

Technische Universität München

Zentrum für Prävention und Sportmedizin

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Martin Halle

Evaluation der linksventrikulären, diastolischen Herzfunktion mittels linksatrialer Volumetrie in der Real-Time-3D-Echokardiographie

Lars Pollmer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. apl. Prof. Dr. Georg Schmidt

Die Dissertation wurde am 12.12.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich diese der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Evaluation der linksventrikulären, diastolischen Herzfunktion mittels linksatrialer Volumetrie in der Real-Time-3D-Echokardiographie

im Zentrum für Prävention und Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der TU München

unter der Anleitung und Betreuung durch: PD Dr. med. Johannes Scherr ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung der Dissertation sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden,

nicht einverstanden.

Wasserburg, den 11.03.18



(Ort, Datum, Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Einleitung.....	4
3. Material und Methoden	12
3.1. Studienkollektiv	12
3.2. Echokardiographie	15
3.2.1. Datenerfassung.....	15
3.2.2. Datenverarbeitung	17
3.3. Laboruntersuchungen	22
3.3.1. Blutproben.....	22
3.3.2. Laborwerte	23
3.4. Statistik.....	23
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Studienkollektiv.....	25
4.2. Echokardiographische Untersuchungen.....	29
4.2.1. Real-Time-3D-Echokardiographie	29
4.2.2. Gegenüberstellung von 3D – und 2D – Volumetrie.....	33
4.2.3. Reproduzierbarkeit.....	34
5. Diskussion.....	35
5.1. 3D-Echokardiographie	35
5.1.1. Bezug der RT-3D-Parameter zur linksventrikulären, diastolischen Funktion.....	35

5.1.2. Messungen in den Verzögerungen nach der R-Zacke.....	40
5.1.3. Referenzbereiche der RT-3D-Volumetrie	43
5.2. Vergleich der zweidimensionalen mit der dreidimensionalen Volumetrie	44
5.3. Limitationen und Stärken.....	45
5.4. Anwendbarkeit und Ausblicke	48
6. Zusammenfassung.....	49
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	51
8. Literaturverzeichnis.....	53
9. Danksagung.....	63

1. Abkürzungsverzeichnis

- A (-Welle) - dopplersonographisch gemessene Einstromgeschwindigkeit des Blutes über der Mitralklappe in der durch aktive Vorhofkontraktion vermittelten Phase der diastolischen Ventrikelfüllung
- ASV - atriales Schlagvolumen
- BMI - Body Mass Index
- CT - Computertomographie
- E (-Welle) - dopplersonographisch gemessene Einstromgeschwindigkeit des Blutes über der Mitralklappe in der frühen Phase der diastolischen Ventrikelfüllung
- E/E'_{mean} - gemittelter E/E'-Quotient: $E/E'_{\text{mean}} = E / ((E'_{\text{med}} + E'_{\text{lat}}) / 2)$
- E'_{lat} - gewebedopplersonographisch gemessene Geschwindigkeit des Myokards auf Höhe des Mitralklappenrings in der frühdiaastolischen Phase der Herzaktion, gemessen an der freien Wand
- E'_{med} - gewebedopplersonographisch gemessene Geschwindigkeit des Myokards auf Höhe des Mitralklappenrings in der

frühdiastolischen Phase der Herzaktion, gemessen septal

EF	-	Ejektions-/ Auswurffrac­tion
DcT	-	deceleration time (Zeit für den Abfall der Maximalgeschwindigkeit der E-Welle auf das Ausgangsniveau)
KOF	-	Körperoberfläche
LAV _{ALF}	-	Maximalvolumen des linken Herzvorhofes bestimmt gemäß der Area-Length-Formel
LAV _{max}	-	Maximalvolumen des linken Herzvorhofes (in der RT-3D)
LAV _{min}	-	Minimalvolumen des linken Herzvorhofes (in der RT-3D)
LAV _{Simpson}	-	Maximalvolumen des linken Herzvorhofes bestimmt gemäß der Methode nach Simpson
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	-	n-terminal pro-brain-natriuretic-peptide
PW-Doppler	-	pulsed-waved Doppler (-echokardiographie)
RR _{dia}	-	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	-	systolischer Blutdruck

RT-3D	-	Real-Time-3D (-Echokardiographie)
Total EF	-	totale Ejektions-/ Auswurfraction des linken Herzvorhofes
Total SV	-	totales Schlagvolumen des linken Herzvorhofes
True EF	-	aktiv ausgeworfene Ejektions-/ Auswurfraction des linken Herzvorhofes
V_{postA}	-	Volumen des linken Herzvorhofes nach dessen aktiver Kontraktion
V_{preA}	-	Volumen des linken Herzvorhofes vor dessen aktiver Kontraktion

2. Einleitung

Die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind, wie es durch epidemiologische Statistiken auch immer wieder untermauert wird, zweifelsohne eine der bedeutsamsten Entitäten der Humanmedizin. Umso wichtiger ist es, auch im Sinne der Möglichkeit eines präventiven Wirkens, über genaue, verlässliche und umfassende Methoden zur Beurteilung von Zustand und Funktion dieses Organsystems zu verfügen.

Zur Beurteilung des Herzens hinsichtlich seiner Morphologie und mechanischen Funktion hat sich hierbei die Echokardiographie, über zahlreiche andere Verfahren hinweg, als Methode der ersten Wahl im klinischen Alltag etabliert. Sie zeichnet sich insbesondere durch ihre breite Verfügbarkeit und dem im Vergleich zu Großgeräten zur kardialen Bildgebung wie CT und MRT deutlich geringeren technischen und organisatorischen Aufwand aus, da diese bekanntermaßen wesentlich höhere Anschaffungs- und Betriebskosten aufweisen und überdies eines höheren räumlichen und personellen Aufwands bedürfen. Zudem wird sie durch vielfältige technische Möglichkeiten, wie beispielsweise auf dem Doppler-Effekt basierenden Messungen, den oben genannten Kriterien sehr gut gerecht. Eine der neusten Entwicklungen auf dem Gebiet der Echokardiographie ist die dreidimensionale Bildgebung und dabei insbesondere die Darstellung des Herzens und seiner Funktion in Echtzeit, was als Real-Time-3D-Echokardiographie bezeichnet wird. Mit dieser Weiterentwicklung der Methoden ist es unabdingbar auch deren neue Möglichkeiten zu untersuchen und zu validieren, um somit möglichst das gesamte

Potenzial der modernen echokardiographischen Verfahren ausschöpfen zu können. Dies war für uns eine Motivation diese Studie durchzuführen und damit einen Teil eben dieser Möglichkeiten und Potenziale der neuartigen Real-Time-3D-Echokardiographie zu untersuchen.

Bekanntermaßen erfolgt die Unterteilung der mechanischen Herzaktion im weitesten Sinne in die systolische und die diastolische Phase. Beide Komponenten versucht man auch echokardiographisch möglichst genau zu quantifizieren, um eine hinreichende Aussage zum Status der Herzfunktion treffen zu können.

Die systolische Funktion, also die Anspannung und Kontraktion des Myokards zur Austreibung des Blutes aus dem Ventrikel in den Kreislauf, ist dabei, zum Beispiel durch die Beurteilung der Wandbewegung, sowie der Bestimmung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels mittels unterschiedlicher Verfahren, sehr gut einschätzbar. Hierbei hilft insbesondere auch die Verwendung der bereits erwähnten dreidimensionalen Darstellungsverfahren möglichst genaue und untersucherunabhängige Daten zu ermitteln [7; 20; 37].

Die diastolische Funktion des Herzens versucht man in der klinischen Praxis ebenfalls mittels verschiedener Methoden abzuschätzen. Diesbezüglich wurde jedoch noch kein übergreifender Konsens gefunden, welche die Methode der ersten Wahl sein sollte [32, 28]. Nun ist aber gerade die Diastole von großer Bedeutung für die Bewertung des kardialen Status. Unter anderem auf Grund der Tatsache, dass es sich bei dieser um die Phase des Herzzyklus mit dem höchsten Energiebedarf handelt, zeigt sich bei einer Einschränkung der Herzfunktion nicht selten zuerst eine Einschränkung in der Relaxationsfähigkeit des Ventrikels. Dabei kann die systolische Funktion bzw. die Ejektionsfraktion, als deren Messparameter, noch innerhalb der Referenzbereiche liegen. Man spricht dann von einer diastolischen Herzinsuffizienz

mit erhaltener Ejektionsfraktion. Neben den bereits etablierten dopplersonographischen Parametern, scheint auch die Größe des linken Herzvorhofes eine wichtige Aussage zur linksventrikulären, diastolischen Herzfunktion treffen zu können. So konnte gezeigt werden, dass diese einen unabhängigen Risikofaktor für die Hospitalisierung von Patienten mit normwertiger Ejektionsfraktion und koronarer Herzkrankheit auf Grund einer Herzinsuffizienz darstellt [41, 42]. Darüber hinaus gibt es noch weitere Hinweise auf die diagnostische Wertigkeit der Größe und Funktion des linken Herzvorhofes zur Einschätzung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Es wurde gezeigt, dass die Vorgänge bei der linksventrikulären Füllung stark mit diesen korrelieren [1, 33]. Zudem nimmt man an, dass das linksatriale Volumen, im Sinne eines atrialen Remodelings, besser die Wirkung erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke über den zeitlichen Verlauf widerspiegelt, als es das zum Beispiel die momentan in Anwendung befindlichen dopplersonographischen Messverfahren zu tun vermögen, welche nur den Zustand im Moment der Messung zeigen [28]. Ebenso nicht unerwähnt bleiben sollte die ökonomische Relevanz der diastolischen Herzinsuffizienz in Gestalt der durch diese entstehenden Gesundheitskosten [22; 39]. Auch hierfür ist es von großer Bedeutung verlässliche und effiziente Diagnoseverfahren zur Verfügung zu haben, um eine zielgerichtete und bedarfsgerechte Therapie zu initiieren und deren Erfolg überprüfen zu können.

In unserer Arbeit stellten wir zuerst einmal Untersuchungen hinsichtlich der Optimierung der Messmethodik selbst an. Der Anlass dazu war, dass die Zeit-Volumen-Kurven welche durch die von uns verwendete Analysesoftware ausgegeben wurden nahelegten, dass insbesondere das gemessene Minimalvolumen des linken Vorhofes beziehungsweise die Phase der ventrikulären Diastole, bei der zeitlich nicht verzögerten R-Zacken-getriggerten Erfassung der

dreidimensionalen echokardiographischen Bildschleife, nicht immer korrekt abgebildet wird (Siehe dazu Abb. 1 und Abb. 2). Daher entschieden wir uns dazu bei jedem Probanden neben der zeitlich nicht verzögerten Aufzeichnung noch drei weitere Aufzeichnungen mit unterschiedlichen zeitlichen Verzögerungen des Erfassungsbeginns nach der R-Zacke im EKG zu erstellen und auszuwerten.

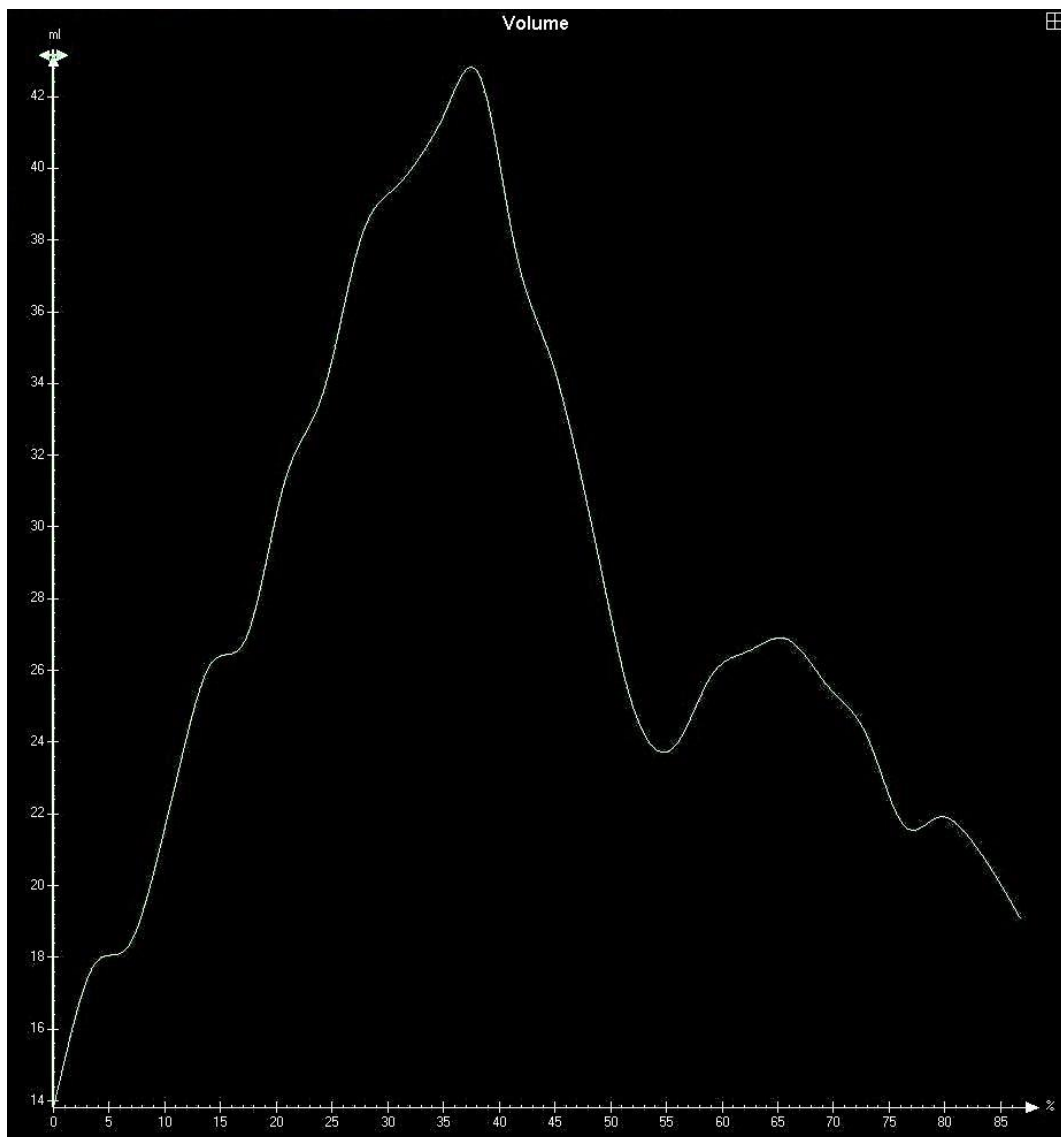


Abbildung 1: Zeit-Volumen-Kurve der Volumetrie in der RT-3D-Echokardiographie bei einer Verzögerung von 0 ms nach der R-Zacke (man beachte den inkomplett abgebildeten Kurvenabfall am Ende des Diagramms)

