

2. Therapieansatz

2.1 Links-/biventrikuläre Stimulation: akute Hämodynamik

Erste Beobachtungen durch Bakker et al 1994 (37) und Cazeau et al konnten Einflüsse auf den invasiv gemessenen Aortenpulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck) als Äquivalent des Schlagvolumens und auf das Maximum der Ableitung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit (LV+dp/dt) als Maß für die globale Kontraktilität zeigen. Dabei wurden die Stimulationselektroden jeweils epikardial platziert. Die PATH-CHF I Studie, Auricchio et al (34) und andere Studien zeigten signifikante akute Verbesserungen anhand hämodynamischer Parameter wie Pulsdruck (PP), LV+dP/dt, Anstieg der LV-Füllungszeit, Reduktion des pulmonalkapilären Druckes, Reduktion des enddiastolischen Druckes sowie Verbesserungen in kardiopulmonalen Belastungstests. Darüber hinaus konnte die klare Abhängigkeit des hämodynamischen Benefits vom jeweiligen AV-Intervall demonstriert werden. In allen bisherigen invasiven Studien waren eine alleinige optimierte linksventrikuläre Stimulation und eine zeitgleiche rechts- und linksventrikuläre Stimulation (biventrikulär) bezüglich akuter invasiver Parameter vergleichbar und stellten die Grundlage für die PATH-CHF II Studie dar, die erstmalig die chronische linksventrikuläre Stimulation untersucht hat. Eine vergleichbare Übereinstimmung zwischen links- und biventrikulärer Stimulation fand sich auch bei Vorhofflimmern (38;39).

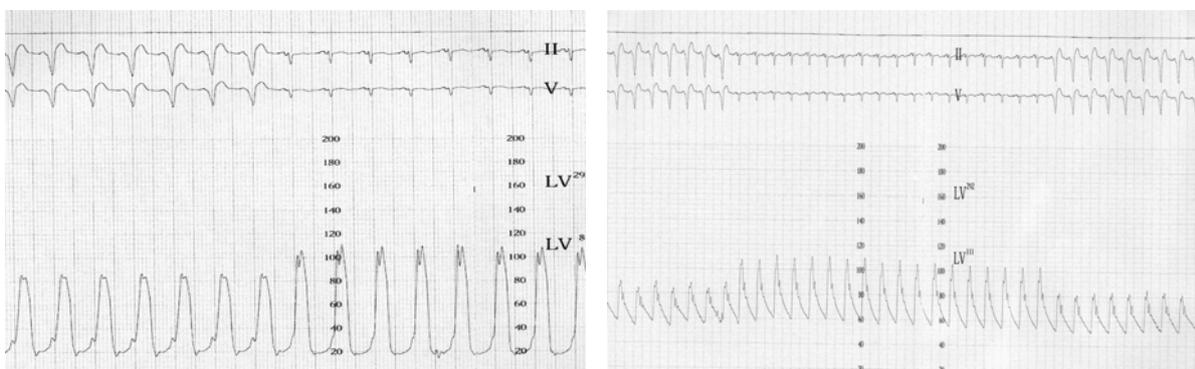


Abb. 6: *Links*: Invasive Druckmessung im linken Ventrikel zeigt den Wechsel einer AV-sequentiellen rechtsventrikulären zur biventrikulären optimierten Stimulation mit Änderung der diastolischen Füllung, Zunahme von +dp/dt und dem max. syst. Druck.; *Rechts*: Erhebliche Zunahme der Blutdruckamplitude unter Resynchronisation

2.2 Der transvenöse Zugang, CS-Anatomie und optimaler Stimulationsort

Abgesehen von wenigen Ausnahmen (persistierende linke obere Hohlvene; ohnehin anstehende Thorakotomie zum ACVB oder Klappenersatz) sollte heute die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers oder ICDs im Herzkatheterlabor erfolgen, da eine hohe Bildqualität erforderlich ist, um die dünnen Führungsdrähte für die Coronarsinuselektroden auch in einer linksschrägen Projektion (LAO), die bevorzugt zur Sondierung des Ostiums sowie der lateralen Äste verwendet wird, darstellen zu können. Nach Punktion der V. subclavia (bevorzugt links, da die Mehrzahl der Coronarsinusführungskatheter für links konzipiert wurden) und Legen der rechtsventrikulären Elektrode muß das Coronarsinusostium sondiert werden. Inzwischen sind Führungskatheter mit verschiedenen Primär- und Sekundärkrümmungen verfügbar, die den unterschiedlichen Vorhofgrößen und Abgangswinkeln Rechnung tragen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Bei 27 Patienten wurden in randomisierter Weise während der Routineimplantation eines biventrikulären Resynchronisationssystems 4 neu entwickelte Führungskatheter im Vergleich zu einem Standardkatheter getestet und die Dauer und der Erfolg bis zur erfolgreichen Intubation des Coronarsinusostiums dokumentiert. Hierbei waren die 3 Katheter, deren Schaft bereits eine Krümmung auswies mit über 70% deutlich erfolgreicher als Katheter mit geradem Schaft, die nur zu mehr als 50% zum Erfolg führten. Die Kombination von 2 Kathetern ermöglicht in über 95% der Patienten die sofortige stabile Intubation des CS-Ostiums (47), wobei die Kombination von 2 geradschaftigen Kathetern keinen Gewinn bringt. Deutlich wurde neben den Unterschieden in der Katheterwahl zwischen einem rechtsseitigen und einem linksseitigen Zugang auch, dass sich vermutlich kein einzelner Katheter entwickeln lassen wird, der den verschiedenen anatomischen Varianten gerecht wird, sondern immer eine erfahrungsbasierte anatomisch adaptierte Auswahl stattfinden muss. Weiterhin konnten potentielle Risiken beim Umgang mit den inzwischen zugelassenen Kathetern aufgedeckt werden, die im wesentlichen, bedingt durch die

Katheterform, in einer möglichen Verletzung des Coronarsinus an unterschiedlichen Stellen bestehen.

ORIGINALARBEIT 1

Butter C, Gras D, Ritter P, Stellbrink C, Fleck E, Tockman B, Schubert B, Pochet T, DeVogt W.

Comparative prospective randomized efficacy testing of different guiding catheters for coronary sinus cannulation in heart failure patients.

J Interv Card Electrophysiol. 2003 Dec;9(3):343-51

Nach erfolgreicher Platzierung des Führungskatheters sollte durch diesen ein Wedge-Ballon-Katheter eingeführt werden, über den Kontrastmittel retrograd bei inflatiertem Ballon per Hand injiziert wird und eine Venographie in verschiedenen Ebenen mit hoher Auflösung ermöglicht. Anhand dieses Roadmaps kann die Zielvene und ein optimaler Elektrodentyp selektiert werden.

