

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. H. Klein)

Funktionelle, strukturelle und elektrische Veränderungen bei
herzinsuffizienten Patienten mit Linksschenkelblock. Ergebnisse
einer Untersuchung mittels elektromechanischem Mapping und
Magnetresonanztomografie.

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Oliver Wolfram aus München.
Magdeburg, 2006

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Wolfram, Oliver:

Funktionelle, strukturelle und elektrische Veränderungen bei herzinsuffizienten Patienten mit Linksschenkelblock. Ergebnisse einer Untersuchung mittels elektromechanischem Mapping und Magnetresonanztomografie.

2006. – 65 Bl.: 27 Abb., 4 Tab.

Kurzreferat:

Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild, das sich durch hämodynamische, lokale myokardiale, humorale sowie elektrische Veränderungen charakterisieren läßt; magnetresonanztomografische Untersuchungen sowie elektrophysiologische Studien mit elektromechanischen Mappingsystemen spielen in Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes eine bedeutende Rolle. Die vorliegende Arbeit stellt beide Methoden hinsichtlich der Bestimmung der lokalen Muskelmasse sowie der Berechnung rechts- bzw. linksventrikulärer Volumina einander gegenüber. Anwendung findet erstere im Versuch, einen in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der lokalen Aktivierungszeit und dem Grad der entsprechenden myokardialen Hyper- bzw. Hypotrophie an einem Magdeburger Patientengut nachzuweisen. Praktische Bedeutung können die gewonnenen Erkenntnisse unter anderem im Rahmen einer Herzinsuffizienz-Schrittmachertherapie, der kardialen Resynchronisationstherapie, gewinnen.

Schlüsselwörter:

Herzinsuffizienz, Linksschenkelblock, kardiale Resynchronisationstherapie, Pathophysiologie.

Inhaltsverzeichnis

Liste der Abkürzungen	1
Das insuffiziente Herz mit Linksschenkelblock	2
Material und Methoden	28
Linksventrikuläre elektromechanische Kartierung des Herzens mit CARTO	29
Magnetresonanztomographische Auswertung	31
Auswertung der CARTO-Abbildungen zum Vergleich mit der jeweiligen lokalen Myokarddicke (MRT)	33
Unipolares Spannungssignal als Funktion der lokalen Aktivie- rungszeit	36
Volumetrischer Vergleich MRT - CARTO	37
Statistische Berechnungen	37
Ergebnisse	37
Abhängigkeit des lokalen unipolaren Spannungssignals von der Myokarddicke	38
Spannungsunterschiede zwischen verschiedenen Punkten der lokalen ventrikulären Aktivierung	39
Volumetrischer Vergleich MRT - CARTO	42
Diskussion	43
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	55
Erklärung nach Promotionsordnung	64
Darstellung des Bildungsweges	65

Liste der Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BNP	B-natriuretisches Peptid
CAD	Coronary Artery Disease
CSD	Cardiac Support Device
DHF	Diastolic Heart Failure
HFS	Heart Failure Score
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
ICD, DCM	Idiopathisch-dilatative Kardiomyopathie
LAT	Local Activation Time
LSB, LBBB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEMM	Left Ventricular Electromechanical Mapping
PKA	Proteinkinase A
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
TST	Transseptal Time
NYHA	New York Heart Association
IVCD	Intraventricular Conduction Defect
MRT	Magnetresonanztomografie

Das insuffiziente Herz mit Linksschenkelblock

„The people who bind themselves to systems are those who are unable to encompass the whole truth and try to catch it by the tail; a system is like the tail of truth, but the truth is like a lizard; it leaves its tail in your fingers and runs away knowing full well that it will grow a new one in a twinkling.“¹¹⁰

Diese wenigen Sätze, einem Briefwechsel Leo Tolstois mit Ivan Turgenev (zitiert bei Mann) entnommen, beschreiben als Metapher sehr gut die Folge einer zu frühen gedanklichen Bindung an jedwede Art von System: den Verlust des Blickes für die eigentliche Wahrheit.

Als kleines Gedankenspiel scheinen sie gut geeignet, die bisherige Suche nach der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz zu illustrieren. Ging man über viele Jahre von einer ausschließlich gestörten Hämodynamik aus, so machte Mitte des 20. Jahrhunderts neues biochemisches und biophysikalisches Wissen zunächst nicht nachvollziehbare Ereignisse erklärbar. Der Prozess der Kontraktion und seine Pathologie wurde in immer feineren Abstufungen verständlich, das Element Kalzium trat als wesentlicher zellulärer Regulator in das Zentrum der Betrachtung. Herzinsuffizienz schien zu diesem Zeitpunkt ein Prozeß verminderter Kontraktilität und/oder Relaxation. Negative Erfahrungen mit auf diesem Wissen basierenden Therapieansätzen gaben jedoch Anlaß, weiter zu forschen. Das Erkennen humoraler Aspekte der Herzinsuffizienz kam einem Paradigmenwechsel gleich und zwang dazu, das Herz nicht mehr isoliert, sondern mehr als zuvor in einen systemischen Zusammenhang

eingeordnet zu sehen: ein schädlicher Stimulus wie etwa ein Herzinfarkt führt zu lokalen Anpassungsreaktionen, die aber in einem schlechten humoralen Klima vonstatten gehen. Der Schutz vor solchen Einflüssen ist wesentlicher Baustein medikamentöser Therapie geworden.

Die vorliegende Arbeit beleuchtet neben den eben erwähnten pathophysiologischen Grundlagen auch einen neueren Aspekt: elektrische Veränderungen des schwachen Herzens, die sehr oft in Form eines Linksschenkelblockes zu Tage treten. Durch eine unmittelbare Störung der geordneten Muskelaktivierung bewirken diese einen dyssynchronen Ablauf der normalerweise so präzise gesteuerten Kontraktion. Dies führt zu Veränderungen des Herzmuskelgewebes, deren Ausprägungen in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden. Grundlage der Betrachtungen sind zwei unterschiedliche methodische Ansätze: konventionelle magnetresonanztomografische Bildstudien des Herzens auf der einen und neuartige elektromechanische Mappingsysteme auf der anderen Seite. Untersucht wird, in wieweit eine Vergleichbarkeit beider Methoden hinsichtlich der Bestimmung der lokalen Muskelmasse und der Berechnung des rechts- bzw. linksventrikulären Volumens gegeben ist. Eine in der Literatur beschriebene Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der lokalen myokardialen Aktivierung und Hypo- bzw. Hypertrophie des entsprechenden Areals wird an einem Magdeburger Kollektiv herzinsuffizienter Patienten mit Linksschenkelblock untersucht.

Epidemiologie und Prognose

Herz- und Kreislauferkrankungen finden sich in der Bundesrepublik Deutschland und auch weltweit an erster Stelle der Todesursachenstatistik. Ist die Sterberate über die Jahre gesehen auch rückläufig,⁹³ so stellt sie gesundheitspolitisch nach wie vor ein grosses Problem dar. Dies hängt wesentlich damit zusammen, dass unsere Gesellschaft immer älter wird. Für die Vereinigten Staaten illustriert Kelly den Ist-Zustand wie folgt: „[Die Über-65-Jährigen] stellen 12% unserer Bevölkerung, nutzen aber ein Drittel der Medikamente und sind für grob geschätzt ein Drittel der Ausgaben des Gesundheitssystems

verantwortlich. 45% dieser Altersgruppe sind kardiovaskulär erkrankt. (...) Eine von 10 Personen über 65 hat ein Kind, das ebenfalls bereits dieses Alter erreicht hat.“⁹³

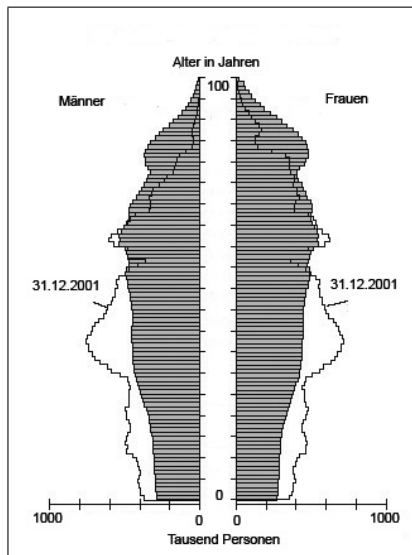


Abbildung 1: Alterspyramide der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2050, aufprojiziert die Daten von 2001.¹³⁵

Betrachtet man speziell die Herzinsuffizienz, so ist erkennbar, welch großen Raum dieses Krankheitsbild in der Zukunft einnehmen wird (siehe Abbildung 2): Innerhalb der Gruppe der Über-85-Jährigen hat zwischen 1950 und 1993 (nach australischen Erhebungen) die Zahl der Erkrankten um annähernd 500% zugenommen; Extrapolationen legen nahe, dass bis 2016 die Zahl der Herzinsuffizienzpatienten noch einmal um gut die Hälfte ansteigen wird.⁹³ Herzinsuffizienz ist die einzige grössere kardiovaskuläre Erkrankung, deren Inzidenz und Prävalenz nach wie vor zunehmen.¹¹⁵ Dies stellt die Medizin vor eine grosse Herausforderung.

Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz leiden häufiger an einem Linksschenkelblock als andere Patientengruppen oder Gesunde. In einer aktuellen Untersuchung analysierten Baldasseroni et al. die Daten des *Italian Network on Congestive Heart Failure*-Registers und verfolgten 5517 Patienten der NYHA-Klassen I bis IV über einen Zeitraum von einem Jahr.⁹ In dieser Stichprobe zeigte sich ein kompletter Linksschenkelblock bei 25,2% der Patienten. Das mittlere Alter der in die Studie Einbezogenen lag bei 63 ± 12 Jahren. Patienten, die älter als 70 Jahre waren, kamen mit etwa gleicher Häufigkeit in den Gruppen mit und ohne LSB vor. Der Anteil von Frauen war in der Gruppe mit LSB um etwa ein Drittel erhöht. In einer anderen Studie von Freedman et al.⁵⁹ an 15609 Patienten (mittleres Alter 54 ± 9 Jahre, Daten des Coronary Artery Surgery Study (CASS)-Registers), die sich wegen vermuteter oder bereits bestätigter Koronarerkrankung einer Angiographie unterzogen hatten, fand sich hingegen eine Prävalenz des Linksschenkelblocks von lediglich 1,6%. Frauen waren auch in dieser Untersuchung

häufiger von einer Blockade des linken Tawara-Schenkels betroffen.

Bei Betrachtung einer zufälligen Stichprobe von 855 Männern in Schweden durch Eriksson et al.⁴⁸ zeigte sich über einen Zeitraum von 30 Jahren eine kumulative LSB-Inzidenz von 18%. Ein Anstieg der Prävalenz von 1% (mit 50 Jahren) auf 17% (mit 80 Jahren) legt einen Zusammenhang des Neuauftretens eines LSB mit dem Alter nahe.

Zur individuellen Prognose der Herzinsuffizienz existiert ein 1997 von Aaronson entwickelter Index, das HFSS (*Heart Failure Score System*). Dieser macht eine Einteilung der Patienten abhängig vom HFS in drei Gruppen mit unterschiedlich hohem kardiovaskulären Risiko möglich. Prognoserelevante Variablen, die im Rahmen des HFSS Berücksichtigung finden sind LVEF, Natriumgehalt des Serums, mittlerer Blutdruck, Spitzen- $\dot{V}O_2$, Vorhandensein einer ischämischen Kardiomyopathie, Ruheherzfrequenz sowie – für diese Arbeit von besonderer Relevanz, ein bestehender intraventrikulärer Leitungsdefekt. Betonenswert ist, dass die verwendeten Variablen allesamt nichtinvasiver Natur sind. Ein im Zusammenhang mit dieser Studie erstelltes Modell, das auch invasive Parameter nutzte, erwies sich dem nichtinvasiven gegenüber als nicht überlegen. In einer Studie von Simon zur Prognose der Herzinsuffizienz zeigte sich interessanterweise ein geschlechtsspezifischer Vorteil der weiblichen Teilnehmer.¹⁵³

Zwischen 20 und 50 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten weisen Anomalien der Füllungsphase bei erhaltener systolischer Funktion auf. Es wird diskutiert, ob diese Patienten mit „diastolischer Herzinsuffizienz“ einen Überlebensvorteil gegenüber denjenigen mit klassisch systolischer Funktionsstörung haben; ein endgültiger Beweis hierfür steht offenbar noch aus.¹⁵¹

Baldasseroni et al.⁹ konnten zeigen, dass ein Linksschenkelblock ein von Alter, zugrundeliegender Erkrankung, NYHA-Klasse und medikamentöser Therapie (β -Blocker, ACE-Hemmer) unabhängiger Risikofaktor bei Herzinsuffizienz-Patienten ist. Die Ein-Jahres-Mortalität lag in der beobachteten Gruppe bei 16,1% und damit 5,6% höher als bei teilnehmenden Patienten ohne kompletten LSB. Damit wurden Ergebnisse aus vorausgehenden Untersuchungen untermauert, in denen bereits belegt worden war, dass ein LSB das Mortalitätsrisiko stark erhöht¹⁵⁰ und dies unabhängig von Ventrikelfunk-

tion und koronarer Herzkrankheit.⁵⁹

Pathophysiologische Mechanismen der Herzinsuffizienz und ihre therapeutische Beeinflussung

Der Beginn von Betrachtung und Beschreibung des Krankheitsbildes, das wir heute als Herzinsuffizienz bezeichnen, ist nur schwer erfaßbar. Erste Aufzeichnungen hierzu verdanken wir bereits Hippokrates (467–377 v. Chr.), der detailliert seine Symptome notierte; Galen (130–200 n. Chr.) unterschied Systole und Diastole ein, Avicenna (980–1037) beobachtete als erster das klinische Bild der „diastolischen Dysfunktion“ bei Perikarderguss, Harvey (1587–1657) trug das Verständnis um den Kreislauf bei.¹⁴⁰ Withering (1741–1799) beschrieb 1785 die pharmakologischen Eigenschaften des Fingerhuts und läutete damit die Ära der Therapie ein.³⁸ Unzählige weitere Einzelbeobachtungen führten in Richtung unseres heutigen Verständnisses dieser Erkrankung.

Die aktuellen „ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult“ definieren das Krankheitsbild Herzinsuffizienz folgendermaßen: „Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom welches aus jedweder strukturellen oder funktionellen kardialen Erkrankung

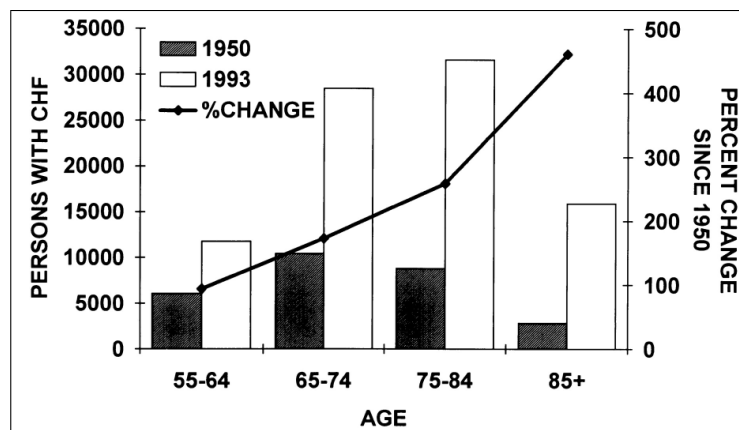


Abbildung 2: Zunahme des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz in der Zeitspanne 1950-1993, bezogen auf Altersgruppen⁹³

hervorgehen kann, die die Fähigkeit des Herzens beeinträchtigt, sich mit Blut zu füllen oder es auszuwerfen.“⁸³ Die diastolische Dysfunktion als gleichberechtigter Gegenpart zur „klassischen“ Herzinsuffizienz ist, gemessen an der langen Geschichte des hier beleuchteten Krankheitsbildes, eine neue und möglicherweise bislang vernachlässigte Erkenntnis.^{42, 95, 157} So berichten manche Studien von Prävalenzen bis zu 50%.¹⁵⁶ Wenn es inzwischen auch Versuche gegeben hat, klar abgrenzende Kriterien der diastolischen Dysfunktion aufzustellen,^{53, 170} so ist das Resultat dieser Bemühungen, die Terminologie und der Grad an Distinktheit speziell der Pathophysiologien der „beiden Herzinsuffizienzen“ umstritten.

Für die „klassische“ Herzinsuffizienz, die Gegenstand der hiesigen Betrachtung sein soll, existiert neben der etablierten *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifikation⁵⁵ seit kurzem ein erweitertes Beurteilungsschema der *American Heart Association* und des *American College of Cardiology*,⁸³ welches sich als Ergänzung zur NYHA versteht und der Progression der Erkrankung besser Rechnung tragen soll. Die Einteilung ist grafisch verdeutlicht in Abbildung 3 dargestellt.

Ob systolische oder diastolische Dysfunktion, das klinische Erscheinungsbild ist ähnlich: Dyspnoe, reduzierte Leistungsfähigkeit sowie Wasserretention.⁸³ Wesentliche auslösende Ursachen der klassischen Herzinsuffizienz sind Hypertonie sowie Koronare Herzerkrankung. Seltener sind Herzklappen- oder Schilddrüsenerkrankungen, Alkoholabusus oder Myokarditis verantwortlich zu machen.^{83, 87} In bis zu 35% der Fälle läßt sich bei idiopathisch dilatativer Kardiomyopathie ein genetischer Hintergrund erkennen.⁷⁴ Patienten mit diastolischer Dysfunktion sind typischerweise höheren Lebensalters, weiblich, übergewichtig, hyperten sowie Diabetiker.⁸⁷

Dem praktischen Teil dieser Arbeit liegen Patienten mit zwei ätiopathogenetisch differente Krankheitsbildern zugrunde, deren gemeinsame Endstrecke die Herzinsuffizienz ist: die koronare Herzerkrankung und die idiopathische nicht-ischämische Kardiomyopathie. Im ersten Falle liegt eine isolierte hypoxisch bedingte Schädigung des Herzmuskels vor, die zu einer Reduzierung der Auswurffraktion und im Extremfall zu einem Vorwärtsversagen des Herzens führt. Im zweiten Falle bedingen nicht näher bestimmbare Faktoren eine

Dilatation und Hypertrophie des Herzens. Gemeinsam ist beiden Entitäten die hämodynamische Überladung, die unterschiedlich schnell zu einer Belastung der Kammer und somit auch jedes individuellen Myozyten werden kann. Dieser reagiert auf diese für ihn neue Situation mit einer Vielzahl von Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit als Remodeling bezeichnet werden. Eine gute Definition liefert Jessup: „Remodeling ist der Prozess, durch welchen mechanische, neurohormonale und vermutlich genetische Faktoren die ventrikuläre Größe, Form und Funktion verändern.“⁸⁷

Obwohl die Herzinsuffizienz bereits Generationen von Ärzten und Wissenschaftlern fasziniert hat, gelang es bislang nicht, eine allumfassende Theorie der Pathogenese zu entwickeln. Mann¹¹⁰ führt dies auf die „Summation multipler anatomischer, funktioneller und biologischer Veränderungen“ zurück, die in einer „ausserordentlich komplizierten Art und Weise vor dem Hintergrund unterschiedlicher Genetik und Umweltbedingungen in kleinen Schritten variabler Dauer“¹¹⁰ zu einer Herzinsuffizienz führen und eine präzise mechanisti-

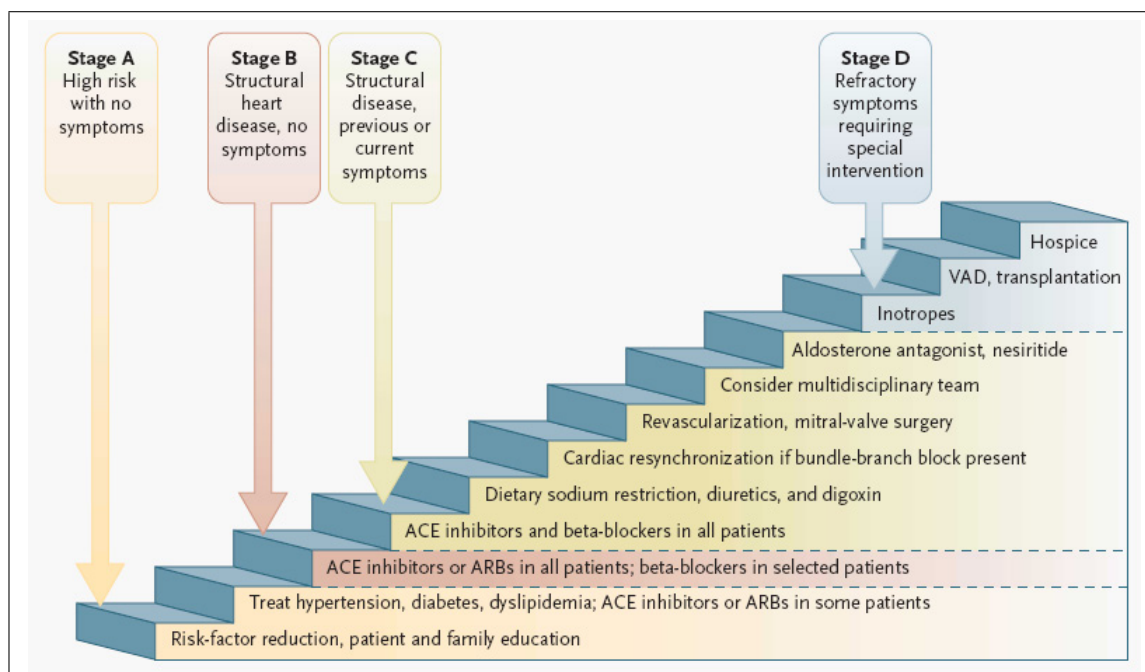


Abbildung 3: Illustrierung der aktuellen Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ACC/AHA und der dem jeweiligen Stadium angepassten Therapieempfehlungen.⁸⁷

sche Definition unmöglich machen. Jedoch scheint es mehr als vertretbar, der Forschung aus heutiger Perspektive „50 Jahre Fortschritt“ zu attribuieren.¹⁸

Die experimentelle Beleuchtung eines bislang wenig verstandenen Forschungsgebietes liefert bisweilen konfliktäre Ergebnisse. Mercadier⁸⁰ verweist in diesem Zusammenhang auf die Probleme, die aus Experimenten am Tier abgeleitete Modelle mit sich bringen können und sieht darin eine mögliche Erklärung für beobachtete Widersprüche. Er führt aus, dass die Mehrzahl der experimentellen Ergebnisse zum Vorgang des Remodeling am menschlichen Herzen an terminal insuffizienten Organen gewonnen wurden, da diese im Zuge einer Transplantation leicht zugänglich seien. Nach Mercadier sind die Ergebnisse dieser Experimente allerdings mit kaum einem verfügbaren Tiermodell vergleichbar. Er kommt zu der abschliessenden Empfehlung, Forschungen an Mensch und Tier deshalb als lediglich „komplementär“ zu betrachten.⁸⁰

Jessup beleuchtet ein im Grunde verwandtes Problem, wenn sie zu bedenken gibt, dass die Mehrzahl der klinisch-therapeutischen Studien an „durchschnittlich alten kaukasischen Männern mit ischämischer Kardiomyopathie“⁸⁷ durchgeführt wurden; einem Kollektiv, das nicht geeignet sei, die grosse Mehrzahl der älteren Patienten mit anamnestischer Hypertonie zu repräsentieren.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über wesentliche Mechanismen der Herzinsuffizienz. Einzelne Aspekte werden, sofern diese therapeutisch relevant sind (s. Tabelle 3), im Folgenden kurz beleuchtet.

