5 vs. 3.0 ± 0.5	2.8 ± 0.6 vs. 2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.7 vs. 2.8 ± 0.8
	p-Wert	0.170	0.499	0.875

	8	2.8 ± 0.4 vs. 2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.9 vs. 2.7 ± 1.1	2.6 ± 0.5 vs. 2.5 ± 0.4	
	p-Wert	0.004*	1.000	0.272	
	9	3.1 ± 0.5 vs. 2.7 ± 0.6	2.9 ± 0.8 vs. 2.8 ± 1.2	3.1 ± 0.6 vs. 2.9 ± 0.7	
	p-Wert	0.007*	0.499	0.239	
	10	3.2 ± 0.6 vs. 2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5 vs. 2.6 ± 0.7	2.8 ± 0.6 vs. 2.8 ± 0.9	
	p-Wert	0.001*	0.499	0.754	
	11	2.8 ± 0.4 vs. 2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.5 vs. 2.2 ± 0.8	2.6 ± 0.5 vs. 2.4 ± 0.7	
	p-Wert	0.116	0.091	0.060	
	12	2.8 ± 0.4 vs. 2.7 ± 0.5	2.4 ± 0.4 vs. 2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.4 vs. 2.3 ± 0.5	
	p-Wert	0.932	0.237	0.308	
	<b>V<sub>z</sub>-Peak<sub>dias</sub> in Ruhe vs. Stress</b>	7	-6.6 ± 2.3 vs. 5.9 ± 2.1	-3.6 ± 2.7 vs. 4.2 ± 2.5	-3.7 ± 1.3 vs. 4.0 ± 1.9
		p-Wert	0.123	0.310	0.754
8		-7.5 ± 2.4 vs. 6.8 ± 2.7	-4.5 ± 2.9 vs. 4.6 ± 3.1	-4.6 ± 1.2 vs. 3.8 ± 1.9	
p-Wert		0.043*	0.866	0.209	
9		-7.5 ± 3.0 vs. 6.5 ± 2.6	-4.9 ± 3.5 vs. 5.3 ± 2.8	-4.7 ± 1.9 vs. 3.9 ± 2.5	
p-Wert		0.028*	0.735	0.239	

	10	-6.7 ± 2.1 vs. 6.0 ± 2.6	-3.8 ± 2.4 vs. 5.0 ± 2.5	-3.8 ± 1.8 vs. 4.4 ± 2.9
	p-Wert	0.024*	0.237	0.638
	11	-6.0 ± 1.8 vs. 6.0 ± 2.3	-3.7 ± 2.3 vs. 4.7 ± 2.4	-2.9 ± 1.3 vs. 3.8 ± 2.1
	p-Wert	0.710	0.499	0.015*
	12	-6.4 ± 1.9 vs. 6.2 ± 2.4	-4.4 ± 2.1 vs. 4.8 ± 2.4	-3.7 ± 1.4 vs. 4.1 ± 2.0
	p-Wert	0.511	0.398	0.182
<b>V<sub>r</sub>-Peak<sub>dias</sub> at rest vs. stress</b>	7	-4.7 ± 1.0 vs. 4.6 ± 1.2	-3.4 ± 1.1 vs. 3.6 ± 1.2	-2.5 ± 0.9 vs. 2.8 ± 1.1
	p-Wert	0.304	0.612	0.308
	8	-4.7 ± 1.0 vs. 4.5 ± 1.2	-3.6 ± 0.8 vs. 3.5 ± 1.0	-3.2 ± 0.8 vs. 3.2 ± 1.4
	p-Wert	0.179	0.176	0.638
	9	-4.9 ± 1.2 vs. 4.8 ± 1.6	-3.6 ± 1.3 vs. 3.6 ± 1.3	-3.5 ± 1.4 vs. 3.4 ± 1.8
	p-Wert	0.668	0.310	0.583
	10	-4.9 ± 1.2 vs. 5.0 ± 1.5	-3.5 ± 0.9 vs. 3.3 ± 1.2	-2.5 ± 0.9 vs. 3.2 ± 1.6
	p-Wert	0.668	0.499	0.308
	11	-4.8 ± 1.2 vs. 4.7 ± 1.4	-3.6 ± 0.9 vs. 3.2 ± 0.9	-3.3 ± 0.9 vs. 3.6 ± 1.5
	p-Wert	0.668	0.043*	0.308

	12	-4.1 ± 1.0 vs. 4.0 ± 1.3	-3.0 ± 1.2 vs. 2.8 ± 1.2	-3.2 ± 1.2 vs. 2.9 ± 1.2
	p-Wert	0.530	0.398	0.158

Tabelle 7) Segmentbezogener Vergleich der systolischen und diastolischen Ruhe- und Stress-Geschwindigkeiten.



## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten wir bei Patienten mit LVH unterschiedlicher Genese Veränderungen in der Myokarddeformation zeigen. Patienten mit arterieller Hypertonie zeigen in dieser Untersuchung vornehmlich in der Diastole Veränderungen der regionalen Myokardgeschwindigkeiten, wo hingegen bei Patienten mit Aortenklappenstenose dies sowohl die Systole als auch die Diastole betrifft. Darüberhinaus zeigten sich unter Handgrip-Belastungen fehlende Anpassungsreaktionen sowohl bei den Hypertonikern als auch bei den Patienten mit Aortenklappenstenose im Vergleich zu gesunden Probanden.

Die Risikostratifizierung von Patienten mit linksventrikulärer Druckbelastung ist nach wie vor nicht zufriedenstellend gelöst. Hier werden in letzter Zeit neue Ansätze untersucht. Einer dieser Ansätze ist die Bildgebung mittels kardialer MRT. Mit der hier untersuchten Technik des MR-Tissue Phase Mappings steht eine neue Technik zur Verfügung, die es erlaubt Myokardgeschwindigkeiten lokal zu quantifizieren. Dabei kann sowohl eine hohe räumliche als auch zeitliche Auflösung in allen räumlichen Richtungen realisiert werden. Die in dieser Arbeit erhobenen Messergebnisse der Patienten wurden mit den Ergebnissen gesunder Probanden verglichen. Dies ist die erste Untersuchung, die sich mit TPM bei Patienten mit Aortenklappenstenose und arteriellen Hochdruckpatienten unter Handgrip-Belastung befasst.

