

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Radiologische Diagnostik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Claus C. Claussen

**Magnetresonanztomographische Untersuchungen bei
Dialysepatienten zur Bestimmung von Funktion,
Morphologie und
Kontrastverhalten des Myokards**

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhardt-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Alessandra Michaela Kraft

aus

Pforzheim

2007

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter :	Professor Dr. S. Miller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. T. Risler

Meinen Eltern

In Liebe

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Diagnostische Möglichkeiten kardialer Erkrankungen	3
1.3 Die MRT des Herzens	3
1.3.1 Historische Entwicklung	3
1.3.2 MR-Funktionsdiagnostik bei erworbenen Herzklappenfehlern	5
1.3. Zielsetzung	6
2. Material und Methoden	7
2.1. Datenerhebung	7
2.1.1. Auswahl der Patienten und Probanden	7
2.1.2. Patientenvorbereitung	8
2.1.3. MR-Untersuchungsprotokoll vor Dialyse	10
2.1.3.1. Untersuchung der Herz- und Klappenfunktion	10
2.1.3.2. Kontrastangehobene Aufnahmen	15
2.1.4. Dialyse	16
2.1.5. MR-Untersuchungsprotokoll nach Dialyse	16
2.2. Auswertung	16
2.2.1. Globale Herzfunktion	17
2.2.1.1. Volumen-Zeit-Analyse auf der Basis der modifizierten Simpsonregel	17
2.2.1.2. Ventrikelanalyse	18
2.2.2. Regionale Herzfunktion	21
2.2.3. Vergleich der nativen und Kontrastmittelangehoben Aufnahmen	24

2.2.3.1.	Verhältnis Signal zu Rauschen.....	24
2.2.3.2.	Kontrastmittelaufnahme des Myokards	26
2.3.	Statistische Methoden.....	28
3.	Ergebnisse.....	29
3.1.	Beurteilung der Herz- und Klappenfunktion	29
3.1.1.	Globale Herzfunktion.....	29
3.1.1.1.	Linksventrikuläre Volumen-Zeit-Analyse mittels Argussoftware	29
3.1.2.	Regionale Myokardfunktion.....	34
3.1.2.1.	Myokarddickenzunahme.....	34
3.1.3.	Beurteilung der Klappenfunktion und -morphologie	34
3.2.	Beurteilung von Morphologie und Wandbewegung.....	35
3.3.	Signalintensität des Myokards vor und nach KM-Gabe.....	36
3.4.	Kontrastmittelangehobene Aufnahmen	36
4.	Diskussion.....	38
4.1.	Beurteilung der Funktionsparameter und der Herzklappen.....	38
4.1.1.	Globale Herzfunktion.....	38
4.1.2.	Regionale Herzfunktion.....	45
4.1.3.	Beurteilung der Klappenmorphologie und -funktion	46
4.2.	Beurteilung der Morphologie	48
4.3.	Kontrastmittelangehobene Aufnahmen	51
5.	Zusammenfassung	55
6.	Anhang	57
6.1.	Literaturverzeichnis	57
6.2.	Verzeichnis der Abkürzungen	64
6.3.	Tabellen und Graphiken.....	66

6.4.	Danksagung.....	69
6.5.	Lebenslauf	70

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die chronische Niereninsuffizienz ist Folge einer irreversiblen Reduktion der endokrinen und exokrinen Funktion beider Nieren. Häufigste Ursachen dieser Erkrankung sind diabetische Nephropathie, hypertoniebedingte Nierenschäden und chronische Glomerulonephritiden. Unabhängig von der Grunderkrankung führen die chronischen Nierenerkrankungen über Jahre hinweg progredient zur terminalen Niereninsuffizienz [1].

Im Stadium der kompensierten Niereninsuffizienz ist die Niere trotz verminderter Filtermöglichkeit noch in der Lage, ihre volle Funktion auszuüben. Mit weiterer Progredienz der Erkrankung steigen die Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin an und der Patient leidet unter unspezifischen Symptomen, so z.B. gastrointestinalen Symptomen, Pruritus oder einer neuauftretenden Hypertonie. In den verbleibenden funktionstüchtigen Glomeruli kommt es nun zu einer Drucksteigerung mit Hyperfiltration, die durch den bereits bestehenden Hypertonus noch verstärkt wird. Im weiteren Verlauf nimmt die Filterfunktion der Niere immer weiter ab. Dadurch kommt es zu einer Proteinurie, welche die Restfunktion der Niere zusätzlich ungünstig beeinflusst.

Am Ende der Erkrankung steht die manifeste Urämie. Diese ist definiert durch mangelnde Diurese und eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes. Desweiteren kommt es im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz auch zu toxischen Organschäden. Ab einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf 30–15ml/min treten Anämien, Gastritiden sowie Veränderungen des Calciumstoffwechsels auf. Mit zunehmender Verminderung der glomerulären Filtrationsrate können Schlafstörungen und Polyneuropathien auftreten. Auch eine Schädigung des Myokards ist einem derart fortgeschrittenen Stadium der Urämie typisch [2]. Da sich die vorliegende Arbeit vor allem mit den Auswirkungen der Niereninsuffizienz auf das Myokard beschäftigt, soll auf diese im folgenden Abschnitt ausführlicher eingegangen werden:

Im Frühstadium kann der Herzmuskel die vermehrte Volumenbelastung, welche durch die mangelnde Filtrationsrate entsteht, noch kompensieren: Zum einen reagiert er mit einer Steigerung des Schlagvolumens, dem sogenannten Frank-

Starling-Mechanismus, auf das vermehrte Volumen. Zum anderen kommt es zu einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen, um die Herzfunktion den veränderten Volumenbedingungen anpassen zu können. Da im Rahmen der Niereninsuffizienz die Volumenbelastung jedoch, wie bereits oben erwähnt, immer weiter fortschreitet, sind die Kompensationsmechanismen des Herzens bald erschöpft.

Langfristig führt die terminale Niereninsuffizienz somit auch zur Herzinsuffizienz [1;2].

Im Stadium der Urämie ist die Nierenersatzbehandlung in Form der Dialyse bisher die einzig mögliche Therapieform.

In den letzten Jahrzehnten haben sich die therapeutischen Möglichkeiten sowie die Qualität der Dialyse entscheidend gebessert. Dennoch sind Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unverändert hoch. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt nur etwa 50 % [3-5].

Haupttodesursache stellen dabei jedoch nicht die Folgen der Urämie, sondern vielmehr die nicht-renalen Komplikationen der Erkrankung dar [3;6-9]. Dies sind in 40% der Fälle kardiovaskuläre Komplikationen, vor allem in Form linksventrikulärer Hypertrophie und ischämischer Herzerkrankung [9-12]. Bei der Pathogenese der urämischen Kardiomyopathie geht man von einem multifaktorellen Geschehen aus [12;13]. Neben chronischer Druckbelastung (renale Hypertonie) scheint auch die vermehrte Volumenbelastung, welcher die Patienten zwischen den einzelnen Dialyseintervallen ausgesetzt sind, eine Rolle zu spielen. Diskutiert wird auch eine direkte Schädigung des Myokards durch metabolischen Störungen, die im Rahmen der Urämie auftreten und zu einer vermehrten Fibrose des Herzmuskels führen [2]

Dialysepatienten haben in jeder Altersgruppe ein 10- bis 20fach erhöhtes Risiko, an einer Erkrankung kardialer Ursache zu versterben [4]. Um die Überlebenszeit dialysepflichtiger Patienten zu verlängern, ist es nötig, die kardialen Komplikationen möglichst frühzeitig zu erkennen. Dafür stehen heutzutage vielfältige Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung.

1.2 Diagnostische Möglichkeiten kardialer Erkrankungen

Das Elektrokardiogramm (EKG), die Echokardiographie (Echo) und die Röntgenuntersuchung des Thorax gehören seit Jahrzehnten zur nichtinvasiven Routinediagnostik bei Erkrankungen kardialer Genese. Im Bereich der invasiven Diagnostik am Myokard ist vor allem der Herzkatheter von Bedeutung. In den letzten Jahren haben technische Weiterentwicklungen zu festen Indikationen für Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) geführt. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll nur noch auf die MRT als Untersuchungsmethode eingegangen werden.

1.3 Die MRT des Herzens

1.3.1 Historische Entwicklung

Mit den Studien von Lauterbur und Mansfield wurden in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts erstmals magnetresonanztomographische Untersuchungen am Menschen durchgeführt [14;15]. Die Idee der kardialen Bildgebung mittels MRT kam jedoch erst nach weiteren zehn Jahren auf und wurde ein Jahr später erstmals umgesetzt. Zunächst stellte die Untersuchung des Herzens einige Probleme dar; sowohl Atmung als auch Dynamik der Herzaktion führten zu störenden Bildartefakten. Nach zahlreichen Versuchen am Tiermodell gelang es aber schließlich auch, Funktionsuntersuchungen des Herzens am Menschen durchzuführen[16;17].

Die erste wichtige Sequenz im Zusammenhang mit der kardialen Bildgebung stellte dabei die Spin-Echo-Technik dar. Die Dauer einer Messung betrug zum Zeitpunkt der erstmaligen Anwendung fast 8 Minuten; die Zeitauflösung 300 ms. Mittlerweile ist die Spin-Echo-Technik hervorragend geeignet, um morphologische Veränderungen am Herzen festzustellen. Nachteil der Sequenz ist, dass jedes Bild zu einem anderen Zeitpunkt des Herzzyklus aufgenommen wird. Deshalb ist eine vollständige Funktionsuntersuchung anhand dieser Sequenz oft mit Fehlern behaftet und daher für die Untersuchung der Herzfunktion nicht geeignet [15-19].

Ein großer Fortschritt auf dem Gebiet der Funktionsuntersuchung des Herzens

gelang Waterton und Frahm. Beide entwickelten fast zeitgleich sogenannte Gradienten-Echo-Sequenzen. Diese wiesen eine deutlich höhere Zeitauflösung (50msec) auf und liefen unter EKG-Triggerung. Die Funktionsbildgebung mit solchen Sequenzen wurde als sogenannte Cine-Technik (Kino-Technik) bezeichnet. Anfang der 90er Jahre konnte diese Technik durch die Einführung starker Gradientensysteme mit kurzen Anstiegszeiten und modifizierten MR-Sequenzen erstmals in Atemanhaltetechnik durchgeführt werden [20;21]. Durch die wesentlich bessere Zeitauflösung und Schnelligkeit der Messungen sind die Gradienten-Echo-Sequenzen hervorragend geeignet, die Herzfunktion zu bestimmen, da der gesamte Herzzyklus mit einer Messung abgedeckt wird. Durch die höhere zeitliche Auflösung und den niedrigeren Flipwinkel entstehen jedoch auch Probleme. So ist der Kontrast bei dieser Form der Bildgebung anders als bei der Spin-Echo-Technik und daher für die Beurteilung der Morphologie weniger gut geeignet [18].

Ein großer Vorteil zur Bestimmung der ventrikulären Funktionsanalyse der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (z.B. Echokardiographie und Herzkathether) liegt in einer wesentlich geringeren Intra- und Interobservervariabilität [22].

Heute ist die Cine-Technik in der Bestimmung der Funktionsparameter des Herzens zum Goldstandard für die Quantifizierung von enddiastolischem Volumen (EDV), endsystolischem Volumen (ESV), Myokardmasse (MM), Ejektionsfraktion (EF) und Cardiac Output (CO) geworden [23;24]. Zur Berechnung dieser Funktionsparameter hat sich in den letzten Jahren die Scheibensummationsmethode, die auf der modifizierten Simpsonregel beruht, durchgesetzt [25]. Hierzu werden Schnitte entlang der gesamten Kurzachse des Herzens verwendet. Für jede Schicht werden in Endsystole und Enddiastole die Volumina der einzelnen Schichten durch Multiplikation von Fläche mit Schichtdicke bestimmt und anschließend für den gesamten Ventrikel summiert. Da diese Methode im Gegensatz zu anderen Verfahren wie der Flächen Längen-Methode unabhängig von geometrischen Annahmen ist, gibt sie die Anatomie des Ventrikels am besten wieder. Dies ist nach stattgehabten Umbauprozessen am Herzen, wie sie z. B. im Rahmen eines Myokardinfarktes vorkommen, von entscheidendem Vorteil gegenüber zweidimensionalen Verfahren wie z.B. der Echokardiographie [25-32]. Auch in der vorliegenden

Arbeit wurde bei der Berechnung der Funktionsparameter auf die Simpsonsregel zurückgegriffen.

1.3.2 MR-Funktionsdiagnostik bei erworbenen Herzklappenfehlern

Die Echokardiographie ist nach wie vor die gängigste Methode zur Diagnostik von Herzklappenfehlern. Da die MRT jedoch eine geringere Inter- und Intraobservervarianz aufweist und Flussphänomene im Bereich der Herzklappen teilweise sogar zu einem früheren Zeitpunkt darstellen kann, stellt auch sie eine wichtige Diagnosemöglichkeit dar [30;31].

Die terminale Niereninsuffizienz betrifft jedoch nicht nur Herzklappen und Herzfunktion. So kommt es durch die Urämie auch zu Veränderungen in Morphologie und Vitalität des Myokards.

1982 führten Goldman et al. erstmals Kontrastmittel (KM) für die Beurteilung von Nekrosezonen nach abgelaufenem Herzinfarkt ein [33]. Zwei Jahre später stellten Wesbey et al. fest, dass sich infarziertes Gewebe in T1-gewichteten Aufnahmen nach KM-Gabe mit Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA) hyperintens darstellt [23;34].

Später führte dies zur Prägung des Begriffes „Late Enhancement“ (LE), welcher die Areale, die 5-30 min nach KM-Gabe noch hyperintens sind, bezeichnet.

Sie entsprechen der Nekrosezone eines Myokardinfarktes bzw. fibrotischem und vernarbtem Gewebe nach stattgehabtem Infarkt [35-37].

Zu den neuesten Möglichkeiten der MRT zählen Methoden zur Untersuchung des vitalen Myokards mittels Natriumbildgebung sowie die MR-Spektroskopie, mit deren Hilfe der Energiestoffwechsel des Herzens beurteilt werden kann [30].

Indikationen der MRT des Herzens

Heute ist die MRT unter anderem die Methode der Wahl für die Erfassung kongenitaler Vitien sowie zur Darstellung von Tumoren des Herzens. Durch die rasche technische Weiterentwicklung kommt ihr auch eine wichtige Rolle in der Erfassbarkeit funktioneller und morphologischer Parameter sowie in der Infarkt Diagnostik zu.

Eine von der deutschen Röntgengesellschaft herausgegeben Tabelle mit allen

Leitlinienindikationen der MRT findet sich im Anhang (S.67)

1.3. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittels einer MRT - Untersuchung des Herzens vor und nach Dialyse die Funktionsparameter des linken Ventrikels (LV) zu bestimmen und eventuelle morphologische Veränderungen am Herzen aufzudecken. So sollte der Einfluss der Hämodialyse auf das Myokard und auf die Ventrikelfunktion bestimmt werden. Desweiteren sollte das Kontrastmittelverhalten untersucht werden, um damit mögliche fibrotische Veränderungen am Herzen festzustellen.

Die zu beantwortenden Fragestellungen der Arbeit lauteten im Einzelnen:

- 1.) Wie ist der kardiale Status hinsichtlich Funktion und Morphologie bei Dialysepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden zu beurteilen?
- 2.) Welchen Einfluss hat die Hämodialyse auf das Myokard; insbesondere auf die linksventrikulären Funktionsparameter EDV, ESV, EF, SV, CO und MM?
- 3.) Sind durch die Gabe von Kontrastmittel strukturelle Veränderungen, z.B. in Form von Fibrosierungen am Myokard nachweisbar?

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Auswahl der Patienten und Probanden

Einschlusskriterien für Patienten

Für die Teilnahme der Patienten an der Studie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Terminale Niereninsuffizienz
- Ultrafiltrationsrate von mindestens 700 ml/h
- Regelmäßige Dialyse mittels Hämodialyse (2 bis 3 mal pro Woche)
- Einverständniserklärung des Patienten
- Alter: 18 bis 85 Jahre

Einschlusskriterien für Probanden

- Unauffälliger körperlicher Befund
- Unauffälliges EKG
- Alter: 18 bis 85 Jahre

Ausschlusskriterien waren für Patienten und Probanden:

- Relevante Herzklappenfehler, insbesondere Aortenstenosen
- Herzrhythmusstörungen (absolute Arrhythmie, Tachykardien)
- Myokardinfarkt
- Schwangerschaft
- Kontrastmittelallergie gegen Gd-DTPA
- Klaustrophobie
- MR-inkompatible Implantate

Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen vorab geprüft und genehmigt worden.

Patienten und Probanden

In die Studie eingeschlossen wurden 100 chronisch dialysepflichtige Patienten der Universitätsklinik Tübingen sowie einiger Dialysepraxen in der näheren Umgebung. Ausgewählt wurden Patienten, die eine Ultrafiltrationsrate von mindestens 700ml/h hatten. Untersucht werden konnten schliesslich 29 Patienten. Alle anderen konnten aufgrund von Ausschlusskriterien wie z.B. Herzrhythmusstörungen oder KHK für die Datenermittlung nicht berücksichtigt werden

Die eingeschlossenen 29 Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von 54,8 (+/- 12,2 Jahre) auf. Bei den 15 Probanden betrug das mittlere Alter 28 (+/- 8,79 Jahre). Von den 29 Patienten waren 22 Männer und 7 Frauen. Hauptursache der Dialysepflichtigkeit war die Nephropathie im Rahmen eines Diabetes Mellitus.

Die bisherige Dialysedauer betrug von ein bis zwanzig Jahre (6,5 +/- 5,3 Jahre). Durch eine klinische Untersuchung einschließlich EKG und Echokardiographie waren im Vorfeld schwere Klappenfehler sowie Tachykardien bzw. eine absolute Arrhythmie ausgeschlossen worden.

Die Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen (Magnetom Sonata; Siemens, Erlangen). Es wurde eine Oberflächenspule (Siemens) als Empfangsspule bei Hf- Einsendung über die Body Spule verwendet.