Pharmakotherapie

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und Aldosteronantagonisten

Die Substanzgruppe, die in der Behandlung der Herzinsuffizienz sicherlich die größte klinische Verbreitung gefunden hat, sind die ACE-Hemmer. Diese werden der Gruppe der das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussenden Wirkstoffe zugeordnet. AT II wird als primärer Effektor des RAAS gesehen, sowohl unter Normalbedingungen, wie auch im Organismus des versagenden Herzens.⁸¹ Verantwortlich für seine schädlichen Wirkungen sind in der Hauptsache Beziehungen zum AT₁-Rezeptor.¹¹⁷ Diese haben sowohl kurz-

fristige als auch langfristige Effekte zur Folge (Abbildung 4). Letztere sind im

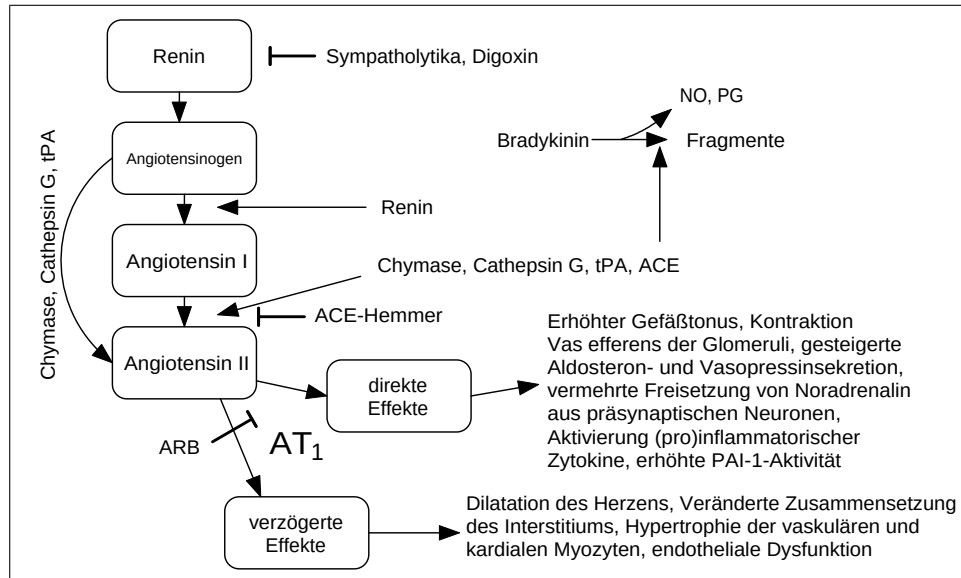


Abbildung 4: Wirkungen des Angiotensin II am AT₁-Rezeptor.^{19, 81}

Kardiale Anomalien	Biologisch aktive Gewebe und zirkulierende Substanzen	Andere Faktoren
Strukturelle Anomalien <u>Myokard/Myozyt</u> Abnorme Kopplung Erregung-Kontraktion Abschwächung β -adrenerge Reaktion Hypertrophie Nekrose/Apoptose Fibrose <u>Linker Ventrikel</u> Remodeling Koronargefäße Funktionale Anomalien Mitralinsuffizienz Hibernierendes Myokard Herzinsuffizienzbedingte Arrhythmien Interventrikuläre (A)synchronie	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Sympathisches Nervensystem Vasodilatoren Natriuretische Peptide Zytokine Vasopressin Matrix-Metalloproteinasen	Genetischer Hintergrund Alter Umwelt-/Lebensfaktoren Assoziierte Erkrankungen

Tabelle 1: Wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Herzinsuffizienz, modifiziert nach⁸⁷

Wesentlichen auf Wirkungen des AT II in unterschiedlichen Geweben zurückzuführen, in denen die meisten Komponenten des RAAS nachweisbar sind. Somit ist der lediglich endokrine Charakter des RAAS nach heutigem Verständnis überholt.⁸¹ Aktivitätsmessungen des RAAS wurden bereits in den 80er Jahren durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sowohl Angiotensin II als auch Aldosteronspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kontrollen erhöht waren.¹²⁷ Die Plasma-Renin-Aktivität scheint im Frühstadium der Herzinsuffizienz und auch gelegentlich in höheren NYHA-Klassen im Normalbereich zu liegen. Diuretikagabe sowie natriumarme Diät führten zu einem Anstieg des Spiegels.⁸² Wie in Abbildung 4 dargestellt, bewirkt eine erhöhter Plasmaspiegel von Angiotensin II zwangsläufig auch eine Erhöhung der Konzentration von Vasopressin.¹³² ACE-Hemmer überzeugen in der Therapie der Herzinsuffizienz durch ihre klinische Wirksamkeit und unterstreichen somit die pathophysiologische Bedeutung dieses Stoffwechselsystems.^{61, 111, 129} Die zur vollständigeren Kontrolle der Angiotensin II-Wirkung entwickelten Angiotensin II-Blocker scheinen den ACE-Hemmern in der Wirkung vergleichbar.¹¹¹ Auf molekularer Ebene spielen bei der Wirkung des Angiotensin II offenbar G-Proteine ($G\alpha_q/G\alpha_{11}$) eine Rolle, die sowohl myozytäre Hypertrophie vermitteln, als auch apoptotische Signalkaskaden beeinflussen.^{2, 28} Es wird vermutet, dass ihnen eine zentrale Rolle beim Übergang von kardialer Hypertrophie zur Herzinsuffizienz zukommt.⁸⁴

Aldosteronantagonisten haben sich als dritte Säule in der Therapie der Herzinsuffizienz bewährt. Konzeptionelle Ansatzpunkte einer Aldosteronhemmung sind unter anderem die nachgewiesene Verminderung kardialer Fibrosierung,^{20, 119} der sogenannte „aldosteron escape“, wie er nach längerer ACE-Hemmung auftritt¹⁵⁹ und somit eine vollständigere Inhibition des RAAS. Der Einsatz moderater Dosen von Spironolacton in Kombination mit einem ACE-Hemmer konnte ohne signifikante Induktion von Hyperkaliämien die Mortalität von Herzinsuffizienz-Patienten höherer NYHA-Stadien deutlich senken.^{130, 162}

Das Renin-Angiotensin-System und das im folgenden diskutierte sympathische Nervensystem weisen vielfältige Verbindungen auf. Die Gabe eines ACE-Hemmers ist in der Lage, die Aktivität des SNS abzuschwächen.^{58, 68} Die Gabe eines β -Blockers führt umgekehrt zu einer Abschwächung der Plasma-

Renin-Aktivität,⁴⁴ die wiederum die Bildung von Angiotensin-II herabsetzt.⁴³

Sympathisches Nervensystem und medikamentöse Beta-Blockade

Mechanismen des sympathischen Nervensystems (SNS) gelten als wichtige Unterstützung zur Aufrechterhaltung kardialer Funktionen in der Frühphase der Herzinsuffizienz. Dauerhafte Exposition setzt allerdings aller Wahrscheinlichkeit nach Mechanismen in Gang, die selbst direkt für das Voranschreiten der Erkrankung verantwortlich zu machen sind.³⁴ Die Aktivität des SNS ist nicht direkt messbar, wohl aber indirekt bestimmbar über die Aktivität der Katecholamine im peripheren Blut. Diese ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht und läßt eine Beziehung erkennen zu Krankheitsschwere sowie Prognose.³³ Heutzutage ist die Bestimmung des regionalen „Spillover“ zur Standardmethode der Aktivitätsmessung des SNS avanciert.^{50,52} Dieser ist bei Herzinsuffizienz bereits dann erhöht, wenn noch kein Noradrenalinaustritt aus anderen Organen wie der Niere nachweisbar ist bzw. die systemischen Spiegel noch im Normbereich liegen.¹⁴¹ Vermutlich ist zusätzlich zur erhöhten lokalen Freisetzung auch die Wiederaufnahme in präsynaptische Nerven vermindert,⁵¹ ebenso ist der interstitielle Gehalt an Noradrenalin offenbar erhöht und spiegelt somit die gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems wieder.

Die positiv inotrope und chronotrope Reaktion auf einen β -adrenergen Agonisten, sowie Belastung führen bei der Herzinsuffizienz nicht zu einer adäquaten Kreislaufreaktion im Vergleich zu gesunden Probanden. Dieses Verhalten zeigt eine indirekte Korrelation zum Plasma-Noradrenalin Spiegel der Probanden.^{35,36} Für diese Beobachtung werden unterschiedliche Ursachen verantwortlich gemacht: die Abnahme insbesondere der β_1 -Rezeptorendichte und zeitgleich der entsprechenden mRNA,^{22,24} die Entkopplung vom nachgeschalteten Signalweg mit Phosphorylierung durch die β -adrenerge Rezeptor-Kinase (β -ARK),¹⁶⁵ die Aktivitätserhöhung eines Bestandteils der β -Rezeptor-gekoppelten Signalkaskade, des inhibitorischen G-Proteins (G_i),⁵⁴ Aktivitätsminderungen der Adenylzyklase²³ sowie Erhöhungen der induzierbaren Isoform der NOS (nitric oxide synthase, NOS2, iNOS).⁷⁶ Eine thera-

peutische β -Blockergabe ist in der Lage, die beschriebenen adrenergen Rezeptoranomalien positiv zu beeinflussen. So läßt sich eine erneute Zunahme der β -Rezeptorendichte und eine verstärkte Kopplung zwischen Rezeptor und Effektor^{78, 176} belegen. Möglicherweise ist somit eine bessere Anpassung des Herzens an Belastungsbedingungen möglich. Eine Verbesserung der ventrikulären Funktion, wie sie insbesondere für Drittgenerations-Betablocker beschrieben wurde, ist vermutlich anderen Effekten als lediglich der Beeinflussung auf dem Rezeptorenniveau zuzuschreiben.²¹

Bei an Herzinsuffizienz Erkrankten finden sich weiterhin funktionelle Defekte im Barorezeptersystem, das unter anderem für die Aufrechterhaltung des intravaskulären Druckes verantwortlich ist. Weder führt eine intravasale Druckreduktion zu einer adäquaten Antwort im Sinne einer Stabilisierung des Druckes noch führt die Druckerhöhung zu einer Reduktion des sympathischen Tonus.^{3, 79, 99, 104, 123, 138, 177} Eine Herztansplantation stellt die ursprüngliche Barorezeptorfunktion wieder her, was darauf hindeutet, dass dieses Phänomen erst sekundär durch die Schädigung des Herzens entsteht.⁴⁶

Adrenerge Signalwege spielen in Hypertrophie und Apoptose entscheidende Rollen. So existiert beispielsweise eine Verbindung der β_1 -Rezeptoren mit der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Proteinkinase (CaMKII). Zhu et al. konnten zeigen, dass der β -Agonist Isoproterenol, der in Zellen Apoptose induzieren kann, durch CaMKII-Hemmstoffe in seiner Wirkung reduziert werden konnte, nicht aber durch PKA-Hemmer. Eine Überexpression von CaMKII verstärkte wiederum die Wirkung des genannten Agonisten.¹⁸⁵ In anderen Studien war aber eine Hemmung einer β -Rezeptor-induzierten Apoptose durch PKA-Hemmstoffe möglich.³⁷ Der Signalweg ist somit noch umstritten. β_2 -Rezeptoren werden eher mit anti-apoptotischen Effekten bzw. Zellüberleben in Verbindung gebracht.¹⁵⁴

Über das Gesagte hinaus ist über die generelle Beteiligung der Apoptose am Geschehen Herzinsuffizienz viel spekuliert worden. Sabbah geht beispielsweise von Zellverlusten von bis zu 5% der Kardiomyozyten pro Jahr aus.¹⁴² Die Gabe eines Betablockers scheint die Apoptoserate abzuschwächen.¹⁴⁴ Katecholamine selbst üben offenbar außerdem einen direkten toxischen Effekt auf den Myozyten aus.¹¹² Solche nekroseinduzierenden Prozesse könnten mögli-

cherweise ebenfalls durch Betablockade reduziert werden.

Hinsichtlich der Hypertrophiereaktionen läßt sich exemplarisch feststellen, dass beispielsweise α_{1b} -Adrenorezeptoren-defiziente Mäuse nicht mehr die typischerweise durch Noradrenalin hervorgerufene Hypertrophie kardialer Myozyten zeigen.¹⁷² Auch stehen β -Rezeptoren im Verdacht, Hypertrophie zu begünstigen. Die entsprechenden Signalwege sind kompliziert und noch nicht bis ins Detail verstanden.^{2, 30, 160, 180} Eine chronisch therapeutische Betablockade führt zu einer Umkehrung von Remodeling-Prozessen, bedingt eine Abnahme der linksventrikulären Masse und verbessert die linksventrikuläre Geometrie.⁷⁵

Die durch den Ventrikel bei systolischer Funktionsstörung geleistete Arbeit ist erniedrigt während der Energieverbrauch annähernd konstant bleibt. Somit spricht vieles dafür, dass das an Herzinsuffizienz leidende Organ ineffizient arbeitet.¹⁵ Es konnte gezeigt werden, dass durch eine medikamentöse Therapie mit β -Blockern die mechanische Effizienz des Herzens wieder erhöht werden kann.⁴⁵

Ein Aspekt, der möglicherweise erheblich zur Reduktion der kardialen Todesfälle bei Herzinsuffizienz unter Betablockertherapie führt, sind die arrhythmiereduzierenden Eigenschaften dieser Substanzklasse. Auch wird hierdurch eine effizientere ventrikuläre Funktion ermöglicht.⁴⁴

Diuretika und natriuretische Peptide

Die humoralen Veränderungen, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, begünstigen eine Salz- und Wasserretention. Diuretika haben demzufolge nicht nur in der Akuttherapie der Herzinsuffizienz einen festen Stellenwert; chronisch gegeben verbessern sie den klinischen Zustand der Patienten, fördern die Vasodilatation und erhöhen hierdurch bedingt, aber auch unabhängig von der Nachlastsenkung die Herzleistung^{14, 85} Eine oft angeführte Verminderung der Vorlast scheint hingegen keine bedeutende Rolle zu spielen.¹⁷⁸ Ein indirekter Mechanismus der Verbesserung setzt am Klappenapparat an: eine durch Diuretika erzielte Volumenreduktion ist unter Umständen in der Lage, eine Mitralinsuffizienz deutlich zu bessern und somit die Herzleistung zu erhöhen.¹³⁷ Diuretika sind eng mit neurohumoralen Mechanismen verknüpft. Da das RAAS

durch Volumenmangel stimuliert wird, wird leicht verständlich, weshalb die Plasmaspiegel von Aldosteron und Renin dazu tendieren, unter Diuretikagabe zuzunehmen.^{12,57} Während die Regulation von ADH und ANP kaum durch Applikation diuresefördernder Stoffe beeinträchtigt scheint, so gilt dies offenbar nicht für die Gruppe der Prostaglandine. Dies wird exemplarisch an der geringeren Wirksamkeit von Furosemidgabe bei gleichzeitiger Applikation von Indomethazin deutlich.⁸⁸ Diuretika haben offenbar auch starke Wechselwirkungen mit Katecholaminen: eine Verbesserung der klinischen Symptomatik unter Diuretikagabe korreliert mit einem Abfall von Katecholaminen im Serum.⁵⁷

Natriuretische Peptide zirkulieren im peripheren Blut in als A, B und C bezeichneten Formen. Kürzlich ist auch noch eine vierte Form beschrieben worden (D).¹⁰⁷

Herzinsuffizienz führt zu einem massiven Anstieg des zirkulierenden ANP.³¹ Auch leichtere Formen, die noch keinen Reninanstieg zeigen, weisen bereits eine signifikante Erhöhung der ANP-Konzentration auf.¹⁶⁴ Selbst in dieser unphysiologischen Situation ist die sekretorische Fähigkeit des Myokards erhalten; Drucksteigerungen innerhalb der Vorhöfe, wie sie etwa bei körperlicher Belastung auftreten, erhöhen die ANP-Plasmaspiegel noch über das pathologische Maß hinaus.³² Größere Studien belegen, dass die Höhe der Plasma-ANP-Konzentration mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz sowie mit klinischer Besserung unter einer Therapie in Verbindung zu bringen ist.⁸² Mit Nesiritide steht in den USA seit kurzem ein rekombinantes natriuretisches Peptid zur Verfügung, das jedoch lediglich für die Therapie der akut dekompenzierten Herzinsuffizienz zugelassen ist. Hierbei scheint es der konventionellen Therapie der akuten Dekompensation mit Nitraten bzw. Diuretika jedoch nicht überlegen und zusätzlich ein problematisches Nebenwirkungsprofil insbesondere im Hinblick auf eine verschlechterte renale Funktion zu besitzen.^{145, 146}

Digitalis

Digitalis ist seit seiner Entdeckung durch Withering Bestandteil einer Therapie der Herzinsuffizienz. Es dauerte jedoch bis weit in das 20. Jahrhundert,

bis die bestehende klinische Erfahrung durch Experimente der Grundlagenforschung erklärt und begründet werden konnte. Einige der beobachteten Effekte von Digitalis sind: gesteigerte Inotropie,¹³⁶ Reduktion der ventrikulären Frequenz durch Verminderung der sympathikotropen Last und Verbesserung der Herzinsuffizienz, Nachlastsenkung,¹¹⁴ Verbesserung der Baroreflexsensitivität,⁶⁷ Senkung der bei der Herzinsuffizienz beobachteten erhöhten neurohormonalen Spiegel und verstärkte Vasodilatation.¹³⁶ Obwohl keiner der größeren kontrollierten Studien zum Einsatz von Digitalis bei Herzinsuffizienz eine Senkung der Gesamtmortalität nachweisen konnte, reduziert die Gabe von Digitalis eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz, erhöht die LV-EF sowie die körperliche Leistungsfähigkeit und verbessert die Lebensqualität.^{125, 166} Die größte Studie zur Digitalisverwendung bei Herzinsuffizienz, die DIG-Studie, konnte eine Verminderung der Hospitalisierungen und Todesfälle bedingt durch Zunahme der Herzinsuffizienz belegen.¹⁶¹

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie konnte sich in den vergangenen Jahren ein Verfahren etablieren, das als kardiale Resynchronisationstherapie bezeichnet wird. Diese trägt dem Umstand Rechnung, daß sich bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz ischämischer sowie nicht-ischämischer Genese in 30-50%^{40, 72, 120} eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung vom LSB-Typ finden läßt, die einer medikamentösen Behandlung primär nicht zugänglich ist. Der Linksschenkelblock und seine therapeutische Beeinflussung mittels der kardialen Resynchronisationstherapie sollen im folgenden Abschnitt näher beleuchtet werden.

Linksschenkelblock und kardiale Resynchronisationstherapie

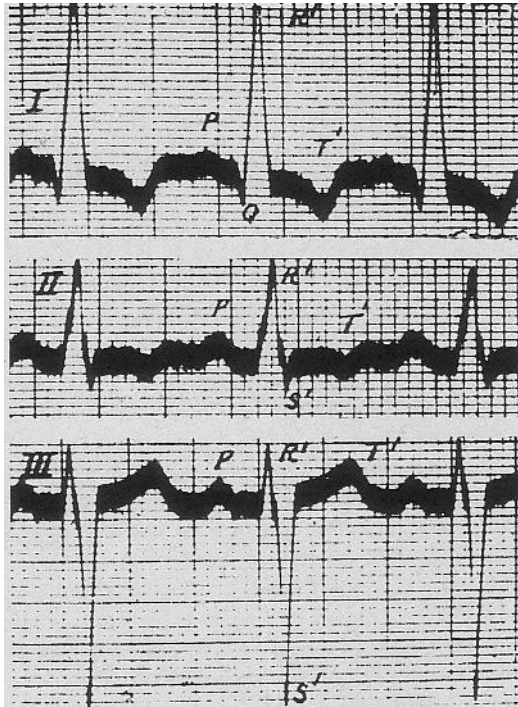


Abbildung 5: Vermutlich erste publizierte Abbildung eines Linksschenkelblocks durch Lewis 1916.⁷³

Als Linksschenkelblock bezeichnet man eine Leitungsstörung des Reizleitungssystems des Herzens, welches auf den Bereich des linken Tawara-Schenkels beschränkt ist. Hierbei finden sich meist, aber nicht in allen Fällen, anatomische Defekte.¹⁰³ Der linke Teil des Tawara-Schenkels zeigt eine größere anatomische Varianz als der Rest des Leitungssystems.⁵⁶ Nach Massing und James geht er als netzartige Struktur aus dem His-Bündel hervor und besitzt eine Dicke zwischen 1 und 14 mm.¹¹⁶ Nach gängigen Modellen, die aber möglicherweise simplifizierend sind, teilt sich das Erregungsleitungssystem danach in drei Ab-

schnitte, die weiterhin durch kleine Äste verbunden bleiben: einen kleineren vorderen, einen größeren hinteren Faszikel sowie einen drittes, septales Segment, das aus vielen kleinen Abzweigungen entsteht.^{56, 102} Die vorderen Verzweigungen laufen auf die medial-basalen Anteile des vorderen Papillarmuskels zu, während die hinteren Verzweigungen den medial-basalen Abschnitten des hinteren Papillarmuskels zustreben. Beide enden im Netzwerk der Purkinjefasern, die mit den einzelnen Muskelzellen gekoppelt sind. Letztere unterscheiden sich von den Zellen des Leitungssystems vonehmlich durch ihren Glykogengehalt und ihre Größe.^{56, 103}

Flowers beschreibt die Geschichte um die Entstehung des Konzepts des Linksschenkelblocks als „Verschmelzung von Einsicht und Irrtum“.⁵⁶ Bereits 1909 wurden durch Eppinger et al. Versuche unternommen, die Reizleitung

im Herzen besser zu verstehen. Dazu injizierten sie Hunden Silbernitrat in den Herzmuskel und waren erstaunt, dass sie einen relativ grossen Teil der lateralen Wand funktionslos machen konnten, ohne elektrokardiographische Veränderungen hervorzurufen, – ganz im Gegensatz zu Silbernitratinjektionen im Septumbereich. Sie vermuteten eine Schädigung der Tawara-Schenkel.⁴⁷ Leider lösten sie durch ihre Publikation eine 25-jährige terminologische Verwirrung aus, da sie aufgrund falscher Annahmen und inkorrekt abgeleiteten Ableitungen aus dem Hundemodell den Links- mit dem Rechtsschenkelblock verwechselten. Lewis veröffentlichte 1916 vermutlich das erste Bild eines „Rechtsschenkelblocks“ (siehe Abbildung 5). Er war es auch, der für kurze Zeit das Konzept des „Lävo- und Dextrokardiogramms“ ins Spiel brachte, welches die Vorstellung enthielt, jeder Ventrikel produziere sein eigenes Elektrogramm.¹⁰⁵ Bereits 1929 führten Barker et al. bei einem Patienten mit eitrigem Perikarderguss die vermutlich erste intraoperative, epikardiale Mappingstudie durch. Hierbei wurde ihnen klar, dass die durch Stimulation erzeugten Extrasystolen beim Menschen sich deutlich von denen im Hundemodell unterschieden und sie folgerten, dass das, was bislang als Rechtsschenkelblock bezeichnet worden war, in Wahrheit ein Block der linken Tawara-Schenkel war.¹⁰