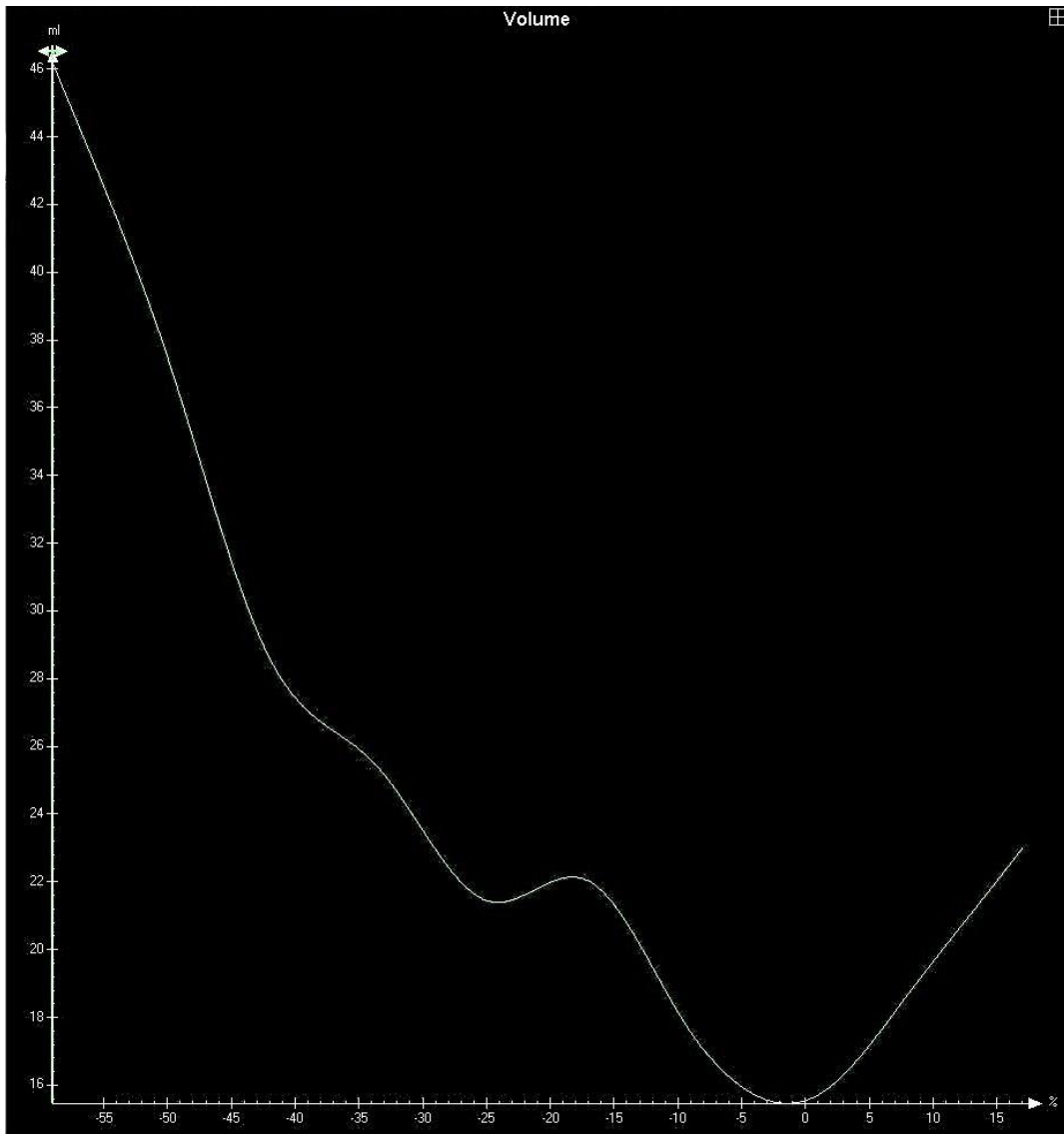


Abbildung 2: Zeit-Volumen-Kurve der Volumetrie in der RT-3D-Echokardiographie bei einer Verzögerung von 300 ms nach der R-Zacke (dargestellt ist der gleiche echokardiographische Datensatz wie in Abb. 1)

Weiterhin prüften wir selbst noch einmal die Genauigkeit und Verlässlichkeit der dreidimensionalen Echokardiographie. Dazu verglichen wir zum einen die Ergebnisse der linksatrialen Volumetrie von bereits etablierten zweidimensionalen echokardiographischen Verfahren mit denen der dreidimensionalen Echokardiographie. Zum anderen prüften wir die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens.

Für das Hauptziel unserer Arbeit, der Evaluation der linksventrikulären, diastolischen Herzfunktion, führten wir volumetrische Messungen in den dreidimensionalen echokardiographischen Datensätzen durch und betrachteten deren Korrelation mit dem klinisch bereits etablierten Parameter E/E' . Zusätzlich untersuchten wir noch die Korrelationen in Bezug auf das NT-proBNP. Dabei verwendeten wir als erste Gruppe mit dieser Zielsetzung eine neue, bereits validierte Analysesoftware, die es uns ermöglichte den biphasischen Verlauf der ventrikulären Füllung mit der passiven und der aktiven Füllungsphase gesondert zu erfassen und zu bewerten [35, 26]. Die erste, passive Phase der Füllung des Ventrikels in der Diastole kommt zustande durch dessen Relaxation und die damit verbundene Verschiebung der Ventilebene in basaler Richtung. Das Füllungsvolumen in dieser Phase setzt sich zusammen aus einem Teil des im Vorhof enthaltenen Volumens und einem sogenannten Conduit-Volumen, welches direkt aus den Pulmonalvenen heraus den Vorhof passiert und unmittelbar in den Ventrikel fließt. Errechnen lässt sich dieses Conduit-Volumen als Differenz des maximalen endsystolischen Volumens des Vorhofes und des ventrikulären Schlagvolumens. Die zweite Phase der ventrikulären Füllung wird durch die aktive Vorhofkontraktion vermittelt. Die Bedeutung dieser Phase ist abhängig vom Alter und des kardialen Status des Individuums. Prozentual liegt deren Anteil am gesamten Füllungsvolumen des Ventrikels zwischen 10% und 40% [2].

Der Quotient E/E' , welchen wir in unserer Arbeit als Surrogatparameter für die linksventrikuläre, diastolische Funktion heranzogen und den wir als Grundlage für die Einteilung des Studienkollektivs verwendeten, ist ein validierter und klinisch breit eingesetzter Parameter zur Abschätzung des enddiastolischen Druckes innerhalb des linken Ventrikels [29, 10]. Die Messung der beiden Komponenten basiert auf dopplersonographischen Techniken. So wird die E-Welle, als Maximalgeschwindigkeit des in der passiven Füllungsphase über die Mitralklappe in

den linken Ventrikel einströmenden Blutes, mittels PW-Doppler gemessen. E' stellt die frühdiastolische Geschwindigkeit des Myokards auf Höhe des Mitralklappenrings dar, welche mit Hilfe der Technik des Gewebe-Dopplers bestimmt werden kann. Grundsätzlich gilt, je höher der sich ergebende Quotient E/E' ist, desto mehr muss von erhöhten enddiastolischen Drücken im linken Ventrikel und somit von einer reduzierten linksventrikulären Compliance, sprich einer diastolischen Dysfunktion ausgegangen werden. Dabei gelten im klinischen Gebrauch ein Quotient von $E/E' < 8$ als nicht pathologisch und Werte im Bereich $8 \leq E/E' < 15$ als Hinweis für eine Einschränkung der linksventrikulären, diastolischen Funktion, ohne diese jedoch als gesichert ansehen zu können. Erst bei Werten von $E/E' \geq 15$ kann eine manifeste diastolische Dysfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden [31].

Der zweite Marker, mit dem wir die Ergebnisse der RT-3D-Volumetrie in Korrelation gesetzt haben, ist das NT-proBNP. Dies ist ein Polypeptid aus 76 Aminosäuren, welches von Herzmuskelzellen als Reaktion auf einen Dehnungsreiz, in Folge erhöhter ventrikulärer Füllungsdrücke, sezerniert wird [17]. NT-proBNP selbst ist biologisch ohne Funktion beziehungsweise Effekt und lediglich das Überbleibsel der intrazellulären Spaltung des Proteins proBNP zu diesem und dem Peptidhormon BNP (brain natriuretic peptide). Dieses wiederum ist der biologische Wirkungsträger, indem es bezogen auf den Gesamtorganismus beispielsweise diuretische, natriuretische und vasodilatierende Effekte und bezogen auf das Herz positiv inotrope und positiv lusitrope Effekte, sowie eine Reduktion der kardialen Wirkung des sympathischen Nervensystems vermittelt [8, 6, 30]. Diagnostisch ist das NT-proBNP dem BNP vorzuziehen, weil dessen Konzentration im Blut beim Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion einen stärkeren Anstieg zeigt.

Zusammenfassend untersuchten wir in der von uns durchgeführten Arbeit im Rahmen der Haupthypothese, ob sich mittels der mithilfe der linksatrialen dreidimensionalen Volumetrie erfassten Parameter (endsystolische und –diastolische Volumina, Schlagvolumina und Ejektionsfraktionen des linken Atriums) eine linksventrikulär-diastolische Dysfunktion im Vergleich zu dem bisher etablierten und validierten Parameter E/E' präzise und sensitiv feststellen lässt. Dies geschah unter dem Gesichtspunkt der vielversprechenden Vorteile der dreidimensionalen Echokardiographie, welche ihre Verlässlichkeit und Genauigkeit in anderen Studien bereits zeigen konnte [3, 26].

Explorativ untersuchten wir zudem die Korrelation der genannten volumetrischen Parameter zum laborchemischen Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP und bezogen auf die Messmethode selbst deren Vergleichbarkeit mit bereits etablierten, zweidimensionalen Methoden der Vorhofvolumetrie, sowie deren Untersucherunabhängigkeit.

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Das zuerst in der Projektskizze vorgesehene Studienkollektiv sollte einen Gesamtumfang von 45 Patienten haben, welche sich gleichmäßig auf drei Gruppen zu jeweils 15 Individuen aufteilen. Grundlage dieser Gruppeneinteilung ist der dopplerechokardiographisch bestimmte Quotient E/E' , als bereits etablierter Parameter zur Abschätzung der diastolischen, linksventrikulären Funktion. Demnach sollten sich die Gruppen wie folgt darstellen:

Kontrollgruppe ohne diastolische Funktionsstörung: $E/E' < 8$

Gruppe mit potentieller diastolischer Funktionsstörung: $8 \geq E/E' < 15$

Gruppe mit gesicherter diastolischer Funktionsstörung: $E/E' \geq 15$

Abweichend von diesem ersten Entwurf änderten wir das Design letztendlich auf ein Kollektiv von insgesamt 60 Individuen, welches sich nur noch in zwei Gruppen aufgliedert. Die Grundlage der Einteilung blieb der Quotient E/E'_{mean} , lediglich die Grenzen wurden anders gesetzt. Somit ergaben sich folgende Gruppen:

Kontrollgruppe ohne diastolische Funktionsstörung: $E/E'_{\text{mean}} < 8$

Gruppe mit gestörter diastolischer Funktion: $E/E'_{\text{mean}} \geq 8$

Die Gründe für die Änderung des Studiendesigns war der Mangel an Patienten mit deutlich eingeschränkter diastolischer Funktion gemäß des Einteilungskriteriums, also mit einem E/E' -Quotienten von mindestens 15, sowie die Absicht schon frühe Phasen der Störung der linksventrikulären, diastolischen Funktion zu untersuchen und somit die Anwendbarkeit dieses neuen Verfahrens bereits in solchen Fällen zu überprüfen.