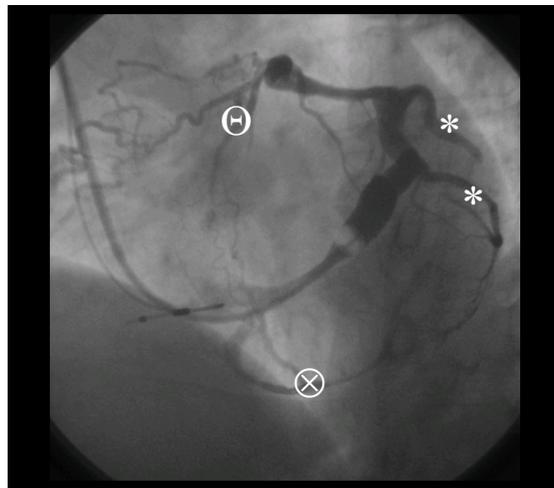


Abb. 7: Dargestellt ist eine retrograde Venographie des Coronarsinussystems in linksschräger (LAO) Projektion mittels eines Wedge-Ballon-Katheters. (*) Es sind 2 laterale Venen für die Implantation verfügbar. (⊖) Anteriore Vene im Sulcus anterior zwischen rechtem und linkem Ventrikel verlaufend. (⊗) Vena cordis media im hinteren Sulcus zwischen beiden Ventrikeln verlaufend.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Im Rahmen der transvenösen Routine-Implantation eines Defibrillators wurde bei 129 Patienten das Coronarvenensystem angiographisch dargestellt und in Hinblick auf die Verfügbarkeit, Größe, Struktur und Verlauf linksventrikulärer Venen ausgewertet. Bei 86 Patienten konnte eine ausreichende Okklusion und somit optimale Bildqualität erreicht werden. In Relation zum Durchmesser der bereits im rechten Ventrikel liegenden Defibrillationselektrode mit einem Durchmesser von 2.8 mm konnte eine semiquantitative Bestimmung des Venendurchmessers in Höhe zwischen Herzbasis und Herzspitze erfolgen und eine Einschätzung zum möglichen Implantationserfolg einer Coronarsinuselektrode erlauben.

Eine genauere angiographische Quantifizierung ist aufgrund der unterschiedlichen Dehnbarkeit der Venen bei retrograder Kontrastmittelinjektion nicht sinnvoll. Die anteriore Vene (im Sulcus interventrikularis anterior) und die „middle cardiac vein“ (im Sulcus interventrikularis posterior) waren zu 99% bzw. 100% darstellbar. Beide sind jedoch wegen ihrer unmittelbaren Nähe zum rechten Ventrikel nicht grundsätzlich als Zielvenen für die Resynchronisation anzusehen. Zwischen diesen beiden Venen ließen sich bei 99% wenigstens eine laterale oder posteriore Vene darstellen, die für eine mögliche Implantation geeignet wäre. Bei ca. 50% war nur eine Vene angelegt, bei 46% zwei Venen und nur bei 2% mehr als 2 Venen. Bei 93% der untersuchten Patienten konnte ein Führungsdraht, wie er heute in der Mehrzahl der Elektrodenimplantation zur Resynchronisation zur Elektrodenplatzierung verwendet wird, in einer gewünschten lateralen oder posterioren Vene positioniert werden.

Diese Untersuchungen machen deutlich, dass bei nahezu allen Patienten die anatomischen Gegebenheiten vorliegen, eine Elektrode transvenös über das Coronarsinussystem über einem lateralen Segment des linken Ventrikels zu implantieren. Bestimmend für den endgültigen Implantationserfolg sind somit neben der Erfahrung und der manuellen Fähigkeit des Operateurs die Optimierung der einzelnen Komponenten wie Führungskatheter, Führungsdraht und Elektrode.

ORIGINALARBEIT 2

Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, Tebbenjohanns J, Schubert B, Hahn S, Fleck E, **Butter C.**

Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia.

Circulation. 2001 Jul 24;104(4):442-7

Nach erfolgreicher Darstellung des Coronarsinussystems und der Identifizierung möglicher Zielvenen stellte sich die Frage, welche der möglichen Venen für die chronische Implantation ausgewählt werden und an welchen Parametern sich die Auswahl festmachen sollte.

Weiterhin galt es, Beobachtungen zu überprüfen, ob die alleinige linksventrikuläre Stimulation in ihrer akuten hämodynamischen Wirkung der zeitgleichen biventrikulären Stimulation vergleichbar z.T. sogar gering überlegen ist. Auf die hämodynamische Bedeutung der optimalen AV-Zeit war bereits frühzeitig von Auricchio et al. hingewiesen worden.

Aus diesen Gründen wurde im Rahmen der PATH-CHF II Studie eine akute hämodynamische Testung durchgeführt, um den optimalen Stimulationsort und die optimale AV-Zeit für die chronische Implantation zu bestimmen.

Im Rahmen einer invasiven Untersuchung im Herzkatheterlabor wurden passagere Stimulationselektroden im rechten Ventrikel (Apex und später Ausflusstrakt) und via CS über dem linken Ventrikel in einer anterioren Vene im Wechsel mit einer posterioren Vene platziert und nach Wahrnehmung des atrialen Signals im Wechsel zum Sinusrhythmus verschiedene Konfigurationen, mit verschiedenen AV-Zeiten randomisiert, mehrfach stimuliert. Im linken Ventrikel wurde dabei über einen Millar-Tip-Druckkatheter die max. Anstiegssteilheit der LV-Druckkurve (+dp/dt) als Korrelat der globalen Kontraktilität des linken Ventrikels gemessen, simultan die Blutdruckamplitude („pulse pressure“) in der Aortenwurzel als Korrelat des sich ändernden Schlagvolumens. Die digital aufgezeichneten Daten konnten dann später Off-line ausgewertet und die optimale Sondenposition, die optimale AV-Zeit sowie die optimale Stimulationskonfiguration bestimmt werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Basierend auf o.g. Protokoll konnte deutlich gemacht werden, wie bedeutsam eine derartige Testung ist, welche unterschiedlichen hämodynamischen Effekte möglich sind und welcher potentielle Schaden hierdurch vermieden werden kann.