Ein Linksschenkelblock wird überwiegend im Oberflächen-EKG diagnostiziert. Als diagnostische Kriterien gelten hierbei: eine QRS-Dauer > 120 ms sowie eine Verspätung der endgültigen Negativitätsbewegung in den linkspräkordialen Ableitungen $> 0,05$ sec. als Ausdruck der irregulären ventrikulären Erregungsausbreitung. Der Haupt-QRS-Vektor zeigt nach links-posterior. Breite, vorwiegend negative (QS-)Komplexe zeigen sich in V1, gänzlich positive (R-)Komplexe in V6.^{69, 149}

Erregungsausbreitung bei Linksschenkelblock

Vassallo und Cassidy untersuchten 1984 die endokardiale Aktivierung bei LSB-Patienten¹⁷¹ und anschliessend zum Vergleich auch die Aktivierungsparameter einer Normalpopulation.²⁶ Letztere zeigte folgende Charakteristika: Die Aktivierung des Septums verlief hauptsächlich von links nach rechts, schritt aber in beide Richtungen fort. Die endokardiale linksventrikuläre Aktivierung begann

im Schnitt 6 ms nach Beginn des QRS-Komplexes und dauerte 36 ms – entsprechend 41% des Oberflächen-QRS-Komplexes. Die Autoren konnten zwei distinkte Punkte frühester Erregung ausmachen (Breakthrough): der untere Rand des mittleren Septums sowie die Basis der lateralen Wand. Die endokardialen Regionen, die als erstes erregt wurden, lagen im Mittel in 67% nicht in unmittelbarer Nachbarschaft. Die Erregung verteilte sich dann radial, so dass der Apikalbereich relativ spät erregt wurde; die spätesten Areale lagen generell in einer inferior-posterioren Lage. Das Patientengut der Untersuchung zur en-

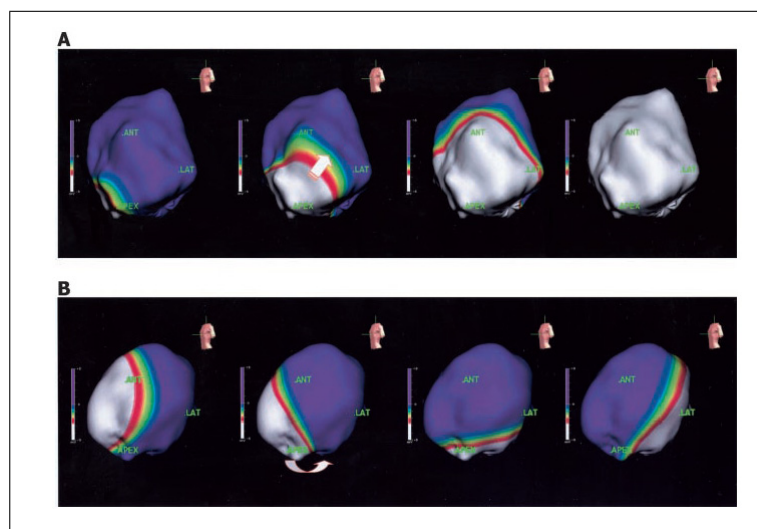


Abbildung 6: Funktioneller Block der Erregungsausbreitung bei Patienten mit einem Linksschenkelblock mit einem U-förmigen Muster (B), im Vergleich dazu eine normale Ausbreitungssequenz (A).⁵

dokardialen Aktivierung bei LSB rekrutierte sich aus einer der folgenden drei Gruppen: keine organische Herzerkrankung, Kardiomyopathie und koronare Herzerkrankung bzw. anamnestischer Infarkt. Bei zwölf der 18 untersuchten Patienten lag der Ort der frühesten Erregung immer im Septalbereich (mittleres Drittel bzw. apikales Drittel), bei den verbleibenden 6 fanden sich zwei simultane früheste Erregungsorte, wobei einer davon ebenfalls stets septal war. Der Zeitpunkt des lokalen endokardialen Breakthrough unterschied sich innerhalb der 3 Gruppen nicht signifikant. Die gesamte linksventrikuläre Aktivierungszeit war in Gruppe III mit 119 ms am höchsten, gefolgt von 81 ms in Gruppe I und 61 ms in Gruppe II. Die rechtsventrikuläre Aktivierung

dauerte im Mittel 36 s; 44 ms nach Beginn des QRS-Komplexes war der rechte Ventrikel vollständig erregt. Bei sieben der untersuchten Probanden lag der als letztes aktivierte Bereich inferio-basal bzw. lateral; bei drei Patienten antero-lateral und bei zwei postero-lateral. Bei Patienten mit zwei endokardialen Breakthroughs war der am spätesten erregte Punkt ebenfalls überwiegend infero-basal bzw. -lateral. Die Autoren schlossen daraus, dass höchstwahrscheinlich die linksventrikuläre Aktivierung transseptal von rechts nach links erfolgt und dass der eigentliche linksventrikuläre Aktivierungsverlauf heterogen ist.

Untersuchungen von Auricchio et al. annähernd 10 Jahre später konnten die vorstehenden Ergebnisse weitgehend bestätigen.⁶ Bei 22 der 24 von ihnen untersuchten Patienten fand sich ein Breakthrough im Bereich der Septalwand (mittel: 4, basal: 4, apikal: 14). Bei den verbleibenden 2 fanden sich die Punkte der frühesten linksventrikulären Erregung in der Vorderwand. Die transseptale Zeit, d.h. die Periode zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes im EKG und dem Zeitpunkt der frühesten endokardialen Erregung, bot das Bild einer binären, zum Punkt des Breakthrough korrelierten, Verteilung, was die Autoren als Zeichen dafür werten, dass ein Breakthrough in anterior bzw. septobasalen Lokalisation beim Übergang vom rechten in den linken Ventrikel teilweise durch septale Äste des His-Purkinje-Systems vermittelt wird und somit kürzere transseptale Zeiten möglich macht. Es zeigte sich, dass Patienten mit LSB regelhaft einen funktionellen Block in der ventrikulären Erregungsausbreitung aufwiesen: die Erregung schritt bei allen außer einem Patienten nicht von septal/anterior unmittelbar nach lateral fort, sondern vollzog jeweils eine U-förmige Bewegung um den Apex (Abbildung 6). Die kombinierte Variable aus Punkt der frühesten linksventrikulären Erregung und der transseptalen Zeit war der bestimmende Faktor für die Entstehung der Linie des funktionellen Blocks. Insgesamt stellen die Autoren fest, dass eine LSB-artige Morphologie des Oberflächen-EKG keine präzise Charakterisierung des häufig sehr heterogenen Bildes ventrikulärer Leitungsverzögerungen erlaubt.

Asynchrone Erregung

Die pathophysiologische Einordnung des Linksschenkelblocks ist in der Literatur nicht einheitlich. Während Eriksson et al. den Linksschenkelblock als normale Funktion des Alters beschreiben,⁴⁸ führen Jessup und Kollegen ihn auf Vorgänge des Remodeling zurück.⁸⁷ Neimann et al. sehen ihn als dynamische Anpassung des Ventrikels an die herrschenden mechanischen Bedingungen;¹²¹ Vernooy ordnet ihn gar als ein kausales Element in der Entstehung der Herzinsuffizienz ein.¹⁷⁵ Unbestritten ist jedoch die häufige Koexistenz des Linksschenkelblocks mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, so daß man geneigt ist, das Konzept elektrischer Veränderungen neben den bereits geschilderten hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen, anzuführen.

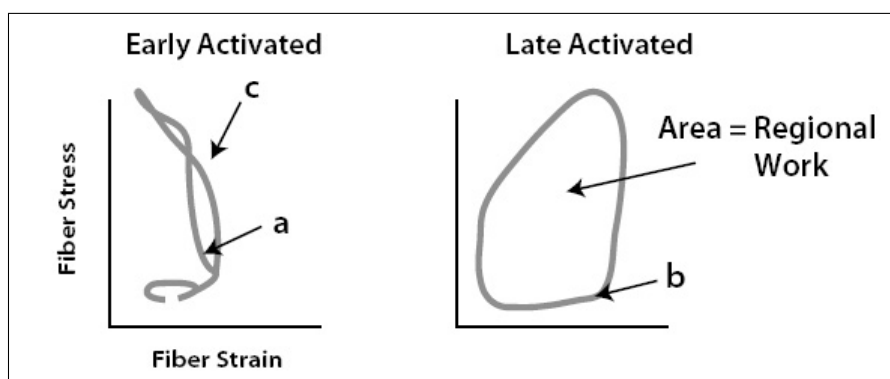


Abbildung 7: Kraft-Dehnungs-Diagramm früh versus spät erregter Bezirke des Herzens mit Linksschenkelblock. Erläuterungen siehe Text.⁸⁹

Als Ursache für die abnormen Bewegungen der septalen Muskelanteile wurden zunächst transeptale Druckunterschiede aufgrund interventrikulärer Asynchronizität bzw. präsystemische Verkürzungen der septalen Muskelfasern angenommen.^{73, 100, 108} Vermutlich handelt es sich jedoch um passive Bewegungen der Kammerscheidewand, die aufgrund einer Verlagerung der Blutmasse entsteht, die aus der asynchronen Kontraktion resultiert.⁸⁹ Grines et al. haben die beobachtete Asynchronizität klinisch näher charakterisiert: Der Beginn der linksventrikulären Kontraktion war im Vergleich zur rechten Kammer bei LSB-Patienten im Mittel um 85 ± 31 ms verzögert (Kontrollen: 6 ± 9 ms). Diese Verzögerung setzte sich über den gesamten Erregungsver-

lauf hin fort. Die Intervalle Q–Aortenöffnung, sowie Q–Aortenschluss, und Q–Mitralöffnung waren jeweils deutlich verlängert. Weiterhin waren die Ereignisse Mitralklappenschluss und Aortenöffnung deutlich getrennt (66 ms, normal: 24 ms). Somit war der erste Herzton in der LBBB-Gruppe deutlich verzögert, seine Intensität abgeschwächt, was sich in einem verminderten Quotienten $\frac{S_1}{S_2}$ ausdrückte. Der verspätete Aortenschluss bewirkte eine relative Verkürzung der linksventrikulären Diastole, ermittelbar aus einem erhöhten Quotienten $\frac{\text{Diastolendauer RV}}{\text{Diastolendauer LV}}$. Ausserdem trat in der LBBB-Gruppe die Öffnung der Mitralklappe im linken Ventrikel verspätet auf, was die isovolumetrische Relaxationszeit verlängerte und demzufolge wiederum die linksventrikuläre Füllungszeit beeinträchtigte.⁷³

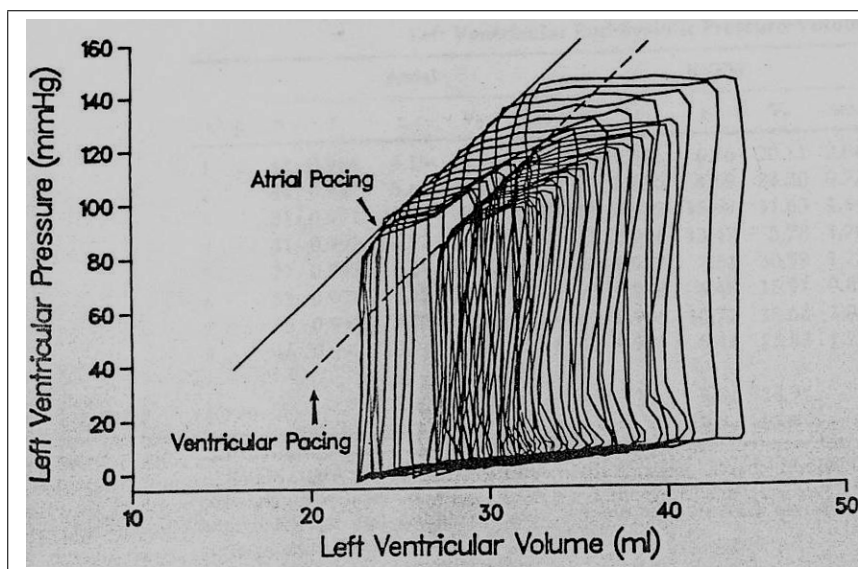


Abbildung 8: Repräsentative Druck-Volumen-Diagramme bei Stimulierung im rechten Vorhof bzw. im rechten Ventrikel. Eine Rechtsverschiebung der enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung wird bei Stimulierung in der Kammer erkennbar, so daß in jeder untersuchten Stichprobe bei gegebenem enddiastolischen Druck das enddiastolische Volumen bei rechtsventrikulärem Pacing größer war als bei atrialer Stimulierung.¹²⁶

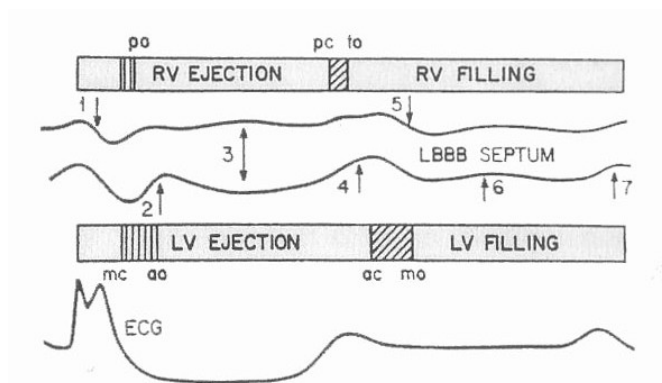


Abbildung 9: Bewegungsablauf des interventrikulären Septums unter Bedingungen eines Linksschenkelblocks.⁷³

die aus Abbildung 9 deutlich werden.

Zusätzlich zu der gestörten Synchronizität beider Ventrikel läßt sich auch eine asynchrone Kontraktion innerhalb der Ventrikel beschreiben.⁹⁴ Es existiert jetzt ein Tiermodell des isolierten Linksschenkelblocks, in dem das Reizleitungssystem auf Höhe des proximalen linken Tawara-Schenkels mittels Ablation durchtrennt wird.¹⁰⁹ Der lange Zeit verwendeten Ansatz, einen LSB durch rechtsventrikuläres Pacing zu erzeugen, ist aus verschiedenen Gründen in die Kritik geraten, diente aber lange Zeit als experimentelle Basis für eine „defekte“ Erregungsleitung.¹⁷⁵ Es konnte belegt werden, dass ein Linksschenkelblock die systolische wie die diastolische Funktion stark beeinträchtigt.^{101, 109, 173, 174} Dies läßt sich anschaulich darstellen anhand der unterschiedlichen Druck-Volumen-Diagramme, wie sie durch atriales bzw. rechtsventrikuläres Pacing hervorgerufen werden (siehe Abbildung 8). Die Gegenüberstellung der elastischen Deformation und Spannung des Herzmuskels an früh versus spät erregten Arealen zeigt, wie ineffektiv das dyssynchron kontrahierende Herz arbeitet (Abbildung 7): der früh erregte Bereich verkürzt sich unter geringen Stressbedingungen zu Beginn des Kontraktionsablaufes. Passiv wird hierdurch der spät erregte Teil der Muskulatur gedehnt. Mit fortschreitender Systole herrschen im spät erregten Teil größere Lastbedingungen, was wiederum zu einer Dehnung der bereits früh erregten Abschnitte beiträgt. Die septale Kontraktion wird somit reduziert. Es resultiert aus dieser funktionellen Teilung in früh- und spät erregte Regionen ein Hin- und Herstoßen der systolischen Blutmasse, so daß die Ejektionsleistung des Ventrikels vermindert

Herzen mit Linksschenkelblock weisen charakteristischerweise paradoxe Bewegungen des interventrikulären Septums auf,^{73, 109} die dazu führen, dass der septale Anteil der Systole vermindert ist.¹¹ Grines et al. unterscheiden 7 Phasen,

ist.⁸⁹ Der quantitative Anteil am Gesamtbild ist umstritten. Veerbek und Kollegen konnten zeigen, dass in einem Hundemodell eine bessere LV-Funktion stets mit höherer intraventrikulärer als interventrikulärer Synchronizität assoziiert war. Sie messen daher der intraventrikulären Synchronität eine höhere Bedeutung zu.¹⁷³

Kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT, Abbildung 10) ist eine Behandlungsform, welche durch Präexzitation der freien lateralen Wand mittels Vorhof-synchronisierter linkventrikulärer bzw. biventrikulärer Stimulation eine erhöhte Koordination des ventrikulären Erregungsablaufes des insuffizienten Herzens mit Erregungsleitungsstörung erzielen kann.⁵ Die intraventrikuläre Ausbreitungsstörung bei Linksschenkelblock führt zu reduzierter Kontraktionskraft,¹⁸¹ einer Verminderung der Ejektionsfraktion⁷³ sowie der diastolischen Füllungszeit.¹⁸² Des weiteren kann eine funktionelle Mitralinsuffizienz auftreten.⁴⁹ Unter biventrikulärer Stimulation kontrahiert ein insuffizientes Herz mit Linksschenkelblock synchroner, eine Dehnung der jeweils gegenüberliegenden Seite zu verschiedenen Zeitpunkten der Kontraktion findet nicht oder kaum statt (siehe Abbildung 11).¹⁰⁰ Dies verbessert die systolische Auswurfleistung deutlich. Abbildung 12 zeigt dies anhand von Druck-Volumen-Diagrammen, die bei biventrikulärer Stimulation im Vergleich zum reinen Erregungsablauf unter Bedingungen eines Linksschenkelblocks eine deutliche Vergrößerung der Fläche (geleistete Arbeit) sowie Breite (Auswurfvolumen) aufweisen. In der Konsequenz ist das enddiastolische Volumen vermindert.⁹⁰

Eine CRT kann einigen Studien zufolge auch einen Prozess des „reverse remodeling“ in Gang setzen (siehe Abbildung 13).^{7, 183} Nachdem initial in kleineren Studien bereits durch die kardiale Resynchronisationstherapie eine Verbesserung der LVEF, der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und eine Verminderung der Anzahl der Hospitalisierungen^{1, 8, 27} nachgewiesen werden konnte, so erbrachten die kürzlich publizierte CARE-HF-, und auch die COMPANION-Studie deutliche Hinweise, dass neben den bereits erwähnten Parametern eine CRT auch die Mortalität der behandelten Patienten

reduziert.^{25, 29} Die gegenwärtig gültigen Kriterien zur Implantation eines CRT-Systems nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie finden sich in Abbildung 14. Hinsichtlich der empfohlenen QRS-Dauer ist jedoch mit einer Änderung zu rechnen; die entsprechenden amerikanischen Leitlinien lassen eine Implantation bereits ab 120 ms QRS-Breite zu.⁷¹ Trotz der vielversprechenden Ergebnisse muß festgestellt werden, daß nicht alle Patienten von einem CRT-System profitieren und daß die QRS-Dauer nicht immer einen Erfolg der CRT vorhersagen kann.^{90, 122} Gegenwärtig konzentriert sich die Suche auf die Validierung geeigneter echokardiografischer Parameter, die eine bessere Vorhersage eines Therapieerfolges mittels biventrikulärer Stimulation

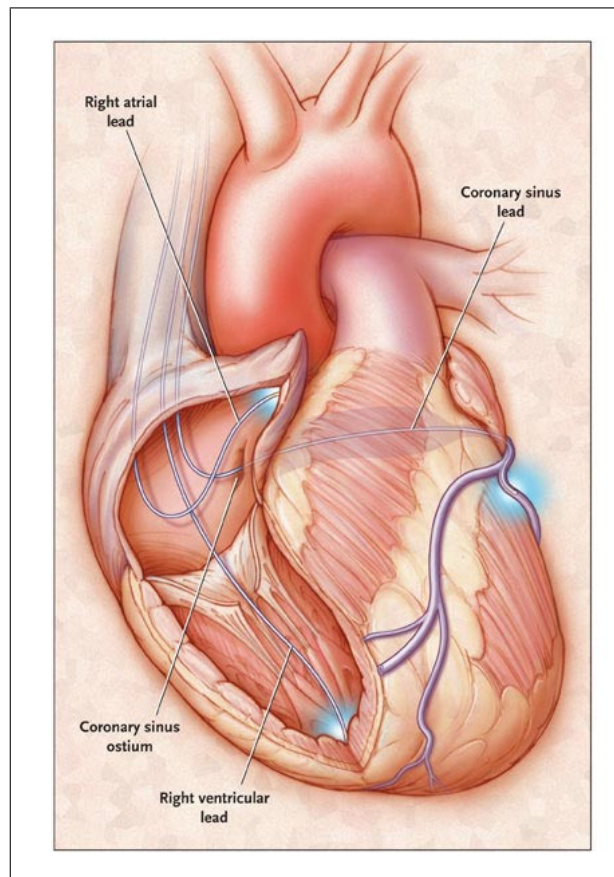


Abbildung 10: Prinzip der kardialen Resynchronisationstherapie mit konventionell eingebrachten rechtsventrikulären Elektroden. Die linksventrikuläre Stimulation wird über eine Koronarsinuselektrode durchgeführt.⁸⁶

ermöglichen soll.¹⁸⁴

Zusammengefaßt ist das Krankheitsbild Herzinsuffizienz über charakteristische hämodynamische, humorale und elektrische Veränderungen zu definieren. Letztere bewirken einen funktionellen Dualismus der Erregungsausbreitung des linken Ventrikels mit frühen und späten Anteilen. Wird diese Ausbreitungsstörung chronisch, führt dies zu einer Anpassungsreaktion des Myokards in der Weise, daß eine Hypotrophie der früh kontrahierenden Anteile und eine Hypertrophie der späten Anteile zu einem mechanischen Remodeling führen. Das Eintreten dieser Anpassungsreaktion soll an einem Magdeburger Patientenkollektiv mittels des am Endokard abgeleiteten unipolaren Spannungssignals eines linksventrikulären elektromechanischen Mappingsystems (LVEMM, CARTO) in Abhängigkeit von der lokalen Aktivierungszeit