Die Studie wurde multizentrisch angelegt. Die verwendeten randomisierten Datensätze stammen zum einen aus Vorsorgeuntersuchungen ambulanter Patienten des Zentrums für Prävention und Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der TU München, zum anderen von Patienten der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Campus Innenstadt der LMU München und dort insbesondere von der Spezialambulanz für Patienten mit Conn-Syndrom.

Die Einschlusskriterien für das Studienkollektiv waren ein Lebensalter über 18 Jahre und das schriftliche Einverständnis der Patienten zur Verwendung ihrer Daten.

Die Ausschlusskriterien für unsere Studie waren die folgenden:

- Signifikante Erkrankungen der Herzklappen (zumindest zweitgradige Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienz oder Mitralklappenstenose)

- Herzrhythmusstörungen oder Leitungsanomalien (z.B. [intermittierendes] Vorhofflimmern oder –flattern, Links- oder Rechtsschenkelblock mit einer QRS-Dauer > 120 ms, Herzschrittmacher, regelhafte Extrasystolen)
- Stattgehabter herzchirurgischer Eingriff
- Verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF < 55 %)
- Stattgehabte transkoronare Ablation einer septalen Hypertrophie
- Stattgehabtes akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten vier Wochen oder abgelaufener Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Monate
- Schwere pulmonale Hypertonie mit relevanter Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion

Nach der Auswahl und Zuteilung der Patienten gemäß dieser Kriterien ergaben sich in unserer Studie eine Kontrollgruppe ($E/E'_{\text{mean}} < 8$) von 30 Individuen und eine Gruppe mit diastolischer Funktionseinschränkung ($E/E'_{\text{mean}} \geq 8$) von 30 Patienten. Während der Bearbeitung musste auf Grund unzureichender Bildqualität aus jeder Gruppe jeweils ein Proband ausgeschlossen werden.

Als weitere Parameter erfassten wir bei den Studienpatienten den Body-Mass-Index (errechnet als: $\text{BMI [in kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [in kg]} / \text{Körperhöhe [in m]}^2$) [15], die Körperoberfläche (berechnet gemäß der Formel nach DuBois: $\text{KOF [in m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körperhöhe [in cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht [in kg]}^{0,425}$) [9] und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (definiert als Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg) [24].

Die Studie wurde ordnungsgemäß durch die Ethikkommission des Klinikum rechts der Isar der TU München zugelassen (Referenznummern: 2384/09 und 2926/10) und gemäß der Prinzipien der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Vorfeld ordnungsgemäß aufgeklärt und es liegen dementsprechend lückenlos deren schriftliche Einverständniserklärungen zur Nutzung ihrer Daten im Rahmen dieser Studie vor.

3.2. Echokardiographie

3.2.1. Datenerfassung

Bei allen Patienten des Studienkollektivs wurde eine standardisierte, transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Diese umfasste zweidimensionale Standarddarstellungen in der parasternalen Lang- und Kurzachse, apikale 2-, 3- und 4-Kammerblicke, Messungen im M-Mode, dopplerechokardiographische Messungen mittels PW-Doppler, farbcodiertem Doppler und Gewebedoppler, sowie eine dreidimensionale echokardiographische Darstellung des Herzens. Die Untersuchungen wurden während einer endexpiratorischen Atempause, in Linksseitenlage von erfahrenen Untersuchern und gemäß aktueller Empfehlungen durchgeführt [18]. In allen Fällen wurde ein Ultraschallgerät Modell Philips iE33 (Philips Healthcare, Hamburg) verwendet.

Die oben genannten zweidimensionalen Darstellungen und Messungen wurden sämtlich mit einem Breitbandschallkopf Modell Philips S5-1 (Sendefrequenz 1,7 MHz, Empfangsfrequenz 3,4 MHz, Philips Medical Imaging, Hamburg) akquiriert.

Die mittels PW-Doppler gemessenen maximalen Fließgeschwindigkeiten über der Mitralklappe in der frühen Füllungsphase (E-Welle) und während der Vorhofkontraktion (A-Welle), sowie die Zeit für den Abfall der E-Welle vom Maximum zurück auf null (DcT) wurden aus einem apikalen 4-Kammerblick erfasst. Dabei wurde das Doppler-Messvolumen lotrecht zum transmitralen Fluss, auf Höhe der Spitzen der Mitralklappensegel positioniert.

Die frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralklappenrings (E') wurde mittels Gewebedopplermessungen zum einen an der freien Wand (E'_{lat}) und zum anderen septal (E'_{med}) ebenfalls aus einem apikalen 4-Kammerblick heraus bestimmt.

Für die sich direkt an die beschriebenen zweidimensional-echokardiographischen Untersuchungen anschließende Real-Time-3D-Echokardiographie wurde ein Matrix-Array-Schallkopf Modell Philips X3-1 (Sendefrequenz 1 MHz, Empfangsfrequenz 3 MHz, betrieben im Harmonic Mode, Philips Medical Imaging, Hamburg) verwendet. Die Untersuchung wurde von einer apikalen Position aus, in endexpiratorischer Atempause und gemäß den geltenden Empfehlungen durchgeführt [18]. Um das gesamte Herz im aufgezeichneten 3D-Datensatz darzustellen, wurde ein Gesamtvolumen von bis zu $92^\circ \times 84^\circ$, bestehend aus sieben R-Zacken-getriggerten Subvolumina, erfasst. Die Eindringtiefe und der Winkel des Ultraschallsektors wurden nur so groß gewählt, dass die Darstellung des gesamten linken Ventrikels und des linken Vorhofes noch gewährleistet war, wobei die zeitliche Auflösung der erfassten Datensätze im Bereich zwischen 25 und 34 ms lag.

Pro Patient wurden jeweils vier 3D-Datensätze aufgezeichnet. Diese unterschieden sich hinsichtlich des Beginns ihrer Erfassung nach der R-Zacke im EKG, wobei als Verzögerungen 0 ms, 200 ms, 250 ms und 300 ms gewählt wurden.

3.2.2. Datenverarbeitung

Alle gesammelten Daten wurden zentral im Zentrum für Prävention und Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der TU München zusammengeführt und dort offline an einem entsprechend ausgerüsteten Computerarbeitsplatz analysiert und ausgewertet.

Die Bearbeitung der zweidimensionalen echokardiographischen Datensätze erfolgte mittels der klinisch breit eingesetzten Software Philips QLAB (Philips Medical System, Andover, Massachusetts). Das linksatriale Volumen wurde, wie von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie empfohlen, aus apikalen 2- und 4-Kammerblicken, zum einen mittels der biplanaren Scheibensummationsmethode nach Simpson, zum anderen rechnerisch unter Verwendung der Area-Length-Formel bestimmt. Letztere stellt sich wie folgt dar: $LAV_{ALF} = 8/3 \times ((A1 \times A2) / L)$ [14]. Dabei ist A1 die im 4-Kammerblick und A2 die im 2-Kammerblick bestimmte Fläche des linken Atriums, L ist die kürzere der in den beiden genannten Perspektiven gemessenen Längen des Vorhofes.

Bei der Flächenbestimmung werden die Messpunkte entlang der im Ultraschallbild dargestellten Kontur des Endokards gesetzt, wobei die Lungenvenen ausgespart werden und der Anfangs- und der Endmesspunkt auf Höhe des Mitralklappenrings zu liegen kommen. Zur Messung der genannten Vorhoflänge wird die Messstrecke

lotrecht und mittig auf die Verbindungslinie zwischen den Anschnitten des Mitralklappenrings platziert. Dabei wurden die maximale Länge des Vorhofes, sowie, bei beiden Verfahren, dessen Maximalvolumen zum Zeitpunkt der ventrikulären Endsystole kurz vor der Öffnung der Mitralklappe gemessen.

Aus den wie oben beschrieben erfassten dopplerechokardiographischen Messgrößen E, A, E' _{lat} und E' _{med} wurden die entsprechenden Quotienten E/A und E/E' _{mean} berechnet. Letzterer ergibt sich dabei gemäß folgender Formel: $E/E'_{\text{mean}} = E / ((E'_{\text{med}} + E'_{\text{lat}}) / 2)$.

Für die Bearbeitung und Analyse der dreidimensionalen echokardiographischen Datensätze wurden softwareseitig zum einen Philips QLAB (Philips Medical System, Andover, Massachusetts), sowie zum anderen eine spezielle, neuartige Analysesoftware, welche zielgerichtet für die Volumetrie des linken Vorhofes in der Real-Time-3D-Echokardiographie konzipiert wurde (4D LA Function, TomTec, München) eingesetzt. Diese konnte bereits in den Arbeiten anderer Gruppen validiert werden [35, 26].

Mit Philips QLAB erfolgte, wie an anderer Stelle vorbeschrieben, die Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens (LV-SV) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (3D-EF_{LV}) [38].

Die volumetrische Vermessung des linken Vorhofes mittels der Software 4D LA Function wurde wie folgt durchgeführt:

Grundsätzlich arbeitet die Software semi-automatisch und der Bearbeitungsprozess folgt vorgegeben Schritten.

Der 3D-Datensatz wird nach dem Laden automatisch räumlich so eingerichtet, dass sich in den entsprechenden Ebenen die den geltenden Empfehlungen folgenden Standardschnitte der konventionell-zweidimensionalen Echokardiographie (2-, 3- und 4-Kammerblick) ergeben [19]. Zuweilen muss bereits hier eine manuelle Korrektur dieser Lageeinstellung erfolgen, um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Zugleich erfolgt in diesem Schritt die automatische Erkennung von Endsystole und Enddiastole. Diese gelingt in aller Regel gut, jedoch sind auch hier in Einzelfällen manuelle Korrekturen erforderlich. Um die neue, spezielle Fähigkeit dieser Software, die Quantifizierung des Anteils der aktiven Vorhofkontraktion an der Füllung des linken Ventrikels, nutzen zu können, muss im aufgezeichneten Herzzyklus eine Zeitmarke (PreA) direkt vor der aktiven Vorhofkontraktion gesetzt werden. Dies erfolgt grundsätzlich manuell, wozu das Einzelbild der Schleife unmittelbar vor der Darstellung des zweiten Anteils der biphasischen Öffnungsbewegung der Mitralklappe entsprechend markiert wird. Im nächsten Schritt erfolgt, im Standbild der vorher festgelegten Standardschnitte, die manuelle Markierung der Endokardoberfläche des linken Vorhofes. Dazu werden in jeder der drei Ansichten, gleichmäßig entlang der dargestellten Kontur des Endokards, fünf bis sieben Markierungen gesetzt. Wenn dies abgeschlossen ist erfolgt der nächste Schritt, bei dem durch die Software, anhand der gesetzten Markierungen, die Endokardkontur über den gesamten aufgezeichneten Herzzyklus hinweg automatisch extrapoliert und somit ein Volumenmodell des linken Vorhofes erstellt wird. Dieses lässt sich in

der folgenden Ansicht in Bewegung für die gesamte Bildschleife, sowie separat für jedes Einzelbild der Schleife ansehen und manuell nachbearbeiten. Je nach Bildqualität arbeitet diese automatische Erkennung mehr oder minder genau. Besonders Bildartefakte führen hier dazu, dass sich deutliche und messtechnisch relevante Fehler im erzeugten Volumenmodell ergeben. Somit ist es zur Erlangung exakter Daten grundsätzlich in

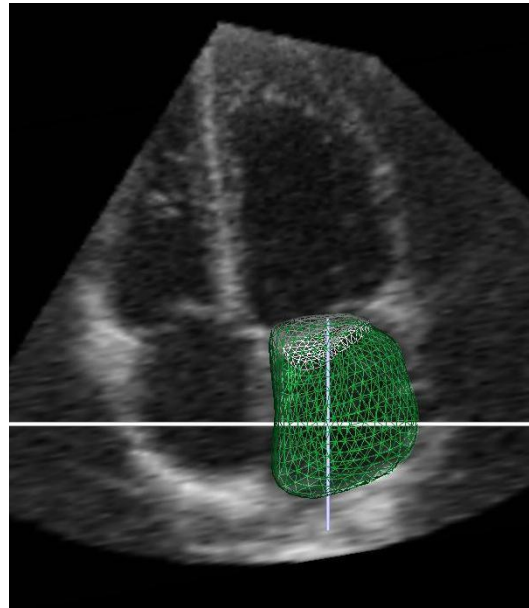


Abbildung 3: Ansicht eines Volumenmodells des linken Vorhofes im 4-Kammerblick

beinahe jedem Fall notwendig, das erzeugte Modell in den Einzelbildern der Schleife zu bearbeiten und die automatisch erkannte Endokardkontur an die tatsächlich erkennbaren Gegebenheiten anzupassen, beziehungsweise durch Artefakte entstandene Fehler zu korrigieren. Dabei ist auch darauf zu achten, dass das Vorhofrohr, sowie die Mündungen der Pulmonalvenen nicht in das Volumenmodell inkludiert werden. Wenn die Nachbearbeitungen abgeschlossen sind und somit ein der erkennbaren Morphologie möglichst exakt entsprechendes Modell des linken Vorhofes über den gesamten Verlauf des aufgezeichneten Herzzyklus erstellt ist, folgt als letzter Schritt die abschließende Berechnung der volumetrischen Messwerte. Dies wird wiederum automatisch durch die Software durchgeführt.