2.1.2. Patientenvorbereitung

Die Patienten wurden in einem Aufklärungsgespräch, das bereits mehrere Tage vor der Untersuchung stattfand, über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie, den Einsatz von Kontrastmittel (KM) sowie die dabei zu berücksichtigenden eventuellen Nebenwirkungen informiert. Sie erhielten zusätzlich eine schriftliche

Patienteninformation.

Am Tag der Untersuchung erfolgte ein weiteres Aufklärungsgespräch, in dem die Patienten vor Ort auf die Besonderheiten des Untersuchungsverfahrens hingewiesen wurden (ruhiges Liegen und Befolgen von Atemkommandos), um die bestmögliche Bildqualität und eine spätere Auswertbarkeit zu gewährleisten.

Nach Einholen der schriftlichen Einverständniserklärung wurde am Patienten zunächst ein Ruhe-EKG durchgeführt. Desweiteren wurde bei jedem Patienten routinemäßig eine Blutentnahme vorgenommen.

Über die Dialylenadel wurde bis zum Zeitpunkt der Kontrastmittel-Gabe mittels Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung (0,9%) die Shuntdurchgängigkeit sichergestellt.

Nach bequemer Lagerung des Patienten (Rückenlage, Kopf voraus), korrekter Anlage der EKG-Elektroden sowie der Oberflächenspule konnte die MR-Untersuchung beginnen.

2.1.3. MR-Untersuchungsprotokoll vor Dialyse

EKG-Ableitung

Die EKG-Ableitung diente neben der Überwachung der Patienten während der Untersuchung vor allem der speziell für die Untersuchung des Herzens notwendigen Triggerung der Aufnahmesequenzen. Dabei wurden drei Elektroden auf der Brustwand positioniert und ein EKG erzeugt.

Die R-Zacke des QRS-Komplexes, welche als Enddiastole der Herzaktion definiert ist, wurde als Triggerimpuls für die Messung verwendet. Als Voraussetzung einer optimalen Triggerung wurde die Ableitung mit der größten R-Zacke ausgewählt.

Eine Oberflächenspule (Body-Array-Spule; Siemens) wurde auf dem Thorax des Patienten positioniert - dabei sollte die Mitte der Spule etwa auf Herzhöhe liegen. Im Rücken des Patienten befand sich ebenfalls eine Spule.

Bei der anschließenden Fixierung war darauf zu achten, dass die korrekte Lage der Spule gewährleistet war ohne jedoch die Atemexkursionen des Patienten zu beeinträchtigen.

Nach erneuter Kontrolle der EKG-Ableitung am Gerät sowie der Funktionstüchtigkeit des Infusionssystems konnte die Untersuchung beginnen.

2.1.3.1. Untersuchung der Herz- und Klappenfunktion

Übersichtsaufnahmen (Localizer)

Die Übersichtsaufnahmen (Localizer) dienten der anatomischen Übersicht und der Positionierung der späteren Aufnahmen. Sie wurden mittels einer TrueFISP-Gradienten-Echo-Sequenz innerhalb weniger Sekunden bei Atemruhelage durchgeführt.

Auf einem transversalen Schnitt wurde ein septumparalleler Localizer anguliert. Auf dem so gewonnenen Zweikammerblick (2-KB) konnte eine weitere Schnittführung parallel zur Längsachse des linken Ventrikels durchgeführt werden. Daraus resultierte ein Vierkammerblick (4-KB) des Herzens. Auf

diesem 4-KB wurde mittels eines Schnittes orthogonal zum Septum und parallel zur Herzklappe die kurzachsenorientierte Darstellung beider Ventrikel geplant.

Sequenzparameter: TrueFISP - Localizer:

TR: 2,97 ms TE: 1,49 ms

SL: 5mm FoV: 340*340

Flipwinkel: 60 ° Matrix: 82*128

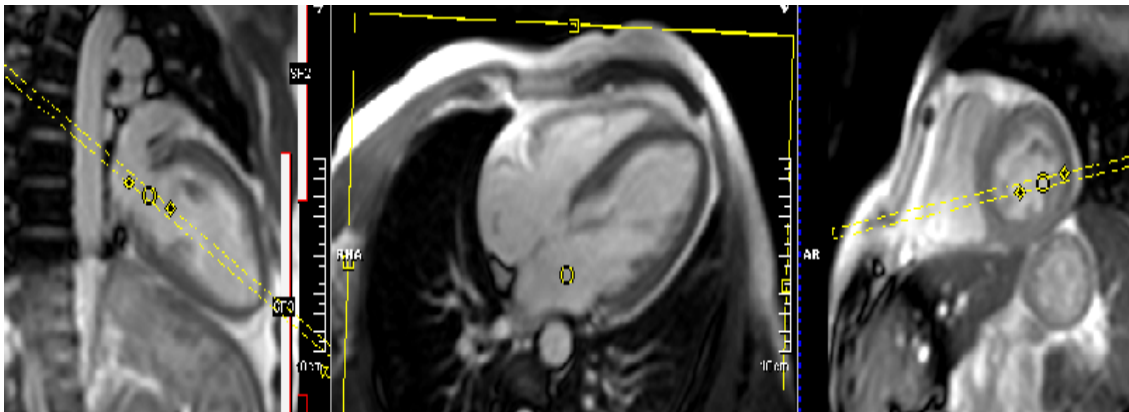


Abbildung 1: Darstellung der Localizer: (linkes Bild): 2-KB mit Angulierung für 4-KB; (Mitte): Vierkammerlocalizer; (rechtes Bild): Kurzachsenlocalizer

Volumen und Funktions-Diagnostik

Hierzu wurde eine segmentierte Gradienten-Echo-Sequenz angewandt (Cine trueFISP2D). Die Akquisition erfolgte unter EKG-Triggerung und wurde in Atemanhaltetechnik (Expiration) durchgeführt; die Messung betrug dabei zwischen 15 bis 20 Sekunden. Bei dieser Gradienten-Echo-Sequenz werden mittels Triggerung systolische und diastolische Phasen der Herzbewegung in einzelnen Schnittbildern gleicher Lokalisation erstellt. Das Myokard kommt dabei dunkel und das fließende Blut hell (bright-blood-Sequenz) zur Darstellung.

Mit Hilfe des 2-KB-Localizers und des Kurzachsenlocalizers (doppelte Angulierung) wurde zunächst ein 4-KB (Cine) erstellt, auf welchem neben den beiden Ventrikeln auch die Vorhöfe und die Atrioventrikularklappen im Normalfall gut abgrenzbar waren.

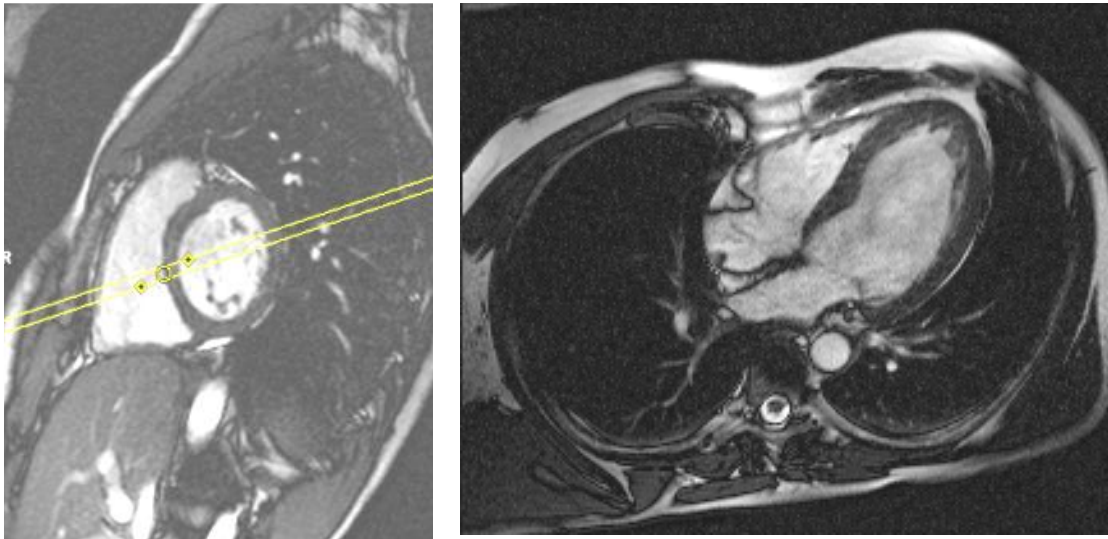


Abbildung 2: Angulierung auf KA-Localizer (linkes Bild) für die Erstellung eines Cine-4-KB (rechtes Bild).

Auf diesem 4-KB wurde dann mittels septumparalleler Schnitfführung ein 2-KB des linken Ventrikels geplant. Die Schichtdicke der Längsachsenschnitte betrug 5mm, der Abstand der einzelnen Schichten ebenfalls 5mm. Für die Darstellung der ersten Kurzachsen wurde auf Höhe der Mitralklappe ein Schnitt auf dem zuvor gewonnenen Cine-4-KB angefertigt, welcher orthogonal zum Ventrikelseptum anguliert wurde.

Anhand dieser Angulierung wurde das gesamte Herz - beginnend an der Herzbasis bis hin zur Herzspitze - untersucht. Dabei war darauf zu achten, dass beide Ventrikel vollständig dargestellt wurden. Bei einem Abstand von etwa 10cm von der Herzbasis zur Apex ergaben sich in der Regel acht bis zwölf Kurzachsenschnitte.

Sequenzparameter: Cine-Sequenz

TR: 3,16 ms

TE: 1,58 ms

SL: 5mm

FoV: 340

Flipwinkel: 60°

Matrix : 150*256 gap: 5mm

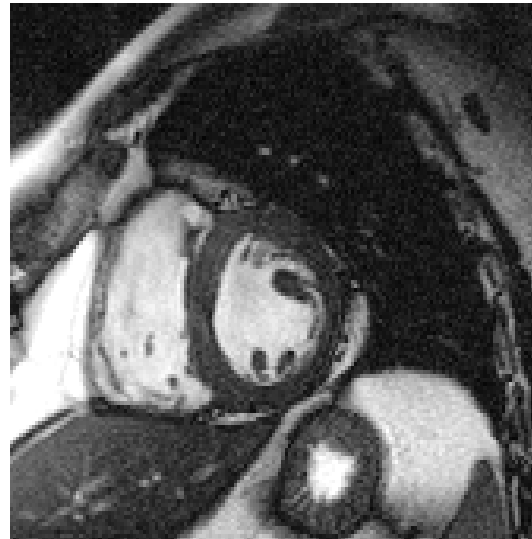
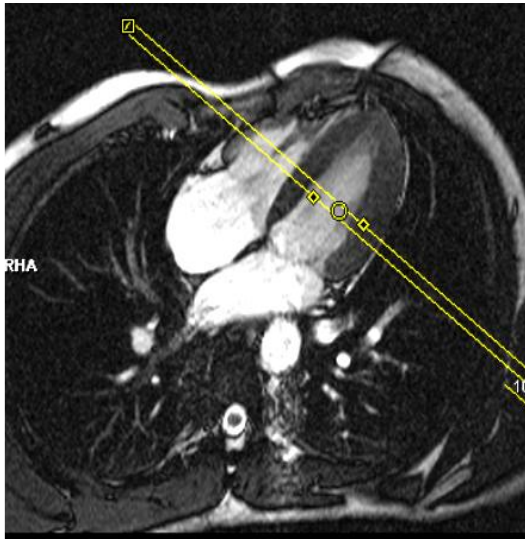


Abbildung 3: Beispielhafte Angulierung auf einem Cine 4-KB (linkes Bild) zur Erstellung einer Cine - KA (rechtes Bild)

Durch die Möglichkeit, jede der angefertigten Schichten als Filmschleife am Bildschirm darzustellen, konnten zu jedem Zeitpunkt die Bildqualität und korrekte Schichtangulation kontrolliert und gegebenenfalls eine Wiederholung der Messung durchgeführt werden. Auch die Myokardfunktion konnte so bereits online analysiert werden.

Die Gesamtmesszeit der Kurzachsen mittels Cine-Sequenz betrug je nach Herzgröße zwischen 5 und 10 Minuten.

Darstellung der Aortenklappe

Dieser Teil der Untersuchung diente dazu, eventuelle Klappenfunktionsstörungen, insbesondere der Aortenklappe, darzustellen.

Hierzu wurden die Übersichtsaufnahmen vom Beginn der Untersuchung wieder aufgerufen. Auf dem transversalen Localizer wurde nun eine Haste-Anatomie-Sequenz geplant. Dabei ergab sich eine transversale Bildserie, auf welcher das gesamte Herz mit Abgang und Verlauf der Aorta zur Darstellung kam. Nun wurde anhand dieser Haste und mittels koronarer Angulierung auf dem Cine-4-KB ein 2-KB des linken Ventrikels mit linksventrikulärem Ausflusstrakt erstellt. Bereits auf diesem Schnitt war die Aortenklappe teilweise deutlich zu erkennen. Mittels einer Angulierung parallel zur Längsachse des Ventrikels und etwa durch die Mitte der Klappe erhielt man nun einen 4-KB, auf welchem sowohl die Aorten - als auch die Mitralklappe sehr gut zu erkennen waren.

Sequenzparameter: CINE - Sequenz

TR: 47,4ms TE: 1,58ms

SL: 5mm FoV 340

Flipwinkel:60° Matrix: 150*256

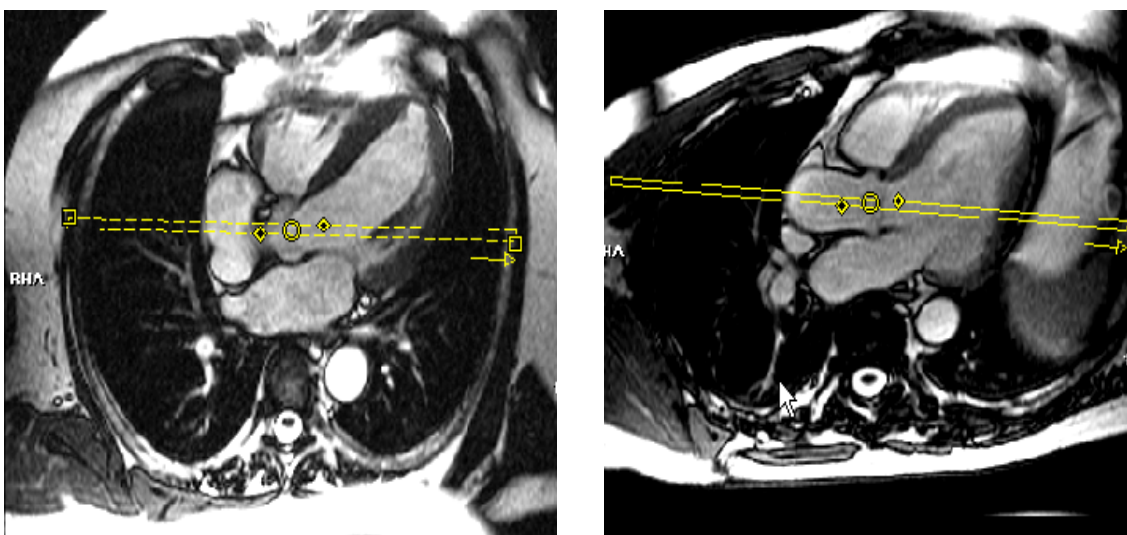


Abbildung 4: Angulierung auf dem Cine - 4-KB (linkes Bild); daraus entsteht ein 3-KB mit Darstellung der Aorten - und Mitralklappe (**Bild rechts**).

2.1.3.2. Kontrastangehobene Aufnahmen

Mit einer FLASH-2D-Sequenz wurden zunächst Nativaufnahmen des Myokards gemacht. Nach KM-Gabe wurden diese Aufnahmen mit gleicher Sequenz und identischer Angulierung wiederholt. In der nachfolgenden Auswertung konnten so mittels der Bestimmung von Signal zu Rauschen (S/N) sowie Kontrast zu Rauschen (C/N) vor allem Veränderungen des Myokards, die erst nach KM-Gabe sichtbar werden, beurteilt werden.

Hierbei wurden die Angulation der Cine-Sequenzen übernommen und jeweils ein 2-KB und ein 4-KB sowie drei Kurzachsenschnitte durchgeführt.

Danach erfolgte die Gabe von Kontrastmittel, mit deren Hilfe die Perfusionsverhältnisse im Myokard dokumentiert wurden.

Der Patient erhielt 0,15 mmol Gadolinium-DTPA (Magnevist; Schering-AG) pro Kilogramm Körpergewicht. Um zu gewährleisten, dass die gesamte Kontrastmittelmenge zügig in die zentralen Venen gelangte und keine KM-Reste im Infusionssystem oder den oberflächlichen Venen verblieben, wurde mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

Im Anschluss daran konnten Spätaufnahmen des Myokards durchgeführt werden. Nun wurde 15 Minuten gewartet, um eine ausreichende Verteilung des Kontrastmittels zu gewährleisten.

Dazu wurden die Parameter der Nativaufnahmen für die Messung nach KM übernommen. Somit wurden erneut ein 2-KB, ein 4-KB sowie die drei Kurzachsen in Atemanhaltetechnik angefertigt.

Sequenzparameter:	tfl25_t1_2averages	
	TR: 750ms	TE:4,38ms
	SL : 8mm	TI: 230ms
	Flipwinkel: 25°	Matrix: 167*256

Nach diesen Aufnahmen war die Untersuchung beendet. Die aufgenommenen Bilder wurden archiviert und auf CD-Rom gesichert, so dass für die Auswertung der Bilddaten der Zugriff jederzeit gewährleistet war.

Bei den Probanden lief die Untersuchung in identischer Weise ab; für sie war jedoch damit die Studie beendet, da hier eine Dialyse und damit auch eine vergleichende Funktionsanalyse nach Dialyse entfielen.

2.1.4. Dialyse

Nachdem der Patient im Bett zurück auf die Dialysestation der Medizinischen Klinik gebracht worden war, erfolgte die Hämodialyse entsprechend dem für den Patienten üblichen Protokoll. Dabei wurden dem Patienten innerhalb von 3,5 bis 5 Stunden etwa 3-5 Liter Flüssigkeit entzogen.