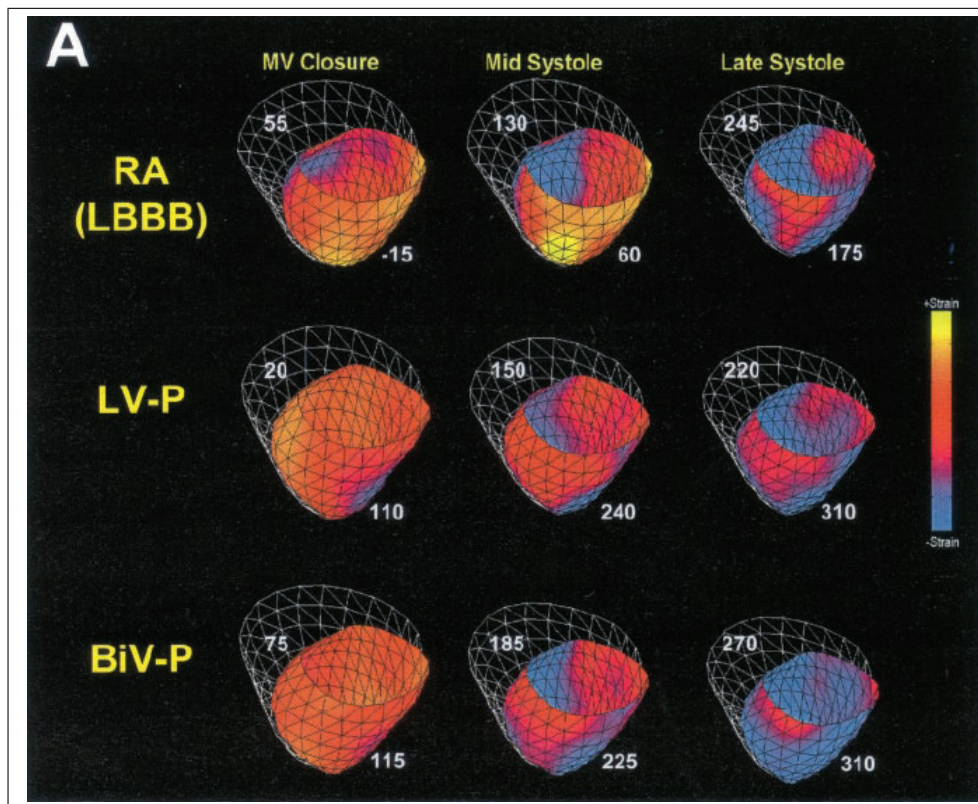


Abbildung 11: Kontraktion eines insuffizienten Herzens unter Bedingungen eines Linksschenkelblocks bzw. LV- und BV-Pacing in Form einer mechanischen Aktivierungskarte. Blaue Areale verkürzen sich, gelbe Bereiche werden gedehnt.¹⁰⁰

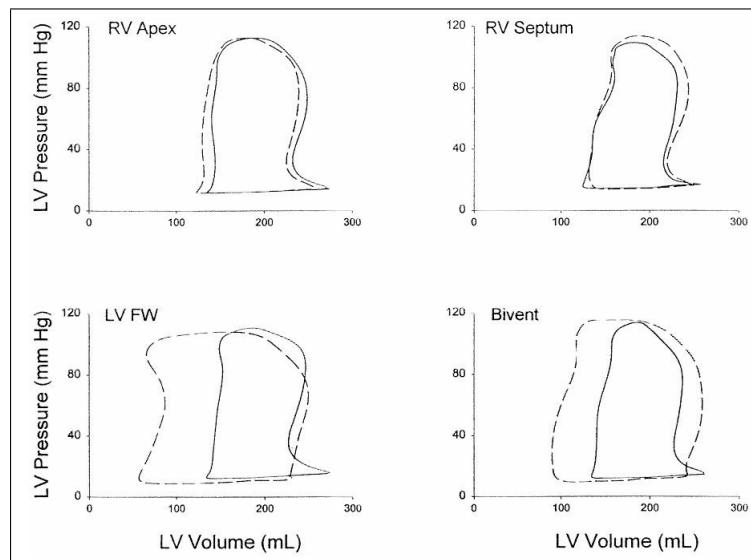


Abbildung 12: Druck-Volumen-Diagramme eines Patienten mit LSB in Abhängigkeit von verschiedenen Stimulationsorten. RV = rechtsventrikuläre, LV FW = linkslaterale, Bivent = biventrikuläre Stimulation. Unterbrochene Linie: VDD-Pacing, durchgezogene Linie: Sinusrhythmus.⁹⁰

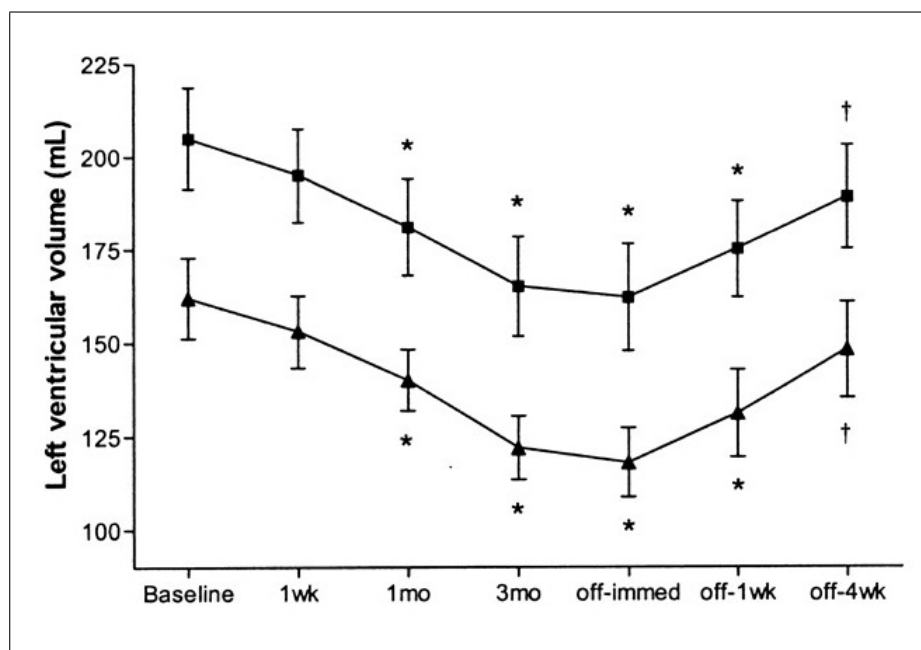


Abbildung 13: Änderungen im LV-endsystolischen (△) und enddiastolischen (□) Druck vor und nach biventrikulärem Pacing und nach Beendigung der Stimulationstherapie zu verschiedenen Zeitpunkten. Endsystolische und -diastolische LV-Volumina lassen sich durch biventrikuläres Pacing vermindern.¹⁸³

(LAT) untersucht werden. Basis dieser Untersuchungen ist die Hypothese, dass das unipolare endokardiale Spannungssignal des Mappingsystems Rückschlüsse auf die entsprechende lokale Myokarddicke, wie sie auch mit der Kernspintomografie (MRT) ermittelt werden kann, zuläßt. Im wieweit die rechts- bzw. linksventrikulären Volumina, wie sie mit dem CARTO-System meßbar sind, den entsprechenden magnetresonanztomografischen Daten entsprechen, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Wesentliche Kriterien	Zusätzliche Kriterien
Herzinsuffizienz NYHA III trotz optimaler Medikation	LVEDD > 55 mm (26)
Linksschenkelblock mit QRS > 150–155 ms (23, 24)	LV + dP/dt < 700 mmHg/s (33)
EF < 35% (24–26)	Funktionelle Mitralinsuffizienz (63)
Erhaltener Sinusrhythmus	VO ₂ max < 14 ml/min/kg (64)

Abbildung 14: Gegenwärtige Kriterien zur Identifikation geeigneter Patienten für eine CRT nach einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie¹⁵⁸

Material und Methoden

Linksventrikuläre elektromechanische Kartierung des Herzens mit CARTO

Unter Kartierung versteht man eine Methode, mit Hilfe derer Elektrogramme von einer Vielzahl von Punkten am Endokard des Herzens aufgezeichnet werden, um dann als räumliche Verteilung der Erregung in der untersuchten Fläche grafisch in Form einer Aktivierungskarte dargestellt zu werden.¹⁸⁷ Eine derartige Karte besteht aus mehreren Datenpunkten, die typischerweise 2 Informationswerte enthalten: einmal die lokale Aktivierungszeit dieses Punktes relativ zu einem beliebigen Punkt des EKG und zum anderen Koordinaten (x,y,z), die den Ort innerhalb des Herzens beschreiben. Die im Vergleich zu früheren Mappingverfahren höhere Ortsauflösung wird durch eine neuartige Lokalisierungstechnik erreicht, die aus drei Komponenten besteht – zum einen aus einem passiven Magnetfeldsensor, der in einen elektrophysiologischen Standard-Katheter integriert ist, einer Sendeeinheit, die ein Magnetfeld mit sehr geringer Feldstärke ($0,05 - 0,5 \cdot 10^{-4} \text{ T}$) mit bekannten räumlichen und zeitlichen Eigenschaften erzeugt und schliesslich aus einer Recheneinheit, dem eigentlichen CARTO-System (Biosense Webster, Ltd., Tirat-HaCarmel, Israel) in Form einer Silicon Graphics Workstation (Sun Microsystems, Inc., Palo Alto, CA, USA). Die Magnetfeldtechnik ermöglicht es, zusätzlich zum momentanen Aufenthaltsort, der durch die Koordinaten x,y und z beschrieben wird, Informationen über die räumliche Orientierung des Katheters zu erhalten (pitch, yaw, roll).

Die eigentliche Gewinnung der Datenpunkte gestaltet sich wie folgt: Auf dem Rücken des Patienten wird ein Referenzkatheter befestigt (Ref-Star,

Biosense-Webster), dessen Koordinaten stets zu den gemessenen Punkten innerhalb des Herzens in Beziehung gesetzt werden, um Bewegungsartefakten entgegenzuwirken. Der Messkatheter (Navi-Star, Biosense Webster) wird dann unter Durchleuchtungskontrolle über einen peripheren Zugang bis in den Bereich des Herzens geschoben, der kartiert werden soll; dort wird mit seiner Spitze an verschiedenen Punkten ein lokales Elektrogramm abgeleitet, und mit den oben beschriebenen Koordinaten abgespeichert. Aus den räumlichen Daten ermittelt CARTO dann in Echtzeit die 3-D-Kammergeometrie. Um die Genauigkeit der Daten zu erhöhen, wird vor der Aufnahme eines jeden Referenzpunktes die Positionsstabilität überprüft, indem die enddiastolischen Koordinaten mehrerer Herzzyklen verglichen werden. In ähnlicher Weise wird auch die lokale Aktivierungszeit validiert. Die räumliche Genauigkeit des Systems ist hoch: der mittlere Fehler wurde in vivo mit $0,73 \pm 0,03 \text{ mm}^{63}$ ermittelt. Die lokale Aktivierungszeit jedes Punktes ergab sich als Zeitintervall zwischen maximal positiver Abweichung der S-Zacke in Ableitung V_2 oder V_3 und demjenigen Zeitpunkt innerhalb des bipolaren Elektrogrammes, der mit dem grössten negativen Ausschlag des unipolaren Elektrogrammes zusammentraf. Der Zeitwert wird dann dazu verwendet, die Erregungsverteilung farbzucodieren. Dabei entspricht rot einer frühen Erregung, violett einer späten lokalen Aktivierungszeit (siehe Abbildung 16). Der Bereich, den CARTO maximal pro

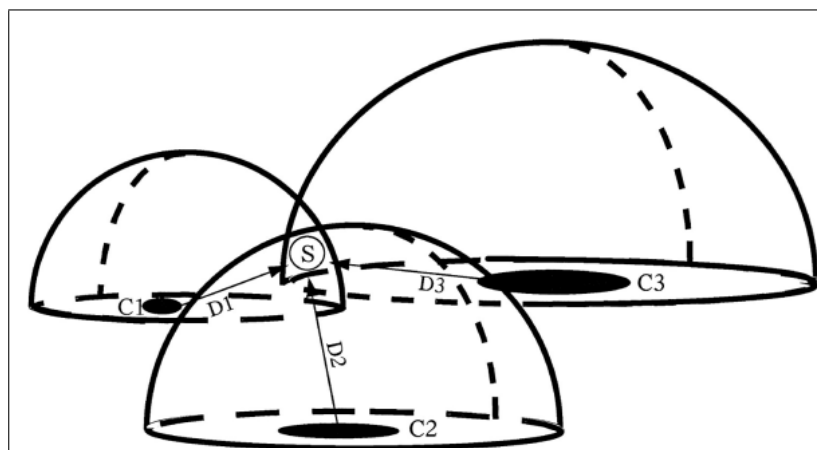


Abbildung 15: CARTO: Lokalisierung des Katheters im dreidimensionalen Raum durch eine Anordnung mit 3 Spulen⁶³

gewonnenem Datenpunkt farblich markiert, wird als *filling threshold* bezeichnet und ist ein Maß für die Genauigkeit der gewonnenen Aktivierungskarte. Dieser Parameter wurde bei der Datengewinnung auf 10 mm gesetzt, um eine hohe Auflösung zu gewährleisten. CARTO bietet die Möglichkeit, zu jedem Datenpunkt entweder ein unipolares oder aber ein bipolares Spannungssignal zu ermitteln und abzuspeichern. In dieser Arbeit werden ausschliesslich die

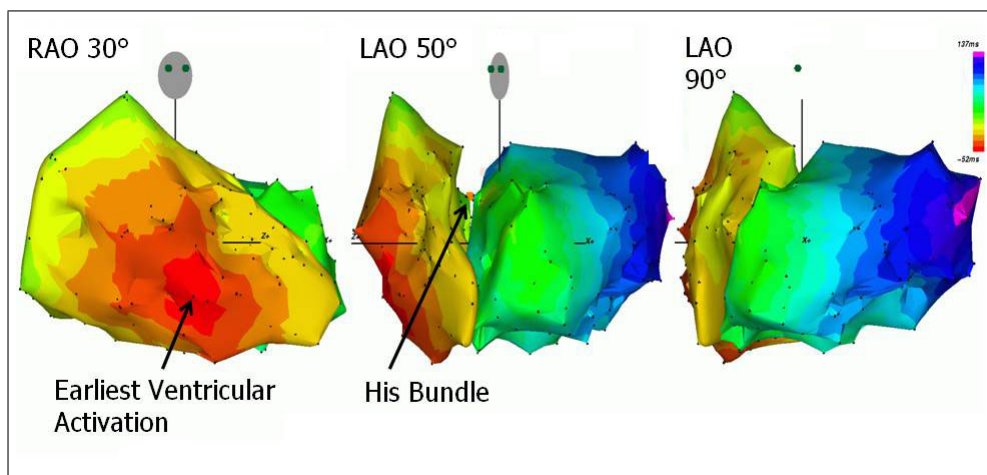


Abbildung 16: Darstellung einer isochronen Erregungskarte des CARTO-Systems betrachtet aus verschiedenen Projektionen.

unipolaren Werte verwendet, da nur diese in der Lage sind, transmurale Ereignisse in der nötigen Genauigkeit abzubilden.¹⁸⁸

Magnetresonanztomographische Auswertung

Die magnetresonanztomografischen Bilder des Herzens wurden zwischen Januar und Juli 2001 von einem ärztlichen Kollegen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie angefertigt und ausgewertet. Gegenüber den Ergebnissen der CARTO-Auswertung war dieser Mitarbeiter verblindet. Als Aufnahmegerät diente ein General Electrics Signa NV/i mit einer maximalen Feldstärke von 1,5 T. Die Aufzeichnung der Bilderserien wurde EKG-getriggert durchgeführt, um die zeitliche Abgleichbarkeit der Schichtaufnahmen zu gewährleisten. Ausgehend von axialen (horizontalen) Übersichtsbildern erfolgte die Planung einer vertikalen Längsachse (VLA), einem echokardiografischen

2-Kammer-Blick entsprechend. Die Planung einer Schicht von der Herzspitze zur Mitralkappen-Mitte lieferte eine horizontale lange Achse (HLA), die gegebenenfalls noch durch Erstellen von zwei weiteren Schnittebenen modifiziert werden mußte, um einen klassischen 4-Kammer-Blick zu erhalten. Dieser diente als Vorlage für die kontinuierlichen, 10 mm dicken Kurzachsenschnitte die beide Ventrikel von der AV-Klappenebene bis zur Herzspitze abdeckten (siehe Abbildung 17). Zur Anwendung kam eine „fast gradient echo cine sequence“ (Fastcard®) mit Datenakquisition in Expirationsstellung und 20 Einzelbildern über die Dauer eines RR-Intervalls. Die Sequenzparameter können Tabelle 2 entnommen werden. Die eigentliche Analyse der Myokarddicke

Echozeit (TE)	4,5 ms
Wiederholungszeit (TR)	8,1 ms
Schichtdicke	10 mm
Sichtfeldgrösse (field of view)	38·38 mm
Auslesematrix	256
Matrix in Phasenkodierrichtung	128
Zeitliche Phase/RR-Intervall ¹	20
Flipwinkel	30 °
Phase encoding group size (views per segment)	6-10
Schichtanzahl ²	10-13

Tabelle 2: Aufnahmeparameter der Fastcard®-Sequenz

wurde auf einer Sun Workstation (Sun Microsystems, Inc., Palo Alto, CA, USA) unter Verwendung des MR Analysis Software System (MASS, Leiden University Medical Center und MEDIS medical imaging systems B.V., Leiden, Niederlande) durchgeführt. Durch manuelle Ermittlung der epi- und endokardialen Grenzen in den Kurzachsenschnitten (erstes Bild der cine-Phase der R-Zacken-getriggerten Sequenzaufzeichnung für die Diastole bzw. Phase mit dem kleinsten Ventrikelkavum für die Systole) konnte die Masse des linken Ventrikels ermittelt werden ($m_{LV} = V_{epikardial} - V_{endokardial} \cdot 1,05 \frac{g}{cm^3}$ [spezi-fische Dichte des Myokards]). Die Papillarmuskeln wurden in die Massenbe-rechnung miteinbezogen. Um die gewonnenen Daten mit den Ergebnissen der

¹zeitliche Auflösung von ca. 45 - 80 ms, abhängig von der Herzfrequenz

²je nach Ventrikelgrösse

Mappingstudie vergleichen zu können, wurde der LV, beginnend im Bereich der Fossa interventricularis anterior, im 90°-Winkel in 4 Abschnitte eingeteilt (anteriores, septales, infero-posteriores, laterales Segment). Die Wanddicke wurde in jedem Segment mittels der „centerline method“ ermittelt. Zur Anzeige wurde eine sog. „polar display map“ verwendet.

Zur Ermittlung der links- bzw. rechtsventrikulären Volumina zum volumetrischen Vergleich mit den vom CARTO-System berechneten Werten wurden manuell die links- bzw. rechtsventrikulären endokardialen Begrenzungen auf fortlaufenden Kurzschnittschnitten zum Zeitpunkt der Enddiastole ermittelt. Die vorgegebenen Begrenzungen erlaubten dann die Berechnung der entsprechenden Volumina.

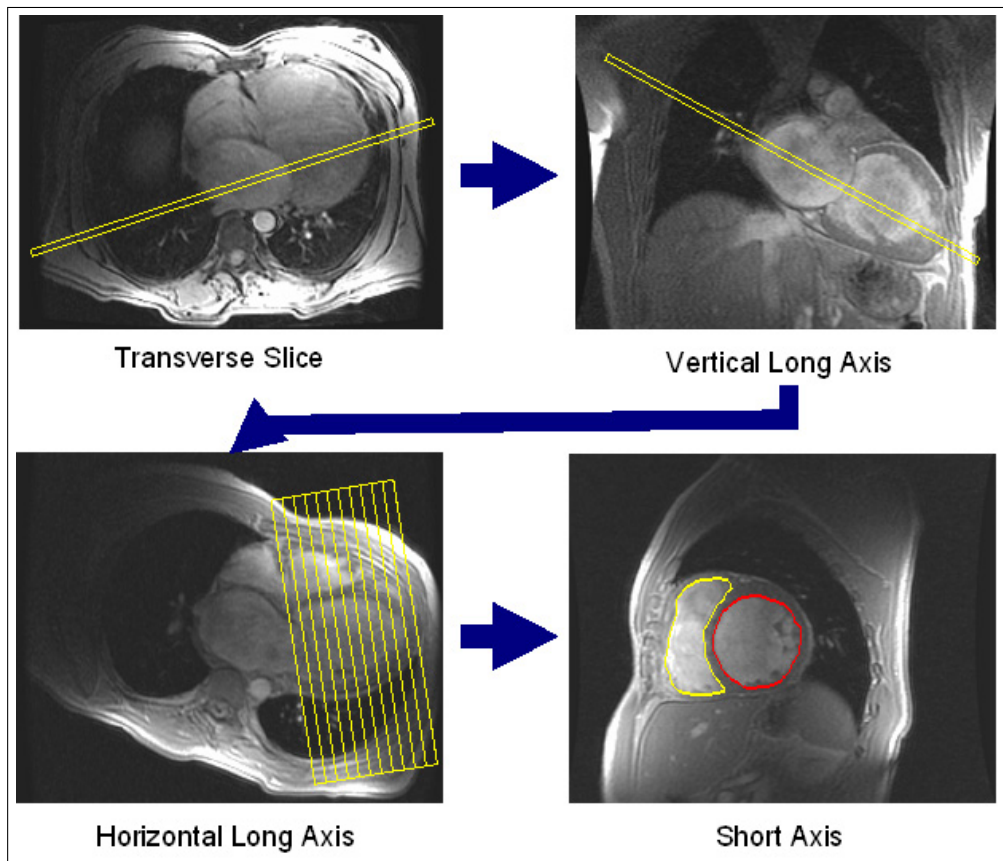


Abbildung 17: Im Zusammenhang mit der MRT-Auswertung verwendete Schnittebenen

Auswertung der CARTO-Abbildungen zum Vergleich mit der jeweiligen lokalen Myokarddicke (MRT)

Die Ergebnisse der MRT-Bilder standen jeweils in Form der gemittelten Werte 1-4 (basal nach apikal) in den Sektoren I-IV (I: anterior, II: lateral, III: postero-inferior, IV: septal) wie in Tabelle 3 zur Verfügung. Die Mittelwerte

	anterior	lateral	postero-inferior	septal
basal	11,79 mm	10,68 mm	9,90 mm	10,69 mm
medio-basal	10,05 mm	10,41 mm	12,42 mm	11,31 mm
medio-apikal	10,39 mm	12,76 mm	11,29 mm	9,84 mm
apikal	12,72 mm	9,85 mm	6,91 mm	10,08 mm

Tabelle 3: MRT-Beispieldaten eines Patienten

wurden aus den Wanddicken der einzelnen Sektorenabschnitte errechnet. Je nach Länge des Ventrikels ergaben sich 10-13 Schnitte. Diese wurden der Reihe nach durchnummeriert. Im MRT-Aspekt nicht repräsentative Werte (etwa im extremen Apikalbereich oder der AV-Klappenebene), die auch nicht merklich zur Ventrikelmasse beitrugen, wurden nicht in die Mittelwertsberechnung mit einbezogen. Beginnend beim ersten verwendbaren Schnitt apikal wurden 4 Dreiergruppen, die also jeweils 30 mm Ventrikellänge umfassten, erstellt. Diese lieferten dann den Mittelwert der Abschnitte 1-4. War der Ventrikel sehr kurz, ergaben sich unter Umständen nur 3 Dreiergruppen.