Wie Haider et al in einer Teilauswertung der Framingham Heart Studie zeigen konnten, ist die linksventrikuläre Hypertrophie ein unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod [78]. Wichtig für die Risikostratifizierung solcher Patienten ist die Erkenntnis, dass schon sehr früh im Verlauf vieler Herzerkrankungen Veränderungen der Myokardgeschwindigkeiten auftreten. Im Kardio-MRT lassen sich strukturelle Veränderungen im Sinne von Fibrosen gut mittels des Late Gadolinium Enhancements darstellen. Dies wurde sowohl für die Aortenklappenstenosen, als auch für den arteriellen Hypertonus und die Hypertrophe Kardiomyopathie gezeigt [79]. Die klinische Relevanz solcher Veränderungen im Kardio-MRT bezüglich ventrikulärer Arrhythmien konnte Teraoka et al in einer Studie nachweisen [80]. Diese Darstellung beinhaltet aber bereits einen irreversiblen Zustand aufgrund des bindegewebigen Umbauprozesses der Herzmuskulatur.

Es erscheint von entscheidender prognostischer Bedeutung funktionelle Veränderungen bereits vor einem solchen irreversiblen Endzustand zu erfassen. Das Tissue Phase Mapping erscheint durch die hier erhobenen Ergebnisse als eine weitere vielversprechende Methode, die Differenzierung von Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Druckbelastung zu verbessern.

## **6.1 Linksventrikuläre myokardiale Maximalgeschwindigkeiten bei Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit**

### **6.1.1 Unter Ruhebedingungen**

Patienten mit arterieller Hypertonie zeigten keine Unterschiede bezüglich der longitudinalen und radialen Geschwindigkeiten während der Systole und Diastole im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der bisher einzig publizierten Studie bezüglich TPM bei hypertensiver Herzkrankheit [81]. In dieser Studie zeigte sich bei hypertensiver Herzkrankheit eine Zunahme der systolischen longitudinalen Maximalgeschwindigkeit in der anteroseptalen mittventrikulären bis apikalen Region, als auch eine Reduktion in den basal-inferolateralen und mitt-inferioren Segmenten. Die Diskrepanz zwischen beiden Studien kann durch unterschiedliche zeitliche Auflösungen bedingt sein, weil bei den in dieser Studie erhobenen Daten eine Technik mit längerer zeitlicher Auflösung gewählt wurde. Das Tissue Phase Mapping beruht auf der Messung der Gewebegeschwindigkeit, hier wird den bewegten Spin-Ensembles eine Phase aufgeprägt, die proportional zur Geschwindigkeit ist. Dieses Verfahren hat den Vorteil einer hohen räumlichen Auflösung und ist damit aber abhängig von den gewählten zeitlichen Intervallen. Dadurch sind bei unterschiedlichen gewählten Zeitintervallen geringe Diskrepanzen bei der Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit denkbar. Ein anderer Einflussfaktor dürfte hier die unterschiedlichen Patientencharakteristika in beiden Untersuchungen sein. In der Studie von Foell et al hatten die untersuchten Patienten eine deutlich höhere LV Masse, was einem weiter vorangeschrittenen Stadium der hypertensiven Herzkrankheit entspricht. Generell erwarten wir bei hypertensiver Herzkrankheit in der Echokardiographie, dass die systolische longitudinale Geschwindigkeit gemessen am Mitralring niedriger ist als bei Gesunden [82].

Im Gegensatz zur Systole zeigten Patienten mit HYP reduzierte myokardiale Maximalgeschwindigkeiten während der Diastole. Die longitudinale diastolische Maximalgeschwindigkeit war in allen basalen Segmenten reduziert wie auch in der lateralen mittventrikulären Wand. Die radiale diastolische Maximalgeschwindigkeit war in allen mittventrikulären und apikalen Segmenten und teilweise in der basalen Schicht reduziert. Diese Ergebnisse bestätigen vorherige Ergebnisse mit ähnlichen Methoden [81] sowie auch Erfahrungen aus der Echokardiographie, bei der eine reduzierte peak longitudinal diastolische Geschwindigkeit im basalen Septum bei hypertensiver Herzkrankheit beobachtet wurde [83]. Die diastolische Bewegung ist eine der sensitivsten Marker für die diastolische Dysfunktion [84]. Durch Ausweitung der Betrachtung des linken Ventrikels, nicht nur auf das basale Septum sondern Betrachtung des gesamten Ventrikels im MRT, kann hier potenziell eine detailliertere Charakterisierung der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei arterieller Hypertonie erbracht werden. Als Vorteil der MRT ist hier die technisch geringere Untersucherabhängigkeit und exakte dreidimensionale Darstellbarkeit hervorzuheben.

Ein weiterer großer Vorteil ist die erheblich bessere Gewebedarstellung im MRT. Hierdurch können beispielsweise Fibrosen nachgewiesen werden. In unserer Kohorte hatten ein Drittel der Hypertoniker den Nachweis einer nicht ischämischen Fibrose. Bisher gibt es bei Patienten mit arterieller Hypertonie keine Prognosedaten bezüglich der Auswirkungen eines Fibrose-Nachweises. Dass dies eine Bedeutung haben könnte, zeigen Ergebnisse bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). So konnte unter anderem Ismail et al bei Patienten mit HCM nachweisen, dass das Ausmaß der Fibrose ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes ist [32]. Ähnliche strukturelle Veränderungen bezüglich der Fibrose-Bildung wie bei Patienten mit HCM wurden in einer vergleichenden Studie auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Aortenklappenstenose beschrieben [79]. Möglicherweise wird in Zukunft neben der bisher nur bekannten eingeschränkten Auswurfleistung das Ausmaß der Fibrosierung ein wichtiger zusätzlicher Risikoparameter für das Auftreten des plötzlichen Herztodes sein. Einschränkend muss hier allerdings angemerkt werden, dass es sich bisher nur um kleinere Studien handelt. Von Bedeutung ist, dass die Unterschiede zwischen Hypertonikern und Gesunden nach Ausschluss der fibrosierten Segmente weiterhin bestehen. Damit geht einher, dass Segmente ohne sichtbare Fibrose Funktionsveränderungen aufweisen, eine mögliche Erklärung bietet hier die