Werden die Auswirkungen auf die globale linksventrikuläre Kontraktilität ($+dp/dt$) von einer anterioren Stimulation und einer posterolateralen Stimulation verglichen, zeigt sich im ersten Fall eine deutliche Verschlechterung der LV-Funktion bei anteriorer Stimulation, insbesondere unter einer kurzen AV-Zeit. Lediglich die längste AV-Zeit, die 30ms unter der eigenen Überleitung liegt, erreicht einen nahezu neutralen Effekt. Hingegen lässt sich bei optimaler AV-Zeit in einer posterolateralen Vene eine Verbesserung von mehr als 15% erreichen, bei unglücklicher –zu kurzer oder zu langer AV-Zeit – sind es nur 5%.

Beim zweiten Patienten war unter beiden Sondenpositionen ein positiver Effekt zu erreichen, negative Auswirkungen einer anterioren Stimulation traten nicht auf, wenngleich der Effekt der posterolateralen Stimulation mit 35% doppelt so hoch war wie unter anteriorer Stimulation. Unterschiede zwischen einer mehr distalen apikalen Sondenposition und einer midventrikulären ließen sich hier nicht aufzeigen.

ORIGINALARBEIT 3

Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Schlegl M, Fleck E, Hörsch W, Huvelle E, Ding J, Kramer A.

Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient?

Am J Cardiol. 2000 Nov 2;86(9 Suppl 1):K144-K151

In Fortsetzung der obigen Beobachtungen erfolgte in der PATH-CHF II Studie die systematische Untersuchung an 30 Patienten mit Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz nach identischem Protokoll. Bei allen Patienten ließ sich unter Stimulation der freien posterolateralen linksventrikulären Wand über eine Breite von AV-Zeiten eine Zunahme von +dp/dt nachweisen, sowohl unter alleiniger linksventrikulärer als auch unter biventrikulärer Stimulation. Unter LV-Stimulation posterolateral stieg +dp/dt um 14%, anterior nur um 6% ($p < 0.001$), unter zeitgleicher biventrikulärer Erregung über die freie Wand stieg +dp/dt um 12%, bei anteriorer Erregung um 5% ($p < 0.001$). Für die Gesamtgruppe unterschieden sich die Effekte zwischen einer alleinig linksventrikulären zu einer biventrikulären Stimulation nicht. Bedeutsam ist jedoch der nachteilige (Abnahme von +dp/dt) Effekt einer anterioren Stimulation, der bei immerhin 30% der allein links stimulierten Patienten auftrat und bei immerhin 37% der biventrikulär stimulierten, d.h., dass bei Implantation in einer anterioren Vene, wie sie in bis zu 30% in den frühen Resynchronisationsstudien stattgefunden hat, möglicherweise auch ungünstige chronische Effekte erzielt worden sind, die die anfänglich beschriebenen divergierenden klinischen Effekte der CRT erklären könnten. Wird die Blutdruckamplitude als Zielparameter herangezogen, sind sowohl unter linksventrikulärer als auch unter biventrikulärer Stimulation die Unterschiede zwischen einer posterolateralen und einer anterioren Stimulation signifikant ($p < 0.001$) (LV: FWL + 8%, ANT +4%; BIV: FWL +8.6%, ANT 4.4%), so dass aufgrund der hämodynamischen Verbesserung die alleinig univentrikuläre Stimulation der biventrikulären vergleichbar ist, jedoch eher eine genauere Justierung der AV-Zeit erfordert.

Weiterhin konnte der Zusammenhang zwischen der intrinsischen Leitungsverzögerung im stimulierten Areal zum hämodynamischen Effekt nochmals unterstrichen werden.

Zusammenfassend konnte in dieser akuten hämodynamischen Untersuchung die Bedeutung einer anatomisch und elektrisch optimierten Elektrodenposition zur cardialen Resynchronisation dargelegt und auf potentielle Risiken einer anterioren Sondenposition hingewiesen werden, die sich auch in den chronisch funktionellen Veränderungen niederschlagen könnten, so dass letztlich eine anteriore Lage nur unter einer hämodynamischen Testung zu rechtfertigen wäre (34,40,41).

ORIGINALARBEIT 4

Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J.

Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients.

Circulation. 2001 Dec 18;104(25):3026-9

2.3 Andere, nicht invasive Möglichkeiten zur Detektion der Asynchronie und Optimierung des CRT-Effektes

Im Zuge der Etablierung der kardialen Resynchronisation wurden die verschiedenen Einflüsse der inter- und intraventrikulären Leitungsverzögerungen auf Wandbewegungen, Wandgeschwindigkeiten und Flüsse genauer analysiert und quantifiziert. Als Maß für den Grad der Asynchronität in der Echokardiographie können verschiedenste Parameter herangezogen werden, deren Erhebung aus der einfachen 2-dimensionalen Ableitung bis hin zur aufwendigen 3-dimensionalen Rekonstruktion erfolgen kann. Nur wenige sind ausreichend prospektiv validiert.

So kann beispielsweise das LVEMD (linksventrikuläres elektromechanisches Delay) als Zeitdifferenz [ms] von Beginn des QRS-Komplexes zum Beginn des aortalen Flows als Mass für die intraventrikuläre Asynchronität dienen (26;27). Weiterhin kann das SPWMD (septal-to-posterior wall motion delay) [ms] berechnet aus dem kürzesten Intervall der maximalen posterioren Bewegung des Septums und der maximalen Bewegung der linksposterioren Wand in der monodimensionalen Echokardiographie (parasternale Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln) herangezogen werden (27).

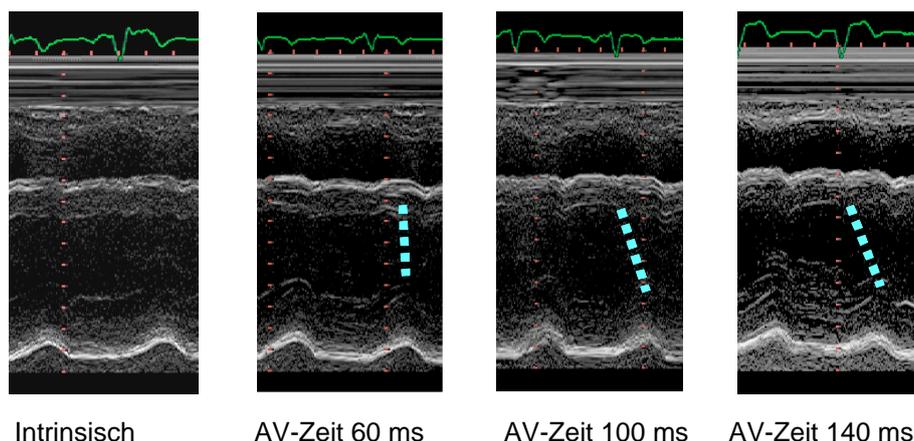


Abb. 3: Unter intrinsischer Überleitung typische Flutterbewegung des Septums, unter biventrikulärer Stimulation mit einer AV-Zeit von 60 ms nahezu synchrone Kontraktion von septalem und posteriorem Wandabschnitt. Zunahme der Desynchronisation bei zu langer AV-Zeit (M-Mode: parasternale lange Achse)

Als Maß für die *interventrikuläre* Asynchronität kann die Differenz [ms] aus LVEMD und RVEMD (gemessene Zeitdifferenz von Beginn des QRS und pulmonalen bzw. aortalem Fluß) berechnet werden (27). Zur Optimierung können sowohl der Mitraleinstrom (DFT=diastolic filling time) als auch das aortale Flussprofil (aortic velocity time index, AOVTI) und der resultierende myokardiale Leistungsindex (MPI) herangezogen werden (28).