Nach Beendigung der Dialyse erfolgte eine zweite MR-Untersuchung am oben beschriebenen MR-Gerät.

2.1.5. MR-Untersuchungsprotokoll nach Dialyse

Die MR-Untersuchung nach Dialyse erfolgte nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll wie vor der Dialyse. Allerdings wurde hier auf die Kontrastmittelgabe und die Darstellung der Aortenklappe verzichtet.

2.2. Auswertung

Zunächst wurde eine Funktionsanalyse des Herzens vor und nach Dialyse durchgeführt; anschließend erfolgte die Auswertung der Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe.

Die Auswertung fand an einer Konsole des MR-Gerätes (Leonardo; Siemens) mit einer dezidierten Software für Herz-Funktions-Auswertung (Argus; Siemens) statt. Mit dieser Software besteht die Möglichkeit, die bei der Messung angefertigten Aufnahmen des Myokards zu sortieren, zu vergrößern, zu fenstern und als Film ablaufen zu lassen.

Es erfolgt eine Volumen-Zeit-Analyse des Ventrikels. Dazu müssen die Konturen von Epi- und Endokard eingezeichnet werden. Das Programm berechnet dann die Volumina der Ventrikel und der Myokardmasse sowie die Wandstärke des Herzens.

Die Ergebnisse erscheinen daraufhin in graphischer und in tabellarischer Form. Die so gewonnenen Daten wurden zur weiteren Verarbeitung in einen Laptop eingegeben. Tabellen, Diagramme und statistische Werte wurden in Excel (Microsoft; Version 2000) und Jump (Version 4) erstellt.

2.2.1. Globale Herzfunktion

Hierbei wurden die wichtigsten Parameter der Ventrikelfunktion anhand des linken Ventrikels berechnet. Dazu zählten EDV, ESV, SV, EF, CO und MM. Zusätzlich wurden die maximale Ejektionsfraktion (Peak ejection rate = PEF), die maximale Füllungsrate (Peak filling rate = PFR), die Zeit bis zur maximalen Ejektionsrate (Time to PER = T to PER) und die Zeit bis zur maximalen Füllungsrate (Time to PFR = T to PFR) ermittelt.

Die Berechnung dieser Parameter erfolgte mit Hilfe der Argussoftware, welche nach dem Prinzip der modifizierten Simpsonregel arbeitet.

2.2.1.1. Volumen-Zeit-Analyse auf der Basis der modifizierten Simpsonregel

Bei der modifizierten Simpsonregel ist eine komplette schichtweise Abbildung der Kurzachsen der beiden Ventrikel von der Herzbasis bis zur Spitze notwendig [43].

Die Schichtvolumina einer Herzphase werden aufaddiert und so jeweils das Gesamtvolumen in der jeweiligen Herzphase errechnet. Die einzelnen Schichtvolumina errechnen sich aus der Fläche des Ventrikellinnenraums multipliziert mit der Schichtdicke. So entsteht ein Schichtzylinder, der als Teilvolumen fungiert. Die nichtgemessenen Volumina der Lücken werden linear interpoliert.

2.2.1.2. Ventrikelanalyse

Zunächst wurde die Fenstereinstellung an einem diastolischen Bild der Herzmitte individuell mit der Maßgabe eines bestmöglichen Bildkontrastes vorgenommen und allen Bildern zugewiesen. Dann wurden die Konturen des linksventrikulären Epikards zum Zeitpunkt der Enddiastole und Endsystole sowie allen dazwischenliegenden Bildern mittels Maus nachgezogen. Die Enddiastole entsprach der ersten Phase nach der R-Zacke (Phase 0), die Endsystole der Phase mit dem kleinsten Ventrikelvolumen bei noch geschlossener Mitralklappe. Die Papillarmuskeln wurden zum Lumen des Ventrikels gezählt. Als herzbasisnächste Schicht wurde die Kurzachse ausgewählt, auf welcher gerade kein Ausflusstrakt mehr zu erkennen war. In Höhe der Herzspitze wurde diejenige Schicht als Apex definiert, bei welcher in der Systole gerade noch ein Ventrikelvolumen zu erkennen war. Meist ergaben sich so sieben bis zehn auswertbare Schichten.

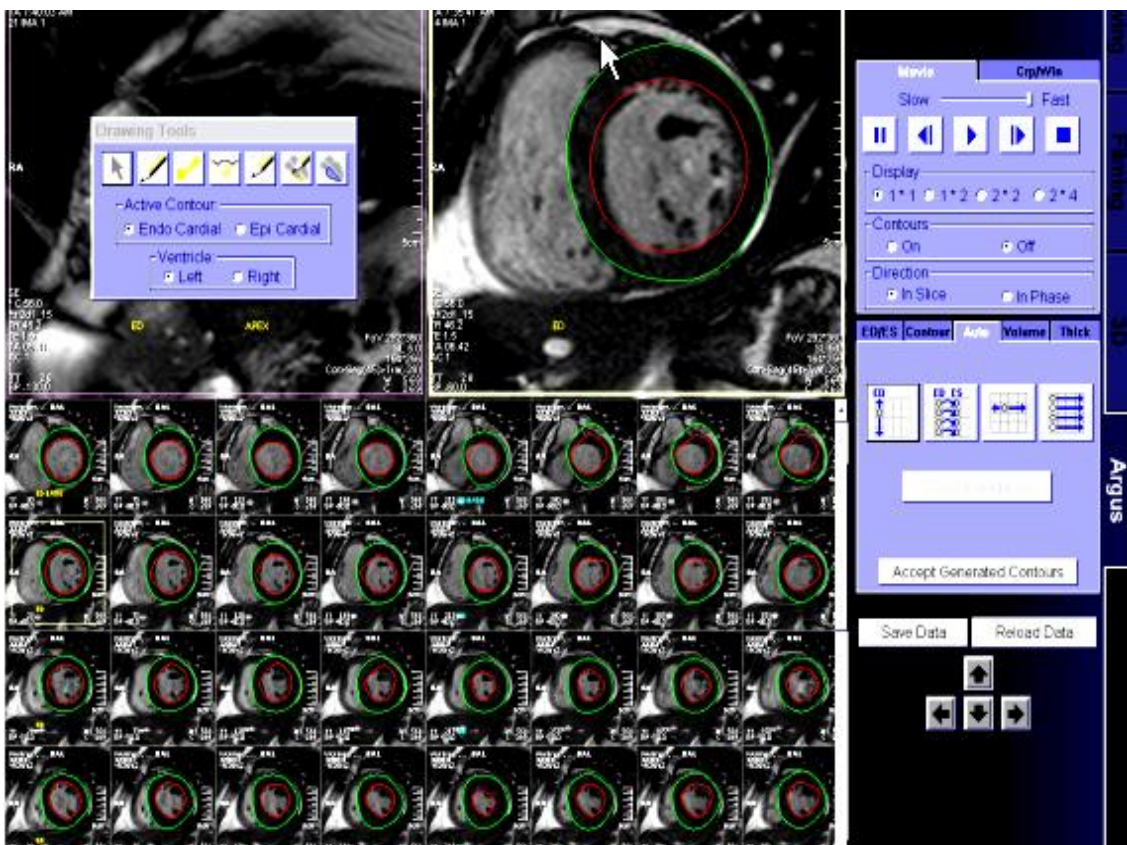


Abbildung 5: zeigt einen Screenshot der MR-Auswertung mittels Argus-Software

Bevor die Funktionsparameter des Herzens berechnet werden konnten, mussten noch einige Patientendaten (RR-Intervall, Körpergröße und Gewicht) angegeben werden.

Daraufhin errechnete das Programm alle wichtigen physiologischen Funktionsparameter für den linken Ventrikel und stellte diese sowohl in graphischer als auch tabellarischer Übersicht dar:

	LV Absolute	LV Normalized
Cardiac Function		
Ejection Fraction	37.03 %	
Cardiac Information		
Myocardial Mass (avg)	224.13 ± 12.57 g	117.02 ± 6.56 *
End Diastolic Volume	187.29 ml	97.78 *
End Systolic Volume	117.94 ml	61.58 *
Additional Cardiac Function Data		
Stroke Volume	69.35 ml	36.21 *
Cardiac Output	7.57 L/min	3.95 *
Peak Ejection Rate	557.12 ml/sec	2.97 EDV/sec
Peak Filling Rate	392.22 ml/sec	2.09 EDV/sec
Temporal Data		
Time to Peak Ejection Rate	182.13 msec	98.74 systole
Time from ES to Peak Filling Rate	277.22 msec	75.84 diastole
Heart Rate	109.09 Beats/min	
	* normalized to patient surface area	1.92 m ²

Check ED&ES. Computer estimated ED&ES settings may not be accurate.

Abbildung 6: tabellarische Darstellung der mit Argus® ermittelten Funktionsparameter.

In der graphischen Darstellung wurden sowohl die zeitliche Änderung des Herzvolumens als auch die Geschwindigkeit der Volumenänderung des linken Ventrikels dargestellt.

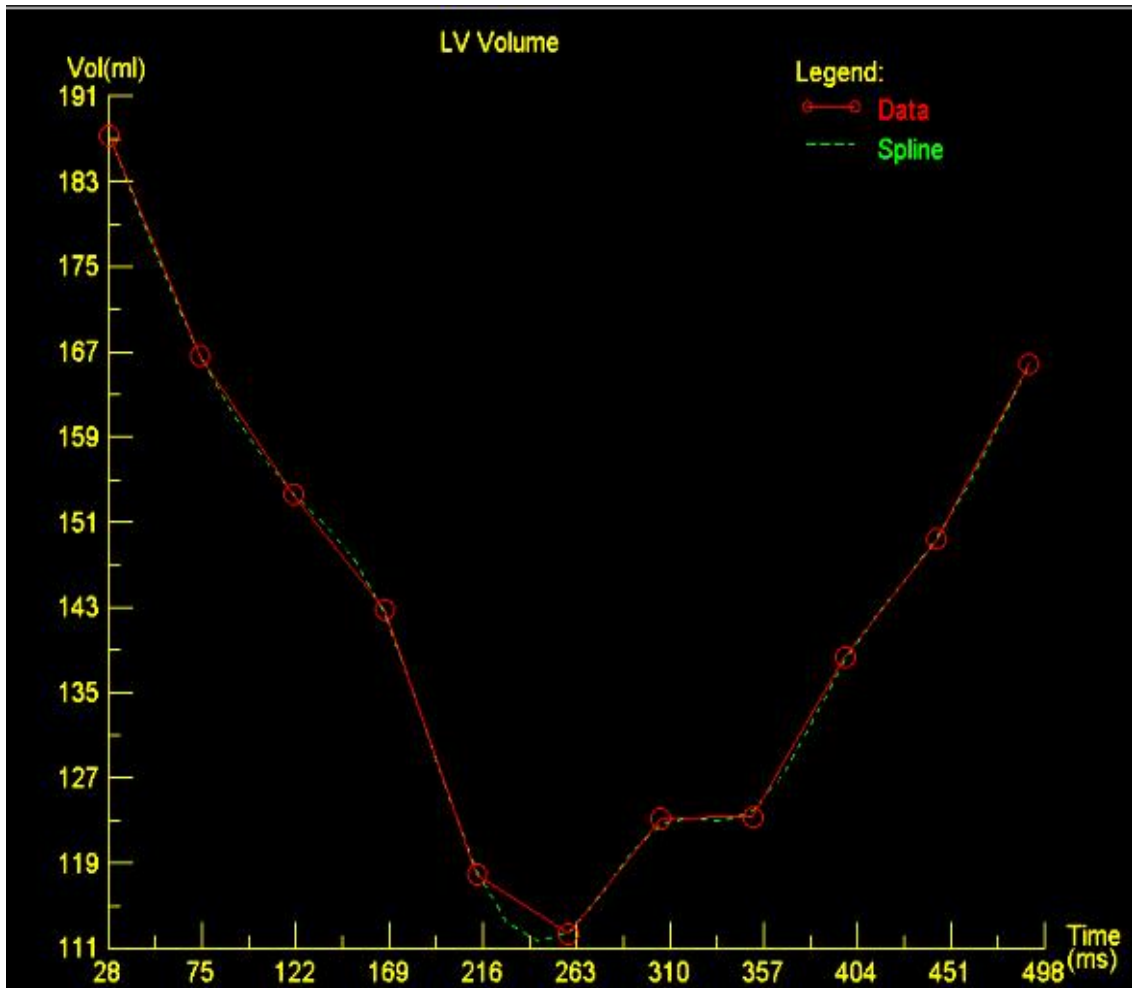


Abbildung 7: zeigt die zeitliche Veränderung des linksventrikulären Volumens.

2.2.2. Regionale Herzfunktion

Hierbei wurde die Myokarddickenzunahme (MDZ) des linken Ventrikels untersucht.

Auch diese Untersuchung erfolgte anhand der Kurzachsenschnitte und mit Hilfe der Argussoftware. Allerdings wurden hier nur die Konturen der endsystolische und enddiastolische Bilder berücksichtigt. Jeder Kurzachsenschnitt wurde in 12 Segmente mit einem Winkelabstand von jeweils 30° eingeteilt. Als Referenz wurde derjenige Sektor gewählt, der genau durch die obere Begrenzung des rechten Ventrikels verlief und senkrecht zu dessen Wand stand. Innerhalb einer Herzphase wurde die Ausrichtung der Sektoren an die Lage dieses Referenzsektors angepasst.

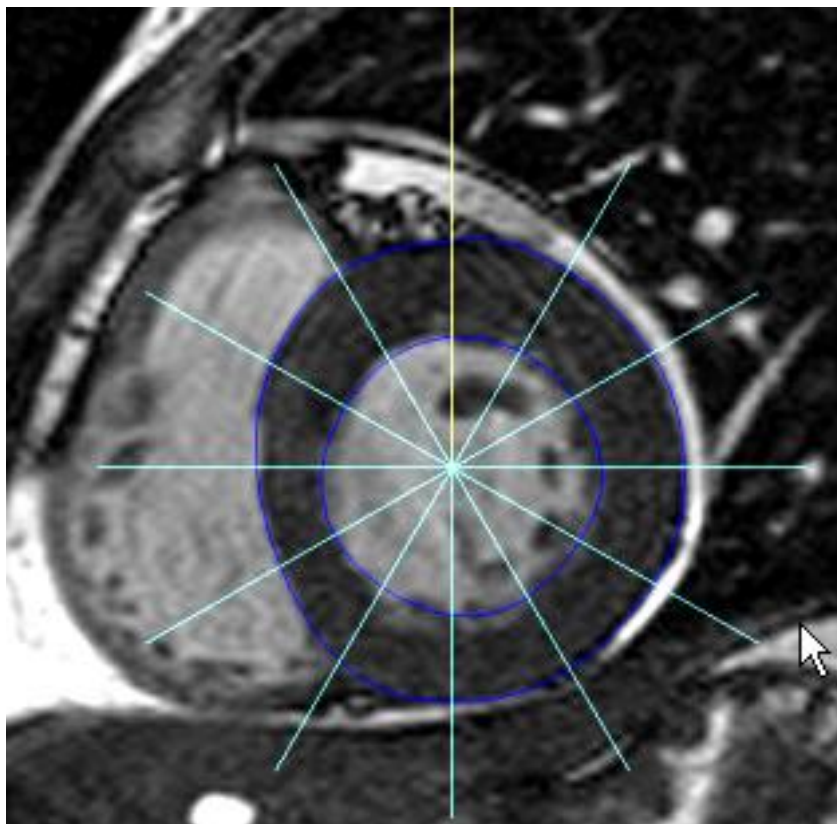


Abbildung 8: Dargestellt ist die Segmenteinteilung des linken Ventrikels zur Berechnung der Myokarddickenzunahme.

Die Software berechnete nun für alle Sektoren und Schichten die Parameter endsystolische Wanddicke (in mm und %) und die Myokarddickenzunahme. Die Parameter wurden für jede einzelne Schichtposition in einer Tabelle dargestellt.

ED to ES thickening for:		Slice	3	Table
From Slice Position		SP A70.0	to SP A70.0 mm	3 of 9
Sector	ES Thickness (mm)	Thickening (mm)	% Thickening (%)	
1	20.60	8.43	69.28	
2	21.22	9.29	77.88	
3	21.46	9.93	86.14	
4	22.54	11.00	95.34	
5	22.09	9.95	81.99	
6	19.46	6.98	55.70	
7	18.32	5.20	39.59	
8	19.31	5.55	40.29	
9	17.78	4.03	29.28	
10	17.35	3.73	27.42	
11	16.38	2.95	21.93	
12	17.50	4.77	37.47	

Abbildung 9: Tabellarische Übersicht der Dickenzunahme der einzelnen Sektoren.

Anhand dieser Werte konnte auch die enddiastolische (ED) Wanddicke in mm berechnet werden. Die Formel dazu lautete:

$$\text{ED-Dicke (mm)} = \text{ES-Dicke (mm)} / ((\text{ES-Dicke (\%)} * 0,01) + 1).$$

Nachdem für jeden Patienten die Mittelwerte, der Median sowie die maximalen und minimalen Wanddicken jeder gemessenen Schicht berechnet worden waren, konnten ES- als auch ED-Dickenzunahmen der einzelnen Patienten miteinander und mit den Werten der Probanden verglichen werden.

2.2.3. Vergleich der nativen und Kontrastmittelangehoben Aufnahmen

Die Untersuchung der Kontrastmittelangehobenen Aufnahmen erfolgte an einem 4-KB und einem 2-KB sowie an drei repräsentativen Kurzachsenschnitten. Ziel dieser Auswertung waren die Bestimmung des Verhältnisses Signal zu Rauschen und die Beobachtung des Langzeitverhaltens des KM nach 15 Minuten.

Damit gliederte sich die Auswertung in zwei Teile: im ersten Teil wurde die Signalintensität des Myokards vor und nach KM-Gabe verglichen. Im zweiten Teil wurde die KM-Verteilung in den einzelnen Myokardbezirken im zeitlichen Verlauf dokumentiert.