diffuse Fibrose [85], die nach den Ergebnissen von Kukuvilla et al mit Veränderungen der systolischen und diastolischen Funktion vergesellschaftet ist. Patienten mit und ohne sichtbare Fibrose (LGE) zeigen in verschiedenen Stadien der Erkrankung, ähnlich zur AS Kohorte, Unterschiede in den segmentalen Maximalgeschwindigkeiten, die zwischen beiden Gruppen detektiert werden konnten.

### **6.1.2 Unter Handgrip-Belastung**

Bei den Stressmessungen, nahm die diastolische longitudinale Maximalgeschwindigkeit septal leicht zu, wie dies auch in Echokardiographiestudien beobachtet wurde [86]. Jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Dies hängt möglicherweise auch mit der detektierten linksventrikulären Region zusammen, da in den echokardiographischen Studien normalerweise die basale Schicht herangezogen, während in der durchgeführten MRT Untersuchung die mittventrikuläre Ebene betrachtet wurde. Die mittventrikuläre Einstellung wurde aufgrund weiterer sequentieller Untersuchungen und aufgrund der besseren technischen Auswertbarkeit, die im Rahmen der EKFS-Studie durchgeführt wurde, als Vergleichsparameter definiert. Die Muskelmasse im apikalen Bereich ist geringer ausgeprägt als in den anderen Schichten des linken Ventrikels [87]. Dadurch ist die Auswertbarkeit hier erschwert. Zu beachten ist dabei auch die Empfindlichkeit der TPM-Methode gegenüber Bewegungsartefakten. Für zukünftige Studien ist die Betrachtung der basalen Schicht auch technisch möglich und von Interesse.

Das Bewegungsmuster der hypertensiven Patienten war interessanterweise während der durchgeführten Stressuntersuchungen anders als bei der gesunden Kontrollgruppe, was möglicherweise als Hinweis für eine frühzeitige myokardiale Funktionseinschränkung bei hypertensiven Patienten zu werten ist. Jedoch muss man, wie auch bei den AS gesehen, festhalten, dass die intraindividuellen Veränderungen für myokardiale Geschwindigkeiten zwischen Ruhe und Stress bei den hypertensiven Patienten nicht signifikant unterschiedlich ausgefallen waren. Somit sind auch hier weitere Tests notwendig, um die Bedeutung der Methode weiter zu eruieren. Diese erstmalig in einer Studie festgestellten Unterschiede müssen zukünftig in Prognosestudien weiter untersucht werden, um die Bedeutung dieser Abweichungen

auf den klinischen Verlauf zu betrachten. Hier könnte sich möglicherweise eine verbesserte frühzeitigere Risikostratifizierung bei den Patienten ergeben.

## **6.2 Linksventrikuläre myokardiale Maximalgeschwindigkeiten bei Patienten mit Aortenklappenstenose**

### **6.2.1 Unter Ruhebedingungen**

Verglichen mit gesunden Probanden, hatten Patienten mit Aortenklappenstenose niedrigere longitudinale Maximalgeschwindigkeiten während der Systole in der inferolateralen und inferoseptalen Wand, wie auch niedrigere radiale Maximalgeschwindigkeiten während der Systole im Apex und der lateralen Wand. In der Diastole waren sowohl longitudinale und radiale Maximalgeschwindigkeiten in der Gruppe mit Aortenklappenstenose in fast allen Segmenten niedriger als in der Kontrollgruppe. Von echokardiographischen Bildgebungsstudien mittels Tissue-Doppler ist bekannt, dass bei Patienten mit Aortenklappenstenosen die longitudinale Maximalgeschwindigkeit in der Systole sowie in der Diastole im Bereich des basalen Septums reduziert ist [88]. Die hier durchgeführte Untersuchung zeigt zum ersten Mal Geschwindigkeitsinformationen für jedes einzelne myokardiale Segment bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Hierbei zeigten sich in dieser Patientengruppe veränderte Bewegungsmuster in der Systole, in den inferolateralen, inferoseptalen und lateralen Segmenten sowie im Apex, die die linksventrikuläre systolische Funktion signifikant beeinflussten. Die diastolische Funktion wurde hier durch Einschränkungen in fast allen Segmenten verändert.

Die Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der Druckbelastung könnte die auftretende Massenzunahme des linken Ventrikels und damit die Veränderung des Muskels bewirken. Hier kommt es offensichtlich zu Störungen der regionalen und globalen Myokarddurchblutung, die zu einer irregulären Hypertrophie der Ventrikelwand führen könnte. Es bleibt zu diskutieren, ob bei der Aortenklappenstenose durch die spezifische Druckerhöhung im Bereich der Herzklappe spezielle Wandregionen möglicherweise besonders betroffen sind.

Informationen über funktionelle Veränderungen des linksventrikulären Bewegungsablaufes können möglicherweise in Zukunft helfen, muskuläre

Erkrankungsstadien bei Aortenklappenstenose besser zu differenzieren. Es ist bekannt, dass jedes Herz individuell auf Drucküberlastungen beispielsweise bei einer AS reagiert. Die bisherige Klassifikation der Aortenklappenstenose basiert auf Beurteilung der Klappenveränderung wie der Klappenöffnungsfläche oder dem Blutfluss über der Klappe mit Bestimmung des Druckgradienten [89].

Die Prognose des Patienten ist aber von den myokardialen Veränderungen und Einschränkungen abhängig. Mittels TPM, können nun neuerdings im MRT funktionelle Daten der linksventrikulären Bewegung ermittelt werden. Außerdem sind morphologische Informationen verfügbar. Etwa ein Drittel der untersuchten Patienten mit AS zeigten eine nicht-ischämische Fibrose, dies entspricht den publizierten Daten in anderen Studien [79].