Die ausgegebenen Messwerte sind:

- linksatriales Minimalvolumen (LAV_{\min})
- linksatriales Maximalvolumen (LAV_{\max})
- totales atriales Schlagvolumen (Total SV)

- totale atriale Ejektionsfraktion (Total EF)
- linksatriales Volumen vor der aktiven Vorhofkontraktion (V_{preA})
- linksatriales Volumen nach der aktiven Vorhofkontraktion (V_{postA})
- aktives, linksatriales Schlagvolumen (ASV)
- aktive, linksatriale Ejektionsfraktion (True EF)

Dabei gilt für das Maximalvolumen (LAV_{max}), dass es das Volumen beschreibt, welches der linke Vorhof im Moment der ventrikulären Endsystole, kurz vor dem Öffnen der Mitralklappe umschließt. Das Minimalvolumen (LAV_{min}) stellt das Volumen dar, welches sich zum Zeitpunkt der Enddiastole, kurz nach dem Schluss der Mitralklappe im linken Vorhof befindet. Das totale atriale Schlagvolumen (Total SV) errechnet sich aus der Differenz dieser beiden genannten Volumina (Total SV = $LAV_{max} - LAV_{min}$) und die totale atriale Ejektionsfraktion als Quotient aus diesem Schlagvolumen geteilt durch das Maximalvolumen, mal 100 (Total EF = $(Total\ SV / LAV_{max}) \times 100$). V_{preA} wird unter Zuhilfenahme der weiter oben beschriebenen Zeitmarke PreA als lokales Volumenmaximum in einem engen Bereich um diesen Marker herum von der Software bestimmt. V_{postA} entspricht als Volumen nach dem Ende der Vorhofkontraktion dem Minimalvolumen des Vorhofes LAV_{min} . Das aktive, linksatriale Schlagvolumen (ASV) ergibt sich dann wiederum aus der Differenz dieser beiden ($ASV = V_{preA} - V_{postA}$) und konsekutiv die aktive, linksatriale Ejektionsfraktion als Quotient aus dieser Größe geteilt durch das Volumen vor der aktiven Vorhofkontraktion, mal 100 (True EF = $(ASV / V_{preA}) \times 100$).

Alle gerade beschriebenen 3D-Volumina wurden zudem anschließend noch auf die Körperoberfläche (KOF, in m^2) und den Body-Mass-Index (BMI, in kg/m^2) des

entsprechenden Probanden indexiert. Diese wurden wie weiter oben beschrieben berechnet.

Die Bearbeitung und volumetrische Vermessung der Datensätze aus der RT-3D-Echokardiographie wurden unabhängig von den Ergebnissen der Analyse der zweidimensionalen, echokardiographischen Datensätze durchgeführt.

Für eine Analyse der Interobserver-Variabilität in der RT-3D-Volumetrie wurden randomisiert 20 Patienten aus dem analysierten Studienkollektiv von einem weiteren Untersucher, aus der Abteilung für Kardiologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des Campus Innenstadt der Universität München, bearbeitet. Die Analysen wurden unabhängig und ohne Kenntnis der Ergebnisse des Erstuntersuchers und dem oben beschriebenen Ablauf genau folgend durchgeführt.

3.3. Laboruntersuchungen

3.3.1. Blutproben

Die Blutproben wurden am nüchternen, liegenden Patienten aus einer Vene in der Ellenbeuge mit handelsüblichen Materialien und gemäß den geltenden Empfehlungen entnommen.

3.3.2. Laborwerte

Neben den im Rahmen der Standarduntersuchungen in den beiden weiter oben genannten Studienzentren bestimmten Laborwerten, wurde speziell der Wert des NT-proBNP (N-terminales pro-brain-natriuretic-peptide) gemessen.

Diese quantitative Messung erfolgte in einem Analysegerät Modell cobas e 411 (Roche Diagnostics, Penzberg) mittels der ECLIA-Methode (enhanced chemiluminescence immunoassay). Der Messbereich dieses Verfahrens liegt zwischen 5 und 35000 ng/l, die Messwertabweichung unter Routinebedingungen bei 4,2 % bei einer Konzentration von 138 ng/l. Die oberen Referenzwerte des mit Hilfe dieses Verfahrens bestimmten NT-proBNP sind abhängig von Alter und Geschlecht und bei der männlichen Population wie folgt:

18 – 49 Jahre:	65 ng/l
50 – 59 Jahre:	125 ng/l
über 60 Jahre:	194 ng/l

3.4. Statistik

Die Analyse der gesammelten Daten erfolgte mittels PASW Statistics 18.0.2 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

Für die normalverteilten, quantitativen Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung, für die nicht-normalverteilten der Median und der

Interquartilsabstand, zwischen 25. und 75. Perzentile, berechnet. Der Nachweis vermuteter Normalverteilung der Daten wurde mit Hilfe von deskriptiven Methoden, wie der Schiefe, von der Normalverteilung abweichenden Werten und Verteilungsmustern, sowie mittels einer Interferenz-Statistik in Form des Shapiro-Wilk-Tests geführt.

Die in den zwei- und dreidimensionalen Datensätzen, wie weiter oben beschrieben, gemessenen Vorhofvolumina wurden mittels des Bland-Altman-Tests in Hinblick auf Übereinstimmung untersucht.

Um die Ergebnisse der dreidimensionalen volumetrischen Messreihen eines Individuums untereinander zu vergleichen, verwendeten wir zwei nichtparametrische Tests für verbundene Stichproben. Für die überblickende Analyse aller jeweils in den Verzögerungen erhobenen vier Messwerte untereinander kam dabei der Friedman-Test zur Anwendung und um einzelne Messwertpaare nochmals genauer zu betrachten der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Zur Analyse der Korrelationen zwischen den dopplersonographisch bestimmten Parametern der diastolischen Herzfunktion und den in der Real-Time-3D-Echokardiographie gemessenen Volumina des linken Vorhofes wurden die entsprechenden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet.

Die von uns bestimmte Interobserver-Variabilität wurde als durchschnittliche, prozentuale Abweichung der Ergebnisse in der von beiden Untersuchern durchgeführten Real-Time-3D-Volumetrie bestimmt.

Als Signifikanz-Niveau für die Ergebnisse zogen wir einen p-Wert $< 0,05$, bei einem zweiseitigen Test, heran.

4. Ergebnisse

4.1. Studienkollektiv

Das in die Auswertung eingehende Kollektiv umfasste 58 Individuen, welche entsprechend des Quotienten E/E'_{mean} symmetrisch in zwei Gruppen zu jeweils 29 Personen aufgeteilt wurden (Kontrollgruppe $E/E'_{\text{mean}} < 8$, Gruppe mit eingeschränkter diastolischer Funktion $E/E'_{\text{mean}} \geq 8$).

Eine Übersicht über die deskriptiven Parameter dieser beiden Gruppen zeigt Tabelle 1. Im Vergleich beider Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bei Alter, Body Mass Index, systolischem Blutdruck, linksventrikulärem Durchmesser, NT-proBNP und den im 2D-Datensatz gemessenen diastolischen Funktionsparametern (E , A , DcT , E'_{lat} , E/E'_{lat} , E'_{med} , E/E'_{med} , E/E'_{mean}).

Bei einer genaueren Unterteilung der Gruppe mit eingeschränkter diastolischer Funktion, gemäß der Klassifikation der diastolischen Dysfunktion nach Khouri [16], zeigt sich folgendes Bild:

Beeinträchtigte Relaxation (Grad I):	16 (55 %)
Pseudonormale Funktion (Grad II):	8 (28 %)
Reversible Restriktion (Grad III):	5 (17 %)

	Diastolische Normalfunktion (E/E'_{mean} < 8) n = 29	Diastolische Funktionseinschränkung (E/E'_{mean} ≥ 8) n = 29	p - Wert
Anthropometrische Daten			
Geschlecht (♂ / ♀)	♂ 25 (86%) / ♀ 4 (14%)	♂ 19 (65%) / ♀ 10 (35%)	0,07
Alter (Jahre)	52 ± 15	65 ± 9	0,001
Gewicht (kg)	77 ± 10	78 ± 13	0,63
Körperhöhe (m)	1,76 ± 0,07	1,71 ± 0,08	0,02
BMI (kg/m ²)	24,7 ± 2,6	26,7 ± 3,7	0,01
Körperoberfläche (m ²)	1,92 ± 0,14	1,90 ± 0,18	0,55
Blutdruck RR _{sys} / RR _{dia} (mmHg)	128 ± 16 / 83 ± 10	144 ± 22 / 85 ± 9	0,01 / 0,25
Herzfrequenz (1/min)	59 ± 11	68 ± 10	0,001

Arterieller Hypertonus (RR _{sys} > 140 mmHg und/oder RR _{dia} > 90 mmHg)	9 (31%)	16 (55%)	0,07
Laborwerte			
NT-proBNP (ng/l)	82,5 ± 52,5	186 ± 227,9	0,014
Echokardiographische Daten			
Innerer LV-Ø _{diastolisch} (mm)	47 ± 6	39 ± 11	0,002
Dicke Hinterwand diastolisch (mm)	11 ± 2	13 ± 3	< 0,001
Dicke Septum diastolisch (mm)	11 ± 2	14 ± 3	< 0,001

Systolische Parameter			
LV-EF _{3D} (%)	59,7 ± 5,2	60,6 ± 12,0	0,14
Diastolische Parameter			
E-Welle (cm/s)	68,4 ± 18,1	79,6 ± 16,4	0,02
A-Welle (cm/s)	60,6 ± 14,5	79,2 ± 20,0	0,001
E/A	1,20 ± 0,44	1,05 ± 0,35	0,10
E' _{lat} (cm/s)	14,0 ± 3,6	8,9 ± 2,7	< 0,001
E/E' _{lat}	5,01 ± 1,12	9,9 ± 4,6	< 0,001
E' _{med} (cm/s)	9,3 ± 2,8	6,4 ± 1,5	0,001
E/E' _{med}	7,42 ± 1,57	13,01 ± 3,46	< 0,001
E/E' _{mean}	5,55 ± 1,33	11,30 ± 2,92	< 0,001
Spannweite E/E' _{mean}	2,9 – 7,9	8,0 – 20,0	< 0,001

DcT (ms)	218 ± 8	262 ± 6	0,004
Tabelle 1: Studiengruppen-Parameter (Mittelwert ± Standardabweichung)			

4.2. Echokardiographische Untersuchungen

4.2.1. Real-Time-3D-Echokardiographie

Bei der Messung der Volumina der jeweils einzelnen Patienten in der Verzögerung nach der R-Zacke zeigten sich innerhalb der Messreihen keine statistisch signifikanten Abweichungen bei den Maximalvolumina (LAV_{max}), den totalen Schlagvolumina (Total SV) und den aktiven, atrialen Schlagvolumina (ASV). Bei den Minimalvolumina (LAV_{min}) und den Volumina vor der aktiven Vorhofkontraktion (V_{preA}) hingegen waren innerhalb der Verzögerungen absteigende Tendenzen zu beobachten mit Minimalwerten bei der höchsten Verzögerung nach der R-Zacke von 300 ms, welche in beiden Fällen das statistische Signifikanzniveau erreichten (Mittelwert ± Standardabweichung: LAV_{min} 26,85 ± 13,95 ml bei 0 ms gegenüber 22,56 ± 11,50 ml bei 300 ms, $p < 0,001$; V_{preA} 39,55 ± 16,12 ml bei

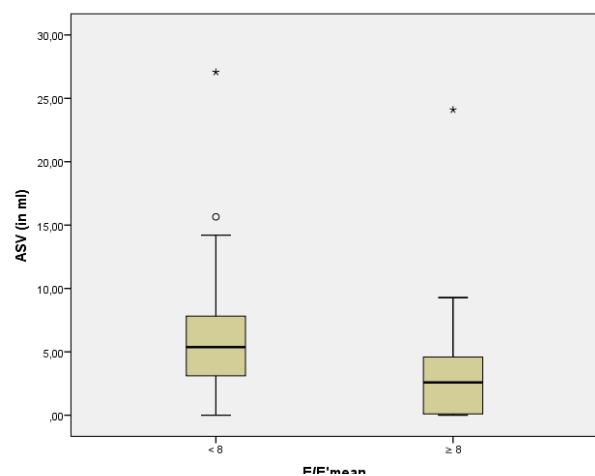


Abbildung 4: ASV der Gruppen

0 ms gegenüber $35,26 \pm 14,33$ ml bei 300 ms, $p < 0,001$).

Der Vergleich der Messwerte zwischen den beiden Gruppen der Studienpopulation ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Maximalvolumina (LAV_{max}), Minimalvolumina (LAV_{min}) und die totalen

Schlagvolumina (Total SV). Jedoch konnten wir bei den Parametern für die aktive Vorhofkontraktion, also dem atrialen Schlagvolumen (ASV) und der atrialen Ejektionsfraktion (True EF), signifikante Abweichungen zwischen den Gruppen beobachten. In der Gruppe mit der diastolischen Funktionseinschränkung zeigten sich sowohl beim atrialen Schlagvolumen (ASV), als auch bei der atrialen Ejektionsfraktion (True EF) niedrigere Messwerte als bei der Gruppe ohne diastolische Funktionseinschränkung (Median [Interquartilsabstand]: ASV 3,0 [0,1 – 4,5] ml gegenüber 5,5 [2,7 – 7,8] ml, $p = 0,005$; True EF 7,3 [0,1 – 11,5] % gegenüber 16,2 [8,1 – 25,4] %, $p = 0,002$). Diese Beobachtungen ließen sich auch nach der Indexierung der entsprechenden Werte auf die Körperoberfläche beziehungsweise den Body Mass Index weiterhin darstellen.