In der für die linksventrikuläre Optimierung nicht validierten Ritter-Methode (46) wird der Mitraleinstrom unter einer maximal langen und kurzen noch stimulierten AV-Zeit zur Berechnung herangezogen.

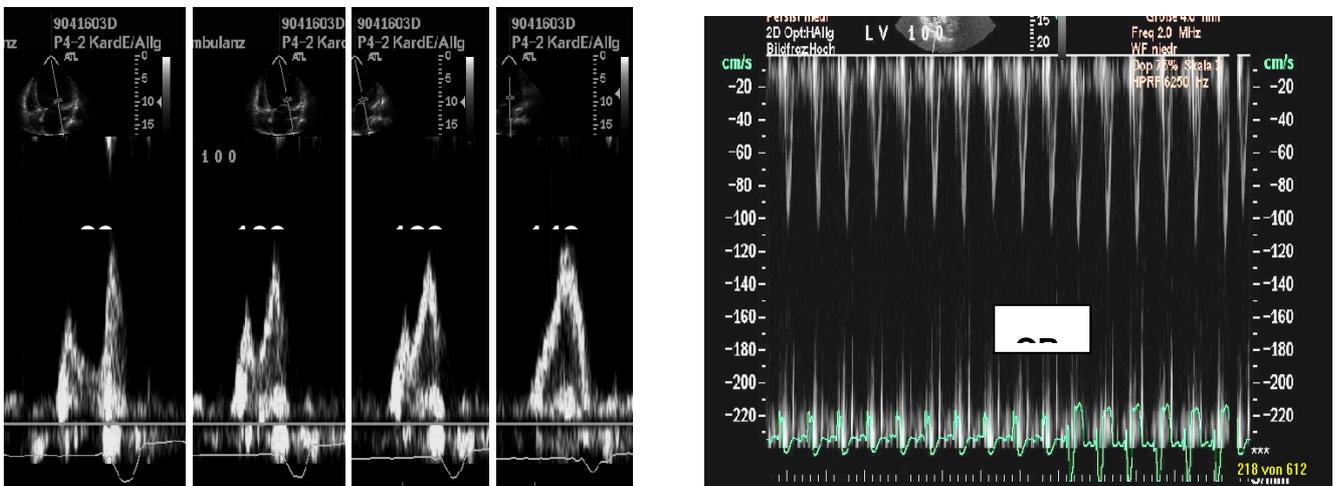


Abb. 4: Links: Unter biventrikulärer Stimulation findet sich bei einer AV-Zeit von 80 ms eine optimale diastolische Füllung mit der längsten DFT; Rechts: Bei Beginn der CRT erkennbar an der Vektoränderung im EKG kommt es zu einer akuten Zunahme der aortalen VTI

Besondere Bedeutung kommt der Beurteilung der Mitralinsuffizienz zu, die häufig begleitend bei Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock gefunden wird. Das prolongierte PR - Intervall der Patienten führt zu einer Verzögerung zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion. Zusammen mit der verminderten Relaxation der hypertrophen oder dilatierten Ventrikel reduziert sich der Blutstrom in der atrialen Systole, der ventrikuläre Druck kann in der späten Diastole den atrialen Druck überschreiten und damit einen prä-systolischen retrograden Fluss erzeugen (30). Hier kann durch die zeitgerechte Aktivierung des postero-lateralen Papillarmuskels und der angrenzenden Wandabschnitte die Mitral - Regurgitation verringert werden (31;32;33;34).

Neue Untersuchungstechniken wie das „Colour Doppler Myocardial Imaging“ (CDMI) versprechen bei hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung eine objektive serielle und quantitative Messung der global und regionalen systolischen / diastolischen kardialen Funktion sowie den Vergleich einzelner myokardialer Segmente innerhalb einer Aufnahme und könnten somit zur Identifizierung von CRT-Kandidaten und Optimierung der Therapie beitragen. Ungeklärt ist zur Zeit jedoch, welche Parameter herangezogen werden sollten (Velocity, Strain, Strain rate) und welchen untersucherabhängigen Schwankungen diese unterliegen.

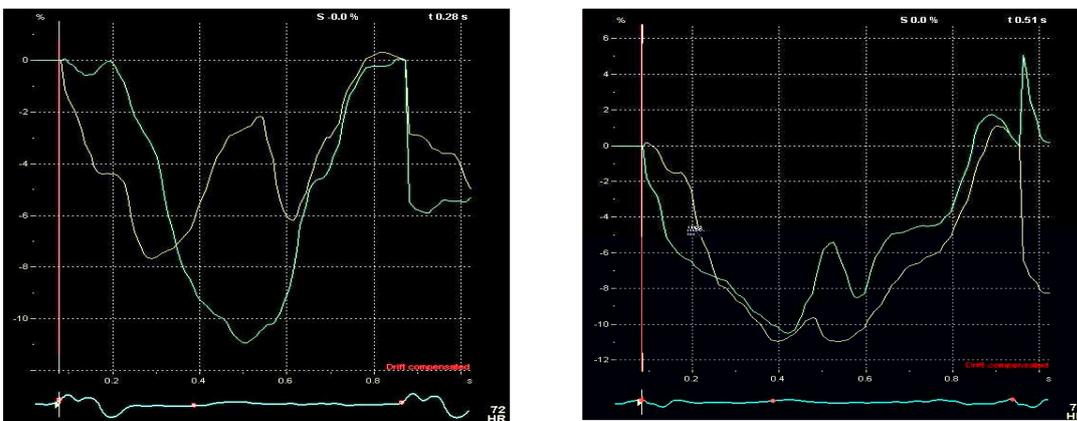


Abb. 5: Aufzeichnung des „Strain“ – der prozentualen lokalen Deformation innerhalb eines Myokardsegmentes- zeigt die phasenverschobene Deformation von septalem und lateralem Segment bei LSB (links) und die Phasenkorrektur unter Resynchronisation (rechts).

Weitere Möglichkeiten werden sich durch Phasenanalysen der einzelnen Wandabschnitte entweder in der zweidimensionalen Echokardiographie (35) oder genauer in der dreidimensionalen Echokardiographie (36) ergeben.

2.3.1 Finger-Photoplethysmographie (FPPG)

Nachteilig bei den beschriebenen Methoden zur nicht invasiven Optimierung ist nicht nur, dass sie zeitaufwendig sind und eine hohe echokardiographische Expertise erfordern, sondern dass zeitgleich die mehrfache Umprogrammierung des CRT-Gerätes erfolgen muß.

Wünschenswert wäre eine Methode, die möglichst untersucherunabhängig, basierend auf einem automatischen Algorithmus, eine AV-Programmierungsempfehlung gibt, die auf einem Surrogatparameter der direkten Schlagvolumensänderung beruht. In den bisherigen invasiven Studien wurde neben der Änderung der globalen Kontraktilität als $+dp/dt$ im wesentlichen die Änderung der Blutdruckamplitude (Pulse Pressure) sowohl zur Beurteilung der Effektivität der Resynchronisation als auch der AV-Zeit Optimierung herangezogen.

Die FPPG ist eine seit langem angewendete Methode, die über einen Fingerclip Licht durch die Fingerbeere sendet und durch Änderungen der wahrgenommenen Lichtintensität Rückschlüsse auf die pulsatile Veränderungen des peripheren Blutdruckes zieht.

Bekanntermaßen ist die konventionelle FPPG nicht zur kontinuierlichen absoluten Blutdruckmessung geeignet, da sich hämodynamische, rheologische und peripher autonome Reaktionen auf den peripheren Fingerpuls auswirken. Bisherige Systeme wie z.B. FINAPRES versuchen durch Aufstau mittels Druckmanschetten und plötzlicher vaskulärer Entladungstechniken diese Einschränkungen weitestgehend zu überwinden.

In dem von uns entwickelten und erprobten System werden durch einen kurzen Wechsel von Eigenrhythmus mit stimulierten Aktionen derartige autonome und periphere Reaktionen vermieden. Durch eine randomisierte repetitive Folge von Stimulationen mit unterschiedlichen AV-Zeiten und der Mittelung der prozentualen Änderung lassen sich sowohl Rauschen als auch rhythmus- und atemabhängige Blutdruckschwankungen eliminieren. Durch die direkte telemetrische Verbindung mit

dem CRT-Gerät gelingt immer eine direkte Synchronisation von Stimulationszustand und hämodynamischem Effekt.

An 57 Patienten wurden im Rahmen der Erstimplantation eines CRT-Gerätes (mit alleinig linksventrikulärer Elektrode) oder im Rahmen einer invasiven hämodynamischen Nachuntersuchung nach mehr als einem Jahr chronischer Resynchronisation parallel die invasive Blutdruckamplitude mittels Millar-Katheters und der Fingerpuls mit der modifizierten Methodik unter 4-5 verschiedenen AV-Zeiten gemessen. Durch die Einbeziehung chronisch stimulierter Patienten, bei denen die Blutdruckdifferenz aufgrund des inzwischen signifikant gebesserten funktionellen Zustandes erfahrungsgemäß nur noch geringe Unterschiede zwischen Stimulation und Eigenrhythmus aufweist, sollte der Stellenwert der modifizierten FPPG für die AV-Zeit Optimierung im Langzeitverlauf überprüft werden.

Wir fanden, dass das periphere Fingerpulssignal als Surrogatparameter für relative Änderungen des zentralen aortalen Blutdruckes verwendet werden kann. Obwohl der periphere Puls die zentralen Änderungen eher unterschätzt, zeigten sich jedoch sowohl bei negativen als auch bei positiven Änderungen gute Übereinstimmungen mit den zentralen Veränderungen. FPPG identifizierte positive Änderungen der aortalen Blutdruckamplitude mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 90%, negative Änderungen wurden mit einer Sensitivität von 57% und einer Spezifität von 96% ermittelt. Das Ausmaß der positiven peripheren Änderung war eindeutig mit der zentralen Änderung korreliert (R^2 0.73, P 0.0001). Bei allen Patienten, die eine positive FPPG Response aufwiesen, ließ sich auch mittels FPPG die optimale AV-Zeit bestimmen.

ORIGINALARBEIT 5

Butter C, Stellbrink C, Belalcazar A, Villalta D, Schlegl M, Sinha A, Cuesta F, Reister C,.
Cardiac resynchronization therapy optimization by finger plethysmography
Heart Rhythm 2004 Nov;1(5):568-575

2.4 Zur Zeit verfügbare Resynchronisationssysteme und LV Koronarelektroden

Nachdem die ersten Versuche zur Resynchronisation im Rahmen von operativen Revascularisierungen mit dem Aufnähen von epikardialen Elektroden auf den linken Ventrikel erfolgten und bis Ende der 90iger Jahre der Zugang mittels einer lateralen Minithorakotomie durchgeführt werden musste, wurden erste Elektroden entwickelt, die über den Coronarsinus transvenösen Zugang zur lateralen Wand des linken Ventrikels gewährten.

Aufgrund der inzwischen verfügbaren Elektrodensysteme kann heute vom geübten Implantateur aufgrund des Coronarvenenangiogramms anhand des Zielvenendurchmessers, der Venenlänge, ihrer Kurvigkeit sowie ihres Abgangswinkels aus der großen Herzvene eine gezielte Selektion erfolgen, um den größtmöglichen Implantationserfolg zu gewährleisten. Von besonderer Bedeutung ist bei den momentan verfügbaren Elektroden die Art ihrer Steuerung und der Fixation in der Zielvene an einem vorbestimmten Ort. Elektroden, die sich über einen auch in der Coronarangioplastie verwendeten Führungsdraht („over-the-wire“ oder „side-wire“) schieben lassen, können am ehesten spitzwinklige Abschnitte oder kurvige Segmente überwinden, ohne die Venen zu traumatisieren. Der Führungsdraht kann mittels eines Katheters im Führungskatheter („telescoping“) zuerst auch in schwer zugängliche Bereiche manövriert werden. Für gerade und große Venen eignen sich Elektroden, die wie normale Schrittmacherelektroden mit einem steifen, vorgebogenen nur in den Elektrodenkörper eingeführten Draht („Stylet“) gesteuert werden und bei unvorsichtigem Handling die Venenwand perforieren können. Für die Vermeidung von Phrenicusstimulation und die Langzeitstabilität ist der Fixationsmechanismus sehr bedeutsam. Elektroden, deren Kopf mit feinen Silikonankern („Tines“) versehen sind, müssen sich im feinsten Endast einer Vene verklemmen („wedge“), verursachen eher Zwerchfellzucken und können nicht in einem weiteren medialen Segment fixiert werden. Hierzu eignen sich Elektrodentypen, deren Ende nach Zurückziehen des Stylets eine Welle oder eine Helix ausbildet oder sich anwinkelt und somit an die Venenwand presst. Durch die Entwicklung neuer bipolarer Elektroden bietet sich die Möglichkeit, durch die

Programmierung unterschiedlicher Wahrnehmungs- und Stimulationskonfigurationen, das Verhältnis von linksventrikulärer Reizschwelle zur Phrenicuschwelle günstig zu beeinflussen.