Interessanterweise zeigten sich die funktionellen myokardialen Bewegungsunterschiede auch zwischen Patienten mit Aortenklappenstenose, bei denen die fibrotischen Segmente mittels Late gadolinium Enhancement ausgeschlossen wurden und dem gesunden Kontrollkollektiv. Möglicherweise ist hier eine diffuse Fibrose ein erklärender Faktor für diese funktionellen Störungen [90].

In der Gruppe der Patienten mit Aortenklappenstenose hatten diejenigen, bei denen Fibrosierungen mittels LGE nachgewiesen wurden, signifikant reduzierte systolische und diastolische myokardiale Maximalgeschwindigkeiten verglichen mit den Patienten ohne Fibrosenachweis durch LGE. Diese Differenz zeigte sich sogar nach Ausschluss der entsprechenden Segmente mit LGE-Fibrosenachweis. In einer von Neilan et al publizierten Studie bei Patienten mit plötzlichem Herztod bei denen sich keine klassischen Risikoparameter (z.B. KHK, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion) nachweisen ließen, konnte die Fibrosierung als erklärender unabhängiger Risikofaktor belegt werden [33]. Fibrosenachweise finden sich auch bei Untersuchungen von Patienten mit einer Aortenklappenstenose [90].

Schlussfolgernd bietet TPM einen Einblick in das Stadium des myokardialen Remodelings und kann möglicherweise funktionelle Veränderungen in Segmenten identifizieren bevor eine irreversible Fibrosierung detektiert werden kann.

### **6.2.2 Unter Handgrip-Belastung**

Weitere funktionelle Informationen ließen sich bei den Patienten mit Aortenklappenstenose durch Handgrip-Belastung erheben. Hier findet eine spezifische Belastung statt, die allerdings nicht mit der heutzutage in der kardiologischen Routine-Diagnostik angewandten physikalischen Belastung gleichzusetzen ist. Während es in der Stressechokardiographie vornehmlich um die Beurteilung des Anstiegs des Druckgradienten und der Änderung der Öffnungsfläche der Aortenklappe geht, wird bei der Handgrip-Belastung die linksventrikuläre Funktion analysiert [91].

Im Unterschied zu den Ergebnissen bei den gesunden Probanden gab es bei den Patienten mit Aortenklappenstenose keine signifikanten Veränderungen der radialen und longitudinalen systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten unter physikalischen Stressbedingungen und in Ruhe. Diese fehlende Adaptation könnte ein Indikator für eine gestörte funktionelle Flexibilität der Muskulatur des linken Ventrikels sein.

### **6.3 Klinische Relevanz**

Die Betrachtung der linksventrikulären myokardialen Funktion bedingt durch linksventrikuläre Druckbelastung aufgrund von Hypertonie wie auch als Konsequenz einer Aortenklappenstenose hat in vielerlei Hinsicht eine klinische Bedeutung. Wie Rudolf Virchow bereits formulierte: „Die Krankheit beginnt in dem Augenblicke wo die regulatorische Einrichtung des Körpers nicht ausreicht, die Störungen zu beseitigen. Nicht das Leben unter abnormen Bedingungen, nicht die Störung als solche erzeugt eine Krankheit, sondern die Krankheit beginnt mit der Insuffizienz der regulatorischen Apparate.“ (ref: Berichte des Naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins in Innsbruck, Festband (Bände 58-59) Seite 26, Universitätsverlag Wagner 1970). Die Methode des Tissue Phase Mapping im Kardio-MRT bietet die Möglichkeit funktionelle Veränderungen frühzeitig zu detektieren bevor irreversible Gewebsschäden, in Form von Fibrosenachweis mittels LGE, nachzuweisen sind.

Somit bietet sich mit dem Tissue Phase Mapping ein neuer Ansatz bei der Risikostratifizierung von Patienten mit einer linksventrikulären Druckbelastung. Dies

bietet einen Ansatz für die Erklärung klinischer Symptome und möglicherweise in Zukunft einen gezielteren Behandlungsansatz bei definierten Risikogruppen.

Interessant ist dieser Ansatz speziell für Patienten mit Aortenklappenstenose. Eine höhergradige Stenose bedeutet nicht zwangsläufig das Vorhandensein eines klinischen Beschwerdebildes. Entscheidend für die Prognose des Patienten ist letztendlich die myokardiale Funktion. Dass das Ausmaß der myokardialen Veränderungen selbst bei milder oder mittelgradiger Aortenklappenstenose bereits das Outcome voraussagt, konnte in Studien nachgewiesen werden [92].

#### **6.4 Limitationen**

Ein limitierender Faktor dieser Studie war die TPM Sequenz selbst, die in Atemanhalte-Technik durchgeführt wurde, um zeiteffizient zu sein und um eine Applikation unter Belastung zu ermöglichen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Herzfrequenz die TA beeinflusst. Deshalb musste teilweise die zeitliche Auflösung angepasst werden, weshalb die Anzahl der Phasen unterschiedlich ausfiel. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass es zu einer Unterschätzung der wirklichen Maximalgeschwindigkeiten kommen konnte.

Ein weiterer Punkt ist die begrenzte Zahl der Studienteilnehmer. Speziell bei den Patienten mit arterieller Hypertonie gestaltete sich die Rekrutierung schwierig, da diese keinerlei Begleiterkrankungen, wie beispielsweise eine vorbekannte koronare Herzerkrankung oder einen Diabetes Mellitus haben durften.

Foell et al konnte zeigen, dass sowohl das Geschlecht wie auch das Alter einen entscheidenden Einfluss auf die myokardialen Wandbewegungsgeschwindigkeiten nehmen [71]. Speziell bei den Patienten mit einer Aortenklappenstenose fiel ein signifikant höherer Altersdurchschnitt im Vergleich zu den gesunden Probanden und den Hypertonikern auf. Eine Differenzierung in Untergruppen war aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Untersuchung aber nicht möglich.

Deshalb sollten in zukünftigen Untersuchungen die Altersunterschiede wie auch geschlechtsspezifische Unterschiede möglichst berücksichtigt werden. Allerdings sollte dies erst nach weiteren sequenztechnischen Optimierungen erfolgen.



Ein Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren wie zum Beispiel der Echokardiographie war nicht Gegenstand dieser Untersuchung, da bei diesen Methoden bisher noch keine standardisierten Verfahren vorliegen, die einen objektiven Vergleich ermöglicht hätten.

## **6.5 Schlussfolgerung**

Die Risikostratifizierung ist bei Patienten mit linksventrikulärer Druckbelastung ein weiterhin bestehendes Problem. Die linksventrikuläre Hypertrophie als Folge der Druckbelastung wird in der klinischen Routine oft als Konsequenz einer nicht adäquat behandelten arteriellen Hypertonie, wie auch als Folge der Aortenklappenstenose gesehen. Die langfristigen Folgen solch einer Hypertrophie-Entwicklung kann eine Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung sein. Dies stellt sich z.B. in der Echokardiographie in Form einer verminderten linksventrikulären Auswurfleistung ( $EF < 50\%$ ) dar. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits oft irreversible strukturelle Veränderungen am Herzen zu sehen, die in Form einer Fibrose auftreten. Bevor es zu Einschränkungen der Auswurfleistung kommt, besteht aber bei den Patienten schon vorher ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Wie Haider et al in einer Teilauswertung der Framingham Heart Studie zeigen konnten, ist die linksventrikuläre Hypertrophie ein unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod [78]. Wie Tamarappoo et al nachweisen konnte, beruht dies histologisch auf einer Zunahme des Kollagen Typ III im muskulären Gewebe bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie [93].

Der Nachweis solcher strukturellen Veränderungen ist in der Echokardiographie limitiert. Hingegen lassen sich im Kardio-MRT Fibrosen gut mittels des Late Gadolinium Enhancements darstellen. Die klinische Relevanz solcher Veränderungen im Kardio-MRT bezüglich ventrikulärer Arrhythmien konnte Teraoka et al in einer Studie nachweisen [80]. Allerdings beinhaltet diese Darstellung bereits einen irreversiblen Zustand aufgrund des bindegewebigen Umbauprozesses der Herzmuskulatur.

Deswegen ist es von entscheidender Bedeutung Veränderungen bereits vor einem solchen irreversiblen Endzustand zu erfassen. Eine Möglichkeit hierzu bietet das Tissue Phase Mapping im Kardio-MRT. Hier ermöglicht eine pixelweise Darstellung der

Wandbewegungsgeschwindigkeiten Funktionseinschränkungen schon frühzeitig zu dokumentieren.

In dieser Studie wurden Patienten mit erhaltener EF, aber bestehenden Erkrankungen mit kontinuierlicher Druckbelastung, die in Form einer primären arteriellen Hypertonie oder einer Aortenklappenstenose auftraten, untersucht. Neben den Ruhemessungen wurde bei einem umschriebenen Kollektiv zusätzlich eine Handgrip-Belastung durchgeführt.

Es zeigte sich, dass Patienten mit einer arteriellen Hypertonie niedrigere radiale und longitudinale myokardiale Maximalgeschwindigkeiten als gesunde Probanden in der Diastole haben. Bei den Patienten mit einer Aortenklappenstenose zeigen sich sowohl in der Diastole wie auch in der Systole Veränderungen der longitudinalen und radialen Maximalgeschwindigkeiten im Vergleich zu den Gesunden.

Die größten Unterschiede konnten bei Patienten mit fibrotischen Veränderungen des Myokards im linken Ventrikel festgestellt werden. Diese gingen mit signifikant stärkeren Einschränkungen der myokardialen longitudinalen und radialen Wandbewegung einher, als bei denjenigen Patienten ohne myokardialen Fibrosenachweis.

Während gesunde Probanden auf isometrische Belastungen mit einer Veränderung der maximalen Myokardgeschwindigkeiten reagieren, zeigen die beiden Patientengruppen kaum Anpassungsreaktionen. Dies deutet auf eine frühzeitige Funktionseinschränkung hin.

Mittels MRT-TPM können funktionelle Veränderungen des linken Ventrikels in Ruhe und unter Stress bereits bei normaler Auswurffraktion detektiert werden. Somit handelt es sich um einen diagnostischen Ansatz, bei denen bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen schon frühzeitig funktionelle Veränderungen nachgewiesen werden, die eine mögliche Erklärung für diese Symptome bieten könnten.

## 7. Zusammenfassung

Das Kardio-MRT bietet den Vorteil einer gleichzeitigen Betrachtung von Funktion und Morphologie. Besondere Bedeutung kommt hier der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung im Kardio-MRT zu. Mittels Tissue Phase Mapping ist es möglich die myokardiale Deformation des linken Ventrikels dreidimensional zu quantifizieren. Dies eröffnet klinisch neue Möglichkeiten der Diagnostik. So können frühzeitig Veränderungen bei Erkrankungen mit erhöhtem linksventrikulären Druck festgestellt werden.