CARTO besitzt eine Menüfunktion, die erstellten Maps als Grafiken zu exportieren. Sämtliche Auswertungen fanden auf einem separaten PC statt; die Grafiken wurden jeweils im JPG-Format auf Diskette abgespeichert und auf dem externen System wieder eingelesen. Um eine Vergleichbarkeit mit den MRT-Bildern herzustellen, wurden von den Maps, die im Unipolar Voltage-Modus dargestellt wurden, jeweils 4 Screenshots im 90°-Winkel angefertigt, ausgehend von der grösstmöglich vertikalen baso-apikalen Darstellung. Der Beginn des anterioren Sektor wurde als gedachte Mittellinie im Sulcus interventricularis anterior gezogen und mit einer Markierung versehen (siehe Abbildung 18). Anschliessend wurde der rechte Ventrikel ausgeblendet und der

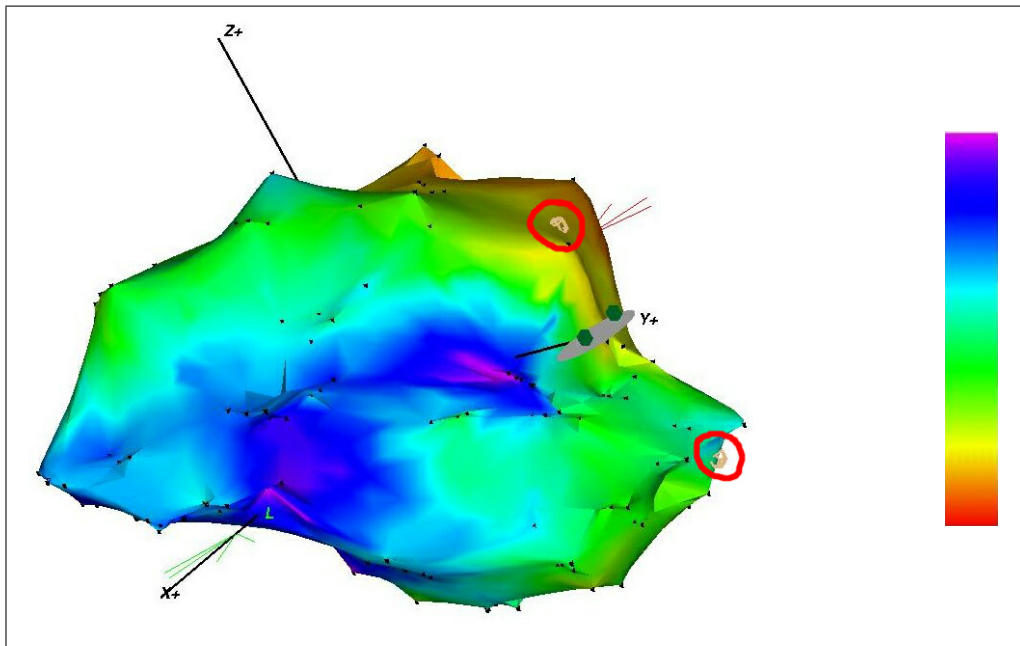


Abbildung 18: Beispiel einer Sektorenaufnahme mit entsprechender Skala. Die CARTO-Markierungshilfen sind rot umrandet.

linke Ventrikel von basal betrachtet. Diese Ansicht machte es möglich, durch einen gedachten Mittelpunkt und den vorher markierten Sulcus eine Linie zu ziehen, und von dort ausgehend die einzelnen Sektoren hervorzuheben.

Von diesen Vorgaben ausgehend wurden die 90°-Markierungen entlang des Ventrikels bis nach apikal verlängert und schliesslich Screenshots der jeweiligen Ventrikelwand angefertigt, also 4 pro Patient (siehe Abbildung 18). Die so gewonnenen Aufnahmen wurden nun mit der Software Adobe Photoshop 6.0 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, USA) weiterbearbeitet. Das Ziel lag darin, die in der Abbildung enthaltenen Farbwerte in Spannungswerte anhand einer mitexportierten Skala (siehe Abbildung 18) umzusetzen.

Das Rohbild wurde zunächst anhand der Markierungen zugeschnitten. Das „Magic Wand Tool“ konnte nun zum Auswählen eines Bereiches „ähnlicher“ Farben im unteren Skalenbereich verwendet werden. Als Toleranzparameter war dabei zunächst 10 eingestellt. Mittels der Kommandos „Grow“ und „Add to Selection“ wurde die Auswahl dann vergrößert, so dass ein etwa 0,5 cm hoher Bereich in der Skala selektiert war. Der Befehl „Similar“ lieferte dann eine Auswahl „ähnlicher“ Farbtöne im eigentlichen CARTO-Bild, also Bildpunkte,

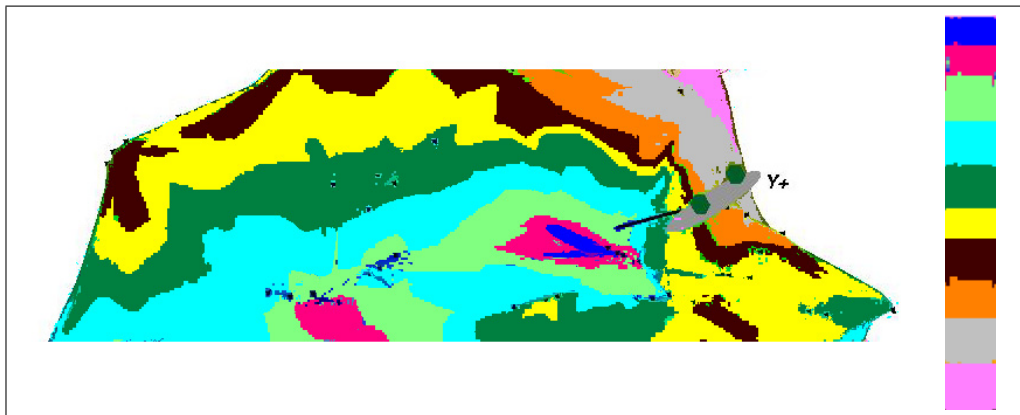


Abbildung 19: Ausgewertetes CARTO-Bild mit entsprechender Skala

die einen vergleichbaren Spannungswert aufwiesen. Der gewählte Bereich wurde jetzt mittels des Kommandos „Fill“ mit einer zufällig ausgewählten Farbe, die sonst nicht in der Abbildung vorhanden war, hervorgehoben (vergleiche Abbildung 19). Auf diese Weise wurde die Skala in etwa 10 Abschnitte eingeteilt, denen wiederum ein minimaler und maximaler Spannungswert zugeteilt werden konnte. Dazu wurden der in der Skala vorgegebene minimale und maximale Wert (in den Abbildungen 18 und 19 nicht sichtbar) jeweils auf die Skalenlänge bezogen. Somit war durch den Mittelwert zwischen niedrigstem und höchstem Wert eine Durchschnittsspannung eines bestimmten, farblich abgesetzten Bereiches gegeben. Um aber nun die Vergleichbarkeit mit den MRT-Bildern herzustellen, galt es, eine farbübergreifende Berechnung zu ermöglichen. Dazu war es nötig, die einzelnen Abschnitte zu quantifizieren. Die Software Photoshop bietet ein Kommando, um die Bildpunkte innerhalb einer markierten Fläche zu zählen. Diese Funktion wurde ausgenutzt, um den relativen Anteil einer Farbe mit definiertem Spannungsmittelwert an einem entsprechend der MRT-Vorgaben eingeteilten Abschnitt (Unterteilung der Grafik in 3 bzw. 4 Bereiche) der ausgewerteten CARTO-Abbildung zu bestimmen. Die verrechneten relativen Anteile lieferten dann den Vergleichswert zur Gegenüberstellung mit den MRT-Bildern.

Unipolares Spannungssignal als Funktion der lokalen Aktivierungszeit

In der weiteren Auswertung der vorliegenden CARTO-Daten wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen dem unipolaren Spannungssignal und der lokalen Aktivierungszeit herzustellen. Dazu wurden die Rohdaten von 49 Patienten aus dem System exportiert und mit der Software Microsoft Excel weiter bearbeitet. Die einzelnen Datenpunkte der Datei liessen sich dort nach der lokalen Aktivierungszeit sortieren. Somit war eine Darstellung der Spannungswerte als Funktion der Zeit möglich. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die nach der lokalen Aktivierungszeit sortierten Spannungswerte bestimmten zeitlichen Abschnitten zugeordnet: dem ersten Drittel, dem zweiten sowie dem dritten Drittel der lokalen Aktivierungszeit. Daraufhin wurde mittels eines allgemeinen linearen Modells (repeated-Ansatz) versucht, Unterschiede zwischen den früher bzw. später erregten Bereichen nachzuweisen.

Volumetrischer Vergleich MRT - CARTO

Die oben näher beschriebene elektromechanische Kartierung liefert eine in ihrer Genauigkeit von der Anzahl der aufgenommenen Punkte abhängige und mittels eines modifizierten Powell-Algorithmus errechnete dreidimensionale Abbildung der Kammergeometrie. Aus dieser kann die Software des CARTO-Systems automatisch das links- bzw. rechtsventrikuläre Volumen berechnen. Die ermittelten Volumina wurden jeweils mit den magnetresonanztomografischen Daten verglichen (s. Kapitel magnetresonanztomografische Auswertung).

Statistische Berechnungen

Die statistischen Auswertungen (Details siehe jeweiliger Unterpunkt) wurden mit der Software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bzw. Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, CA, USA) durchgeführt. Aufgeführte Daten sind jeweils als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Als Grundlage für die Untersuchungen dienten die CARTO-Daten von insgesamt 77 Patienten, die zwischen August 2000 und 2003 zur Weiterbehandlung an die Klinik für Kardiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg überwiesen worden waren. Die Patienten wiesen alle maximal tolerierte Dosen von ACE-Hemmern bzw. AT-1-Blockern, Diuretika, Spironolacton, Digitalis, und β -Blockern auf. Antiarrhythmische Medikamente wurden mindestens 5 Eliminationshalbwertszeiten vor der durchgeführten Katheteruntersuchung abgesetzt. Die Aufklärung der Patienten für die Katheteruntersuchung, die jeweils aus klinischen Gründen unabhängig von den beschriebenen Untersuchungen durchgeführt wurde, erfolgte entsprechend der institutionellen Richtlinien durch Mitarbeiter des Klinikums. Relevante Patientencharakteristika sind dem jeweiligen Ergebnisabschnitt zu entnehmen. Die Analyse der lokalen Aktivierungszeit sowie des Korrelationsvergleiches der Wanddicken hatte retrospektiven Charakter; die volumetrische Vergleichsuntersuchung wurde prospektiv durchgeführt.

Abhängigkeit des lokalen unipolaren Spannungssignals von der Myokarddicke

Die Abhängigkeit des lokalen unipolaren Spannungssignals von der Myokarddicke wurde anhand der vorliegenden Daten von 12 Patienten getestet (Alter: 62 ± 9 , m = 12, w = 1; idiopathisch-dilatative Kardiomyopathie: 8, ischämische Kardiomyopathie: 5). Die mittlere LV-EF lag bei 22 ± 3 %; es bestand eine Herzinsuffizienz NYHA $2,8 \pm 0,25$. Die mittlere QRS-Dauer im Standard-EKG war 151 ± 31 . Die Werte der ausgewerteten Sektoren pro Patient sind

Tabelle 4 zu entnehmen. Basis der Berechnungen waren die CARTO-Maps mit einer mittleren Punktzahl von 165 (± 41). Stellt man die jeweiligen Werte als Punktwolke Carto (y-Achse, abhängige Variable) gegen MRT (x-Achse, prädiktive Variable) dar, so ergibt sich ein Bild wie in Abbildung 20. Regressionsanalytisch läßt sich hierzu ein statistisch signifikantes Modell der Form $y = -9,06 + 1,94 \cdot x$ errechnen ($p=0,004$, $r=0,72$, $R^2=0,52$).

Dieser Teil der Beobachtungen zeigt, dass mit der CARTO-Untersuchung eines Patienten durch die Ermittlung der unipolaren Spannungswerte eine relativ genaue Aussage über die Myokarddicke getroffen werden kann.

Pat.	MRT				CARTO			
	Anterior	Lateral	Post.-inf.	Septal	Anterior	Lateral	Post.-inf.	Septal
1	12,33	12,14	11,71	11,56	15,59	13,42	15,31	10,25
2	10,15	11,76	11,10	9,07	11,41	13,84	12,50	7,17
3	11,08	10,71	10,11	9,75	10,92	11,85	9,95	8,31
4	7,17	9,88	9,15	5,88	6,43	9,07	8,32	6,36
5	10,82	9,46	8,48	8,86	12,14	12,73	11,13	11,36
6	11,06	12,11	11,40	10,88	15,23	16,60	14,02	10,15
7	8,96	8,44	10,64	9,53	4,31	4,50	8,72	8,89
8	10,85	9,58	11,02	9,20	13,19	13,02	11,07	10,42
9	10,12	9,94	8,22	8,93	5,18	7,40	4,59	6,43
10	10,76	11,05	11,07	9,89	9,70	12,46	10,20	7,79
11	9,69	9,18	8,95	9,51	9,98	10,44	8,06	5,95
12	11,43	10,54	9,49	9,14	18,09	14,36	14,00	9,25

Tabelle 4: Ergebnisse der Auswertung MRT (Werte in mm) und CARTO (Werte in mV).

Spannungsunterschiede zwischen verschiedenen Punkten der lokalen ventrikulären Aktivierung

Diese Untersuchungen wurden an 49 Patienten durchgeführt. Es handelte sich um 36 Männer und 13 Frauen, das mittlere Alter lag bei 62 ± 8 Jahre. Die idiopathisch-dilatative Kardiomyopathie war mit 30 Fällen häufiger vertreten als die Koronare Herzerkrankung ($n = 19$). Die mittlere LV-EF lag bei 23 ± 5 Prozent, es bestand eine Herzinsuffizienz NYHA $2,5 \pm 0,36$, die mittlere

QRS-Dauer lag bei 163 ± 22 ms. Die LV-Daten der untersuchten Patienten enthielten im Mittel etwa 150 Punkte (± 59).

Die Veränderungen des lokalen unipolaren Spannungssignals wurden nach der beschriebenen Methodik als Funktion der lokalen Aktivierungszeit bestimmt. Die Unterschiede des unipolaren Spannungssignals zwischen den gewählten Abschnitten der lokalen Aktivierungszeit (Drittelerung) erwiesen sich als nicht signifikant ($p = 0,834$, Abbildung 21).

Als Subgruppierung zeigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Abbildung 22) jedoch einen Trend hinsichtlich größerer Unterschiede zwischen den einzelnen Spannungswerten ($p = 0,545$) als Patienten in der Gruppe der ischämischen Kardiomyopathien ($p = 0,675$, Abbildung 22 ff.). Der Übersichtlichkeit halber wurden die jeweiligen Spannungswerte gedrittelt, um eine Zu- bzw. Abnahme grafisch besser erkennen zu können. Die Ergebnisse finden sich in Abbildung 22 ff. Die Gesamtübersicht ($n = 49$) bietet ein heterogenes Bild mit einer 5% Zunahme des Spannungswertes im Vergleich des ersten zu dritten Drittel. Trägt man separat alle Patienten zusammen, bei denen eine Zunahme stattfindet ($n = 31$), so liegt der Mittelwert der Zunahme bei

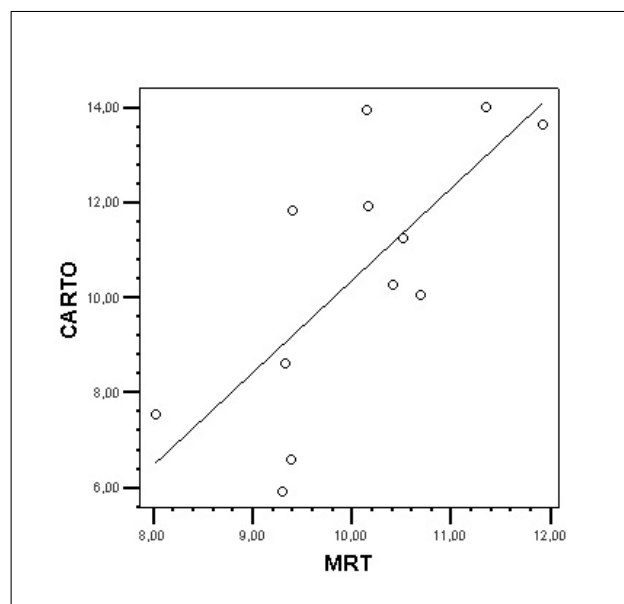


Abbildung 20: Regressionsgerade der CARTO/MRT-Daten. $y = -9,06 + 1,94 \cdot x$

47,31%. Die mittlere Abnahme ($n = 18$) lag bei 32,59%.

Unter der Vorstellung, dass Patienten mit unterschiedlicher transseptaler

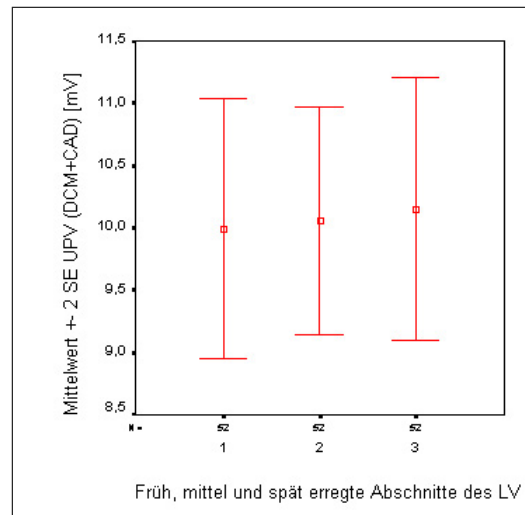


Abbildung 21: Mittleres unipolares Spannungssignal zu verschiedenen Zeitpunkten der ventrikulären Aktivierung. (1,2,3 bezeichnen erstes, zweites, drittes Drittel der relativen lokalen Aktivierungszeit). Darstellung aller Patienten (Mittelwert ± 2 Standardfehler)

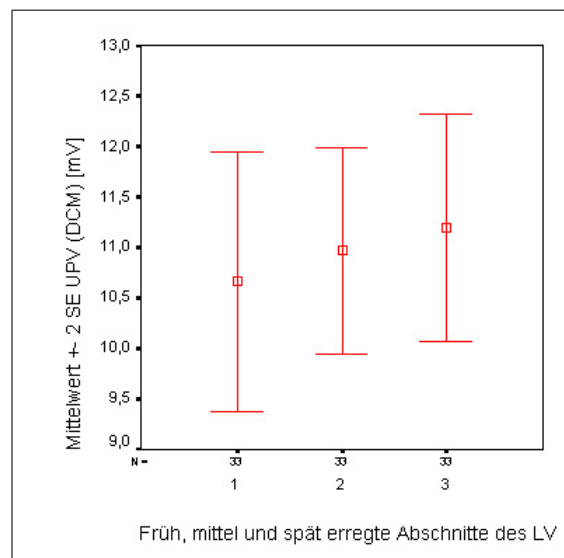


Abbildung 22: Mittleres unipolares Spannungssignal zu verschiedenen Zeitpunkten der ventrikulären Aktivierung. (1,2,3 bezeichnen erstes, zweites, drittes Drittel der relativen lokalen Aktivierungszeit). Darstellung der Patienten mit idiopathisch dilatativer Kardiomyopathie. (Mittelwert ± 2 Standardfehler)

Zeit (d.h. die Periode zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes im EKG und dem Zeitpunkt der frühesten endokardialen Erregung) eine stark divergierende Erregungsausbreitung besitzen,⁶ wurden die Berechnungen getrennt für die Untergruppe kleiner bzw. größer als 50 ms durchgeführt. Auch dabei ergaben sich zwischen den drei untersuchten Orten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,298$ bzw. $0,153$).

Volumetrischer Vergleich MRT - CARTO

Bei insgesamt 34 Patienten (29 Männer, NYHA III/IV, mittlere LV-EF 21%) wurde ein Mapping des linken Ventrikels durchgeführt; bei 12 Patienten wurden beide Ventrikel untersucht. Etwa 30% der einbezogenen Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung.

Im Mittel wurden 185 (LV) bzw. 118 (RV) CARTO-Mappingpunkte akquiriert. Der Vergleich des mittleren LV-enddiastolischen Volumens zeigte ähnliche Werte (328 ± 95 ml und 320 ± 92 ml, $p=ns$) bei der Gegenüberstellung der Systeme; rechtsventrikuläre Volumina erbrachten in der CARTO-

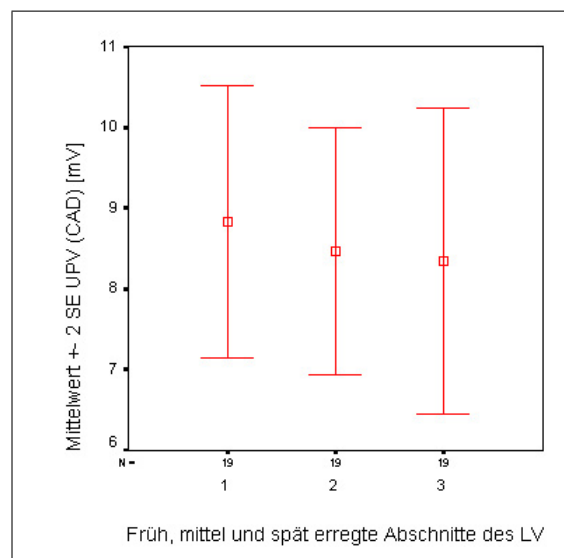


Abbildung 23: Mittleres unipolares Spannungssignal zu verschiedenen Zeitpunkten der ventrikulären Aktivierung. (1,2,3 bezeichnen erstes, zweites, drittes Drittel der relativen lokalen Aktivierungszeit). Darstellung der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie infolge einer koronaren Herzerkrankung. (Mittelwert ± 2 Standardfehler)

Bestimmung höhere Werte (140 ± 48 ml versus 176 ± 47 ml, $p < 0,01$). Abbildung 24 liefert eine vergleichende scatter-plot-Darstellung der enddiastolischen Volumina des rechten bzw. linken Ventrikels (R^2 : 0,75 (LV, $p < 0,001$), 0,53 (RV, $p < 0,01$). Mit dieser Abbildung wird nur ein Überblick über einen Korrelationszusammenhang beider Methoden demonstriert. Eine genaue Analyse hinsichtlich der Übereinstimmung beider Techniken ist jedoch mittels einer sog. Bland-Altman-Analyse möglich (siehe Abb. 25). Der mittlere Unterschied zwischen der magnetresonanztomografisch ermittelten und mit dem CARTO-System bestimmten Volumina lag bei $8,3 \pm 48,2$ ml (LV) bzw. $-36,3 \pm 34,9$ ml (RV, Abb. 25). Hinsichtlich der Ergebnisse sowohl für die rechts- als auch die linksventrikulären volumetrischen Messungen fand sich eine deutliche Streuung. Die Ergebnisse erwiesen sich als unabhängig von der Ventrikelgröße. Eine höhere Anzahl erfaßter Mappingpunkte lieferte geringere Differenzen (Abbildung 26).

