

**Nachweis der Dyssynchronie der linksventrikulären Kontraktion bei
Erregungsausbreitungsstörungen infolge exzentrischer Hypertrophie mittels cardiac-
cine MRT und Simulation des hämodynamischen Nutzens durch Resynchronisation**

Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Hans-Peter Pohl
geboren am 02.06.1964 in Jena**

Glossar:

Aborisationsblock	diffuse Erregungsausbreitungsstörung, s. auch Splitting
Atrium/atrial	Vorhof/den Vorhof betreffend
AV-Delay	Zeit zwischen atrialen und ventrikulärer Stimulation
biventrikulär	rechte und linke Hauptkammer betreffend
cardiac-cine MRT	Magnet-Resonanz-Tomogramm des sich bewegenden Herz
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion in Prozent
iRSB	inkompletter Rechtsschenkelblock
KOF	Körperoberfläche
OUP	oberer Umschlagpunkt in V_5
LSB	Linksschenkelblock, Störung des linksventrikulären Erregungsleitungssystems
NYHA-Stadien	Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
SPL	Splitting des QRS-Komplexes, unspezifische linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung, auch Aborisationsblock
SV-Zuwachs	Schlagvolumenzuwachs, potentielle Verbesserung bei optimalem Kontraktionsablauf
Ventrikel/ventrikulär	Herzhauptkammer/die Hauptkammer betreffend

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
2. Aufgabenstellung	11
3. Methode	12
3.1. Patienten und Probanden	12
3.2. EKG-Analyse	12
3.3. Cardiac-cine MRT	13
3.4. Statistik	16
4. Ergebnisse	17
4.1. Probanden und Patienten	17
4.1.1. Probanden	17
4.1.2. Patienten	18
4.1.2.1. Patienten mit koronarer Herzkrankheit	18
4.1.2.2. Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie	19
4.1.3. NYHA-Stadien	20
4.2. EKG-Analyse	22
4.3. Cardiac-cine MRT	24
4.3.1. Enddiastolische Volumina	24
4.3.2. Reale und optimale Ejektionsfraktion sowie Ejektionsfraktionszuwachs unter Resynchronisation	26
4.3.3. Synergieindex und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen	34
4.3.4. Schlagvolumenzuwachs und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen	41
5. Diskussion	52
5.1. Probanden und Patienten	52
5.2. Enddiastolisches Volumen	53

5.3.	Reale und optimale Ejektionsfraktion sowie Ejektionsfraktionszuwachs unter Resynchronisation	54
5.4.	Synergieindex und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen	55
5.5.	Schlagvolumenzuwachs und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen	57
5.6.	Validierung der Parameter	60
6.	Schlußfolgerung	62
7.	Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

Unter der Herzinsuffizienz versteht man eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen in deren Folge es zur Minderperfusion von Organen kommt, deren metabolischer Bedarf somit nicht ausreichend gedeckt werden kann.

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist äußerst vielschichtig und geht mit systolischen und diastolischen myokardialen Funktionsstörungen einher. Ca. 78% der Patienten mit einer langjährig unzureichend behandelten arteriellen Hypertonie entwickeln eine Herzinsuffizienz (52). Daneben finden sich bei ca. 37% der Patienten eine systolische Funktionsstörung mit einer verminderten regionalen oder globalen Kontraktilität des linken Ventrikels als Folge eines transmuralen Myokardinfarktes oder multipler Minderperfusions bei koronaren Herzkrankheit (52). Die Myokarditis oder Klappenvitien, in deren Folge es zu längerzeitigen Volumen- bzw. Druckbelastungen kommt, können auch zur Herzinsuffizienz führen. Seltener hingegen ist die dilatative Kardiomyopathie Ursache einer Herzinsuffizienz.

Klinisch unterteilt man die Herzinsuffizienz nach den Richtlinien der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien entsprechend der individuellen körperlichen Belastbarkeit.

Obwohl die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat, sind sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Herzinsuffizienz angestiegen (10). Etwa 2,5 % aller Menschen über 45 Jahren leiden an einer Herzinsuffizienz (32).

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt nur 25% für Männer bzw. 38% für Frauen (32). Entsprechend der NYHA-Stadien ist die Prognose der Patienten unterschiedlich und wird mit zunehmendem NYHA-Stadien ungünstiger. So versterben 30-50% der Patienten im NYHA- Stadium IV innerhalb des ersten Jahres (36).

Ziele der Therapie sind die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion der Mortalität. Eine Senkung der Mortalität konnte durch die medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern (21, 53), ACE-Hemmern (73, 22, 61, 7, 40) und Aldosteronantagonisten (62) nachgewiesen werden. Hingegen konnte für Digitalis lediglich eine Reduktion der Hospitalisierung belegt werden (25). Trotz bemerkenswerter medikamentöser Therapiefortschritte ist die Mortalität weiterhin hoch.

Alternativen zur nichtmedikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz im fortgeschrittenem Stadium waren bisher die Herztransplantation, die Kardio-reduktionsplastik und die kardiochirurgische Implantation von Assist-Systemen. Die Herztransplantation ist durch die limitierte Verfügbarkeit von Spenderorganen, höheres Lebensalter und häufige

Nebenerkrankungen herzinsuffizienter Patienten nur für sehr wenige Ausgewählte eine Therapieoption (55, 28). Die kardiochirurgisch zu implantierenden links- bzw. biventrikulären Cardiac-Assist-Systeme dienen im Wesentlichen der Überbrückung bis zur Herztransplantation und sind mit einem außerordentlich hohem Kosten- und Personalaufwand verbunden. Somit stellen diese Systeme nur für hochselektionierte Patienten eine temporäre Alternative für die Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz dar (47). Die Bewertung der Kardio-reduktionsplastik, der sogenannten Batista-Operation, sollte unter anderem wegen der unzureichenden Langzeiterfahrungen kritisch erfolgen (38).

Somit ist die Entwicklung weiterer Therapieformen als Alternative zwingend notwendig.

Die Herzinsuffizienz geht häufig mit Erregungsleitungsstörungen einher. Schätzungen gehen davon aus, daß ca. 5-15% aller herzinsuffizienter Patienten von einer Schrittmachertherapie profitieren (74, 41). Bei nichtischämischer Kardiomyopathie beträgt die Inzidenz eines Linksschenkelblocks und die damit verbundene Verschlechterung der Hämodynamik sogar 29-41% (24, 80). Bereits vor 1990 stellte die bradykardiebedingte Herzinsuffizienz aufgrund einer Erregungsbildungs- oder Erregungsleitungsstörung eine Indikation für die Implantation eines Ein- bzw. Zweikammerherzschrittmachers dar.

Anfang der 90er Jahre stand die Optimierung der atrio-ventrikulären Überleitung bei Patienten mit medikamentösen Therapieversagen bei terminaler Herzinsuffizienz ohne Vorliegen klassischer Schrittmacherindikationen, daß heißt Bradykardie, im Mittelpunkt experimenteller Studien. Hierbei konnte Hochleitner (33) erstmals eine Verbesserung der klinischen Symptomatik allein durch konventionelle rechtsseitige atriale und ventrikuläre Stimulation bzw. atrial getriggerte rechtsventrikuläre Stimulation zeigen. Eine pathophysiologische Erklärung für die Verbesserung der Hämodynamik ist die Abnahme der spätdiastolischen und frühsystolischen Mitralinsuffizienz bei AV-Leitungsstörung durch rechtsventrikuläre Stimulation mit einem optimalen AV-Delay (35, 12). Dies spielt insbesondere unter Belastung eine Rolle, da die Dauer der Mitralinsuffizienz relativ frequenzabhängig ist und somit insbesondere bei höheren Frequenzen eine Verkürzung der ventrikulären Füllungszeit bewirkt, die hämodynamisch ungünstig ist (51). Ein zu kurzes AV-Delay hingegen beendet vorzeitig den spätdiastolischen aktiven Einstrom der Vorhofkontraktion durch einen zu frühen ventrikulären Druckanstieg (68). Somit gibt es ein optimales AV-Delay, welches im Mittel zwischen 100- 125 ms liegt, aber individuell sehr stark schwanken kann (37, 5).

Brecker und Auricchio kamen 1992/93 zu ähnlichen Ergebnissen (3, 13). Andere Arbeitsgruppen hingegen konnten keinen günstigen Einfluß auf die Hämodynamik

nachweisen (49, 29, 72), so daß sich die alleinige rechtsventrikuläre Stimulation zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz nicht durchsetzen konnte. Ein Grund für die differenten Studienergebnisse dürften unterschiedlich ausgeprägte inter- und intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen sein, welche bei der Auswertung keine hinreichende Beachtung fanden. Ein anderer Grund ist die Tatsache, daß durch rechtsventrikuläre Stimulation ein Linksschenkelblock simuliert wird, der bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz einen hämodynamisch ungünstigen Effekt haben kann, wie Nitsch bereits 1984 nachgewiesen hatte (57).

Eine neue, nichtmedikamentöse Therapieform der medikamentös therapierefraktären Herzinsuffizienz bei Patienten, die gleichzeitig eine atrioventrikuläre bzw. intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung haben, stellt die Implantation eines biventrikulären Herzschrittmachers dar (19).

Neben atrioventrikulären Störungen der Erregungsausbreitung wird die Hämodynamik durch intraventrikuläre Leitungsverzögerung verschlechtert (80). Dopplerechokardiographisch konnte gezeigt werden, daß allein eine Verbreiterung des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG als Ausdruck einer intraventrikulären Leitungsstörung zu einer Abnahme der Kontraktilität führen kann (80). Dies wird sowohl durch die Verlängerung der isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeit als auch durch die Dauer der Mitralinsuffizienz hervorgerufen. Das führte zu dem Konzept einer Korrektur der inter- und intraventrikulären Leitungsstörung durch Stimulation, welches seit Mitte der 90er Jahre im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesse steht.

Mußten anfangs noch epikardiale Elektroden mittels eines minimal invasiven kardiochirurgischen Eingriffs plziert werden, wurden in den letzten Jahren Systeme zur endovasalen Implantation linksventrikulärer Elektroden via Sinus coronarius entwickelt (78, 6). Damit sind die technischen Voraussetzungen für eine breitere Anwendung dieser Therapieform gegeben (66).

Über 90% aller Patienten mit Herzinsuffizienz und verbreiterten QRS-Komplex zeigen eine linksschenkelblockartige Deformierung des Kammerkomplexes (81, 31). Soll die intraventrikuläre Erregungsausbreitungszeit reduziert und der Kontraktionsablauf synchronisiert werden, spielt der Ort der ventrikulären Stimulation dabei die größte Rolle. So ist hämodynamisch die Stimulation des rechtsventrikulären Septums bzw. des rechtsventrikulären Ausflußtraktes günstiger als die Stimulation der rechtsventrikulären Spitze (17, 71, 46). Der größte hämodynamische Vorteil zeigt sich bei Einbeziehung des linken Ventrikels in die Stimulation (30, 43). Inwieweit eine alleinige linksventrikuläre

Stimulation einer biventrikulären Stimulation überlegen ist, konnte noch nicht endgültig geklärt werden (75, 64, 65). Die Verbesserung hämodynamischer Parameter unter alleiniger linksventrikulärer Stimulation ist mit deren Anstieg unter biventrikulären Stimulation mindestens vergleichbar (37, 5, 9). Weiterhin entscheidend ist der Ort der linksventrikulären Stimulation. Die Stimulation der lateralen linksventrikulären Wand (2) bzw. der posterolateralen Wand (70) zeigen bisher die besten hämodynamischen Akutresultate. Außerdem scheint eine mediale Stimulationsposition günstiger zu sein, als ein apikaler bzw. als ein zu basisnaher Stimulationsort (18, 70).

Neben den publizierten Daten zu akuten hämodynamischen Veränderungen unter links- bzw. biventrikulärer Stimulation, liegen erste Ergebnisse von multizentrischen Studien zu mittelfristigen klinischen Veränderungen unter biventrikulärer Stimulation an allerdings noch kleinen Patientengruppen vor (30, 5, 44, 23, 79). Hierbei zeigt sich überwiegend eine positive Beeinflussung der Herzinsuffizienz unter biventrikulärer Stimulation, welche sich in Verbesserung der NYHA-Klassen, signifikante Zunahme im 6-Minuten-Gehtest, der O₂-Aufnahme in der Spiroergometrie (30, 5, 79) und der Lebensqualität (45,19) ausdrückt. Bei einem Teil der Patienten kam es zur Reduktion der linksventrikulären Volumina (14). Außerdem konnte eine Abnahme der Zahl der Krankenhauseinweisungen bzw. der Krankenhausverweildauer dokumentiert werden (5, 11). Daten längerfristiger Untersuchungen an größeren Patientengruppen insbesondere zur Reduktion der Mortalität fehlen zur Zeit noch. Mehrere multizentrische Studien hierzu haben bereits begonnen bzw. sind in Vorbereitung.

Die pathophysiologischen Hintergründe dieser neuen nichtmedikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz sind bisher letztlich nicht geklärt. Aus diesem Grund konnte die Patientengruppe, die am meisten von der biventrikulären Stimulation profitiert, nicht exakt charakterisiert werden. Man geht davon aus, daß Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadien III und IV, einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion von kleiner 35% und einer QRS-Dauer von mehr als 150 ms im Oberflächen-EKG, den größten Vorteil von dieser Therapieform haben.

Zwei Pathomechanismen dienen zur Zeit als Erklärung: Der erste Mechanismus ist die Optimierung des AV-Delays, das heißt die Korrektur einer eventuell vorhandenen atrioventrikulären Leitungsstörung und somit der Verringerung der Mitralinsuffizienz. Dies wäre auch durch rechtsventrikuläre Stimulation mit all den Limitationen, wie oben dargestellt, möglich.

Daß dies nicht der entscheidende Mechanismus sein kann, zeigen erste Ergebnisse aus der MUSTIC-Studie (79). In dieser Studie wurden in einer der beiden Gruppen auch Patienten mit

Vorhofflimmern und supprimierter intrinsischer Überleitung, Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV, verbreitertem QRS-Komplex >200 ms und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von kleiner 35 % eingeschlossen, bei denen aufgrund des Vorhofflimmerns eine Optimierung des AV-Delays per se nicht möglich war. Auch diese Patienten profitierten von einer biventrikulären Stimulation hinsichtlich der Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit. Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer Arbeit von Etienne et al. (26). Somit muß es einen weiteren Pathomechanismus geben. Es ist anzunehmen, daß einer verlängerten QRS-Dauer, insbesondere bei linksschenkelblockartiger Deformierung des QRS-Komplexes, eine verzögerte Erregungsausbreitung bzw. eine Dispersion der Erregungsfront vom Septum über die anteriore bzw. posteriore Wand bis zu den lateralen Myokardanteilen zugrunde liegt. Daraus folgt eine erheblich verzögerte Kontraktion der lateralen Wandabschnitte gegenüber der septalen Kontraktion, also ein asynchroner Kontraktionsablauf, so daß ein gewisser Anteil des Volumens nur innerhalb des Ventrikels verschoben wird, ohne am Herzzeitvolumen teilzunehmen. Durch eine links- bzw. biventrikuläre Stimulation könnte die asynchrone, verspätete Kontraktion der linkslateralen Wandabschnitte aufgehoben werden. Die dann mit dem Septum synchrone Kontraktion dieser Myokardanteile wird als Resynchronisation bezeichnet und dürfte der entscheidende Pathomechanismus zur Erklärung der zum Teil gravierenden klinischen Verbesserung dieser ausgewählten Patienten sein. Inwieweit das Ausmaß der intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung, die QRS-Breite im Oberflächen-EKG, bezüglich des potentiellen Nutzens der Resynchronisation eine Rolle spielt, ist zur Zeit nicht sicher geklärt. Es ist anzunehmen, daß je ausgeprägter die intraventrikuläre Erregungsausbreitungstörung ist, also je größer die QRS-Dauer im Oberflächen-EKG, desto asynchroner ist der linksventrikuläre Kontraktionsablauf und desto größer ist die potentielle Verbesserung der hämodynamischen Parameter durch eine Resynchronisation mittels biventrikulärer Stimulation.

Diese Theorie wird auch durch erste Erkenntnisse gestützt, wonach Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und IV, einer Ejektionsfraktion unter 35 % und verlängerter QRS-Dauer aber mit rechtsschenkelblockartiger Deformierung des QRS-Komplexes keinen hämodynamischen Vorteil von einer biventrikulären Stimulation haben (5), da in diesen Fällen nicht von einer verzögerten, asynchronen Kontraktion der linkslateralen Myokardanteile ausgegangen werden kann. Bei diesen mit 10 % vergleichsweise seltenen Patienten mit Herzinsuffizienz und Rechtsschenkelblock (81)

besteht eine eher diffuse Störung der Erregungsleitung. Sie profitieren wahrscheinlich eher von einer rechtsventrikulären Stimulation (5).

Insgesamt wäre der größte Vorteil für Herzinsuffizienzpatienten mit verbreiterem QRS-Komplex und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bei einer ipsilateralen Stimulation zur intraventrikulären Erregungsausbreitungstörung zu erwarten.

Des Weiteren dürften sich die hämodynamischen Parameter unter der Resynchronisation um so mehr verbessern, je ausgeprägter die intraventrikuläre Erregungsausbreitungstörung bzw. die QRS-Komplex-Dauer ist.

Um die Frage des potentiellen Nutzens einer Resynchronisation, also der möglichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter in Abhängigkeit vom Ausmaß der intraventrikulären Erregungsausbreitungstörung zu klären, muß die linksventrikuläre Funktion beschrieben werden. Hierzu stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung.

Die am wenigsten belastende und am weitesten verbreitete ist die zweidimensionale Echokardiographie. Hierbei können im parasternalem Zwei-Kammer-Blick sowie im apikalem Vier-Kammer-Blick zweidimensional Wandbewegungen visualisiert und beurteilt werden. Limitiert wird diese Methode jedoch durch die häufig schlechte Bildqualität bei adipösen Patienten und bei pulmonalen Miterkrankungen sowie durch unterschiedliche Anschallwinkel aufgrund individueller anatomischer Gegebenheiten. Eine Kinetikbeurteilung ist oftmals dem subjektivem Urteil des Untersuchers aufgrund seines visuellen Eindrucks überlassen. Standardisierte Parameter für Kinetikanalysen mehrerer Schichten erscheinen bei dieser Methode schwierig. Mit der Dopplerechokardiographie können hämodynamische Parameter erfaßt werden, die lediglich indirekt auf die Kinetik schließen lassen (15).

Zur Bestimmung der Ejektionsfraktion ist nach wie vor die zweidimensionale Laevokardiographie der Goldstandard. Hierbei wird nach arterieller Katheterisierung ein Kontrastmittelbolus in das Cavum des linken Ventrikels injiziert und mittels Kineangiographie dokumentiert. Verschiedene zum Teil automatische Nachbearbeitungen der Bildsequenzen haben sich etabliert. Zur Analyse der Kinetik, insbesondere zeitabhängiger regionaler Kinetikstörungen, eignet sich diese Methode allerdings kaum, allein weil üblicherweise nur zwei rechtwinklig zueinander stehende Ebenen auswertbar sind und eine Schichtung bzw. Querschnittsanalysen nicht möglich sind.

Mit nuklearmedizinischen Methoden, wie der Radio-Nuklid-Ventrikulographie oder der Myokard gated Single-Photonen-Emissions-Tomographie können Aussagen zur globalen linksventrikulären Funktion z.B. der Ejektionsfraktion getroffen werden. Hingegen ist eine

schichtweise Analyse der Wandbewegungen zur Zeit aufgrund einer unzureichenden räumlichen Auflösung noch nicht möglich (48).

Eine neue Methode erstellt die multi-slice cardiac-cine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) dar. Hierbei werden in mehreren Schichten das gesamte Herz überdeckende Querschnittsbilder erstellt. In jeder Schicht wird eine Bildsequenz während des Herzzyklus erzeugt.

2. Aufgabenstellung

1. Kann mit Hilfe der cardiac-cine Magnet-Resonanz-Tomographie die linksventrikuläre Kinetik beschrieben und analysiert werden ?
2. Läßt sich ein Index zur Beschreibung des Ausmaßes der Asynchronität des linksventrikulären Kontraktionsablauf ermitteln ?
3. Besteht eine direkte Proportionalität zwischen Ausmaß der Asynchronität des linksventrikulären Kontraktionsablaufes und Dauer des QRS-Komplexes als Ausdruck der intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung ?
4. Können Vorhersagen zur potentiellen Verbesserung der Hämodynamik durch eine Resynchronisation des asynchronen linksventrikulären Kontraktionsablaufes durch Optimierung auf Basis der cardiac-cine MRT getroffen werden ?
5. Gibt es weitere Parameter, wie z. B. QRS-Dauer und enddiastolisches Volumen, die prognostische Aussagen zur potentiellen Verbesserung der Hämodynamik durch eine Resynchronisation zulassen ?

3. Methode

3.1. Patienten und Probanden

42 Personen, 10 weibliche und 32 männliche, im mittlerem Alter von 17-81 Jahren, mittleres Alter 53,4 Jahre wurden untersucht. Hiervon waren 11 herzgesunde Probanden und 31 Patienten.

3.2. EKG-Analyse

Von allen Personen wurde eine Oberflächen-EKG mit Extremitätenableitung nach Einthofen und Goldberger sowie Brustwandableitungen nach Wilson mit 50 mm/s aufgezeichnet. Die maximale QRS-Dauer wurde aus den Extremitätenableitungen als Zeit zwischen frühester elektrischer Aktivierung mit Beginn des QRS-Komplexes bis Ende der S-Zacke bzw. des ST-Überganges ermittelt. Eine QRS-Dauer von über 120 ms galt als verlängert. Des weiteren wurde der obere Umschlagpunkt als QR-Dauer von Beginn Q bis zum spätestem positiven Umkehrpunkt der R- bzw. r'- Auslenkung in V₅ der Brustwandableitung bestimmt. Über 50ms wurde als verlängert definiert. Die intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung wurde nach Morphologiekriterien in Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock und unspezifische linksventrikuläre Ausbreitungstörung wie bei Aborisationsblock mit mehrmaliger Vektoränderung während der Erregungsausbreitung (Splitting) in V₃ – V₅ klassifiziert. Die Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden in zwei Untergruppen, - Patienten mit und ohne Zeichen eines transmuralen Myokardinfarktes - unterteilt. Der mittlere QRS-Hauptvektor wurde aus den Exträmitätenableitung nach Einthofen anhand des Cabrerakreises graphisch ermittelt.

3.3. Cardiac-cine MRT

Von allen Patienten und Probanden wurde ein multi slice – multi phase Magnet-Resonanz-Tomogramm des Herzen angefertigt. Alle wurden mit dem Siemens Magnetom Vision plus 1,5 T untersucht. Als Untersuchungsebene wurde der 2-Kammer-Blick der kurzen Achse

gewählt. Anhand von zwei Planungssurveys wurde die Herzachse individuell ermittelt. Die Untersuchungsebene wurde rechtwinklig zur Herzachse anguliert (Abb. 1).

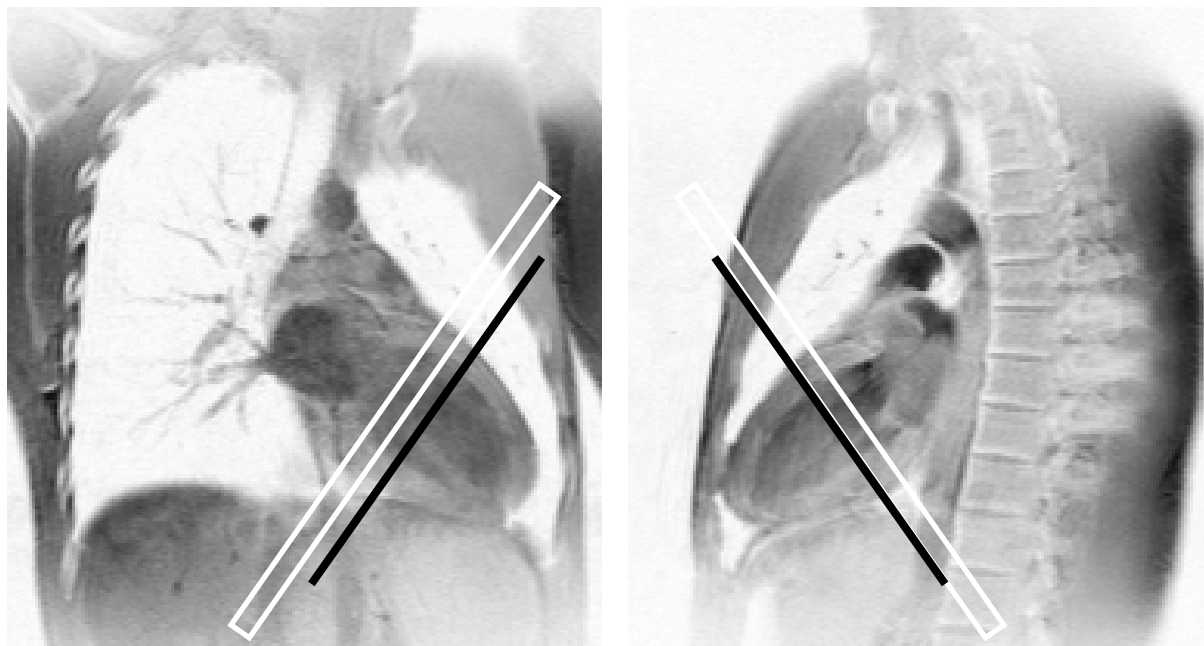


Abb. 1: Angulierung der Schnittebene

Entsprechend der Herzgröße wurden von der Herzbasis bis zur Herzspitze 10-14 unmittelbar aneinander grenzende Schichten mit einer Schichtdicke von 8 mm erstellt. In jeder Schicht wurden EKG-getriggert 19 Phasen pro Herzzyklus gewonnen. Um Atemartefakte zu unterdrücken, wurde die Untersuchung in endexpiratorischer Atemanhaltetechnik durchgeführt. Die Aquisitionszeit betrug pro Schicht 14-18 Sekunden. Angewandt wurde eine Gradienten-echo-Sequenz. Das field of view betrug 400 mm mit einer Matrix von 256 x 256 und einer kleinsten Auflösung von 1,56 mm (Softwareparameter Flash 2-D-sine).

Nach Konvertierung der MRT-Daten in ein Dicom-3-Datenformat wurden die gewonnenen Bilder mit dem Software-Programm OSIRIS, Digital Imaging Unit, Universitätsklinik Genf, Schweiz, graphisch nachbearbeitet und analysiert. Dazu wurde in jeder Schicht aus den 19 Phasen des Herzzyklus die Diastole und die Endsystole bestimmt. Die Diastole war definiert als die größtmögliche Fläche des linksventrikulären Lumens innerhalb einer Schicht. Die Endsystole war definiert als die kleinste Fläche des linksventrikulären Lumens innerhalb dieser Schicht. Bei Patienten mit gestörter Kinetik konnten die Kriterien der Endsystole nicht

angewandt werden, da die septalen Myokardanteile häufig früher kontrahierten als die lateralen Wandabschnitte (Abb. 2).

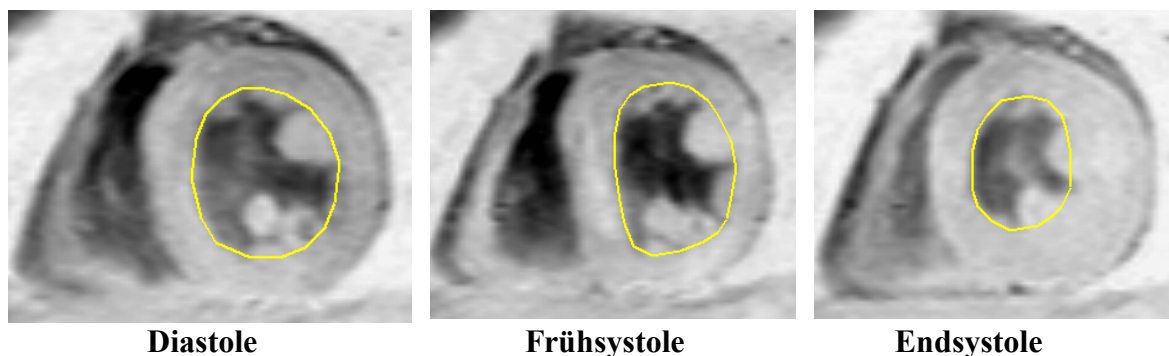


Abb. 2: Querschnittsbilder des Kontraktionsablaufes

Diese zeigten z. T. eine verzögerte, aber deutlichere Kontraktion. Deshalb war in diesen Fällen die Endsystole als die Phase mit der größtmöglichen Kontraktion der lateralen Wand definiert. In den ausgewählten Bildern wurde mit Hilfe eines Cursors das Endokard durch eine Linie manuell abgegrenzt.

Die endokardiale Konturlinie der Endsystole wurde dann nacheinander in alle Bilder des Herzzyklus innerhalb der gleichen Schicht kopiert. Falls sich hierbei Myokardanteile zeigten, die eine ausgeprägtere Kontraktion aufwiesen als in der realen Endsystole, wurde die endsystolische Kontur in diesen Wandabschnitten korrigiert und jeweils weiter optimiert.

Somit repräsentierte die optimierte endsystolische Kontur die maximale Kontraktion aller Wandabschnitte unabhängig von dem Zeitpunkt während der Systole. Aus diesen Daten wurden die Parameter zur Beschreibung der linksventrikulären Wandbewegung und deren Synchronisation innerhalb einer Schicht gewonnen: Die enddiastolische Fläche, die reale endsystolische Fläche und die optimale endsystolische Fläche.

Dies wurde für alle Schichten (scans) wiederholt.

Da die Schichtdicke von 8 mm und die Anzahl der Schichten bekannt war, konnte das enddiastolische, das reale endsystolische und das optimierte endsystolische linksventrikuläre Volumen berechnet werden. Aus diesen Volumina wurden die reale Ejektionsfraktion und die optimale Ejektionsfraktion bei synchroner Kontraktion des gesamten Myokards ermittelt.

$$\text{Ejektionsfraktion}_{\text{real}} = \frac{\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}_{\text{real}}}{\text{enddiastolisches Volumen}} \times 100 \quad [\%]$$

$$\text{Ejektionsfraktion}_{\text{optimal}} = \frac{\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}_{\text{optimal}}}{\text{enddiastolisches Volumen}} \times 100[\%]$$

Zur Visualisierung der Unterschiede zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion wurden alle Schichten in einem Diagramm dargestellt (Abb. 3).

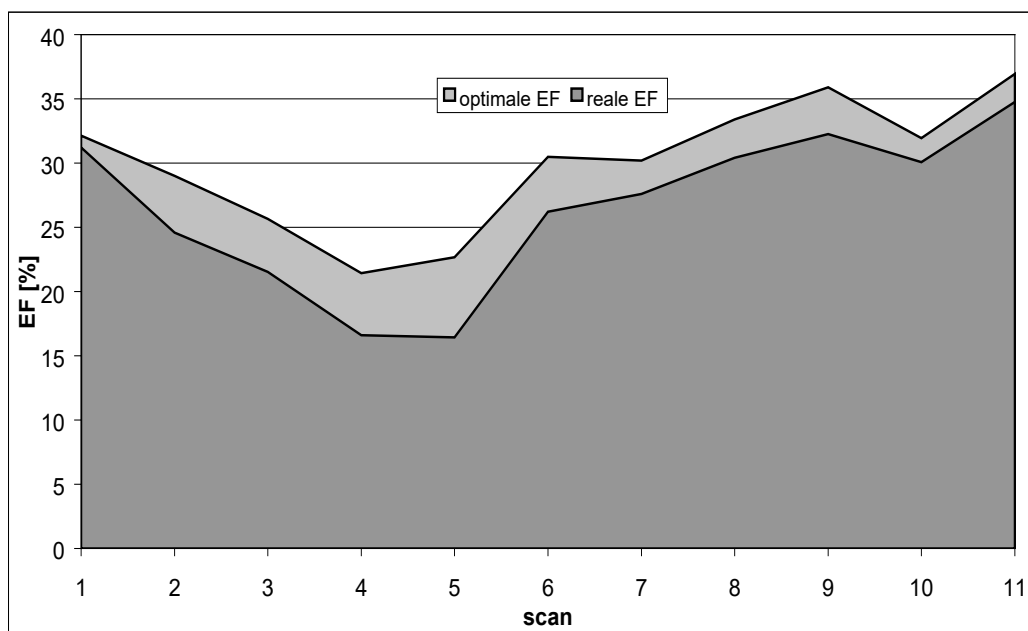


Abb. 3: Reale und optimale Ejektionsfraktion aller Schichten (scans), 1.scan basal, 11. scan apikal

Des weiteren wurde ein neuer Parameter bestimmt, der den potentiellen Zuwachs der Ejektionsfraktion durch Resynchronisation beschreibt. Dieser Parameter wurde Synergie-Index genannt und stellt den Quotient aus realer linksventrikulärer Ejektionsfraktion und optimaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion dar.

$$\text{Synergieindex} = \frac{\text{Ejektionsfraktion}_{\text{real}}}{\text{Ejektionsfraktion}_{\text{optimal}}} \times 100 \quad [\%]$$

Neben dem Synergie-Index konnten aufgrund der enddiastolischen, realen endsystolischen und optimierten endsystolischen Volumina das reale und optimale Schlagvolumen ermittelt werden.

$$\text{Schlagvolumen} = \text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen} \quad [\text{ml}]$$

Daraus wurde der hämodynamisch relevante Parameter des Schlagvolumenzuwachses abgeleitet.

$$\text{Schlagvolumenzuwachs} = \text{optimales Schlagvolumen} - \text{reales Schlagvolumen} \quad [\text{ml}]$$

Diese hämodynamischen Parameter und der Synergie-Index wurden mit elektrokardiographischen Parametern, der Dauer des QRS-Komplexes, dem oberen Umschlagpunkt in V_5 , der QRS-Morphologie und dem Achsenwinkel des QRS-Hauptvektors sowie dem enddiastolischen Volumen verglichen. Dabei wurden verschiedene Untergruppen aufgrund der Grundkrankheit, Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung und der Herzinsuffizienz gebildet.

Des Weiteren wurden Vorhersagen zur Verbesserung der Hämodynamik unter einer Resynchronisationstherapie auf Basis der optimierten Kontraktionsabläufe aus den Daten der cardiac-cine MRT getroffen. Diese Aussagen zur Prognose beziehen sich auf das theoretische Modell der Optimierung und sind zur Zeit noch nicht mit der multifaktoriellen Beeinflussung der Herzinsuffizienz unter anderem durch biventrikuläre Stimulation gleichzusetzen.

3.4. Statistik

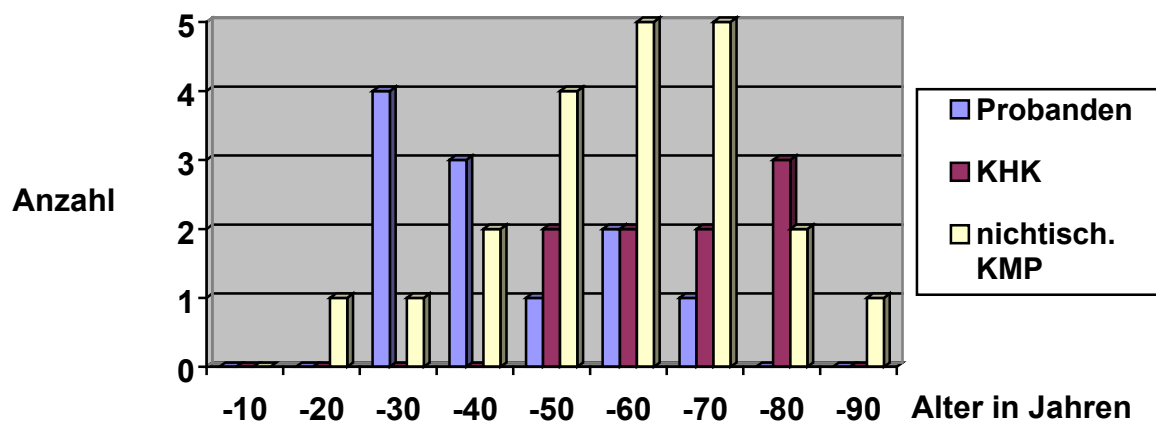
Von den ermittelten Parametern wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichung bestimmt. Mittels t-Test für gepaarte Daten wurden diese auf Signifikanz geprüft. Signifikanz lag vor wenn $p < 0,05$ war. Außerdem wurde die Abhängigkeit unterschiedlicher Parameter mittels linearen Korrelationskoeffizienten bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1. Probanden und Patienten

Alle 42 magnet-resonanz-tomographischen Untersuchungen und Elektrokardiogramme waren auswertbar. Bei keinem der Patienten und Probanden kam es zu Komplikationen oder Beeinträchtigungen aufgrund der Untersuchungen. Die Abbildung vier zeigt die Altersverteilung der Patienten und Probanden.

Abb. 4: Altersverteilung Probanden und Patienten



4.1.1. Probanden

Alle 11 Probanden (neun männlich, zwei weiblich) gaben eine uneingeschränkte Belastbarkeit an. Aus der Anamnese und den vorliegenden Untersuchungsbefunden ergab sich kein Anhalt für eine kardiale Erkrankung. Das Alter der Probanden lag zwischen 23 und 66 Jahre, im Mittel 38 Jahre. Lediglich bei einem Probanden fand sich eine verzögerte Erregungsausbreitung mit einer QRS-Dauer von 160 ms, einem pathologisch verlängertem oberen Umschlagspunkt in V_5 von 100 ms und einer QRS-Morphologie die einem kompletten Linksschenkelblock entsprach. Auch bei diesem Patienten ließ sich einschließlich Thalliumscintigraphie kein Hinweis auf eine kardiale Grundkrankheit finden. Alle anderen Probanden zeigten ein unauffälliges Elektrokardiogramm. Die elektrokardiographischen Parameter sind Tabelle eins zu entnehmen.

Proband	QRS-Dauer [ms]	OUP V 5 [ms]	Vektorachse [°]	EKG-Morphologie
1	100	30	70	normal
2	80	30	-8	normal
3	80	40	18	normal
4	100	30	85	normal
5	100	40	70	normal
6	100	40	55	normal
7	100	30	75	normal
8	160	100	-25	LSB
9	90	40	75	normal
10	100	50	79	normal
11	90	40	62	normal
Mittelwert	100	42,7	50,5	
Standartabw.	21,4	20	37,8	

Tabelle 1: Elektrokardiographische Parameter der Probanden

4.1.2. Patienten

Von den 31 Patienten hatten neun eine koronare Herzkrankheit (neun männlich) und 22 eine nichtischämische Kardiomyopathie (15 männlich, 7 weiblich).

4.1.2.1. Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Die Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit waren im Alter von 42 bis 74 Jahren, im Mittel 61 Jahre. Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit klagten über Belastungseinschränkungen. Das Ausmaß der Herzinsuffizienz war unabhängig von der Anzahl der betroffenen Koronargefäße. Die QRS-Dauer war bei drei Patienten und der obere Umschlagpunkt in V₅ bei fünf Patienten verlängert. Drei Patienten hatten keine EKG-morphologischen Veränderungen die für eine Störung der linksventrikulären Erregungsausbreitung sprachen. Unabhängig von den morphologischen Kriterien der Erregungsleitungsstörung zeigten sich mit Ausnahme eines Patienten bei allen die elektrokardiographischen Zeichen eines transmuralen Myokardvorderwandinfarktes. Die elektrokardiographischen Parameter, die Anzahl der betroffenen Koronargefäße und NYHA-Stadien bei Patienten mit KHK sind aus Tabelle zwei ersichtlich.

Patienten mit KHK	Anzahl betroffener Koronarien	QRS-Dauer [ms]	OUP V 5 [ms]	Vektorachse [°]	EKG-Morphologie	NYHA-Stadium
	2	90	40	-41	normal	II
	3	100	30	-13	normal	II
	3	170	120	-60	SPL	IV
	1	120	40	-76	i RSB	III
	3	180	140	-15	SPL	IV
	2	80	40	35	normal	II
	2	120	70	42	normal	II
	2	100	60	56	SPL	II
	1	140	60	-75	SPL	III
Mittelwert	2,1	122,2	66,6	-16,3		2,7
Standartabw.	0,8	34,9	38,4	50,9		0,9

Tabelle 2: Elektrokardiographische Parameter, Anzahl betroffener Koronargefäße und NYHA-Stadien bei Patienten mit KHK

4.1.2.2. Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie

In der Gruppe der nichtischämischen Kardiomyopathien wurden Patienten mit einer hypertonen Herzkrankheit, mit einer bioptisch gesicherten Myokarditis und mit dilatativer Kardiomyopathie zusammengefaßt. Bei diesen Patienten wurde durch eine Koronarangiographie eine koronare Herzkrankheit als Ursache der myokardialen Funktionseinschränkung ausgeschlossen.

Das Alter dieser Patienten lag zwischen 17 und 81 Jahren, im Mittel 54 Jahre. Bei 11 Patienten war die QRS-Dauer und bei 10 der obere Umschlagpunkt in V₅ verlängert. Acht Patienten zeigten einen morphologisch unauffälligen QRS-Komplex.

Hinsichtlich Alter, Belastbarkeit, QRS-Dauer, obere Umschlagpunkt in V₅ und Richtung des QRS-Hauptvektors waren die Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit nichtischämischen Kardiomyopathien vergleichbar. Im Gegensatz zu Patienten mit koronarer Herzkrankheit fanden sich bei sieben Patienten mit nichtischämischen Kardiomyopathien Zeichen einer spezifischen linksventrikulären Erregungsausbreitungsstörung. Die elektrokardiographischen Parameter und NYHA-Stadien der Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie sind in Tabelle drei aufgeführt.

Patienten mit nichtischämischer KMP	QRS-Dauer [ms]	OUP V 5 [ms]	Vektorachse [°]	EKG-Morphologie	NYHA-Stadium
	130	90	-60	LSB	III
	100	30	-6	normal	II
	150	60	-1	LSB	III
	100	50	8	normal	III
	180	120	-55	SPL	III
	100	30	-130	i RSB	I
	180	90	-25	LSB	III
	140	90	30	LSB	II
	90	30	-35	normal	II
	100	40	-47	normal	II
	100	40	-2	normal	II
	180	80	3	SPL	II
	120	40	22	normal	I
	80	30	-30	normal	II
	100	30	90	normal	II
	170	80	-52	LSB	III
	170	110	-12	LSB	II
	150	60	63	SPL	III
	200	30	-64	SPL	IV
	100	30	3	normal	II
	140	70	-50	LSB	IV
	110	50	-13	normal	II
Mittelwert	131,4	58,2	-16,5		2,4
Standartabweichung	36,2	28,7	46,6		0,8

Tabelle 3: Elektrokardiographische Parameter und NYHA-Stadien bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie

4.1.3. NYHA-Stadien

Insgesamt hatten 13 Personen keine Herzinsuffizienz. Diese asymptotische Gruppe unterschied sich nicht wesentlich von der oben beschriebenen Probandengruppe. Lediglich bei einem Proband war die QRS-Dauer und der obere Umschlagpunkt in V₅ verlängert.

Eine Belastbarkeit im NYHA-Stadium II gaben 16 Patienten an. Drei dieser Patienten hatten einen verlängerten QRS-Komplex. Bei fünf Patienten war der obere Umschlagpunkt in V₅ verspätet.

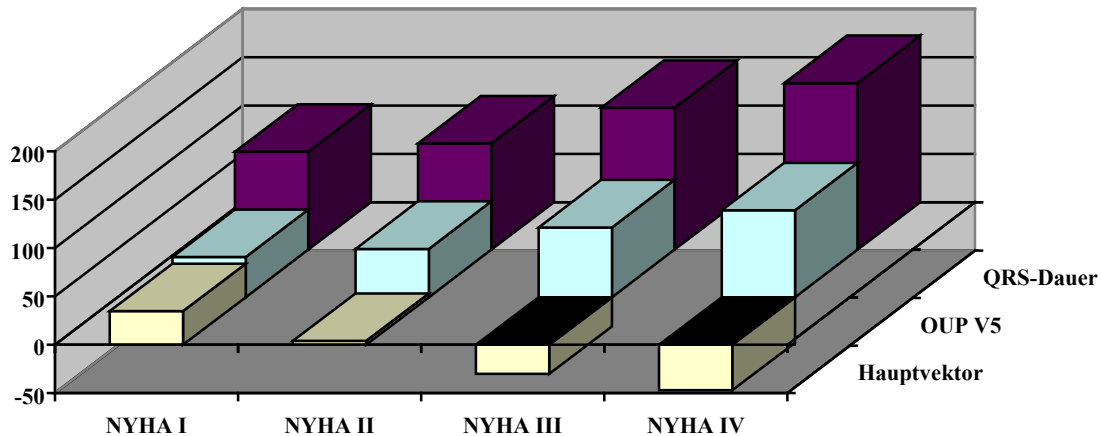
Über Einschränkung der Belastbarkeit, die einem NYHA-Stadium III entsprach, klagten neun Patienten. Sieben dieser Patienten zeigten einen verbreiterten QRS-Komplex sowie einen verzögerten oberen Umschlagpunkt in V₅.

Bei vier Patienten fanden sich Symptome, die einem NYHA-Stadium IV zuzuordnen sind. Alle Patienten im NYHA-Stadium IV hatten eine verlängerte QRS-Dauer. Der obere Umschlagpunkt in V₅ war bei drei dieser Patienten verzögert. Alter, Diagnosen und EKG-Parameter sowie NYHA-Stadien sind in Tabelle vier ersichtlich.

NYHA-Stadium	I	II	III	IV
mittleres Alter [Jahre]	35,8	54,6	61,2	62,5
minimales Alter	17	27	44	58
maximales Alter	68	81	75	71
Patienten / Probanden	13	16	9	4
Probanden (m/w)	11 (8/3)	0	0	0
KHK-Patienten (m/w)	0	5 (5/0)	2 (2/0)	2 (2/0)
nichtischäm. KMP (m/w)	2 (2/0)	11 (8/3)	7 (4/3)	2 (1/1)
mittlere QRS-Dauer [ms]	101,5	110	146,6	172,5
Standartabweichung	20,3	29,2	27,4	25,0
minimale QRS-Dauer	80	80	100	140
maximale QRS-Dauer	160	180	180	200
mittlerer OUP V₅ [ms]	41,5	50,0	72,2	90,0
Standartabweichung	18,6	25,0	24,9	49,7
minimaler OUP V ₅	30	30	40	30
maximaler OUP V ₅	100	110	120	140
mittlerer QRS-Hauptvektor [°]	34,5	3,75	-30,3	-47,2
Standartabweichung	60,8	37,8	46,2	22,3
minimaler QRS-Hauptvektor	-130	-47	-76	-64
maximaler QRS-Hauptvektor	85	90	63	-15
EKG-Morphologie: normal / iRSB	11 / 1	12 / 0	1 / 1	0 / 0
LSB	1	2	4	1
SPL	0	2	3	3

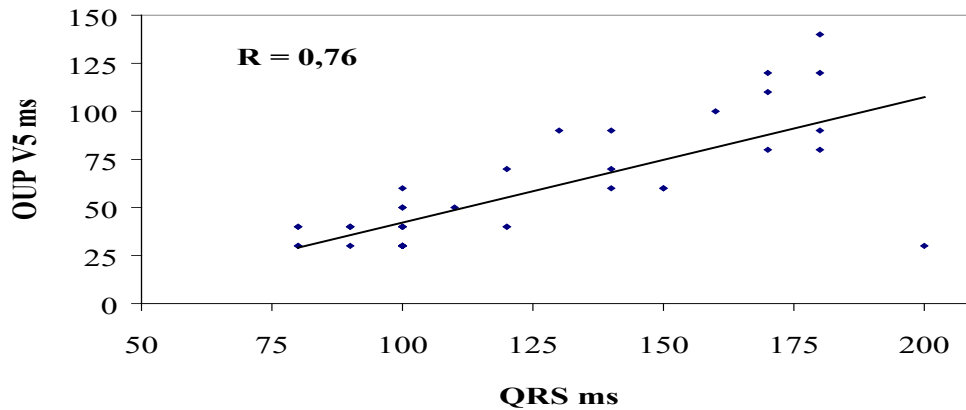
Tabelle 4: Alter, Diagnosen und EKG-Parameter der NYHA-Stadien

Bei den Untersuchten zeigte sich, daß die Störung der linksventrikulären Erregungsausbreitung mit höherem NYHA-Stadium zunimmt. Dies drückte sich in einer ansteigenden Dauer des QRS-Komplexes und des oberen Umschlagpunktes in V₅ sowie in einer Rotation des QRS-Vektors entgegen des Uhrzeigersinnes aus, was aus Abbildung fünf hervorgeht.

Abb. 5: QRS-Dauer, OUP V₅ und QRS-Hauptvektor der NYHA-Stadien

4.2. EKG-Analyse

Die QRS-Breite betrug 80 - 200 ms im Mittel 121,2 ms. 10 Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und vier Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit hatten eine pathologisch verlängerte QRS-Dauer von > 120 ms. Der obere Umschlagpunkt in V₅ lag zwischen 30 und 140 ms im Mittel 56,0 ms. Bei 16 Patienten fand sich ein oberer Umschlagpunkt in der Brustwandableitung V₅ von > 50 ms als Zeichen einer pathologisch verzögerten linksventrikulären Aktivierung. Acht dieser Patienten zeigten im EKG die typischen Morphologiekriterien eines kompletten Linksschenkelblockes als Ausdruck einer spezifischen Störung im Purkinje-Erregungsleitungssystems des Herzens. Die übrigen wiesen unspezifische linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen auf. Bei zwei dieser Patienten mit verzögertem oberem Umschlagpunkt fand sich keine verlängerte QRS-Dauer im Oberflächen-EKG. Beide hatten eine koronare Herzkrankheit und elektrokardiographisch das Bild eines transmuralen Myokardvorderwandinfarktes mit R-Verlust in V₁ bis V₄ und eine breite Q-Zacke in V₅ welche zur Verzögerung des oberen Umschlagpunktes führte. Bei zwei Personen mit linksventrikulärer Erregungsausbreitungsstörung ließ sich keine kardiale Grunderkrankung finden.

Abb. 6: Oberer Umschlagpunkt in V₅ in Abhängigkeit der QRS-Dauer

Aus Abbildung sechs geht hervor, daß eine Verzögerung des oberen Umschlagpunktes in V₅ bis auf wenige Ausnahmen mit einer Zunahme der QRS-Dauer einhergeht. Diese Ausnahmen sind, wie oben dargestellt, durch Veränderungen im Erregungsablauf aufgrund eines transmuralen Myokardvorderwandinfarktes bedingt. Bei einer Patientin mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einem enddiastolischem Volumen von 435 ml war im EKG keine Verzögerung des oberen Umschlagpunktes in V₅ nachweisbar, obwohl die QRS-Dauer 200 ms betrug. Am ehesten ist in diesem Fall davon auszugehen, daß mit der Ableitung V₅ noch nicht das Gros des linksventrikulären Aktivierung des Myokards erfaßt wurde.

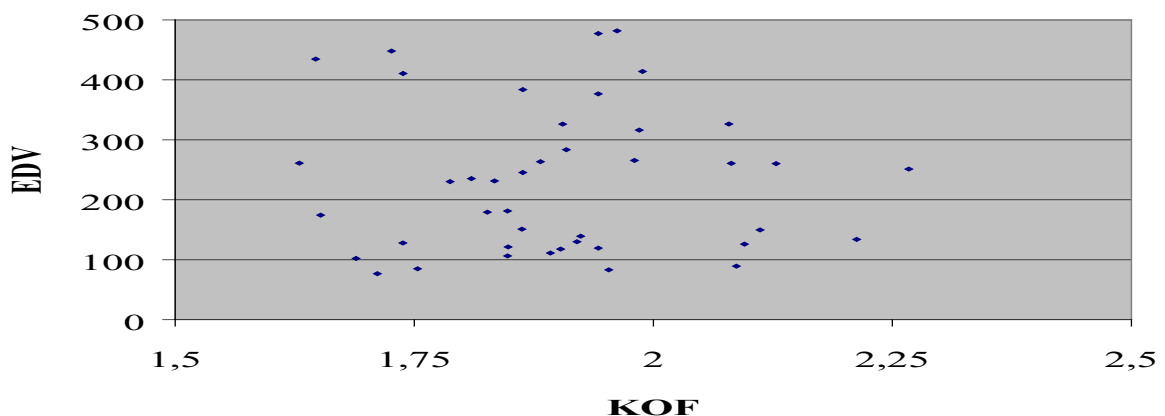
4.3. Cardiac-cine MRT

Für die Darstellung des linksventrikulären Myokards und dessen Kinetik von der Herzbasis bis zur Herzspitze wurden zwischen 7 und 12 Schichten, im Mittel 9,7 angefertigt. Aus diesen Daten wurden, wie im methodischem Teil beschrieben das enddiastolische, das reale und das optimale enddiastolische Volumen ermittelt.

4.3.1. Enddiastolische Volumina

Die enddiastolischen Volumina lagen zwischen 76,7 und 482,8 ml.

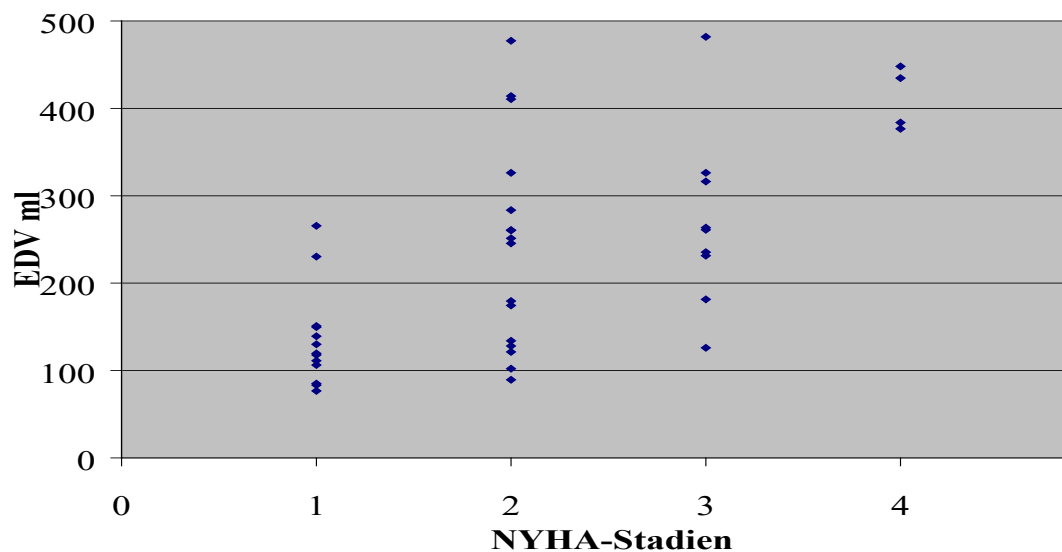
Abb. 7: Enddiastolisches Volumen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche



Aus Abbildung sieben geht hervor, daß bei den untersuchten Patienten und Probanden die Körperoberfläche keinen Einfluß auf die enddiastolischen Volumina hatte. Im weiterem Verlauf wurden aus diesem Grund nur die tatsächlichen enddiastolischen Volumina und nicht die körperoberflächennormierten betrachtet. In der Gruppe der Probanden lag das enddiastolische Volumen zwischen 77 und 150 ml, im Mittel 115 ml bzw. zwischen 40 und 79 ml/m² Körperoberfläche, im Mittel 54,6 ml/ m² Körperoberfläche.

In den einzelnen NYHA-Stadien unterschieden sich die enddiastolischen Volumina deutlich.

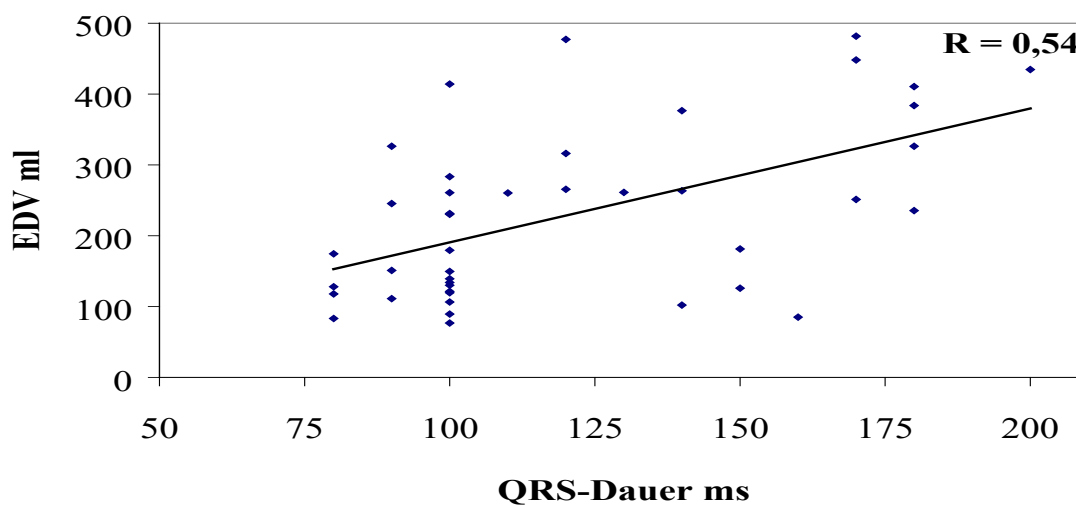
Abb. 8: Enddiastolische Volumina der NYHA-Stadien



Bemerkenswert ist hierbei, daß sich auch im NYHA-Stadium II, also bei nur gering eingeschränkter Belastbarkeit, große enddiastolische Volumina fanden, wie aus der Abbildung acht zu entnehmen ist.

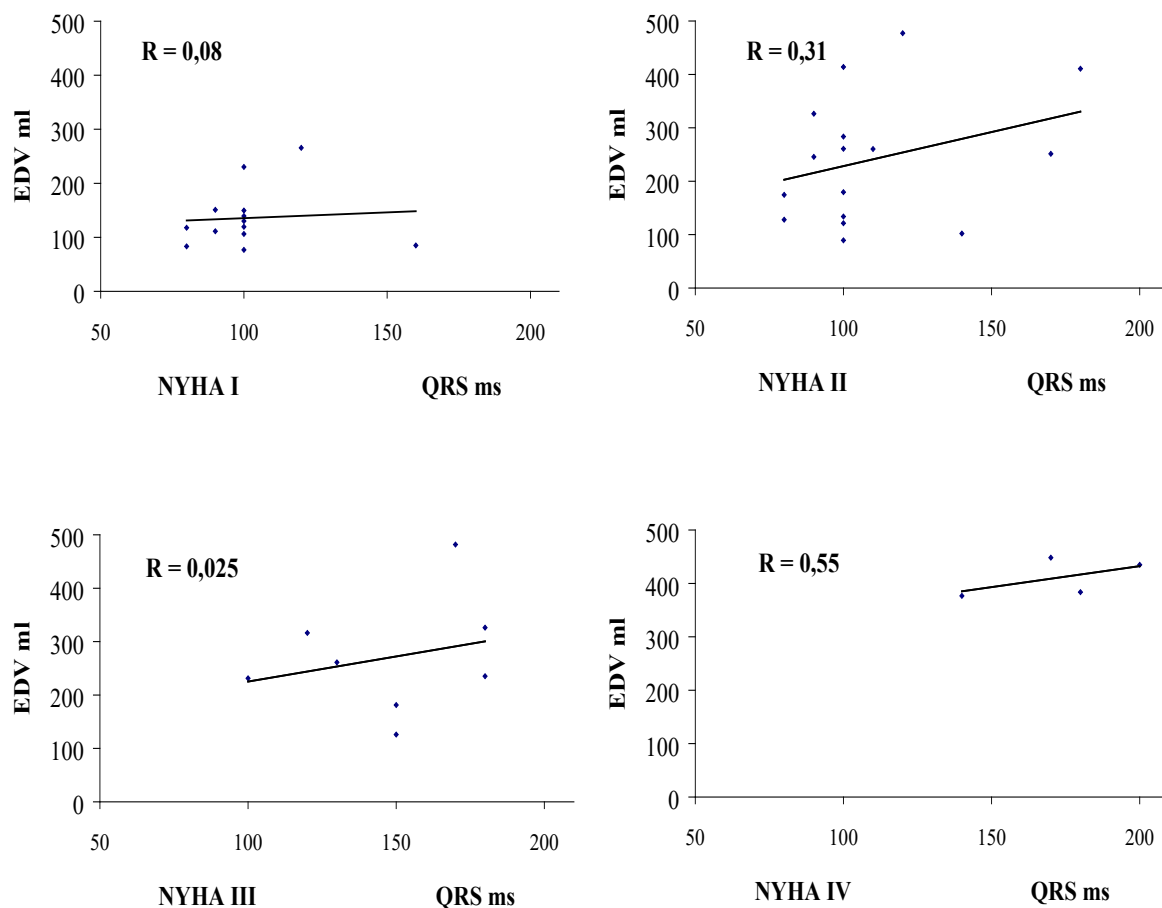
Beim Vergleich der enddiastolischen Volumina mit der Dauer des QRS-Komplexes zeigte sich lediglich eine Tendenz zur Zunahme der enddiastolischen Volumina mit steigender Breite des QRS-Komplexes. Eine Korrelation zwischen QRS-Dauer und enddiastolischem Volumen bestand nicht (Abbildung 9).

Abb. 9: Enddiastolisches Volumen in Abhängigkeit der QRS-Dauer



Will man klinische Gesichtspunkte in die Beurteilung mit einbeziehen, so muß man eine Unterteilung in die NYHA-Stadien I bis IV vornehmen. Auch in den Untergruppen zeigte sich keine unmittelbare Abhängigkeit der enddiastolischen Volumina von der Dauer des QRS-Komplexes (Abbildung. 10).

Abb. 10: Enddiastolische Volumina in Abhängigkeit von QRS-Dauer der NYHA-Stadien I-IV



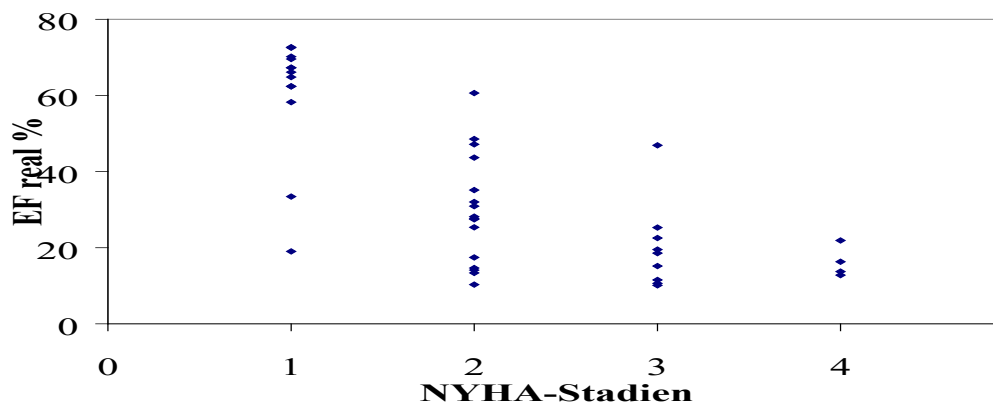
4.3.2. Reale und optimale Ejektionsfraktion sowie Ejektionsfraktionszuwachs unter Resynchronisation

Zur weiteren Analyse wurden aus den Daten der cardiac-cine MRT mit Hilfe der enddiastolischen Volumina und der realen endsystolischen Volumina die realen Ejektionsfraktionen ermittelt.

Die realen Ejektionsfraktionen lagen zwischen 10,1 und 72,7 %.

Diese nahmen erwartungsgemäß mit steigendem NYHA-Stadium ab (Abbildung 11). Da die Patienten nicht zufällig ausgewählt wurden, war eine statistische Analyse nicht sinnvoll.

Abb. 11: reale Ejektionsfraktion der NYHA-Stadien



Neben der realen Ejektionsfraktion aus dem enddiastolischen und dem realen endsystolischen Volumen wurde eine optimale Ejektionsfraktion ermittelt. Hierzu wurde, wie im methodischen Teil beschrieben eine synchrone Kontraktion simuliert. Nach zeitunabhängiger Optimierung der systolischen Fläche in den einzelnen Schichten wurde das optimale endsystolische Volumen bestimmt. Unter Einbeziehung dieses Parameters konnte eine optimale Ejektionsfraktion errechnet werden.

Die einzelnen Werte sind Tabelle fünf zu entnehmen.

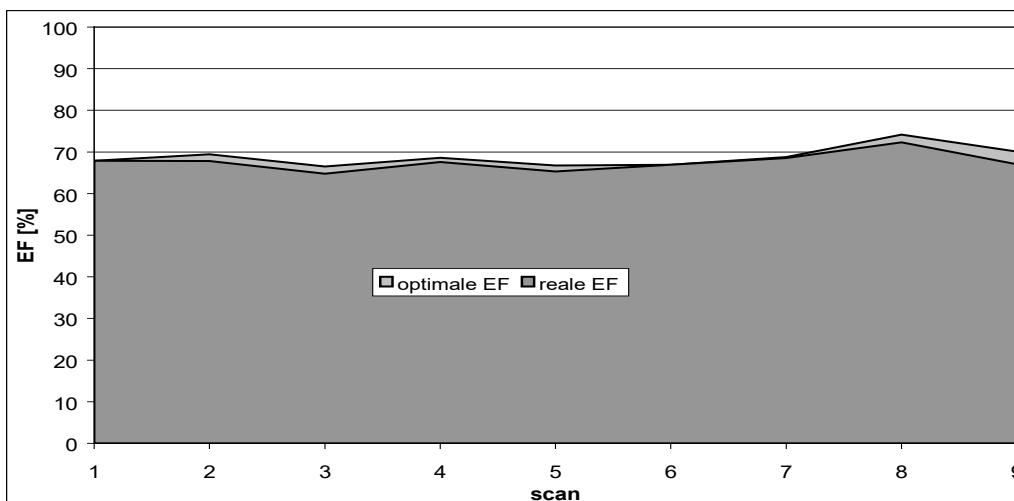
	gesamt	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
mittlere reale EF [%]	35,9	60,5	29,8	20,0	16,2
Standartabweichung	21,8	16,0	14,5	11,4	4,1
minimale reale EF [%]	10,1	19,0	10,3	10,1	12,8
maximale reale EF [%]	72,7	72,7	60,6	46,9	21,9
mittlere optimale EF [%]	38,8	62,1	32,7	24,5	20,0
Standartabweichung	21,3	15,6	14,1	14,6	5,6
minimaler optimale EF [%]	13,4	20,9	13,7	14,5	13,4
maximaler optimale EF [%]	74,1	74,1	62,0	61,2	25,9

Tabelle 5: Reale und optimale Ejektionsfraktion (EF) gesamt und der einzelnen NYHA-Stadien

Zur besseren Veranschaulichung erfolgte die Darstellung der realen und optimalen systolischen Fläche aller vom Patienten gewonnenen Schichten im Diagramm. Hierbei sind zwei Dinge hervorzuheben. Erstens wurden tatsächlich Differenzen zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion deutlich. Erwartungsgemäß waren diese bei Probanden und Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt. Zweitens fanden sich zum Teil erhebliche Unterschiede in der Kontraktion einzelner Schichten des gleichen Patienten. Diese stellten sich unabhängig von den Differenzen der realen und optimalen Kontraktion dar.

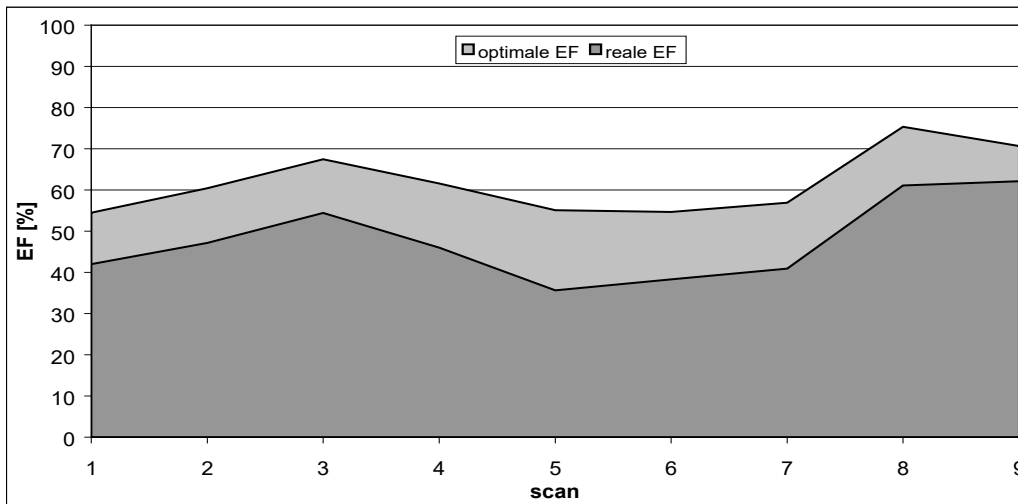
Abbildung 12 zeigt das Diagramm der realen und optimalen Ejektionsfraktion bei einem Probanden mit guter globaler Ejektionsfraktion und einem synergen Kontraktionsablauf. Es ist lediglich eine geringe Differenz zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion zu erkennen.

Abb. 12: Proband (reale EF = 67,3 %; optimale EF = 68,4 %)



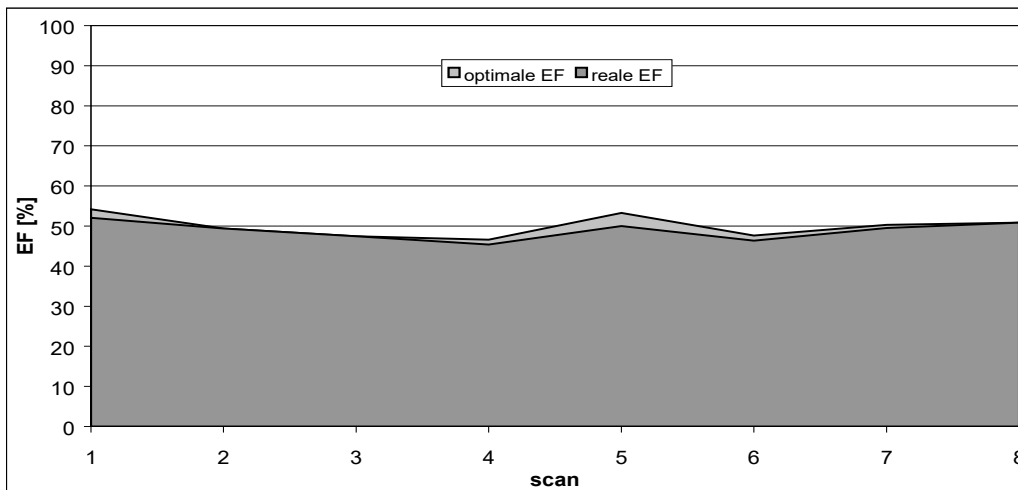
Hingegen wird in Abbildung 13 bei einem Patienten mit gering herabgesetzter globaler Ejektionsfraktion und asynerger Kontraktion der Unterschied zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion deutlich.

Abb. 13: Patient (reale EF = 46,9 %; optimale EF = 61,2 %)



Daß eine reduzierte globale Ejektionsfraktion nicht zwangsläufig mit einem asynergen Kontraktionsablauf einhergeht, zeigt Abbildung 14. Es sind kaum Unterschiede zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion erkennbar.

Abb. 14: Patient (reale EF = 48,5 %; optimale EF = 49,7 %)



Differenzen zwischen optimaler und realer Ejektionsfraktion zeigten sich nicht nur zwischen Probanden und Patienten, sondern auch innerhalb der Gruppe der Patienten.

In Abbildung 15 sieht man das Diagramm der realen und optimalen Ejektionsfraktion bei einem Patienten mit deutlich reduzierter globaler Pumpfunktion und asynerger Kontraktion. Hier zeigen sich die Unterschiede nicht nur zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion sondern auch zwischen den einzelnen Schichten. Dies wird insbesondere in Abbildung 15 deutlich, wenn anstelle der absoluten Differenz der Ejektionsfraktion, die relativen Unterschiede durch Änderung der Skalierung der Abszisse hervorgehoben werden.

Abb. 15: Patient (reale EF = 10,1 %; optimale EF = 14,5 %)

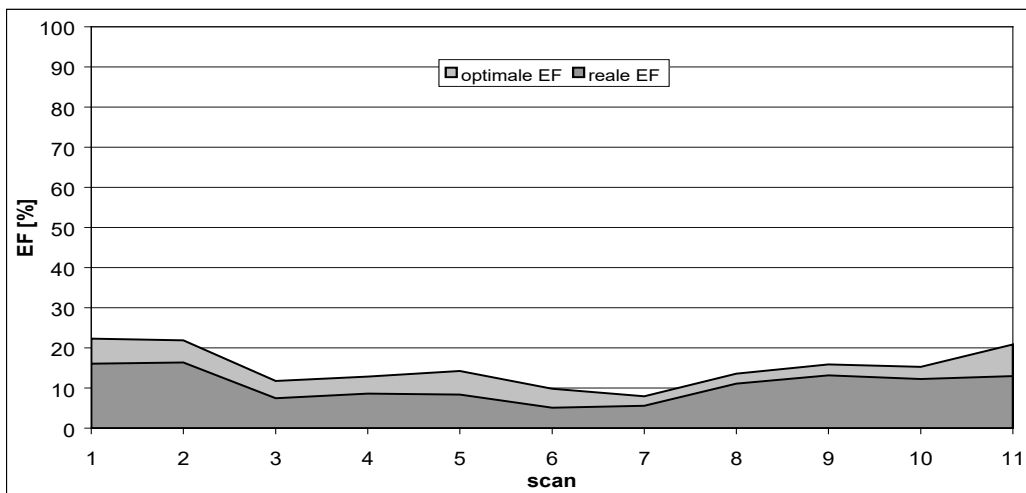


Abb. 16: gleicher Patient wie Abb. 15, geänderte Skalierung

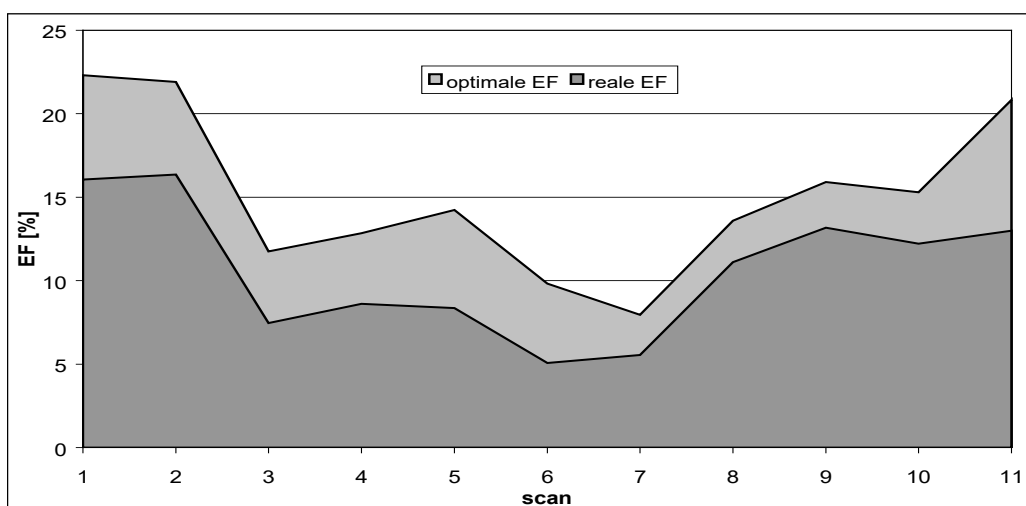


Abbildung 17 zeigt die absolute Änderung der Ejektionsfraktionen bei einem Patienten mit deutlich reduzierter globaler Ejektionsfraktion aber synerger Kontraktion. Es finden sich kaum Unterschiede zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion, hingegen große Unterschiede zwischen den einzelnen Schichten. Dies wird wiederum in Abbildung 17 besonders deutlich, wo bei gleichem Patienten die Änderung der Ejektionsfraktion durch Anpassung der Skalierung relativiert ist.

Abb. 17: Patient (reale EF = 14,7 %; optimale EF = 14,9 %)

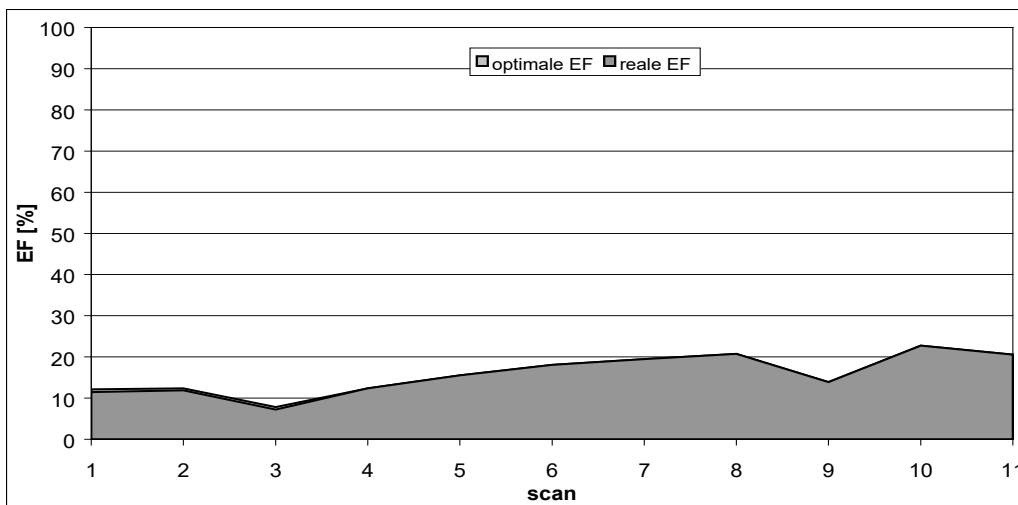
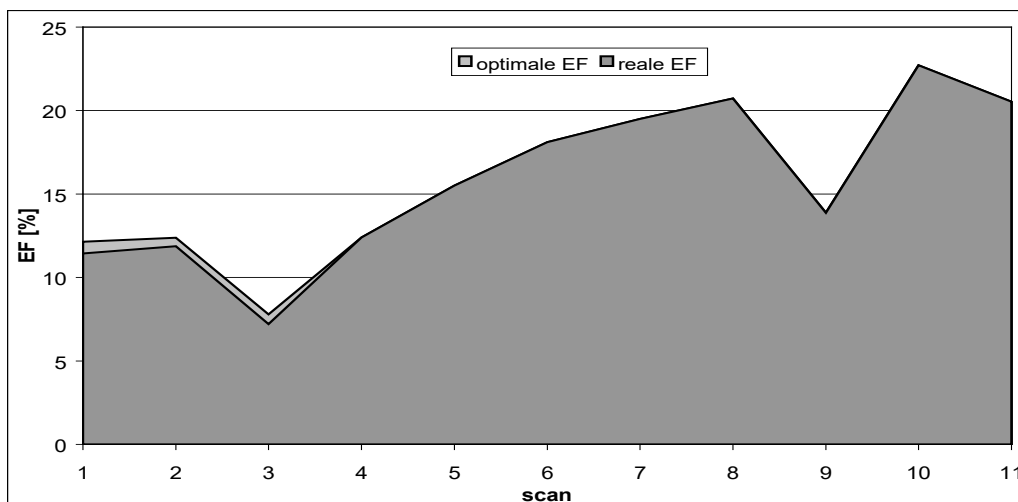


Abb. 18: gleicher Patient wie Abb. 17, geänderte Skalierung

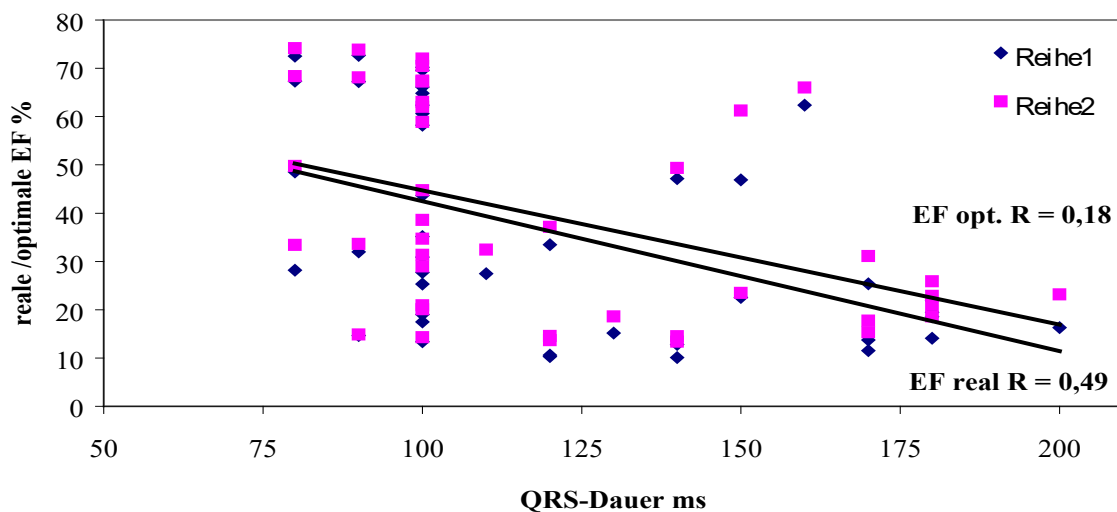


Aus den Diagrammen geht die Variabilität der Kontraktion basaler, medialer und apikaler Abschnitte und deren potentielle Änderung durch eine Resynchronisation hervor. Nicht

immer findet sich bei eingeschränkter globaler Ejektionsfraktion eine Differenz zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion.

Analysiert man die reale Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von der QRS-Dauer, so kann man diesbezüglich ebenfalls keinen Zusammenhang herstellen. Das geht aus Abbildung 19 mit den darin enthaltenen Korrelationskoeffizienten hervor.

Abb. 19: reale (Reihe 1) und optimale (Reihe 2) Ejektionsfraktion in Abhängigkeit der QRS-Dauer



Es fanden sich Patienten mit einer deutlich eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion, die keine Erregungsausbreitungsstörung hatten. Auf der anderen Seite hatten Patienten mit pathologisch verlängertem QRS-Komplex (>120 ms) nicht zwangsläufig eine herabgesetzte Kontraktion.

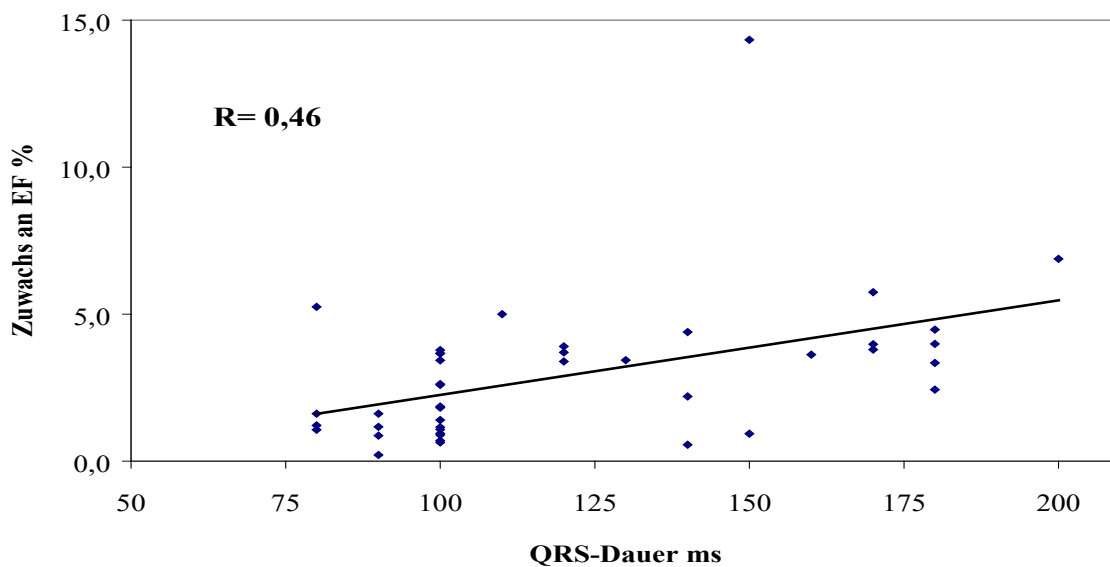
Auch für die optimale Ejektionsfraktion ließ sich kein Zusammenhang zwischen Störung der Erregungsausbreitung und Einschränkung der linksventrikulären Funktion nachweisen.

Mit Hilfe der aus dem cardiac-cine MRT ermittelten realen und optimalen Ejektionsfraktionen konnte der potentielle Zuwachs an Ejektionfraktion bei synchronen Kontraktionsablauf errechnet werden.

$$\text{Ejektionsfraktion}_{\text{Zuwachs}} = \text{Ejektionsfraktion}_{\text{optimal}} - \text{Ejektionsfraktion}_{\text{real}} \quad [\%]$$

Damit konnte die absolute Änderung der Ejektionsfraktion analysiert werden. Eine Korrelation zwischen Verbesserung der Ejektionsfraktion bei synchroner Kontraktion und Dauer des QRS-Komplexes ließ sich jedoch auch hierbei nicht nachweisen (Abbildung. 20).

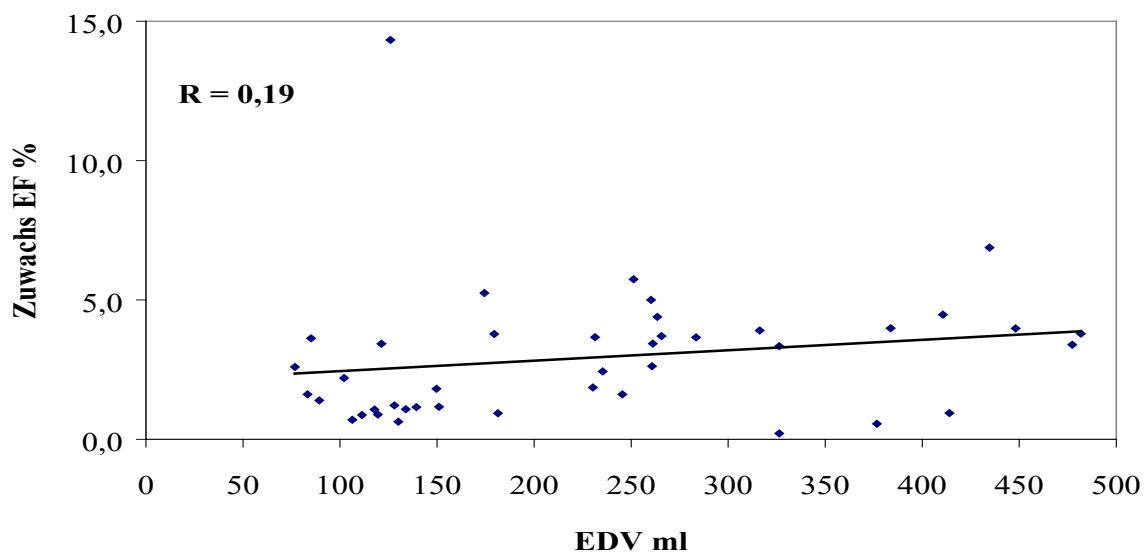
Abb. 20: Zuwachs an Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von der QRS-Dauer



Sowohl die reale und optimale linksventrikuläre Ejektionsfraktion als auch die Verbesserung dieser bei synergem Kontraktionsablauf war unabhängig von der Dauer der linksventrikulären Erregungsausbreitung.

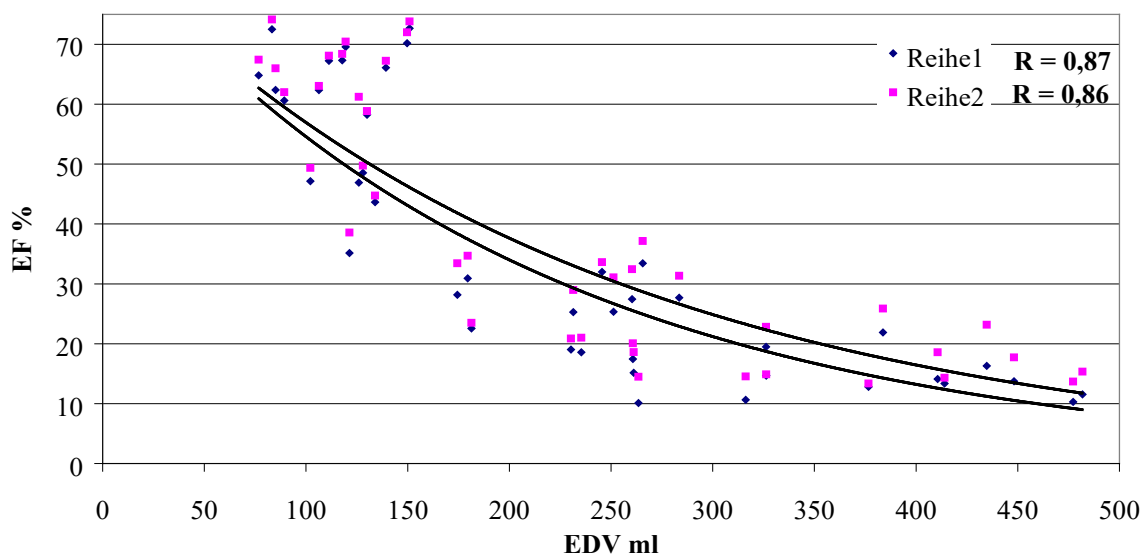
Ähnlich stellte sich die Zunahme der Ejektionsfraktion in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen dar (Abbildung 21). Die Verbesserung der Ejektionsfraktion änderte sich mit zunehmendem enddiastolischem Volumen nicht.

Abb. 21: Ejektionsfraktion in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen



In Abbildung 22 ist die Abhängigkeit von realen und optimalen Ejektionsfraktionen vom enddiastolischen Volumen dargestellt. Hierbei zeigt sich, daß mit steigendem enddiastolischen Volumen sowohl die reale als auch die optimale Ejektionsfraktion exponentiell abnimmt.

Abb. 22: Abhängigkeit der realen (Reihe 1) und der optimalen (Reihe 2) Ejektionsfraktionen vom enddiastolischen Volumen



Es galt somit weitere Parameter zu finden, die die linksventrikuläre Funktion und deren Verbesserung bei synchroner Kontraktion beschreiben.

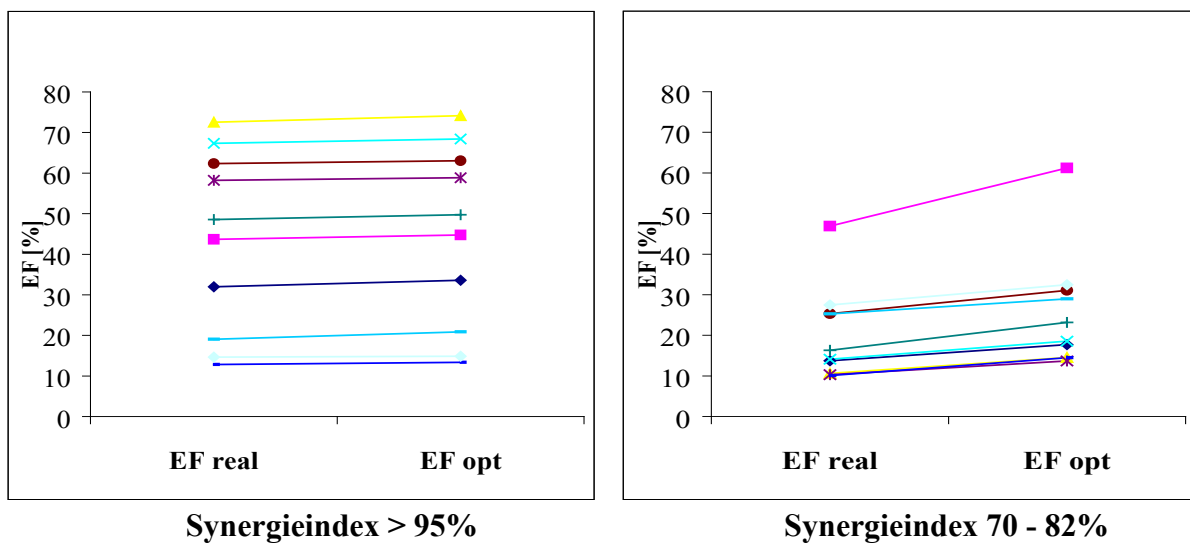
4.3.3. Synergieindex und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen

Um einen von der absoluten Ejektionsfraktion unabhängigen Wert zu definieren, wurde die Analyse auf die relative Änderung der Ejektionsfraktion beschränkt.

Geht man davon aus, daß bei der optimalen Ejektionsfraktion alle Wandabschnitte zeitgleich und homogen kontrahieren, so ist dies absolut synerg. Dieser Wert wurde gleich 100 % gesetzt, da eine weitere Steigerung nicht möglich ist. Dies trifft nicht nur für die Kontraktion des linksventrikulären Myokards bei Herzgesunden zu. Auch Ventrikel mit eingeschränkter Funktion können, wenn sie synchron und homogen kontrahieren, nicht weiter optimiert werden. Diese relativen Angaben als Maß für die Synchronität des linksventrikulären

Kontraktionsablaufes wurde, wie bereits im methodischen Teil beschrieben, Synergieindex genannt. Bei Herzen mit zeitgleicher homogener Kontraktion aller Wandabschnitte treten keine Unterschiede zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion auf. Ihr Synergieindex beträgt idealerweise 100 % und ist unabhängig von dem Ausmaß der Inversion aller Myokardanteile, vorausgesetzt sie findet zeitgleich statt. Somit ist der Synergieindex bei eingeschränkter globaler Ejektionsfraktion unabhängig von der realen Ejektionsfraktion. In Abbildung 23 werden die realen und die optimalen Ejektionsfraktionen und deren Änderungen dargestellt. Links sind die Patienten und Probanden mit geringer Differenz zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion, also einem hohen Synergieindex dargestellt. Zum Vergleich sind daneben Patienten mit einer großen Differenz, also mit einem geringen Maß an Synergie, gezeigt. Es wird hierbei deutlich, daß die Änderung der Ejektionsfraktion durch eine Resynchronisation zwar eine herabgesetzte Ejektionsfraktion voraussetzt, aber eine herabgesetzte Ejektionsfraktion nicht zwangsläufig eine Optimierung erfahren kann.

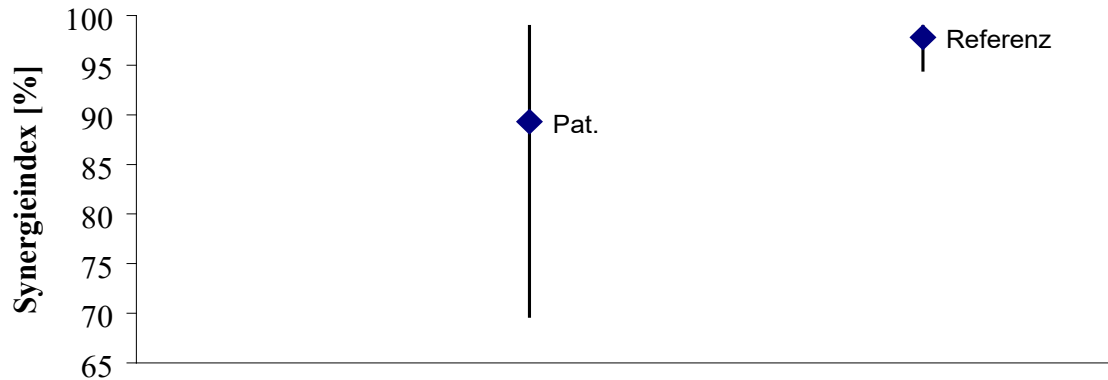
Abb. 23: Änderung der Ejektionsfraktion bei normalen und bei erniedrigtem Synergieindex



Bei Herzen mit zeitlich inoptimalen realen Kontraktionsablauf zeigt sich häufig eine zu späte Kontraktion der lateralen Myokardanteile. Diese asynerge Kontraktion ist unterschiedlich ausgeprägt und spiegelt sich in der Reduktion der realen Ejektionsfraktion wider. Somit ist der Quotient aus optimaler und realer asynerger Ejektionsfraktion, der Synergieindex, herabgesetzt.

Je asynchroner der reale Kontraktionsablauf ist, desto größer ist der Zuwachs bei optimaler, synerger Kontraktion, desto niedriger ist der Synergieindex.

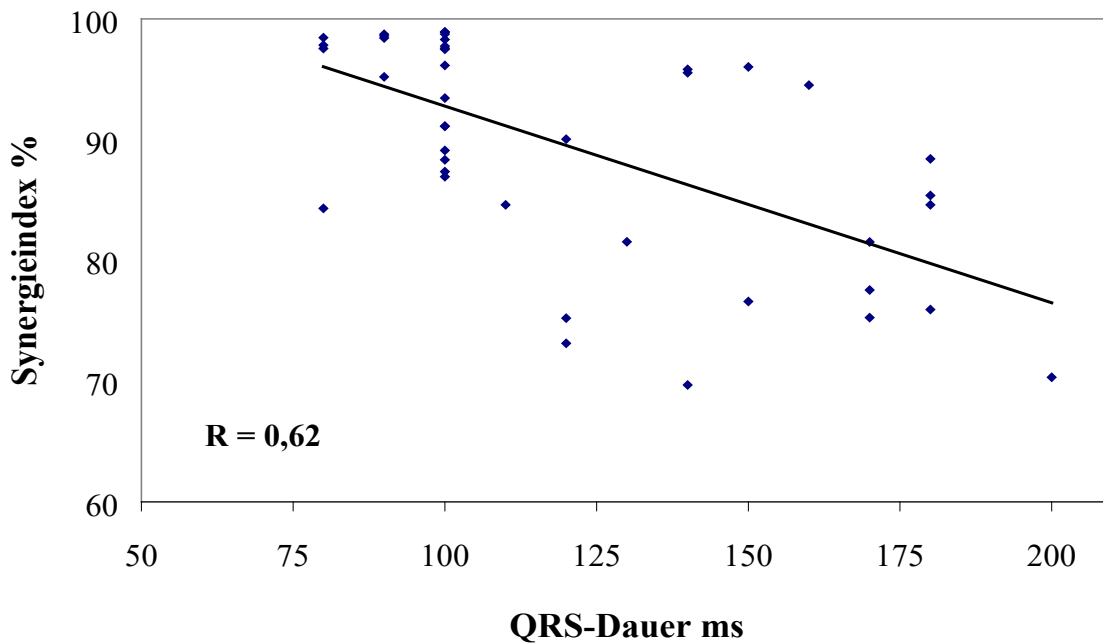
Abb. 24: Mittlerer, maximaler und minimaler Synergieindex bei Patienten (Pat.) und Probanden (Referenz)



In Abbildung 24 wird deutlich, daß in der Referenzgruppe der Probanden eine relevante Optimierung des Kontraktionsablaufes nicht möglich war. Hingegen fanden sich in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten deutliche Unterschiede bezüglich des Synergieindexes. Ein Teil dieser Patienten hatte einen Synergieindex von über 95 %. Diese hatten trotz ihrer eingeschränkten Pumpfunktion einen synchronen Kontraktionsablauf der keine Optimierung erfahren konnte. Andere hingegen zeigten eine deutliche zeitliche Störung der Kontraktion, so daß sich reale und optimale Ejektionsfraktion voneinander unterschieden, was sich in einem erniedrigtem Synergieindex ausdrückte.

Zu untersuchen war weiterhin, von welchen Parametern der Synergieindex abhängig war. Es war davon auszugehen, daß die linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung die Ursache für einen asynchronen Kontraktionsablauf ist. Abbildung 25 zeigt die Abhängigkeit des Synergieindex von der Dauer des QRS-Komplexes sowohl der Probanden als auch der Patienten. Die Tendenz zur Abnahme des Synergieindex mit zunehmender QRS-Breite ist zu erkennen. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern konnte nicht hergestellt werden. Es fanden sich kaum Patienten mit einer normalen QRS-Dauer von unter 120 ms und einem geringem Maß an Synergie. Die Verteilung der Synergieindizes bei Patienten mit einer verlängerten QRS-Dauer war hingegen uneinheitlich. Trotz gestörter Erregungsausbreitung zeigte sich bei einigen Patienten ein hoher Synergieindex. Das bedeutet, daß bei einer intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung die linksventrikuläre Kontraktion nicht in jedem Fall asynerg ablaufen muß.

Abb. 25: Synergieindex in Abhängigkeit von der QRS-Dauer



Weiterhin zeigte sich, daß bereits bei geringer Zunahme der QRS-Dauer, zwischen 120 und 150 ms eine ausgeprägte Synchronisationsstörung auftreten kann.

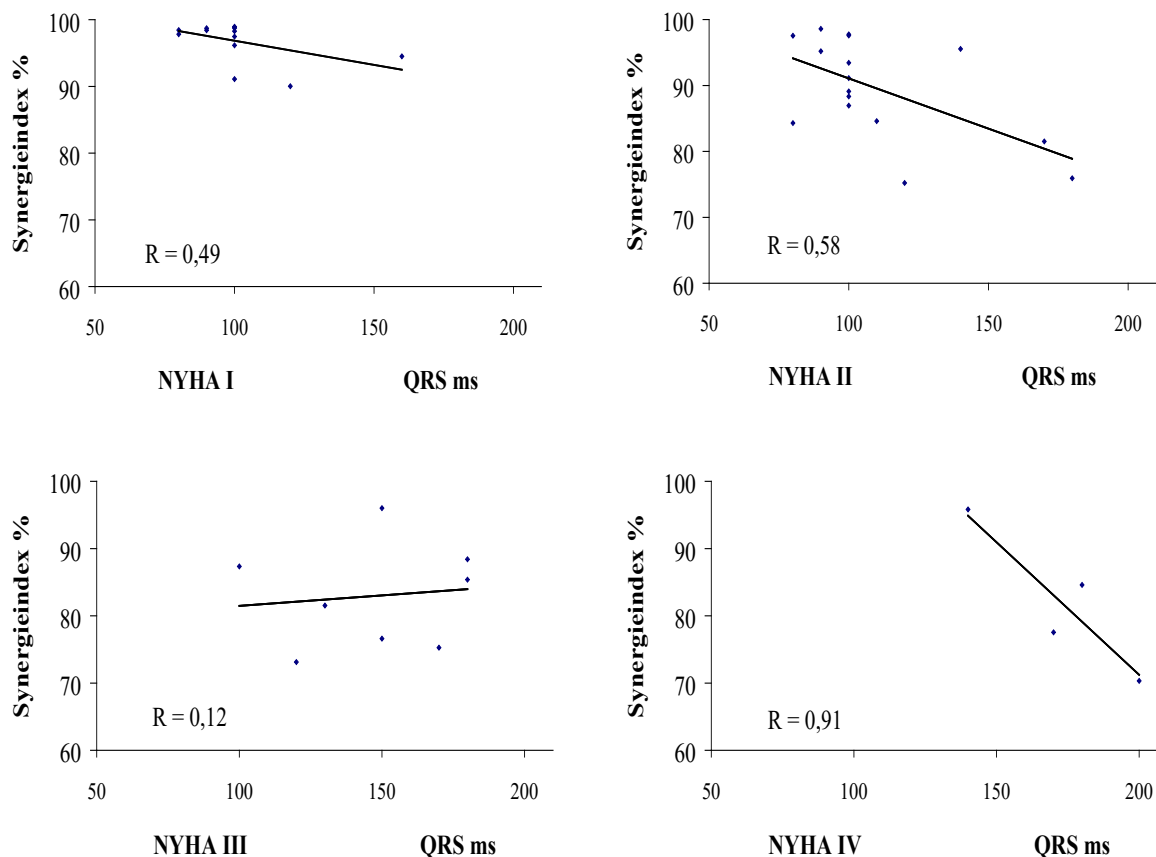
Nach Unterteilung der QRS-Dauer in zwei Gruppen, normale (≤ 120 ms) und verlängerte (>120 ms), wurden die Differenzen im Synergieindex deutlicher und waren signifikant.

QRS-Dauer	≤ 120 ms	> 120 ms	121-149 ms	≥ 150 ms
mittlere Synergieindex [%]	92,7	83,2	85,6	82,4
Standartabweichung	7,2	9,2	12,6	8,2
minimaler Synergieindex [%]	73,1	69,7	69,7	70,3
maximaler Synergieindex [%]	98,9	96,0	95,8	96,0
T-Test ≤ 120 ms vs. > 120 ms:	p = 0,0021			

Tabelle 6: Synergieindex bei normaler und verlängerter QRS-Dauer

Will man die Analysen der Abhängigkeit der Synchronität von der Erregungsausbreitungsstörung unter klinischen Gesichtspunkten betrachten, so muß eine zusätzlicher Unterteilung in die NYHA-Stadien erfolgen (Abbildung. 26). Dabei zeigte sich meist kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Synergieindex und QRS-Dauer.

Abb.: 26: Synergieindex in Abhängigkeit der QRS-Dauer der NYHA-Stadien I-IV



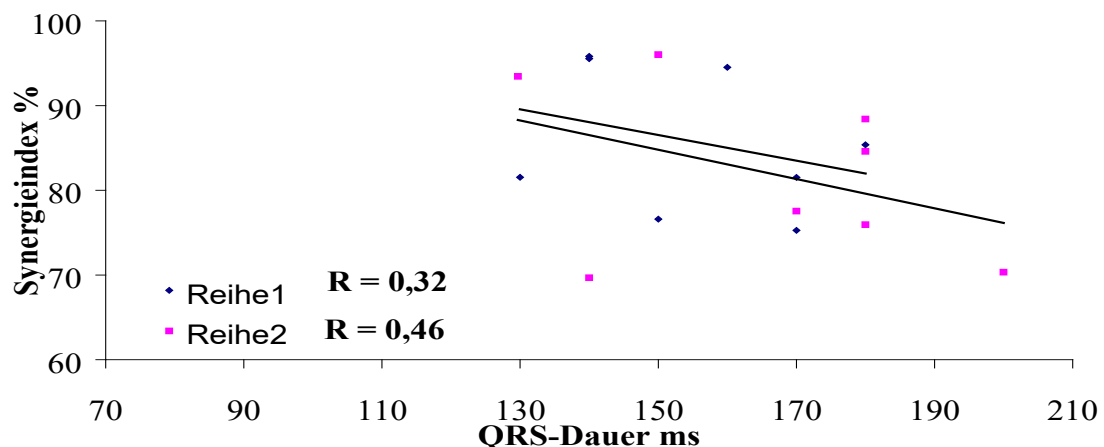
Um den Einfluß spezifischer und unspezifischer linksventrikulärer Erregungsausbreitungsstörungen auf den Kontraktionsablauf zu untersuchen, wurden nach elektrokardiographischen Morphologiekriterien Patienten mit Linksschenkelblock als Ausdruck einer spezifischen Störung des intraventrikulären Leitungssystems und Patienten mit unspezifischer Verzögerung der linksventrikulären Erregungsleitung (Splitting) unterteilt. Bezüglich des Synergieindex ließ sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied finden.

	Linksschenkelblock	Splitting
mittlere Synergieindex [%]	85,8	82,0
Standartabweichung	8,5	10,1
minimaler Synergieindex [%]	75,3	69,7
maximaler Synergieindex [%]	95,8	96,0
T-Test:	p = 0,432	

Tabelle 7: Synergieindex bei unterschiedlichen Erregungsleitungsstörungen

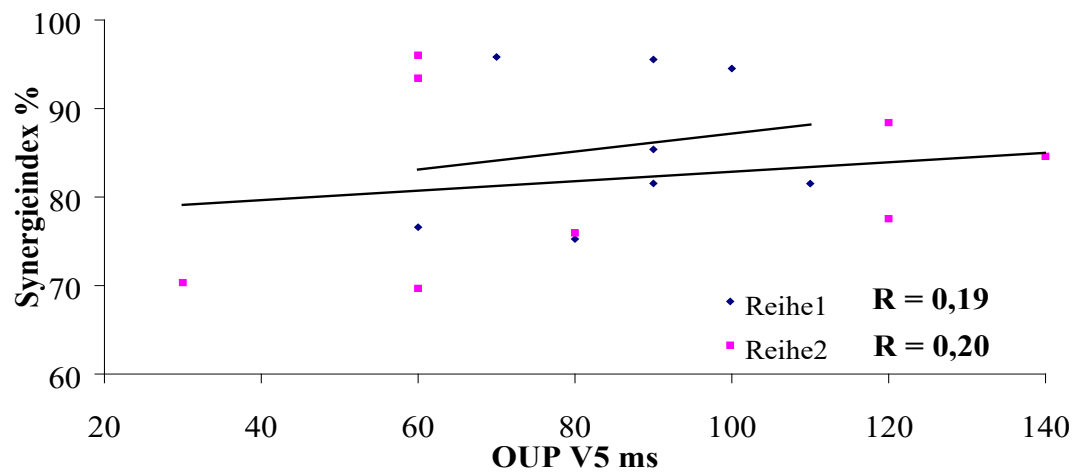
Auch die Darstellung im Diagramm (Abbildung 27) zeigte, daß weder bei Patienten mit Linksschenkelblock (Reihe 1) noch bei Patienten mit unspezifischen Erregungsausbreitungsstörungen (Reihe 2) die Dauer des QRS-Komplexes mit der Einschränkung der Synchronität des linksventrikulären Kontraktionsablaufes korrelierte. Auffallend jedoch war der parallele Verlauf der Regressionsgeraden bei Patienten mit (obere Gerade) und ohne (untere Gerade) Linksschenkelblock. Dies könnte ein zusätzlicher Hinweis darauf sein, daß die Folgen der linksventrikulären Erregungsausbreitungsstörung unabhängig von spezifischen elektrokardiographischen Morphologiekriterien sind. Eine Betrachtung der zwei Patienten mit inkompletten Rechtsschenkelblock ist in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll, da definitionsgemäß keine verlängerte QRS-Dauer besteht und ein eventueller asynchroner Kontraktionsablauf (Synergieindex 91,1 bzw. 73,1%) nicht auf Erregungsleitungsstörungen zurückzuführen ist.

Abb. 27: Synergieindex in Abhängigkeit von der QRS-Dauer und EKG-Morphologie
(Reihe 1=LSB, Reihe 2=Splitting)



Wie im Abschnitt zur EKG-Analyse dargestellt, korrelierte die Dauer des QRS-Komplexes nicht mit dem Ausmaß der linksventrikulären Erregungsleitungsstörung, welche sich in einem verzögertem oberen Umschlagpunkt in V_5 widerspiegelt. Aus diesem Grund erfolgte eine weitere Betrachtung unter besonderer Berücksichtigung dieses Parameters (Abbildung 28).

Abb. 28: Synergieindex in Abhängigkeit vom oberen Umschlagpunkt in V₅ und EKG-Morphologie (Reihe 1 = LSB, Reihe 2 = Splitting)

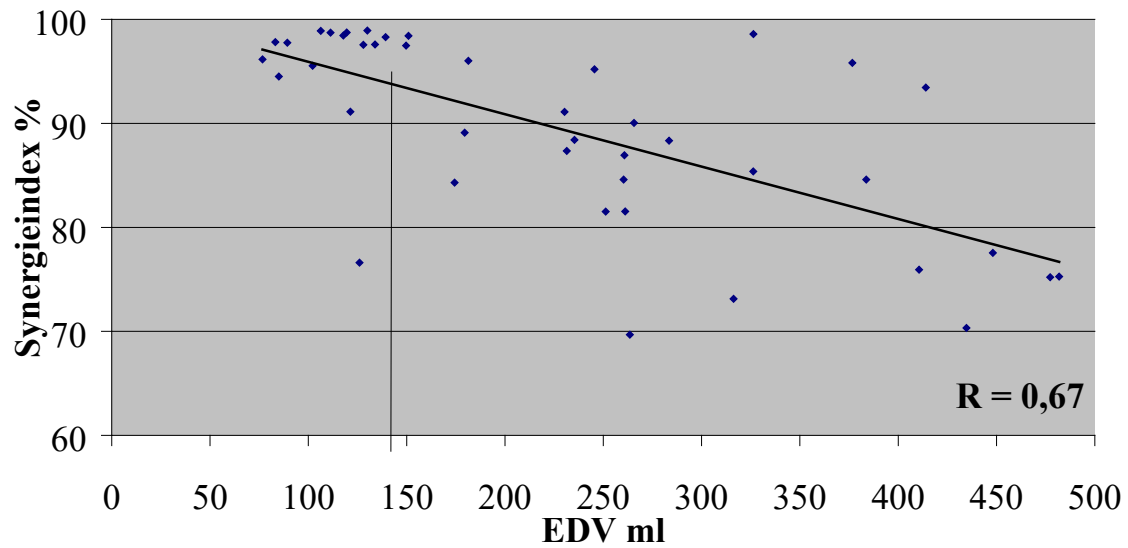


Bereits bei einer wenig ausgeprägten Verlängerung des oberen Umschlagpunktes in V₅ fanden sich Patienten mit einem hohen Synergieindex und Patienten mit einem geringen Maß an Synchronität des Kontraktionsablaufes. Weiterhin ging eine ausgeprägte linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung nicht gleichzeitig mit einer schweren Asynchronität der Kinetik einher. Beide Feststellungen galten sowohl für Störungen der spezifischen linksventrikuläre Erregungsleitung als auch für diffuse Leitungsverzögerungen.

Inwieweit andere Parameter die Hämodynamik beeinflussen und ob diese von der Synchronität des Kontraktionsablaufes bzw. von intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörungen abhängig sind, sollte nun untersucht werden.

Analysiert man den Synergieindex in Abhängigkeit vom enddiastolischem Volumen (Abbildung 29), so fanden sich lediglich bei einem Patienten mit einem enddiastolischem Volumen von unter 170 ml ein reduzierter Synergieindex. Alle anderen mit einem enddiastolischem Volumen von weniger als 170 ml hatten einen Synergieindex von über 90%. Insgesamt ließ sich keine strenge Korrelation zwischen Synergieindex und enddiastolischem Volumen herstellen. Der größere Teil der Herzen mit einem enddiastolischem Volumen von über 250 ml zeigte einen inhomogenen Kontraktionsablauf und würde am ehesten von einer Resynchronisation profitieren. Die Größe des linken Ventrikels beeinflusste die potentielle Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse

Abb. 29: Synergieindex in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen (EDV)



4.3.4. Schlagvolumenzuwachs und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen

Die Änderung der Kreislaufparameter von Patienten und Probanden sind unter anderem vom Herzminutenvolumen abhängig. Das Herzminutenvolumen ist das Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen in ml / min.

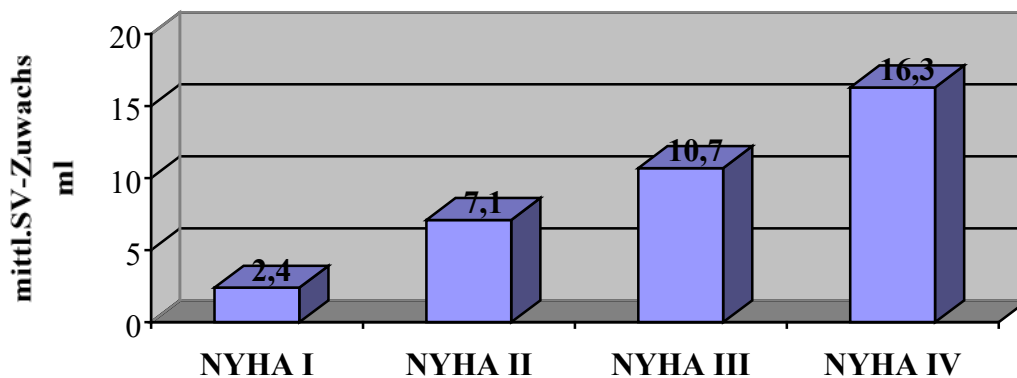
Da die Resynchronisationstherapie nicht auf das Anheben der Herzfrequenz abzielt, sollte der Einfluß des Schlagvolumens im weiteren Verlauf genauer untersucht werden.

Das Schlagvolumen ist die Differenz zwischen endsystolischem und enddiastolischem Volumen.

Aus den cardiac-cine MRT waren das enddiastolische und das reale endsystolische Volumen von Patienten und Probanden bekannt. Somit konnte das reale Schlagvolumen errechnet werden. Da wie im methodischen Teil beschrieben, nicht nur die realen endsystolischen Volumina, sondern auch die optimalen endsystolischen Volumina ermittelt wurden, konnte der potentielle Zuwachs an Schlagvolumen durch eine Resynchronisation errechnet werden.

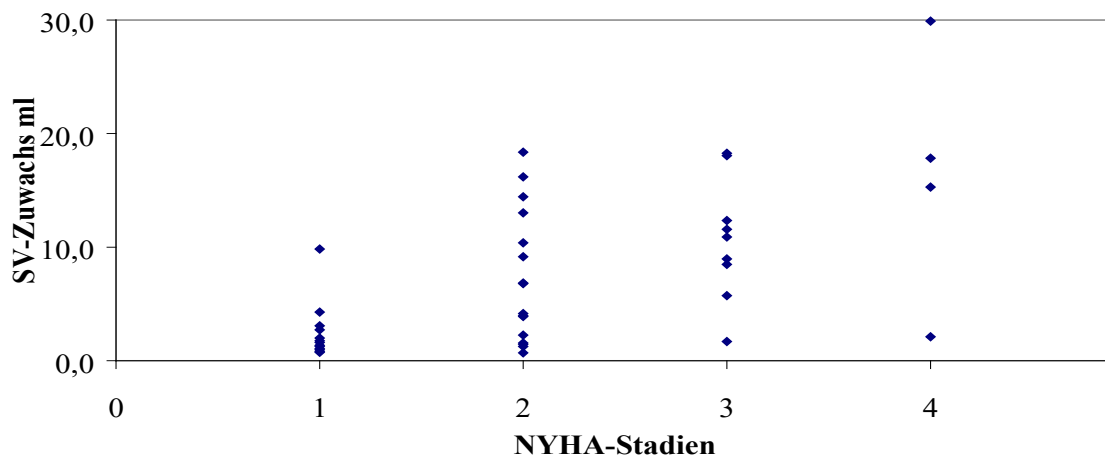
Betrachtet man den Schlagvolumenzuwachs (SV-Zuwachs) unter klinischen Gesichtspunkten (Abbildung 30), so könnte der größere Teil der herzinsuffizienten Patienten von einer potentiellen Zunahme des Schlagvolumens bei optimiertem Kontraktionsablauf durch Resynchronisation profitieren. Dieser Unterschied war zwischen Probanden bzw. Patienten im NYHA-Stadium I (SV-Zuwachs: 2,4 ml) und Patienten der NYHA-Stadien II-IV (SV-Zuwachs: 11,1 ml) hoch signifikant ($p = 0,000021$).

Abb. 30: Mittlere Schlagvolumenzunahme der NYHA-Stadien



Die Abbildung 31 zeigt den Schlagvolumenzuwachs der NYHA-Stadien im einzelnen. Dabei fällt auf, daß innerhalb der gleichen NYHA-Stadien der hämodynamische Zuwachs unter optimaler Kontraktion sehr unterschiedlich ist.

Abb. 31: Schlagvolumenzuwachs (SV-Zuwachs) bei Patienten und Probanden in Abhängigkeit von den NYHA-Stadien

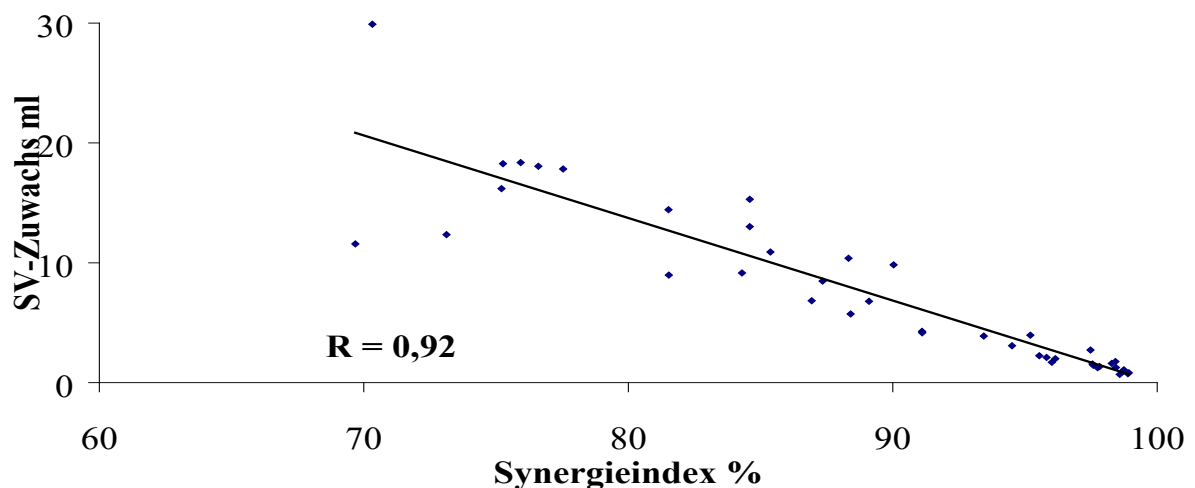


Es zeigte sich auch, daß Patienten mit einer Herzinsuffizienz generell von einer Resynchronisation profitieren. Das Ausmaß der Verbesserung der Hämodynamik im Einzelnen war aber nicht vom klinischem Stadium der Herzinsuffizienz abhängig.

Die weiteren Untersuchungen richteten sich auf die Analyse der Parameter, die den Zuwachs an Schlagvolumen beeinflussen.

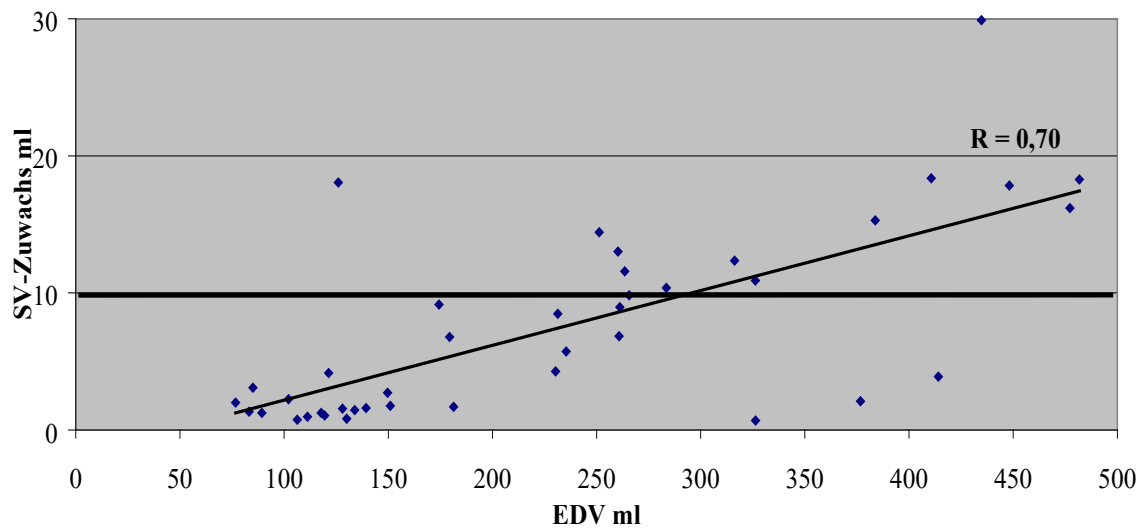
In Abbildung 32 wird die Abhängigkeit der Schlagvolumenzunahme vom Synergieindex dargestellt. Hierbei zeigte sich, daß die Abnahme des Synergieindexes sehr gut mit dem Zuwachs an Schlagvolumen korrelierte. Asynerg kontrahierende Ventrikel haben, wie zu erwarten war, die größere Potenz, ihr Schlagvolumen durch Resynchronisation zu steigern, als synchron Kontrahierende.