In größeren Multicenterstudien (MUSTIC, CONTAK CD, MIRACLE) lag der transvenöse Implantationserfolg zwischen 87% und 92%. Als Spätkomplikationen sind insbesondere die Dislokation der Coronarsinuselektrode mit 8,6% bis 13,6% sowie die extrakardiale Stimulation mit 1,65 bis 12% zu erwähnen. Das mit bis zu 4% angegebene Trauma des Coronarsinus mit Pericarderguß bis hin zur Tamponade lässt sich in erfahrenen Zentren ebenso vermeiden wie eine Versagerquote, die 2% übersteigt.



Abb. 8: Anwendung unterschiedlicher Elektrodentypen bei einem Patienten; *Links*: Ausbildung eines leichten Winkels am Ende der CS-Elektrode nach Zurückziehen des Führungsdrahtes (Medtronic-Attain OTW); *Mitte*: Große stärkere Kurve nach Entfernung des Stylets (Medtronic-2187); *Rechts*: Endgültige Fixierung mit Ausbildung von „Welle“ (St. Jude-Aescula)

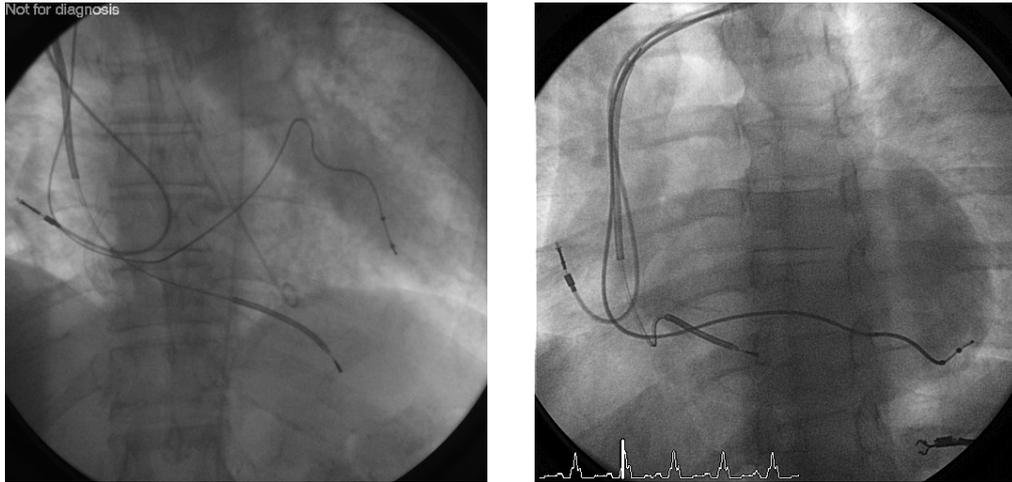


Abb. 9: *Links:* Bipolare CS-Elektrode , die sich mit feinen Silikonankern im Endast der lat. Vene fixiert (Guidant-Easytrak 2); *Rechts:* Ausbildung einer Helix nach Entfernung des Führungsdrahtes (Guidant-Easytrak 3)

Nachdem anfänglich (zum Teil immer noch auf dem Markt) eine Stimulation von rechtem und linkem Ventrikel nur durch eine parallele Schaltung mit einem Y-Adapter erreicht wurde, sind jetzt sowohl biventrikuläre Schrittmacher als auch Defibrillatoren verfügbar, bei denen sowohl eine seitengetrennte Wahrnehmung als auch Stimulation erfolgen kann, sowie seitengetrennte verschiedene AV-Zeiten programmierbar sind. Hierdurch kann energiesparend auf unterschiedliche Reizschwellen im rechten und linken Ventrikel reagiert werden, ein deletärer Stimulationsverlust des LV ist einfacher zu identifizieren, aufwendige Reizschwellentestung mit einem 12-Kanal-EKG entfallen. Zunehmend werden Diagnostikfunktionen eingebunden, die über ein Herzfrequenzmonitoring, die Herzfrequenzvariabilität (48) und die Aktivität des Patienten aus der Geräteabfrage Rückschlüsse auf den Verlauf der Herzinsuffizienz, Therapieänderungen und Effekte der Resynchronisation zulassen und vermutlich in naher Zukunft auch transtelefonisch abgefragt und übermittelt werden können.

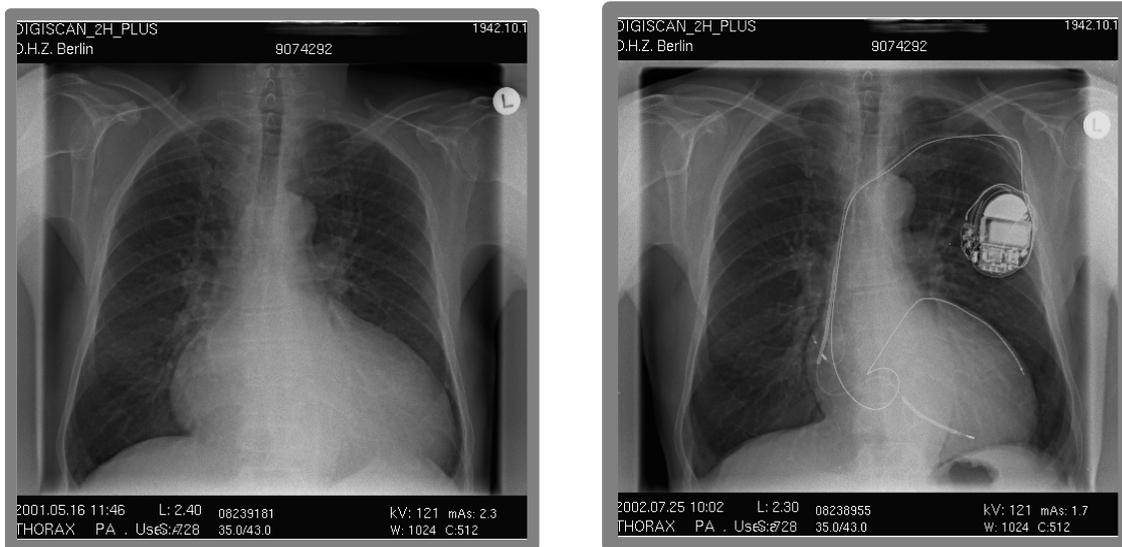


Abb. 10: *Links*: Ausgeprägte Herzvergrößerung im Röntgen-Thorax; *Rechts*: Nach einem Jahr Resynchronisation (biventrikulärer Defibrillator) deutliche Abnahme der Herzgröße