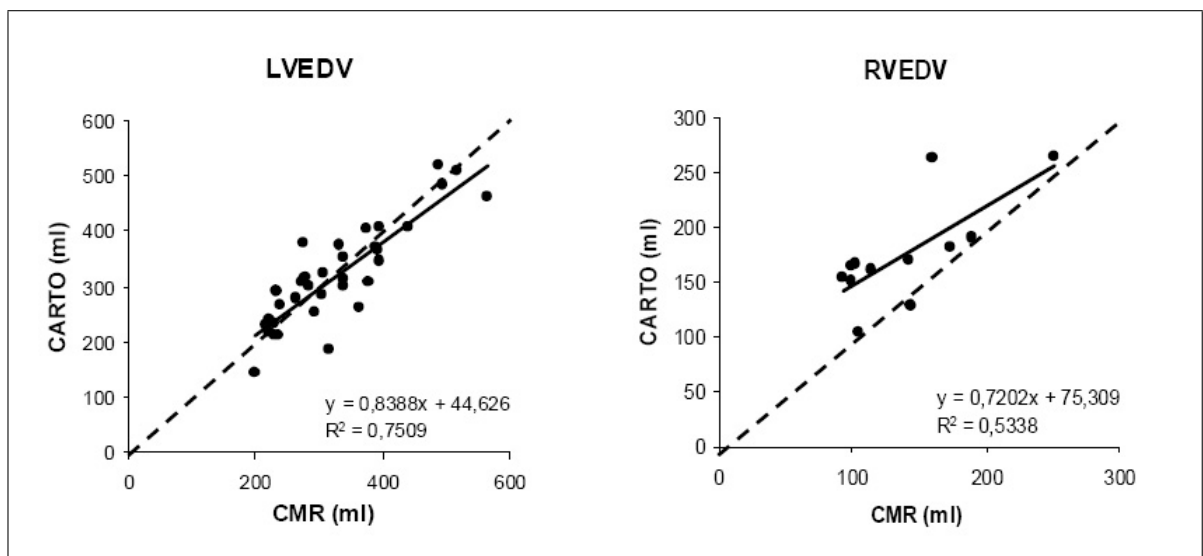


Abbildung 24: Gegenüberstellung der rechts- bzw linksventrikulären enddiastolischen Volumina des rechten- bzw. linken Ventrikels.

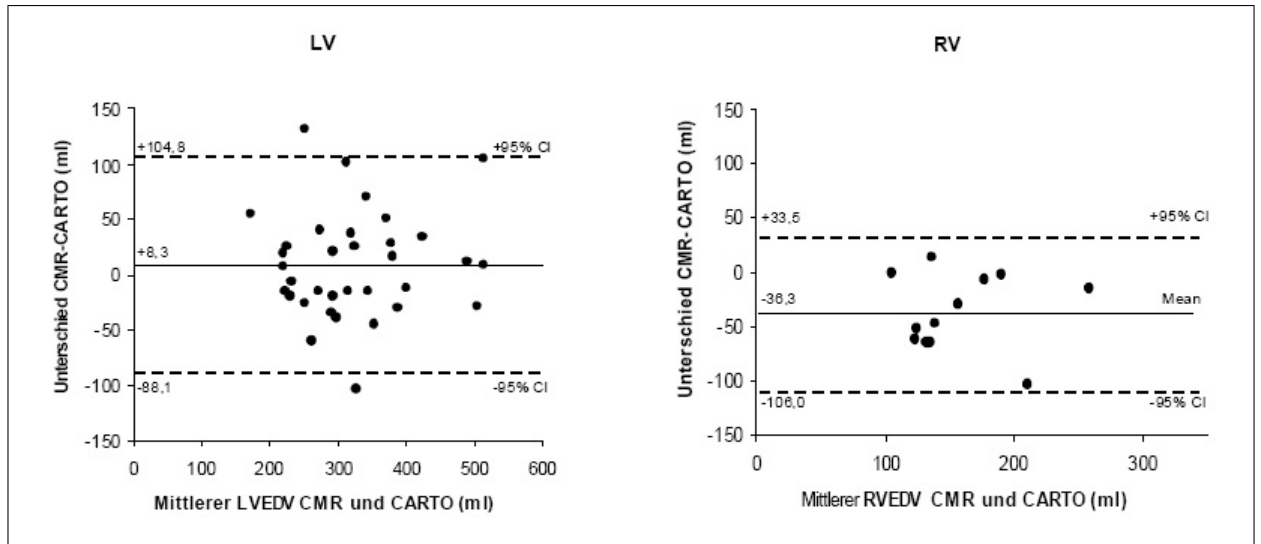


Abbildung 25: Bland-Altman-Analyse der Abhängigkeit der volumetrischen Unterschiede Magnetresonanztomografie (CMR) versus CARTO.

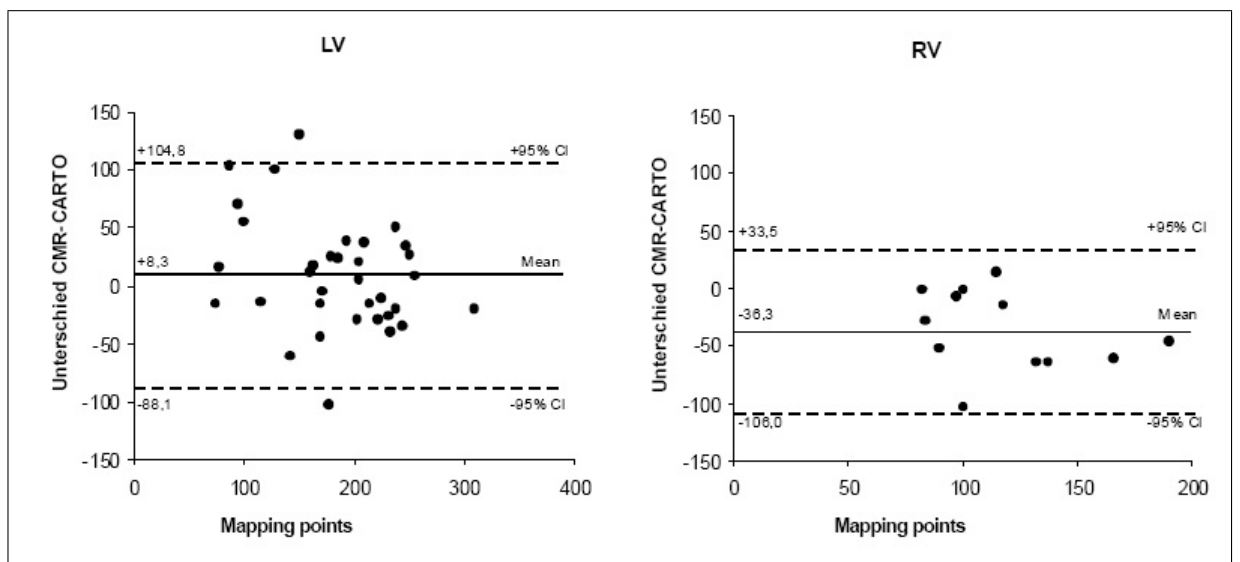


Abbildung 26: Abhängigkeit des ermittelten volumetrischen Unterschiedes MRT/CARTO von der Anzahl der aufgezeichneten Mappingpunkte.

Diskussion

Anpassungsreaktionen des Myokards bei asynchroner Erregung

Es ist bekannt, dass sich der Herzmuskel in Zusammensetzung und Gewicht an herrschende hämodynamische Verhältnisse und deren Veränderungen anpassen kann.^{4, 113, 128} Ein Linksschenkelblock führt zu einer asynchronen Erregung der Kammer, da die Erregungsfront teilweise über langsamer leitende Strukturen läuft. Beschrieben ist diese Form der abnormen Erregung aber auch bei einer konventionellen Schrittmachertherapie mit einer rechtsventrikulären Elektrode. Delhaas et al. konnten zeigen, dass während einer rechtsventrikulären Stimulation Parameter der Belastung der Ventrikelwand (Muskelfaserlänge zu Beginn der Kontraktion, Faserverkürzung, Kontraktionsarbeit während der Austreibungsphase, Blutfluss sowie Sauerstoffverbrauch) in früh erregten Regionen reduziert, in spät erregten hingegen erhöht waren.⁴¹ Prinzen und Kollegen konnten belegen, dass bei durch Stimulierung erzeugtem LSB bei Hunden sowie im spontanen LSB im Menschen die früh erregten Herzmuskelareale jeweils ausdünnten, während die später erregten an Dicke zunahmen. Dabei war bei den Patienten mit spontanem LSB der linksventrikuläre Durchmesser stärker erhöht als die Masse – ein Hinweis auf eine exzentrische Hypertrophie. Die Autoren schlossen, dass jedwede asynchrone elektrische Aktivierung Einfluss auf die Blutmasse hat, die an einer bestimmten Stelle auf den Ventrikel einwirkt und dass es infolge dieser Wechselwirkung zu einer Anpassung des Myokards an die neuen Verhältnisse kommt.¹³⁴

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels eines methodischen Vergleiches zwischen einem elektromechanischen Mappingsystem und magnetresonanztomografischen Berechnungen zu klären, ob die endokardialen uni-

polaren Spannungsdaten, einen geeigneten Parameter zur Einschätzung des Hypertrophiezustandes der entsprechenden lokalen Myokardareale darstellen. Gleichzeitig wurde versucht, die oben geschilderten Zusammenhänge zwischen Hypertrophiezustand und Erregungszeitpunkt im Zuge einer asynchronen elektrischen Aktivierung an einer größeren Anzahl Spannungsdaten eines LVEMM-Systems nachzuvollziehen. Als Mappingsystem kam in dieser Untersuchung das CARTO-System zum Einsatz.

Die Alterung des Myokards

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz zeigt eine Korrelation zum Lebensalter. Der Generationenwandel wird seinen Teil beitragen, die Bedeutung dieses Themas zu vergrößern. Vor diesem Hintergrund scheint es interessant, sich auch dem physiologischen Prozess des Alterns und seinem Einfluß auf das Myokard zuzuwenden. Gerstenblith et al. wiesen in den siebziger Jahren einen Zunahme der Dicke der posterioren sowie septalen Wanddicke des linken Ventrikels im Laufe des Lebens nach.⁶⁶ Shub et al. bestätigten diese Ergebnisse und schlossen auf eine generelle Zunahme der Masse der linken Kammer mit zunehmendem Alter. Olivetti et al.¹²⁴ kamen in autoptischen Studien hingegen zu dem Ergebnis, dass die Masse des linken Ventrikels sich mit den Jahren reduziert. In einem Versuch, diese widersprüchlichen Ergebnisse in Übereinstimmung zu bringen, konzentrierten sich Hees et al. in magnetresonanztomografischen Untersuchungen mehr auf geometrische Aspekte sowie geschlechtsspezifische Unterschiede und wiesen nach, dass bei den untersuchten Männern ein tatsächlicher Massenverlust stattfand während dies bei den Frauen nicht der Fall war. Verantwortlich für diesen Effekt war ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der linksventrikulären Kammerdicke bei jeweils verminderter Länge in der ventrikulären Längsachse. Beide Geschlechter wiesen eine Reduktion des Sphäritätsindex $\left[\frac{\text{Enddiastolische Kammerlänge LV}}{\text{Kammerdurchmesser}} \right]$ auf; dies deutet auf eine deutliche Veränderung der Kammergeometrie mit den Jahren im Sinne einer zunehmenden Rundung hin.⁷⁷ Wenn die zitierten Studien auch kein einheitliches Bild bieten, so wird doch klar, dass das Myokard mit dem Alter deutlichen Veränderungen unterliegt. Dies sollte als ein möglicher Einflußfaktor nicht aus den

Augen verloren werden: pathologische Veränderung muss gegebenenfalls auch als Teil einer Normvarianz verstanden werden.

Elektromechanisches Mapping

Erste Mappinguntersuchungen haben bereits Anfang dieses Jahrhunderts stattgefunden¹⁰⁶ Gemeinhin werden unter dem Begriff Mapping verschiedene Techniken subsumiert (Mapping auf der Körperoberfläche,¹⁸⁶ endokardiales,³⁹ epikardiales Mapping⁶⁰), deren Ziel in der Ermittlung der kardialen Aktivierungssequenz mittels der Aufzeichnung extrazellulärer Elektrogramme besteht.⁶³ Epikardiales Mapping wird während eines herzchirurgischen Eingriffs durchgeführt, endokardiales Mapping während einer Katheteruntersuchung. Bis zur Einführung von CARTO¹⁵⁵ (und weiterer LVEMM-Systeme^{70, 179}) stellte die Navigation im dreidimensionalen Raum ein wesentliches Problem der endokardialen Systeme dar. Die örtliche Orientierung erfolgte meist mittels röntgenologischer Darstellung in mehreren Ebenen. Folge dieses Vorgehens war eine nach modernen Maßstäben ungenaue Kartierung sowie eine hohe Strahlenbelastung für Patient und Untersucher. Durch Verwendung eines steuerbaren Referenzkatheters wird mit dem einem LVEMM-System die Durchleuchtung des Patienten aus Gründen der Lokalisierung überflüssig.⁶³ Moderne Mapping-Systeme spielen heute in der zuvor entsprechend aufwendigen Prozedur der Rekonstruktion von Reentry-Kreisläufen eine bedeutende Rolle.^{91, 139, 152, 155} Sie werden auch zur Erforschung von Grundlagen der kardialen Erregungsleitung,⁶ zur Abschätzung der Funktionstüchtigkeit von Myokardgewebe^{92, 97, 148, 167} sowie als Leit- und Orientierungssystem im Zusammenhang mit myokardialer Laser-Revaskularisation⁹⁸ eingesetzt.

Das unipolare Spannungssignal

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten lassen den Schluss zu, dass sich durch das unipolare Spannungssignal, wie es während einer Mapping-Untersuchung gewonnen wird, Rückschlüsse auf die Muskelmasse ziehen lassen. Hierzu gibt es keine vergleichbaren Untersuchungen. Das unipolare Spannungssignal wurde deshalb gewählt, weil es eine Aussage über nahezu die gesamte Trans-

muralität ermöglicht, während bipolare Signale lediglich lokale Veränderungen repräsentieren.¹⁸⁸ Früh erregte Bereiche des Herzens weisen bei asynchroner elektrischer Aktivierung, einen eher hypotrophierten Zustand auf, während spät erregte Bereiche eher hypertrophiert sind.^{134, 169} Das Kontraktionsverhalten, das diese Areale aufweisen, folgt ebenfalls diesem Phänomen und ist von der von diesen unterschiedlichen Bereichen zu leistenden Arbeit abhängig.⁴¹ Die Anpassung des lokalen myokardialen Blutflusses scheint durch bestimmte metabolische Regulationsmechanismen zu erfolgen.¹³³ Die zu leistende Arbeit ist in früh erregten (hypotrophen) Bereichen niedriger als in später erregten (hypertrophen) Bereichen.¹⁴⁷ Dies legt nahe, dass die lokal zu leistende Arbeit als ein Faktor der regionalen Zellgröße angesehen werden kann.¹⁶⁹

Korrelation zwischen Zeitpunkt der Erregung und Hypertrophie

Betrachtet man die Beziehung zwischen lokalem unipolarem Spannungssignal und der Dicke der Herzwand, so ergibt sich, dass in Bereichen früher Aktivierung ein eher niedriges unpolares Spannungssignal zu erwarten ist, während späte Bezirke eine höhere unipolare Spannung aufweisen. Obwohl sich Unterschiede des unipolaren Spannungssignals zwischen den verglichenen Bereichen als Trend andeuten (siehe Abbildung 21), so waren diese – auch nach Berücksichtigung unterschiedlicher transeptaler Zeiten (TST) im Patientenkollektiv – nicht statistisch signifikant. Als Ursache ist der retrospektive Charakter dieses Teils der Studie mit einer ungeordneten Analyse aller in Form von CARTO-Daten vorliegenden Patienten zu sehen. Eine Analyse unter Berücksichtigung des graduellen Fortschreitens der Erkrankung wäre interessant. Die vorliegenden NYHA-Daten eignen sich hierzu nicht, da sie eine Momentaufnahme darstellen. Geeigneter wäre eine Einstufung anhand der Krankheitsstadien A-D nach AHA/ACC, die für die Patienten aber nicht vorliegt. Auch ist eine Analyse in Abhängigkeit von der Erstdokumentation des Linksschenkelblocks denkbar, um unterschiedliche Erkrankungsstadien zu berücksichtigen. Hierzu wäre jedoch eine engmaschigere EKG-Dokumentation erforderlich gewesen.

Die Tatsache, daß zwei unterschiedliche Grunderkrankungen – die ischämische und die idiopathisch dilatative Kardiomyopathie – gemeinsam betrachtet

wurden, kommt möglicherweise ebenfalls als Erklärung für die nicht zu beobachtenden Signifikanz der Unterschiede der lokalen unipolaren Spannungssignale in Betracht. Eine primär ischämische Genese verursacht zunächst lokale Schädigungen des Myokards während eine dilatative Kardiomyopathie zumindest prinzipiell die gesamte Muskelmasse beeinträchtigt. Demzufolge wäre zu erwarten, dass sich die erwartete Unterteilung in früh und spät erregte Bereiche mit korrespondierendem Hypertrophiezustand bei den KHK-Patienten tendenziell erst später, d.h. im Verlauf der Erkrankung und somit unter Umständen unschärfer als bei der Patientenuntergruppe mit kardiomyopathischem Hintergrund abzeichnet. Die beiden Abbildungen 22 und 23 unterstützen diese Annahme: die numerischen Unterschiede in der Gruppe der Patienten mit Kardiomyopathie sind größer als diejenigen in der KHK-Gruppe. Allerdings erreichten sie in keiner der beiden Gruppierungen Signifikanzniveau.

Prinzen et al. unterscheiden in ihrer Studie zum Hypertrophiezustand des asynchron erregten Herzens an 256 Patienten mit Linksschenkelblock eine Untergruppe (pLBBB), die eine paradoxe Bewegung des Septums und somit ein charakteristisches Zeichen eines Linksschenkelblocks aufwies. In dieser Gruppe war das Verhältnis septaler zu posteriorer Wanddicke im Vergleich zu den restlichen untersuchten Patienten erniedrigt.¹³⁴ Die Berücksichtigung der Motilität des Septums im Rahmen der vorliegenden Untersuchung hätte allerdings die Einbeziehung echokardiografischer Daten notwendig gemacht. Diese lagen für das untersuchte Patientengut nicht vor.

Interessanterweise beschreiben die Autoren im unsortierten Patientenkollektiv nur in 25% der Fälle eine höhere Muskeldicke des posterioren Ventrikels im Vergleich zum Septum. In den Daten der vorliegenden Untersuchung ließ sich eine Zunahme des unipolaren Spannungswertes von frühen zu spät erregten Arealen des linken Ventrikels bei insgesamt 63% der analysierten Patienten beobachten.

Mit CARTO ermittelte volumetrischen Daten

Die Ermittlung volumetrischer Daten ist nicht die primäre Fragestellung an ein elektromechanisches Mappingsystem. Die in dieser Arbeit im Rahmen des Methodikvergleiches MRT – CARTO ebenfalls vorgestellten Zahlen weisen darauf hin, daß die durch das CARTO-System gemessenen links- bzw. rechts-ventrikulären Volumina eine gute Korrelation zu den durch MRT ermittelten Daten zeigen. Die bisherigen Publikationen stützen sich in der Hauptsache auf Studien an in-vitro-Modellen.^{13, 63–65} Gepstein konnte eine gute Korrelation der durch elektromechanisches Mapping ermittelten Schlagvolumina mit Thermodilutionsmessungen zeigen. Die mittlere Abweichung zwischen beiden Methoden wurde mit $8,1 \pm 2,2\%$ angegeben.⁶⁴ Auch im Vergleich zu angiografischen Methoden konnte sich die Volumenmessung des elektromechanischen Mappingsystems als verlässlich erweisen. Eine Untersuchung von Van Langenhove konnte mittels einer Bland-Altman-Analyse^{16, 17} jedoch eine fehlende Übereinstimmung beider Methoden belegen.¹⁶⁸ Ein ähnliches Problem ließ sich auch bei den durch uns gemessenen Daten finden. Trotz einer guten Korrelation zwischen den magnetresonanztomografischen und den Mapping-Volumina findet sich eine sehr breite Verteilung der Punktwolkendarstellung der Volumenunterschiede (Abbildung 25). Eine Austauschbarkeit der beiden Messungen ist somit unter klinischen Bedingungen nicht gegeben. Hierfür sind die unzureichende Aquisition von Mappingdaten (umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Anzahl der aufgezeichneten Mappingpunkte und Unterschiede der zwei Meßverfahren – Abbildung 26), eine Unschärfe in den ermittelten Daten aufgrund der Atemtätigkeit⁶² oder auch eine unkorrekte Auswahl des basalen Kurzachsenschnitte bei der Volumenberechnung im MRT verantwortlich.

Kardiale Resynchronisationstherapie

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass CARTO (oder ein vergleichbares LVEMM-System) mit der Ermittlung eines unipolaren Spannungssignals eine Möglichkeit bietet, den Hypertrophiezustand des Areals über dem Messpunkt einzuschätzen. Eine mögliche klinische Anwendung dieser Be-

funde besteht unter Umständen im Rahmen der Implantation eines Schrittmachers und der Platzierung der Elektroden.

Für herzinsuffiziente Patienten mit Linksschenkelblock ist in diesem Zusammenhang die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zu erwähnen: eine LVEMM-Untersuchung könnte sinnvoll sein, da sie in Anbetracht der großen interindividuellen Variabilität hinsichtlich der Erregungsausbreitung bei Patienten mit Linksschenkelblock die Verschlechterung der hämodynamischen Situation durch „falsche“ Platzierung der Elektroden vermeiden kann.⁶ Somit könnte auch eine aus der ungünstigen Hämodynamik erwachsende asymmetrische Hypertrophie vermieden werden.¹⁶³

Durch die bewußte Wahl bestimmter, eher hypotrophierter, Stimulationsorte könnte darüber hinaus einer einseitigen Hypertrophiereaktion bestimmter Areale entgegengewirkt werden.

Ein großes Problem der bestehenden Systeme ist allerdings die fehlende Anpassungsfähigkeit. Einmal „falsch“ implantiert führt eine Elektrode zu einer asynchronen Erregung und allen beschriebenen Folgen für das Myokard. Sind heutzutage noch häufiger Aggregatswechsel zum Ersatz der Batterie erforderlich, so wird dies mit Weiterentwicklung der Technik in Zukunft einmal überflüssig. Um so wichtiger wäre es, Systeme zu entwickeln, die eine dynamische Stimulierung möglich machen und nicht primär auf eine Elektrodenposition festgelegt sind.