2.2.3.1. Verhältnis Signal zu Rauschen

An 17 zuvor genau definierten Referenzregionen des Myokards (P1-P17) wurden sogenannte Regions of Interest (ROI) eingezeichnet. An diesen Punkten wurden relative Signalintensitäten gemessen und später mit den Signalintensitäten der Probanden verglichen, um eventuelle Unterschiede feststellen zu können.

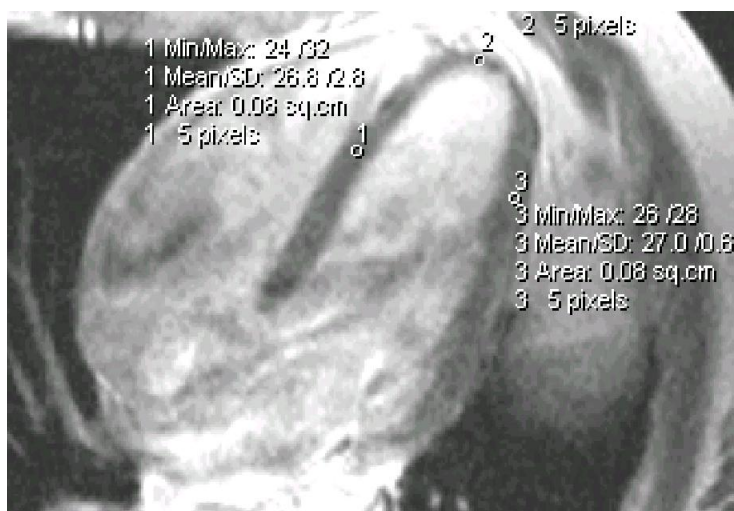


Abbildung 10: Definierte Punkte für die ROIs am 4-KB

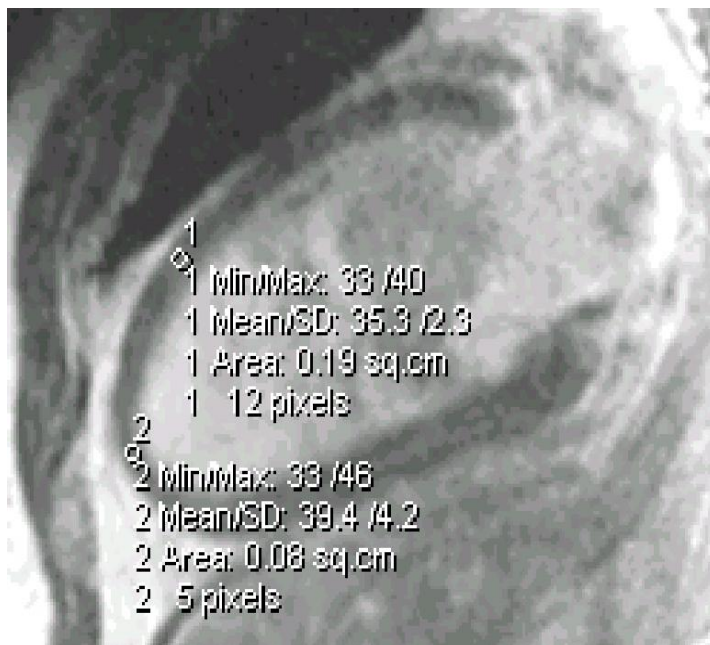


Abbildung 11: ROIs für den 2-KB.

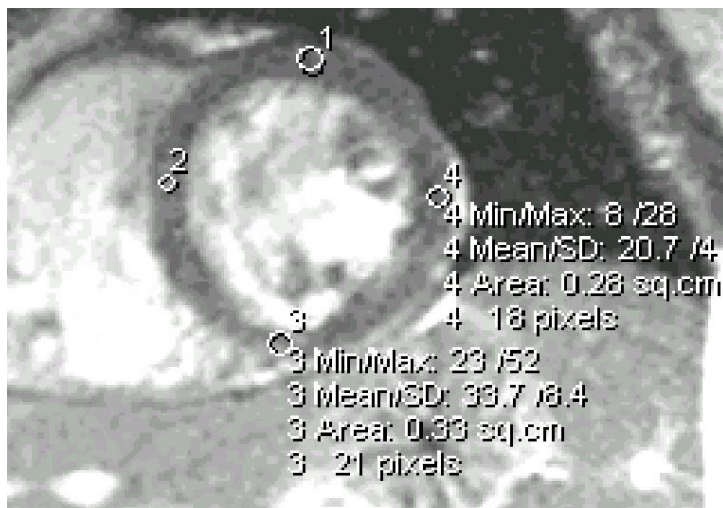


Abbildung 12: vier festgelegte ROIs am Kurzachsenbild.

2.2.3.2. Kontrastmittelaufnahme des Myokards

Zur Untersuchung des KM-Verhaltens wurden die LE-Aufnahmen der ersten MRT - Untersuchung von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Dafür wurde jeweils für den 4-KB, den 2-KB und die Kurzachsen eine Einteilung in Sektoren festgelegt, in welche sowohl der rechte als auch der linke Ventrikel eingeteilt wurden. Den einzelnen Sektoren wurden Zahlenwerten von 1 bis 8 zugeordnet, um so alle Patienten miteinander vergleichen zu können.

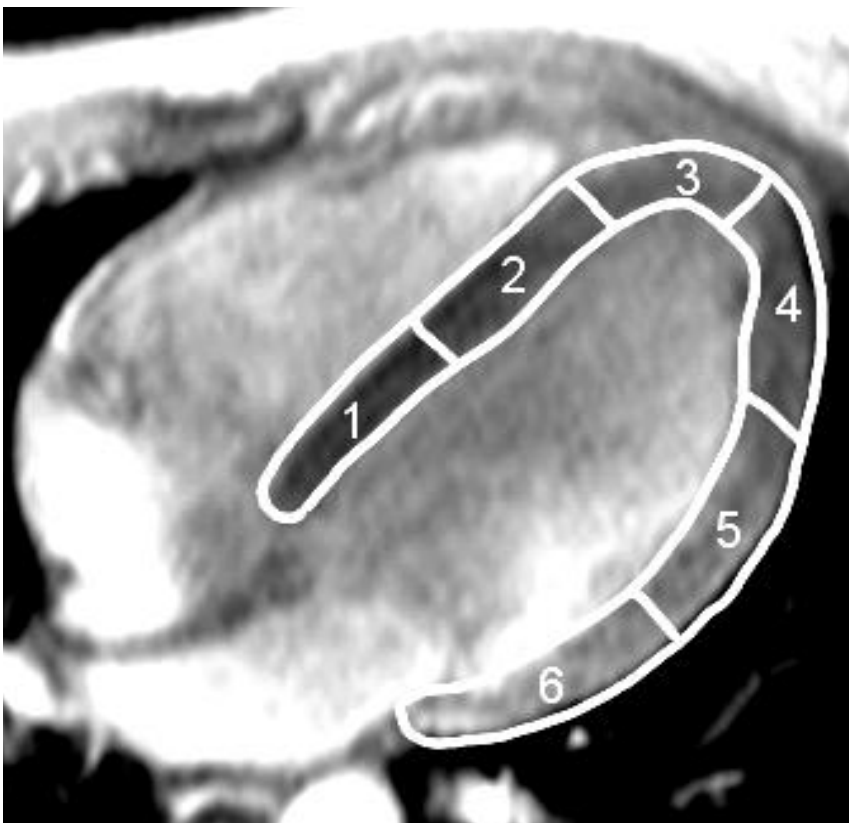


Abbildung 13: Bildhafte Darstellung der Segmenteinteilung des linken Ventrikels im 4-Kammerblick.

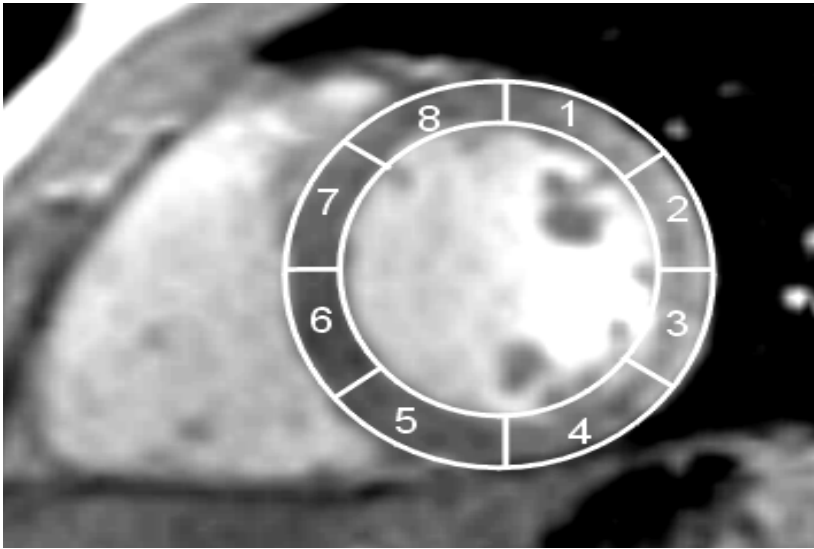


Abbildung 14: Segmenteinteilung des linken Ventrikels anhand einer KA .

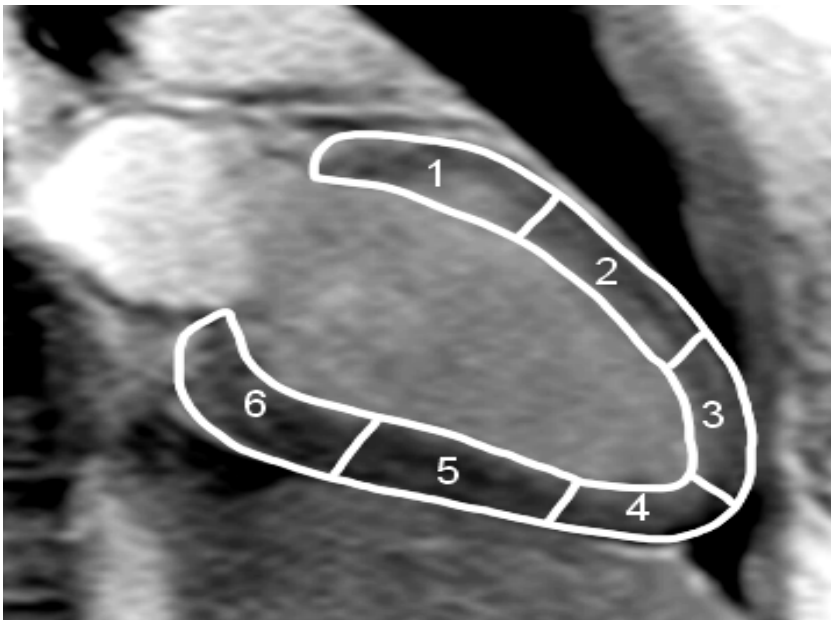


Abbildung 15: Segmenteinteilung des linken Ventrikels anhand eines 2-KB.

Nun wurde für jeden einzelnen Sektor visuell der Grad der KM-Aufnahme beurteilt und anhand von Zahlen gekennzeichnet: 0 = kein KM; 1 = leichte KM-Anreicherung ; 2 = mittelgradige KM-Anreicherung; 3 = Infarkt Narbe wie man sie typischerweise nach abgelaufenem Herzinfarkt findet. Dieser Grad der KM-Aufnahme wurde von Kim und Judd als sogenanntes Late Enhancement (LE) definiert und entspricht unter anderem narbigem Gewebe [35-37].

Gleichzeitig wurden von den beiden Untersuchern auch die Morphologie der Herzklappen und eventuelle Klappenfehler bewertet. Auch hier wurde der Beschaffenheit der Klappe ein Zahlenwert von 0 bis 3 zugeordnet: 0 = Klappe zart; 1 = Klappe leicht verdickt; 2 = Klappe stark verdickt; 3 = Klappe nicht untersucht.

2.3. Statistische Methoden

Sowohl für die Funktionsparameter als auch die Beurteilung der regionalen Myokardfunktion wurden für alle Patienten und Probanden Mittelwert, Maximum und Minimum sowie Standardabweichung mittels Excel (Microsoft Version 2000) und Jump (Version 4) ermittelt. Werte der einzelnen Patienten, die höher oder niedriger als Mittelwert +/- zweifacher Standardabweichung betragen, wurden als pathologisch eingestuft. Die Ergebnisse der Funktionsparameter wurden mittels ANOVA berechnet. Für die Beurteilung der statistischen Signifikanz wurde der Student-t-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Sowohl die Berechnung der volumetrischen Parameter, als auch die Beurteilung der regionalen Herzfunktion und der Morphologie war bei allen Patienten und Probanden möglich.

3.1. Beurteilung der Herz- und Klappenfunktion

3.1.1. Globale Herzfunktion

3.1.1.1. Linksventrikuläre Volumen-Zeit-Analyse mittels Argussoftware

Bei der Interpretation der Funktionsparameter zeigte sich, dass das mittlere EDV bei den Patienten vor Dialyse wesentlich höher (149,5 +/- 46,3ml) als nach der Dialyse (113,9 +/- 57,8ml) lag. Die Werte der Probanden lagen mit durchschnittlich 120,29 +/- 32,55ml EDV dazwischen. Die Mittelwerte des EDV waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) für den Vergleich vor und nach Dialyse.

Auch die Herzvolumina ESV und SV wurden bei den Dialysepatienten vor Dialyse im Mittel höher gemessen als danach: ESV 70 +/- 46,1ml versus 59 +/- 55,2ml und Schlagvolumen 79,4 +/- 24,5ml versus 56,5 +/- 26,3ml. Diese Mittelwertsunterschiede waren sowohl signifikant für das ESV mit $p < 0,01$ als auch für das SV mit $p < 0,001$.

Auch hier lagen die Werte der Probanden zwischen den beiden Werten der Patienten : ESV 54,24 +/- 16,48ml und SV 66,05 +/- 17,09ml.

Für die EF ergaben sich im Mittel 55,94 +/- 15% vor Dialyse, 53,15 +/- 18% nach Dialyse und bei den Probanden 55,08 +/- 3,7%. Eine signifikante Änderung des Mittelwerts konnte hier bei den Patienten vor und nach Dialyse nicht festgestellt werden ($p = 0,094$).

Bei der Berechnung der linksventrikulären Myokardmasse ergaben sich vor und nach Dialyse im Mittel nahezu identische Werte mit 148,2 +/- 46g vor und 147,9 +/- 52g nach der Dialyse. Es konnte kein signifikanter Unterschied beider Werte berechnet werden ($p = 0,401$). Die Probanden wiesen mit 90,3 +/- 27,6g eine

deutlich geringere Myokardmasse auf.

Hoch signifikant hingegen korrelierten CO vor und nach Dialyse mit einem p-Wert von kleiner 0,001. Im Mittel betrug das CO vor Dialyse 6,7 +/- 2,1l/min und danach noch 4,9 +/- 2,1l/min. Die Probanden lagen bei 5,15 +/- 1,1l/min.

Während die PFR vor und nach Dialyse einen signifikanten Unterschied ergaben ($p < 0,01$), konnte beim Vergleich der PER kein signifikanter Mittelwertsunterschied festgestellt werden ($p = 0,421$). Im Mittel betrug die PFR vor Dialyse 649,0 +/- 516msec versus 540,1 +/- 459,1msec nach Dialyse. Die Probanden hatten mit durchschnittlich 383,3 +/- 102,2msec deutlich niedrigere Werte. Bei der PFR waren Probanden und Patienten nach Dialyse nahezu identisch: 374,3 +/- 186,8msec und 382,27 +/- 99msec.

Deutlich höher erwies sich die PFR vor Dialyse; sie betrug 534,7 +/- 153,2msec.

Bei der Auswertung von T to PER und T to PFR zeigte sich, dass die Patienten vor Dialyse jeweils die höchsten Werte hatte, dann folgten die Patienten nach Dialyse: T to PER: 226,1 +/- 170,5msec versus 175,3 +/- 119,3msec und T to PFR: 199 +/- 88msec versus 190 +/- 93msec. Die Mittelwertsunterschiede waren weder für T to PER ($p = 0,442$) noch für T to PFR ($p = 0,508$) signifikant unterschiedlich.

Die Probanden lagen mit Mittelwerten von 122,95 +/- 50,5msec für die T to PER und 157,95 +/- 43,9msec für die T to PFR unter den Werten der Patienten.

Mit einem p-Wert von 0,041 war auch bei der HF der Patienten im Vergleich vor und nach Dialyse ein signifikanter Unterschied feststellbar. Im Mittel betrug die HF 84 +/- 11/min vor und 87 +/- 11/min nach Dialyse; die Probanden hatten eine mittlere Herzfrequenz von 79 +/- 8,7/min.

Tabelle 1: gibt einen Überblick über die Durchschnittswerte der wichtigsten Funktionsparameter.