Abb. 32: Schlagvolumenzuwachs (SV-Zuwachs) in Abhängigkeit vom Synergieindex



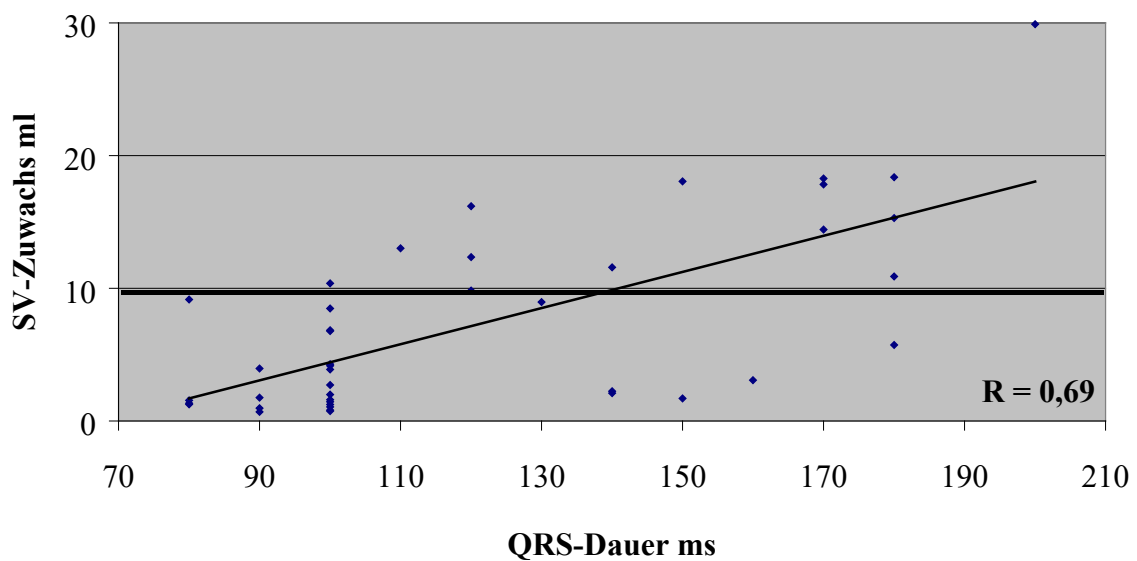
Betrachtet man den hämodynamisch relevanten Parameter der Schlagvolumenzunahme in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen, so zeigte sich keine direkte Proportionalität. Es fand sich eine deutliche Tendenz, daß Herzen mit einem höheren enddiastolischen Volumen auch häufiger ihr Schlagvolumen durch Resynchronisation steigern können, als die mit geringerem enddiastolischen Volumen (Abbildung 33). Setzt man willkürlich eine Steigerung des Schlagvolumens von mehr als 10 ml als relevant voraus, so zeigte sich, daß dies, bis auf eine Ausnahme, nur bei Ventrikeln mit einem enddiastolischem Volumen von über 250 ml möglich ist.

Abb. 33: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen



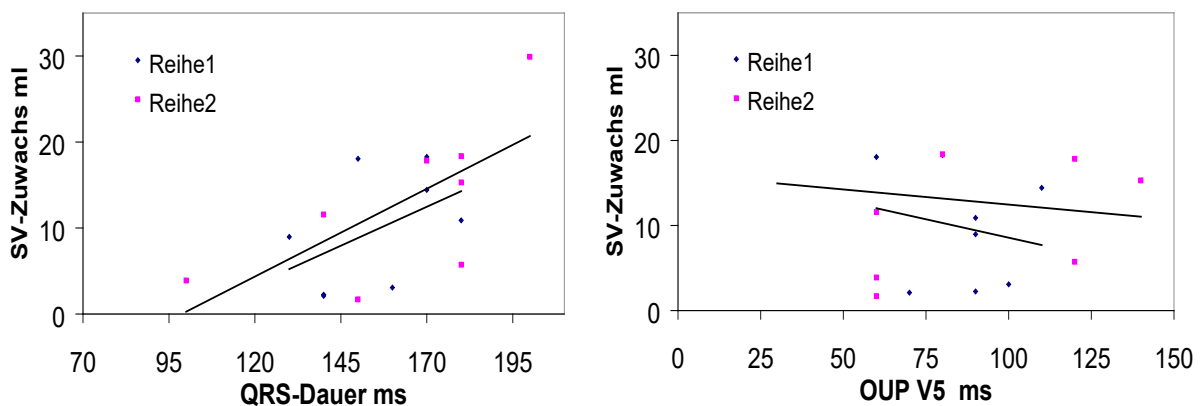
Die Analyse des Zuwachses an Schlagvolumen in Abhängigkeit von der Erregungsausbreitungsstörung zeigte ebenfalls eine Tendenz zu einer höheren Steigerungspotenz bei Resynchronisation mit zunehmender QRS-Dauer (Abbildung 34). Es gelang jedoch nicht unter diesen elektrophysiologischen Gesichtspunkt einen Grenzwert der QRS-Dauer festzulegen, bei dem eine relevante Verbesserung zu erwarten wäre.

Abb. 34: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit von der QRS-Dauer



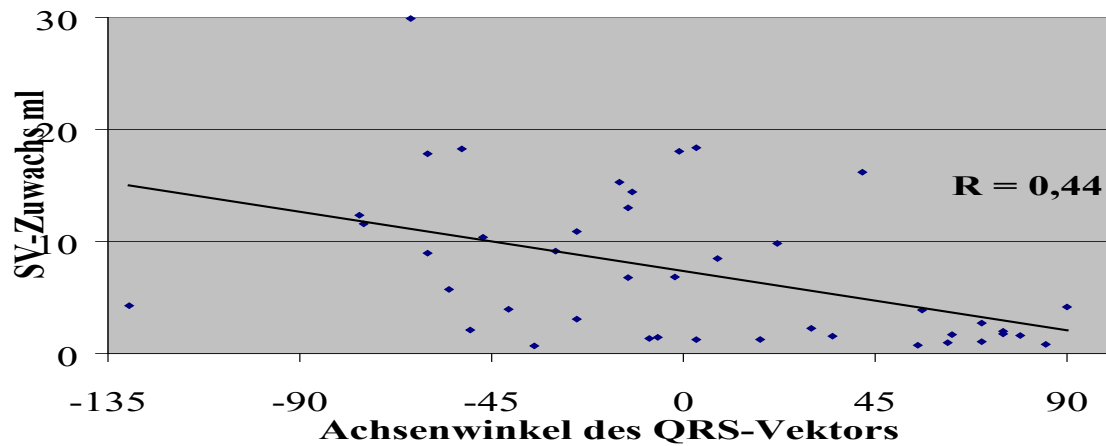
Ähnliches gilt bei einer Auswertung unter Beachtung der Art der linksventrikulären Leitungsstörung (Abbildung 35) mit Unterscheidung zwischen spezifischer (LSB, Reihe 1) und unspezifischer (Splitting, Reihe 2). Für die Steigerung des Schlagvolumens zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Linksschenkelblock und unspezifischen Erregungsausbreitungsstörungen weder bei der Abhängigkeit von der QRS-Dauer noch von dem oberen Umschlagpunkt in V_5 . Auffallend war die Zunahme des Schlagvolumenzuwachses mit der Länge des Gesamterregungsablaufes. Hingegen blieb mit zunehmender Verzögerung der linksventrikulären Aktivierung der Schlagvolumenzuwachs unverändert bzw. nahm leicht ab.

Abb. 35: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit von QRS-Dauer und OUP bei LSB (Reihe 1) und Splitting (Reihe 2)



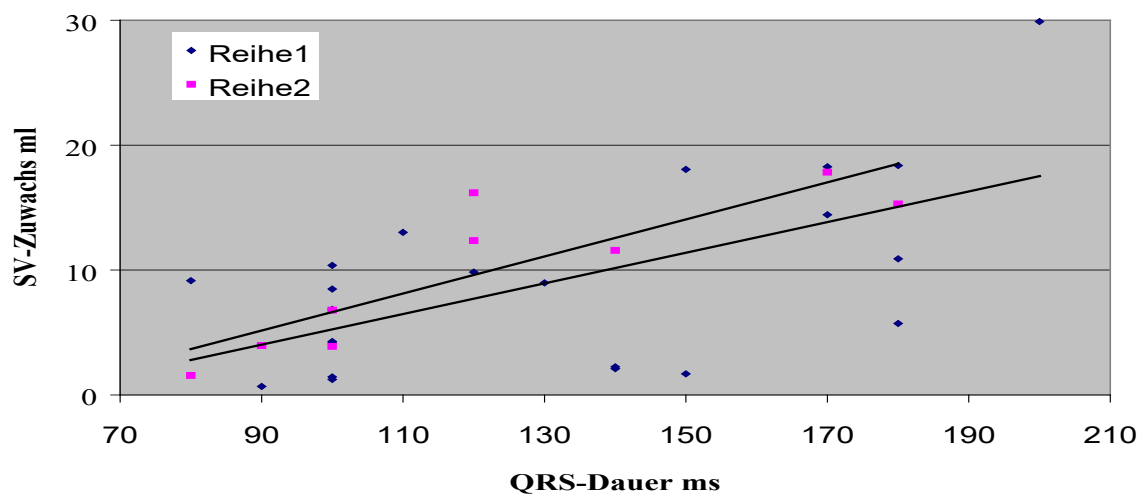
Die Abbildung 36 stellt die Abhängigkeit des Schlagvolumenzuwachses von der Achse des QRS-Hauptvektor dar. Eine Rotation der Achse des QRS-Hauptvektors entgegen des Uhrzeigersinns ging nicht mit einer stetigen Zunahme des Schlagvolumens unter optimierter Kontraktion einher bzw. ein unphysiologischer QRS-Vektor führt nicht zwangsläufig zu einer asynergen Kontraktion.

Abb. 36: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit von der Achse des QRS-Hauptvektors



Inwieweit die kardiale Grunderkrankung einen Einfluß auf den Schlagvolumenzuwachs hat, wird in Abbildung 37 dargestellt. Dabei zeigt sich am nahezu parallelen Verlauf der Regressionsgeraden der Patientengruppen mit koronare Herzkrankheit und der Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie, daß sich in dem untersuchten Patientengut keine Unterschiede des Schlagvolumenzuwachses in Abhängigkeit von der QRS-Dauer darstellen.

Abb. 37: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit von der QRS-Dauer bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie (Reihe 1) und KHK (Reihe 2)



Auch bei der Analyse der mittleren Synergieindizes und des mittleren Schlagvolumenzuwachses zeigte sich zwischen Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und Patienten mit koronarer Herzkrankheit kein signifikanter Unterschied (Tabelle 8).

	KHK	nichtischäm. KMP
mittlerer Synergieindex [%]	83,9	87,3
Standartabweichung	10,4	8,1
minimaler Synergieindex [%]	69,7	70,3
maximaler Synergieindex [%]	97,6	98,6
T-Test:	p = 0,40	
mittlerer SV-Zuwachs [ml]	9,9	9,1
Standartabweichung	6,0	7,4
minimaler SV-Zuwachs [ml]	1,6	0,7
maximaler SV-Zuwachs [ml]	17,8	29,9
T-Test:	p = 0,74	

Tab. 8: Synergieindex und Schlagvolumenzuwachs bei Patienten mit KHK und DCM

Betrachtet man den hämodynamisch relevanten Parameter des potentiellen Zugewinns an Schlagvolumen bei Resynchronisation von mehr als 10 ml unter den klinischen Gesichtspunkt der NYHA-Stadien und stellt die Abhängigkeit von QRS-Dauer und enddiastolischen Volumen nebeneinander dar (Abbildung 38), so ist bei Probanden und Patienten im NYHA-Stadium I kein relevanter Schlagvolumenzuwachs zu erkennen.

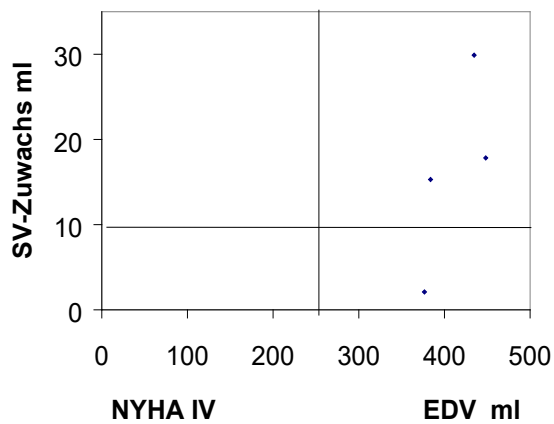
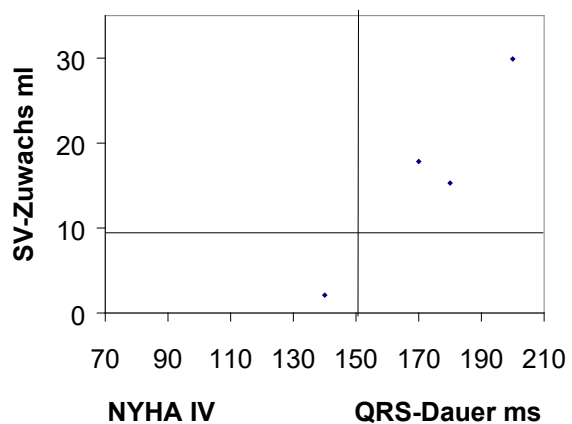
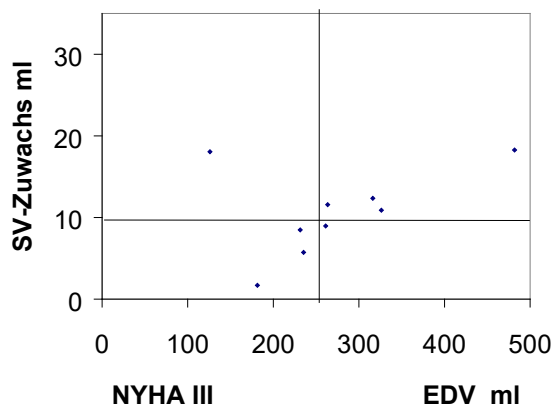
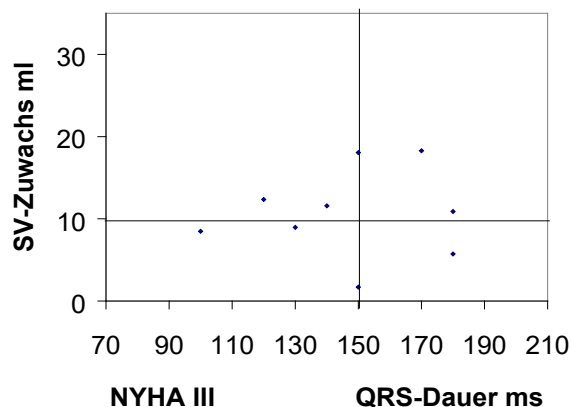
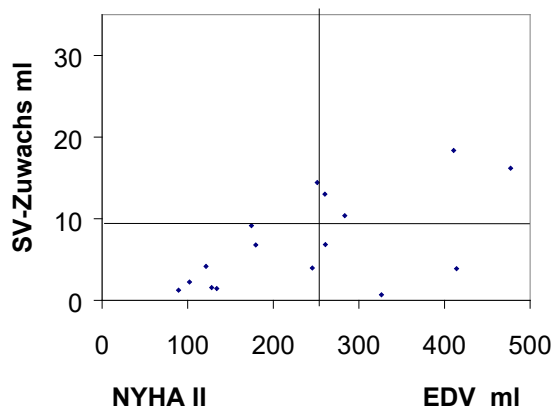
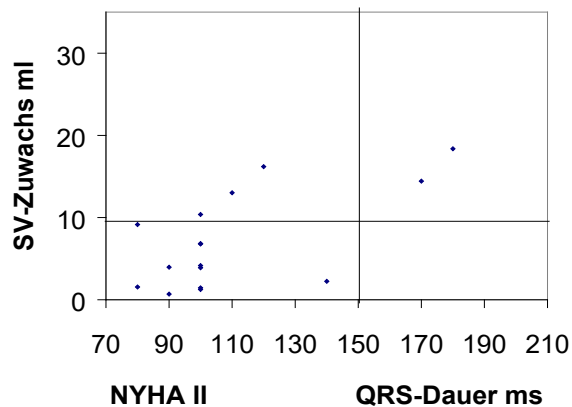
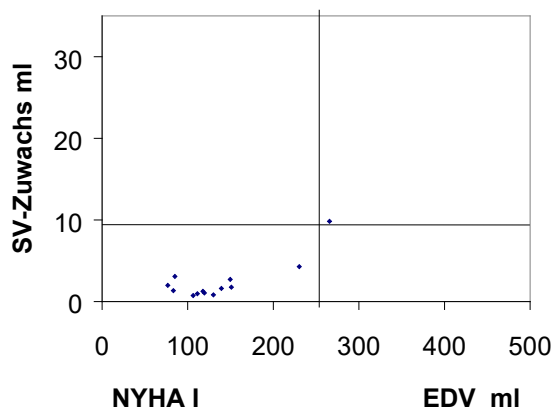
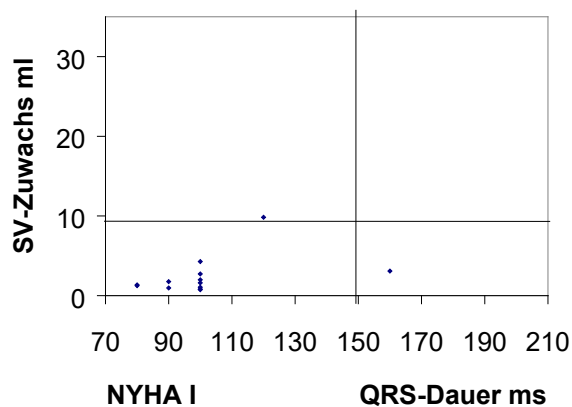
Im NYHA-Stadium II und III fanden sich Patienten mit einem Schlagvolumenzuwachs von mehr als 10 ml sowohl mit einer QRS-Dauer von <150 ms als auch mit einer QRS-Dauer von ≥ 150 ms. Jedoch hatten, bis auf eine Ausnahme, alle mit einem relevanten Zugewinn an Schlagvolumen ein enddiastolisches Volumen von ≥ 250 ml. Die Ausnahme bildete ein Patient im NYHA-Stadium III der ein enddiastolisches Volumen von < 250 ml hatte. Dieser Patient zeigte im EKG jedoch eine verlängerte QRS-Dauer von 150 ms. Patienten im NYHA-Stadium II und III mit einem enddiastolischem Volumen von >250 ml, ohne relevanten Zugewinn an Schlagvolumen hatten alle eine QRS-Dauer von <150 ms.

Abb. 38: Schlagvolumenzuwachs der NYHA Stadien I bis IV in Abhängigkeit von

QRS-Dauer

und

enddiastolischem Volumen



Alle untersuchten Patienten im NYHA-Stadium IV hatten ein enddiastolisches Volumen von >250 ml. Der einzige Patient in dieser Gruppe ohne relevanten potentiellen Zuwachs an Schlagvolumen bei Resynchronisation hatte wiederum eine QRS-Dauer von <150 ms.

Daraus und aus Abbildung 39 und 40 läßt sich ableiten, daß alle Patienten mit einer QRS-Dauer von über 150 ms und einem enddiastolischem Volumen von mehr als 250 ml einen Zuwachs an Schlagvolumen durch Resynchronisation zeigten. Betrug die QRS-Dauer weniger als 150 ms und lag das enddiastolische Volumen über 250 ml, fanden sich sowohl Patienten mit als auch ohne hämodynamischen Zugewinn bei optimiertem Kontraktionsablauf. Gleiches galt für Patienten mit QRS-Dauer von über 150 ms und enddiastolischem Volumen von unter 250 ml. Hervorzuheben ist hierbei, daß von den untersuchten Patienten lediglich bei einem mit einem enddiastolischem Volumen von unter 250 ml ein Schlagvolumenzuwachs von mehr als 10 ml durch Resynchronisation zu erwarten war, wohingegen es bei Patienten mit enddiastolischem Volumen von über 250 ml immerhin 12 waren.

Hatten Patienten und Probanden ein enddiastolischem Volumen von unter 250 ml und eine QRS-Dauer von weniger als 150 ms, so war keine relevante Verbesserung des Schlagvolumens durch Optimierung des Kontraktionsablaufes zu erwarten.

Abb. 39: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit der QRS-Dauer bei Patienten und Probanden

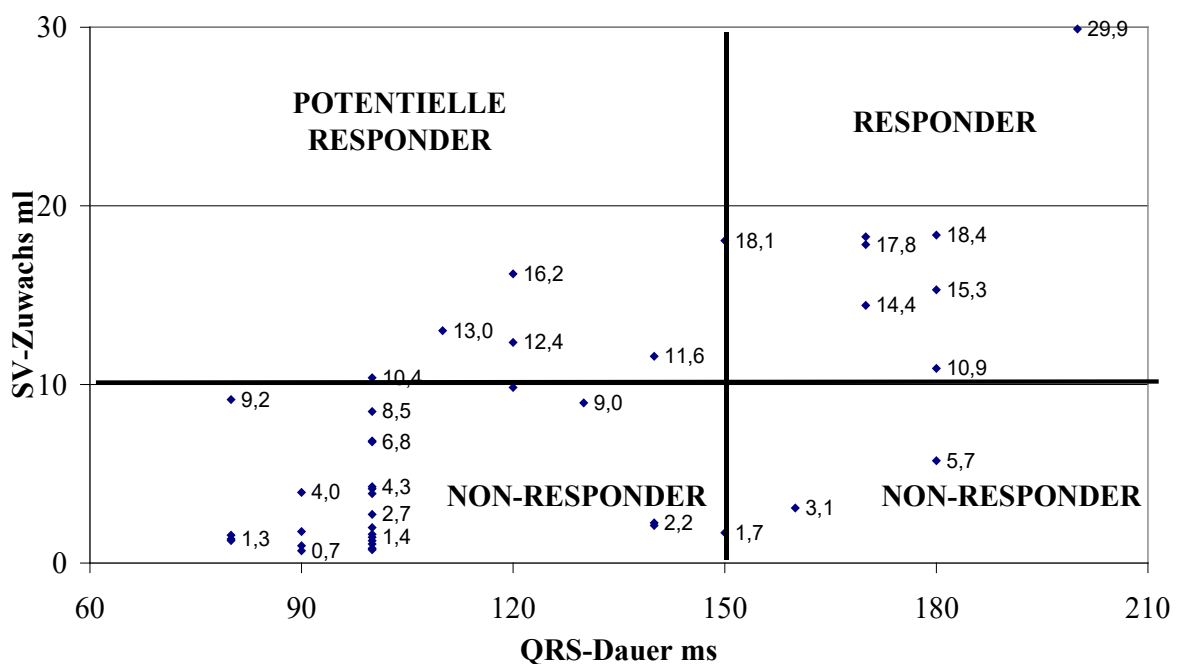
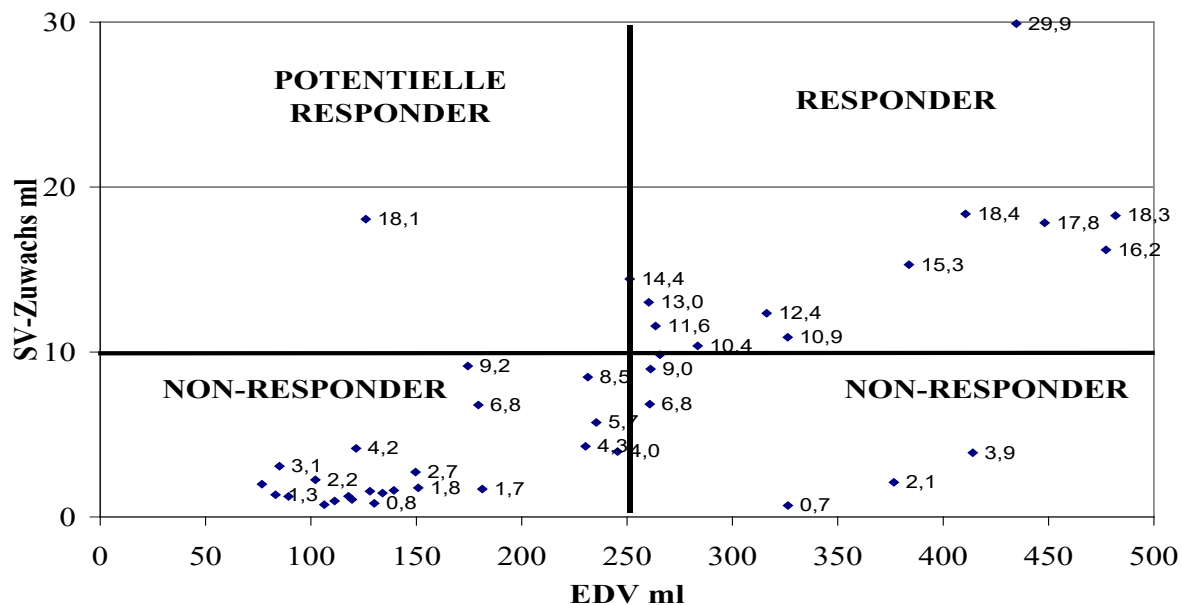


Abb. 40: Schlagvolumenzuwachs in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumens. bei Patienten und Probanden

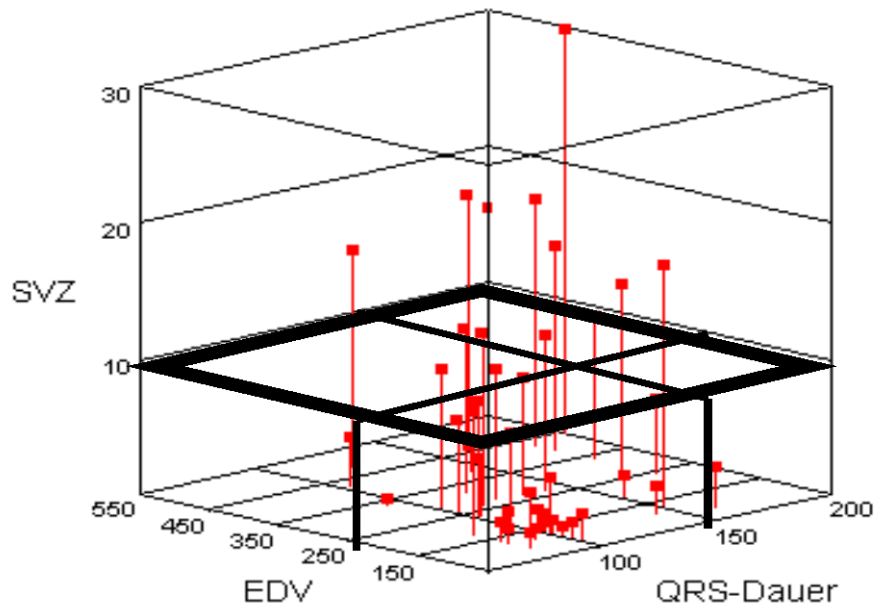


Durch die Kombination der beiden Parameter QRS-Dauer mit einem Grenzwert von 150 ms und enddiastolisches Volumen mit einem Grenzwert von 250 ml ließen sich Patienten mit Zuwachs an Schlagvolumen (Responder) durch Optimierung des Kontraktionsablaufes von denen ohne Zuwachs (Non-Responder) teilweise diskriminieren.

Stellt man die Kombination dieser Parameter in einem dreidimensionalen Diagramm dar (Abbildung 41), so findet sich ein hinterer oberer Quadrant mit Respondern bei QRS-Dauer von über 150 ms und enddiastolischem Volumen von über 250 ml und ein vorderer unterer Quadrant mit Non-Respondern bei QRS-Dauer kleiner 150 ms und enddiastolischem Volumen unter 250 ml. Überschreitet nur einer der beiden Parameter den Grenzwert, liegt der Zuwachs an Schlagvolumen sowohl über als auch unter 10 ml.

Eine Analyse unter Beachtung der zur Zeit geltenden Kriterien für eine biventrikuläre Stimulation mit eingeschränkter Ejektionsfraktion von kleiner 35 % und NYHA-Stadium III und IV ergab keine zusätzlichen Ergebnisse bezüglich der Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern.

Abb. 41: Dreidimensionale Darstellung der Abhängigkeit des Schlagvolumenzuwachses vom enddiastolischen Volumen und Dauer des QRS-Komplexes



Setzt man einen Schlagvolumenzuwachs von >10 ml unter Resynchronisation als hämodynamisch relevant voraus, lassen sich für die Grenzwerte der QRS-Dauer von 120 ms und 150 ms bzw. für einen Grenzwert des enddiastolischen Volumens von 250 ml sowie für die Kombinationen dieser Parameter die Sensitivität und Spezifität bestimmen. Diese Werte sind Tabelle 9 zu entnehmen.

SV-Zuwachs >10 ml	Sensitivität	Spezifität
QRS >120 ms	0,84	0,67
QRS >150 ms	0,48	0,89
EDV >250 ml	0,92	0,67
QRS >120 ms und EDV >250 ml	0,77	0,83
QRS >150 ms und EDV >250 ml	0,54	1,0

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität bei Schlagvolumenzuwachs > 10 ml in Abhängigkeit von QRS-Dauer und enddiastolischen Volumen

Auch hierbei ist hervorzuheben, daß bei Kombination von QRS-Dauer >150 ms und enddiastolischem Volumen von >250 ml eine Spezifität von 1,0 erreicht wurde, wobei die Sensitivität nur 0,54 betrug.

5. Diskussion

Patienten mit einer medikamentös therapierefraktären Herzinsuffizienz und intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung steht mit der biventrikulären Herzschrittmachertherapie ein neues erfolgversprechendes Therapiekonzept zur Verfügung. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität der Patienten unter biventrikulärer Stimulation führen, sind bisher nicht sicher geklärt. Neben der Optimierung der atrioventrikulären Überleitung wird eine Resynchronisation des linksventrikulären Kontraktionsablaufes hauptsächlich für den klinischen Erfolg dieser Therapie verantwortlich gemacht. Die Resynchronisation wird durch zeitgleiche elektrische Stimulation des rechten Ventrikels und der lateralen Wand des linken Ventrikels erreicht und korrigiert somit die intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung. Bisher konnte keine sichere patientenbezogene Vorhersage des Therapieerfolges getroffen werden.

Es ist somit von besonderem Interesse, den Zusammenhang zwischen intraventrikulärer Erregungsausbreitungstörung und Asynchronität des linksventrikulären Kontraktionsablaufes zu klären. Des Weiteren sollten Parameter gefunden werden, um den potentiellen hämodynamischen Zugewinn unter Optimierung der Kontraktion durch Resynchronisation vorherzusagen. Diese Parameter wurden mit anderen die kardiale Funktion beschreibenden verglichen, um Responder von Non-Respondern unter Resynchronisation zu unterscheiden.

Hierzu wurde von uns eine völlig neu entwickelte Methode angewandt. Aus den cardiac-cine MRT wurden neben den enddiastolischen und realen endsystolischen Volumina durch zeitunabhängige Übereinanderlagerung des Endokards ein optimales endsystolisches Volumen ermittelt. Dieses optimale endsystolische Volumen könnte durch Resynchronisation erreicht werden.

5.1. Probanden und Patienten

Die untersuchten 42 Patienten und Probanden wurden während ihrer Behandlung in der Klinik für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität von uns willkürlich ausgewählt. Um die Fragestellung ausreichend zu beantworten, wurde insbesondere auf Patienten mit Erregungsausbreitungsstörungen und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sowie

unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen Wert gelegt. Die Altersverteilung, NYHA-Stadien, linksventrikuläre Funktionsstörung und elektrokardiographische Parameter zwischen Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und koronarer Herzkrankheit wichen nicht wesentlich voneinander ab. Lediglich die Gruppe der Probanden war jünger und unterschied sich per definitionem in den übrigen Parametern von der Patientengruppe.

In der Gruppe der Probanden entsprach das absolute enddiastolische Volumen mit 115,4 ml exakt den Werten die auch in der Literatur zu finden sind, z.B. von der Arbeitsgruppe um Sandstede, die ein mittleres enddiastolisches Volumen von 118 ml ermittelte (69). Auch das körperoberflächennormierte enddiastolische Volumen lag in dem Bereich der in der Literatur mittels cardiac-cine MRT gewonnenen Werte (69, 20, 50). Die aus der single- bzw. biplanen Laevokardiographie gewonnen Normwerte, die in der Literatur angegeben sind, entsprechen ebenfalls diesen Werten bzw. liegen geringfügig darüber (60, 34, 76). Die MRT ist eine anerkannte und validierte Methode zur Beschreibung linksventrikulärer Volumina und der linksventrikulären Funktion bei Normalpersonen und bei Patienten (67). Es ist also davon auszugehen, daß die angewandte endokardiale Konturfindung in den einzelnen Schichten und die Algorithmen zur Ermittlung der Volumina der untersuchten Patienten und Probanden exakt und zutreffend sind.

5.2. Enddiastolisches Volumen

Eine Normierung der enddiastolischen Volumina auf die Körperoberfläche, wie häufig üblich, ergab keine zusätzlichen Informationen, so daß im weiteren Verlauf darauf verzichtet wurde. Entscheidend waren die Änderungen des enddiastolischen Volumens, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des Schlagvolumens unter theoretisch optimiertem Kontraktionsablauf. Bei den Patienten und Probanden war das enddiastolische Volumen von der Körperoberfläche unabhängig. Die Ursache hierfür ist, daß in dieser Arbeit bis auf die Gruppe der Probanden überwiegend Herzen mit einem deutlich pathologisch vergrößertem enddiastolischem Volumen analysiert wurden.

In der Gruppe der Patienten fand sich eine Tendenz zur Zunahme des enddiastolischen Volumens mit steigendem NYHA-Stadium, wobei sich auch im NYHA-Stadium II, also bei nur gering eingeschränkter Belastbarkeit große enddiastolische Volumina zeigten.

Eine Analyse der Elektrokardiogramme unter Berücksichtigung des klinischen Ausmaßes der Herzinsuffizienz ergab, daß die Störung der linksventrikulären Erregungsausbreitung mit

höherem NYHA-Stadium zunahm. Dies drückte sich in einer zunehmenden Dauer des QRS-Komplexes und des oberen Umschlagpunktes in V_5 aus. Fraglich ist, inwieweit dies die Folge der eingeschränkten linksventrikulären Funktion ist oder ob eine gestörte Erregungsausbreitung zwangsläufig mit einer linksventrikulären Funktionsstörung einhergeht. In den Elektrokardiogrammen hatte die linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung mit einer Verspätung des oberen Umschlagpunktes in V_5 eine zunehmende Dauer des QRS-Komplexes zur Folge.

Eine Korrelation zwischen QRS-Dauer und enddiastolischen Volumen ließ sich nicht nachweisen.

5.3. Reale und optimale Ejektionsfraktion sowie Ejektionsfraktionszuwachs unter Resynchronisation

Aus der Darstellung der realen und optimalen systolischen Fläche aller vom Patienten gewonnenen Schichten in den Diagrammen ging hervor, daß die Differenzen zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion bei Probanden und Patienten variabel ausgeprägt war. Es fanden sich zum Teil erhebliche Unterschiede in der Kontraktilität einzelner Schichten des gleichen Patienten, welche unabhängig von den Differenzen der realen und optimalen Kontraktion waren. Nicht immer ging eine reduzierte globale Ejektionsfraktion mit einem asynergen Kontraktionsablauf einher. Die Variabilität der Kontraktion basaler, medialer und apikaler Abschnitte und deren potentielle Änderung durch eine Resynchronisation war unterschiedlich ausgeprägt. Hieraus ist abzuleiten, daß sich bei Patienten mit herabgesetzter globaler Ejektionsfraktion der Kontraktionsablauf nicht immer optimieren läßt. Auf der anderen Seite gab es Patienten, die bei lediglich gering herabgesetzter realer Ejektionsfraktion einen deutlich asynchronen Kontraktionsablauf zeigten. Das Ausmaß der Asynchronität war unabhängig von der realen Ejektionsfraktion.

Betrachtet man die reale und optimale Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von der Erregungsausbreitung, so ließ sich diesbezüglich keinen Zusammenhang herstellen.

Auch die Differenz zwischen optimaler und realer Ejektionsfraktion, die ein Maß für die Verbesserung der Pumpleistung bei synchroner Kontraktion ist, zeigte keine Abhängigkeit von der Dauer des QRS-Komplexes. Die reale und optimale linksventrikulären Ejektionsfraktion und die Verbesserung dieser bei synergem Kontraktionsablauf ist also unabhängig von der linksventrikulären Erregungsausbreitung.

Ähnlich zeigte die Zunahme der Ejektionsfraktion unter optimiertem Kontraktionsablauf keine Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen.

Somit ergab sich die Notwendigkeit, einen von der absoluten Ejektionsfraktion unabhängigen Wert zu definieren. Hierfür wurde die Analyse auf die relative Änderung der Ejektionsfraktion bei synchroner Kontraktion beschränkt.

5.4. Synergieindex und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen

Die optimierte Ejektionsfraktion bei absolut synerger, zeitgleicher, homogener Kontraktion aller Wandabschnitte wurde, da sie keine weitere Steigerung erfahren kann, gleich 100 % gesetzt. Diese relative Angabe als Maß für die maximale Synchronität des linksventrikulären Kontraktionsablaufes beschreibt auch Ventrikel mit eingeschränkter Funktion, wenn sie synchron und homogen kontrahieren und wurde von uns Synergieindex genannt.

Die Differenz zwischen realer und optimaler Ejektionsfraktion kann somit unabhängig von der tatsächlichen Ejektionsfraktion angegeben werden. Je herabgesetzter die tatsächliche, reale Ejektionsfraktion gegenüber der optimierten Ejektionsfraktion ist, desto geringer ist das Maß der Synchronität, der Synergieindex.

In der Gruppe der Probanden war erwartungsgemäß eine relevante Optimierung des Kontraktionsablaufes nicht möglich. Der bei wenigen Probanden gering herabgesetzte Synergieindex ist am ehesten auf leichte Abweichungen bei der endokardialen Konturfindung der unterschiedlichen Bilder während des Herzzyklus zurückzuführen. Es könnte aber auch Ausdruck der physiologischerweise nicht absolut zeitgleichen Einwärtsbewegung aller Wandabschnitte sein. Dies wird unter anderem in den Untersuchungen von Henson (31) zur linksventrikulären Torsion während der Kontraktion beschrieben.

Die Gruppe der herzinsuffizienten Patienten zeigte erhebliche Unterschiede bezüglich des Synergieindex. Einige Patienten mit einem Synergieindex von über 95 % hatten trotz ihrer eingeschränkten Pumpfunktion einen synchronen Kontraktionsablauf, der keine Optimierung erfahren konnte. Andere hingegen zeigten eine deutliche zeitliche Störung der Kontraktion einzelner Wandabschnitte, was einen herabgesetzten Synergieindex zur Folge hatte.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß die linksventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung die Ursache für einen asynchronen Kontraktionsablauf darstellt (39). Das hieße, daß in dem Maße wie die Dauer des QRS-Komplexes zunimmt, der Synergieindex abnehmen müßte.

Anders als erwartet zeigte sich jedoch keine direkte Abhängigkeit des Synergieindex von der Dauer des QRS-Komplexes, sowohl bei Probanden als auch bei Patienten. Eine Tendenz zur Abnahme des Synergieindex mit zunehmender QRS-Breite war zu erkennen. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern konnte jedoch nicht hergestellt werden. Es fanden sich kaum Patienten mit einer normalen QRS-Dauer von unter 120 ms und einem geringem Maß an Synergie. Die Verteilung der Synergieindizes bei Patienten mit einer verlängerten QRS-Dauer war hingegen uneinheitlich. Trotz gestörter Erregungsausbreitung zeigte sich bei einigen Patienten ein hoher Synergieindex. Das bedeutet, daß bei einer intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung die linksventrikuläre Kontraktion nicht in jedem Fall asynerg ablaufen muß. Weiterhin zeigte sich, daß bereits bei geringer Zunahme der QRS-Dauer, zwischen 120 und 150 ms eine ausgeprägte Synchronisationsstörung auftreten kann. Die Unterteilung der QRS-Dauer in zwei Gruppen, normale (≤ 120 ms) und verlängerte (>120 ms) ergab eine deutliche Differenzen im Synergieindex (92,7 vs. 83,2 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0021$). Die gestörte Erregungsausbreitung, welche sich in einer Verlängerung der QRS-Dauer über 120 ms ausdrückt, beeinflusste insgesamt die Synchronität des Kontraktionsablaufes ungünstig. Dies wurde in der signifikanten Reduktion des Synergieindex deutlich. Im Einzelnen war jedoch die Abnahme der Synergie nicht zur Zunahme der Dauer des QRS-Komplexes proportional.

Da bei der zur Zeit üblichen Indikationsstellung zur biventrikulären Schrittmachertherapie das Ausmaß der Herzinsuffizienz mit entscheidend ist, wäre es möglich, daß bei Patienten im NYHA-Stadium III und IV eine Korrelation zwischen Dauer des QRS-Komplexes und Synergieindex bestünde. Bei der Analyse unter klinischen Gesichtspunkten mit einer zusätzlichen Unterteilung in die NYHA-Stadien zeigte sich meist kein unmittelbarer Zusammenhang insbesondere im NYHA-Stadium III. Lediglich in der Gruppe der Patienten im NYHA-Stadium IV betrug der Korrelationskoeffizient 0,91. Unter Berücksichtigung der Limitierung der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe, könnte dies auf einen direkten Zusammenhang hinweisen.

Eine Unterteilung nach elektrokardiographischen Morphologiekriterien in Patienten mit Linksschenkelblock als Ausdruck einer spezifischen Störung des intraventrikulären Leitungssystems und Patienten mit unspezifischer Verzögerung der linksventrikulären Erregungsleitung wie bei Arborisationsblock (Splitting) ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Synergieindex. Die Art der Erregungsausbreitungsstörungen, ob spezifisch oder unspezifisch, hatte keinen Einfluß auf den linksventrikulären Kontraktionsablauf. Dies galt sowohl für die Analyse unter Beachtung der Gesamtdauer der

Erregungsausbreitung, der QRS-Dauer, als auch unter der Berücksichtigung der linksventrikulären Erregungsleitungsstörung, welche sich in einem verzögertem oberen Umschlagpunkt in V_5 widerspiegelte.

Des weiteren zeigte sich keine strenge Korrelation zwischen Synergieindex und enddiastolischem Volumen. Nahezu alle normal großen oder gering vergrößerten Ventrikel hatten einen Synergieindex von über 90 %. Hingegen zeigte der größere Teil der Patienten mit einem enddiastolischem Volumen von über 250 ml einen inhomogenen Kontraktionsablauf und würde am ehesten von einer Resynchronisation profitieren. Die Größe des linken Ventrikels beeinflusst also die potentielle Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse. Zusammenfassend ist festzustellen, daß eine Synchronisationsstörung des linksventrikulären Kontraktionsablaufes nicht allein durch eine Erregungsausbreitungsstörung hervorgerufen wird. Umgekehrt führt eine Erregungsausbreitungsstörung nicht zwangsläufig zu einer Störung der Homogenität der linksventrikulären Kontraktion. Der Synergieindex ist ein sehr guter Parameter um die Asynchronität der linksventrikulären Kontraktion zu erfassen und sie quantitativ zu beschreiben.

5.5. Schlagvolumenzuwachs und dessen Abhängigkeit von Erregungsausbreitungsstörung und enddiastolischem Volumen

Um Vorhersagen für die Verbesserung der individuellen Hämodynamik des einzelnen Patienten zu treffen, reicht der Synergieindex nicht aus. Das Herzminutenvolumen ermittelt sich aus dem Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Eine konstante Herzfrequenz vorausgesetzt, spielt das Schlagvolumen die entscheidende Rolle.

Aus den cardiac-cine MRT waren das enddiastolische, das reale endsystolische Volumen und das optimale endsystolische Volumen von Patienten und Probanden bekannt. Somit konnte nicht nur das reale Schlagvolumen sondern auch der potentielle Zuwachs an Schlagvolumen durch eine Resynchronisation errechnet werden.

Der größte Teil der herzinsuffizienten Patienten konnte von einer potentiellen Zunahme des Schlagvolumens bei optimiertem Kontraktionsablauf durch Resynchronisation profitieren. Bildete man zwei Gruppen, so war dieser Unterschied zwischen Probanden bzw. Patienten im NYHA-Stadium I (SV-Zuwachs: 2,4 ml) und Patienten der NYHA-Stadien II bis IV (SV-Zuwachs: 11,1 ml) hoch signifikant ($p = 0,000021$). Bei der Einzelbetrachtung der Patienten wurde die Beurteilung schwieriger. So fanden sich auch im NYHA-Stadium III und IV

Patienten, die nicht von einer Resynchronisation profitieren würden, da ein relevanter Anstieg des Herzminutenvolumens durch Erhöhung des Schlagvolumens nicht zu erwarten war. Insgesamt hatten Patienten mit einer Herzinsuffizienz einen hämodynamischen Zugewinn von einer Resynchronisation. Das Ausmaß der Verbesserung der Hämodynamik im einzelnen war aber nicht vom klinischem Stadium der Herzinsuffizienz abhängig.

Kritisch muß an dieser Stelle bemerkt werden, dass bei der Analyse des Schlagvolumenzuwachses im Zusammenhang mit der Einschränkung der Belastbarkeit, der linken Ventrikel isoliert betrachtet wurde. Häufig jedoch sind sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel von einer Funktionseinschränkung betroffen (42).

Der Synergieindex korrelierte sehr gut mit dem Zuwachs an Schlagvolumen. Ventrikel mit einem asynchronen Kinetik hatten die größere Potenz, ihr Schlagvolumen durch Optimierung des Kontraktionsablaufes zu steigern, als synchron kontrahierende Herzen.

Die Betrachtung des hämodynamisch relevanteren Parameters der Schlagvolumenzunahme in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen ergab keine direkte Proportionalität. Es zeigte sich aber eine deutliche Tendenz, dass Herzen mit einem höheren enddiastolischen Volumen auch häufiger ihr Schlagvolumen durch Resynchronisation steigern können, als Herzen mit geringerem enddiastolischen Volumen. Hämodynamisch relevante Steigerungen des Schlagvolumens von mehr als 10 ml fanden sich, bis auf eine Ausnahme, nur bei Ventrikeln mit einem deutlich erhöhtem enddiastolischem Volumen von über 250 ml.

Da, wie oben dargestellt, die Asynchronität der linksventrikulären Kontraktion nicht durch das Ausmaß der Erregungsausbreitungsstörung bestimmt wird und der Schlagvolumenzuwachs durch das enddiastolische Volumen mit beeinflusst wird, war von der Analyse der Steigerung des Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Erregungsausbreitungsstörung eine zusätzliche Information zu erwarten. Es zeigte sich ebenfalls eine Tendenz zu einer höheren Steigerungspotenz bei Resynchronisation mit zunehmender QRS-Dauer. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern bestand nicht. Es gelang nicht, unter diesen elektrophysiologischen Gesichtspunkt einen Grenzwert der QRS-Dauer festzulegen, bei dem eine relevante Verbesserung des Schlagvolumens zu erwarten wäre. In der Untergruppe der Patienten mit elektrokardiographischen Morphologieveränderungen zeigten sich für die Steigerung des Schlagvolumens keine Unterschiede zwischen Patienten mit Linksschenkelblock und unspezifischen Erregungsausbreitungsstörungen sowohl bei der Abhängigkeit von der QRS-Dauer als auch der des oberen Umschlagpunkts in V_5 . Mit der Länge des Gesamterregungsablaufes stieg in dieser Gruppe das potentielle Schlagvolumen durch Resynchronisation. Hingegen hatte das

Ausmaß der Verzögerung der linksventrikulären Aktivierung (oberer Umschlagpunkt in V_5) auf den Schlagvolumenzuwachs keinen Einfluß.

Somit gilt auch für diesen hämodynamisch relevanten Parameter des Schlagvolumenzuwachses, daß dieser zwar durch eine Erregungsleitungsstörung beeinflusst wird, aber nicht unmittelbar von dieser abhängig ist. Der bisher üblicherweise verwendete Grenzwert der Gesamtdauer des QRS-Komplexes von 150 ms für die Indikationsstellung einer biventrikulären Schrittmachertherapie, sollte überdacht werden, insbesondere wenn er isoliert ohne Kombination mit dem enddiastolischen Volumen angewandt wird. Die Arbeitsgruppe um Auricchio kam zu einem ähnlichem Ergebnis (4). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Dauer des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG und in einer intrakardialen Ableitung und Verbesserung der Kontraktilität unter linksventrikulärer Stimulation. Auricchio et al. (4) konnte auch keine direkte Proportionalität zwischen Erregungsausbreitungsstörung und Kontraktilitätsverbesserung durch Resynchronisation nachweisen. Gleiches gilt für die Arbeit von Nelson et al. (56). Das pathophysiologische Konzept zur Erklärung der klinischen Erfolge unter biventrikulärer Stimulation sollte zumindest teilweise kritisch hinterfragt werden. Es ist durchaus denkbar, daß nicht allein die Resynchronisation für den Erfolg dieser Therapie verantwortlich ist. Möglich sind auch Modulationen von aktiven Ionenkanälen auf zellulärer Ebene durch elektrische Stimulation (59, 58). Der signifikante Unterschied des Schlagvolumenzuwachses der Gruppen unter und über 120 ms QRS-Dauer würde zwar den Erfolg aller biventrikulär stimulierten Patienten mit Erregungsausbreitungsstörungen erklären, für den einzelnen Patienten reicht jedoch eine verlängerte QRS-Dauer auch unter Beachtung der sonstigen Kriterien für die biventrikuläre Stimulation nicht aus, um einen Erfolg vorherzusagen. Gestützt wird diese Aussage auch durch einen gewissen Anteil von Non-Responder innerhalb einheitlich definierter Studienkollektive (5, 30). Im Rahmen von Studien wird zur Zeit auch der Nutzen dieser Therapie für Patienten mit gering ausgeprägter Erregungsleitungsstörung untersucht (27, 75). Es besteht somit die Notwendigkeit, Patientenkollektive die von der biventrikulären Stimulation profitieren, besser zu definieren.

Der potentielle hämodynamische Zugewinn durch eine Resynchronisation des gestörten Kontraktionsablaufes ist unabhängig von der kardiale Grunderkrankung. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientengruppen mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie bezüglich des Schlagvolumenzuwachses in Abhängigkeit von der QRS-Dauer. Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie profitieren

gleichermaßen von dieser Therapie, wie Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen aus der Literatur (54).

Erst die Kombination beider Parameter, QRS-Dauer und enddiastolisches Volumen läßt zusätzliche Aussagen zum zu erwartenden hämodynamischen Gewinn durch eine Resynchronisation zu. Patienten mit einer QRS-Dauer von über 150 ms und einem enddiastolischem Volumen von mehr als 250 ml hatten einen relevanten Zuwachs an Schlagvolumen von mehr als 10 ml durch Resynchronisation. Bei Kombination dieser Parameter errechnete sich eine Spezifität von 1,0 und eine Sensitivität von 0,54. Betrug die QRS-Dauer weniger als 150 ms und lag das enddiastolische Volumen über 250 ml, konnte ein Erfolg nicht sicher vorausgesagt werden. Es fanden sich sowohl Patienten mit mehr als auch weniger als 10 ml Zugewinn durch Optimierung des Kontraktionsablaufes. Gleiches galt für Patienten mit QRS-Dauer von über 150 ms und enddiastolischem Volumen von unter 250 ml. Hatten Patienten und Probanden ein enddiastolischem Volumen von unter 250 ml und eine QRS-Dauer von weniger als 150 ms, so war keine relevante Verbesserung des Schlagvolumens zu erwarten.

Durch die Kombination der beiden Parameter QRS-Dauer mit einem Grenzwert von 150 ms und enddiastolisches Volumen mit einem Grenzwert von 250 ml ließen sich Patienten mit Zuwachs an Schlagvolumen (Responder) durch Optimierung des Kontraktionsablaufes von denen ohne Zuwachs (Non-Responder) teilweise diskriminieren.

Auch unter Hinzuziehung der zur Zeit gültigen Kriterien für eine biventrikuläre Stimulation mit eingeschränkter Ejektionsfraktion von kleiner 35 % und NYHA-Stadium III und IV konnte keine weitere Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern vorgenommen werden.

5.6. Validierung der Parameter

Mit der Vorhersage des Ausmaßes der hämodynamischen Verbesserung unter biventrikulärer Stimulation beschäftigen sich auch andere Arbeitsgruppen intensiv. Breithardt et al. (16) konnte zwar ein echokardiographisches Kriterium zur zusätzlichen Beschreibung der linksventrikulären Kinetikstörung finden, ohne jedoch eine Vorhersage bezüglich Responder bzw. Non-Responder treffen zu können.

Als äußerst schwierig stellt sich auch die Überprüfung der getroffenen Feststellungen dar. Änderungen hämodynamischer Parameter unter biventrikulärer Stimulation sind oftmals sehr

gering. Nichtinvasive Messungen liegen bisher nur an kleinen Patientenzahlen vor oder sind nicht ausreichend validiert (63, 48). Langzeitergebnisse unter biventrikulärer Stimulation liegen kaum vor (8). Zwei Arbeiten untersuchten den Zusammenhang zwischen Dauer des QRS-Komplexes und der Verbesserung der Belastbarkeit von Patienten unter biventrikulärer Stimulation (1, 77). Insbesondere die Arbeit von Alonso (1), der Responder und Non-Responder anhand der Verbesserung der NYHA-Klassen und der Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie differenzierte, zeigte, daß nur eine deutliche Verkürzung der QRS-Dauer unter biventrikulärer Stimulation gegenüber der Dauer des intrinsischen QRS-Komplexes zu einer relevanten Verbesserung der Belastbarkeit führte. Bei der Bewertung sollte beachtet werden, daß in der Gruppe der Non-Responder die äußerst geringe Verkürzung der QRS-Dauer unter biventrikulärer Stimulation gegenüber der intrinsischen QRS-Dauer auch Ausdruck einer inoptimalen Elektrodenlage sein könnte. Außerdem wurde in dieser Arbeit kein Bezug zwischen Dauer des intrinsischen QRS-Komplexes und klinischer Verbesserung unter Resynchronisation hergestellt.

Bis auf die oben zitierte Arbeit von Auricchio (4) befassen sich die meisten Autoren, die eine invasive Messung der Hämodynamik bzw. der Kontraktilität mit einbeziehen, mit dem Stimulationsort. Um die hier getroffenen Aussagen zu überprüfen, sollten Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Erregungsausbreitungsstörungen und Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II - IV einer cardiac-cine MRT unterzogen werden. Aus diesen Daten wird der Schlagvolumenzuwachs unter optimierten Kontraktionsablauf ermittelt, wie er bei bi- bzw. linksventrikulären Stimulation zu erwarten wäre. Mittels vorhofgetriggelter linksventrikulärer Stimulation und invasiver Messung von Herzminutenvolumen, pulmonal-kapillärem Verschußdruck und der Kontraktilität des linken Ventrikels bei unterschiedlichen linksventrikulären Stimulationsorten sollte die größte stimulationsbedingte Verbesserung der Hämodynamik ermittelt werden. Diese wird dann mit dem vorausberechneten Schlagvolumenzuwachs in Verbindung gesetzt. Es ist davon auszugehen, daß eine enge Korrelation hergestellt werden kann. Unabhängig davon sollte eine Analyse bezüglich QRS-Dauer und enddiastolischem Volumen sowie vorhergesagtem Schlagvolumenzuwachs und ermitteltem hämodynamischen Verbesserungen erfolgen.

Die in dieser Arbeit dargestellte Methode scheint zur Zeit die einzig Mögliche zur individuellen, patientenbezogenen Prognose des hämodynamischen Vorteils durch Resynchronisation unter bi- oder linksventrikulärer Stimulation zu sein.

6. Schlußfolgerung

Die biventrikuläre Stimulation ist ein neues erfolgversprechendes Therapiekonzept zur Korrektur des gestörten Kontraktionsablaufes bei Patienten mit intraventrikulärer Erregungsausbreitungsstörung und medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz. Bisher sind die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität der Patienten unter biventrikulärer Stimulation führen, nicht sicher geklärt. Dadurch ist die Selektion von Patienten und die Vorhersage des patientenbezogenen hämodynamische Zugewinns durch die Resynchronisation erschwert.

Von unserer Arbeitsgruppe wurde eine neue Methode entwickelt, um aus der cardiac-cine MRT durch zeitunabhängige Übereinanderlagerung des Endokards die Verbesserung der Pumpfunktion durch Resynchronisation zu ermitteln. Der Synergieindex ist ein sehr guter Parameter um die Asynchronität der linksventrikulären Kontraktion zu erfassen und sie quantitativ zu beschreiben.

Sowohl der Synergieindex, als auch der hämodynamisch relevantere Parameter des Schlagvolumenzuwachses unter Resynchronisation korrelierten nicht mit der Dauer des QRS-Komplexes. Somit wird die Synchronisationsstörung des linksventrikulären Kontraktionsablaufes nicht allein durch eine Erregungsausbreitungsstörung hervorgerufen bzw. führt eine Erregungsausbreitungsstörung nicht zwangsläufig zu einer Störung der Homogenität der linksventrikulären Kontraktion. Es gelang nicht, unter diesen elektrophysiologischen Gesichtspunkt einen Grenzwert der QRS-Dauer festzulegen, bei dem eine relevante Verbesserung des Schlagvolumens zu erwarten wäre. Die Art der Erregungsausbreitungsstörung, ob Linksschenkelblock als Ausdruck einer spezifischen Störung des intraventrikulären Leitungssystems oder unspezifische Verzögerung der linksventrikulären Erregungsleitung (Splitting) hatte keinen Einfluß auf den linksventrikulären Kontraktionsablauf. Das pathophysiologische Konzept zur Erklärung der klinischen Erfolge unter biventrikulärer Stimulation sollte zumindest teilweise kritisch hinterfragt werden. Es ist durchaus denkbar, daß nicht allein die Resynchronisation für den Erfolg dieser Therapie verantwortlich ist.

Das enddiastolische Volumen beeinflussten den Schlagvolumenzuwachs. Es bestand aber keine direkte Proportionalität. Herzen mit einem höheren enddiastolischen Volumen konnten häufiger ihr Schlagvolumen durch Resynchronisation steigern, als die mit geringerem enddiastolischen Volumen.

Durch die Kombination der beiden Parameter QRS-Dauer, mit einem Grenzwert von 150 ms, und enddiastolisches Volumen, mit einem Grenzwert von 250 ml, ließen sich Patienten mit Zuwachs an Schlagvolumen (Responder) durch Optimierung des Kontraktionsablaufes von denen ohne Zuwachs (Non-Responder) teilweise diskriminieren.

Der neben eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von $< 35\%$ und NYHA-Stadium III und IV bisher üblicherweise verwendete Grenzwert der Gesamtdauer des QRS-Komplexes von 150 ms für die Indikationsstellung einer biventrikulären Schrittmachertherapie, sollte überdacht werden, insbesondere wenn er isoliert ohne Kombination mit dem enddiastolischen Volumen angewandt wird. Es besteht somit die Notwendigkeit Patientenkollektive, die von der biventrikulären Stimulation profitieren sollen, besser zu definieren. Die in dieser Arbeit dargestellte Methode scheint zur Zeit die Einzige zu sein, um eine individuelle, patientenbezogene Prognose des hämodynamischen Vorteils durch Resynchronisation unter bi- oder linksventrikulärer Stimulation zu erstellen.

Um die auf nichtinvasiven Untersuchungen basierenden Aussagen zu überprüfen, sollten die aus der cardiac-cine MRT getroffenen Prognosen zur Verbesserung der Hämodynamik mit invasiv ermittelten Daten unter optimaler linksventrikulärer Stimulation verglichen werden.

7. Literatur

- 1 Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, Carre F, Mabo P, Daubert JC. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84(12):1417-1421
- 2 Auricchio A, Ding J, Kramer A, Wentkowski R, Spinelli J, Grund S, Klein H. Acute pacing response of heart failure patients is best at specific left ventricular pacing sites. *Circulation* 1998; 98[17]: I-302. 1579
- 3 Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L; Improvement of cardiac funktion in patients with severe congestive heart failure and coronara artery disease with shortened AV delay. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2034-2043
- 4 Auricchio A, Kadhiresan V, Ding J, Kramer A, Pochet T, Spinelli J, Klein H. Is QRS width a predictor of acute hemodynamic response during pacing in heart failure patients? *Eur J of Heart Failure (Suppl 1)*, May 1999, 45
- 5 Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H for the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J, for the Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Effect of Pacing Chamber and Atrioventricular Delay on Acute Systolic Function of Paced Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
- 6 Auricchio A, Klein H; Tockman B, Sack S, Stellbrink C, Neuzner J, Kramer A, Ding J, Pochet T, Maarse A, Spinelli J. Transvenouse Biventricular Pacing for Heart Failure: Can the Obstacles Be Overcome? *Am J Cardiol* 1999;:136D-142D
- 7 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 2: 821-827

- 8 Bakker MD, Meijburg MD, de Vries MD, Mower MD, Thomas RN, Hull MS, Robles De Medina MD, Bredee MD. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4(2):395-404
- 9 Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, Benditt D, Lurie K, Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273-3277
- 10 Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, Vander MP. Estimating morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 84: 20-28
- 11 Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Ryden L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000 20;2(4):399-406
- 12 Brecker SJD, Gibson DG. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1996;17:819-824
- 13 Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-1312.
- 14 Breithardt O, Stellbrink C, Diem B, Franke A, Pochet T, Salo R, Auricchio A. Effect of Chronic Multisite Pacing on Left Ventricular Volumes in Patients with Congestive Heart Failure. *PACE* 1999; 22[4, Part II]:732, 129.
- 15 Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Auricchio A, Huvelle E, Sack S, Bakker P, Hanrath P. Echocardiographic evidence of hemodynamic and clinical improvement in patients paced for heart failure. *Am J Cardiol* 2000 Nov 2;86(9 Suppl 1):K133-K13

- 16 Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer A, Franke A, Pochet T, Auricchio A, Hanrath P. Echokardiographische Qualifizierung linksventrikulärer Kontraktionsmuster bei Herzinsuffizienz mit Schenkelblock: Vergleich mit hämodynamischen Parametern. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89 (Suppl. 6):67; 275
- 17 Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, Van Hoeven H, Hug R, Hess O, Jenni R, Amann FW. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1077-84.
- 18 Butter C, Auricchio A, Schlegl P, Potty P, Doelger A, Für PATH-CHF II Investigator Group. Identifikation des optimalen Stimulationsortes zur Resynchronisation bei Patienten mit Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000 89, Suppl.5: 136. 697
- 19 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 22;344(12):873-80
- 20 Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, Douglas PS, Manning WJ. Importance of imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assesment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2):477-484
- 21 The CIBIS II Study Group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13
- 22 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435

- 23 Daubert JC, Linde C, Cazeau S, Sutton R, Kappenberger L, Bailleul C. Protocol design of the MUSTIC (multisite stimulation in cardiomyopathy) study. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 1998; 91[III]:154 82-2
- 24 De Maria R, Gavazzi A, Recalcati F, aroldi G, De Vita C, Camerini F. Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). *Am J Cardiol* 1993; 72:580-585
- 25 The Digitalis Investigative Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-533
- 26 Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, Valls-Bertault V, Boschhat J, Benditt DG, Lurie KG; Blanc JJ. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999 1;83(7):1138-1140, A9
- 27 Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronisation ? *Eur Heart J* 2000, 21(15):1246-1250
- 28 Gaudiani V A, Stinson E B, Alderman E, Hunt S A, Schroeder J S, Perloth M G, Bieber C P, Oyer P E, Reitz B A, Jamieson S W, Christopherson L, Shumway N E. Long-term survival and function after cardiac transplantation. *Ann Surg.* 1981;194: 381-390
- 29 Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fischer ML; Dual-Chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. 1995; 26: 967-973
- 30 Gras D, Mabo Ph, Tang T, Oude Luttikhuis H, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg KH, DeHaro JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi PA, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync study. *PACE* 1998; 21[Pt. II]:2249-2255

- 31 Henson RE, Song SK, Pastorek JS, Ackermann JJ, Lorenz CH. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(4):H1117-1123
- 32 Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A):6A-13A
- 33 Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual chamber pacing in drug resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:198-202.
- 34 Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981; 64 (1),126-134
- 35 Ishikawa T, Kimura K, Nihei T, Usui T, Kashiwagi M, Ishii M. Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ intervals on cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 4:1797-1802
- 36 Kalon FL, From H. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-115
- 37 Kass D, Chen-Huan C, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetics B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-1573
- 38 Kawagushi AT, Bergsland J, Ishibashi-Ueda H, Ujie T, Shimura S, Koide S, Salerno TA, Batsta RJ Partial left ventriculectomy in patients with dilataded left ventricle. *J Card Surg* 1998, 13:335-342
- 39 Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, De Marco T, Chatterjee K, Saxon LA. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of beventrikular pacing to correct interventrcular dyssynchrony. *J Am Coll. Cardiol* 2000; 35(5):1221-7

- 40 Kober L, Torp Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with severe left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676
- 41 Lamp B, Hammel D, Kerber S, Deng M, Breithardt G, Block M. Multisite pacing in severe heart failure - how many patients are eligible? *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:376
- 42 La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, Varotto L, Ometto R, Vincenzi M. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 1;83(1):120-2, A9
- 43 Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter Ph, Mabo Ph, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC. Acute Hemodynamic Effects of Biventricular DDD Pacing in Patients with End-Stage Heart Failure. *J Am Coll. Cardiol* 1998; 32:1825-1831.
- 44 Leclercq C, Victor F, Alonso C, Pavin D, Revault d'Allones G, Bansard JY, Mabo P, Daubert C. Comparative Effects of Permanent Biventricular Pacing for Refractory Heart Failure in Patients with Stable Sinus Rhythm or Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2000 85:1154-1156
- 45 Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, Alonso C, Gras D, Mabo P, Lazarus A, Daubert JC. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000; 140(6):862-870
- 46 Le Helloco A, Hacot JP, Lelong B, Schleich JM, Laurent M, Almange C. Comparison of apical and infundibular pacing in patients with primary dilated or ischemic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92(1):19-26
- 47 Levin H R, Chen J M, Oz M C. Potential of left ventricular assist devices as outpatient therapy while awaiting transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 1994;58: 1515

- 48 Le Rest C, Couturier O, Turzo A, Guillo P, Bizais Y, Blanc JJ, Narula J. Use of left ventricular pacing in heart failure: evaluation by gated blood pool imaging. *J Nucl Cardiol* 1999;6(6):651-656
- 49 Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 919-923.
- 50 Marcus JT, De Waal LK, Gotte MJ, van der Geest RJ, Heethaar RM, Van Rossum AC. MRI-derived left ventricular funktion parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging* 1999; 15(5):411-419
- 51 Mbaissouroum M, O'Sullivan C, Brecker SJD, Xiao HB, Gibson DG. Shortened left ventricular filling time in dilated cardiomyopathy: additional effects on heart rate variability ? *Br Heart J* 1993; 69:327-331
- 52 McKee P A, Castelli W P, McNamara P M. The natural history of congestive heart failure: The Frammingham Study. *N Engl J Med* 1971;26:1441-1446
- 53 The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007
- 54 Monsourati J, Etienne Y, Gilard M, Valls-Bertault V, Boschhat J, Benditt DG, Lurie KG, Blanc JJ. Left ventricular-based pacing in patients with chronic heart failure: comparison of acute hemodynamic benefits according to underlying heart disease. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(2):195-199
- 55 Mudge G H, Goldstein S, Addonisio I J. Bethesda Conference: Cardiac Transplantation. Task Force 3: Recipient guidlines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 21

- 56 Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, Douglas MR, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Predictors of Systolic Augmentation From Left Ventricular Preexcitation in Patients With Cardiomyopathy and Intraventricular Conduction Delay. *Circulation* 2000;101:2703-2709
- 57 Nitsch J, Seiderer M, Bull U, Lüderitz B. Course of contraction during physiological and ventricular pacemaker stimulation. *Klin Wochenschr* 1984; 3;62(23):1132-1135
- 58 Pappone C, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Salvati A, Kimchy Y, Shemmer I, Darvish N, Aviv R, Ben-Haim S. Inotropic effects of non-excitatory electrical current in heart failure patients. Results from an acute haemodynamic and echocardiographic study. *Eur Heart J* 2000; 21. 196, P1131
- 59 Pappone C, Vicedomini G, Iorichio M L, Salvati A, Kimchy Y, Haddad W, Aviv R, Shemmer I, Snir Y, Mika Y, Prutchi D, Darvish N. Application of Non-Excitatory Electrical Signals Combined with Biventricular Pacing Improves Haemodynamic Parameters in Heart Failure Patients beyond the improvement achieved by biventricular pacing alone. *PACE* 2000, II;23: 590, 150
- 60 Peterson KL, Skloven D, Ludbrook P. Comparison of isovolumic and ejection phase indices of myocardial perfusion in man. *Circulation* 1974, 49(6):1088-1101
- 61 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - results of the survival and ventricular enlargement study. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677
- 62 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717

- 63 Pohl HP, Heinke M, Leder U, Surber R, Kühnert H. Nichtinvasive Messung hämodynamischer Parameter unter biventrikulärer Stimulation mittels transthorakaler Impedanzkardiographie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89 (Suppl. 6):67; 274
- 64 Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6):1735-1742
- 65 Prinzen FW, Van Oosterhout MF, Vanagt WY, Storm C, Reneman RS. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(11 Pt 2):2256-2260
- 66 Purerfellner H, Nesser HJ, Winter S, Schwierz T, Hornell H, Maertens S. Transvenous left ventricular lead implantation with the EASYTRAK lead system: the European experience. *Am J Cardiol* 2000; 86(9 Suppl 1):K157-K164
- 67 Rominger MB, Bachmann GF, Geuer M, Puzik M, Boedecker RH, Ricken WW, Rau WS. Accuracy of right and left ventricular heart volume and left ventricular muscle mass determination with cine MRI in breath holding technique. *Rofo Fortschr.Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah* 1999; 170(1):54-60
- 68 Ronaszeki A, Boudewijn D, Ector H, Aubert AE, Van de Werf F, De Geest H. Influence of short atrioventricular delay on late diastolic transmitral flow and stroke volume. *Angiology* 1992; 43:32-38
- 69 Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac funktion and mass determined by cine magnetic resonace imaging. *Eur Radiol* 2000;10(3):438-442
- 70 Saxon L, Boehmer J, Hummel J, Kacet S, DeMarco T, Naccarelli G, Daoud E, for the VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. Biventricular Pacing in Patients with Congestive Heart Failure: Two Prospective Randomized Trials. *Am J. Cardiol* 1999;83:120D-123D.

- 71 Schwaab B, Fröhling G, Alexander C, Kindermann M, Hellwig N, Schwerdt H, Kirsch CM, Schieffer H. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999 33:317-323
- 72 Shinbane JS, Chu E, DeMaco T, Sobol Y, Fitzpatrick AP, Lau DM, Klinski C, Schiller NB, Griffin JC, Chatterjee K. Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 30:1295-1300
- 73 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
- 74 Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, Breithardt OA, Kloss M, Schöndube FA, Klein H, Messmer BJ, Hanrath P. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1999; 83: 143D-150D
- 75 Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Bocker D, Block M, Kirkels H, Ramdat-Misier A. Pacing therapies in congestive heart failure II study. *Am J Cardiol* 2000; 86(9 Suppl 1):K138-K143
- 76 Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuzaki M, Kusukawa R. Left atrial filling in human subjects. relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cadiovascul. Res.* 1987,21,255-299
- 77 Vogt J, Krahnfeld O, Lamp B, Hansky B, Kirkels H, Minami K, Korfer R, Horstkotte D, Kloss M, Auricchio A. Electrocardiographic remodeling in patients paced for heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86(9 Suppl. 1):K152-K156
- 78 Walker S, Levy T, Rex S, Paul V. Initial results with left ventricular pacemaker lead implantation using a preformed „peel-away“ guiding sheath and „side-wire“ left ventricular pacing lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(6):985-990

- 79 Witte K, Thackray S, Clark AL, Cooklin M, Cleland JG. Clinical trials update: Improvement-HF, Copernicus, Mustic, Aspect-II, Apricot and Heart. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(4):455-460
- 80 Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403-407
- 81 Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Br Heart J* 1993; 69:166-173

Lebenslauf

Pohl, Hans-Peter

Geb.: 02.06.1964, in Jena

09/1970 - 08/1978 Schulbesuch Polytechnische Oberschule Grete Unrein in Jena

09/1978 - 07/1983 Schulbesuch Erweiterte Oberschule Carl Zeiss, Spezialschule physikalisch-technische Richtung Jena

07/1983 Abitur

08/1983 - 08/1987 Wehrdienst

09/1987 - 09/1993 Studium Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

09/1993 Staatsexamen

11/93 - 04/1995 Arzt im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

seit 05/1995 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Jena, den 30.06.2001

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. G. Pöhlmann, Herr Prof. Dr. H.-R. Figulla, Herr PD Dr. H. Kühnert, Herr Dr. med. U. Leder,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 30.06.2001

Danksagung

Für die vielfältige und beharrliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Pöhlmann auf das Herzlichste.

Herrn Dr. med. U. Leder danke ich für die Ideen und die wertvollen Anregungen bei der Erstellung und Bearbeitung des Themas.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. H.-R. Figulla und Herrn PD Dr. med. habil. H. Kühnert, die mir in der Endphase der Dissertation beratend zur Seite standen.