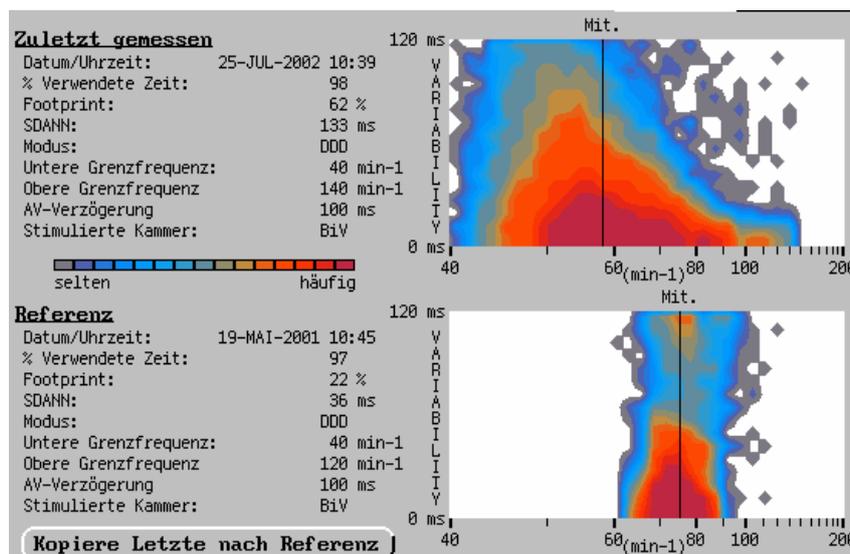


Abb. 12 : Verlauf der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität vor Aktivierung der Resynchronisation (unten) und nach einem Jahr (oben) von obigem Patienten. Anhand der im Gerät gespeicherten R-R-Intervalle lässt sich eine Normalisierung der HF-Variabilität von SDANN 36ms auf 133ms unter Therapie belegen.

Carlson G, Girouard S, Schlegl M, **Butter C** ; J Cardiovasc Electrophysiol. 2004 Apr;15(4):506.

Three-dimensional heart rate variability diagnostic for monitoring heart failure through an implantable device.

2.5 Klinische Studien zur Resynchronisation

Während die ersten randomisierten internationalen Studien zur Resynchronisation das Konzept der biventrikulären Stimulation als Grundlage wählten (MUSTIC (32); MIRACLE (43)), hielten wir es für sinnvoll, uns an einer internationalen Studie zu beteiligen, die unseren invasiven Voruntersuchungen folgend, eine alleinige linksventrikuläre Stimulation zur Resynchronisation wählte. Vorläufer dieses Studienkonzepts war die PATH-CHF I Studie (34), deren bedeutungsvollste Erkenntnis es war, die Vergleichbarkeit von univentrikulärer (LV) und biventrikulärer (BiV) Stimulation hinsichtlich der Zunahme der systolischen Funktion nachzuweisen sowie die essentielle Bedeutung der AV-Zeit-Optimierung aufzudecken.

PATH-CHF II

EIGENE UNTERSUCHUNGEN: In dieser Studie erfolgte erstmalig eine cardiale Resynchronisation mit alleinig linksventrikulärer VDD-Stimulation. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer EF $\leq 30\%$, einer VO₂max ≤ 18 ml/min/kg prospektiv unterteilt in eine Gruppe mit einer intrinsischen QRS-Breite von 120 bis 150ms und einer größer als 150ms. Basierend auf der bereits geschilderten invasiv bestimmten optimalen Elektrodenposition und AV-Zeit erfolgte die alleinig linksventrikuläre Elektrodenimplantation. In einem Cross-Over Design erfolgte randomisiert eine 3 monatige Stimulation im Wechsel mit 3 Monaten ohne Stimulation. Am Ende jeder Phase wurden funktionelle Parameter wie 6-min-Gehstrecke, maximale Sauerstoffaufnahme (an der anaeroben Schwelle), Lebensqualität im Minnesota-Fragebogen und die NYHA-Klasse bestimmt. Von 86 implantierten Patienten haben 69 das 6-Monats-Follow-up erreicht.

Für die gesamte Gruppe ließ sich ein Zuwachs von 1.37 ml/kg/min in der aktiven Phase erreichen ($p < 0.001$), eine Zunahme der Gehstrecke um 26m ($p = 0.021$) und eine Verbesserung der Lebensqualität um 4.7 Punkte ($p = 0.015$). Unterschiede zwischen Schrittmacher und ICD sowie zwischen epikardialer und transvenöser Sondenanlage ließen sich nicht nachweisen.

Aufgrund der prospektiven Gruppentrennung in breite (> 150 ms) und schmale QRS-Komplexe wurde deutlich, dass bei einer kurzzeitigen Stimulation über 3 Monate bei

schmalere QRS-Komplexe erzielten in keinem funktionellen Parameter eine signifikante Verbesserung, obwohl mehr als ein Drittel ein Zugewinn von mehr als 1 ml/min/kg in der maximalen Sauerstoffaufnahme erreichten, eine Dimension wie sie in anderen biventrikulären Studien für die gesamte Population beschrieben wurden.

Bemerkenswerterweise war der Zugewinn in der Breitkomplexgruppe mit 2.46 ml/min/kg mehr als doppelt so hoch wie er als klinisch relevant angesehen wird.

Zusammenfassend konnte eine signifikante Verbesserung aller funktionellen Parameter unter AV-sequentieller optimierter alleiniger linksventrikulärer Stimulation für die Gesamtpopulation erreicht werden. Obwohl nur Patienten mit einer VO₂max <18 ml/min/kg eingeschlossen wurden, befanden sich 40% dieser Patienten in der NYHA Klasse II. Sie profitierten ebenso wie die übrige Gruppe. Kurzfristige Verbesserungen sind unter linksventrikulärer Resynchronisation bei einer QRS-Breite bis 150ms offensichtlich nicht zu erwarten.

ORIGINALARBEIT 6

Auricchio A, Stellbrink C, **Butter C**, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E.

Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group and Heart Failure Research Group.

Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay.