Die sich dort abzeichnenden Assoziationen zwischen E/E'_{mean} und den atrialen Volumina beziehungsweise Ejektionsfraktionen wurde auch von uni- und multivariaten, linearen Regressionsmodellen unterstützt.

Bei der Betrachtung der Korrelationen dieser Messwerte zeigten sich statistisch hochsignifikante, inverse Korrelationen der atrialen Funktionsparameter zu E/E'_{mean} (Korrelationskoeffizienten: ASV: $\rho = -0,472$, $p < 0,001$; True EF: $\rho = -0,488$, $p <$

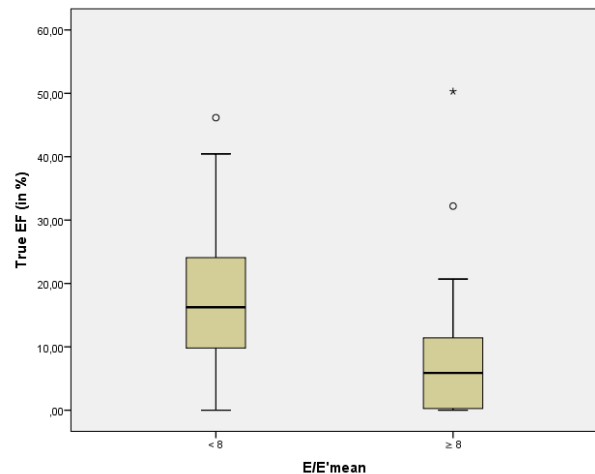


Abbildung 5: True EF der Gruppen

0,001). Für die übrigen Parameter ließen sich keine Korrelationen zu E/E'_{mean} zeigen, die das statistische Signifikanzniveau erreichten (alle p-Werte $> 0,05$).

Auch in den linearen Regressionsanalysen zeigten sich für LAV_{max} , LAV_{min} und Total SV nur schwache bis mäßige Assoziationen zu E/E'_{mean} . Für ASV hingegen ließ sich darin ebenso die stärkste Assoziation aller Parameter beobachten ($\beta = - 0,421$, $p = 0,001$), welche auch nach der Korrektur der Werte auf Alter, Blutdruck, Herzfrequenz und linksventrikuläre Masse erhalten blieb ($\beta = - 0,35$, $p = 0,008$).

Die Korrelationsanalyse der Volumina mit den Werten für das NT-proBNP ergab gute, statistisch signifikante Korrelationen zu LAV_{min} ($\rho = 0,419$, $p = 0,007$) und LAV_{max} ($\rho = 0,409$, $p = 0,009$). Zu den anderen Volumina und Parametern zeigten sich jedoch nur schwache bis mäßige Korrelationen, ebenso für die oben genannten Parameter ASV und True EF, welche sich zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden (ASV - $\rho = 0,244$, $p = 0,140$ und True EF - $\rho = - 0,319$, $p = 0,045$).

Die folgende Tabelle 2 zeigt die in unserer Studie beobachteten Referenzbereiche für die mittels RT-3D-Echokardiographie bestimmten Parameter des linken Vorhofes, sowie deren auf die Körperoberfläche bezogenen Indexwerte. Für die Definition dieser Wertebereiche verwendeten wir lediglich die Messergebnisse der Gruppe mit diastolischer Normalfunktion.

Parameter	Referenzbereich
LAV _{max} (ml)	28,6 – 80,4
LAV _{max} /KOF (ml/m ²)	14,4 – 42,6
LAV _{min} (ml)	9,1 – 38,1
LAV _{min} /KOF (ml/m ²)	4,5 – 20,1
Total SV (ml)	16,5 – 49,5 ^a
Total SV/KOF (ml/m ²)	8,4 – 26,5 ^a
ASV (ml)	0,7 – 26,9 ^a
ASV/KOF (ml/m ²)	0,3 – 14,5 ^a
Total EF (%)	42,7 – 71,3
True EF (%)	1,6 – 76,3 ^a

Tabelle 2: Referenzbereiche (95% Konfidenzintervalle) der Normalgruppe (E/E'mean < 8, n = 29) für die mittels RT-3D-Echokardiographie gemessenen, linksatrialen Volumina und Ejektionsfraktionen und deren auf die Körperoberfläche bezogenen Indices

^a Referenzbereich auf Basis logarithmischer Transformation und Rücktransformation des Konfidenzintervalls

4.2.2. Gegenüberstellung von 3D – und 2D – Volumetrie

Zum Vergleich der volumetrischen Messwerte der RT-3D-Volumetrie mit denen der in der konventionellen, zweidimensionalen Echokardiographie akquirierten wurden Korrelationsanalysen nach Spearman und Bland-Altman durchgeführt. Darin zeigten sich insgesamt gute Korrelationen, sowohl zu den Ergebnissen aus den Messungen gemäß der Simpson-Methode ($\rho = 0,597$, $p < 0,001$), als auch zu denen, welche mittels der Area-Length-Formel ($\rho = 0,50$, $p = 0,002$) bestimmt wurden. Es wurde jedoch deutlich, dass die Messwerte nach der Simpson-Methode im Mittel größer, die gemäß Area-Length-Formel bestimmten im Mittel kleiner ausfielen als die korrespondierenden Ergebnisse der RT-3D-Volumetrie (Mittelwerte \pm Standardabweichungen: $LAV_{3D} = 57,1 \pm 18,9$ ml; $LAV_{Simpson} = 71,6 \pm 28,7$ ml; $LAV_{ALF} = 51,2 \pm 19,8$ ml).

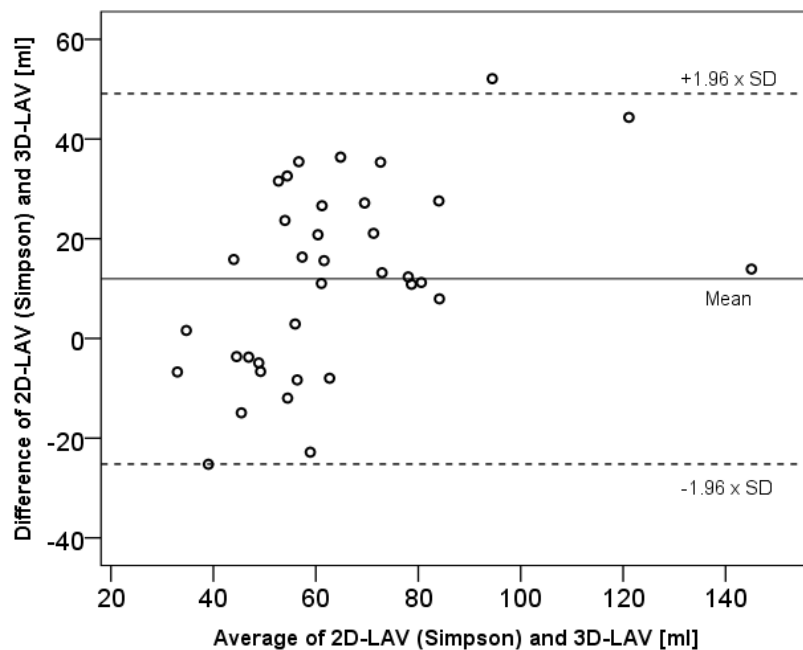


Abbildung 6: Bland -Altman-Diagramm zu den zweidimensional gemessenen Vorhofvolumina nach Simpson verglichen mit denen in der RT-3D-Echokardiographie gemessenen

4.2.3. Reproduzierbarkeit

Die Korrelationsanalyse zeigte für die von zwei unabhängigen Untersuchern gemessenen Werte über alle Ergebnisse hinweg ausgezeichnete Korrelationen. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,90 (bei den Werten für ASV) und 0,99 (bei den Werten für LAV_{min}). Cronbachs Alpha lag ebenfalls im Bereich zwischen 0,90 (ASV) und 0,99 (LAV_{min}).

5. Diskussion

5.1. 3D-Echokardiographie

5.1.1. Bezug der RT-3D-Parameter zur linksventrikulären, diastolischen Funktion

Wie bereits dargelegt, fanden sich in unseren Untersuchungen die besten Korrelationen zur linksventrikulären, diastolischen Funktion für die Parameter der aktiven Vorhofentleerung, dem atrialen Schlagvolumen (ASV) und der aktiven atrialen Ejektionsfraktion (True EF). Aus pathophysiologischen Gesichtspunkten sind diese Beobachtungen auch logisch erklärbar, da anzunehmen ist, dass eine verringerte Dehnbarkeit des linken Ventrikels, wie sie bei einer diastolischen Dysfunktion vorliegt, die Entleerung des Vorhofes insbesondere in der letzten Phase der ventrikulären Füllung besonders behindert, da die entgegenwirkende Kraft dann ihr Höchstmaß erreicht. Jedoch wäre genauso auch ein gegenteiliger Effekt annehmbar. Da es sich bei der letzten Phase der Vorhofentleerung um einen Prozess der aktiven muskulären Kontraktion handelt, wäre besonders in den ersten Stadien der diastolischen Dysfunktion eine kompensatorische Steigerung dieser Funktion und damit eine initiale Zunahme des Anteils der aktiven Vorentleerung am Gesamtfüllungsvorgang des Ventrikels denkbar. Pathophysiologisch erscheint diese Annahme logisch, da auch hier ein ähnlicher Mechanismus wie der beim Ventrikel bekannte Frank-Starling-Effekt greifen könnte, bei dem durch eine höhere

Vorspannung des Myokards erhöhte Kontraktions- beziehungsweise Auswurfleistungen beobachtet werden. In Hinblick darauf muss es Erwähnung finden, dass einige Studien genau diesen Effekt darlegen. So konnte die Gruppe um Teo zeigen, dass in den ersten Stadien der diastolischen Dysfunktion der Anteil des aktiv entleerten Vorhofvolumens bei Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu einer herzgesunden Referenzgruppe erhöht war [40]. Es zeigte sich jedoch auch, dass sich mit zunehmendem Grad der diastolischen Dysfunktion der Einfluss dieses Kompensationsmechanismus verringerte und die aktiv entleerten Vorhofvolumina dementsprechend abnahmen. Eine andere Arbeit, veröffentlicht von Prioli et al., demonstriert ähnliche Ergebnisse [33]. Die Beobachtungen dieser beiden Studien stehen den unseren insofern entgegen, als dass wir bereits in den Frühphasen der diastolischen Dysfunktion eine Verminderung des aktiv entleerten, linksatrialen Volumens feststellen konnten. Jedoch kamen in beiden genannten Arbeiten lediglich zweidimensional-echokardiographische Verfahren zum Einsatz um die Volumina und die Funktion des linken Vorhofes zu bestimmen. Dies ist insofern relevant, als dass bereits in anderen Studien, beispielsweise von Mor-Avi et al., nachgewiesen werden konnte, dass diese Methoden eine deutlich geringere Messgenauigkeit aufweisen als die RT-3D-Echokardiographie oder die kardiale MRT [26]. Darüber hinaus basieren die linksatrialen Parameter der Studie von Prioli et al. lediglich auf einer Berechnung aus den Daten zweidimensional-echokardiographisch bestimmter, linksventrikulärer Volumina und dopplersonographisch gemessener Flusswerte über der Mitralklappe, was nochmals die Annahme einer geringeren Messgenauigkeit verglichen mit der dreidimensionalen Echokardiographie unterstreicht.

Eine weitere Studie, die zu ähnlichen Ergebnissen wie die von Teo und Prioli et al. gelangte, wurde von Murata et al. angefertigt. Dabei wurden 106 Patienten auf Basis

transmitraler, dopplersonographischer Flussmessungen den entsprechenden Stadien der diastolischen Dysfunktion nach Khouri zugeordnet und deren linksatriale Volumina mittels RT-3D-Echokardiographie erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Anteil der aktiven Vorhofentleerung in der Phase der eingeschränkten Relaxation des linken Ventrikels erhöht, um dann in den anschließenden Phasen der Pseudonormalisation und Restriktion abzunehmen [27]. Einschränkung in Bezug auf diese Arbeit und deren Ergebnisse ist zu diskutieren, dass zur dreidimensionalen echokardiographischen Volumetrie eine Software zur Anwendung kam, die ursprünglich für die Analyse des linken Ventrikels konzipiert wurde (QLAB, Philips Medical System, Andover, Massachusetts). Dies könnte insofern relevant sein, als dass eine derartige Software die Analyse im Rahmen gewisser parametrischer Vorgaben durchführt, die den zu erwartenden Gegebenheiten und Messwerten, also in diesem Fall einem typischen Zeit-Volumen-Verlauf für den linken Ventrikel, entsprechen. Infolge dessen kann es zu einer gewissen Veränderung bzw. Verfälschung der Ergebnisse durch die Software kommen, da diese den vorgegebenen Parametern widersprechende Werte als Fehler wertet und aus der Berechnung entfernt. In Anbetracht dessen ist es möglich, dass trotz der Verwendung vergleichbarer Datensätze der RT-3D-Echokardiographie, deren Ergebnisse weniger präzise sein könnten als die unseren, da wir zur volumetrischen Vermessung eine speziell für die Analyse des linken Vorhofes konzipierte Software verwendeten [12].

Trotz dieser Diskrepanzen wird grundsätzlich deutlich, welches große diagnostische Potenzial in der Untersuchung linksatrialer Parameter und dabei insbesondere derer liegt, welche die aktive und somit eigentliche Funktion des linken Vorhofes widerspiegeln. Bestärkt wird diese Annahme durch eine Reihe weiterer Arbeiten zu diesem Thema.