	<i>Pat vor Dialyse</i>	<i>Pat. nach Dialyse</i>	<i>Probanden</i>
EDV (ml)	149,5 +/- 46,3	113,9 +/- 57,8	120,29 +/- 32,5
ESV (ml)	70,0 +/- 46,1	59,6 +/- 55,2	54,24 +/- 16,48
EF (%)	55,9 +/- 15	52,9 +/- 18	55,09 +/- 3,72
SV (ml)	79,4 +/- 24,5	56,5 +/- 23,3	66,06 +/- 17,09
Myokardmasse	148,2(+/- 46	147,9 +/- 52,4	90,31 +/- 27,65
CO (l/min)	6,7 +/-2,1	4,9 +/- 2,1	5,15 +/- 1,1
PER (ml/sec)	646,8 +/- 516,2	540 +/- 459,1	383,3 +/- 102,2
PFR (ml/sec)	534,7 +/- 153,2	374,3 +/- 186,8	376,92 +/- 99,3
T to PER (msec)	226,1 +/- 170,5	175,3 +/- 119,3	122,99 +/- 50,5
T to PFR (msec)	198,9 +/- 88	190,1 +/- 93,2	157,95 +/- 43,9
HR (beats/ min)	84 +/- 11	87 +/- 11	79 +/- 8,7

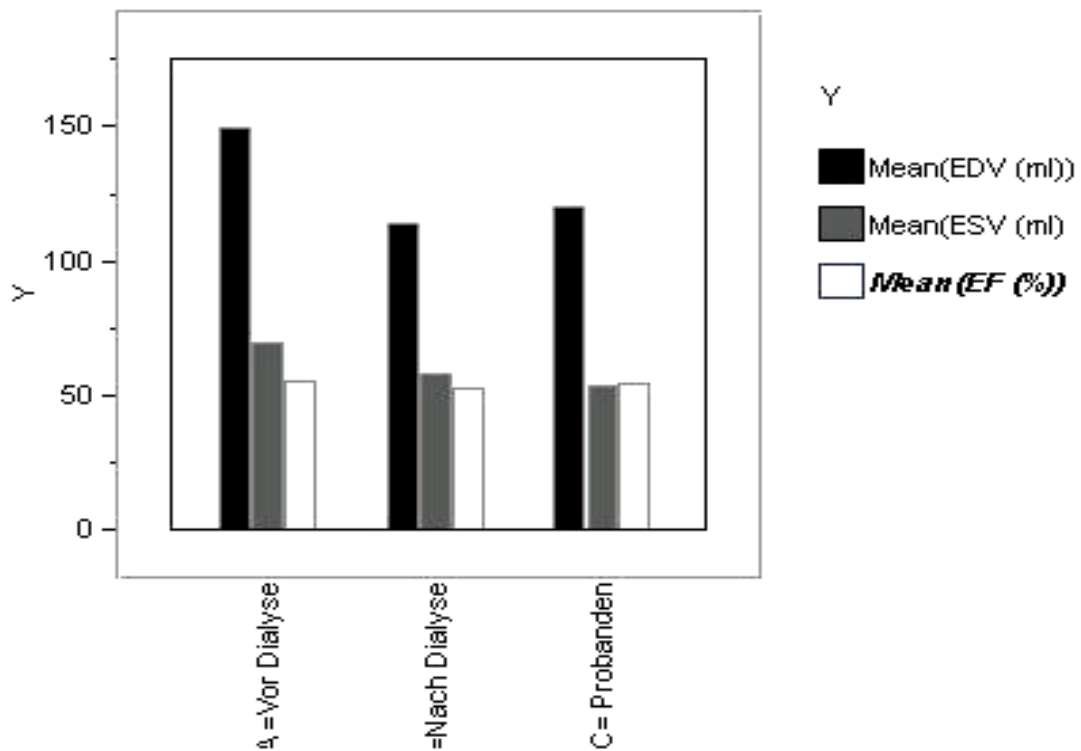


Diagramm 1: Vergleich der Mittelwerte von ESV, EDV und EF bei Patienten vor und nach Dialyse sowie bei den Probanden. Deutlich erkennbar ist der signifikante Unterschied des EVD vor und nach Dialyse.

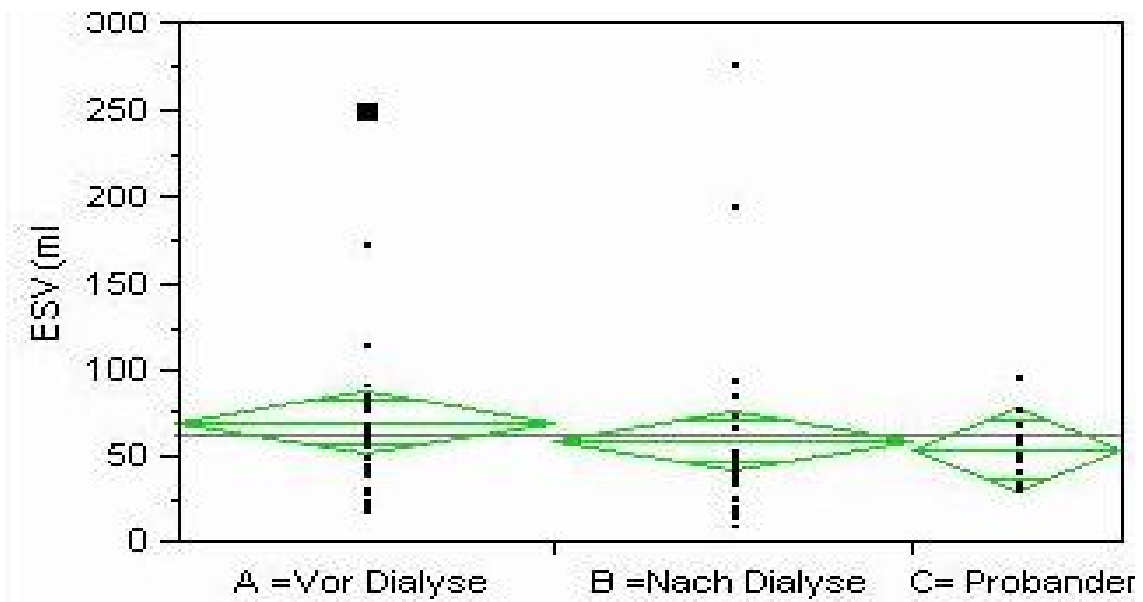


Diagramm 2: zeigt eine Darstellung des ESV bei den drei Gruppen. Die Mittellinie des grün markierten Bereiches steht für den Mittelwert der jeweiligen Gruppe; innerhalb des grünen Bereiches befinden sich +/- 2 Standardabweichungen vom Mittelwert. Alle Patientenwerte außerhalb des grünen Bereiches kennzeichnen pathologische Ergebnisse .

Weitere beispielhafte Tabellen zur Funktionsdiagnostik finden sich im Anhang ab Seite 68.

3.1.2. Regionale Myokardfunktion

3.1.2.1. Myokarddickenzunahme

Es zeigte sich, dass die endsystolische Myokarddicke bei den Patienten deutlich höher lag als bei den Probanden: 14,21mm versus 11,29mm. Die Dickenzunahme in mm betrug vor Dialyse 5,53mm, nach Dialyse 4,97mm und bei den Probanden 4,55mm. Prozentual gesehen wiesen jedoch die Probanden die größte Dickenzunahme auf (75,71%), gefolgt von den Patienten vor Dialyse 71,92% und nach Dialyse (58,29%). Die enddiastolische Myokarddicke ergab für die Probanden 6,42mm, für die Patienten nach Dialyse 9,87mm und vor Dialyse 9,09mm.

3.1.3. Beurteilung der Klappenfunktion und -morphologie

Hinsichtlich der Klappenmorphologie der Aortenklappe waren von 29 Patienten 17 auswertbar. Dabei stellte sich die Herzklappe bei 13 Patienten als morphologisch unauffällig dar, bei vier Patienten war sie hingegen deutlich verdickt.

Hinsichtlich Klappenfehler konnten alle 29 Patienten ausgewertet werden. Insgesamt wiesen 11 Patienten erkennbare Veränderungen der Klappenfunktion auf, wovon es sich in 5 Fällen um eine Aortenstenose handelte (Pat. Nr. 19, 20, 21,24 und 27).

Zwei Patienten (Pat. Nr. 13 und 20) zeigten eine hämodynamisch relevant erscheinende Aortenklappeninsuffizienz.

Eine Insuffizienz der Mitralklappe fand sich bei 4 Patienten (Pat. Nr. 16, 20, 22 und 23).

Ein kombiniertes Vitium fand sich bei einem der elf Patienten (Pat. Nr. 20).

Im Vergleich dazu war bei keinem der Probanden ein Klappenfehler zu erkennen und die Klappen stellten sich durchweg als morphologisch zart dar.



Abbildung 16: zeigt eine deutliche Verdichtung im Bereich der Aortenklappe.

Tabelle 2: Übersicht über die Zahl der Patienten mit Klappenfehlern. Obwohl die Aortenstenose Ausschlusskriterium der Studie war, fanden sich bei 5 Patienten Flussphänomene, die im Sinne einer Aortenstenose interpretiert werden können.

Patzahl	AS	AI	MS	MI
29	5	2	0	4

3.2. Beurteilung von Morphologie und Wandbewegung

Laut der Hypertrophiedefinition der Framinghamstudie von $>110\text{g}/\text{m}^2$ bei Frauen und $>134\text{g}/\text{m}^2$ bei Männern, wiesen 17 unserer Patienten (alles Männer) eine eindeutige Hypertrophie des Myokards, insbesondere des linken Ventrikels (Mittelwert $167\text{g}/\text{m}^2$), auf [38]. Diastolische Funktionsstörungen fanden sich bei den Patienten Nr. 22, 23 und 26. Pat. Nr. 8 zeigte ein im Rahmen eines

abgelaufenen Myokardinfarktes entstandenes Vorderwandaneurysma. Bei den Probanden ließen sich keinerlei Auffälligkeiten feststellen.

3.3. Signalintensität des Myokards vor und nach KM-Gabe

Der Vergleich von Signal zu Rauschen ergab vor Kontrastmittelgabe mit Werten von $-2,37 \pm 1,15$ bei den Patienten und $-2,25 \pm 1,1$ bei Probanden keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,242$).

Nach KM-Applikation jedoch bestand ein hoch signifikanter Unterschied zwischen dem Signal bei Patienten und Probanden, wobei das S/N bei Patienten eindeutig höher ausfiel: $15,88 \pm 2,49$ als bei Probanden mit $10,5 \pm 1,38$ ($p < 0,01$).

Auch das Verhältnis von Kontrast zu Rauschen (C/N) lieferte ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,01$. Hier betrug das C/N $1,42 \pm 2,7$ bei Patienten und $-0,33 \pm 1,8$ bei Probanden.

3.4. Kontrastmittelangehobene Aufnahmen

Nur ein einziger Patient in unserer Studie (Pat Nr.14) zeigte keinerlei Kontrastmittelanreicherung im Myokard. 8 Patienten wiesen eine leichte, 17 Patienten hingegen eine deutliche Kontrastaufnahme auf. Diese befand sich im rechten Ventrikel überwiegend im Bereich der lateralen Herzwand. Besonders häufig kamen jedoch das interventrikuläre Septum und die Apex hyperintens zur Darstellung.

Einer der Patienten (Pat.Nr.8) wies eine Anreicherung dritten Grades auf, welche im Sinne von Kim und Judd in diesem Fall als sogenanntes Late Enhancement bezeichnet werden konnte und damit narbigem Gewebe entsprach [35]. Tatsächlich konnte bei genauer Anamnese retrospektiv ein stattgehabter Myokardinfarkt festgestellt werden.

Bei den Probanden zeigten 9 keinerlei KM-Aufnahme. 6 Probanden wiesen mit Grad 1 eine nur als gering zu bewertende KM-Aufnahme auf.

Tabelle 3: Übersicht über den Grad der KM-Aufnahme bei Patienten und Probanden. Während sich bei den Probanden höchstens eine leichtgradige Anreicherung zeigte, wies der Hauptteil der Patienten eine deutliche KM-Aufnahme auf.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Patienten	2	8	17	1
Probanden	9	6	0	0

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Funktion und Morphologie des Herzens bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Zehn - Jahres - Überlebensrate dieser Patienten liegt nach wie vor unter 50%, was vor allem in den kardialen Komplikationen der Erkrankung begründet ist [8].

Zentrales Thema der Arbeit war die Untersuchung der Herzfunktion vor und nach Dialyse. Dabei fielen deutliche Veränderungen auf.

Desweiteren zeigten sich signifikante Unterschiede zu einem Vergleichskollektiv gesunder Probanden.

Morphologisch zeigten die Patienten in über der Hälfte der Fälle eine deutliche Hypertrophie des Herzmuskels. Bei insgesamt 11 Patienten konnten wir Klappenfehler feststellen. Weiterhin wiesen bis auf zwei Patienten alle eine Kontrastmittelaufnahme zweiten oder dritten Grades auf, während das Vergleichskollektiv im Vergleich dazu höchstens eine KM – Aufnahme ersten Grades zeigte.

4.1. Beurteilung der Funktionsparameter und der Herzklappen

4.1.1. Globale Herzfunktion

In den letzten Jahren haben sich einige Untersuchungsmethoden in der Diagnostik myokardialer Erkrankungen bewährt. So hat sich beispielsweise die Echokardiographie in zahlreichen Studien in der Beurteilung von Herzfunktion und Morphologie etabliert. Bei dieser Untersuchung wird die Volumetrie mit sehr geringem Zeitaufwand anhand eines mathematischen Näherungsmodells durchgeführt. Meist ist dazu nur eine Schnittbildebene erforderlich. Der Nachteil liegt darin, dass ein rotationssymmetrisches Modell des Herzens in Form eines Ellipsoids angenommen werden muss. Bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt oder schlechter Herzfunktion ist dies jedoch nicht anwendbar und somit ergeben sich ungenaue Werte für die Funktionsparameter [39;40].

Die MRT hingegen verwendet bei der volumetrischen Bestimmung keine Näherungsmodelle, sondern arbeitet nach dem Prinzip der modifizierten

Simpsonregel, welche bereits vorne beschrieben wurde. Aufgrund einer morphologisch getreuen Simulation des linksventrikulären Volumens ist sie in der Berechnung der Funktionsparameter wesentlich genauer als die mathematischen Näherungsmodelle. Stewart et al. konnten beispielsweise nachweisen, dass die Herzmasse mittels echokardiographischer Bestimmung bei Dialysepatienten im Vergleich zur MRT zu hoch eingeschätzt wird [29]. Desweiteren ist die volumetrische Bestimmung mittels Kernspintomographie auch bei dilatierten Ventrikeln zuverlässig anwendbar [22;32;41]. Ein weiterer Vorteil der MRT gegenüber der Echokardiographie ist die wesentlich geringere Inter- und Intraobservervariabilität [22;27;28].

Neben der Beurteilung der linksventrikulären Funktion kann die MRT außerdem Informationen über regionale Wandbewegungsstörungen und die Myokardmorphologie liefern [22;42].

Aufgrund der oben genannten Gründe gilt die MRT heute als genauestes Verfahren für die Bestimmung der globalen Funktionsparameter des Herzens und wird immer häufiger in der Praxis angewandt [22;24;41]. Daher wurde auch in dieser Arbeit die MRT als Methode der Wahl zur Bestimmung der volumetrischen Funktionsanalyse verwendet.

Schon zu Beginn der Dialysetherapie sind bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kardiale Veränderungen feststellbar. Im weiteren Verlauf der Behandlung bleiben diese bei 70 bis 80 Prozent der Patienten bestehen. Es handelt sich dabei vor allem um Veränderungen in der Morphologie des Herzens in Form von exzentrischer oder konzentrischer Hypertrophie sowie in der Herzfunktion [10;43-45].

Eine kanadische Multicenterstudie aus dem Jahr 1995 konnte mittels Echokardiographie bei der Mehrzahl der Dialysepflichtigen schwerwiegende Veränderungen am Myokard aufzeigen. Sie fanden bei 74% der Patienten eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Desweiteren waren regelmäßig linksventrikuläre Dilatation sowie systolische Funktionsstörungen nachweisbar [46].

Auch in unserer Studie zeigten alle Patienten bezüglich der Herzfunktion deutliche Abweichungen von den Referenzdaten, die anhand des Probandenkollektivs bestimmt wurden.

Vor allem die Parameter EDV, ESV, SV und CO differierten um bis zu 22 Prozent von den Probandenwerten.

Die Beeinträchtigungen im Bereich der Ventrikelfunktion beruhen auf zwei Pathomechanismen: a) einer chronischen Volumenbelastung und b) einer vermehrten Druckbelastung des Herzens [47]. Ursachen der Volumenbelastung sind dabei unter anderem Hypervolämie, Anämie und ein vermehrter Volumenfluss durch die arteriovenöse Fistel des Dialyseshunt. Für die Druckbelastung sind hingegen vor allem Hypertonie und Stenosen der Herzklappen, insbesondere der Aortenklappe, prädisponierend [13;47].

Mit diesen Pathomechanismen lassen sich auch die erhöhten Werte von CO, SV und EDV bei unserem Patientenkollektiv erklären.

Zunächst soll auf die Ursachen der Volumenbelastung eingegangen werden.

Die Hypervolämie bei Dialysepatienten entsteht zum einen durch einen erhöhten Volumenfluss durch den Shunt, zum anderen durch die bei Dialysepatienten vermehrte Salz- und Wasserretention. Langfristig führt sie zu einer Erhöhung des EDV [48;49]. Auch bei einer Anämie steigt das EDV wegen des durch die verminderte Blutviskosität erhöhten venösen Rückflusses zum Herzen an [47]. Aus dem erhöhten EDV resultieren dann ein gesteigertes SV und erhöhte Werte für den CO.

Somit führen alle ursächlichen Parameter der Volumenbelastung zu einer Steigerung von EDV, SV und CO. Im Umkehrschluss müsste ein Volumenentzug eine Reduktion dieser Parameter bewirken.

Unsere Studie ist die erste, die die Funktionsparameter des Herzens mittels MRT anhand eines größeren Patientenkollektivs von Dialysepatienten untersucht (29 Patienten). Bisher haben nur Hunold et al. eine MRT-Studie zur Herzfunktion vor und nach Dialyse durchgeführt, allerdings bei nur sieben

Patienten. Das Verhalten des CO vor und nach Dialyse mittels MRT wird in der vorliegenden Studie erstmals untersucht.

Wie auch in bisherigen echokardiographischen Studien konnten wir die Abnahme des CO nach Volumenentzug bestätigen (6,7l/min vs 5,15l/min).

Den Abfall der Parameter ESV, EDV und SV nach Dialyse konnten sowohl die MRT-Studie von Hunold et al. als auch unsere eigene Studie aufzeigen. In der hier vorliegenden Arbeit waren die Veränderungen von EDV und ESV nach der Dialysetherapie noch deutlicher zu sehen. Dies mag darin begründet sein, dass den Patienten von Hunold et al. weniger Volumen entzogen worden war als den Patienten unserer Studie (durchschnittlich 3,2l vs 3,8l) und dadurch die Veränderungen bei diesen Patienten nicht in diesem Masse zur Ausprägung kamen [45].

Während also EDV, ESV, SV und CO nach der Dialyse analog zum Volumenverlust abfielen, konnten wir weder für die EF noch für die Herzrate signifikante Änderungen feststellen.

Die physiologische Reaktion des Herzens auf einen Volumenverlust erfolgt normalerweise - ausgelöst durch eine Stimulation des Baroreflexes - über eine Steigerung des SV, der EF sowie der Herzrate [50]. Eine Ursache für die fehlende Reaktion von EF und HR auf den Volumenentzug bei unseren Patienten könnte an einer Neuropathie des Herzmuskels liegen. Da der Grossteil der Dialysepatienten an Diabetes mellitus leidet, liegt die Vermutung nahe, dass Defizite in der nervalen Funktion im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie bestehen. Viel wahrscheinlicher ist jedoch bei diesen Dialysepatienten eine Hypervolämie vorhanden, die durch die nur intermittierend mögliche Ausscheidung von Flüssigkeit zustande kommt. Unter diesen Bedingungen wird der Sympathikus nicht entsprechend einer Hypervolämie aktiviert.

Bei unserer Studie lag die durchschnittliche Abnahme der EF bei 12%; bei den Patienten mit Diabetes ergab sich im Schnitt aber nur eine Abnahme um 6%. Dies untermauert den oben vermuteten Zusammenhang hinsichtlich des Einflusses der diabetischen Polyneuropathie auf die EF.

Eine weitere Möglichkeit für die fehlende Anpassung von EF und HR ist in der Therapie des bei Dialysepatienten häufig bestehenden Hypertonus zu suchen. Betablocker wirken am Herzen negativ inotrop, chronotrop und dromotrop und reduzieren somit die Herzfrequenz und die Kontraktilität [1;51]. Da in unserer Studie immerhin acht Patienten Betablocker eingenommen hatten, ist hier in einigen Fällen vermutlich die Ursache für die geringgradigen Änderungen von EF und HR zu suchen. Generell ist jedoch zu bedenken, dass Betablocker bei terminaler Niereninsuffizienz nicht Mittel der Wahl zur Therapie einer Hypertonie sind und somit auf keinen Fall die Hauptursache für die vorliegenden Ergebnisse bilden können [1;51].

Bei der Untersuchung der EF fielen in unserer Studie vier Patienten mit einer $EF < 40\%$ auf. Wie bereits erwähnt, führt eine erhöhte Volumenbelastung zu einer Erhöhung des CO. Dies kann langfristig zu einer maladaptiven Hypertrophie des Herzens führen, die schließlich über eine verminderte Durchblutung in Ischämie und einem fibrotischen Umbau des Herzmuskels mündet [5]. Die Fibrosierung ist die naheliegendste Erklärung für das Ausbleiben einer Veränderung der EF nach Dialyse. Es ist bekannt, dass Patienten mit Urämie eine Myokardfibrose aufweisen können. Durch den bindegewebigen Umbau des Myokards wird die Compliance des Ventrikels deutlich eingeschränkt [52]. Ein so geschädigter Herzmuskel kann auch auf die verbesserten Bedingungen – nämlich die geringere Volumenbelastung nach erfolgter Dialysetherapie – nicht mehr mit einer Steigerung der Kontraktionskraft und damit auch der EF reagieren. In unserer Studie war diese fehlende Autoregulation der EF auf die geänderten Volumenbedingungen deutlich zu erkennen.

Letztendlich resultiert die vermehrte Fibrosierung in einer systolischen und diastolischen Funktionseinschränkung. Die systolische Dysfunktion ist definiert als Verringerung der EF um 20% bzw. wird ab einer EF von $<50\%$ angenommen [38]. Demnach wiesen also vier Patienten der vorliegenden

Studie eine systolischen Funktionsstörung auf. Die beiden Patienten mit der niedrigsten EF (13% und 24%) hatten zuvor außerdem einen Myokardinfarkt erlitten, was primär ein Ausschlusskriterium von der Studie war. Jedoch war im Vorfeld der MR-Untersuchung kein Myokardinfarkt bei den beiden Patienten bekannt gewesen. Erst im Rahmen unserer Studie konnte nach gezielter Anamnese ein stattgehabter Infarkt in der Vergangenheit eruiert werden, welcher auch die schlechte Herzfunktion bei den beiden Patienten erklärt. Die Tatsache, dass der Infarkt im Vorfeld nicht bekannt war, mag vor allem darin begründet liegen, dass beide Patienten an Diabetes mellitus erkrankt waren und einen dafür typischen „stummen“ Infarkt erlitten hatten.

Auch im Bereich der MM zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden. Die MM der Patienten lag im Durchschnitt um fast 60g höher als bei den Probanden (147g versus 90g). Diese massive Zunahme der MM bei Dialysepatienten zeigte sich auch schon in zahlreichen Echostudien und ist Ausdruck einer Myokardhypertrophie. Laut der international anerkannten Framingham Studie, welche die MM mittels Echokardiographie ermittelte, spricht man ab einer Myokardmasse von $>110\text{g}/\text{m}^2$ bei Frauen bzw. $134\text{g}/\text{m}^2$ bei Männern von einer manifesten Hypertrophie [53].

Nach diesen Kriterien hatten in unserer Studie 17 Patienten (59%) eine Hypertrophie. Im Vergleich dazu wurde in einigen echokardiographischen Studien sogar bei 80% der Dialysepatienten eine Myokardhypertrophie gefunden [10;12;54-56].

Die Ursachen für die erhöhte Herzmuskelmasse entsprechen denen der Volumenbelastung des Herzens (Hypervolämie, arteriovenöse Shunts, vermehrte Salz - und Wasserretention). Bernardi et al. vertreten die Ansicht, dass auch ein vermehrter Volumenanstieg durch intrazelluläre Ödeme die MM steigern kann [57]. Wir fanden für diese Vermutung keinen Anhalt, da die MM in unserer Studie vor und nach Dialyse nahezu identisch war.

Bei der Hypertrophie des Herzens unterscheidet man zwei Formen, die auf unterschiedlichen Ursachen basieren. Im Rahmen der chronischen

Volumenbelastung kommt es zu einer exzentrischen Myokardhypertrophie mit konsekutiver Wanddickenzunahme. Durch erhöhte Druckbelastung entsteht hingegen eine konzentrische Hypertrophie [13].[58] Da die Volumenbelastung bei den Dialysepatienten im Laufe der Therapie nicht abnimmt, kommt es zu einer Erhöhung der CO. Diese bewirkt eine Zunahme der Myokardmasse. Langfristig entwickelt sich daraus eine maladaptive Hypertrophie, die letztendlich in einer systolischen Funktionsstörung mündet. Auch Kunz et al. beschrieben einen eindeutigen Zusammenhang zwischen LVH und systolischer Funktionsstörung und wiesen auf die eindeutig schlechtere Prognose der Patienten hin [59].

Vergleicht man die MM unserer Patienten vor und nach Dialyse, ergab sich im Mittel keine signifikante Veränderung. In einigen Echostudien wurde jedoch eine Abnahme der MM beschrieben. So stellten Foley et al. fest, dass die MM pro entzogenem Liter Flüssigkeit um 9 g/m² abnimmt und Parfrey et al. fanden im Verlauf der gesamten Dialyse eine Änderung von 25 g/m² [4;46]

Betrachtet man die Patienten der vorliegenden Studie im Einzelnen, so wiesen 22 davon die zuvor beschriebene Abnahme der MM nach Dialyse auf. Sechs Patienten hingegen zeigten nach Dialyse einen deutlichen Anstieg der MM. Diese Schwankungen der MM lagen jedoch mit +/- 5% in einem Bereich, in dem sie durch Intra – und Interobservervariabilität begründet werden können.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich außerdem erstmals mit den Parametern PER, PFR, T to PER und T to PFR.

Die PER ist die maximale Flussrate während der Auswurfphase des Herzens, die pro Sekunde geleistet werden kann. Im Vergleich zu den Probanden wiesen die Patienten deutlich höhere Werte auf. Dies ist sicherlich im Zusammenhang mit der Volumenbelastung des Herzens zu sehen. Im Rahmen des sogenannten Frank-Starling-Mechanismus reagiert das Herz physiologischerweise auf die vermehrte Füllung mit einer Erhöhung der Auswurffraktion [1]. Nach Dialyse hingegen war die PER auch bei den

Patienten deutlich geringer. Nun hatten die Patienten einen normalisierten Hydratationsstatus. Die Volumenbelastung für das Myokard war wieder geringer und demzufolge konnte die maximale Flussrate während der Auswurfphase auch zu einem früheren Zeitpunkt im Herzzyklus erreicht werden.

Bei der PFR handelt es sich um die maximale Füllungsrate des Herzens. Vor Dialyse war sie bei den Patienten deutlich höher, nach der Dialyse hingegen fast identisch mit der der Probanden. Auch dies kann im Rahmen eines erhöhten Volumenflusses bzw. einer Reduktion des Volumens auf annähernd Normalwerte interpretiert werden.

In Bezug auf die Zeit, die zum Erreichen der maximalen Auswurffraktion und der maximalen Füllung nötig war, wiesen die Patienten vor Dialyse die höchsten Werte auf. Man kann in diesem Zusammenhang vermuten, dass durch die ständige Volumenbelastung nicht nur eine Hypertrophie sondern bereits auch eine sogenannte Restriktion im Sinne einer Fibrose am Herzmuskel vorhanden ist. Kunz et al. konnten zeigen, dass die Compliance des Herzmuskels im Laufe einer Dialysetherapie bedeutend nachlässt [43;59]. Damit lassen sich auch die hohen Werte für die T to PER und T to PFR bei den Patienten erklären: Der linke Ventrikel kann sich durch seine reduzierte Kontraktionsfähigkeit nur noch unter starkem Druckanstieg füllen und im Vergleich zu gesunden Probanden dauert es daher bei den Patienten bedeutend länger, PER und PFR zu erreichen. Da diese Parameter in der Untersuchung der Herzfunktion in bisherigen Studien weitgehend unberücksichtigt geblieben sind, sollte ihnen in Zukunft mehr Beachtung geschenkt werden.

4.1.2. Regionale Herzfunktion

Bei der Beurteilung der systolischen Wanddicke zeigten die Patienten vor und nach Dialyse im Mittel beinahe die gleichen Werte (14 mm vor und 15mm nach Dialyse). Die Werte gesunder Vergleichspersonen lagen mit 11 mm deutlich niedriger. Ebenso verhielt es sich bei der diastolischen Wanddicke (9mm vor; 10mm nach Dialyse und 6,5 mm bei den Probanden).

Der Unterschied vor und nach Dialyse stellte sich als nicht signifikant heraus und ist wohl in einer Variabilität der Messmethodik begründet. Die größere Wanddicke bei den Patienten lässt sich mit der Entwicklung einer LVH unter den chronischen Volumenbelastungen der terminalen Niereninsuffizienz erklären.

Bei der Betrachtung der absoluten Dickenzunahme wiesen die Patienten vor Dialyse den höchsten Wert auf (Mittelwert = 5,53 mm). Nach Dialyse waren die Werte der Patienten beinahe mit denen der Probanden vergleichbar. Einige Autoren vertreten die Meinung, dass dies in einem intrazellulären Ödem, welches vor der Dialysetherapie bestehe, begründet sein soll. Dadurch sei der Herzmuskel vor Therapie dicker [57].

Bezogen auf den prozentualen Anteil der Dickenzunahme waren jedoch bei den Probanden die höchsten Werte zu finden (75,51%). Dies lässt sich mit der physiologischen Dickenzunahme des Myokards während der Kontraktion erklären. Bei den Patienten jedoch war – wie bereits oben verdeutlicht - die Compliance des Myokards durch den fibrotischen Umbau eingeschränkt. Vor Dialyse betrug die prozentuale Dickenzunahme 71%, danach jedoch nur noch 58 %. Eigentlich sollte man erwarten, dass sich der Herzmuskel nach erfolgtem Volumenentzug wieder besser kontrahieren kann. Dass dem nicht so ist, ist ein weiterer Hinweis für eine bereits bestehenden Schädigung des Herzmuskels [59].

4.1.3. Beurteilung der Klappenmorphologie und -funktion

Hinsichtlich der Frage der Verdichtung und damit vermuteten Sklerose der Aortenklappen konnten wir 18 von 29 Patienten auswerten. Davon wiesen drei eine eindeutige Sklerosierung der Aortenklappe auf. Dies ist die im Zuge der terminalen Niereninsuffizienz am häufigsten auftretende Komplikation an den Herzklappen. Desweiteren treten auch Verkalkungen des Mitralsrings häufig auf. Lindner et al. wiesen außerdem auf eine beschleunigte Atheroskleroseentwicklung im Zusammenhang mit terminaler Niereninsuffizienz hin [60-63]. In einer sonographischen Studie konnte 1998 festgestellt werden,

dass bei Dialysepatienten die Inzidenz von kalzifizierten Plaques in den Karotiden und Femoralarterien wesentlich häufiger ist als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen. Letztere wiesen hingegen deutlich häufiger die sogenannten „Soft-Plaques“ auf als Dialysepatienten [64]. Das vermehrte Auftreten von arteriosklerotischen Veränderungen der Klappen und Gefäße bei Dialysepatienten kann man im Rahmen eines erhöhten Parathormonspiegels (PTH) interpretieren. PTH steigert das Angebot von Calcium im Blut und begünstigt so langfristig die Entwicklung von Organfibrosierungen [50]. Kawagishi et al identifizierten PTH als Risikofaktor für eine vermehrte Sklerosierung der Karotiden und einer daraus resultierenden verminderten Elastizität dieser Gefäße [31]. Somit könnte PTH auch eine Ursache für die vermehrte Kalzifizierung der Aortenklappe sein. In unserer Studie lies sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Hyperparathyreodismus und vermehrter Kalzifizierung feststellen.

Weitere Parameter, die auf die Morphologie der Aortenklappe Einfluss haben, sind Veränderungen im Phosphatstoffwechsel. Auch eine hohe Konzentration von Endothelin 1 im Blut wird als Risikofaktor für eine verminderte Elastizität der Gefäße angesehen [31;65]. Dennoch sind die Daten zur Pathogenese überhaupt sowie zur spezifischen urämischen Genese der Aortensklerose und Mitralringverkalkung weiterhin nicht schlüssig. So konnten die Zusammenhänge von Klappenveränderungen mit urämietypischen Veränderungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels oder dem Ausmaß des Hyperparathyreodismus – wie auch in unserer Studie – noch nicht belegt werden.

Auch in Bezug auf die Klappenfunktion bei Dialysepatienten gibt es zur Zeit noch nicht viele Daten. Josphe et al. sind sogar der Auffassung, dass die klinische Bedeutung von Klappenveränderungen gering und die Entwicklung kritischer, dialysebedingter Klappenfehler, so z.B. einer Aortenstenose eine Rarität darstellen [66]. Diese These kann die vorliegende Studie nicht stützen. Von 29 Patienten fanden wir bei 11 Patienten Klappenfehler. 5 Patienten

wiesen eine Aortenstenose auf; drei davon waren als hämodynamisch relevant einzustufen. Da die Aortenstenose eigentlich Ausschlusskriterium war und daher zuvor mittels Echokardiographie auch bei den betroffenen Patienten ausgeschlossen worden war, könnte man vermuten, dass die MRT in der Diagnostik der Klappenfunktion sensitiver ist bzw. Flussphänomene schon zu einem so frühen Zeitpunkt erkannt werden, zu dem sie noch keine hämodynamische Relevanz besitzen. Es ist auch möglich, dass in unserem Fall die geringere Untersucherabhängigkeit der MRT eine Ursache für die höhere Sensitivität in der Erkennung der Klappenfehler war.

Wie in zahlreichen Studien bewiesen, ist eine manifeste Aortenstenose an der Entwicklung einer LVH beteiligt [12]. Im Zusammenhang mit den Komplikationen, die die Myokardhypertrophie bei Dialysepatienten mit sich bringt, sollten der Klappenfunktion und –morphologie eindeutig mehr Beachtung geschenkt werden. Desweiteren stellen geschädigte Klappen ein erhöhtes Endokarditisrisiko dar, weshalb bei Dialysepatienten bei Vorliegen eines Vitiums ein regelhaftes Monitoring erfolgen sollte. Mit der MRT steht hier neben der Echokardiographie eine zweite sensitive Methode zur Verfügung und es wäre wünschenswert, dass dadurch in Zukunft eine frühzeitige Diagnostik und gegebenenfalls angepasste Therapie im Bereich der Klappenfunktion möglich sein wird.

4.2. Morphologie

Mittels Echokardiographie konnte in zahlreichen Studien festgestellt werden, dass die Myokardhypertrophie des linken Ventrikels die häufigste kardiale Komplikation der Urämie darstellt [61;67]. Sie wurde bei 50 bis 70% aller Dialysepatienten nachgewiesen und stellt einen prognostischen Risikofaktor da, da noch immer zwei Drittel aller Dialysepatienten an den Folgen der LVH versterben [68]. In unserer Studie hatten 65% der Patienten eine LVH. Obwohl über die LVH bereits im Rahmen der Funktionsanalyse einige Aspekte diskutiert wurden, soll im folgenden Abschnitt noch einmal ausführlicher darauf

eingegangen werden, da die Beurteilung der Morphologie ein eigenständiger Aspekt der Arbeit ist und die LVH dabei die größte Rolle spielte.

Die Entwicklung einer LVH ist zunächst ein adaptiver Prozess als Reaktion auf die gesteigerte Herzarbeit. Die Zahl der Sarkomere und die Größe der Herzmuskelzellen nimmt zu. Bei urämischer Kardiomyopathie bewirkt dies jedoch keine Besserung, denn Druck und Volumenbelastung des Herzens bestehen weiterhin. So kommt es zu einer maladaptiven Kardiomyopathie, aus welcher sich Defekte in der mitochondrialen DNA, Apoptose und Fibrosierung ergeben [69]

Bei der LVH unterscheidet man exzentrische und konzentrische Hypertrophie.. Letztere ist häufig mit einer systolischen Dysfunktion verbunden (EF <40%) [59]. In der hier vorliegenden Studie konnte bei drei Patienten ein dilatierter Ventrikel diagnostiziert werden. Dennoch konnten wir bei keinem der drei Patienten eine systolische Dysfunktion feststellen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Abnahme der EF nicht initial zusammen mit der LV-Dilatation auftreten muss.