Konzeptionelle Vorläufer einer Entwicklung in diese Richtung könnten sogenannte Cardiac-Support-Systeme (CSD) wie etwa das CorCap-System sein. Hierbei handelt es sich um textile, passive Netzsysteme, die im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes epikardial über beiden Ventrikeln fixiert werden. Es gibt Hinweise dafür, dass diese Netzsysteme in der Lage sind, ein reverse remodeling anzustoßen und somit in den pathophysiologischen Prozess der Herzinsuffizienzentwicklung einzugreifen.^{96, 143} Es wäre nun vorstellbar, solche Geräte elektrisch leitfähig zu machen, um so eine dynamische Stimulation zu erreichen. Dabei könnten die jeweiligen Orte der Stimulation von extern über eine Spule programmiert werden. Entwickelt sich in der beschriebenen Weise durch die asynchrone Erregung des Herzens eine lokale Hypertrophie, könnte der Stimulationsort an die neuen Verhältnisse angepaßt werden.

Ist die Erregungsausbreitungsstörung reversibel?

Auch in eine andere Richtung könnte die Entwicklung von biventrikulären Stimulationssystemen gehen. Wie Miake und Kollegen berichteten, ist es ihnen gelungen, mittels viralen Gentransfers reguläre Myokardzellen in Schrittmacherzellen umzuwandeln. Sie erreichten dies durch Suppression eines in Myokardzellen aktiven nach intrazellulär gerichteten Kaliumstroms (I_{K1}). Dieser ist das elektrische Equivalent eines Hemmstoffes der natürlichen Schrittmacheraktivität. Die transduzierten Zellen zeigten in der überwiegenden Zahl der Fälle eine elektrische Spontanaktivität¹¹⁸ (Abbildung 27)

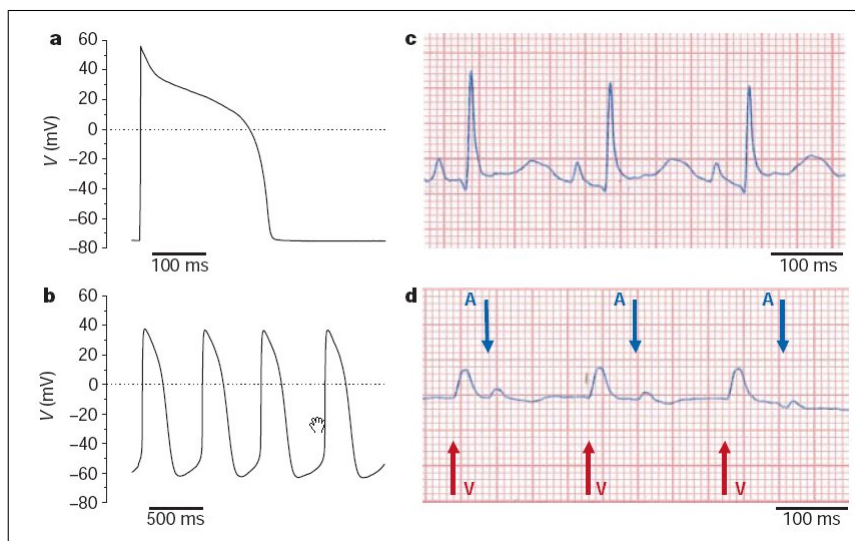


Abbildung 27: Normale Kardiomyozyten reagieren auf externe Stimuli mit einem stabilen Aktionspotential (Abbildung a, zugehöriges EKG in b). Nach Suppression des zellinwärts gerichteten Kaliumstroms (I_{K1}) in ventrikulären Myozyten spontanes Aktionspotential (c). P-Wellen (A) und ventrikuläre Aktionen (V) folgen ihrem eigenen Rhythmus (d).

Würde es gelingen, solche Zellen in den Bereich des normalen Reizleitungssystems zu integrieren, wäre eine Stimulierung des Herzens durch artifizielle Methoden überflüssig. In diese Richtung weisen Experimente von Plotnikov et al., die ein adenovirales Konstrukt mit HCN2 (Isoform des I_f -erzeugenden Gens) in den linken Tawara-Schenkel von Hunden einbringen und (während eines experimentell erzeugten AV-Blocks) einen stabilen Rhythmus erzeugen konnten.¹³¹ Ansätze wie diese sind vielversprechend und lassen eine baldige

klinische Anwendung erhoffen.

In den kommenden Jahren ist mit einer deutlichen Zunahme der Herzinsuffizienzpatienten zu rechnen. Ein Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie des Remodeling kann helfen, die Probleme, die aus dieser Tatsache erwachsen werden, zu bewältigen.

Zusammenfassung

Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild, das sich durch myokardiale, humorale und elektrische Veränderungen am Herzen manifestiert. Die elektrischen Veränderungen am insuffizienten Herzen sind in etwa 35 bis 40 % durch einen Linksschenkelblock im Standard-EKG charakterisiert. Der Linksschenkelblock verursacht eine Erregungsausbreitungsstörung im linken Ventrikel, was zu einem asynchronen Kontraktionsmuster des linken bzw. beider Ventrikel führt. Die asynchrone Kontraktion geht mit einer myokardialen Strukturveränderung einher. Im Bereich der frühzeitig erregten Wandanteile kommt es zu einer Wandverdünnung („Hypotrophie“), während sich im Bereich der verspäteten Kontraktion eine Hypertrophie des Myokards ausbildet.

Das Ziel der Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit war nun, herauszufinden, ob sich diese tierexperimentell beschriebenen myokardialen Veränderungen auch an einem kardiologischen Patientengut mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock nachweisen lassen. Es wurden daher die Ergebnisse einer elektromechanischen Mappingstudie mit dem CARTO-System (Biosense Webster) mit den Befunden einer magnetresonanztomographischen Untersuchung (GE Signa NV/i mit 1,5 T) verglichen.

Zunächst wurde die Frage untersucht, inwieweit die lokalen unipolaren Spannungssignale mit den morphologischen Veränderungen am Myokard, wie sie bei der magnetresonanztomographischen Untersuchung gefunden wurden, korrelieren. Dazu wurde mit den lokalen unipolaren Spannungssignalen, die vom Endokard abgegriffen wurden, eine genaue endo-myokardiale Aktivierungskarte erstellt. Es wurden dann die Signale des unipolar voltage maps des CARTO-Systems von 12 Patienten mit den durch die MRT-Untersuchung gefundenen Muskeldicken aus den rekonstruierten Kurzachsenschnitten verglichen. Die regressionsanalytische Auswertung ergab eine hochgradig signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ($p = 0,004$, $r = 0,72$, $R^2 = 0,52$). In einem weiteren Untersuchungsschritt wurden Veränderungen des unipolaren Spannungssignals bei 49 Patienten mit der ermittelten lokalen

Aktivierungszeit in Beziehung gesetzt. Durch tierexperimentelle Untersuchungen war belegt worden, dass ein insuffizient gemachter linker Ventrikel mit Linksschenkelblockbildung im Bereich der verspäteten Aktivierung und Kontraktion eine regional begrenzte Myokardhypertrophie erzeugt. Bei unserem Patientengut ließen sich diese Veränderungen nicht nachweisen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Spannungssignale zwischen Punkten früher und später ventrikulärer Erregung. Dies zeigt, dass es keine Regionen unterschiedlicher Muskeldicke bei zeitlich unterschiedlicher Erregung gibt.

Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Befunde wird in dem heterogenen Patientenkollektiv mit einem unterschiedlichen Grad der Herzinsuffizienz gesehen.

Der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung durchgeführte Methodikvergleich zwischen den mittels Kernspintomographie und CARTO-System ermittelten links- und rechtsventrikulären Volumina zeigte eine gute Korrelation der beiden angewandten Verfahren. Bei den linksventrikulären Volumina ergaben sich bei 34 Patienten: 328 ± 95 ml vs. 320 ± 92 ml; $p=\text{ns}$. Bei den rechtsventrikulären Volumina ergaben sich bei 12 Patienten: 140 ± 48 ml vs. 176 ± 47 ml, $p<0.01$. Eine Bland-Altman-Analyse zeigte allerdings, dass eine Austauschbarkeit dieser beiden Verfahren dennoch nicht möglich ist.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse haben im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie bei linksventrikulärer epikardialer Stimulation der Posterolateralwand im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie eine wichtige Bedeutung.

Literaturverzeichnis

- [1] Abraham, WT, WG Fisher, AL Smith, DB Delurgio, AR Leon, E Loh, DZ Kocovic, M Packer, AL Clavell, DL Hayes, M Ellestad, RJ Trupp, J Underwood, F Pickering, C Truex, P McAtee und J Messenger: *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med, 346(24):1845–53, Jun 13 2002.
- [2] Adams, JW und JH Brown: *G-proteins in growth and apoptosis: lessons from the heart*. Oncogene, 20(13):1626–34, Mar 26 2001.
- [3] Al-Hesayen, A und JD Parker: *Impaired baroreceptor control of renal sympathetic activity in human chronic heart failure*. Circulation, 109(23):2862–5, Jun 15 2004.
- [4] Anversa, P, R Ricci und G Olivetti: *Quantitative structural analysis of the myocardium during physiological growth and induced cardiac hypertrophy*. J Am Coll Cardiol, 7:1140–9, 1986.
- [5] Auricchio, A und WT Abraham: *Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit*. Circulation, 109(3):300–7, Jan 27 2004.
- [6] Auricchio, A, C Fantoni, F Regoli, C Carbucicchio, A Goette, C Geller, M Kloss und H Klein: *Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block*. Circulation, 109(9):1133–9, Mar 9 2004.
- [7] Auricchio, A, JC Spinelli, S Trautmann und M Kloss: *Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling*. J Card Fail, 8(6 Suppl.):S549–55, Dec 2002.
- [8] Auricchio, A, C Stellbrink, S Sack, M Block, J Vogt, P Bakker, C Huth, F Schondube, U Wolfhard, D Bocker, O Krahnefeld und H Kirkels: *Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol, 39(12):2026–33, Jun 19 2002.
- [9] Baldasseroni, S, C Opasich, M Gorini, D Lucci, N Marchionni, M Marini, C Campana, G Perini, A Deorsola, G Masotti, L Tavazzi und AP Maggioni: *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure*. Am Heart J, 143(3):398–405, Mar 2002.
- [10] Barker, PS, AG Macleod und J Alexander: *The excitatory process observed in the exposed human heart*. Am Heart J, 5:720–42, 1930.
- [11] Bavelaar-Croon, CD, FF Wahba, MV Van Hecke, DE Atsma, MP Stokkel, EK Pauwels und EE Van der Wall: *Perfusion and functional abnormalities outside the septal region in patients with left bundle branch block assessed with gated SPECT*. Q J Nucl Med, 45(1):108–14, Mar 2001.
- [12] Bayliss, J, M Norell, R Canepa-Anson, G Sutton und P Poole-Wilson: *Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics*. Br Heart J, 57(1):17–22, Jan 1987.
- [13] Ben-Haim SA, Osadchy D, Hayam G-Zachman S Tchigevsky I Fried S Josephson ME: *Accuracy of volumetric measurements of a phantom with a new non-fluoroscopic cardiac mapping system*. JACC, 347A (Suppl.):abstract 1000–111, 1996.
- [14] Biddle, TL und PN Yu: *Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction*. Am J Cardiol, 43(1):86–90, Jan 1979.
- [15] Bing, RJ: *The biochemical basis of myocardial failure*. Hosp Pract (Off Ed), 18:93–7, 101–7, 110–2, 1983.
- [16] Bland, JM und DG Altman: *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1(8476):307–10, Feb 8 1986.
- [17] Bland, JM und DG Altman: *Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading*. Lancet, 346(8982):1085–7, Oct 21 1995.
- [18] Braunwald, E und MR Bristow: *Congestive Heart Failure: Fifty Years of Progress*. Circulation, 102(90004):14IV—23, 2000.
- [19] Brewster, UC, JF Setaro und MA Perazella: *The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states*. Am J Med Sci, 326(1):15–24, Jul 2003.
- [20] Brilla, CG, H Rupp, R Funck und B Maisch: *The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure*. Eur Heart J, 16 Suppl O:107–9, Dec 1995.
- [21] Bristow, MR: *Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure*. Am J Cardiol, 80(11A):26L–40L, Dec 4 1997.
- [22] Bristow, MR, R Ginsburg, V Umans, M Fowler, W Minobe, R Rasmussen, P Zera, R Menlove, P Shah und S Jamieson: *Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure*. Circ Res, 59(3):297–309, Sep 1986.
- [23] Bristow, MR, W Minobe, R Rasmussen, P Larrabee, L Skerl, JW Klein, FL Anderson, J Murray, L Mestroni und SV Karwan-de: *Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms*. J Clin Invest, 89(3):803–15, Mar 1992.

- [24] Bristow, MR, WA Minobe, MV Reynolds, JD Port, R Rasmussen, PE Ray und AM Feldman: *Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart*. J Clin Invest, 92(6):2737–45, Dec 1993.
- [25] Bristow, MR, LA Saxon, J Boehmer, S Krueger, DD A Kass, T De Marco, P Carson, L DiCarlo, D DeMets, BG White, DW DeVries und AM Feldman: *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med, 350(21):2140–50, May 20 2004.
- [26] Cassidy, DM, JA Vassallo, FE Marchlinski, AE Buxton, WJ Untereker und ME Josephson: *Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles: activation patterns and characteristics of electrograms*. Circulation, 70(1):37–42, Jul 1984.
- [27] Cazeau, S, C Leclercq, T Laverne, S Walker, C Varma, C Linde, S Garrigue, L Kappenberger, GA Haywood, M Santini, C Bailleul und JC Daubert: *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med, 344(12):873–80, Mar 22 2001.
- [28] Chien, KR: *Stress pathways and heart failure*. Cell, 98:555–558, 1999.
- [29] Cleland, JGF, J Daubert, E Erdmann, N Freemantle, D Gras, L Kappenberger und L Tavazzi: *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 352(15):1539–49, Apr 14 2005.
- [30] Clerk, A und PH Sugden: *Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy*. Circ Res, 86(10):1019–23, May 26 2000.
- [31] Cody, RJ, SA Atlas, JH Laragh, SH Kubo, AB Covit, KS Ryman, A Shaknovich, K Pondolfino, M Clark und MJ Camargo: *Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion*. J Clin Invest, 78(5):1362–74, Nov 1986.
- [32] Cody, RJ, SH Kubo, JH Laragh und SA Atlas: *Cardiac secretion of atrial natriuretic factor with exercise in chronic congestive heart failure patients*. J Appl Physiol, 73(4):1637–43, Oct 1992.
- [33] Cohn, JN, TB Levine, MT Olivari, V Garberg, D Lura, GS Francis, AB Simon und T Rector: *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure*. N Engl J Med, 311(13):819–23, Sep 27 1984.
- [34] Colucci, WS: *Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure*. Am J Cardiol, 80:15L–25L, 1997.
- [35] Colucci, WS, AR Denniss, GF Leatherman, RJ Quigg, PL Ludmer, JD Marsh und DF Gauthier: *Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. Dose-response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition*. J Clin Invest, 81(4):1103–10, Apr 1988.
- [36] Colucci, WS, JP Ribeiro, MB Rocco, RJ Quigg, MA Creager, JD Marsh, DF Gauthier und LH Hartley: *Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization*. Circulation, 80(2):314–23, Aug 1989.
- [37] Communal, C, K Singh, DR Pimentel und WS Colucci: *Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway*. Circulation, 98(13):1329–34, Sep 29 1998.
- [38] Davis, RC, FD Hobbs und GY Lip: *ABC of heart failure. History and epidemiology*. BMJ, 320(7226):39–42, Jan 1 2000.
- [39] De Bakker, JM, MJ Janse, FJ Van Capelle und D Durrer: *Endocardial mapping by simultaneous recording of endocardial electrograms during cardiac surgery for ventricular aneurysm*. J Am Coll Cardiol, 2(5):947–53, Nov 1983.
- [40] De Maria, R, A Gavazzi, F Recalcati, G Baroldi, C De Vita und F Camerini: *Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC)*. Am J Cardiol, 72(7):580–5, Sep 1 1993.
- [41] Delhaas, T, T Arts, FW Prinzen und RS Renemann: *Regional stress-fibre strain area as estimate of regional oxygen demand in the canine heart*. J Physiol (London), 477, 1994.
- [42] Dougherty, AH, GV Naccarelli, EL Gray, CH Hicks und RA Goldstein: *Congestive heart failure with normal systolic function*. Am J Cardiol, 54(7):778–82, Oct 1 1984.
- [43] Dzau, VJ: *Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure*. Arch Intern Med, 153(8):937–42, Apr 26 1993.
- [44] Eichhorn, EJ und MR Bristow: *Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure*. Am J Cardiol, 79(6):794–8, Mar 15 1997.
- [45] Eichhorn, EJ, CM Heesch, JH Bamett, LG Alvarez, SM Fass, PA Grayburn, BA Hatfield, LG Marcoux und CR Malloy: *Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Coll Cardiol, 24(5):1310–20, Nov 1 1994.
- [46] Ellenbogen, KA, PK Mohanty, S Szentpetery und MD Thames: *Arterial baroreflex abnormalities in heart failure. Reversal after orthotopic cardiac transplantation*. Circulation, 79(1):51–8, Jan 1989.
- [47] Eppinger, H und CJ Rothberger: *Zur Analyse des Elektrokardiogramms*. Wien Klin Wochenschr, 22:1091–8, 1909.
- [48] Eriksson, P, PO Hansson, H Eriksson und M Dellborg: *Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913*. Circulation, 98(22):2494–500, 1998. journal Article.
- [49] Erlebacher, JA und S Barbarash: *Intraventricular conduction delay and functional mitral regurgitation*. Am J Cardiol, 88(1):A7, 83–6, Jul 1 2001.
- [50] Esler, M, G Jennings, G Lambert, I Meredith, M Horne und G Eisenhofer: *Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions*. Physiol Rev, 70(4):963–85, Oct 1990.
- [51] Esler, M, D Kaye, G Lambert, D Esler und G Jennings: *Adrenergic nervous system in heart failure*. Am J Cardiol, 80(11A):7L–14L, Dec 4 1997.

- [52] Esler, M, I Willett, P Leonard, G Hasking, J Johns, P Little und G Jennings: *Plasma noradrenaline kinetics in humans*. J Auton Nerv Syst, 11(2):125–44, Sep 1984.
- [53] European Study Group on Diastolic Heart Failure: *How to diagnose diastolic heart failure*. Eur Heart J., 19:990–1003.
- [54] Feldman, AM, AE Cates, WB Veazey, RE Hershberger, MR Bristow, KL Baughman, WA Baumgartner und C Van Dop: *Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart*. J Clin Invest, 82(1):189–97, Jul 1988.
- [55] Fisher, JD: *New York Heart Association Classification*. Arch Intern Med, 129(5):836, May 1972.
- [56] Flowers, NC: *Left bundle branch block: a continuously evolving concept*. J Am Coll Cardiol, 9(3):684–97, Mar 1987.
- [57] Francis, GS, C Benedict, DE Johnstone, PC Kirlin, J Nicklas, CS Liang, SH Kubo, E Rudin-Toretsky und S Yusuf: *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A sub-study of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. Circulation, 82(5):1724–9, Nov 1990.
- [58] Francis, GS, JN Cohn, G Johnson, TS Rector, S Goldman und A Simon: *Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. Circulation, 87(6 Suppl):VI40–8, Jun 1993.
- [59] Freedman, RA, EL Alderman, LT Sheffield, M Saporito und LD Fisher: *Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance*. J Am Coll Cardiol, 10(1):73–80, Jul 1987.
- [60] Gallagher, JJ, JH Kasell, JL Cox, WM Smith, RE Ideker und WM Smith: *Techniques of intraoperative electrophysiological mapping*. Am J Cardiol, 49(1):221–40, Jan 1982.
- [61] Garg, R und Yusuf S: *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. JAMA, 273:1450–6, 1995.
- [62] Gepstein, L und SJ Evans: *Electroanatomical mapping of the heart: basic concepts and implications for the treatment of cardiac arrhythmias*. Pacing Clin Electrophysiol, 21(6):1268–78, Jun 1998.
- [63] Gepstein, L, G Hayam und SA Ben-Haim: *A Novel Method for Nonfluoroscopic Catheter-Based Electroanatomical Mapping of the Heart: In Vitro and In Vivo Accuracy Results*. Circulation, 95(6):1611–1622, 1997.
- [64] Gepstein, L, G Hayam, S Shpun und SA Ben-Haim: *Hemodynamic evaluation of the heart with a nonfluoroscopic electromechanical mapping technique*. Circulation, 96(10):3672–80, Nov 18 1997.
- [65] Gepstein L, Hayam G, Josephson ME Ben-Haim SA.: *A new method for cardiac volumetric measurement based on nonfluoroscopic electroanatomical mapping of the heart*. PACE, 19:724, 1996.
- [66] Gerstenblith, G, J Frederiksen, FCP Yin, NJ Fortuin, EG Lakatta und ML Weisfeldt: *Echocardiographic assesment of a normal adult aging population*. Circulation, 56:273–8, 1977.
- [67] Gheorghiade, M und D Ferguson: *Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure?* Circulation, 84(5):2181–6, Nov 1991.
- [68] Gilbert, EM, A Sandoval, P Larrabee, DG Renlund, JB O'Connell und MR Bristow: *Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increases beta-receptor density in the failing human heart*. Circulation, 88(2):472–80, Aug 1993.
- [69] Goldberger, A: *Harrison's Principles Of Internal Medicine*, Kapitel Electrocardiography. McGraw-Hill, 15. Auflage, 2001.
- [70] Gornick, CC, SW Adler, B Pederson, J Hauck, J Budd und J Schweitzer: *Validation of a new noncontact catheter system for electroanatomic mapping of left ventricular endocardium*. Circulation, 99(6):829–35, Feb 16 1999.
- [71] Gregoratos, G, J Abrams, AE Epstein, RA Freedman, DL Hayes, MA Hlatky, RE Kerber, GV Naccarelli, MH Schoenfeld, MJ Silka, SL Winters, RJ Gibbons, EM Antman, JS Alpert, G Gregoratos, LF Hiratzka, DP Faxon, AK Jacobs, V Fuster und SC Smith: *ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines)*. Circulation, 106(16):2145–61, Oct 15 2002.
- [72] Grimm, W, C Glaveris, J Hoffmann, V Menz, N Mey, S Born und B Maisch: *Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study*. Pacing Clin Electrophysiol, 21(11 Pt 2):2551–6, Nov 1998.
- [73] Grines, CL, TM Bashore, H Boudoulas, S Olson, P Shafer und CF Wooley: *Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony*. Circulation, 79(4):845–853, 1989.
- [74] Grunig, E, JA Tasman, H Kucherer, W Franz, W Kubler und HA Katus: *Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 31(1):186–94, Jan 1998.
- [75] Hall, SA, CG Cigarroa, L Marcoux, RC Risser, PA Grayburn und EJ Eichhorn: *Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade*. J Am Coll Cardiol, 25(5):1154–61, Apr 1995.
- [76] Hare, JM, E Loh, MA Creager und WS Colucci: *Nitric oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction*. Circulation, 92(8):2198–203, Oct 15 1995.
- [77] Hees, PS, JL Fleg, EG Lakatta und EP Shapiro: *Left Ventricular Remodeling With Age In Normal Men Versus Women: Novel Insights Using Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging*. Am J Cardiol, 90:1231–6, 2002.