J Am Coll Cardiol. 2003 Dec 17;42(12):2109-16

2.6 Einfluss der akuten und chronischen linksventrikulären Stimulation auf die Veränderung linksventrikulärer Dimensionen in der 3-dimensionalen Echokardiographie

Schon frühzeitig stellte sich die Frage, ob die energiesparenden Effekte der Resynchronisationstherapie auch akut Einflüsse auf die Geometrie des linken Ventrikels haben oder langfristig zu einem „Reverse Remodeling“ führen könnten. Bedingt durch die zeitlich verschobene Kontraktion der Posterolateralwand war davon auszugehen, dass geringe Änderungen der linksventrikulären Diameter sowohl im M-Mode als auch B-Bild nicht ausreichend erfasst werden. Die grundsätzlich größte Genauigkeit in Bezug auf Volumenänderungen wäre mit dem MRT zu erzielen, das jedoch nach Implantation des CRT-Gerätes nicht mehr angewendet werden kann.

Durch die Weiterentwicklung der transösophagealen Echokardiographie mit einem Schallkopf, der bei hoher zeitlicher Auflösung eine sektorenartige Erfassung der linksventrikulären Cirkumferenz ermöglichte, bestand die Aussicht, auch kleine Volumenänderungen zu erfassen. Die Vorteile der besseren Endokardabgrenzung werden jedoch durch den Nachteil der Semiinvasivität und des hohen Zeitaufwandes für die Erstellung der Endokardbeutel eingeschränkt. und limitieren diese Methode bislang für den klinischen Routineeinsatz.

Für uns bestand jedoch die Möglichkeit, mit einem bildgebenden Verfahren akute und chronische Effekte der linksventrikulären Stimulation zu erfassen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Bei 29 Patienten aus der PATH-CHF II Studie wurden nach Implantation des linksventrikulären Resynchronisationsgerätes eine akute transösophageale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Hierzu wurden bei vorhandenem Sinusrhythmus 3-dimensionale Endokardbeutel aus Einzelschnitten rekonstruiert. Verglichen wurden die Datensätze mit eigener Überleitung und der optimalen

linksventrikulären Stimulation unter der entsprechenden invasiv optimierten AV-Zeit. Dies geschah in einem akuten An- und Ausschalten der Stimulation.

Die 3-D-Echokardiographie erwies sich als sensitiv genug, die stimulationsbedingten Veränderungen im endsystolischen Volumen, dem Schlagvolumen und somit auch der Ejektionsfraktion nachzuweisen. Durch die Stimulation kam es zu einem signifikanten Anstieg des Schlagvolumens von 41,4 ml auf 55,8 ml. Die Ejektionsfraktion ließ sich akut von 15,3% auf 20,5% steigern.

20 Patienten konnten nach 12 Monaten chronischer linksventrikulärer Stimulation nach gleichem Protokoll nachuntersucht werden. Bei unverändertem linksventrikulärem enddiastolischem Volumen war es zu einer signifikanten Verbesserung des Schlagvolumens von Baseline ohne Stimulation (43,2 ml) zu Stimulation nach 12 Monaten (64,6 ml) gekommen. Nach kurzfristigem Ausschalten der Stimulation bleibt das Schlagvolumen auch nach 12 Monaten signifikant erhöht (51,7 ml) im Vergleich zur Ausgangsmessung. Der CRT-Effekt war zeitunabhängig. Auch die QRS-Breite hatte keinen Einfluss auf den Anstieg des Schlagvolumens.

ORIGINALARBEIT 7

Butter C, Wellenhofer E, Seifert M, Schlegl M, Hoersch W, Goehring A, Fleck E.

Time course of left ventricular volumes in severe congestive heart failure patients treated by optimized AV sequential left ventricular pacing alone – A 3-dimensional echocardiographic study.

Am Heart J 2005 (1-9) in press

2.7 Resynchronisation, plötzlicher Herztod und Defibrillation

An Herzinsuffizienz erkrankte Patienten mit einer LV-EF <25% sterben zu 30-50% an ventrikulären Tachyarrhythmien (25). Die Kombination der Resynchronisation mit einem ICD erscheint deshalb sinnvoll, zu berücksichtigen gilt jedoch, dass der prozentuale Anteil des plötzlichen Herztodes an der Gesamtmortalität mit steigender NYHA-Klasse sinkt.

Basierend auf der MADIT II-Studie (44) herrscht Einigkeit, dass Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, die für die Resynchronisation geeignet sind, auch ohne eine elektrophysiologische Testung einen Defibrillator-Backup erhalten sollten.

Schwieriger und uneinheitlich ist die Datenlage für die prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit einer idiopathischen Kardiomyopathie. Weder für invasive noch für nicht-invasive Testverfahren konnte bisher ein prädiktiver Wert zur Vorhersage des plötzlichen Herztodes belegt werden. Bei allen methodischen und historisch bedingten Einschränkungen war weder in der CAT-Studie (49) noch in der AMIOVIRT-Studie (50) die Defibrillator-Gruppe der medikamentösen Therapie signifikant überlegen. In der DEFINITE-Studie (45) ließ sich bei Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie ohne LSB eine signifikante Reduktion des plötzlichen Herztodes durch einen ICD erzielen ($p=0.006$), die jedoch nicht zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität führte ($p=0.08$). Die COMPANION Studie (52) hat erstmalig bei 1520 Patienten eine optimierte medikamentöse Therapie (OPT) allein, mit einem zusätzlichen biventrikulären Schrittmacher(OPT+CRT) oder mit einem zusätzlichen biventrikulären Defibrillator (OPT+CRT-D) verglichen. Bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität (all-cause) zeigt sich eine 24%ige Reduktion ($p=0.059$) der Gruppe OPT+CRT, die unter der Kombination OPT+CRT-D eine signifikante Reduktion um 36% ($p=0,003$) erreicht. Subgruppenanalysen (z.B. Anteil plötzlicher Herztod) stehen noch aus.

Letztlich sollte die Entscheidung zu einem Defibrillator bei Herzinsuffizienzpatienten unabhängig von der Grunderkrankung immer die Komorbidität, die allgemeine Prognose, Lebensumstände sowie die langfristige Möglichkeit einer Herztransplantation berücksichtigen und somit eine individuelle Entscheidung bleiben.

Neben den klinischen Überlegungen zur Defibrillatortherapie bei Herzinsuffizienzpatienten gibt es jedoch eine Reihe technisch und pathophysiologisch bedeutsamer Überlegungen zum Mechanismus der Defibrillation bei vergrößertem linken und rechten Ventrikel, die möglicherweise die zur Zeit verbreitete Technik der implantierbaren Defibrillatoren noch einmal beeinflussen könnte.