Die diastolische Funktionsstörung zählt mittlerweile zu einer der häufigsten kardialen Auswirkungen der Urämie [70] In unserer Studie zeigten nur 3 Patienten (14%) eine solche Veränderung, bei echokardiographischen Studien hingegen fanden sich im Mittel 50–60% [66;70]. Die diastolische Dysfunktion verbindet Probleme der Relaxation und der Compliance des Herzens [59]. Relaxationsstörungen bei Dialysepatienten sind ein häufiges Problem, mittels Echokardiographie sind sie jedoch oft nur schwer eindeutig zu diagnostizieren, da die Untersuchungsergebnisse stark von der Vorlast des Herzens abhängen. Hunold et al konnten zeigen, dass Volumenschwankungen keinen Einfluss auf die Genauigkeit der MRT und deren Ergebnisse haben. Insofern scheint die MRT hier also die bessere Untersuchungsmethode zu sein [45]. Dass der Anteil an Patienten mit diastolischer Funktionsstörung in unserer Studie so gering war, ist wohl eher Zufall, denn eine derart starke Abweichung zwischen MRT und echokardiographischen Daten ist nicht zu erwarten.

Störungen der Compliance im Rahmen einer diastolischen Dysfunktion treten erst in einem späteren Stadium der Dialyse auf. Sie äußern sich in einer Unfähigkeit des Herzens, ohne abnormale Druckerhöhung den LV passiv zu füllen. Die Druck-Volumenkurve ist deutlich nach links verschoben und zeigt eine reduzierte Ventrikelcompliance an [70]. Durch den stark veränderten Zusammenhang zwischen Druck und Volumen kann eine unter der Dialyse entstehende Hypovolämie zu einem extremen Absinken des enddiastolischen Drucks führen. Dies wiederum führt zu einem reduzierten SV und zur Hypotonie, welche – genau wie die Hypertonie – Prädiktor für eine schlechtere Langzeitprognose der Patienten ist [3;47].

Einen weiteren wichtigen Faktor für die Entwicklung einer LVH stellt auch der Diabetes mellitus dar. Diese Erkrankung ist mit einer Erhöhung der MM vergesellschaftet [12;13;71]. Diese Aussage konnten wir in unserer Studie bestätigen. Von den acht Patienten, die an Diabetes mellitus litten, hatten 7 eine deutlich erhöhte Herzmuskelmasse (im Durchschnitt 186g).

Desweiteren spielt auch der Hyperparathyreodismus eine wichtige Rolle in der Entwicklung funktioneller und struktureller Veränderungen sowie einer verstärkten Fibrosierung am Herzen. Parathormon (PTH) wirkt wie bereits oben erwähnt auf die Muskelzellen des Herzens ein, indem es einen erhöhten Kalziumeinstrom in die Zellen bewirkt und dadurch langfristig zu LVH, Fibrosierung und Arteriosklerose führen kann [50;72;73]. In unserer Studie wiesen von vierzehn Patienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus acht – also mehr als die Hälfte - eine Muskelmasse auf, die im Sinne der Framinghamstudie als Hypertrophie zu deuten ist. Insofern weisen auch unsere Daten auf einen Zusammenhang zwischen der hormonellen Erkrankung und der Entwicklung einer LVH hin.

Dennoch ist die Wirkung von PTH auf das Myokard noch nicht ausreichend geklärt; einige Studien fanden, dass auch nach Entfernung der

Epithelkörperchen und somit fehlender PTH-Produktion keine signifikanten Änderungen der LVH sowie der Herzfunktion erreicht wurde [50;72;73] Ob bei unseren Patienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus auch eine Fibrosierung nachzuweisen ist, wird im Abschnitt der kontrastangehobenen Aufnahmen besprochen werden.

Ein weiterer Faktor, der im Zusammenhang mit der chronischen Volumenbelastung und damit auch einer exzentrischen LVH steht, ist die Anämie. Sie führt, wie oben ausgeführt, über einen gesteigerten CO zu einer LVH. London et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigten Hämoglobinwert und erhöhter Myokardmasse [11;47]. In unserer Studie war bei 71% (n=20) der Patienten eine Anämie diagnostiziert worden; davon wiesen 65% (n=13) eine manifeste Myokardhypertrophie auf. Somit zeigt sich auch hier ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Anämie und erhöhter MM.

Töz et al. konnten feststellen, dass bei einem Patienten mit massiver LVH und Anämie nach Therapie mit Erythropoetin eine Reduktion der MM erreicht werden konnte. Die Herzmuskelmasse lies sich jedoch nicht auf Normalwerte reduzieren, was wiederum das multifaktorielle Geschehen der LVH verdeutlicht [74]. Dennoch sollte Erythropoetin bei allen Dialysepatienten mit renaler Anämie Bestandteil der Therapie sein [1].

4.3. Kontrastmittelangehobene Aufnahmen

Die ersten KM-angehobenen Kontrastmitteluntersuchungen des Herzens gehen auf die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurück [75]. Seither hat sich die MRT zu einer effektiven Methode entwickelt, mit der man unter anderem auch Herzinfarkte in ihrer Lokalisation und Ausdehnung beurteilen kann. Bei der Diagnostik kleinster Mikroinfarkte ist sie mittlerweile sogar der Positionenmissionstomographie überlegen [76].

Unsere Studie ist die erste MRT-Studie, die das Kontrastmittelverhalten bei

Dialysepatienten am Myokard untersucht.

Zunächst wurde mittels den im Methodikteil beschriebenen ROIs (Regions of Interest) das Signal- und Kontrastverhalten des Myokards untersucht. Vor der KM-Gabe zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen unserem Patienten- und Probandenkollektiv. Nach Kontrastmittelgabe jedoch war das ermittelte Signal im Myokard bei den Patienten signifikant höher. Dies weist auf eine vermehrte KM-Aufnahme im Herzmuskel hin.

Das morphologische Korrelat einer gesteigerte KM-Aufnahme im Herzmuskel sind Narben bzw. fibrotisches Gewebe [34;36;75;77]. Ursachen für eine gesteigerte Kontrastmittelaufnahme sind der akute Herzinfarkt sowie chronisch rezidivierende Ischämien. Die erhöhte Kontrastmittelanreicherung in geschädigten Arealen führt zu einer typischen Signalanhebung in der MRT. Ursachen dafür sind Veränderungen im Ein- und Auswaschverhalten des Kontrastmittels sowie eine Vergrößerung des interstitiellen Raums in fibrotisch umgewandelten Arealen des Herzmuskels [78]. Rehwald et al. konnten ausserdem zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen Natrium- und Gadolinium-DTPA-Anreicherung im Myokard besteht. Da Natrium typischerweise in vitalem Gewebe kaum zu finden ist, in fibrotischem Gewebe jedoch in sehr grosser Menge, können wir annehmen, dass auch bei unseren Patienten die Kontrastmittelmehranreicherung in der Fibrose des Myokards begründet liegt [79]. In diesem Rahmen ist auch die Tatsache erklärbar, dass die Patienten mit der stärksten KM-Aufnahme auch die schlechteste Ventrikelfunktion sowie die ausgeprägteste LVH hatten.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz entsteht in Folge der maladaptiven Hypertrophie eine Fibrosierung des Herzmuskels. Dies ist u. a. eine Folge der Urämie. Mall et al. fanden ausserdem eine positive Korrelation zwischen dem Ausmass der LVH und der Dauer der Dialyse [80]. Wir konnten jedoch in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen MM und Dialysezeit feststellen. Einige der Patienten wiesen schon nach einem halben Jahr an der Dialyse massivste Hypertrophien auf, während andere auch nach zehn Jahren nur eine leichte LVH zeigten. Um die Vermutung von Mall et al. bestätigen zu

können, wäre eine longitudinale Studie mit Mehrfachuntersuchungen der gleichen Patienten über mehrere Jahre hinweg nötig.

Wie bereits im letzten Kapitel erwähnt, wird in zahlreichen Studien vermutet, dass Parathormon im Zusammenhang mit einer verstärkten Myokardfibrosierung und der Aktivierung von Fibroblasten steht [50;73;81]. In der vorliegenden Studie wiesen 14 Patienten einen Hyperparathyreodismus auf.

Abgesehen von den ROIs wurde das Kontrastmittelverhalten auch anhand von Cine-Bildern ausgewertet. Während die Probanden keine oder nur geringgradige KM-Aufnahme aufwiesen, war bei immerhin 40% der Patienten eine deutliche KM-Aufnahme zu erkennen. Diese war multifokal, jedoch vor allem im Bereich des interventrikulären Septums zu finden. Außerdem konnten wir eine vermehrte Anreicherung in der lateralen Wand des rechten Ventrikels sowie der Herzspitze feststellen. Ein Patient zeigte eine so starke Anreicherung, dass sie im Sinne eines Late Enhancements interpretiert werden konnte. Dieser Patient hatte im Vorfeld einen bis dahin unerkannten Infarkt gehabt, was die besonders starke Kontrastmittelaufnahme erklärt.

Choudhury et al. zeigten in einer MRT-Studie, dass bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie Kontrastmittelanreicherungen an mehreren typischen Stellen im Herzmuskel zu finden sind. Diese Herde waren grundsätzlich im Bereich von hypertrophierten Herzmuskelanteilen zu finden und lagen vor allem im Bereich des interventrikulären Septums und der lateralen Wand der rechten Herzkammer [53]. Kuribayashi und Roberts konnten in einer Studie mittels Biopsien am Herzen feststellen, dass das interventrikuläre Septum und die laterale Wand der rechten Herzkammer die Orte sind, an denen Fibrosierungen bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie bevorzugt entstehen [82]. Auch in unserer Studie zeigte sich die KM-Anreicherung wie bereits oben erwähnt in genau diesen Arealen sowie zusätzlich an der Herzspitze. Dies entspricht ausserdem den Orten, an denen sich eine exzentrische Hypertrophie des Herzens am häufigsten manifestiert.

Da die exzentrische LVH die für Dialysepatienten typischste Form der Myokardhypertrophie ist, können wir folgern, dass auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz das interventrikuläre Septum, die Herzspitze und die laterale rechtsventrikuläre Wand die Areale sind, an denen die Fibrosierung des Herzmuskels bevorzugt entstehen.

5. Zusammenfassung

Die terminale Niereninsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung und führt im Laufe der Zeit zu toxischen Schäden an verschiedenen Organen, unter anderem am Myokard. Nach wie vor sind die kardialen Komplikationen der Urämie einer der häufigsten Ursachen für ein vorzeitiges Versterben der Patienten.

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, inwiefern kardiale morphologische Veränderungen im Rahmen der Urämie mittels der Magnetresonanztomographie nachweisbar sind und in welcher Weise die linksventrikulären Funktionsparameter durch die Hämodialyse beeinflusst werden.

An einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (MRT) wurden 29 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz jeweils vor und nach Dialyse sowie ein Referenzkollektiv von 14 Probanden hinsichtlich kardialer Veränderungen untersucht.

Es zeigte sich, dass der Volumenentzug durch die Hämodialyse zu einer signifikanten Verschlechterung der linksventrikulären Funktionsparameter führte. Allein die Myokardmasse blieb nach Dialysetherapie unverändert. Im Vergleich zu den Probanden wiesen die Patienten jedoch eine signifikant größere Myokardmasse auf. Auch das enddiastolische Volumen fiel bei den Patienten wesentlich höher aus. Diese beiden Parameter sind Zeichen einer im Laufe der Dialysetherapie entstandenen linksventrikulären Hypertrophie und Dilatation.

Obwohl die Aortenklappenstenose ein Ausschlusskriterium der Studie war, fanden sich bei fünf Patienten Befunde, die auf eine solche hinwiesen. Da im Vorfeld mittels der Echokardiographie keiner dieser Klappenfehler detektiert worden war, stellt sich die Frage, ob die MRT bereits zu einem früheren Zeitpunkt Hinweise auf Flussphänomene an den Herzklappen geben kann. Allerdings liegen hierzu noch keine gesicherten Daten vor, die Echokardiographie gilt nach wie vor als Goldstandard in der

Klappenbeurteilung. Da sich ein bestehendes Klappenvitium langfristig negativ auf die Herzfunktion auswirken kann, sind weitere Studien sinnvoll um die Frage zu klären inwieweit die MRT diese frühzeitig nachweisen kann,

Einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden zeigte die Untersuchung des myokardialen Kontrastverhaltens. Alle Patienten wiesen deutliche Kontrastmittelanreicherungen auf, welche sich fast ausschließlich im Bereich der Herzspitze, dem interventrikulären Septum sowie der lateralen Wand des rechten Ventrikels befanden. Im Gegensatz dazu zeigten die Probanden allenfalls geringgradige Kontrastmittelanreicherungen. Die vermehrte Kontrastmittelaufnahme bei den Patienten ist durch die im Rahmen der Urämie entstehende Restriktion des Herzmuskels erklärbar. Vermutlich ist dies die Ursache dafür, dass gerade die Patienten mit der höchsten KM-Aufnahme die ausgeprägtesten Funktionseinschränkungen und die ausgeprägteste Hypertrophie aufwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie bereits bei allen Patienten kardiale Manifestationen zu finden waren. Diese zeigten sich sowohl in Einschränkungen der linksventrikulären Funktion als auch in morphologischen Veränderungen am Myokard. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die MRT eine sehr sensitive Methode zur Detektion solcher Veränderungen ist und daher gerade bei Dialysepatienten in Zukunft häufiger eingesetzt werden könnte um kardiale Komplikationen der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu therapieren.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

- (1) Herold. Innere Medizin. 1-779. 2001. Ref Type: Generic
- (2) Paumgartner G. Therapie innerer Krankheiten. 2000.
- (3) Parfrey PS and Harnett JD. The management of cardiac disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3(2):145-154.
- (4) Parfrey PS and Harnett JD. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients. *Blood Purif* 1994; 12(4-5):267-276.
- (5) Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1053-1062.
- (6) US renal data system 1993 Annual Report. 1993. Ref Type: Data File
- (7) Biesenbach G, Hubmann R, Janko O, Schmekal B, Eichbauer, Sturm G. Predialysis management and predictors for early mortality in uremic patients who die within one year after initiation of dialysis therapy. *Ren Fail* 2002; 24(2):197-205.
- (8) Foley RN and Parfrey PS. Risk factors for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3(6):608-614.
- (9) Foley RN and Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia:clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(3):234-248.
- (10) Harnett JD and Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uraemia. *Semin Nephrol* 1994; 14(3):245-252.
- (11) London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiological aspects. *Semin Dial* 2003; 16:85-94.
- (12) London GM and Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(3):194-211.
- (13) Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London G. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2000; 76:140-147.
- (14) Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1971; 242:190-191.
- (15) Mansfield P MA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; 50:188-194.

- (16) Doyle M, Rzedzian R, Mansfield P, Coupland RE. Dynamic NMR cardiac imaging in a piglet. *Br J Radiol* 1983; 56:925-930.
- (17) Fisher MR, von Schulthess GK, Higgins GB. Multiphasic cardiac magnetic resonance imaging: normal regional left ventricular wall thickening. *Am J Roentgenol* 1985; 145:27-30.
- (18) Forder JR, Pohost GM. Cardiovascular nuclear magnetic resonance: basic and clinical applications. *J Clin Invest* 2003; 111(11):1630-1639.
- (19) Steiner G, Eichstädt H, Langer M, Schultz E, Felix R. Eine einfache Methode zur Abbildung von Herzwandkontraktionsstörungen mittels MRT. *Fortschr Röntgenstr* 1985; 143:186-189.
- (20) Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid NMR imaging of dynamic processes using FLASH technique. *Magn Reson Med* 1986; 3:321-327.
- (21) Waterton JC, Jenkins JP, Zhu XP, Love HG, Isherwood I, Rowlands DJ. Magnetic resonance (MR) cine imaging of the human heart. *Br J Radiol* 1985; 58:711-716.
- (22) Pattynama PM, Lamb HJ, van der Velde EA. Left ventricular measurements with cine and spin echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis. *Radiology* 1995; 187:261-268.
- (23) Gaudio C, Tanzilli G, Mazzarotto P, et al.. Comparison of left ventricular ejection fraction by magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67:411-415.
- (24) Higgings CB. Which standard has the gold? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(1608):1609.
- (25) Mostbeck GH, Friese K, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the left ventricular volumes and function with cine MR imaging: Comparison of Geometric Models with Three dimensional datas. *Radiology* 1993; 185:371-376.
- (26) Rominger MB, Bachmann GF, Geuer M, Puzik M, Boedeker RH, Ricken WW, Rau WS. Genauigkeit der rechts- und linksventrikulären Herzvolumen - und linksventrikulären Muskelmassenbestimmung mittels CineMRT in Atemanhaltetechnik. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 170(1):54-60.
- (27) Rominger MB, Bachmann GF, Pabst W, Ricken WW, Dinkel HP, Rau WS. Linksventrikuläre Herzvoluminabestimmung mittels schneller MRT in Atemanhaltetechnik: wie unterschiedlich sind quantitativer Herzkatheter, quantitative MRT und visuelle Echokardiographie. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172(1):23-32.

- (28) Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J, Caputo GR, Higgins CB. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 1990; 174(763):768.
- (29) Stewart GA, Foster J, Cowan M, Rooney E, McDonagh T, Dargie HJ, Rodger RS, Jardine AG. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 1999; 56(6):2248-2253.
- (30) Hahn D, Beer M, Standstede J. MR - Tomographie des Herzens. *Der Radiologe* 2000; 40:888-896.
- (31) Kawagishi K, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shojij T, Tabata T, Inoue T, Morii H. High - resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uraemia. *Kidney Int* 1995; 43(8):820-826.
- (32) Otterstad JE, Froeland G, St John, Sutton M. Accuracy and reproducibility of biplane two - dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *European Heart Journal* 1997; 18:507-513.
- (33) Goldman MR, Brady TJ, Pykett II, et al.. Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts. *Circulation* 1982; 66:1012-1016.
- (34) Wesbey GE, Higgins CG, McNamara MT, et al.. Effect of Gadolinium - DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984; 153:165-169.
- (35) Judd RM, Lugo - Olivieri CH, Masazumi A, et al.. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast Magnetic Resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; 92:1902-1910.
- (36) Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2003; 5(4):613-615.
- (37) Saeed M, Wendland MF, Takehara J, Higgins CB. Reversible and irreversible injury in the reperfused myocardium: differentiation with contrast material - enhanced MR imaging. *Radiology* 1999; 175:633-637.
- (38) Levy D, Savage. Echocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy:the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1987; 59:956-960.

- (39) Bellenger NG, Grothues F, Smith GC, Pennell DJ. Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance. *Herz* 2000; 4:392-398.
- (40) Dulce M-C, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantifications of left ventricular volumes and function with cine MR imaging: comparison of geometric models with three-dimensional data. *Radiology* 1993; 188:377-380.
- (41) Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL. Normal human right and left ventricular mass, systolic function and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Card Magn Reson* 1999; 1:7-21.
- (42) Miller S, Simonetti OP, Carr J, Kramer U, Finn JP. MR imaging of the heart with cine true fast imaging with steady-state precession: influence of spatial and temporal resolutions on left ventricular functional parameters. *Radiology* 2002; 223:263-269.
- (43) Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long - term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:1720-1725.
- (44) Greaves SC, Sanders GA, Gamble G, Sharpe DN, Collins JF. Cardiac function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:283.
- (45) Hunold P, Vogt FM, Heemann UW, Zimmermann U, Barkhausen J. Myocardial mass and volume measurement of hypertrophic left ventricles by MRI - study in dialysis patients examined before and after dialysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2003; 5(4):553-564.
- (46) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end - stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47:186-192.
- (47) London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 2):3-6.
- (48) Amann K, Ritz E. Reduced cardiac ischaemia tolerance in uremia - what is the role of structural abnormalities of the heart? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1238-1241.
- (49) Raj DS, D'Mello S, Somiah S, Sheeba SD, Mani K. Left ventricular morphology in chronic renal failure by echocardiography. *Ren Fail* 1997; 19(6):799-806.
- (50) Schärer K, Schmidt KG, Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:951-965.
- (51) Karow T. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2003.

- (52) Hutting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis: a non-invasive follow-up study. *Nephron* 1988; 49:284-290.
- (53) Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliot MD, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2156-2164.
- (54) Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322(2):100-110.
- (55) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(2):600-608.
- (56) Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36(2):286-290.
- (57) Bernardi D, Bernini L, Cini G, Nesti E, Brandinelli GA, Ferreri A, Urti DA, Bonechi I. Relation between asymmetrical hypertrophy of the interventricular septum and plasma levels of catecholamines in normotensive chronic uremic patients undergoing dialysis treatment. *G Ital Cardiol* 1984; 14(12):999-1005.
- (58) Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1277-1285.
- (59) Kunz K, Dimitrov Y, Muller S, Chantrel F, Hannedouche T. Uraemic Cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(4):39-43.
- (60) Huysmans K, Lins RL, Daelemano R, Zachee P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 1998; 11:185-195.
- (61) Hüting J. Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1993; 64:63-68.
- (62) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290(13):697-701.
- (63) Nesser HJ, Baumgartner G, Danzer E, Davogg S, Watschinger B. Mitral ring calcification in dialysis patients. Echocardiographic diagnosis and etiological factors. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(5):170-174.

- (64) Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8):2004-2012.
- (65) Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit MO, Moatti N, Safar ME, London GM. Endothelin and cardiovascular remodelling in end - stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(2):375-383.
- (66) Josephs W, Odenthal HJ. Cardiac manifestations of terminal kidney insufficiency. Current characterization of uremic cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120(5):141-144.
- (67) Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(7):1606-1615.
- (68) Silberberg JS, Barre P, Prichard S, Sniderman AD. Left ventricular hypertrophy: an independent determinant of survival in end stage renal failure. *Kidney Int* 1989; 36:286-290.
- (69) Katz J, Milliken MC, Stray-Gundersen J, et al.. Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology* 1988; 169(495):498.
- (70) Wizemann V, Blank S, Kramer W. Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1994; 106:106-109.
- (71) Grossmann E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152:1001-1004.
- (72) London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987; 32(6):900-907.
- (73) Zucchelli P, Santoro A, Zucchelli A, Spongano M, Ferrari G. Long term effects of parathyroidectomy on cardiac and autonomic nervous system functions in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3(1):45-50.
- (74) Toz H, Ozerkan F, Unsal A, Soydas C, Dorhout Mees EJ. Dilated uremic cardiomyopathy in a dialysis patient cured by persistent ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(4):664-668.
- (75) Rehr RB, Peshock RM, Malloy CR, Keller AM, Parkey RW, Buja LM, Nunnally RL, Willerson JT. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol* 1998; 57(10):864-868.

- (76) Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al.. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase - MB elevation. *Circulation* 2001; 103(2780):2783.
- (77) Lima JA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast - enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995; 9(2):1117-1125.
- (78) Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996; 94:3318-3326.
- (79) Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002; 105:224-229.
- (80) Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(1):39-44.
- (81) Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(10):1814-1819.
- (82) Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70(15):1333-1340.

6.2. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
CO	Cardiac Output
Echo	Echokardiographie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
FoV	Field of view (Gesichtsfeld)
Gd-DTPA	Gadolinium – DTPA
HR	Herzrate
KA	Kurzachse
2-KB	Zweikammerblick
4-KB	Vierkammerblick
KM	Kontrastmittel
LE	Late Enhancement
MDZ	Myokarddickenzunahme
MM	Myokardmasse
MRT	Magnetresonanztomographie
PER	Peak Ejection Rate
PFR	Peak Filling Rate
ROI	Region of interest
SI	Signalintensität

SL	Schichtdicke
SV	Schlagvolumen
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
T to PER	Time to Peak Ejection Rate
T to PFR	Time to Peak Filling Rate

6.3. Tabellen und Graphiken

Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft zum Einsatz von MR-Tomographie und Computertomographie in der Herzdiagnostik (www.drg.de)

1.) MRT

- Morphologie
- Funktionsdiagnostik
- Funktion unter pharmakologischem Stress (Niedrigdosis)
- Funktion unter pharmakologischem Stress (Hochdosis)
- Flussmessungen
- Perfusion (Ruhe/Stress)
- Spätaufnahmen (Kontrastmittelstudie)
- Koronarangiographie
- Angiographie (grosse Gefässe)
- Untersuchung unter pharmakologischem Stress

2.) CT

- Morphologie
- Funktionsdiagnostik
- Koronarkalkquantifizierung
- Koronarangiographie
- Angiographie (grosse Gefässe)

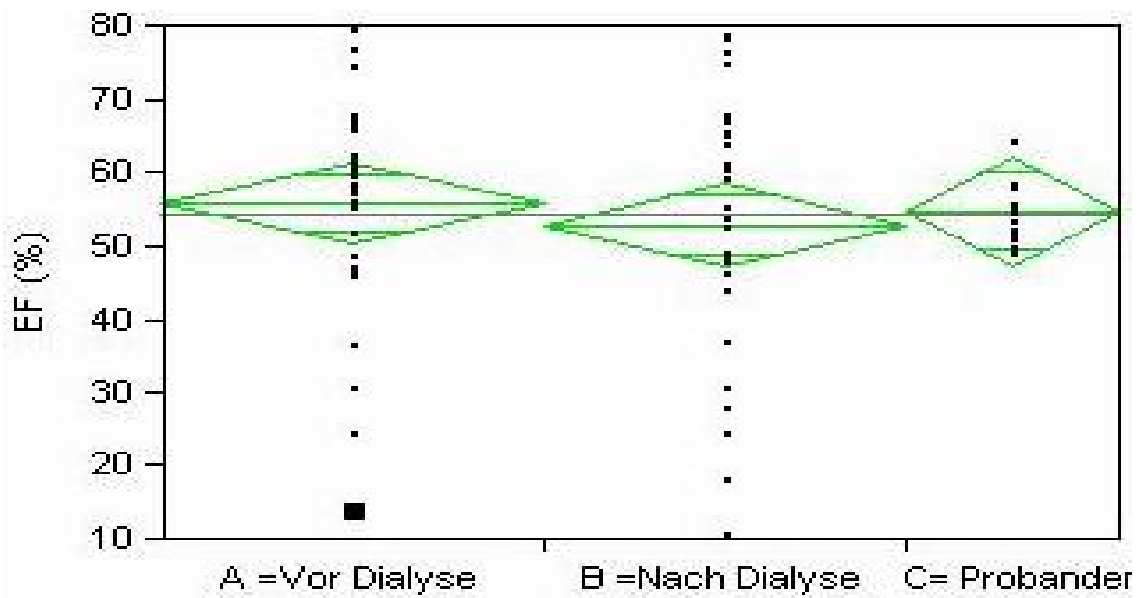


Diagramm 3 Darstellung des EDV bei Patienten vor und nach Dialyse sowie den Probanden. Deutlich zu erkennen ist der weitaus höhere Mittelwert bei den Patienten vor Dialyse im Vergleich zu den Probanden bzw. auch nach der Dialyse.

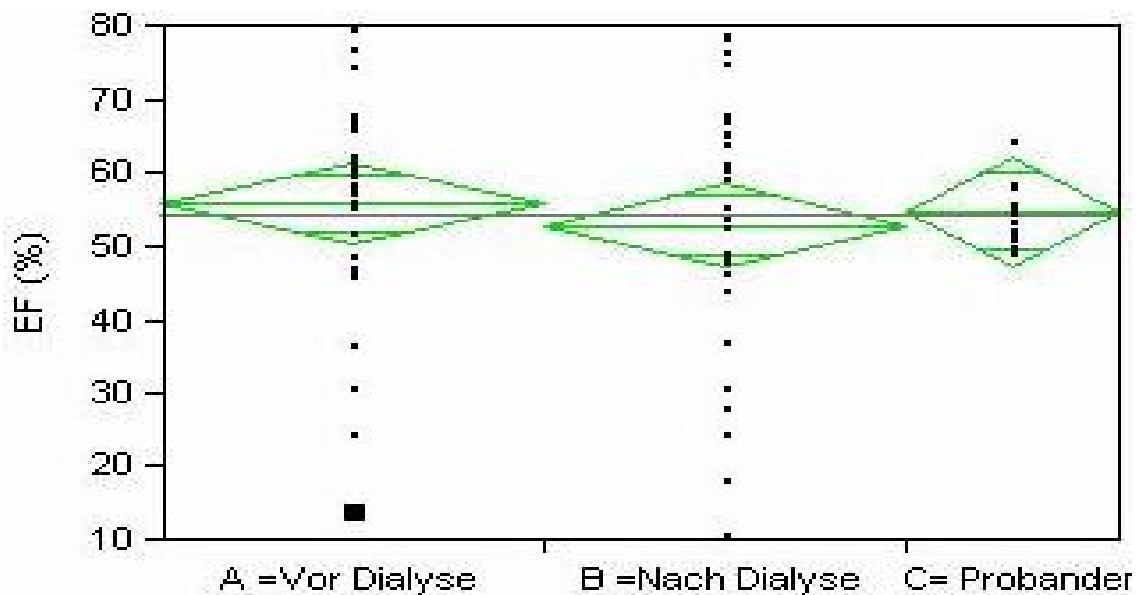


Diagramm 4: analog zu Diagramm 3 hier eine Darstellung der EF.

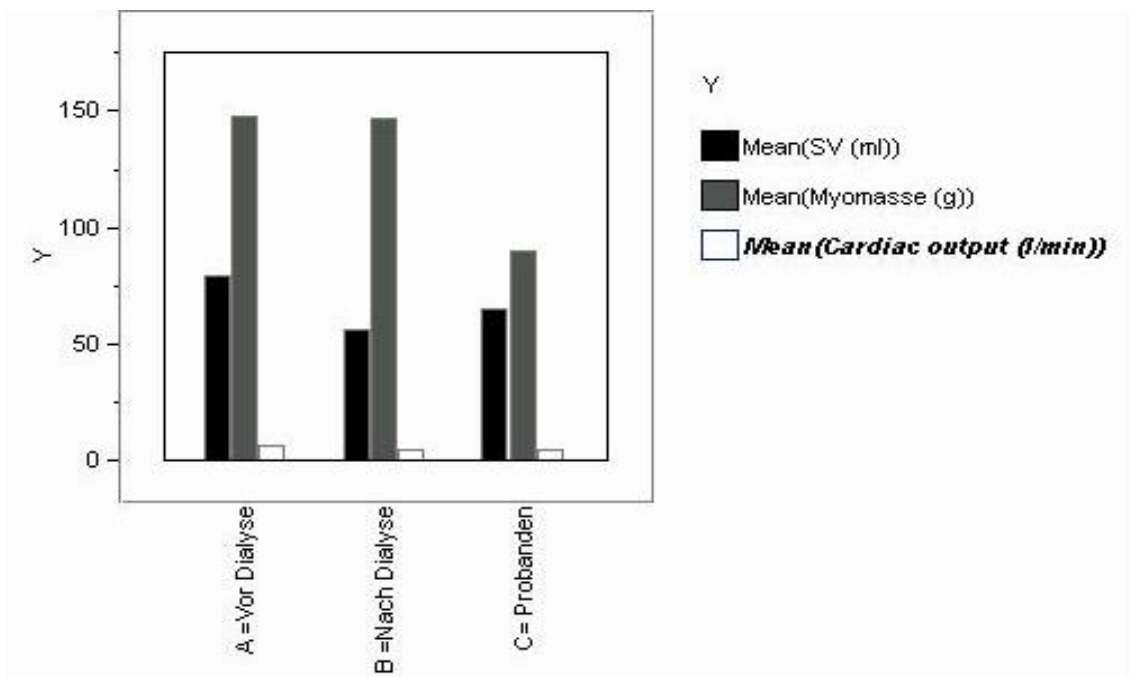


Diagramm 5: Vergleich von SV, MM und CO bei Patienten und Probanden.

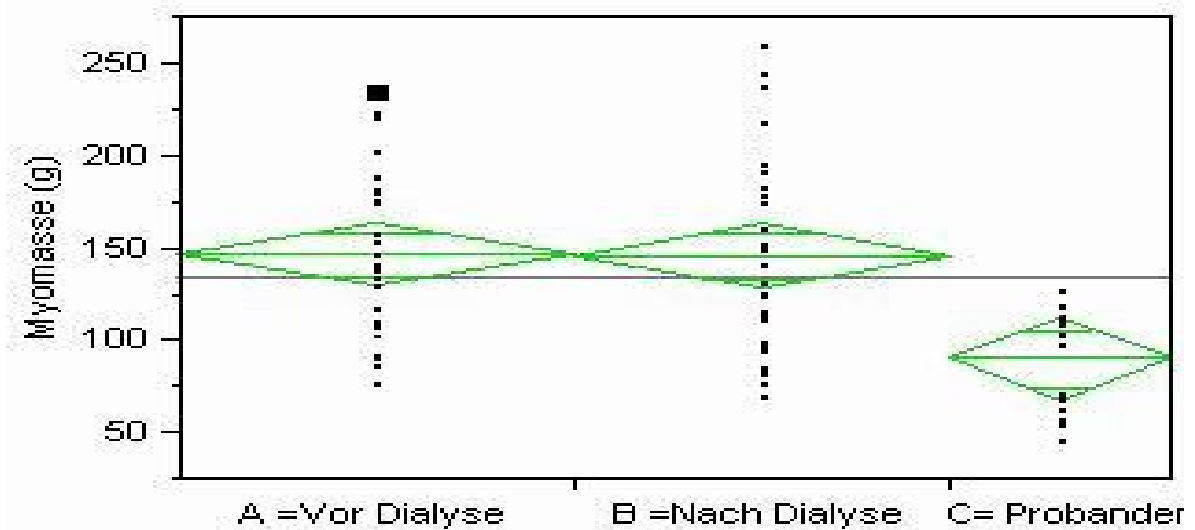


Diagramm 4: Darstellung von Mittelwert +/- 2 Standardabweichungen der Myokardmasse. Deutlich erkennbar ist, dass sich die Herzmuskelmasse bei den Patienten durch die Dialyse nicht verändert. Desweiteren zeigt sich eine wesentlich geringere MM bei den Probanden.

6.4. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD. Dr. Stephan Miller, der mir durch die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe die Durchführung meiner Doktorarbeit ermöglichte und mit seiner Erfahrung, seiner Fähigkeit, ein angenehmes Arbeitsklima zu schaffen, und seiner Hilfsbereitschaft stets zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Vielen Dank den Mitgliedern der Kardio-MR-Arbeitsgruppe, die mich schnell in ihre Projekte integrierten und aufgrund eines sehr angenehmen Arbeitsklimas die Einarbeitung sehr erleichterten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Fenchel für die persönliche Einarbeitung, durch die meine Begeisterung für diese Untersuchungsmethode geweckt wurde, seine hervorragende Betreuung und Geduld und dafür, dass er immer für mich da war.

Ich danke Herrn Dr. Ulrich Kramer für seine wertvollen Anregungen und seine Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeit.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Sabine Wolf für ihre Kooperation und ihr persönliches Interesse, die Untersuchungen und Auswertungen voranzutreiben.

Ich danke Herr PD Dr. Teut Risler für seine vielen wertvollen Anregungen und Ideen.

Ausserdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Kernspintomographischen Abteilung und der Dialyse sowie den beteiligten Dialysepraxen für die Unterstützung und Kooperation bei meiner Arbeit bedanken. Vielen Dank auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben.

6.5. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Alessandra Michaela Kraft
Geboren am 12.06.1979 in Pforzheim als
Tochter von Jutta Kraft und Dr. Gerhard Kraft

Schulbildung:

1984 – 1989 Johannes–Kepler-Grundschule, Keltern
1989 – 1998 Theodor–Heuss - Gymnasium, Pforzheim
23.06.1998 Allgemeine Hochschulreife

Praktika:

11/1998 – 02/1999 Krankenpflegepraktikum, Pforzheim

Studium:

Seit 1999 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
27.03.2001 Ärztliche Vorprüfung
21.03.2002 1. Staatsexamen
09.09.2004 2. Staatsexamen
15.11.2005 3. Staatsexamen