Bei den im Rahmen dieser Studie erhobenen Befunden konnte nachgewiesen werden, dass die globale  $V_z\text{-Peak}_{\text{sys}}$  und  $V_r\text{-Peak}_{\text{sys}}$  bei AS signifikant niedriger als bei Gesunden ( $4.0\pm 1.3\text{cm/s}$  vs.  $4.9\pm 1.7\text{cm/s}$ ,  $p=0.21$ ;  $2.3\pm 0.3\text{cm/s}$  vs.  $2.7\pm 0.3\text{cm/s}$ ,  $p<0.001$ ) sind. Auf Segmentebene unterscheidet sich die  $V_z\text{-Peak}_{\text{sys}}$  inferolateral basal und apikal und die  $V_r\text{-Peak}_{\text{sys}}$ , außer in der Lateralwand, in allen übrigen Segmenten. Dagegen gleichen sich HYP und Gesunde weitgehend hinsichtlich der  $V_r\text{-Peak}_{\text{sys}}$  ( $p=0.048$  anteroseptal). In der Diastole weisen sowohl AS ( $3.7\pm 1.4\text{cm/s}$  vs.  $6.2\pm 2.1\text{cm/s}$ ,  $p<0.001$ ;  $3.1\pm 0.7\text{cm/s}$  vs.  $4.4\pm 0.9\text{cm/s}$ ,  $p<0.001$ ) als auch HYP ( $4.4\pm 1.5\text{cm/s}$ ,  $p=0.12$ ;  $3.6\pm 0.6\text{cm/s}$ ,  $p<0.001$ ) global signifikant niedrigere  $V_z\text{-Peak}_{\text{dias}}$  und  $V_r\text{-Peak}_{\text{dias}}$  auf als Gesunde. Bei AS betrifft dies beinahe alle Segmente. Bei HYP betrifft dies bzgl.  $V_z\text{-Peak}_{\text{dias}}$  die basale Schicht sowie mittventrikulär inferolateral und bzgl.  $V_r\text{-Peak}_{\text{dias}}$  vorwiegend die mittventrikuläre und apikale Schicht.

Auf Belastung reagieren Gesunde in der Systole mit einer signifikanten Abnahme der  $V_z\text{-Peak}_{\text{sys}}$  und der  $V_r\text{-Peak}_{\text{sys}}$  in der Seitenwand, während Patienten mit AS und HYP keine Änderungen vorweisen. In der Diastole nimmt bei Gesunden die  $V_z\text{-Peak}_{\text{dias}}$  lateral ab, während sie bei AS anteroseptal geringfügig steigt und bei HYP unverändert bleibt. Die  $V_r\text{-Peak}_{\text{dias}}$  nimmt lediglich bei HYP inferoseptal geringfügig ab und ändert sich nicht bei Gesunden und AS.

TPM ist ein geeignetes Tool zur Beurteilung der linksventrikulären Funktionsanalyse. In dieser Studie konnten dreidimensionale Funktionsänderungen bereits zu einem frühen Zeitpunkt nachgewiesen werden ohne standardisiert gemessener Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Dies bietet eine mögliche Erklärung für die klinisch immer wieder beklagte Dyspnoe von Patienten, ohne das bei dieser Patientenklientel eine Einschränkung der Ejektionsfraktion nachgewiesen werden konnte [77].

Es sind jedoch weitere Untersuchungen und Studien notwendig, um die klinische Bedeutung dieser Methode besser einschätzen zu können. Als nächster Schritt müssen jetzt klinische Verlaufsstudien die Wertigkeit der in dieser Arbeit erhobenen Parameter untersuchen, um zu evaluieren, ob diese sich zukünftig zur Risikostratifizierung von Patienten mit linksventrikulärer Druckbelastung eignen.

## 8. Literaturverzeichnis

1. 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(24): 1778-85.
2. Gradman AH, Alfayoumi F. *From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease*. Prog Cardiovasc Dis, 2006. 48(5): 326-41.
3. Gosse P. *Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk*. J Hypertens Suppl, 2005. 23(1): 27-33.
4. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, Poppe KK, Earle N, Squire I, Richard M, Andersson B, Ezekowitz JA, Komajda M, Petrie MC, McAlister FA, Gamble GD, Whalley GA, McMurray JJ. *Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2015.
5. Poppe KK, Squire IB, Whalley GA, Kober L, McAlister FA, McMurray JJ, Pocock S, Earle NJ, Berry C, Doughty RN. *Known and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a MAGGIC meta-analysis report*. Eur J Heart Fail, 2013. 15(11): 1220-7.
6. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2010. 376(9744): 875-85.
7. Bayes-Genis A., Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E, Galan A, Domingo M, Urrutia A, Lupon J. *ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients*. J Card Fail, 2015. 21(4): 355-61.
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. 28(1): 1-39 e14.
9. Lang, R.M., Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(12): p. 1440-63.
10. Mohiaddin RH, Longmore DB. *Functional aspects of cardiovascular nuclear magnetic resonance imaging. Techniques and application*. Circulation, 1993. 88(1): 264-281.
11. Uematsu M., Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hirama M, Yamagishi M. *Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique*. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(1): 217-23.
12. Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU. *Role of MRI in clinical cardiology*. The Lancet, 2004. 363(9427): 2162-2171.
13. Li C, Lossnitzer D, Katus HA, Buss SJ. *Comparison of left ventricular volumes and ejection fraction by monoplane cineventriculography, unenhanced echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging*. Int J Cardiovasc Imaging, 2012. 28(5): 1003-10.
14. Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, Dubel HP, Althoff TF, Borge AC, Rutsch W, Schlattmann P, Hamm B, Dewey M. *Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard*. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(21): 1897-907.
15. Bogaert J, Rademakers FE. *Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. 280(2): H610-20.

16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. *Hypertension*, 2004. 43(1): 10-7.
17. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Toumilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. *JAMA*, 2003. 289(18): 2363-9.
18. Mancia G., Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. *2013 ESH/ESC 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*, 2013. 31(7): 1281-357.
19. Hollander W. *Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease*. *Am J Cardiol*, 1976. 38(6): 786-800.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor, Lip G. *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)*. *Eur Heart J*, 2007. 28(12): 1462-536.
21. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP. *Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups*. *J Hypertens*, 2002. 20(1): 145-51.
22. Luscher TF, Sudano I. *SPRINT: the race for optimal blood pressure control*. *Eur Heart J*, 2015.
23. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, Fine LJ, Goff DC Jr, Johnson LC, Killeen AA, Lewis Ce, Oparil S, Reboussin DM, Rocco MV, Snyder JK, Williamson JD, Wright JT Jr, Whelton PK. *The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*. *Clin Trials*, 2014. 11(5): 532-46.
24. Floras JS, Hara K. *Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension*. *J Hypertens*, 1993. 11(6): 647-55.
25. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. *Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings*. *Hypertension*, 1989. 14(2): 177-83.
26. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. *Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover*. *Hypertension*, 1988. 11(1): 3-20.
27. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. *Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions*. *Physiol Rev*, 1990. 70(4): 963-85.
28. Wilson PW. *Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study*. *Am J Hypertens*, 1994. 7(7 Pt 2): 7S-12S.
29. Zile MR. *New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function*. *Circulation*, 2002. 105(11): 1387-1393.
30. Rose G. *Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981. 282(6279): 1847-51.
31. Rose G. *Sick individuals and sick populations*. *Int J Epidemiol*, 1985. 14(1): 32-8.
32. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, Das B, Khwaja J, Alpendurada FD, Wage R, Roughton M, McKenna WJ, Moon JC, Varnava A, Shakespeare C, Cowie MR, Cook SA, Elliott P, O'Hanlon R, Pennell DJ, Prasad SK. *Role of late gadolinium enhancement cardiovascular*

- magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy.* Heart, 2014. 100(23): 1851-8.
33. Neilan TG, Farhad H, Mayrhofer T, Shah RV, Dodson JA, Abbasi SA, Danik SB, Verdini DJ, Tokuda M, Tedrow UB, Jerosch-Herold M, Hoffmann U, Ghoshhajra BB, Stevenson WG, Kwong RY. *Late gadolinium enhancement among survivors of sudden cardiac arrest.* JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(4): 414-23.
  34. Dawson DK, Hawlisch K, Prescott G, Roussin I, Di Pietro E, Deac M, Wong J, Frenneaux MP, Pennell DJ, Prasad SK. *Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias.* JACC Cardiovasc Imaging, 2013. 6(3): 335-44.
  35. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. *Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality.* Circulation, 2006. 114(1): 32-9.
  36. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. *Burden of valvular heart diseases: a population-based study.* Lancet, 2006. 368(9540): 1005-11.
  37. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, Boss Y, Limongelli G, Bossone E, Benson DW, Lancellotti P, Isselbacher EM, Enriquez-Sarano M, Sundt Tm, Pibarot P, Evangelista A, Milewicz DM, Body SC. *Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon).* Circulation, 2014. 129(25): 2691-704.
  38. Lewin MB, Otto CM. *The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age.* Circulation, 2005. 111(7): 832-4.
  39. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Lung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, von Allmen RS, Vrints CJ. *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2014. 35(41): 2873-926.
  40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2014. 63(22): 2438-88.
  41. Roberts WC. *The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases.* Am J Cardiol, 1970. 26(1): 72-83.
  42. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. *Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update.* Circulation, 2011. 124(16): 1783-91.
  43. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. *Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts.* Heart, 2003. 89(7): 801-5.
  44. Freeman R, Otto CM. *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.* Circulation, 2005. 111(24): 3316-26.
  45. Carabello BA, Paulus WJ. *Aortic stenosis.* Lancet, 2009. 373(9667): 956-66.
  46. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*

- (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. 42(4): S1-44.
47. Otto CM. *Timing of aortic valve surgery*. *Heart*, 2000. 84(2): 211-8.
  48. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. *2008 Focused update incorporated into the 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation*, 2008. 118(15): e523-661.
  49. Ross J Jr, Braunwald E. *Aortic stenosis*. *Circulation*, 1968. 38(1 Suppl): 61-7.
  50. Chambers J, Das P. *Treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis*. *Heart*, 2001. 86(4): 361-2.
  51. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. *Circulation*, 2007. 115(22): 2856-64.
  52. Thomas JD, Khandheria BK. *Digital formatting standards in medical imaging: a primer for echocardiographers*. *J Am Soc Echocardiogr*, 1994. 7(1): 100-4.
  53. Flachskampf FA. *Stenotic aortic valve area: should it be calculated from CT instead of echocardiographic data?* *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. 8(3): 258-60.
  54. Hansen AK, Versolato OO, Klosowski L, Kristensen SB, Gingell A, Schwarz M, Windberger A, Ullrich J, Lopez-Urrutia JR, Drewsen M. *Efficient rotational cooling of Coulomb-crystallized molecular ions by a helium buffer gas*. *Nature*, 2014. 508(7494): 76-9.
  55. Schnackenburg B, Dewey C, Luning M, Wenig B, Scholz W. *[Dynamic MRT after Gd-DTPA administration in kidney transplants: the susceptibility and T2 effects]*. *Rofo*, 1990. 153(6): 702-5.
  56. Grothues F, Smith, GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. *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(1): 29-34.
  57. 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(2): 389-95.
  58. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. *Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(2): 250-8.
  59. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Philips T, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL. *Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(9): 825-35.
  60. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. *Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study*. *Circulation*, 2000. 102(15): 1788-1794.
  61. Castillo E, Lima JA, Bluemke DA. *Regional myocardial function: advances in MR imaging and analysis*. *Radiographics*, 2003. 23 Spec No: S127-40.
  62. McVeigh ER. *MRI of myocardial function: motion tracking techniques*. *Magn Reson Imaging*, 1996. 14(2): 137-50.
  63. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. *Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle*. *Am Heart J*, 2003. 146(3): 411-9.



64. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, Garcia E, Delcan JL. *Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging*. Eur Heart J, 1999. 20(7): 496-505.
65. Camarda J, Saudek D, Tweddell J, Mitchell M, Woods R, Otto M, Simpson P, Stendahl G, Berger S, Zangwill S. *MRI validated echocardiographic technique to measure total cardiac volume: a tool for donor-recipient size matching in pediatric heart transplantation*. Pediatr Transplant, 2013. 17(3): 300-6.
66. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. *Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice*. Circulation, 2007. 116(22): 2597-609.
67. Kadappu KK, Thomas L. *Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations*. Heart Lung Circ, 2015. 24(3): 224-33.
68. Takemoto Y, Pellikka PA, Wang J, Modesto KM, Cauduro S, Belohlavek M, Seward JB, Thomson HL, Khandheria B, Abraham TP. *Analysis of the interaction between segmental relaxation patterns and global diastolic function by strain echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(9): 901-6.
69. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. *Regional left ventricular distribution of abnormal segmental relaxation evaluated by strain echocardiography and the incremental value over annular diastolic velocities in hypertensive patients with normal global diastolic function*. Eur J Echocardiogr, 2009. 10(5): 654-62.
70. Delfino JG, Bhasin M, Cole R, Eisner RL, Merlino J, Leon AR, Oshinski JN. *Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony*. J Magn Reson Imaging, 2006. 24(2): 304-11.
71. Foll D, Jung B, Schilli E, Staehle F, Geibel A, Hennig J, Bode C, Markl M. *Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender*. Circ Cardiovasc Imaging, 2010. 3(1): 54-64.
72. Foll D, Jung B, Staehle F, Schilli E, Bode C, Hennig J, Markl M. *Visualization of multidirectional regional left ventricular dynamics by high-temporal-resolution tissue phase mapping*. J Magn Reson Imaging, 2009. 29(5): 1043-52.
73. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. 15: 53.
74. Bauer S, Markl M, Foll D, Russe M, Stankovic Z, Jung B. *K-t GRAPPA accelerated phase contrast MRI: Improved assessment of blood flow and 3-directional myocardial motion during breath-hold*. J Magn Reson Imaging, 2013. 38(5): 1054-62.
75. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. *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(4): 539-42.
76. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Fuchs K, Hezel F, Niendorf T, Schulz-Menger J. *Isometric handgrip exercise during cardiovascular magnetic resonance imaging: set-up and cardiovascular effects*. J Magn Reson Imaging, 2013. 37(6): 1342-50.
77. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Hennig P, Menza M, Dieringer MA, Foell D, Jung B, Schulz-Menger J. *Myocardial dysfunction in patients with aortic stenosis and hypertensive heart disease assessed by MR tissue phase mapping*. J Magn Reson Imaging, 2015.
78. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. *Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death*. J Am Coll Cardiol, 1998. 32(5): 1454-9.
79. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J. *Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(3): 284-91.

80. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, Abe Y, Yamashina A. *Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy*. Magn Reson Imaging, 2004. 22(2): 155-61.
81. Foell D, Jung B, Germann E, Staehle F, Bode C, Markl M. *Hypertensive heart disease: MR tissue phase mapping reveals altered left ventricular rotation and regional myocardial long-axis velocities*. Eur Radiol, 2013. 23(2): 339-47.
82. Dini FL, Galderisi M, Nistri S, Buralli S, Ballo P, Mele D, Badano LP, Faggiano P, de Gregorio C, Rosa GM, Ciavarella M, De Marco E, Borruso E, Marti G, Mondillo S, Marion PN. *Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: the SPHERE study*. Int J Cardiol, 2013. 168(4): 3351-8.
83. Ballo P, Nistri S, Cameli M, Papesso B, Dini FL, Galderisi M, Zuppiroli A, Mondillo S. *Association of left ventricular longitudinal and circumferential systolic dysfunction with diastolic function in hypertension: a nonlinear analysis focused on the interplay with left ventricular geometry*. J Card Fail, 2014. 20(2): 110-20.
84. Pavlopoulos H, Grapsa J, Stefanadi E, Kamperidis V, Philippou E, Dawson D, Nihoyannopoulos P.. *The evolution of diastolic dysfunction in the hypertensive disease*. Eur J Echocardiogr, 2008. 9(6): 772-8.
85. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, Epstein FH, Kramer CM, Salerno M. *Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(2): 172-80.
86. Wenzelburger FW, Tan YT, Choudhary FJ, Lee ES, Leyva F, Sanderson JE. *Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2011. 13(9): 953-60.
87. Petersen SE, Jung BA, Wiesmann F, Selvanayagam JB, Francis JM, Hennig J, Neubauer S, Robson MD. *Myocardial tissue phase mapping with cine phase-contrast mr imaging: regional wall motion analysis in healthy volunteers*. Radiology, 2006. 238(3): 816-26.
88. Stewart RA, Kerr AJ, Whalley GA, Legget ME, Zeng I, Williams MJ, Lainchbury J, Hamer A, Doughty R, Richards MA, White HD. *Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis*. Eur Heart J, 2010. 31(18): 2216-22.
89. von Scheidt W. *[Classification and therapy of aortic valve stenosis]*. Internist (Berl), 1999. 40(9): 978-9.
90. Lee SP, Lee W, Lee JM, Park EA, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW. *Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis*. Radiology, 2015. 274(2): 359-69.
91. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. *Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. 7(2): 188-99.
92. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. *Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*. N Eng J Med, 2008. 359: 1343-56.
93. Tamarappoo BK, John BT, Reinier K, Teoderescu C, Uy-Evanado A, Gunson K, Jui J, Chugh SS. *Vulnerable myocardial interstitium in patients with isolated left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death: a postmortem histological evaluation*. J Am Heart Assoc, 2012. 1(3): e001511.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Pierre Hennig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nichtinvasive Darstellung myokardialer Bewegungsstörungen bei linksventrikulärer Hypertrophie mittels Kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie basierendem Tissue Phase Mapping selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht ersichtlich.

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Pierre Hennig hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation:

von Knobelsdorff-Brenkenhoff P, Hennig P, Menza M, Dieringer MA, Foell D, Jung B, Schulz-Menger J, Myocardial dysfunction in patients with aortic stenosis and hypertensive heart disease assessed by MR tissue phase mapping, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016.

Zweitautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

Etablierung des TPM-Software-Tools am ECRC, Rekrutierung von Patienten mit arterieller Hypertonie, sowie Auswertung und Interpretation der TPM-Daten der Studie, Miterstellen und Überarbeitung des Manuskriptes..

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der Arbeit geholfen haben. Ein spezieller Dank gebührt Frau Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger für das mir entgegengebrachte Vertrauen und das Überlassen des interessanten Themas. Außerdem danke ich meinen Eltern sowie meiner Frau und meinen Kindern für die Unterstützung.