So konnten Welles et al. in einer Studie an 855 Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen, dass bei diesen die Funktion des linken Vorhofes, welche sie durch den linksatrialen Funktionsindex definierten, einen unabhängigen Risikofaktor für die Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz darstellt [42].

Kaminski et al. konnten an einer Gruppe von Patienten mit chronischer arterieller Hypertension, welche zudem teilweise eine manifeste koronare Herzerkrankung aufwies, zeigen, dass insbesondere die mittels kardialer MRT gemessene aktive Ejektionsfraktion des linken Vorhofes (True EF) einen Parameter darstellt, welcher eine unabhängige, starke Assoziation zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen, wie kardiovaskulär bedingten Todesfällen, akutem Koronarsyndrom und Herzversagen, aufweist [14].

Auf eine Überlegenheit der aktiven, linksatrialen Ejektionsfraktion (True EF) im Vergleich zum linksatrialen Maximalvolumenindex (LAVI) als prognostischen Faktor deutet auch eine Untersuchung von Gupta et al. hin [11]. Darin konnte gezeigt werden, dass die True EF eine stärkere Assoziation sowohl zu kardial bedingten Todesfällen, als auch zur Gesamtmortalität besitzt als der LAVI. Diese Beobachtung blieb auch unter der statistischen Einbeziehung kardiovaskulärer Risikofaktoren, sowie der linksventrikulären Masse und Ejektionsfraktion für die True EF, nicht jedoch für den LAVI bestehen.

Ein Großteil der aktuell verfügbaren Studien, welche die Dimensionen des linken Vorhofes als Parameter zur Einschätzung des Status der Herzfunktion, sowie dahingehende Prognosen untersuchen, bezieht sich jedoch lediglich auf das Maximalvolumen des Vorhofes [1, 5, 43, 34, 23]. Dieses ist auch mit konventionellen Methoden in der zweidimensionalen Echokardiographie näherungsweise einfach zu bestimmen, womit sich dieser Umstand erklären lässt. Es konnte auch in mehreren

Studien gezeigt werden, dass insbesondere der linksatriale, auf die Körperoberfläche des Patienten bezogene Maximalvolumenindex deutliche Assoziationen zu kardiovaskulären Erkrankungen besitzt. So stellt beispielsweise die Studie von Leung et al. dar, dass dieser ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Risiko eines kardiovaskulär bedingten Todes, Herzversagens, Vorhofflimmerns, Schlaganfalls oder des akuten Myokardinfarktes in einer nicht-selektierten Patientenpopulation ist [21].

In unseren Untersuchungen konnten wir in den Regressionsanalysen lediglich eine schwache Assoziation von LAV_{max} zu E/E'_{mean} , als den von uns gewählten Surrogatparameter für die diastolische Herzfunktion, feststellen. Jedoch zeigten sich deutliche Korrelationen zwischen LAV_{max} und NT-proBNP ($r = 0,409$, $p = 0,009$). Dies könnte darauf hindeuten, dass es sich beim Maximalvolumen des linken Vorhofes bzw. dessen Index mehr um einen Parameter handelt, der die Herzfunktion über einen längeren zeitlichen Verlauf widerspiegelt, als den Status in dem Moment, in dem die Messung durchgeführt wird, darzustellen. Damit könnte man die von uns gefundenen Ergebnisse erklären und sie stünden im Einklang mit den Aussagen der oben genannten Studien [5; 23].

Russo et al. kamen in einer Studie, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen den linksatrialen Parametern und der linksventrikulären, diastolischen Funktion untersuchte, zu dem Ergebnis, dass das Minimalvolumen des linken Vorhofes stärker mit dem Grad der diastolischen Funktionseinschränkung korreliert, als es beim Maximalvolumen der Fall ist [36]. Auch unsere Zahlen stützen dieses Ergebnis, da wir in den multivariaten Regressionsanalysen ebenso eine bessere, wenngleich insgesamt nur mäßige Assoziation des Minimalvolumens zu E/E'_{mean} zeigen konnten, als dies beim Maximalvolumen der Fall war. Zudem konnten wir auch für das

Minimalvolumen eine gute Korrelation zum NT-proBNP feststellen, was ebenfalls die Aussagekraft dieses Parameters hinsichtlich der diastolischen Funktion des linken Ventrikels unterstreicht ($r = 0,419$, $p = 0,007$).

5.1.2. Messungen in den Verzögerungen nach der R-Zacke

Die bei der Messung der Minimalvolumina (LAV_{\min}) gezeigte Tendenz der abnehmenden Größe der Werte innerhalb der Messreihen von 0 ms Verzögerung bis hin zu 300 ms Verzögerung nach der R-Zacke, mit den im Mittel geringsten Werten bei der höchsten Verzögerung, entspricht den theoretischen Erwartungen. Die Tatsache, dass ein dreidimensionaler echokardiographischer Gesamtdatensatz aus bis zu sieben Einzelaufzeichnungen zusammengesetzt wird und bedingt dadurch eine technisch mögliche Beschränkung der zeitlichen Dimension der Aufzeichnung existiert, ließ bereits vermuten, dass die Diastole nicht komplett darstellbar ist, wenn die Aufzeichnung synchron zur R-Zacke gestartet wird. Auch die von der Software erstellte Zeit-Volumenkurve stützt die Annahme, dass bei den unverzögert akquirierten Bildschleifen das reale Minimalvolumen oftmals außerhalb beziehungsweise nach dem gegebenen Beobachtungsfenster liegt, da der Kurvenverlauf am Ende dieses Fensters visuell regelhaft einen noch absteigenden Aspekt zeigt.

Es liegt somit nahe, dass die von uns bei 300 ms Verzögerung nach der R-Zacke gemessenen Volumina den realen anatomischen Gegebenheiten in Bezug auf die angewandte Messmethode am ehesten entsprechen, da die beobachteten Minimalvolumina (LAV_{\min}) bei dieser Verzögerung tendenziell die geringsten Werte

annahmen. Bei den Maximalvolumina (LAV_{max}) war keine derartige Tendenz feststellbar und die Werte innerhalb der Verzögerungs-Messreihen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Hingegen war die in unseren Ergebnissen ebenso zur Darstellung gekommene, gleichsam abwärts gerichtete Tendenz der Volumina vor der aktiven Vorhofkontraktion (V_{preA}) nicht zu erwarten. Es ließ sich auch kein logisch-theoretischer Ansatz finden, der diese Beobachtung als reale Gegebenheit erklärbar macht. Auch dieses Volumen, wie alle anderen erfassten Volumina innerhalb einer Messreihe, muss im Rahmen biologischer Schwankungen und methodisch-technisch bedingter Unschärfen konstant sein. Anders als das Minimalvolumen (LAV_{min}) liegt das Volumen vor der aktiven Vorhofkontraktion (V_{preA}) bei jeder der angewandten Verzögerungen nach der R-Zacke immer deutlich innerhalb des Beobachtungsfensters. Somit lässt sich die weiter oben dargestellte Erklärung für die beobachtete Tendenz bei LAV_{min} hierbei nicht zur Anwendung bringen.

In Anbetracht dessen sind diese Beobachtungen wohl als Messfehler beziehungsweise Ungenauigkeiten des Analyseprogramms zu betrachten. Es ließ sich keine allgemeinübergreifende Ursache dafür ausmachen, jedoch fanden sich mehrere Erklärungsansätze, die zumindest im Einzelfall zu inkorrekten Messergebnissen geführt haben könnten. So zeigten sich bei einzelnen Patienten Einschränkungen im Bereich der echokardiographischen Datensätze dergestalt, dass die örtliche oder die zeitliche Auflösung sehr gering ausfiel. In Hinblick auf die örtliche Auflösung ergaben sich so die Probleme, dass zum einen bereits bei der manuellen Festlegung der Endokardkontur, diese nicht hinreichend genau festgelegt werden konnte. In der Folge arbeitete zum anderen auch die automatisch Erkennung und Verfolgung der Endokardkontur und die darauf basierende Anpassung des

errechneten Volumenmodells nicht präzise genug, sodass sich zum Teil deutliche Diskrepanzen zwischen diesem und den realen Gegebenheiten ergaben, die sich manuell in einigen Fällen möglicherweise nicht mit hinreichender Präzision ausgleichen ließen. Insbesondere im mitralen Anteil ließ sich oftmals beobachten, dass das Volumenmodell nicht genau die Ebene des Mitralklappenrings erreichte und dementsprechend das Volumen falschniedrig gemessen wurde. Zudem fanden sich auch Fälle, bei denen es zu deutlichen lokalen Deformationen des Modellvolumens kam, was ebenfalls wiederum einen, in Bezug zum realen Vorhofvolumen, zu geringen Messwert generierte.

In Hinblick auf die zeitliche Auflösung der 3D-Datensätze ergab sich bei einigen Patienten das Problem, dass bedingt durch eine überdurchschnittlich hohe Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Aufnahme, die aufgezeichnete Herzaktion in nur wenigen Einzelbildern (Minimalwert: 9 Bilder) dargestellt wurde. Dadurch war es nicht möglich den Zeitpunkt kurz vor der aktiven Vorhofkontraktion klar festzulegen und den entsprechenden Marker für die Bearbeitung durch die Software (PreA) hinreichend genau zu setzen. Da die Software lediglich in einem engen Bereich um diesen manuell gesetzten Marker herum nach einem lokalen Volumenmaximum sucht und dieses dann als Wert für das Volumen vor der aktiven Vorhofkontraktion (V_{preA}) annimmt, ist davon auszugehen, dass in solchen Fällen nicht die realen Werte festgestellt wurden.

Ferner ist zu bedenken, dass es sich bei der verwendeten Software um eine prototypische und noch nicht serienreife Version handelte. Damit ist nicht auszuschließen, dass noch gewisse Ungenauigkeiten und Fehler bei den durchgeführten Analysen auftreten könnten, welche erst in der weiteren Anwendung und Fortentwicklung dieser Software entdeckt und behoben werden können. Im

Dialog mit dem Entwickler des Programms ließ sich für dieses spezifische Problem keine softwareseitige Ursache ausmachen, jedoch war diese Möglichkeit auf diesem Wege auch nicht ausschließen.

5.1.3. Referenzbereiche der RT-3D-Volumetrie

Zur Definition der Referenzbereiche der in der dreidimensionalen Echokardiographie gemessenen Werte zogen wir lediglich den Teil der Studienpopulation heran, bei dem sich keine Anhaltspunkte für eine diastolische Dysfunktion oder sonstige kardiale Pathologien finden ließen. Wir mussten uns daher auf 29 Individuen beschränken, was die Aussagekraft dieser Zahlen zweifelsohne schmälert.

Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass die von uns gefundenen Ergebnisse sehr gut mit denen anderer Gruppen im Einklang stehen. So sieht man beispielsweise in der Arbeit von Aune et al., bei der 159 gesunde Probanden in Hinblick auf die links- und rechtsatrialen Volumenindices und Ejektionsfraktionen hin untersucht wurden, abgesehen von minimalen Unterschieden bei den Werten für das maximale Vorhofvolumen, sehr ähnliche Ergebnisse bei den angegebenen Referenzbereichen [4]. Auch die Studie von Miyasaka et al., bei welcher die maximalen, linksatrialen Volumenindices von 57 Patienten unter anderem mittels RT-3D-Echokardiographie gemessen wurden, zeigt einen zu unseren Ergebnissen beinahe identischen Referenzbereich (Miyasaka et al.: $29,7 \pm 7,5$ ml/m² versus $28,5 \pm 7,2$ ml/m²) [25].

Angesichts dessen scheinen die von uns akquirierten Werte valide zu sein. Dennoch müssten insbesondere bei den von uns speziell untersuchten Parametern der aktiven Vorhofaktion zielgerichtete Untersuchungen an deutlich größeren Populationen

durchgeführt werden, um zweifelsfrei verlässliche Referenzbereiche definieren zu können.

5.2. Vergleich der zweidimensionalen mit der dreidimensionalen Volumetrie

Bei der Untersuchung und dem Vergleich der Messergebnisse aus der linksatrialen Volumetrie mittels der einzelnen Verfahren (RT-3D-Echokardiographie, Messung nach der Simpson-Methode in der 2D-Echokardiographie, Berechnung gemäß der Area-Length-Formel aus Werten der 2D-Echokardiographie) konnten wir zeigen, dass diese gut miteinander korrelieren, aber dennoch signifikante Unterschiede bestehen. So ergab die Messung nach Simpson verglichen mit der RT-3D-Volumetrie im Mittel größere Volumina, wohingegen die Berechnung nach der Area-Length-Formel niedrigere Ergebnisse lieferte. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit denen anderer Arbeiten, die sowohl deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren der zweidimensionalen Volumetrie, als auch zwischen diesen und der Volumetrie mittels dreidimensionaler volumetrischer Messmethoden demonstrieren konnten [26, 25, 13]. Diese Tatsachen erschließen sich auch aus der logischen Überlegung heraus. Die dreidimensionalen Messmethoden erfassen den linken Vorhof sehr exakt in seiner komplexen, dreidimensionalen Geometrie, wohingegen die Methoden der zweidimensionalen Volumetrie immer nur eine mathematisch-geometrische Näherung an diese darstellen und somit zwangsweise gewisse Abweichungen, sowohl zu den realen Gegebenheiten, als auch zwischen den einzelnen Methoden selbst erzeugt werden.

5.3. Limitationen und Stärken

Der hauptsächlich limitierende Faktor unsere Arbeit ist sicherlich die mit 58 untersuchten Probanden eher geringe Fallzahl und die damit verbundene mögliche Einschränkungen bei der Validität und Aussagekraft unserer Ergebnisse. Dies ist nicht von der Hand zu weisen und die gemachten Beobachtungen sollten im weiteren Verlauf an größeren Stichproben überprüft werden. Dennoch ist unsere Studienpopulation durchaus als repräsentativ für das allgemeine Patientengut zu betrachten, da sie keine gesonderte Selektion aufweist, welche die Ergebnisse günstig hätte beeinflussen können. Sowohl die herzgesunde Referenzgruppe, als auch die Gruppe der in der diastolischen Herzfunktion eingeschränkten Patienten wurden randomisiert aus dem Patientenkollektiv der jeweiligen Ambulanzen ausgewählt.

Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass wir als Surrogatparameter für die diastolische Herzfunktion lediglich den dopplersonographisch bestimmten Quotienten E/E' herangezogen und auf eine direkte, invasive Messung des linksventrikulären, enddiastolischen Druckes verzichtet haben. Dieser lässt zweifelsohne genauere Aussagen zum Status der diastolischen Herzfunktion zu. Jedoch ist der von uns verwendete Quotient E/E' als klinischer Routineparameter für die Bewertung der linksventrikulären, diastolischen Funktion etabliert und validiert [29, 10]. Darüber hinaus verwendeten wir den gemittelten Quotienten E/E'_{mean} , bei welchem der Mittelwert aus zwei gewebedopplersonographischen Messungen der Geschwindigkeit des Myokards auf Höhe des Mitralklappenrings, zum einen septal (E'_{med}), zum anderen an der freien Wand (E'_{lat}) gemessen, herangezogen wird. Dies

verspricht ein noch präziseres Ergebnis als die klinisch oft angewandte Berechnung mittels lediglich einer Messung von E' .

In Hinblick auf diesen Parameter für die Definition der diastolischen Dysfunktion in unserem Studienkollektiv könnte ein weiterer Kritikpunkt diskutiert werden, da wir als Cutoff einen Wert von $E/E'_{\text{mean}} \geq 8$ heranzogen. In der klinischen Anwendung gelten Werte im Bereich von 8 bis 15 als hinweisend für eine Einschränkung der diastolischen Herzfunktion, ohne diese jedoch sicher beweisen zu können. Erst ab Werten von $E/E' > 15$ kann eine manifeste diastolische Dysfunktion in der Regel als gesichert angesehen werden.

Die Wahl dieser Definitionsbereiche hat zum einen eine rein praktische Begründung, da sich in dem von uns untersuchten Kollektiv zu wenige Patienten mit E/E' -Quotienten größer 15 fanden um repräsentative Aussagen treffen zu können. Viel wesentlicher ist jedoch zum anderen, dass wir mit unserer Arbeit versucht haben einen sehr sensitiven Parameter zur Evaluation der diastolischen Herzfunktion zu finden und daher auch Individuen untersuchen wollten, bei denen eine diastolische Dysfunktion gerade in einer frühen Phase vorliegt und nicht nur Patienten, die eine sehr deutlich eingeschränkte Funktion zeigen. Angesichts der Tatsache, dass wir besonders bei den Parametern der aktiven Vorhoffunktion signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen konnten, lässt sich die Entscheidung für den von uns gewählten Cutoff-Wert und die daraus resultierende Gruppeneinteilung durchaus rechtfertigen. Die aufgezeigten Auffälligkeiten bezüglich ASV und True-EF lassen diese als sehr sensitive Marker der diastolischen Herzinsuffizienz erscheinen.

Eine generelle Limitation der von uns angewandten Methode liegt im Verfahren der Echokardiographie selbst. So sind häufig insbesondere die eingeschränkte örtliche und zeitliche Auflösung der Bildschleifen Faktoren, welche die Bearbeitung

erschweren und die Präzision mindern können. Diese sind beispielsweise bedingt durch die Spezifika der untersuchten Patienten (körperliche Konstitution, Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Untersuchung etc.) und die Erfahrung des Untersuchers. Folglich gab es auch im Rahmen unserer Arbeit Fälle, bei denen sowohl die genaue manuelle Festlegung der Endokardkontur und die manuelle Anpassung des atrialen Volumenmodells, als auch die softwareseitige, automatische Bearbeitung nur eingeschränkt oder gar nicht möglich waren. In diesem Punkt sind andere Verfahren, wie beispielsweise die kardiale Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie, der echokardiographischen Untersuchung wohl überlegen, jedoch sind diese auch ungleich aufwendiger und kostenintensiver.

Diese Arbeit weißt aber auch nennenswerte Stärken auf. So haben wir insbesondere mit der RT-3D-Echokardiographie eine der neusten Entwicklungen auf dem Gebiet der medizinischen Bildgebung angewandt. Für diese konnte nicht nur die Überlegenheit gegenüber anderen, zweidimensionalen Verfahren der Echokardiographie gezeigt werden, sondern auch, dass sie, unter den genannten Einschränkungen, durchaus konkurrenzfähig zu hochwertigen Verfahren wie der kardialen CT und MRT sein kann [26, 38, 25].

In Hinblick auf die Auswertung dieser Daten ist die Verwendung der speziell für die Untersuchung der Volumina und Parameter des linken Vorhofes konzipierte und validierte Software hervorzuheben [1]. Diese erlaubte uns eine generell sehr genaue Analyse und bot uns, als erster Gruppe auf diesem Gebiet, zudem die Möglichkeit die Parameter der aktiven Vorhoffunktion genau darzustellen.

Nicht zuletzt ist noch einmal zu unterstreichen, dass die von uns durchgeführte Studie multizentrisch konzipiert und durchgeführt wurde und ihr damit ein grundsätzlich höheres Maß an Repräsentativität zugesprochen werden kann, als es das bei einer unizentrischen Studie möglich wäre.

5.4. Anwendbarkeit und Ausblicke

Mit den speziell von uns untersuchten Parametern der aktiven Vorhofaktion (ASV und True EF) konnten wir eine vielversprechende Möglichkeit aufzeigen die diastolische, linksventrikuläre Funktion im Rahmen einer Untersuchung mit der RT-3D-Echokardiographie zu analysieren und zu bewerten. Sicherlich müssen dahingehend noch weitere, umfangreichere Studien durchgeführt werden, um die von uns gemachten Beobachtungen zu validieren und um Referenzbereiche für die klinische Anwendung festzulegen. Im Moment ist es zweifelsohne auch noch der Fall, dass eine solche Untersuchung wesentlich komplexer und zeitaufwändiger ist, verglichen mit den etablierten Standarduntersuchungen in der zweidimensionalen Echokardiographie. Jedoch sollte sich dieser Nachteil mit der Weiterentwicklung der Technik, insbesondere auf dem Gebiet der digitalen Analyse durch einen höheren softwareseitigen Automatisierungsgrad, in Zukunft schmälern. Angesichts dieser Tatsache und der, dass die dreidimensionale Echokardiographie ein breit verfügbares, schnelles und kostengünstiges Untersuchungsverfahren, gepaart mit einer sehr hohen Genauigkeit darstellt, werden sich diese und die daraus zu gewinnenden Parameter in Zukunft gewiss als hilfreiche Werkzeuge für die kardiovaskuläre Diagnostik etablieren können.

6. Zusammenfassung

Wir haben in dieser multizentrisch angelegten Studie ein Patientenkollektiv von 58 Personen in Hinblick auf Funktion und Volumina des linken Vorhofes mittels etablierter, zweidimensionaler Verfahren der Echokardiographie und der neuartigen Real-Time-3D-Echokardiographie untersucht, mit dem Ziel neue Parameter für die Evaluation der linksventrikulären, diastolischen Funktion zu finden. Als erste Gruppe verwendeten wir dabei für die linksatriale Volumetrie in den dreidimensionalen echokardiographischen Datensätzen eine speziell für diesen Zweck entwickelte Software, die es uns erlaubte die passive und die aktive Vorhoffunktion differenziert zu betrachten. Als Parameter für die Einschätzung der diastolischen Funktion und die Einteilung des Studienkollektivs verwendeten wir den dopplersonographisch bestimmten Quotienten E/E'_{mean} , wobei wir als definierend für eine Einschränkungen der linksventrikulären, diastolischen Funktion Werte von $E/E'_{\text{mean}} \geq 8$ wählten. Demnach ergaben sich zwei symmetrisch aufgeteilte Gruppen von jeweils 29 Patienten.

Unsere Beobachtungen stützen die Ergebnisse anderer Studien, dass sowohl das linksatriale Minimalvolumen (LAV_{min}), als auch das Maximalvolumen (LAV_{max}) in direkter Beziehung zur diastolischen Funktion des linken Ventrikels stehen. Darüber hinaus konnten wir aber zeigen, dass die Parameter der aktiven Vorhoffunktion, das atriale Schlagvolumen (ASV) und die aktive atriale Ejektionsfraktion (True EF), sogar noch deutlich bessere Korrelationen zur linksventrikulären Funktion aufweisen als die zuvor genannten Größen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es sich bei den in der Real-Time-3D-Echokardiographie akquirierten Parametern der aktiven Vorhoffunktion wahrscheinlich um sehr sensitive und aussagekräftige Größen für die Evaluation der diastolischen Funktion des linken Ventrikels handelt. Diese sollten daher in Zukunft noch genauer untersucht und deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis geprüft werden.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Zeit-Volumen-Kurve der Volumetrie in der RT-3D-Echokardiographie bei einer Verzögerung von 0 ms nach der R-Zacke

Abbildung 2: Zeit-Volumen-Kurve der Volumetrie in der RT-3D-Echokardiographie bei einer Verzögerung von 300 ms nach der R-Zacke

Abbildung 3: Ansicht eines Volumenmodells des linken Vorhofes im 4-Kammer-Blick

Abbildung 4: ASV der Gruppen

Abbildung 5: True EF der Gruppen

Abbildung 6: Bland -Altman-Diagramm zu den zweidimensional gemessenen Vorhofvolumina nach Simpson verglichen mit denen in der RT-3D-Echokardiographie gemessenen

Tabellen

Tabelle 1: Studiengruppen-Parameter (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tabelle 2: Referenzbereiche (95% Konfidenzintervalle) der Normalgruppe (E/E'mean < 8, n = 29) für die mittels RT-3D-Echokardiographie gemessenen, linksatrialen Volumina und Ejektionsfraktionen und deren auf die Körperoberfläche bezogenen Indices

8. Literaturverzeichnis

1. Abhayaratna, Walter P.; Seward, James B.; Appleton, Christopher P.; Douglas, Pamela S.; Oh, Jae K.; Tajik, A. Jamil; Tsang, Teresa S. M. (2006) Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47(12): 2357–2363. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.048
2. Alhogbani, Tariq; Strohm, Oliver; Friedrich, Matthias (2012) Evaluation of left atrial contraction contribution to left ventricular filling using cardiovascular magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging.* doi: 10.1002/jmri.23881
3. Artang, Ramin; Migrino, Raymond Q.; Harmann, Leanne; Bowers, Mark; Woods, Timothy D. (2009) Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 7: 16. doi: 10.1186/1476-7120-7-16
4. Aune, Erlend; Bækkevar, Morten; Roislien, Jo; Rodevand, Olaf; Otterstad, Jan Erik (2009) Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10(6): 738–744. doi: 10.1093/ejechocard/jep054
5. Beinart, Roy; Boyko, Valentina; Schwammenthal, Ehud; Kuperstein, Rafael; Sagie, Alex; Hod, Hanoch; Matetzky, Shlomo; Behar, Solomon; Eldar, Michael; Feinberg, Micha S. (2004) Long-term prognostic significance of left atrial

- volume in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44(2): 327–334.
doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.062
6. Brunner-La Rocca, H. P.; Kaye, D. M.; Woods, R. L.; Hastings, J.; Esler, M. D. (2001): Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. In: *Journal of the American College of Cardiology* 37 (5), S. 1221–1227.
 7. Buechel, Ronny R.; Sommer, Gregor; Leibundgut, Gregor; Rohner, Andreas; Riede, Florian; Kessel-Schaefer, Arnheid; Kaufmann, Beat A.; Zellweger, Michael J.; Bremerich, Jens; Handke, Michael (2013): Assessment of left atrial functional parameters using a novel dedicated analysis tool for real-time three-dimensional echocardiography: validation in comparison to magnetic resonance imaging. In: *Int J Cardiovasc Imaging* 29 (3), S. 601–608. DOI: 10.1007/s10554-012-0127-0.
 8. Cauliez, B.; Berthe, M. C.; Lavoine, A. (2005): Le BNP: aspects physiologiques, biologiques et cliniques. In: *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 63 (1), S. 15–25.
 9. Du Bois, D.; Du Bois, E. F. (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. In: *Nutrition* 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
 10. Garcia, M. J.; Ares, M. A.; Asher, C.; Rodriguez, L.; Vandervoort, P.; Thomas, J. D. (1997) An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29(2): 448–454

11. Gupta, Sachin; Matulevicius, Susan A.; Ayers, Colby R.; Berry, Jarett D.; Patel, Parag C.; Markham, David W.; Levine, Benjamin D.; Chin, Kelly M.; Lemos, James A. de; Peshock, Ronald M.; Drazner, Mark H. (2012) Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur. Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehs188
12. Hoit, Brian D. (2012) Assessment of echocardiographic left atrial size: how accurate do we need to be? *JACC Cardiovasc Imaging* 5(8): 778–780. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.06.001
13. Jiamsripong, Panupong; Honda, Tadaaki; Reuss, Christina S.; Hurst, R. Todd; Chaliki, Hari P.; Grill, Diane E.; Schneck, Stephen L.; Tyler, Rochelle; Khandheria, Bijoy K.; Lester, Steven J. (2008) Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur J Echocardiogr* 9(3): 351–355. doi: 10.1016/j.euje.2007.05.004
14. Kaminski, Matthew; Steel, Kevin; Jerosch-Herold, Michael; Khin, Maung; Tsang, Sui; Hauser, Thomas; Kwong, Raymond Y. (2011) Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 13: 42. doi: 10.1186/1532-429X-13-42
15. Keys, Ancel; Fidanza, Flaminio; Karvonen, Martti J.; Kimura, Noburu; Taylor, Henry L. (2014): Indices of relative weight and obesity. In: *Int J Epidemiol* 43 (3), S. 655–665. DOI: 10.1093/ije/dyu058.
16. Khouri, Samer J.; Maly, George T.; Suh, David D.; Walsh, Thomas E. (2004): A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function.

In: *J Am Soc Echocardiogr* 17 (3), S. 290–297. DOI:

10.1016/j.echo.2003.08.012.

17. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H (1993) Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 132(5): 1961–1970
18. Lang, Roberto M.; Badano, Luigi P.; Tsang, Wendy; Adams, David H.; Agricola, Eustachio; Buck, Thomas; Faletra, Francesco F.; Franke, Andreas; Hung, Judy; Isla, Leopoldo Pérez de; Kamp, Otto; Kasprzak, Jaroslaw D.; Lancellotti, Patrizio; Marwick, Thomas H.; McCulloch, Marti L.; Monaghan, Mark J.; Nihoyannopoulos, Petros; Pandian, Natesa G.; Pellikka, Patricia A.; Pepi, Mauro; Roberson, David A.; Shernan, Stanton K.; Shirali, Girish S.; Sugeng, Lissa; Cate, Folkert J. ten; Vannan, Mani A.; Zamorano, Jose Luis; Zoghbi, William A. (2012) EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13(1): 1–46. doi: 10.1093/ehjci/jer316
19. Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A.; Picard, Michael H.; Roman, Mary J.; Seward, James; Shanewise, Jack S.; Solomon, Scott D.; Spencer, Kirk T.; Sutton, Martin St John; Stewart, William J. (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18(12): 1440–1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005

20. Laser, Kai Thorsten; Horst, Jan-Pit; Barth, Peter; Kelter-Klöpping, Andrea; Haas, Nikolaus Alexander; Burchert, Wolfgang; Kececioglu, Deniz; Körperich, Hermann (2014): Knowledge-based reconstruction of right ventricular volumes using real-time three-dimensional echocardiographic as well as cardiac magnetic resonance images: comparison with a cardiac magnetic resonance standard. In: *J Am Soc Echocardiogr* 27 (10), S. 1087–1097. DOI: 10.1016/j.echo.2014.05.008.
21. Leung, Dominic Y.; Chi, Cecilia; Allman, Christine; Boyd, Anita; Ng, Arnold C.; Kadappu, Krishna K.; Leung, Melissa; Thomas, Liza (2010) Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am. J. Cardiol.* 105(11): 1635–1639. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.027
22. Liao, Lawrence; Jollis, James G.; Anstrom, Kevin J.; Whellan, David J.; Kitzman, Dalane W.; Aurigemma, Gerard P.; Mark, Daniel B.; Schulman, Kevin A.; Gottdiener, John S. (2006): Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. In: *Arch. Intern. Med.* 166 (1), S. 112–118. DOI: 10.1001/archinte.166.1.112.
23. Lim, T. K.; Dwivedi, G.; Hayat, S.; Majumdar, S.; Senior, R. (2009) Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community. *Heart* 95(14): 1172–1178. doi: 10.1136/hrt.2008.151043
24. Mancia, Giuseppe; Fagard, Robert; Narkiewicz, Krzysztof; Redon, Josep; Zanchetti, Alberto; Böhm, Michael; Christiaens, Thierry; Cifkova, Renata; Backer, Guy de; Dominiczak, Anna; Galderisi, Maurizio; Grobbee, Diederick E.; Jaarsma, Tiny; Kirchhof, Paulus; Kjeldsen, Sverre E.; Laurent, Stéphane; Manolis, Athanasios J.; Nilsson, Peter M.; Ruilope, Luis Miguel; Schmieder,

Roland E.; Sirnes, Per Anton; Sleight, Peter; Viigimaa, Margus; Waeber, Bernard; Zannad, Faiez; Burnier, Michel; Ambrosioni, Ettore; Caulfield, Mark; Coca, Antonio; Olsen, Michael Hecht; Tsioufis, Costas; van de Borne, Philippe; Zamorano, Jose Luis; Achenbach, Stephan; Baumgartner, Helmut; Bax, Jeroen J.; Bueno, Héctor; Dean, Veronica; Deaton, Christi; Erol, Cetin; Ferrari, Roberto; Hasdai, David; Hoes, Arno W.; Knuuti, Juhani; Kolh, Philippe; Lancellotti, Patrizio; Linhart, Ales; Nihoyannopoulos, Petros; Piepoli, Massimo F.; Ponikowski, Piotr; Tamargo, Juan Luis; Tendera, Michal; Torbicki, Adam; Wijns, William; Windecker, Stephan; Clement, Denis L.; Gillebert, Thierry C.; Rosei, Enrico Agabiti; Anker, Stefan D.; Bauersachs, Johann; Hitij, Jana Brguljan; Caulfield, Mark; Buyzere, Marc de; Geest, Sabina de; Derumeaux, Geneviève Anne; Erdine, Serap; Farsang, Csaba; Funck-Brentano, Christian; Gerc, Vjekoslav; Germano, Giuseppe; Gielen, Stephan; Haller, Herman; Jordan, Jens; Kahan, Thomas; Komajda, Michel; Lovic, Dragan; Mahrholdt, Heiko; Ostergren, Jan; Parati, Gianfranco; Perk, Joep; Polonia, Jorge; Popescu, Bogdan A.; Reiner, Zeljko; Rydén, Lars; Sirenko, Yuriy; Stanton, Alice; Struijker-Boudier, Harry; Vlachopoulos, Charalambos; Volpe, Massimo; Wood, David A. (2013): 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur. Heart J.* 34 (28), S. 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.

25. Miyasaka, Yoko; Tsujimoto, Satoshi; Maeba, Hirofumi; Yuasa, Fumio; Takehana, Kazuya; Dote, Kinuko; Iwasaka, Toshiji (2011) Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice

- multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 24(6): 680–686.
doi: 10.1016/j.echo.2011.03.009
26. Mor-Avi, Victor; Yodwut, Chattanong; Jenkins, Carly; Kühl, Harald; Nesser, Hans-Joachim; Marwick, Thomas H.; Franke, Andreas; Weinert, Lynn; Niel, Johannes; Steringer-Mascherbauer, Regina; Freed, Benjamin H.; Sugeng, Lissa; Lang, Roberto M. (2012) Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 5(8): 769–777. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.05.011
27. Murata, Mitsushige; Iwanaga, Shiro; Tamura, Yuichi; Kondo, Makiko; Kouyama, Keisuke; Murata, Mitsuru; Ogawa, Satoshi (2008) A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 102(8): 1097–1102. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.067
28. Nagueh, Sherif F.; Appleton, Christopher P.; Gillebert, Thierry C.; Marino, Paolo N.; Oh, Jae K.; Smiseth, Otto A.; Waggoner, Alan D.; Flachskampf, Frank A.; Pellikka, Patricia A.; Evangelisa, Arturo (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10(2): 165–193. doi: 10.1093/ejechocard/jep007
29. Nagueh, S. F.; Middleton, K. J.; Kopelen, H. A.; Zoghbi, W. A.; Quiñones, M. A. (1997) Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30(6): 1527–1533
30. Nakajima, Kazuki; Onishi, Katsuya; Dohi, Kaoru; Tanabe, Masaki; Kurita, Tairo; Yamanaka, Takashi; Ito, Masaaki; Isaka, Naoki; Nobori, Tsutomu;

- Nakano, Takeshi (2005): Effects of human atrial natriuretic peptide on cardiac function and hemodynamics in patients with high plasma BNP levels. In: *International journal of cardiology* 104 (3), S. 332–337. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.020.
31. Ommen, S. R.; Nishimura, R. A.; Appleton, C. P.; Miller, F. A.; Oh, J. K.; Redfield, M. M.; Tajik, A. J. (2000): Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. In: *Circulation* 102 (15), S. 1788–1794.
32. Paulus, Walter J.; Tschöpe, Carsten; Sanderson, John E.; Rusconi, Cesare; Flachskampf, Frank A.; Rademakers, Frank E.; Marino, Paolo; Smiseth, Otto A.; Keulenaer, Gilles de; Leite-Moreira, Adelino F.; Borbély, Attila; Edes, István; Handoko, Martin Louis; Heymans, Stephane; Pezzali, Natalia; Pieske, Burkert; Dickstein, Kenneth; Fraser, Alan G.; Brutsaert, Dirk L. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 28(20): 2539–2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037
33. Prioli, A.; Marino, P.; Lanzoni, L.; Zardini, P. (1998) Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am. J. Cardiol.* 82(6): 756–761
34. Pritchett, Allison M.; Mahoney, Douglas W.; Jacobsen, Steven J.; Rodeheffer, Richard J.; Karon, Barry L.; Redfield, Margaret M. (2005) Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45(1): 87–92. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.054

35. Rohner, Andreas; Brinkert, Miriam; Kawel, Nadine; Buechel, Ronny R.; Leibundgut, Gregor; Grize, Leticia; Kühne, Michael; Bremerich, Jens; Kaufmann, Beat A.; Zellweger, Michael J.; Buser, Peter; Osswald, Stefan; Handke, Michael (2011) Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur J Echocardiogr* 12(7): 497–505. doi: 10.1093/ejechocard/jer066
36. Russo, Cesare; Jin, Zhezhen; Homma, Shunichi; Rundek, Tatjana; Elkind, Mitchell S. V.; Sacco, Ralph L.; Di Tullio, Marco R. (2012) Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart* 98(10): 813–820. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301388
37. Shimada, Yuichi J.; Shiota, Takahiro (2011): A meta-analysis and investigation for the source of bias of left ventricular volumes and function by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging. In: *Am. J. Cardiol.* 107 (1), S. 126–138. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.058.
38. Soliman, Osama I. I.; Kirschbaum, Sharon W.; van Dalen, Bas M.; van der Zwaan, Heleen B.; Mahdavian Delavary, Babak; Vletter, Wim B.; van Geuns, Robert-Jan M.; Cate, Folkert J. ten; Geleijnse, Marcel L.al (2008) Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am. J. Cardiol.* 102(6): 778–783. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.062

39. Stewart, Simon; Jenkins, Andrew; Buchan, Scot; McGuire, Alistair; Capewell, Simon; McMurray, John J J V (2002): The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. In: *Eur. J. Heart Fail.* 4 (3), S. 361–371.
40. Teo, Swee Guan; Yang, Hilda; Chai, Ping; Yeo, Tiong Cheng (2010) Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr* 11(1): 38–43. doi: 10.1093/ejechocard/jep153
41. Tsang, Teresa S. M.; Barnes, Marion E.; Gersh, Bernard J.; Bailey, Kent R.; Seward, James B. (2002) Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am. J. Cardiol.* 90(12): 1284–1289
42. Welles, Christine C.; Ku, Ivy A.; Kwan, Damon M.; Whooley, Mary A.; Schiller, Nelson B.; Turakhia, Mintu P. (2012) Left atrial function predicts heart failure hospitalization in subjects with preserved ejection fraction and coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59(7): 673–680. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.012
43. Zile, Michael R.; Gottdiener, John S.; Hetzel, Scott J.; McMurray, John J.; Komajda, Michel; McKelvie, Robert; Baicu, Catalin F.; Massie, Barry M.; Carson, Peter E. (2011) Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 124(23): 2491–2501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011031

9. Danksagung

Allem voran gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle, der mir die Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut ermöglicht hat.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Priv-Doz. Dr. med. Johannes Scherr, der mir als mein Betreuer bei der Anfertigung dieser Dissertation, stets helfend mit Rat und Tat über den gesamten Zeitraum hinweg zur Seite stand.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Philip Jung, der uns wesentliche Teile unseres Studienkollektivs aus seinem Patientengut selektiert und bereitgestellt hat.

Mein herzlicher Dank geht auch an Herrn Dr. rer. nat. Tibor Schuster für seine unschätzbare Hilfe bei der Auswertung und statistischen Bearbeitung unserer Daten.

Ich möchte auch allen, hier namentlich nicht genannten Ärzten und Mitarbeitern der beiden beteiligten Institute danken, die mit ihrer Arbeit die Grundlagen für diese Studie geschaffen haben.

Nicht zuletzt gilt meine Dankbarkeit meinen Freunden, die mich stets unterstützt haben und mir mit wertvollen Ideen und Ratschlägen eine große Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit waren.