- [78] Heilbrunn, SM, P Shah, MR Bristow, HA Valentine, R Ginsburg und MB Fowler: *Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy*. Circulation, 79(3):483–90, Mar 1989.
- [79] Hirsch, AT, VJ Dzau und MA Creager: *Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance*. Circulation, 75(5 Pt 2):IV36–48, May 1987.
- [80] Hosenpud, JD und BH Greenberg (Herausgeber): *Congestive Heart Failure*, Kapitel Progression from Cardiac Hypertrophy to Heart Failure, Seiten 41–67. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [81] Hosenpud, JD und BH Greenberg (Herausgeber): *Congestive Heart Failure*, Kapitel Inhibition of the Renin-Angiotensin System in the Treatment of Heart Failure: Rationale, Results and Current Recommendations. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [82] Hosenpud, JD und BH Greenberg (Herausgeber): *Congestive Heart Failure*, Kapitel Hormonal Alterations in Heart Failure. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [83] Hunt, SA, DW Baker, MH Chin, MP Cinquegrani, AM Feldman, GS Francis, TG Ganiats, S Goldstein, G Gregoratos, ML Jessup, RJ Noble, M Packer, MA Silver, LW Stevenson, RJ Gibbons, EM Antman, JS Alpert, DP Faxon, V Fuster, G Gregoratos, AK Jacobs, LF Hiratzka, RO Russell und SC Smith: *ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America*. Circulation, 104(24):2996–3007, Dec 11 2001.
- [84] Hunter, JJ und KR Chien: *Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure*. N Engl J Med, 341:1276–83, 1999.
- [85] Hutcheon, D, E Nemeth und D Quinlan: *The role of furosemide alone and in combination with digoxin in the relief of symptoms of congestive heart failure*. J Clin Pharmacol, 20(1):59–68, Jan 1980.
- [86] Jarcho, JA: *Resynchronizing ventricular contraction in heart failure*. N Engl J Med, 352(15):1594–7, Apr 14 2005.
- [87] Jessup, M und S Brozena: *Heart failure*. N Engl J Med, 348(20):2007–18, May 15 2003.
- [88] Johnston, GD, WR Hiatt, AS Nies, NA Payne, RC Murphy und JG Gerber: *Factors modifying the early nondiuretic vascular effects of furosemide in man. The possible role of renal prostaglandins*. Circ Res, 53(5):630–5, Nov 1983.
- [89] Kass, DA: *Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders*. Rev Cardiovasc Med, 4 Suppl 2:S3–S13, 2003.
- [90] Kass, DA, CH Chen, C Curry, M Talbot, R Berger, B Fetics und E Nevo: *Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay*. Circulation, 99(12):1567–73, Mar 30 1999.
- [91] Kautzner, J, R Cihak, P Peichl, V Vancura und J Bytesnik: *Catheter ablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction using three-dimensional electroanatomical mapping*. Pacing Clin Electrophysiol, 26(1 Pt 2):342–7, Jan 2003.
- [92] Keck, A, K Hertting, Y Schwartz, R Kitzing, M Weber, B Leisner, C Franke, E Bahlmann, C Schneider, T Twisselmann, M Weisbach, R Kuchler und KH Kuck: *Electromechanical mapping for determination of myocardial contractility and viability. A comparison with echocardiography, myocardial single-photon emission computed tomography, and positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol, 40(6):1067–74; discussion 1075–8, Sep 18 2002.
- [93] Kelly, DT: *Our Future Society: A Global Challenge*. Circulation, 95(11):2459–2464, 1997.
- [94] Kerwin, WF, EH Botvinick, JW O'Connell, SH Merrick, T DeMarco, K Chatterjee, K Scheibly und LA Saxon: *Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony*. J Am Coll Cardiol, 35(5):1221–7, Apr 2000.
- [95] Kessler, KM: *Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy*. Arch Intern Med, 148(10):2109–11, Oct 1988.
- [96] Konertz, WF, JE Shapland, H Hotz, S Dushe, JP Braun, K Stantke und FX Kleber: *Passive containment and reverse remodeling by a novel textile cardiac support device*. Circulation, 104(12 Suppl 1):1270–5, Sep 18 2001.
- [97] Kornowski, R: *Left ventricular electromechanical mapping for determination of myocardial function and viability*. J Am Coll Cardiol, 40:1075–78, 2002.
- [98] Kornowski, R, DS Baim, JW Moses, MK Hong, RJ Laham, S Fuchs, RC Hendel, D Wallace, DJ Cohen, RO Bonow, RE Kuntz und MB Leon: *Short- and intermediate-term clinical outcomes from direct myocardial laser revascularization guided by biosense left ventricular electromechanical mapping*. Circulation, 102(10):1120–5, Sep 5 2000.
- [99] Kubo, SH und RJ Cody: *Circulatory autoregulation in chronic congestive heart failure: responses to head-up tilt in 41 patients*. Am J Cardiol, 52(5):512–8, Sep 1 1983.
- [100] Leclercq, C, O Faris, R Tunin, J Johnson, R Kato, F Evans, J Spinelli, H Halperin, E McVeigh und DA Kass: *Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block*. Circulation, 106(14):1760–3, Oct 1 2002.
- [101] Lee, S, C McCulloch, I Mangat, E Foster, T De Marco und LA Saxon: *Isolated bundle branch block and left ventricular dysfunction*. J Card Fail, 9(2):87–92, Apr 2003.
- [102] Lev, M: *The pathology of complete atrioventricular block*. Prog Cardiovasc Dis, 41:317–26, Jan 1964.

- [103] Lev, M, PN Unger, KM Rosen und S Bharati: *The anatomic substrate of complete left bundle branch block*. Circulation, 50(3):479–86, Sep 1974.
- [104] Levine, TB, GS Francis, SR Goldsmith und JN Cohn: *The neurohumoral and hemodynamic response to orthostatic tilt in patients with congestive heart failure*. Circulation, 67(5):1070–5, May 1983.
- [105] Lewis, T: *The spread of the excitatory process in the vertebrate heart. IV. The human ventricle*. Philos Trans R Soc Lond (Biol), 207:284, 1916.
- [106] Lewis, T und Rothschild MA: *The excitatory process in the dog's heart. II: the ventricles*. Philos Trans R Soc Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 206:181–226, 1915.
- [107] Lisy, O, M Jougasaki, D M Heublein, J A Schirger, H H Chen, P W Wennberg und J C Burnett: *Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide*. Kidney Int, 56(2):502–8, Aug 1999.
- [108] Little, WC, RC Reeves, J Arciniegas, RE Katholi und EW Rogers: *Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation*. Circulation, 65(7):1486–91, Jun 1982.
- [109] Liu, L, B Tockman, S Girouard, J Pastore, G Walcott, B KenKnight und J Spinelli: *Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6):H2238–44, Jun 2002.
- [110] Mann, DL: *Mechanisms and Models in Heart Failure : A Combinatorial Approach*. Circulation, 100(9):999–1008, 1999.
- [111] Mann, DL und A Deswal: *Angiotensin-Receptor Blockade in Acute Myocardial Infarction – A Matter of Dose*. N Engl J Med, 349(20):1963–1965, 2003.
- [112] Mann, DL, RL Kent, B Parsons und G Cooper 4th: *Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte*. Circulation, 85(2):790–804, Feb 1992.
- [113] Mann, DL, JF Spann und G Cooper IV: *Basic mechanisms and models in cardiac hypertrophy: part 1, pathophysiological models*. Mod Concepts Cardiovasc Dis, 57:7–11, 1988.
- [114] Mason, DT und E Braunwald: *Studies on Digitalis. X. Effects of Oubain on Forearm Vascular Resistance And Venous Tone In Normal Subjects and in Patients in Heart Failure*. J Clin Invest, 43:532–43, Mar 1964.
- [115] Massie, BM und NB Shah: *Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management*. Am Heart J, 133(6):703–12, 1997.
- [116] Massing, GK und TN James: *Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart*. Circulation, 53(4):609–21, Apr 1976.
- [117] Matsusaka, T und I Ichikawa: *Biological functions of angiotensin and its receptors*. Annu Rev Physiol, 59:395–412, 1997.
- [118] Miake, J, E Marban und HB Nuss: *Biological pacemaker created by gene transfer*. Nature, 419(6903):132–3, Sep 12 2002.
- [119] Modena, M G, P Aveta, A Menozzi und R Rossi: *Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction*. Am Heart J, 141(1):41–6, Jan 2001.
- [120] Moss, AJ, W Zareba, WJ Hall, H Klein, DJ Wilber, DS Cannom, JP Daubert, SL Higgins, MW Brown und ML Andrews: *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. N Engl J Med, 346(12):877–83, Mar 21 2002.
- [121] Neimann, P, R Robbins und J Shinn: *Left bundle branch block resolution with left ventricular remodeling in heart failure (Abstract)*. PACE, 26:1050, 2003.
- [122] Nelson, GS, CW Curry, BT Wyman, A Kramer, J Declerck, M Talbot, MR Douglas, RD Berger, ER McVeigh und DA Kass: *Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay*. Circulation, 101(23):2703–9, Jun 13 2000.
- [123] Olivari, MT, TB Levine und JN Cohn: *Abnormal neurohumoral response to nitroprusside infusion in congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2(3):411–7, Sep 1983.
- [124] Olivetti, G, G Giordano und D Corradi: *Gender differences and aging: effects on the human heart*. J Am Coll Cardiol, 26:1068–79, 1995.
- [125] Packer, M, M Gheorghiad, JB Young, PJ Costantini, KF Adams, RJ Cody, LK Smith, L Van Voorhees, LA Gourley und MK Jolly: *Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study*. N Engl J Med, 329(1):1–7, Jul 1 1993.
- [126] Park, RC, WC Little und RA O'Rourke: *Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs*. Circ Res, 57(5):706–17, Nov 1985.
- [127] Pedersen, EB und H Danielsen: *Angiotensin II, aldosterone and arginine vasopressin in plasma in congestive heart failure*. Eur J Clin Invest, 16:56–60, 1986.
- [128] Pfeffer, MA und E Braunwald: *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications*. Circulation, 81:1161–72, 1990.
- [129] Pitt, B: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 341:709–17, 1999.
- [130] Pitt, B, F Zannad, WJ Remme, R Cody, A Castaigne, A Perez, J Palensky und J Wittes: *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 341(10):709–17, Sep 2 1999.
- [131] Plotnikov, AN, EA Sosunov, J Qu, IN Shlapakova, EP Anyukhovskiy, L Liu, MJ Janse, PR Brink, IS Cohen, RB Robinson, P Jr Danilo und MR Rosen: *Biological Pacemaker Implanted in Canine Left Bundle Branch Provides Ventricular Escape Rhythms That Have Physiologically Acceptable Rates*. Circulation, Jan 20 2004.

- [132] Preibisz, JJ und JE Sealey: *Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure*. Hypertension, 5(Suppl 1):I-129-I-138, 1983.
- [133] Prinzen, FW, CH Augustijn, T Arts, MA Allesie und RS Reneman: *Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation*. Am J Physiol, 259(2 Pt 2):H300-8, Aug 1990.
- [134] Prinzen, FW, EC Cheriex, T Delhaas, MFM van Oosterhout, T Arts, HJJ Wellens und RS Reneman: *Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electrical activation: A study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block*. American Heart Journal, 130:1045-53, 1995.
- [135] Pötzsch, O und B Sommer: *Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. 10. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. Presseexemplar, Juni 2003. Verfügbar unter <http://www.destatis.de/> (PDF), Zugriff: 19.12.2004.
- [136] Rahimtoola, SH und T Tak: *The use of digitalis in heart failure*. Curr Probl Cardiol, 21(12):781-853, Dec 1996.
- [137] Ramirez, A und WH Abelmann: *Hemodynamic effects of diuresis by ethacrynic acid in normal subjects and in patients with congestive heart failure*. Arch Intern Med, 121(4):320-7, Apr 1968.
- [138] Rea, RF und WJ Berg: *Abnormal baroreflex mechanisms in congestive heart failure. Recent insights*. Circulation, 81(6):2026-7, Jun 1990.
- [139] Reithmann, C, E Hoffmann, U Dorwarth, T Remp und G Steinbeck: *Electroanatomical mapping for visualization of atrial activation in patients with incisional atrial tachycardias*. Eur Heart J, 22(3):237-46, Feb 2001.
- [140] Riegger, G: *History of heart failure (including hypertension)*. Z Kardiol, 91 Suppl 4:60-3, 2002.
- [141] Rundqvist, B, M Elam, Y Bergmann-Sverrisdottir, G Eisenhofer und P Friberg: *Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure*. Circulation, 95(1):169-75, Jan 7 1997.
- [142] Sabbah, HN: *Apoptotic cell death in heart failure*. Cardiovascular Research, 45:704-12, 2000.
- [143] Sabbah, HN: *The cardiac support device and the myosplint: treating heart failure by targeting left ventricular size and shape*. Ann Thorac Surg, 75(6 Suppl):S13-9, Jun 2003.
- [144] Sabbah, HN, VG Sharov, RC Gupta, A Todor, V Singh und S Goldstein: *Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure*. J Am Coll Cardiol, 36(5):1698-705, Nov 1 2000.
- [145] Sackner-Bernstein, JD, M Kowalski, M Fox und K Aaronson: *Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 293(15):1900-5, Apr 20 2005.
- [146] Sackner-Bernstein, JD, HA Skopicki und KD Aaronson: *Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure*. Circulation, 111(12):1487-91, Mar 29 2005.
- [147] Sadoshima, J, Y Xu, HS Slayter und S Izumo: *Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro*. Cell, 75(5):977-84, Dec 3 1993.
- [148] Samady, H, Y Liu, CJ Choi, M Ragosta, SE Pfau, MW Cleman, ER Powers, CM Kramer, FJT Wackers, GA Beller und DD Watson: *Electromechanical mapping for detecting myocardial viability and ischemia in patients with severe ischemic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 91(7):807-11, Apr 1 2003.
- [149] Schley, G: *Elektrokardiographie*, Seite 62. Springer-Verlag, 1986.
- [150] Schneider, JF, HE Thomas Jr., P Sorlie, BE Kreger, PM McNamara und WB Kannel: *Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study*. Am J Cardiol, 47(4):931-40, 1981.
- [151] Senni, M und MM Redfield: *Heart failure with preserved systolic function. A different natural history?* J Am Coll Cardiol, 38(5):1277-82, Nov 1 2001.
- [152] Shah, DC, P Jais, M Haissaguerre, S Chouairi, A Takahashi, M Hocini, S Garrigue und J Clementy: *Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium*. Circulation, 96(11):3904-12, Dec 2 1997.
- [153] Simon, T, M Mary-Krause, C Funck-Brentano und P Jaillon: *Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure: Results From the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II)*. Circulation, 103(3):375-380, 2001.
- [154] Singh, K, L Xiao, A Remondino, D B Sawyer und W S Colucci: *Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis*. J Cell Physiol, 189(3):257-65, Dec 2001.
- [155] Smeets, JL, SA Ben-Haim, LM Rodriguez, C Timmermans und HJ Wellens: *New method for nonfluoroscopic endocardial mapping in humans: accuracy assessment and first clinical results*. Circulation, 97(24):2426-32, Jun 23 1998.
- [156] Smith, GL, FA Masoudi, V Vaccarino, MJ Radford und HM Krumholz: *Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline*. J Am Coll Cardiol, 41(9):1510-8, May 7 2003.
- [157] Soufer, R, D Wohlgeleitner, NA Vita, M Amuchestegui, H D Sostman, H J Berger und B L Zaret: *Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure*. Am J Cardiol, 55(8):1032-6, Apr 1 1985.
- [158] Stellbrink, C, A Auricchio, B Lemke, W von Scheidt, J Vogt, R Dietz, M Gottwik, B Levenson, T Meinertz, A Osterpey, U Tebbe, R H Strasser, K Werdan, G Arnold, D Behrenbeck, E Fleck und H J Trappe: *[Policy paper to the cardiac resynchronization therapy]*. Z Kardiol, 92(1):96-103, Jan 2003.
- [159] Struthers, AD: *Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure*. J Card Fail, 2(1):47-54, Mar 1996.
- [160] Sugden, PH: *Signalling pathways in cardiac myocyte hypertrophy*. Ann Med, 33(9):611-22, Dec 2001.

- [161] The Digitalis Investigation Group: *The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure*. N Engl J Med, 336(8):525–533, 1997.
- [162] The RALES study group: *Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES])*. Am J Cardiol, 78(8):902–7, Oct 1996.
- [163] Toquero, J, P Geelen, M Goethals und P Brugada: *What is first, left bundle branch block or left ventricular dysfunction?* J Cardiovasc Electrophysiol, 12(12):1425–8, 2001.
- [164] Tritto, C: *Failure of atrial natriuretic factor to increase with saline load in patients with heart failure and mild heart failure*. J Clin Invest, 88:1481–1489, 1991.
- [165] Ungerer, M, G Parruti, M Bohm, M Puzicha, A DeBlasi, E Erdmann und M J Lohse: *Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart*. Circ Res, 74(2):206–13, Feb 1994.
- [166] Uretsky, BF, JB Young, FE Shahidi, LG Yellen, MC Harrison und MK Jolly: *Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group*. J Am Coll Cardiol, 22(4):955–62, Oct 1993.
- [167] Vale, PR, DW Losordo, CE Milliken, MC McDonald, LM Gravelin, CM Curry, DD Esakof, M Maysky, JF Symes und JM Isner: *Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia*. Circulation, 103(17):2138–43, May 1 2001.
- [168] Van Langenhove, G, JN Hamburger, PC Smits, M Albertal, E Onderwater, IP Kay und PW Serruys: *Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction with a nonfluoroscopic endoventricular three-dimensional mapping technique*. Am Heart J, 140(4):596–602, Oct 2000.
- [169] Van Oosterhout, MF, FW Prinzen, T Arts, JJ Schreuder, WY Vanagt, JP Cleutjens und RS Reneman: *Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall*. Circulation, 98(6):588–95, Aug 11 1998.
- [170] Vasan, RS und D Levy: *Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria*. Circulation, 101(17):2118–21, May 2 2000.
- [171] Vassallo, JA, DM Cassidy, FE Marchlinski, AE Buxton, HL Waxman, JU Doherty und ME Josephson: *Endocardial activation of left bundle branch block*. Circulation, 69(5):914–23, May 1984.
- [172] Vecchione, C, L Fratta, D Rizzoni, A Notte, R Poulet, E Porteri, G Frati, D Gueffi, V Trimarco, MJ Mulvany, E Agabiti-Rosei, B Trimarco, S Cotecchia und G Lembo: *Cardiovascular influences of alpha1b-adrenergic receptor defect in mice*. Circulation, 105(14):1700–7, Apr 9 2002.
- [173] Verbeek, XAAM, K Vernooy, M Peschar, RNM Cornelussen und FW Prinzen: *Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block*. J Am Coll Cardiol, 42(3):558–67, Aug 6 2003.
- [174] Verbeek, XAAM, K Vernooy, M Peschar, T Van Der Nagel, A Van Hunnik und FW Prinzen: *Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283(4):H1370–8, Oct 2002.
- [175] Vernooy, K, XAAM Verbeek, M Peschar und FW Prinzen: *Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure*. J Interv Cardiol, 16(6):557–62, Dec 2003.
- [176] Waagstein, F, K Caidahl, I Wallentin, CH Bergh und A Hjalmarson: *Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol*. Circulation, 80(3):551–63, Sep 1989.
- [177] Wang, W, JS Chen und IH Zucker: *Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure*. Circulation, 81(6):1959–66, Jun 1990.
- [178] Wilson, JR, N Reichek, WB Dunkman und S Goldberg: *Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man*. Am J Med, 70(2):234–9, Feb 1981.
- [179] Wittkampf, FH, EF Wever, R Derksen, AA Wilde, H Ramanna, RN Hauer und EO Robles de Medina: *Localisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes*. Circulation, 99(10):1312–7, Mar 16 1999.
- [180] Xiang, Y und BK Kobilka: *Myocyte adrenoceptor signaling pathways*. Science, 300(5625):1530–2, Jun 6 2003.
- [181] Xiao, HB, SJ Brecker und DG Gibson: *Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy*. Br Heart J, 68(4):403–7, Oct 1992.
- [182] Xiao, HB, CH Lee und DG Gibson: *Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy*. Br Heart J, 66(6):443–7, Dec 1991.
- [183] Yu, C, E Chau, JE Sanderson, K Fan, M Tang, W Fung, H Lin, S Kong, Y Lam, MRS Hill und C Lau: *Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure*. Circulation, 105(4):438–45, Jan 29 2002.
- [184] Yu, Cheuk-Man, William T Abraham, Jeroen Bax, Eugene Chung, Michelle Fedewa, Stefano Ghio, Christophe Leclercq, Angel R Leon, John Merlino, Petros Nihoyannopoulos, Dean Notabartolo, Jing Ping Sun und Luigi Tavazzi: *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)–study design*. Am Heart J, 149(4):600–5, Apr 2005.
- [185] Zhu, WZ: *Likeage of β_1 -adrenergic stimulation to apoptotic cell death*. Journal of Clinical Investigation, 111:617–25, 2003.
- [186] Zipes, DP, J Jalife und R Zorab (Herausgeber): *Cardiac Electrophysiology - From Cell To Bedside*, Kapitel Body surface potential mapping, Seiten 1049–67. WB Saunders, 1995.
- [187] Zipes, DP, J Jalife und R Zorab (Herausgeber): *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside*, Kapitel Non-Fluoroscopic Electroanatomical Cardiac Mapping. W B Saunders, 2000.
- [188] Zipes, DP, J Jalife und R Zorab (Herausgeber): *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside*, Kapitel Activation mapping: unipolar versus bipolar recording., Seiten 1068–1078. Saunders, 2000.

Gewidmet meinem Vater,

Dr. Dieter Wolfram (1940 – 2004),

einem großen Kardiologen.

Erklärung

Ich erkläre, daß ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Funktionelle, strukturelle und elektrische Veränderungen bei herzinsuffizienten Patienten mit Linksschenkelblock. Ergebnisse einer Untersuchung mittels elektromechanischem Mapping und Magnetresonanztomografie“ in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie mit Unterstützung durch PD Dr. A. Auricchio sowie Dr. F. Grothues durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 27.01.2006

Darstellung des Bildungsweges

Schulische Ausbildung:

- 1982 – 1986 Grundschule an der Herterichstraße, München
- 1986 – 1989 Gymnasium Pullach, Zweigstelle Solln, München
- 1989 – 1995 Gymnasium Tegernsee, Tegernsee

Studium:

- 1996 – 1998 Vorklinik an der Universität Magdeburg
- 09/98 Ärztliche Vorprüfung
- 1998 – 1999 Klinisch-theoretische Ausbildung an der Universität Magdeburg
- 08/99 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1999 – 2004 Klinisch-praktische Ausbildung an der Universität Magdeburg,
Arbeit an der vorliegenden Promotion
- 10/02 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2002 – 2003 Praktisches Jahr (Nephrologie, Herzchirurgie, Immunologie)
- 10/03 Ärztliche Prüfung

Klinische Tätigkeit:

- Ab Mai 2004 Arzt im Praktikum bzw. Assistenzarzt
Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg