Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

Die Rolle der kardialen ^{18}F-FDG PET/CT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erfolgloser kardialer Resynchronisationstherapie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franziska Schüßler
aus
Bad Soden am Taunus

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. M. Hacker
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr.med. Carsten Rist Priv. Doz. Dr.med. Hans D. Theiss
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med.Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	30.06.2011

Meinen Eltern

Nicola und Johann-Wolf Schüßler

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1. Krankheitsbild der Herzinsuffizienz 3

1.1.1 Definition und Ätiologie 3
1.1.2. Epidemiologie 4
1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie 5
1.1.4. Klinische Symptomatik und Einteilung 8
1.1.5. Diagnostik 9
1.1.5.1. Transthorakale Echokardiographie (TTE) 9

1.1.5.2. Neue Methoden der bildgebenden Diagnostik 11

1.1.5.2.1. Computertomographie (CT) 11

1.1.5.2.1.1. Grundlagen der CT 11
1.1.5.2.1.2. Entwicklungsgeschichte der CT 12
1.1.5.2.1.3 Prinzip der Gerätetechnik 14
1.1.5.2.1.4. Berechnung 14
1.1.5.2.1.5. Spiral-CT 15
1.1.5.2.1.6. Kontrastmittel-CT 16
1.1.5.2.1.7. Strahlenbelastung 17

1.1.5.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Kardiologie 17

1.1.5.2.2.1. Grundlagen der PET 17
1.1.5.2.2.2. Geschichte der PET 17
1.1.5.2.2.3. Gerätetechnik und Bildentstehung 17
1.1.5.2.2.4. ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F-FDG) PET in der kardialen Diagnostik 19
1.1.5.2.2.5. Schwächungskorrektur und Quantifizierung 21
1.1.5.2.2.6. Strahlung 21
1.1.5.2.2.7. PET/CT in der kardiologischen Diagnostik 21
1.1.5.2.2.8. Phasenanalyse in der PET 23

1.1.6. Therapie 28

1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Herzinsuffizienz 32

1.2.1. Allgemeines zur Kardialen Resynchronisationstherapie 32
1.2.2. Indikationen zur CRT 33
1.2.3. Historische Entwicklung der CRT 34
1.2.4. Transvenöse Implantationstechnik 35
1.2.5. Mechanismen der Asynchronie 36
1.2.6. Effekte der CRT 37

1.3. Studienziele 40

2. Material und Methoden 41

2.1. Patientenkollektiv 41

2.2. Studienprotokoll 41
2.2.1. Transthorakale Echokardiographie und Nachuntersuchungen 41
2.2.2. Definition Responder und Nonresponder 42
2.2.3. Schrittmacherimplantation 42
2.2.4. Untersuchungsablauf ^{18}F-FDG-PET/CT 43
2.2.5. Auswertung der ^{18}F-FDG-PET/CT und Phasenanalyse 44

2.3. Statistische Analyse 46

3. Ergebnisse 47

3.1. Patientenkollektiv 47
3.2. Klinischer Vergleich von Respondern und Nonrespondern 49
3.3. Narbenlast und Schrittmachersondenposition 51
3.3 Gated-PET Phasenanalyse 54
3.4. Einfluss der Ergebnisse auf die weitere Therapie 54

4. Diskussion 56

4.1. Synchronität der Kontraktion und Phasenanalyse 56
4.2. Kardiale Resynchronisationstherapie und linksventrikuläre Narbenlast 59
4.3. Einfluss der Lokalisation des Narbengewebes auf die CRT 61
4.4. Zusammenhang von letzter mechanischer Kontraktion und Sondenlage 63
4.5. PET/CT selektiv vergleichend zu anderen bildgebenden Verfahren 65
4.6. Limitationen und Ausblick 67

5. Zusammenfassung 70

6. Tabellenverzeichnis 73

7. Abbildungsverzeichnis 74

8. Zeichen und Abkürzungen 75

9. Literaturverzeichnis 77

10. Danksagung 90

11. Lebenslauf 91

1. Einleitung

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz stellte in Deutschland im Jahr 2007 mit 49.970 Patienten (6,0%) die dritthäufigste Todesursache dar. Häufiger verstarben die Menschen lediglich an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit (76.915 Todesopfer, 9,3%) und an einem akuten Myokardinfakt (57.788 Todesopfer, 7,0%). Summiert sind alle Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis für ca. 43% aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich [1]. In den Industrienationen ist die koronare Herzerkrankung (KHK) in 60-75% aller Fälle der Grund für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [2, 3]. In den USA leiden mehr als 5 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz, ca. 550.000 neue Fälle werden pro Jahr registriert. Die Anzahl der dekompensierten Herzinsuffizienzen mit Klinikeinweisungen beträgt dort über 1 Million pro Jahr [4]. Weltweit ist die Herzinsuffizienz ein zunehmendes Problem. 2006 betrugen in den USA die direkten und indirekten Kosten durch die Erkrankung der Herzinsuffizienz 29,6 Milliarden Dollar. Gesellschaftsbasierte Studien zeigen, dass 30-40% aller symptomatischen Patienten innerhalb eines Jahres und 60-70% innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz oder deren Komplikationen (zumeist ventrikuläre Arrhythmien) versterben [2, 3]. Eine Vorhersage zum Krankheitsverlauf ist schwierig, allgemein haben Patienten im Endstadium der Erkrankung eine jährliche Mortalität von 30-70% zur erwarten [2, 3]. Trotz aller Fortschritte in der medikamentösen Therapie bleibt die Prognose schlecht [5]. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bietet nach bereits optimierter medikamentöser Therapie und erfolgter Revaskularisation eine anerkannte Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [6, 8]. Bei erfolgreicher Therapie können physische Belastbarkeit, Lebensqualität und linksventrikuläre Funktion verbessert werden. Als Folge dessen wird die Hospitalisierungsrate verringert und die Überlebensrate verbessert [6, 7, 9]. Dennoch sprechen 18-50% aller Patienten nicht auf eine Schrittmachertherapie an, auch wenn die Einschlusskriterien Leitlinien-konform eingehalten werden [10, 11]. Zahlreiche Studien haben daher versucht mit Hilfe von verschiedenen Diagnostiktechniken Parameter zu identifizieren, durch deren Erhebung und Analyse die Anzahl der Therapieerfolge erhöht werden kann [12].

Die linksventrikuläre Dyssynchronie scheint von entscheidender Bedeutung für das Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie zu sein [13, 14]. So konnte gezeigt werden, dass die mechanische Asynchronie des linken Ventrikels zwischen septaler und lateraler Wand einen guten Prädiktor für das Ansprechen auf eine CRT darstellt [15]. Die linksventrikuläre Dyssynchronie ist jedoch nur ungenügend mit einer verlängerten QRS Zeit

>120ms korreliert, welche ein Einschlusskriterium für die Durchführung einer CRT darstellt [13, 14, 16, 17]. Die meisten Studien nutzten bisher die Echokardiographie, um den Grad der Dyssynchronie zu bestimmen. In einer kürzlich publizierten Multicenterstudie (PROSPECT: „The Predictor of Response to Cardiac Resynchronization Therapy“) konnte allerdings der mittels Echokardiographie ermittelte Grad der Dyssynchronie nur wenig zur Vorhersage des Therapieansprechens beitragen [18]. Die hohe Variabilität zwischen den teilnehmenden Zentren in der Quantifizierung der Dyssynchronie wurde für diese Ergebnisse verantwortlich gemacht und zeugt von der Notwendigkeit einer besser reproduzierbaren bildgebenden Diagnostik.

Eine neue Methode, um linksventrikuläre Dyssynchronie zu quantifizieren, ist die Phasenanalyse mittels EKG-getriggerter Myokard-Perfusions-Szintigraphie (Gated SPECT) [19, 20]. Dieses Verfahren bietet den Vorteil eines automatisierten Auswertealgorithmus und damit einer hohen Reproduzierbarkeit sowie einer untersucherunabhängigen Standardisierung der intraventrikulären Wandbewegungsanalyse. Die Phasenanalyse ist ebenso im Rahmen der EKG-getriggerten kardialen ^{18}F-FDG PET/CT (FDG PET/CT) anwendbar.

Eine weitere Erklärung für das Scheitern einer CRT bieten Ausmaß und Lokalisation von Narbengewebe im linksventrikulären Myokard. Dabei ist der Zusammenhang zwischen Narben- und Sondenlokalisation von besonderer Bedeutung [21, 23]. Die Lokalisation einer transmuralen Narbe von mehr als 50% in der posterolateralen Wand scheint mit einem Ansprechen auf die CRT Therapie korreliert zu sein (14% vs. 81%, $P<0,05$) [24]. Ein genauer Grenzwert konnte bisher jedoch nicht identifiziert werden, ebenso nicht die Art der dafür notwendigen Diagnostik. Die FDG-PET ist zur Detektion vitalen Myokards bereits in den Leitlinien verankert und wird bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und global eingeschränkter linksventrikulärer Funktion dazu genutzt, die Möglichkeit einer Funktionsverbesserung durch eine Revaskularisationstherapie abzuschätzen [25, 26]. Durch die Kombination der myokardialen PET mit einer kardialen CT können zusätzlich zur myokardialen Vitalität der arterielle oder venöse Koronarbaum sowie die Lage der Schrittmachersonden dargestellt werden. Die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers kann dem Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bringen, birgt aber aufgrund der Invasivität der Therapie und der intravenösen Kontrastmittelgabe Gefahren. Zusätzlich ist diese Therapie sehr kostenintensiv (ca. 15000€ pro Schrittmachersystem ohne Berücksichtigung der Kosten für den Krankenhausaufenthalt), so dass eine noch genauere Vorauswahl der Patienten wünschenswert erscheint. Gegenstand der aktuellen Forschung ist es daher herauszufinden, warum die kardiale Resynchronisationstherapie bei einigen Patienten

nicht greift und welche Diagnostik zur Verbesserung des Therapieansprechens herangezogen werden kann.

1.1. Krankheitsbild der Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Bild unterschiedlicher Ätiologie[27, 28]. Sie ist laut WHO gekennzeichnet durch eine verminderte körperliche Belastbarkeit, basierend auf einer ventrikulären Funktionsstörung. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den physiologischen und metabolischen Bedürfnissen des Körpers nachzukommen [29] und das Gewebe ausreichend mit Blut und Sauerstoff zu versorgen [30]. Klinisch liegen typische Symptome vor wie: Dyspnoe in Ruhe oder unter körperlicher Belastung, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention. Die Erkrankung verläuft meist chronisch progressiv und führt zu Veränderungen in Physiologie, zellulärer Biologie und neurohormonaler Regulation, ungeachtet der initialen Ätiologie [29].

Unterteilt wird die Erkrankung nach unterschiedlichen Gesichtspunkten. So unterscheidet man unter anderem zwischen einem so genannten „low-output-failure“, d.h. einem Vorwärtsversagen mit Minderung des Herzzeitvolumens und einem „high-output-failure“, d.h. einer mangelnden Sauerstoffversorgung der Peripherie bei erhöhtem Herzzeitvolumen, allgemein auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet. Ursache für eine erniedrigte Ejektionsfraktion <40% ist häufig eine Koronare Herzkrankheit. Zugrunde liegen kann auch eine chronische Drucküberbelastung bei Bluthochdruck sowie eine obstruktive Klappenerkrankung. Weiterhin können eine chronische Volumenüberbelastung, extrakardiale oder intrakardiale Shunts, die nicht ischämische bedingte dilatative Kardiomyopathie, chronische Herzrhythmusstörungen, infiltrative Erkrankungen, metabolische oder toxische bedingte Erkrankungen, virale Infektionen sowie die Chargas-Krankheit (Parasitose) eine Ursache darstellen. Bei 20-30% der Patienten mit verminderter Ejektionsfraktion ist die Ätiologie jedoch unbekannt. Als Kardiomyopathien (CM) werden alle Erkrankungen des Herzmuskels zusammengefasst, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen [28]. Nach der aktuellen Einteilung der WHO 2006 ist die ischämische Kardiomyopathie eine sekundär bedingte CM, klassifiziert nach ihrer Ätiologie [31].

Ursächlich für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion >40-50% sind die primäre und sekundäre hypertrophe Kardiomyopathie, die restriktive Kardiomyopathie, die Fibrose, endomyokardiale Störungen sowie infiltrative Störungen wie die Amyloidose, Sarkoidose, sowie Speicherkrankheiten wie die Hämochromatose. Weitere

Ursachen können pulmonal bedingte Herzkrankheiten und Zustände mit hohem Auswurf sein, die durch metabolische Störungen wie der Hyperthyreose und der chronischen Anämie [3] bedingt sein können.

Je nach zeitlichem Verlauf spricht man von einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz tritt innerhalb von Stunden oder Tagen ein. Sie kann sich entweder aus einer chronischen Herzinsuffizienz oder aus einem akuten Ereignis entwickeln, wie einem akuten Koronarsyndrom, einer hypertensiven Krise, tachykarden oder bradykarden Herzrhythmusstörungen oder einer Myokarditis [32]. Die chronische Herzinsuffizienz gründet sich zumeist auf einer koronaren Herzerkrankung, oft in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie.

Entsprechend der betroffenen Kammer kann es sich um eine Rechtsherz-, eine Linksherz- oder um eine Globalinsuffizienz [28] handeln. Primär ist in den meisten Fällen wiederum eine koronare Herzerkrankung [2]. In den Industrienationen ist diese mit 60-75% aller Fälle für eine Herzinsuffizienz verantwortlich. Der chronische arterielle Hypertonus führt bei 75% der Betroffenen zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, die KHK-Patienten jedoch mit eingeschlossen [3].

1.1.2. Epidemiologie

Die Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz liegt in den Industrienationen bei ungefähr 2%, bei den 65-jährigen steigt sie bereits auf 6-10% [3]. Die Inzidenz ist bei Frauen zwar geringer, jedoch stellen diese aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung mindestens die Hälfte der Fälle [3]. Insgesamt ist wegen der erhöhten Lebenserwartung und der verbesserten Therapiemöglichkeiten bei einem Myokardinfakt, einer Herzklappenerkrankung oder Arrhythmien eine verlängerte Überlebenswarscheinlichkeit gegeben. Eine neu diagnostizierte Herzinsuffizienz bedeutet eine Mortalität von 10% pro Jahr. Falls der Patient/in wegen schlechten Befindens stationär aufgenommen werden muss, liegt die Mortalität bei ca. 30% pro Jahr [29]. Die mediane Überlebenszeit beträgt für Männer im Durchschnitt 1,7 Jahre, für Frauen 3,2 Jahre [33]. Das Mortalitätsrisiko, die ersten 6 Monate nicht zu überleben, liegt bei einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz bei 25-30% [34, 35]. Eine Studie von Metha et al. aus dem Jahr 2008 unterstützt diese Zahlen. In der englischen Studienpopulation dieser Untersuchung wies die Mortalität nach der neuen Diagnose der Herzinsuffizienz Raten von 6%, 11% und 14% nach 1, 3 und 6 Monaten auf. Dabei waren 86% der Todesursachen kardiovaskulär bedingt; 52% durch ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz, 22% durch einen plötzlichen Herztod und

12% durch eine andere kardiovaskuläre Todesursache. 14% wiesen eine Todesursache auf, die nicht im kardiovaskulären System ihren Ursprung hat. In der multivariablen Analyse konnte herausgefunden werden, dass die Mortalität assoziiert war mit einem höheren Alter, einem niedrigeren Serum-Kalium, systolischen Unterdruck, einer verlängerten QRS-Dauer und zum Zeitpunkt des Todes mit einem Fehlen einer ACE-Hemmer Therapie [36]. In den NYHA-Stadien I und II mit medikamentöser Therapie beträgt die Einjahresletalität bei 9-12%, bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV ohne Medikamenteneinnahme bei 52% (Consensus, SOLVD, V-HEFT-2-Studie [37, 38, 39]). Die 5-Jahres Mortalität liegt bei Männern bei 54%, bei Frauen bei 40% [40].

In England erfolgten 5% aller Hospitalisierungen wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz; diese Diagnose war hier der häufigste Einweisungsgrund bei den über 65-Jährigen [41]. In der Europäischen Union versterben mehr Menschen an einer dekompensierten Herzinsuffizienz als an einer onkologischen Erkrankung [42]. Die Lebensqualität wird als schlechter bewertet als bei einem Diabetes mellitus, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einer Arthrose [43, 44].

1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung, an der Herz, Kreislauf und Nieren unmittelbar beteiligt sind. Durch die herabgesetzte Leistung des Herzens werden unterschiedliche Kompensationsmechanismen wie eine erhöhte Wandspannung, Gewebshypertrophie, Barorezeptoraktivierung, Gewebeminderperfusion, Vasokonstriktion und neurohumorale Systeme aktiviert. Dies führt zwar zunächst zur Verbesserung der Myokardfunktion und zur regelrechten Perfusion von Herz und Gehirn, aber auf der anderen Seite auch zu einer Minderperfusion u. a. von Haut und Niere durch die verminderte Pumpleistung. Längerfristig kommt es dann zu einem circulus vitiosus und damit zu einer Progredienz der Herzinsuffizienz [45]. Ursache ist in den meisten Fällen eine Koronare Herzerkrankung [2].

Bei der systolischen Herzinsuffizienz kommt es nicht wie an einem gesunden Herzen durch den Frank-Stalin-Mechanismus zu einer Vordehnung der Ventrikel in der Diastole und damit zu einer Kraftentwicklung. Eine ausreichende Druckentwicklung und somit ein suffizientes Schlagvolumen kann nur erreicht werden, wenn eine überproportionale Vorlast aufgenommen wird. Letztendlich trägt dieser Mechanismus aber zu einer Dilatation des Ventrikels bei. Die Sarkomere werden über den kritischen Grad hinaus gedehnt, damit nimmt die Kontraktilität

wieder ab [46]. Eine dehnungsinduzierte Apoptose mit gleichzeitiger Myozytenhypertrophie ist die Folge.

Bei einer diastolischen Herzinsuffizienz kann das enddiastiolische Volumen nicht vergrößert werden, trotz ungestörter systolischer Funktion kommt es zu einem Rückwärtsversagen [46]. Durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird zunächst eine Zunahme der Kontraktilität erreicht, das intrazelluläre Kalziumangebot des Herzens wird erhöht, Wachstumsprozesse beginnen [47]. Die Katecholamine führen zu einer systemischen und renalen Vasokonstriktion, einer gesteigerten Natriumreabsorption und zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin bewirkt an Nieren und Gefäßen ähnliche Effekte wie Noradrenalin [41]. Auf Dauer wird die ß1-Adrenorezeptordichte herunterreguliert. Das Myokard entzieht sich der adrenergen Dauerstimulation, übrig bleiben die weniger funktionellen α1-Rezeptoren. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bewirkt durch eine periphere Vasokonstriktion und Wasserretention zunächst eine hämodynamische Stabilisierung. Folge ist jedoch eine Volumenüberbelastung und damit die Proliferation von Bindegewebszellen und glatten Muskelzellen, eine Fibrosierung des Myokards und schließlich eine Relaxationsstörungen auf Ventrikelebene [46].

Ein weiterer Vasokonstriktor ist Endothelin. Dieses wird vom vaskulären Endothel und dem Myokard produziert und reguliert an α- und ß-Rezeptoren die Myokardfunktion sowie den peripheren Widerstand und den Widerstand im Pulmonalkreislauf [46]. Bei sehr schwerer Herzinsuffizienz bildet der Hypothalamus Vasopressin (Synonym für ADH = antidiuretisches Hormon). Vasopression wird in geringeren Mengen auch in den Koronarien gebildet. Je nach Rezeptor führt es zu einer peripheren Vasokonstriktion, einer vermehrten Plättchenaggregation [48] und zu einem verstärkten Aquaporin-2-Wasserkanaleinbau in der Niere. Die Wasserrückresorption wird somit wieder gesteigert.

Antagonisten zu diesen Systemen sind ANP (atrial natriuretic peptid) und BNP (brain natriuretic peptid) [49] sowie Prostaglandine und EDRF (Endothelium derived relaxing factor).

ANP und BNP sind die Antagonisten von Angiotensin II. Bei einem erhöhten Füllungsdruck wird ANP vor allem aus den Vorhöfen, BNP aus den Ventrikeln sezerniert. Sie leiten eine Natriumausscheidung und eine Vasodilatation ein und wirken antiproliferativ am Myokard. Im Verlauf der Herzinsuffizienz kommt es jedoch zu einem Wirkungsverlust der natriuretischen Peptide, dessen Ursache unbekannt ist. Als eine mögliche Ursache wird die Down-Regulation der Rezeptoren diskutiert [46]. Schon bei einer klinisch unauffälligen Herzinsuffizienz sind BNP und ANP erhöht. An einem ähnlichen Ansatzpunkt wirkt das 1993 erstmals beschriebene Peptid Adrenomedulin, welches ebenfalls vasodilatatorische und natiuretische Wirkung besitzt

und das RAAS- und Endothelin-System hemmt. Ein weiterer Vasodilatator ist Nitric Oxide (NO). Bei Herzinsuffizienz wird es vermehrt in Myokard und Skelettmuskulatur gebildet. Daneben induziert es die Wirkung von Zytokinen am Myokard [50, 51].

Je nach Ursache der Belastung beobachtet man verschiedene Remodelierungsprozesse, d.h. makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Herzstruktur auf genexpressorischer, molekularer, zellulärer oder interstitieller Ebene [52]. Zellulär hypertrophieren einzelne Kardiomyozyten, Apoptose und in geringerem Maße Nekrose und Autophagozytose nehmen zu. Da abgestorbene Zellen nicht ersetzt werden können, nimmt die Wandspannung für die verbleibenden Kardiomyozyten zu, die Kontraktilität sinkt. Um die Zellen wird die organisiert strukturierte Kollagenmatrix durch eine interstitielle Kollagenmatrix ersetzt, welche jedoch den Kardiomyozyten nicht als unterstützende Struktur dient. Die passive Dehnbarkeit des Ventrikels ist damit herabgesetzt [3].

Je nach Ursprung der Belastung beobachtet man unterschiedliche Ausprägungen. Eine Zunahme der Wanddicke tritt bei chronischer Druckbelastung, z. B. bei der Aortenklappenstenose auf. Bei dieser Volumenbelastung kommt es jedoch zu einem exzentrischen Remodeling. Nach einem Myokardinfakt nimmt das Myokard um die Narbe ab, das umgebende Myokard hypertophiert kompensatorisch und dilatiert dann sekundär [46].

Ein linksventrikuläres Remodeling kann als unabhängiger Faktor durch die veränderte Geometrie zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz beitragen. Durch den Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und der Zellapoptose tritt eine linksventrikuläre Wandverdünnung auf. Die hohe enddiastolische Wandbelastung mit vergrößertem Afterload führt zur Minderperfusion des Subendokards, zur verschlechterten linksventrikulären Funktion, zu einem vermehrten oxidativen Stress mit erhöhten Spiegeln von ß1-Interleukin, Angiotensin II, Endothelin und TNF [3, 51]. Induktionswege zur weiteren Inflammation und Hypertrophie werden gebahnt. Der Ventrikel nimmt eine kugelige Form an, Papillarmuskeln werden auseinander gezogen, wodurch es zu einer Mitralinsuffizienz kommt [3]. Der Ventrikel wird wiederum haemodynamisch überlastet und die Dekompensation schreitet weiter fort.

Zusammengefasst führt das Scheitern physiologischer Kompensationsmechanismen zu einer Aktivierung neurohumoraler Regulationssysteme, zu einem kardialen Remodeling-Prozess und damit zum Fortschreiten der Herzinsuffizienz.

1.1.4. Klinische Symptomatik und Einteilung

Die Hauptsymptome der Herzinsuffizienz sind Müdigkeit, Dyspnoe und Leistungsminderung. Nach dem Hauptsymptom Luftnot wird die Herzinsuffizienz nach den Leitlinien der New York Heart Association in vier Stadien eingeteilt, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: NYHA-Stadien

NYHA-Stadium	Beschwerden	HZV	Enddiastolischer Ventrikeldruck
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitationen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.	unter Belastung normal	unter Belastung erhöht
II	Herzerkrankung mit Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder leichte Angina pectoris.	unter Belastung normal	in Ruhe erhöht
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.	unter Belastung vermindert	in Ruhe erhöht
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperliche Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.	in Ruhe vermindert	in Ruhe stark erhöht

Quelle: Deutsche Gesellschaft Kardiologie, 2005 [53]

Hinzu kommen können paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Cheyne-Stokes-Atmung und ein akutes Lungenödem [3]. Des weiteren kann man unter Umständen eine Kachexie, Inappetenz und periphere Ödeme, Stauungsgastritis oder Aszites finden. Manche Patienten leiden an Asthma Kardiale durch ein Transsudat in die Alveolen, einem interstitiellen Lungenödem und erhöhtem Druck in den Bronchialarterien [3].

1.1.5. Diagnostik

An erster Stelle stehen klinische Ganzkörperuntersuchung und Anamnese. Als Standarduntersuchung sollte im Labor neben den Routineparametern wie kleines Blutbild, Gerinnung, Leber- und Nierenparameter, CRP, ein Urinstatus sowie BNP, CK-MB, und Troponin erhoben werden. Zudem stehen EKG und Röntgen-Thorax in zwei Ebenen an. Bei ausgewählten Patienten sollte noch eine Nüchternserumglukose, ein Nüchternlipidspiegel und der TSH-Spiegel gemessen werden. BNP und pro-BNP sind sensible Marker für eine Herzinsuffizienz. Ihre Höhe korreliert jedoch nicht linear mit dem Grad der Erkrankung. Das Niveau kann falsch erhöht sein bei Patienten mit Niereninsuffizienz, mit zunehmendem Alter, beim weiblichen Geschlecht und auch bei Rechtsherzinsuffizienz [3].

Die transthorakale Echokardiographie ist für die Diagnosestellung und die weitere Therapieplanung essentiell. Zusätzlich lässt sich über den 6 Minuten-Gehtest die körperliche Leistungsfähigkeit evaluieren. Sie gehört jedoch noch nicht in jeder Klinik zur Standarduntersuchung. Hier wird die Wegstrecke gemessen, die durch forciertes Gehen auf ebenem Terrain zurückgelegt werden kann. Es ist ein submaximaler Belastungstest; Herzfrequenz, Blutdruck und Plasma-Katecholamine steigen weniger stark an als bei der Spiroergometrie. Von der Länge der Wegstrecke lässt sich auf den Grad der Herzinsuffizienz schließen. Eine Strecke von <300 m ist mit einer 1-Jahres Mortalität von ca. 50%, eine Wegstrecke von mehr als 450 m mit nur wenigen Prozenten verbunden [54].

Bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung sollte, wenn es die Klinik des Patienten noch zulässt, eine Stressechokardiographie, eine Ergometrie und/oder ein Herzkatheter erfolgen [55].

Zur Diagnostik des vitalen Myokards werden Positronen-Emmission-Tomographie (s. 1.1.5.2.2.4. und 1.1.5.2.2.7.) oder Magnet-Resonanz-Tomographie als Goldstandard angesehen.

1.1.5.1. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die Echokardiographie ist die Untersuchung des Herzens mittels Ultraschall. Es ist ein risikofreies und ubiquitär verfügbares Verfahren. Ultraschall ist eine mechanische Welle, ihr hörbarer Bereich liegt zwischen 8000 und 20000 Herz [56]. In der kardiologischen Diagnostik nutzt man Frequenzen von 2-7 MHZ sowie bis 40 MHZ [56]. Ultraschallwellen werden an Oberflächen unterschiedlich reflektiert. Luft reflektiert Ultraschallwellen bis zu 99%, dies führt aufgrund der anatomischen Nähe zum luftgefüllten Lungenparenchym oft zu diagnostischen Schwierigkeiten, da Ultraschallwellen zur Ausbreitung ein Medium brauchen [57].

Ultraschallwellen werden mit einem Puls von einer Millisekunde ausgesendet, das Gerät empfängt das nächste Signal innerhalb von 999 Millisekunden. Daraus folgt eine Schallfrequenz von $1000s^{-1.}$ Angenommen wird eine Laufgeschwindigkeit von $1540m/s^{-1}$ [57]. Durch die ständig ausgesendeten Impulse entsteht ein bewegtes (Motion) Bild, das M-Mode Bild. Die zweidimensionale Darstellung wird durch das Aussenden von Signalen entlang eines Schallbereichs mit Hilfe des Phased-Array-Prinzips ermöglicht [56]. Gebildet werden die Ultraschallwellen von piezoelektrischen Kristallen. Eine semiquantitative Bestimmung der Ventrikelgröße, der Vorhöfe, der Klappen in Morphologie, Bewegung und Funktion, des Perikards, der regionalen Wanddicken und Wandabnormalitäten, der Wandbewegung, der diastolischen Füllung sowie der Ejektionsfraktion (EF) ist mit dieser Untersuchung möglich [3]. Die Doppler-Echokardiographie ist ein in die transthorakale Echokardiographie integriertes Verfahren und misst die Flussgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen [57]. Sie ermöglicht so eine haemodynamische Beurteilung des Herzens. In der Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie ist das Verfahren der transthorakalen Echokardiographie Mittel der ersten Wahl [3]. Zudem ist es der Goldstandard in der Diagnostik von Klappenerkrankungen, dem Perikarderguss und zahlreicher Erkrankungen und Veränderungen der Aorta [3]. Die Quantifizierung der Klappeninsuffizienz mit Auswirkung auf den Ventrikel wird jedoch durch die Dopplerechokardiographie beurteilt [57]. Hier wird die Strömung mit Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit durch die Reflexion der Ultraschallwellen an den Erythrozyten gemessen. Nicht invasiv kann ein normales oder ein abnormes Blutflussverfahren abgeschätzt werden. Rot ist der Blutfluss auf die Dopplersonde zu dargestellt, blau die Flussrichtung weg von der Sonde. Ab einer gewissen Flussgeschwindigkeit, der Nyquist-Grenze, kann ein Farbumschlag kodiert werden, unabhängig von Turbulenzen. Die Geschwindigkeit des Blutflusses über den Klappen kann mittels CW- und PW-Doppler von apikal gemessen werden. Dabei wird die Geschwindigkeit an einer gewünschten Stelle durch den gepulsten Doppler (PW) bestimmt. Der Herzklappengradient, d.h. die erhöhte Flussgeschwindigkeit über einer Fläche, wird durch den kontinuierlichen Dopplerstrahl (CW-Doppler) gemessen. Mittels CW-Doppler können höhere Geschwindigkeiten bestimmt werden, ebenso die Richtung, nicht jedoch die Gewebstiefe. Mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung:

$$\textit{Druckgradient in mmHG} = 4x\ (\textit{Geschwindigkeit in m/s})^2$$

errechnet sich der intrakardiale Druck und der Grad der Stenose aus dem Rückstrom. Der systolische rechtsventrikuläre Druck leitet sich aus der Addition des geschätzten Druckes im

rechten Vorhof ab. Sollte kein rechtsventrikuläres Abflusshindernis vorliegen, ist der systolische, rechtsventrikuläre Druck addiert zum Druckgradienten über der Trikuspidalklappe gleich dem pulmonal arteriellen Druck [3].

Mit der Gewebe-Doppler-Echokardiographie kann man die Geschwindigkeit von Myokardbewegungen messen und damit regionale Myokardkontraktionen, Relaxationen und Wandbewegungsstörungen quantifizieren [3]. Nicht-invasiv ermöglicht es die Evaluation der diastolischen Funktion, dabei wird die diastolische Füllung gemessen. Bei verschiedenen Herzerkrankungen gibt es eine stadienhafte Veränderung der diastolischen Funktion, welche durch das transmitrale Doppler-Flußprofil bestimmt wird.

Intrakardiale Raumforderungen können ebenfalls durch die 2D-Echokardiograpie dargestellt werden, ein linksatrialer Thrombus muss jedoch durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) gesichert werden. Dieses diagnostische Verfahren ist hier der Goldstandard [3].

Die transthorakale Echokardiographie hat verschiedene Limitationen. Zum einem ist sie stark untersucherabhängig, zum anderen ist die Gewinnung von aussagekräftigen Bildern bei adipösen Patienten oder bei Patienten mit Lungerkrankungen schwierig, da hier Ultraschallwellen schwer das Lungenparenchym durchdringen [3, 56].

1.1.5.2. Neue Methoden der bildgebenden Diagnostik

1.1.5.2.1. Computertomographie (CT)

1.1.5.2.1.1. Grundlagen der CT

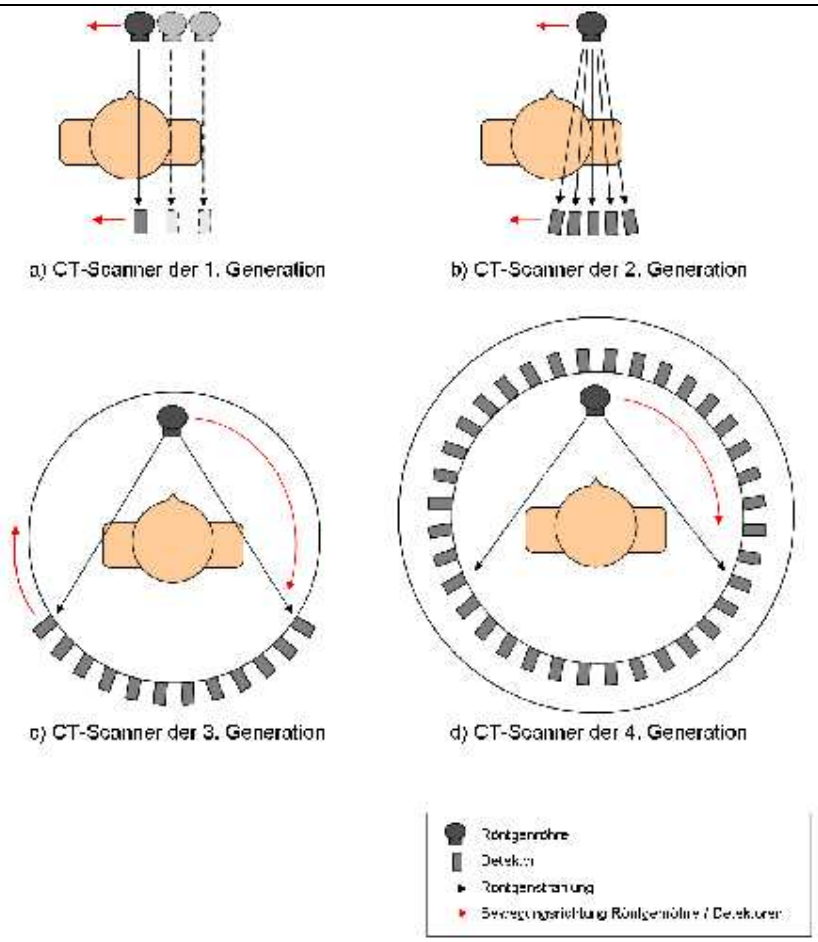
Die Bildgebung der CT basiert auf der Abschwächung von Röntgenstrahlen [58]. Ein fächerförmiger Röntgenstrahl tastet den Körper ab. Je nach Struktur, wie z. B. Muskel, Knochen, Fettgewebe, Bindegewebe oder Haut wird dieser unterschiedlich abgeschwächt. Die gegenüber der Röntgenröhre austretende Röntgenstrahlung wird von Detektoren erfasst. Dabei wird ein Absorptions- oder Schwächungskoeffizient μ gemessen. Die Detektoren übersetzen die Röntgenstrahlung in elektrische Signale. Diese elektrischen Signale wiederum werden in kleine Volumenelemente definiert und von Bildprozessoren in einem Schnittbild zusammengeführt. Die Schwächungskoeffizienten werden in Graustufen kodiert. Die Aufnahmen erfolgen schnittbildweise, d.h. der Patient wird über eine vorher definierte Distanz in Längsrichtung der Körperachse verschoben, die Schichtdicke ebenfalls vorher festgelegt. Damit entstehen überlagerungsfreie Bilder. Röntgenröhre und Detektoren sind frei beweglich.

In den heute verwendeten Geräten werden zur kardialen Diagnostik meist 64 Detektoren und mehr verwendet [58].

1.1.5.2.1.2. Entwicklungsgeschichte der CT

1917 entwickelte der österreichische Mathematiker Johann Radon das Rechenmodell zur Radontransformation [59]. Die Möglichkeit eines zweidimensionalen Schnittbildes blieb damals nur Theorie. Nach Weiterentwicklung durch Allan R. Cormack 1957 bis 1963 mit den ersten medizinischen Experimenten konnte Godfrey Hounsfield, ein Elektrotechniker, 1968 den ersten funktionsfähigen Prototypen entwickeln. Die ersten Aufnahmen mit diesem Prototyp wurden wegen der langen Aufnahme- und Berechnungszeit an Leichen durchgeführt. 1979 erhielten beide dafür den Nobelpreis der Medizin. 1971 führte Hounsfield die erste CT-Untersuchung am lebenden Menschen durch, vorher war eine Tierversuchreihe erfolgreich abgeschlossen worden. Bereits 1972 wurde der erste kommerziell genutzte Computertomograph im Londoner Atkinson Morley Hospital aufgestellt [60]. Die Entwicklung setzte sich rasant fort: 1983 wurde das Eletronenstrahl-CT eingeführt, 1989 das Spiral-CT und 1998 das Mehrzeilenspiral-CT [60, 59]. Die Entwicklungsstufe der CT-Technik wird in Generationen angegeben. In der ersten Generation gab es eine Röntgenröhre mit nur einem zugeordneten Detektor und einem punktförmigen Röntgenstrahl. In der zweiten Generation nahm die Detektorenzahl zu. Einer Röntgenröhre waren nun 10 bis 100 Detektoren zugeordnet. Das brachte eine erhöhte räumliche Auflösung bei Zeitersparnis.
In der ersten und zweiten Generation waren Röntgenröhre und Detektor fest miteinander verbunden, eine unabhängige Bewegung war nicht möglich. Aufnahmen wurden durch gleichzeitige Ablations- und Rotationsbewegungen geschossen. Bei der heute eingesetzten vieten Generation rotieren Detektoren und Röntgenröhre um den Patienten, die Detektoren sind fest installiert. Der Röntgenstrahl ist fächerförmig und erfasst den gesamten Patienten. Eine Transversalbewegung ist dadurch möglich. In Abbildung 1 sind die verschiedenen CT Generationen dargestellt.

Abbildung 1: CT-Generationen.



Quelle: [61]

1.1.5.2.1.3 Prinzip der Gerätetechnik

Jeder Computertomograph besteht in der Grundbauweise aus Röntgenröhre, Detektor, Steuerrechner und Bildrechner. Zentrales Element ist die Gantry, diese enthält die Röntgenröhre, Detektoren, Kollimationsblendsysteme, den Hochspannungsgenerator und ein Kühlsystem. Der Patient liegt auf einer Liege, die mittels eines Transportbandes millimetergenau nach oben oder unten bewegt werden kann. Die Schichtaufnahmen erfolgen nacheinander. Es entsteht ein Einzelschicht-CT. Röntgenröhre und Detektoren sind fest gekoppelt und rotieren auf einer Kreisbahn in einem 90° Winkel um den Patienten. Durch diese Ausrichtung sind Transversalschnitte möglich. Je nach Generation des CT messen benachbarte Detektoren simultan das auftreffende Intensitätsprofil der ankommenden Röntgenstrahlung. Pro Winkelgrad und pro Rotation wird ein fächerförmiger Röntgenstrahl abgegeben. Eine Rotationszeit dauert zwischen 0,5-2 Sekunden, die Schichtdicke wird meist auf 1-8mm durch die Blendeneinstellung der Kollimationssysteme festgelegt. Jedes Organ und jede Struktur hat damit je nach Fragestellung seine optimale Schichtdicke.
Ein Detektor besteht aus einer Ionisationskammer oder einem Szintilationkristall. Die auftreffenden Röntgenstrahlen werden in elektrische Signale umgewandelt. Zusätzlich werden sie verstärkt und analog-digital umgewandelt. Der Bildschirmrechner wandelt die individuellen Absorptionswerte in einzelne Bildelemente einer Matrix um. Dabei ist ein Pixel ein Element des zweidimensionalen Bildes, ein Voxel ist ein Volumenelement entsprechend der Schichtdicke. Typische Matrixgrößen sind 256-, 512- oder 1024 Pixel. [62]

1.1.5.2.1.4. Berechnung

Die ermittelten Absorptionswerte pro Bildpunkt entsprechen Schwächungswerten. Als Bezugsgröße für den Schwächungskoeffizienten wird die Röntgenabsorption von Wasser in 0 Hounsfield –Einheiten genutzt. Der Schwächungskoeffizient (HE) wird wie folgt beschrieben:

$$HE = 1000 \times \mu\ (Objekt) - \mu\ (Wasser) / \mu\ (Wasser).$$

Strukturen mit höherer Dichte als Wasser haben positive, Strukturen mit geringerer Dichte als Wasser negative Skalenwerte. Luft als Gegenspieler zu Wasser hat -1000 HE, ein sehr dichter Knochen 1000-2000 HE. Weitere Beispiele dazu sind in Tabelle 2 aufgeführt. Jedes Pixel der Bildmatrix des gemessenen Hounsfield-Wertes wird in einem Grauwert bildlich umgesetzt.

Das menschliche Auge kann nur 20 verschieden Grautöne wahrnehmen, ein moderner CT weist aber bis zu 4096 Grautöne auf. Um nicht ein zu kontrastarmes Schnittbild zu erzeugen, wird nur ein Ausschnitt der Houndsfield-Skala auf die gesamte Grauwertskala projiziert. Der Umfang wird durch ein definiertes Fenster bestimmt. Diese Fenstertechnik ermöglicht damit ein kontrastreiches Bild.

Tabelle 2: Hounsfild Einheiten

Medium	Typische Dichtewerte in der CT in Hounsfield-Einheiten (HE)
Lunge	-500
Fett	-100-0
Wasser	0
Leber (nativ)	40-60
Frische Blutung	70-90
Leber (nach Kontrastmittel)	ca.150
Spongiosa	300
Kompakta	>1000
Metall (Schrittmachersonde)	>1500

Quelle: Nach Reiser et al. [63].

1.1.5.2.1.5. Spiral-CT

Die Aufnahmetechnik der Spiral-CT ermöglicht eine lückenlose und kürzere Untersuchung. Der Patient wird nicht Schritt für Schritt diskontinuierlich auf dem Tisch von Schnittbildaufnahme zu Schnittbildaufnahme weiterbewegt (Einzelschicht CT), sondern die Aufnahme kann kontinuierlich während einer Atempause aufgenommen werden. Die Röntgenröhre kreist dabei spiralförmig um den Patienten. Schichtdicke und Tischvorschub können unabhängig voneinander variiert werden. Strahlendosis und damit Bildqualität können nun besser abgestimmt werden. Bildartefakte durch Organ- oder Atemverschiebungen sind minimiert, Interpretationsprobleme durch Partialvolumeneffekte bei überlappenden Schichten werden verhindert. Zudem besteht die Möglichkeit der Rekonstruktion von dreidimensionalen Bildern oder Bildern unterschiedlichster Schichtebene.

Die Weiterentwicklung des Einzelspiral-CT ist das Mehrzeilen- Spiral-CT, auch Multislice-CT genannt. Hier sind mehrere Detektorenreihen angebracht und ermöglichen die Aufnahme von mehreren Schichten gleichzeitig. Resultat ist eine verbesserte Volumenauflösung und eine schnellere Untersuchungszeit. Dadurch wurde die Möglichkeit eines Kardio-CT eröffnet, hierzu sollten aber mindestens ein 64-Zeilen-Gerät verwendet werden. Noch vor 10 Jahren lag die Rotationsgeschwindigkeit bei einer Sekunde, heute dauert eine Rotationsbewegung weniger als 500ms. Abbildungen des Herzens werden in kurzen Sequenzen während eines gesamten Herzschlages wiederkehrend aufgenommen, die Endaufnahmen aus den einzelene Sequenzen fusioniert. Voraussetzung dafür ist ein normofrequenter Sinusrhythmus, da die Abstände der R-Zacken gleich sein müssen. In Zusammenhang mit sehr dünnen Schichten von weniger als 1 mm können nun Herz und Herzkranzgefäße in sehr guter Qualität ohne Bewegungsartefakte abgebildet werden. Der Patient muss für 14 bis 20 Sekunden die Luft anhalten [56], die Bewegungsartefakte der Thoraxbewegungen sind damit minimiert. Die CT wird zudem EKG-getriggert akquiriert, d. h. in der mittleren Phase der Diastole (60-70% des RR-Intervalls) bei Sinusrhythmus. Optimal ist dafür eine Herzfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute, da so die Diastole lang ist und Bilder ohne Bewegungsartefakte aquiriert werden können [56].

1.1.5.2.1.6. Kontrastmittel-CT

Durch wasserlösliches Kontrastmittel kann der Absorptionsunterschied zwischen vaskularisierten und weniger durchbluteten Geweben erhöht werden. Der Koronarbaum kann durch den Abgleich zwischen den aquirierten, EKG-getriggerten Bildern und der Gabe von intravasalem Kontrastmittel vollständig dargestellt werden. Röntgenpositives Kontrastmittel absorbiert dabei vermehrt Röntgenstrahlung, für die CT-Diagnostik verwendet man intravasales und oral positives, iodhaltiges Röntgenkontrastmittel. Ein Enhancement, d.h. eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung kann z. B. in pathologisch verändertem Gewebe beobachtet werden. Kontrastmittelaussparungen in den Koronargefäßen sprechen für Engstellen oder Verschlüsse. Iodhaltiges Kontrastmittel wird überwiegend über die Niere, nur ca. 1% wird über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, thyreotoxische Krisen und Nierenschädigungen bis hin zum Nierenversagen. Durch Anamnese, Laborergebnisse und ggf. einer geeigneten Prämedikation sind diese Komplikationen zum größten Teil zu verhindern. Aufgrund der Schnelligkeit und Effizienz der modernen Geräte ist bei einer Kardio-CT meist nur eine geringe Kontrastmittelmenge von 60 bis 100 ml notwendig.

1.1.5.2.1.7. Strahlenbelastung

Die Strahlenexposition beträgt 1-4 Millisievert (mSv) in low-dose-Technik sowie bis zu 20 mSv in full-dose-Technik, jeweils bei einer Ganzkörperuntersuchung [58].
Eine CT-Thorax entspricht mit 5-17 mSv ungefähr der 20-70-fach höheren Strahlendosis eines Röntgen-Thorax, ein Kardio-CT entspricht einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von 12mSv im Jahre 2006 [63]. Mit modernen Geräten kann die Strahlenbelastung eines Kardio-CT mit Kontrastmittel auf unter 6 mSv, mit Hilfe moderner Protokolle mit prospektiver EKG-Triggerung auf 1 bis 3 mSV reduziert werden.

1.1.5.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Kardiologie

1.1.5.2.2.1. Grundlagen der PET

Das PET zählt zur funktionellen Bildgebung, es arbeitet mit so genannten Tracern. Ein Tracer ist ein Radiopharmakon, bei dem eine radioaktive Substanz an einen Botenstoff gekoppelt wird und so an physiologischen Stoffwechselvorgängen des Körpers teilnimmt, ohne diese jedoch zu stören (Tracer-Prinzip) [64]. Prozesse wie der Transport des Tracers zum Organ, die Aufnahme in das Organ und weitere Stoffwechselprozesse können damit sichtbar gemacht werden [65].

1.1.5.2.2.2. Geschichte der PET

1924 schaffte George de Hevesy mit seiner Entwicklung der Tracer-Methode die Grundlage für die nuklearmedizinische Untersuchung [64]. 1951 wurde am Massachusetts General Hospital PET zur Diagnostik von Hirntumoren eingesetzt [66], 1970 lieferte dazu David Chelser eine Bildrekonstruktion mit Hilfe der schwächungskorrigierten, gefilterten Rückprojektion. Die letztendliche Erfindung des PET machten die Physiker Michel Ter-Pogossian und Michael E. Phelps, die 1974 den ersten PE-Tomographen für eine menschliche Studie entwarfen [66]. Heute ist die PET in der klinischen Diagnostik fest verankert und wird in der Onkologie, der Neurologie und der Kardiologie genutzt.

1.1.5.2.2.3. Gerätetechnik und Bildentstehung

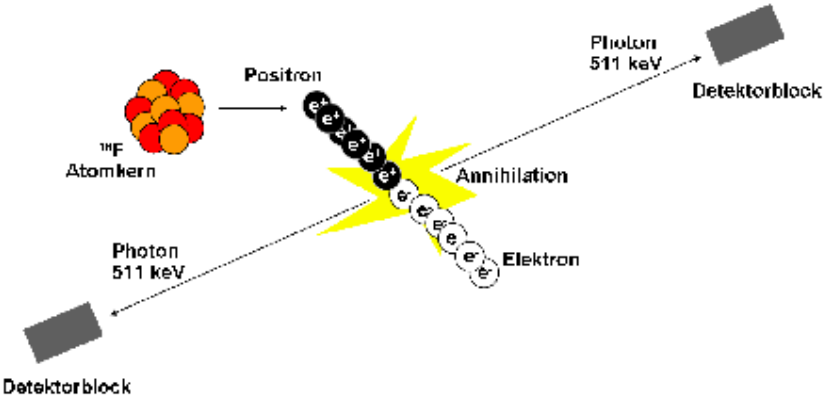
In der PET werden Positronenstrahler genutzt, d.h. Radionuklide, die bei Zerfall ß$^{+}$-Strahlung, so genannte Positronen, emitieren. Trifft ein Positron im Gewebe auf ein Elektron, entstehen

zwei hochenergetische Photonen (Gamma Strahlung) als Folge der Vernichtungsstrahlung (Annihilation), die in einem 180° ± 0,5° Winkel diametral vom Ort der Wechselwirkung freigesetzt werden. Diese sehr hohe Photonenenergie führt zu einer weit geringeren Streuung als bei den konventionellen Techniken der Nuklearmedizin [3].

Beim PET liegt der Patient auf einer Liege, um ihn herum (ähnlich wie bei der CT) sind ringförmig Gammadetektoren angeordnet. Gammadetektoren bestehen aus einem Szintillationskristall und einem Photomultiplier zur Lichtverstärkung. Da bei der Annihilation stets zwei Photonen diametral emittiert werden, sind die Detektoren in Koinzidenz geschaltet. Das Prinzip der Annihilation ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Gegensatz zum SPECT kann auf einen Kollimator verzichtet werden, da durch dass Messprinzip der Koinzidenz die Strahlung genau lokalisiert werden kann. Vorteil ist eine bessere Bildqualität mit verbesserter räumlicher Auflösung. Im Falle eines Photonennachweises wird geprüft, ob innerhalb von 20 Nanosekunden an einem anderen Detektor ebenfalls ein Photon registriert wurde. Dabei wird nur die Aktivität verrechnet, die mit dem ersten Emissionsort auf einer Linie, d.h. gegenüber liegt. Die Absorptionsrate ist beim PET von der Schichtdicke, nicht jedoch vom Emissionsort abhängig, was eine genauere Tracerlokalisation ermöglicht [67]. Während einer Untersuchung werden die Emissionsbewegungen gleichzeitig erfasst und mit der oben beschriebenen Technik in einem Bildverarbeitungssystem ein dreidimensionales Bild rekonstruiert [64, 68]. Die Detektoren müssen dabei ringförmig um den Patienten angeordnet sein und einen Zylinder bilden. Ein Organ kann somit funktionell sichtbar gemacht werden.

Abbildung 2: Das Prinzip der Annihilation

Ein Nuklid setzt ein Positron frei. Dieses Positron trifft auf ein Elektron. Es kommt zur Vernichtung des Teilchen-Antiteilchen–Paares, unter der Ausstrahlung von Photonen. Diese Gamma-Strahlung wird diamteral vom Entstehungsort freigesetzt und von den Detektoren registriert.



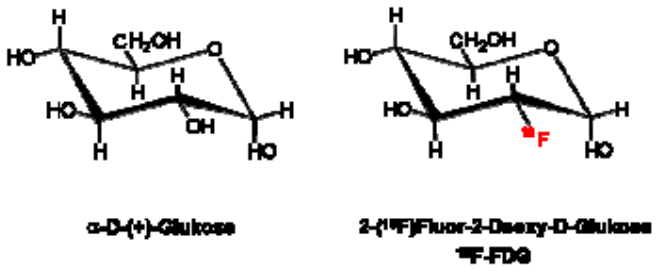
Quelle: [64]

1.1.5.2.2.4. ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F-FDG) PET in der kardialen Diagnostik

^{18}F-Fluordesoxyglukose (^{18}F-FDG) ist der in der Nuklearmedizin am häufigsten eingesetzte PET-Tracer. In der klinischen Routine wird ^{18}F-FDG neben der Tumordiagnostik für die Vitalitätsdiagnostik des Herzens genutzt. ^{18}Fluor (Halbwertszeit von 110 Minuten) wird an die Trägersubstanz Desoxyglukose an Stelle der Hydroxylgruppe angekoppelt. Es entsteht ^{18}F-Fuordesoxyglukose. Abbildung 3 zeigt die Strukturformeln von Desoxyglukose und ^{18}F-Fluordesoxyglukose.

Abbildung 3: Desoxyglukose und ^{18}F-Fluordesoxyglukose

Strukturformel α-D-Glukose und 2(^{18}F)Fluor-2-Desoxy-D-GlukoseXYZ



Quelle: [64]

^{18}F verfügt zudem über eine sehr niedrige mittlere Energie von 633 keV. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Annihilation und damit die Wahrscheinlichkeit einer besseren Auflösung. ^{18}F-FDG wird i.v. appliziert. Die Menge ist dabei mit 5 MBq/kg KG gewichtsadaptiert. Erwachsene erhalten so im Schnitt bis zu 350 MBq [64]. ^{18}F-FDG wird über passiven Transport insulinabhängig über die Glukosetransporter 1 bis 5 in die Kardiomyozyten aufgenommen. In den Zellen wird FDG nach einer begonnen Verstoffwechselung durch die Hexokinase phosphoryliert, es entsteht ^{18}Desoxy-Glukose-6-Phosphat. Dieses wird wegen der fehlenden OH- Gruppe nicht mehr weiter verwertet. Eine Anreicherung des gekoppelten Radionuklids ist die Folge. Die anfallende Gamma-Strahlung kann durch die Detektoren gemessen werden. Somit wird sowohl die Anreicherung im Organ als auch die physiologische Stoffwechselaktivität in diesem Organ bildlich dargestellt. Eine maximale Anreicherung ist im Schnitt nach 60 bis 90 Minuten erreicht [64, 69].

In Hirngewebe und Tumorzellen wird die Glukose vor allem über die Glukose-1-Transporter aufgenommen, in den Herzmuskelzellen und in der Skelettmuskulatur erfolgt die Aufnahme meist über die insulinsensiblen Glukose-4-Transporter.

^{18}F-FDG wird unverändert mit der Glukose über die Niere ausgeschieden, eine tubuläre Resorption der Glukose findet wegen der veränderten Hydroxylgruppe nicht statt [64].

In der Herzdiagnostik gelangt ^{18}F-FDG über Glukosetransporter insulinabhängig in die Kardiomyozyten. Diese nutzen neben freien Fettsäuren Glukose (10-30%) und Laktat (8-20%) zur Energiegewinnung. Da sie ihre Energie jedoch hauptsächlich aus freien Fettsäuren (35-60%) beziehen, wird deren Metabolisierung durch OLBEMOX® für die Untersuchung medikamentös unterbunden. Bei der EKG-getriggerten Datenaquisition werden die Rohdaten in so genannte Gates bzw. Bins unterteilt. Diese systolisch und diastolisch zugeordneten Aufnahmen weisen weniger Verwischungsartefakte auf, die Qualität der Aufnahmen wird damit erhöht. Eine durch einen Myokardinfarkt produzierte Narbe nimmt kein ^{18}F-FDG mehr auf [70]. Vitales und narbiges Myokard kann damit unterschieden werden, das PET gilt als Goldstandard zum Nachweiß von vitalem Myokard [3, 70]. Es wird als Diagnostik vor einer Revaskularisierung genutzt, der positive und negative prädiktive Wert zur Vorhersage einer Wiederherstellung der Pumpfunktion mit Hilfe von ^{18}F-FDG liegt bei 90-95% [70]. Die EKG getriggerte Aufnahmeweise erlaubt zusätzlich Aussagen über linksventrikuläre Volumina, regionale Kontraktion, Wandbewegungen, Wandbewegungsstörungen, Akinesie und Dyskinesie [70, 71, 72]. In Zusammenschau mit einer Perfusionsmessung ist zudem die Unterscheidung zwischen einer belastungsinduzierten Ischämie, hibernierendem Myokard, Stunning oder Narbenarealen möglich.

1.1.5.2.2.5. Schwächungskorrektur und Quantifizierung

Die im Körper durch den Annihilationsprozess entstehende Gammastrahlung wird auf ihrem Weg zu den Detektoren unterschiedlich abgeschwächt. Die Abschwächung der Gammastrahlung, die direkt im Körperinneren abgegeben wurde, ist größer als die, die direkt an der Körperoberfläche, z. B. der Haut, entstanden ist [73, 74]. Haut und Lunge zeigen eine stärkere Aktivität. Die Haut liegt näher an der Oberfläche, das Lungegewebe wird wegen des hohen Luftgehalts weniger abschwächt. Die tatsächliche Aktivität muss daher mittels Schwächungskorrektur ermittelt werden [73]. Mit Hilfe einer Transmissionsmessung während der Untersuchung durch den Tomographen kann mit einer externen Strahlenquelle durch die Verrechnung der Emissionsdaten mit den abgeschwächten Transmissionsdaten die tatsächliche Konzentration des Tracers in den Körperteilen berechnet werden [74]. Die Höhe des ^{18}F-FDG-Uptakes kann dann semiquantitativ bzw. quantitativ mittels so genannter Regions of Interest (ROI) quantifiziert werden [65].

1.1.5.2.2.6. Strahlung

Die Strahlenbelastung für ein ^{18}F-FDG PET beträgt ca. 5,7 bis 8,0 mSv, also ungefähr soviel wie eine CT-Thorax-Untersuchung oder die natürliche Strahlenbelastung von 2 Jahren. Da ^{18}F-FDG durch die Nieren ausgeschieden wird, ist die biologische Halbwertszeit kürzer als die physikalische Halbwertszeit [75].

1.1.5.2.2.7 PET/CT in der kardiologischen Diagnostik

Seit dem Jahre 2001 ist die Kombination aus CT und PET als Hybridscanner kommerziell verfügbar [78]. Nach Injektion des Radiopharmakons werden nacheinander CT und PET akquiriert. Die Gantrys liegen direkt hintereinander, so dass der Patient zwischen den Untersuchungen nicht umgelagert werden muss. Eine direkte Überlagerung beider Schnittbildverfahren ist damit möglich. Bildaquisition und Rekonstruktion werden für jeden Tomographen separat erhoben, die Bilder beider Systeme werden aber über eine spezielle Software synchronisiert und fusioniert. Diagnostische Genauigkeit und Spezifität werden dadurch erhöht. Die CT Untersuchung kann zur Schwächungskorrektur der PET-Daten verwendet werden, was die PET-Untersuchungsdauer um ca. 30% verkürzt [68]. Das röntgenstrahlenpositive Kontrastmittel und ^{18}F-FDG beeinflussen sich dabei nicht [79, 80]. Die neueste PET/CT Generation, ausgestattet mit einem 16- oder 64-Zeilen Computertomographen,

ermöglicht nicht nur die Akquisition einer zur Schwächungskorrektur der PET-Daten notwendigen lowdose-CT, sondern auch die Durchführung der hochauflösenden computergestützten Koronarangiographie mit Kontrastmittel. Softwaregestützt werden die Bilder aus PET und CT fusioniert, wobei sowohl der arterielle als auch der venöse Koronarbaum in Kombination mit den PET-Bildern dreidimensional dargestellt werden kann. Die CT-Angiographie des Herzens wird prospektiv oder retrospektiv EKG-getriggert akquiriert, d.h. aus der kontinuierlichen Datenaquisition werden die Messwerte ausgesucht, die einem Herzzyklus bzw. einer Phase eines Herzzyklus entsprechen. Die zeitliche Auflösung liegt nach CT-Technik zwischen 100-200 ms. Die kardiale CT-Angiographie ermöglicht eine morphologische und funktionelle Beurteilung der Herzwände, der vier Kammern, der zu- und abführenden Gefäße und der Koronargefäße [62].

Die Kombination aus PET und CT bietet damit den Vorteil der direkten anatomischen Korrelation. Myokardabschnitte können einem Gefäß direkt zugeordnet werden. Es erlaubt eine Quantifizierung der physiologischen Vorgänge einschließlich der Untersuchung der myokardialen Durchblutung, des Metabolismus aber auch von Innervation oder Apoptose. Im Vergleich zur SPECT zeigt die myokardiale PET eine höheren Sensivität [81] und Spezifität [82] im Bezug auf die myokardiale Perfusion, die diagnostische Genauigkeit ist ebenfalls höher (89% versus 78%) [82]. Der Grad der Stenose kann in Zusammenschau mit der Bestimmung der Pumpfunktion betrachtet werden, die PET/CT Untersuchung eröffnet daher neben einer funktionellen Beurteilung die Möglichkeit einer nicht-invasiven morphologischen Evaluation der koronaren Herzerkrankung. Darüber hinaus kann mit dieser Differentialdiagnostik die Frage nach der Ursache einer Herzinsuffizienz, d.h. die Unterscheidung zwischen ischämisch versus dilatativer oder hypertrophe Kardiomyopathie in nur einem Untersuchungsgang geklärt werden [56]. Die Abbildung 4 zeigt einen in der Klinik eingesetzten PET/CT.

Abbildung 4: PET/CT

Auf dieser Abbidung ist ein Philips Gemini PET/CT zu sehen, vorne im Bild befindet sich das CT, im hinteren Teil das PET .

Quelle: [83]

1.1.5.2.2.8. Phasenanalyse in der PET

Mit Hilfe der Phasenanalyse ist eine neue Methode entwickelt worden, um die linksventrikuläre Dyssynchronie zu evaluieren [19]. Die Phasenanalyse wird bei verschiedenen Untersuchungsverfahren angewandt, ebenso in der Nuklearmedizin bei SPECT und PET. Das Verfahren wird mit kommerziell erhältlichen Softwarepaketen komfortabel und zuverlässig umgesetzt. Diese vollautomatische, untersucherunabhängige Methode hat bewiesen, dass sie reproduzierbare Ergebnisse erbringt und auch noch unter schlechten Bedingungen, wie einer myokardialen Minderperfusion oder Narbe, angewendet werden kann [88]. Die Daten werden während der PET-Untersuchung gewonnen und führen damit nicht zu einer Verlängerung der Untersuchungszeit. Die Methode ist count-basiert und beruht auf der Fourierschen Harmonie. Dieses reproduzierbare Verfahren schließt die Lücke zwischen elektrischer und mechanischer Dyssynchronie und charakterisiert das Kontraktionsmuster des Herzens [89]. Die verwendete Formel berechnet aus den Count-Änderungen die Amplitude, d.h. die systolische Wanddickenzunahme und die Phase der regionalen Count-Veränderungen über den kardialen Zyklus [19]. Dies bildet den Zeitverlauf der regionalen Kontraktion mit der Wanddickenveränderung über einen Herzzyklus ab. Das Zeitintervall beginnt, wenn die Wand sich beginnt zu kontrahieren und endet am Ende der Diastole. Die Phase ist damit zeitlich einer dreidimensional erfassten Bewegung zugeordnet und gibt Hinweise darauf, wie homogen oder

inhomogen der Bewegungsverlauf in diesem Zeitintervall im gesamten linken Ventrikel ist und misst somit die linksventrikuläre Dyssynchronie [19]. Der Phasenverlauf kann in eine Polar Map oder in eine 3 dimensionale Darstellung des linken Ventrikels übertragen werden, zudem wird ein Phasen-Histogramm generiert.

Die Phasenanalyse wird mit folgenden Parametern berechnet:

1) Histogrammbandbeite (histogram bandwith): sie enthält 95% des Phasenintervalls, d.h. 95% der Bewegung des linken Ventrikels.

2) Standardabweichung (SD): diese ist die Standardabweichung des Phasenverlaufs, d.h. sie zeigt das Myokard, das nicht homogen kontrahiert.

3) Phasenentropie: sie spiegelt die Gleichförmigkeit der Bewegung des gesamten linken Ventrikels wieder.

Der Phasenverlauf (phase distribution) zeigt den regionalen Beginn der Kontraktion der einzelnen Abschnitte des linken Ventrikels. Für die Vergleichbarkeit werden die Messungen unabhängig von der Herzfrequenz durchgeführt. Ein Herzzyklus wird auf 360° projiziert, die oben genannten Ergebnisse in der Phasenanalyse in Graden bemessen. Aus der Phasenanalyse wird die Information der Bandbreite und die Information der Phasen-Standardabweichung gewonnen [19]. Die Daten aus dem Phasenverlauf werden genutzt, um das Phasen-Histogramm zu generieren. Die Polar Map ist in 4 Regionen unterteilt, die den anterioren, den posterioren, den lateralen und den septalen Anteil des linken Ventrikels repräsentiert [90]. Die Region mit einer verspäteten Kontraktion ist in der Polar Map heller dargestellt, im Histogramm ist sie mit einer längeren Kurve abgebildet [90]. Gesunde Patienten zeigen eine simultane Kontraktion des gesamten linken Ventrikels, die Segmente bewegen sich alle zum gleichen Zeitpunkt und im gleichen Zeitfenster und weisen somit die gleiche Phase auf, was sich in einem engen und hochgipfligen Histogramm zeigt. Die Polar Map ist homogen gezeichnet. Ein Beispiel für eine Polar Map, ein Histogram und eine Phasenanalyse eines gesunden Patienten ist in Abbildung 5, 6 und 7a dargestellt.

Abbildung 5: Polarkoordianten und 3D-Darstellung des Myokards eines Patienten ohne Narben

Einteilung zur semiquantitaven Bewertung nach Segmenten. Die Farbgebung (von Schwarz nach Rot) enspricht der Vitalitätsausprägung von 0-100%. Die Polar Map zeigt eine homogene Traceraufnahme im linken Ventrikel. Der Ventrikel ist einmal in der Polar Map links dargestellt und einmal im rechten Bildabschnitt dreidimensional rekonstruiert.

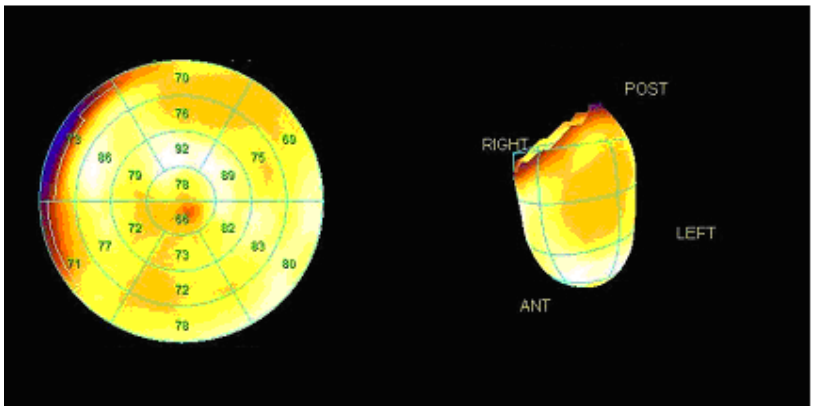


Abbildung 6: Phasenanalyse eines Patienten mit regelrechter Traceraufnahme

Jede Farbe ist einer Ventrikelwand bzw. der Herzspitze zugeordnet, definiert in der farbingen Polar Map in der Legende links. Abgebildet ist eine Fusion aus allen aufgenommen Kontraktionen. Diese eine Kontraktion ist in 360° abgebildet. Der linke Abschnitt zeigt die Wandbewegung, die rechte Graphik zeigt die Geschwindigkeit der Kontraktion in mm/Zyklus. Alle Wände des linken Ventrikels und der Apex bewegen sich synchron, die Geschwindigkeit der Kontraktion erfolgt an allen Stellen gleichmäßig. Damit ist eine optimale Kontrkation gewährleistet. Der homogene Phasenverlauf der Kammerwände ist damit gut zu erkennen.

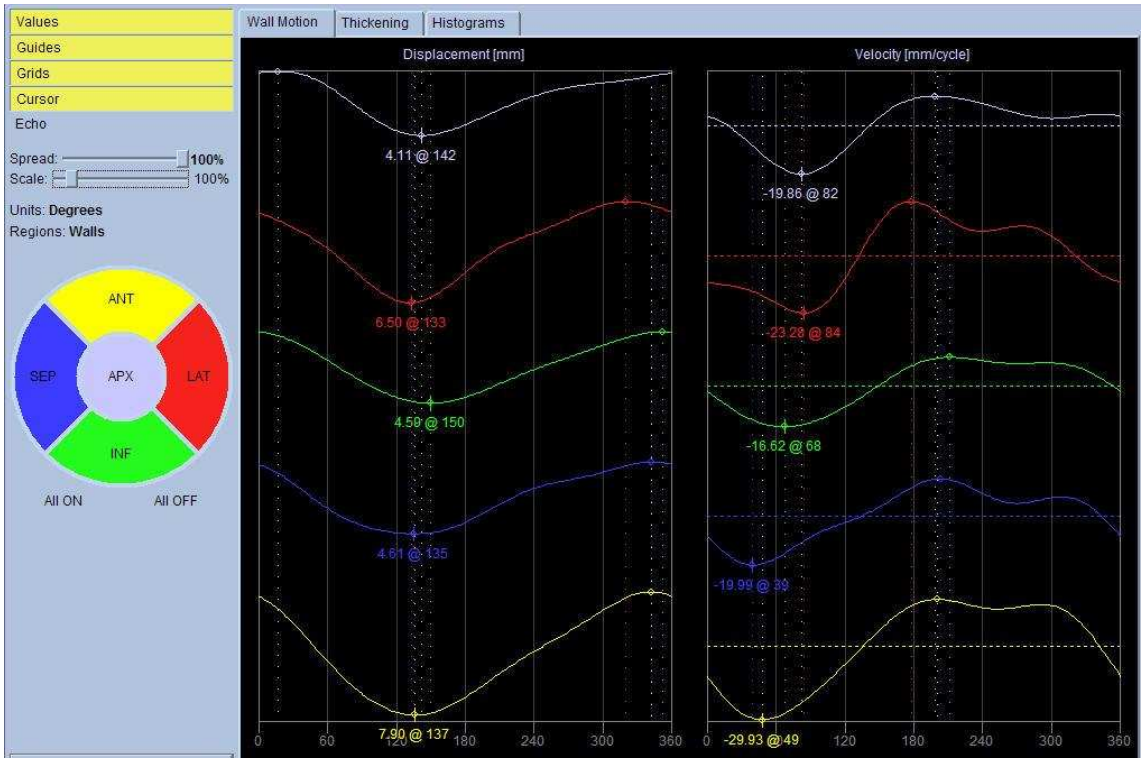


Abbildung 7a: Histogramm eines Patienten ohne Narbengewebe

Das aus der Phasenanalyse generierte Histogramm ist schmal und hochgipflig, d.h. die Seitenwand und Septum kontrahieren sich gleichzeitig und gleichförmig während des Herzzyklus. Ein repräsentativer Herzzyklus ist aus allen aufgenommenen Herzzyklen fusioniert.

Abbildung 7b: Histogramm eines Patienten mit Narbengewebe

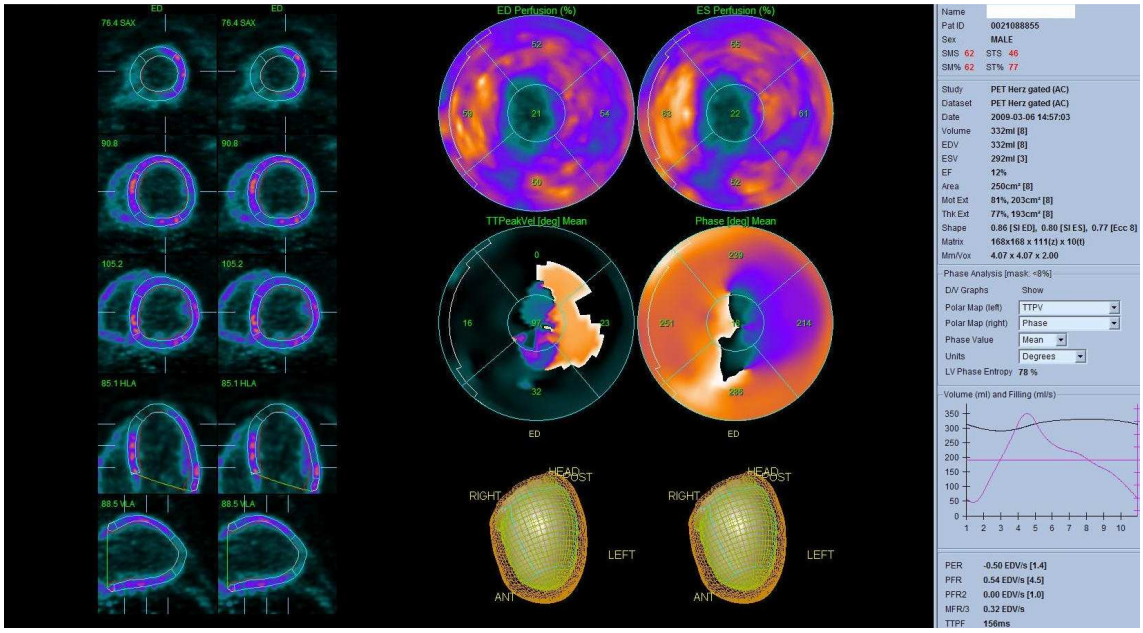
Das Histogramm ist ebenso aus der Phasenanalyse generiert und zeigt, dass sich Seitenwand und Septum nicht zur gleichen Zeit und in der gleichen Geschwindigkeit kontrahieren. Daher ist es stark verbreitert und zeigt mehrere, weit auseinander liegende Peaks.

Quellen Abbildung 5,6, 7: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum Großhaden, LMU München

Sobald sich die Synchronie verschlechtert, nehmen die Werte der Phasen-Standardabweichung und die Werte der Bandbreite zu [91]. Das Phasendiagramm erscheint nicht mehr schlank und hochgipflig, sondern verbreitert, die Kurven der Phasenverläufe sind nicht mehr synchron. Die Polar Map ist nicht mehr homogen gezeichnet. Patienten mit Narbengewebe zeigen eine verminderte Traceraufnahme. In der Polar Map kann man die Traceraufnahme einerseits mit einem Scoresystem, andererseits farblich darstellen. Bei vorliegendem Narbengewebe stellt sich diese Region dunkler dar. Ein Beispiel einer Polar Map, einer Phasenanalyse und eines Phasenhistogramms eines Patienten mit Narbengewebe ist in den Abbildungen 7b, 8 und 9 dargestellt. Von den verschiedenen Parametern der Phasenanalyse haben Bandbreite und Standardabweichung (SD) des Phasenhistogramms den besten Vorhersagewert für ein Ansprechen auf die CRT [92, 91].

Abbildung 8: Polar Map eines Patienten mit Narbengewebe

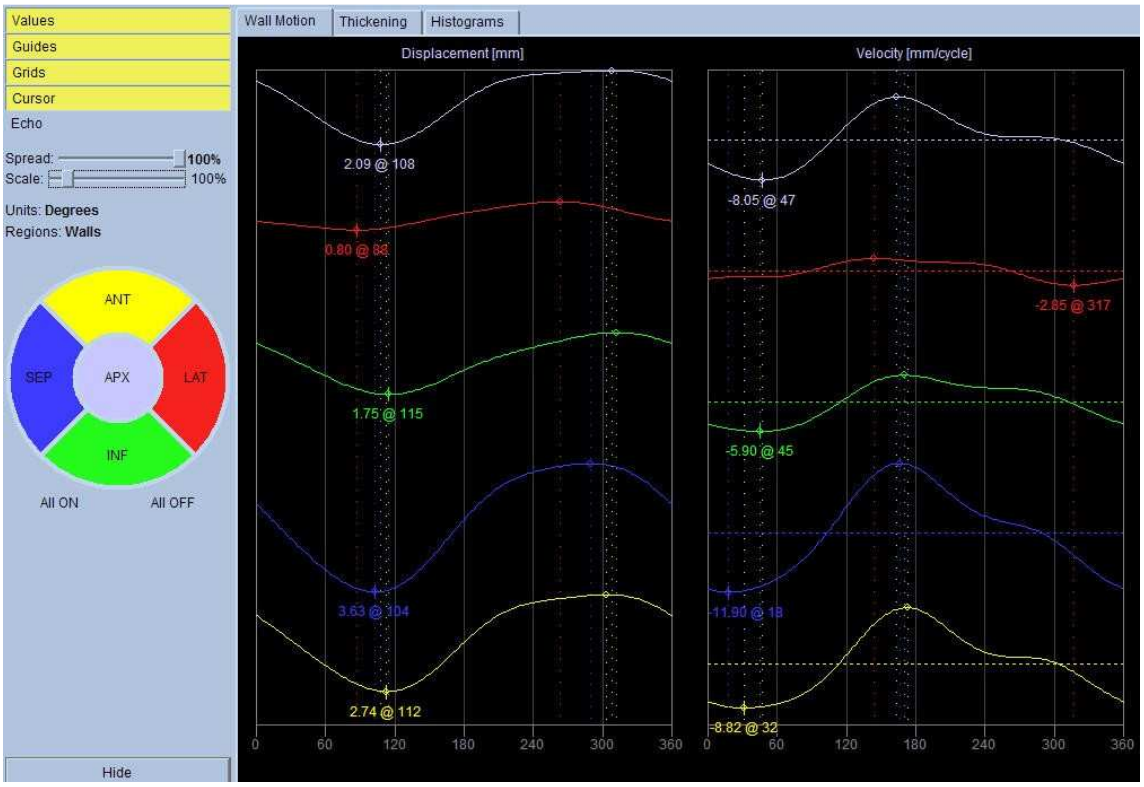
Automatisch erzeugte Polarkoordinatendarstellung. Die Farbgebung (von Schwarz nach Rot) entspricht der Vitalitätsausprägung von 0 - 100%. Im Bereich des Apex kommt es somit zu keiner Traceraufnahme. Das Gebiet ist schwarz dargestellt. Gewebe mit einer hohen Traceraufnahme sind vital und rot gefärbt. Unten rechts sieht man eine 3D-Rekonstruktion. Die enddiastolische Endokardkontur ist als Maschendraht, die endsystolische Endokardkontur ist magentafaben in der Sicht von ventral dargestellt.



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Großhadern, LMU München

Abbildung 9: Phasenanalyse eines Patienten mit Narbengewebe

Bis auf die septale und inferiore Wand (in der Legende links grün und gelb definiert) zeigen alle anderen Wände (blau für septal, rot für lateral, grau für den Apex) des linken Ventrikels einen unterschiedlichen Phasenverlauf. Die Wände kontrahieren zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt unterschiedlich stark mit einer unterschiedlichen Geschwindigkeit. Eine gleichförmige Kontraktion ist damit nicht möglich, die Auswurffraktion ist vermindert.



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Großhadern, LMU München

1.1.6. Therapie

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz hat einem multifaktoriellen Ansatz und arbeitet sowohl kausal, lifestyle-ändernd, symptomatisch-kompensatorisch, medikamentös als auch invasiv. Ziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Hemmung der Krankheitsprogression, eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, eine geringere Hospitalisierungsrate und eine Senkung der Mortalität. Sowohl der medikamentöse als auch der nicht-medikamentöse Therapieansatz anhand der Leitlinien der European Society of Cardiology [93] führt zu einer verminderten Hospitalisierungsrate [94].

Kausal sollte die Grunderkrankung wie z. Bsp. eine koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder eine pulmonale Hypertonie therapiert und eingestellt werden. Symptomatisch kompensatorisch sollte auf eine angepasste körperliche Aktivität,

leichtverdauliche kaliumreiche und natriumarme Kost (<3 g/d) und auf eine bilanzierte Flüssigkeitszufuhr (<2 L/d) geachtet werden. Medikamente wie nicht-steriodale Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoide, Glitazone, Lithium oder Trizyklische Antidepressiva (TCA) sollten wegen ihrer herzinsuffizienzfördernden Wirkung möglichst nicht eingesetzt oder ersetzt werden. Begleiterkrankungen wie Anämie, Vitien, Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten eingestellt bzw. therapiert werden. Allgemeine Verhaltensregeln für Patienten mit einer Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verhaltensempfehlungen bei Herzinsuffizienz

Nicht-medikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen bei Herzinsuffizienz, empfohlen ab einer LVEF von <40%, unabhängig von der Symtomatik [95, 96]

Nicht-medikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen bei chronischer Herzinsuffizienz	Evidenzgrad
tägliche Gewichtskontrolle (Selbstkontrolle und Behandlung)	I-C
flexible Diuretikaeinnahme entspr. Symptomen und Flüssigkeitsbilanz	I-C
begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen	IIa-C
Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 1,5-2 l/Tag bei schwerer Herzinsuffizienz, nicht routinemäßig bei leichter Herzinsuffizienz	IIb-C
Begrenzung des Alkoholkonsums (10-30 g/Tag entsprechend etwa 1-2 Glas Wein	IIa-C
Alkoholabstinenz bei V.a. Alkohol-induzierter Kardiomyopathie	I-C
Gewichtsreduktion bei BMI >30	IIa-C
bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz keine routinemäßige Gewichtsreduktion	III-C
Nikotinkarenz	I-C
Pneumokokken- und jährliche Grippeimpfung	IIa-C
Bewegungstraining bei allen Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz	I-A
regelmäßige moderate tägliche Aktivität bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz	I-B
PDE-5-Inhibitoren nie in Kombination mit Nitraten	III-B
keine Reisen in große Höhe (> 2000 m), heißes oder feuchtes Klima; kurze Flüge günstiger als längere Reisen mit anderen Transportmitteln; bei schwerer Herzinsuffizienz können lange Flüge zu Dehydratation, peripheren Ödemen oder tiefen Venenthrombosen führen	I-C

Quelle: [97]

BMI=Body Mass Index, PDE-5-Inhibitoren=Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, m=Meter

Ein deutlicher, bereits früh einsetzender Nutzen für symptomatische wie auch asymptomatische Patienten mit Linksherzinsuffizienz der NYHA-Klassen I-IV ergibt sich aus der Therapie mit

einem ACE-Hemmer [98]. Die Therapie gilt als Goldstandard [99]. ACE-Hemmer verhindern die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II und inhibieren die Kinase II. Der Bradikininspiegel wird erhöht, die Angiotensinwirkung supprimiert. Das linksventrikuläre Remodeling wird stabilisiert. Symptome werden gemildert, Hospitalisierungsrate und Letalität werden gesenkt [37, 100, 101, 102]. Höhere Dosen zeigen die gleiche Nebenwirkungsrate und –schwere wie niedrige Medikamentendosierungen [103, 104]. Zu den direkten Nebenwirkungen der ACE Hemmer gehören durch die Kininerhöhung ein unproduktiver Husten (10-15%) und das Angioödem (1%). Zudem findet man Exantheme. Als Alternative erster Wahl gelten Angiotensin-I-Rezeptorblocker (Sartane). Als weitere Alternative bei Unverträglichkeit, Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen sind Hydralazin und ein orales Nitrat zu erwägen [105].
In Kombination mit ACE-Hemmern werden ab NYHA II-IV ß-Blocker verordnet. Grund ist die Blockierung des Sympatikotonus. Die Kombination aus beiden Präparaten vermindert nachgewiesenermaßen das linksventrikuläre Remodeling, verbessert die Symptome und verhindert Hospitalisierungen [106, 107]. Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) (auch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten genannt) erhalten heute vorwiegend Patienten mit einer ACE-Hemmer Unverträglichkeit im NYHA Stadium II-IV [99, 108]. ARB wirken als Hemmstoff am Subtyp 1 des Angiontensin-II Rezeptors. Dieser Rezeptor inhibiert wachstumsfördernde und blutdrucksenkende Eigenschaften. Die kombinierte Gabe von ACE-Hemmern und Angiotensin-II Rezeptorblockern senkt die Hospitalisierungsrate [109]. Bei einer Kombination mit ß-Blockern konnte eine Regression des linksventrikulären Remodelings und eine Verbesserung des NYHA Stadiums festgestellt werden. Bislang konnte jedoch kein Vorteil der Therapie durch Sartane im Vergleich zu ACE-Hemmern belegt werden [110].
Diuretika sind bei Patienten mit Flüssigkeitsretention und peripheren Ödemen oder zentralen Stauungszeichen in Kombination mit ACE Hemmern indiziert. Sie reduzieren das zirkulierende Volumen (Vorlast), senken den arteriellen Mitteldruck und die Wandspannung. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Sympatikus werden vermindert stimuliert. Thiaziddiuretika werden mit ihrer protrahierten Wirkung meist bevorzugt. Aldosteronantagonisten wie Spironolacton können begleitend zur Therapie bei Patienten im Stadium III-IV bei verminderter Ejektionsfraktion <35% gegeben werden. Ein Vorteil liegt neben einer Erhöhung des Kaliumspiegels in der neurohumoralen Suppression [111]. Bei einer Therapie mit ACE Hemmern kommt es zu Beginn zu einer Hemmung der Aldosteronausschüttung, bei chronischer Therapie normalisiert sich der Aldosteronspiegel meist wieder auf das Normalmaß [3]. Aldosteronantagonisten setzten hier ergänzend an. In Kombination mit ACE-Hemmer, ß-Blocker, Diuretikum und Digitalis weist Spironolacton

einen additiven Effekt zur Verbesserung der Überlebensrate und der NYHA-Klasse auf [99, 100, 111, 112].

Vasodilatatoren senken die Vor- und die Nachlast in den arteriellen und den venösen Gefäßen. Als Beispiel sind Hydralazin und Isosorbitdinitrat zu nennen. Diese Kombination ist eine Alternative bei Kontraindikation für eine ACE-Hemmer- oder Angiotensin-1-Rezeptorblockertherapie. Herzglykoside sind ionotrop wirksame Substanzen. Sie sind erst ab NYHA III-IV bei persistierenden Symptomen unter Diuretika und ACE-Hemmer-Therapie indiziert. Sie hemmen die membranöse Na/K-ATPase und erhöhen so den intrazellulären Kaliumspiegel. Herzglykoside führen somit zu einer Kontraktilitätszunahme und einer Besserung der Hämodynamik, vermindern die neurohumorale Aktivierung und senken die Herzfrequenz. Auf die Sterblichkeit haben Glykoside keinen Einfluss [113, 114].

Patienten ohne die Kombination von ß-Blockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-II Rezeptor-Blockern entwickeln eine progressive linksventrikuläre Dilatation, eine Formänderung sowie eine Verschlechterung der Funktion [115, 116].

Ist die Herzinsuffizienz durch eine koronare Herzerkrankung bedingt, so steht therapeutisch und diagnostisch nach der optimalen konservativen Basistherapie die koronare Revaskularisierung mit perkutaner Koronarintervention (PCI) und koronarer Bypssoperation zur Verfügung. Die PCI wird meist als perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt und dient der Revaskularisierung des Myokards bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit einer 1- bis 3- Gefäßerkrankung. Die Indikation ist meist eine Angina pectoris mit Ischämienachweis, teilweise begleitet von EKG-Veränderungen. Eine Intervention kann eine Reperfusion des Myokards ermöglichen und eine Verschlechterung der Herzfunktion verhindern. Mit dieser Intervention können signifikante Stenosen mittels Dilatation des betroffenen Koronargefäßes teilweise kombiniert mit der Implantation eines Stents behoben werden. Die Indikation für eine aortokoronare Bypassoperation wird bei einer signifikanten Hauptstammstenose der linken Koronararterie, einer symptomatischen 3-Gefäßerkrankung und symptomatischen 2-Gefäßerkrankungen mit Beteiligung von Hauptstamm und Ramus interventrikularis anterior gestellt. Voraussetzung ist der Nachweis von vitalem Myokardgewebe im Operationsbereich. Die Minderdurchblutung wird durch eine Überbrückung der Stenose mit der rechten oder linken A. thoracica interna therapiert, Ziel ist eine komplette Revasularisation. 80% der Patienten sind nach der Operation beschwerdefrei, bei Patienten mit einer Hauptstammstenose wird die Latalität in den ersten 5 Jahren um 30% gesenkt. Die 10 Jahres Überlebensrate liegt bei 80%, bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist die Prognose jedoch ungünstiger [28].

Die Herztransplantation (HTx) ist für manche Patienten die letzte Möglichkeit der Verbesserung ihrer klinischen Situation. Indikation ist eine terminale Herzinsuffizienz und NYHA Klasse IV, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) kleiner 20% und eine maximale Sauerstoffaufnahme in der Ergospirometrie von kleiner 10ml/kg/min, welche durch andere Therapieoptionen nicht mehr zu beeinflussen ist. Therapiemaßnahmen, die die Wartezeit bis zu einer Transplantation überbrücken, sind die Hämofiltration (senkt bei Patienten, die trotz medikamentöser Diuretikatherapie keine Besserung erlangen, Vorlast und Ödembelastung), mechanische Unterstützungssysteme sowie die operative Sanierung der Mitralinsuffizienz mit Anuloplastie. Zu den mechanischen Unterstützungssystemen (sogenannte „assist devices“) gehören die komplett implantierbare Linksventrikelpumpe, welche die Pumpfunktion des linken Ventrikels übernimmt, sowie extrakorporale Blutpumpen.
Voraussetzungen für eine Herztransplantation ist die ABO Blutgruppengleicheit zwischen Spender und Empfänger, ein negativer Lymphozyten-Crossmatch-Test, d.h. keine Antikörper im Empfängerserum gegen Spenderlymphozyten, fehlende Kontraindikationen wie eine schwere pulmonale Hypertrophie, eine Leber- und/oder Niereninsuffizienz, Malignome, Infektions- oder Systemerkrankungen. Die Standardimplantationsmethode ist die orthotope Herztransplantation, d.h. der Austausch des Spenderherzens gegen das Empfängerherz. Ein Ausnahmeverfahren ist die heterotophe Herztransplantation, d.h. eine Parallelschaltung von Empfänger- und Spenderherz. Nach der Operation müssen die Patienten eine Dreifachtherapie an Imunsupressiva erhalten, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern. Komplikationen sind neben den operativen Komplikationen während des Eingriffs eine akute Abstoßung mit Myokardnekrosen sowie chronische Abstoßungen mit einer Transplantat-Vaskulopathie. Die 10-Jahres-Überlebensrate nach Herztransplantation liegt bei 70%, die jährliche Sterberate bei 3% [28].

1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Herzinsuffizienz

1.2.1. Allgemeines zur Kardialen Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine evidenzbasierte Klasse-I-Indikation der Therapie der Herzinsuffizienz. Sie kann die Überlebenszeit verlängern [117], die Hospitalisationsrate verringern, die Symptome verbessern sowie die körperliche Belastbarkeit und die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes vermindern [6, 7, 118-120]. Ein weiterer

Vorteil ist das strukturelle und funktionelle reverse Remodeling des linken Ventrikels [117, 119-121]. Der Perfusionsdruck wird durch die verbesserte Leistung des linken Ventrikels erhöht, der Füllungsdruck erniedrigt. Zudem kann das Auftreten einer Mitralklappeninsuffizienz verhindert werden [120].

1.2.2. Indikationen zur CRT

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zählen Patienten mit optimierter medikamentöser Therapie, NYHA III und IV, einem QRS-Komplex >120ms, einem Sinusrhythmus und einer LVEF <35% zur Klasse-I-Indikation [30, 122 123, 124]. Empfehlungen werden international in 3 Klassen abgegeben. Eine Empfehlung der Klasse I bedeutet, dass der Beweis für den Nutzen und die Effektivität der empfohlenen Therapie erbracht worden ist. Klasse II bedeutet, dass für die Behandlungsmethode unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. In Klasse IIa liegen in der Mehrzahl Ergebnisse vor, die den Nutzen der Therapie bestätigen; in Klasse IIb ist ein Vorteil der empfohlenen Behandlung weniger gut dargestellt. Indikationsklasse III wiederum bedeutet, dass kein Beweis für den Nutzen einer Therapie erbracht wurde, folglich wird von der Therapie abgeraten [125]. Im aktuellen Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG) zur kardialen Resynchronisationstherapie gehören die oben genannten Parameter zu den Haupteinschlusskriterien. Neben der Klasse-I-Indikation gibt es noch weitere Indikationen. Sie sind unten wie folgt aufgeführt.

Patienten mit einer Klasse-Ia-Indikation für eine kardiale Resynchronisationstherapie haben:

- ein NYHA Stadium Klasse III-IV
- einen Linkschenkelblock mit einer QRS Länge größer 150 ms
- und einen Sinusrhythmus.

In die Indikationsklasse IIa fallen Patienten:

- der NYHA Klasse III-IV
- einer QRS Länge > 150ms
- und Vorhofflimmern.

Ebenfalls in die Indikationsklasse IIb fallen alle Patienten mit:

- NYHA II, QRS >150ms und Linksschenkelblock.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie basieren u. a. auf den Ergebnissen der großen randomisierten, multizentrischen Studien wie COMPAGION [127], REVERSE [128] PATCH-CHF I/II [126] und CARE-HF [120]. Die COMPAGNION [127,] und die CARE-HF Studie [120] zeigten, dass sich Patienten mit Klasse I Einschlusskriterien unter einer Resynchronisationstherapie deutlich verbessern. Die Fortsetzung der REVERSE Studie [128] untersuchte 2006 bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz und NYHA-Stadium I-II - also einem Stadium, welches bisher nicht den empfohlenen Einschlusskriterien entspricht - die Wirksamkeit einer Resynchronisationstherapie. Hier verbesserte sich der linksventrikuläre endsystolische Volumenindex. Die Zeit bis zu einer erneuten Krankenhauseinweisung wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz konnte signifikant verlängert werden. Dies galt jedoch nicht für Patienten mit einem engen QRS-Komplex kleiner 120ms. Nach der Studie von Beshai et al. [129] profitieren diese nicht von einer Resynchronisationtherapie.

Die echokardischen Parameter als Maß für den Grad der Asynchronie sind noch nicht leitlinienimplimentiert, ermöglichen jedoch eine grobe visuelle Einschätzung der Asynchronie Nur wenige Parameter sind bisher ausreichend prospektiv validiert. Ein pathologisches echokardiographisches Zeichen für eine linksventikuläre Dysfunktion ist ein linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) von größer 55mm. Mit Hilfe des M-Mode ist ab einem Septal-Posterior-Wall-Motion-Delay (SPMWD) von >130ms (eine Verzögerung der Wandbewegung von septal nach lateral = biphasische Septumbewegung), -auch linksventrikuläres elektromechanisches Delay genant - eine intraventrikuläre Asynchronie gegeben. Als Maß für die interventrikuläre Dyssynchronie wird die Differenz >40ms aus dem Beginn des QRS-Komplexes und dem pulmonalen bzw. dem aortalen Fluss herangezogen; ebenso ab einer Verzögerung von >140ms zwischen QRS und aortalem Fluss vor. Eine verminderte Kontraktilität des linken Ventrikels ist mit einer dP/dt <800mmHG vorhanden. dP/dt beschreibt den Differentialquotient von Druck (p) nach Zeit (t) und misst den Grad des Druckanstiegs im linken Ventrikel. Ein weiteres echokardiographisches Kriterium ist zudem eine verminderte linksventrikuläre Füllungszeit von <45%. Eine Mitralinsuffizienz wird häufig in Kombination mit Patienten mit einer Herzinsuffizienz und eine Linksschenkelblock gefunden.

1.2.3. Historische Entwicklung der CRT

1995 testete der Chirurg AH Forster an der Universitätsklinik von Maryland, Baltimore, USA, bei 18 Patienten nach einer elektiven kardialen Revaskularisationstherapie den ersten

Schrittmacher im Sinne einer Resynchronisationstherapie [130]. Die Stimulationsdrähte waren dabei epikardial angebracht. Vorausgegangen war die Beobachtung, dass der postoperative, nach Standard angebrachte Zweikammerschrittmacher, mit den Sonden im rechten Vorhof und rechten Ventrikel, eine asynchrone ventrikuläre Stimulation und Kontraktion mit einer verschlechterten Auswurfleistung verursachte [130]. Daher sollte so die Hypothese überprüft werden, ob eine atrio-ventrikuläre Stimulation in beiden Kammern eine verminderte Dyssynchronität und eine verbesserte haemodynamische Auswurfleistung bringen würde. Es zeigte sich bei den 18 Patienten der Studie, dass mit diesen temporären Sonden das Herzminutenvolumen anstieg [130]. Wenig später implantierte Cazeau mit seiner Gruppe [131] dauerhafte, epikardiale, linksventrikuläre Elektroden bei konservativ austherapierten Patienten und einer schweren Herzinsuffizienz, die aus verschiedenen Gründen für eine Herztransplantation nicht mehr in Frage kamen. Das Ergebnis dieser Intervention war eine Verbesserung des Herzminutenvolumens. Die Patienten besserten sich klinisch von NYHA IV auf II [131]. Da jedoch durch die Implantation die Morbidität sehr hoch war und auch eine intrakavitäre Platzierung der Sonde erreicht werden sollte, gelang es erstmals [132] 1998 einen alternativen Zugangsweg durch den Koronarsinus zu etablieren. Daubert et al. [132] zeigten die Machbarkeit und Sicherheit der Methode, kombiniert mit guten Langzeitergebnissen.
Ein Jahr später entwickelten Leclercq et al. [133] die Methode der endokardialen Platzierung der Sonde durch eine Punktion des interatrialen Septums. Die Methode konnte sich jedoch wegen der dazu nötigen permanenten oralen Antikoagulation nicht durchsetzen.

1.2.4. Transvenöse Implantationstechnik

Standardverfahren ist heute die transvenöse Implantationstechnik der linksventrikulären Sonde im Koronarsinus. Seine anatomische Darstellung erfolgt retrograd mittels Kontrastmittelgabe [134]. Eine Alternative dazu wäre die Darstellung der Koronarvenen mit Hilfe der Mehrzeilen - Computertomographie (CT) Angiographie [135], welche jedoch noch nicht etabliert ist. Der Zugang zum Koronarsinus erfolgt über die rechte Vena subclavia in den rechten Vorhof, der laterale oder posterolaterale Koronarsinus wird dann mittels eines Führungskatheters sondiert. Nach Auffinden der geeigneten Vene wird die Sonde mit Hilfe der „over the wire"-Technik oder durch Einlegen in einen kleinen Seitenast verankert [136]. Ein Nachteil neben der hohen Strahlenbelastung ist der hohe Umsatz von Kontrastmittel, ca. 170 ml pro Implantation [134]. Dies stellt eine starke Belastung der Nierenfunktion dar und kann zum Nierenversagen führen. Je nach Implanteur variiert jedoch die verabreichte Kontrastmittel- und Röntgenstrahlenmenge.

1.2.5. Mechanismen der Asynchronie

Erregungsleitungsstörungen sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig anzutreffen. Aufgrund myokardialer Narben durch ischämische Insulte, durch einen fibrotischen Umbau der Ventrikel oder auch hypertrophe Myozyten wird die normale Erregungsweiterleitung der beiden Kammern vom Sinusknoten über den AV Knoten auf den rechten und/oder den linken Faszikel und damit auf das Kammermyokard verhindert. Daraus resultiert eine ungleichförmige Bewegung der Kammerwände aufeinander zu, es folgt eine asynchrone Kontraktion. Folglich kommt es zu einer Kontraktionsstörung vor allem des linken Ventrikels mit einer verringerten Auswurfleistung und damit zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Unterschieden wird zwischen einer atrioventrikulären (AV), einer intraventrikulären und einer interventrikulären Dyssynchronie [137].

Patienten mit atrioventrikulärer Dyssynchonie haben eine verlängerte AV-Weiterleitungszeit. Die Therapie in einem solchen Fall ist ein rechtsventrikulärer Schrittmacher [138]. Allerdings haben Patienten mit ausschließlich rechtsventrikulärer Stimulation ein schlechteres Outcome. In einer Studie von Wilkoff et al. [139].konnte gezeigt werden, dass eine AV-sequenzielle rechtsventrikuläre Stimulation mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate und Mortalität vergesellschaftet war 2007 zeigte Nishijima im Tierversuch, dass durch eine rechtsventrikuläre Stimulation eine dilatative Kardiomyopathie induziert werden kann [29]. Rechtsventrikuläres Pacing führt zu keiner Verbesserung des endsystolischen Volumens im Gegensatz zu einem Zweikammerschrittmacher im VDD-Modus (V=Stimulation in der Kammer, D=duale Detektion in Atrium und Kammer, D=inhibiert oder getriggerte Betriebsart) oder zu einem Einkammerschrittmacher auf der Seite der verzögerten Kontraktion [140].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen häufig. Eine verlängerte QRS-Zeit ist mit einer höheren Mortalität verbunden [141]; eine Verlängerung der interventrikulären Erregungsweiterleitung erst im Verlauf der Erkrankung verschlechtert wiederum die Prognose [142, 143]. Ventrikuläre Erregungsleitungsstörungen zeigen sich im 12-Kanal EKG durch eine QRS-Verbreiterung von größer 120ms. Das Vorkommen eines Linksschenkelblockes ist ein zusätzlicher Prädiktor für eine erhöhte Mortalität [144]. Bei Patienten mit einem Linksschenkelblock werden die Myokardzellen des linken Ventrikels durch den rechten Faszikel erregt; die Depolarisation verläuft damit über die schnellen Leitungszellen des rechten Tawaraschenkels, über die normalen Muskelzellen des rechten Ventrikels und erreicht schließlich über das Septum das Arbeitsmyokard des linken Ventrikels. Dessen laterale Wand wird somit als letztes depolarisiert, die Kontraktion findet entsprechend später statt. Eine längere Leitungsdauer mit einer asynchronen Kontraktion des linken

Ventrikels und verschlechterter Auswurfleistung ist die Folge [145]. Kombiniert ist dies meist mit einer pathologischen Diastole und mit einer pathologischen Relaxation.
Die CRT setzt bei der pathologischen Kontraktion v. a. des linken Ventrikels an. Durch den Dreikammerschrittmacher findet eine gleichzeitige Stimulation und bestenfalls gleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel statt, eine verlängerte AV-Überleitungszeit und damit eine artrioventrikuläre Dyssynchronie wird korrigiert.

1.2.6. Effekte der CRT

Die CRT führt durch die Resynchronisation der Ventrikel und der nun homogenen Kontraktion des linken Ventrikels zu einer erhöhten Auswurfleistung des Herzens. Daraus ergibt sich neben einer verbesserten Hämodynamik auch eine Verbesserung der klinischen Parameter. In Zusammenschau dessen bessert sich das Wohlbefinden der Patienten.
Gemessen werden kann dies u. a. durch die ventrikuläre Druckanstiegssteilheit (dp/dt_{max}) [140], welche jedoch auch vom programmierten AV-Intervall abhängig ist [146]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nimmt ebenfalls zu, ungeachtet vom Alter der Patienten [128, 147, 148]. Sogar schon bei Patienten der NYHA Klasse I und II, einem Patientengut, das nicht in die klassischen Einschlusskriterien fällt, kann ein vermehrt gefördertes Volumen dokumentiert werden, gezeigt in der REVERSE Studie[128]. 2009 dokumentierte man hier anhand von 610 Probanden, dass es bei Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie und angeschaltetem CRT zu einer Verbesserung des endsystolischen Volumenindex der linken Kammer (LVESVI) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Gegensatz zur Subgruppe mit dem nicht aktiviertem CRT kommt. Das Kollektiv bestand aus Patienten mit ischämischer (55%) und nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Beide Patientengruppen zeigten eine Zunahme der LVEF, welche in der Gruppe der nicht-ischämischen CMP dreifach so hoch war wie bei den Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie. Ein reverses Remodeling, gemessen durch den LVESVI, den linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) und die LVEF (%), konnte nach einem Jahr festgestellt werden. In einer weiteren Studie von Ypenburg et al. fand sich der Remodelingprozess bereits nach 6 Monaten. Der Zustand eines Patienten zu diesem Zeitpunkt ist ein guter Prädiktor für dessen Outcome [149]. Der Begriff Remodeling ist ein weit gefaßter Begriff, der eine Veränderung von Größe, Weite, Formgebung und Funktion des linken Ventrikels beschreibt [149, 150].
Nishijima et al. zeigten 2007 an Hunden, dass durch eine CRT die myokardiale Fibrosierung im Vergleich zur Kontrollgruppe rückläufig war. Auch dokumentierte man eine Verkürzung

der QRS-Dauer und eine bessere Repolarisation des Ruhemembranpotenzials. Die transiente intrazelluläre Kalziumamplitude war ebenfalls erhöht und unterschied sich nicht von der gesunden Kontrollgruppe [29].

Ein weiterer Vorteil der Kardialen Resynchronisationstherapie ist eine Minderung der Vorlast und eine Risikoreduktion des Auftretens einer Mitralinsuffizienz. Der Effekt ist jedoch abhängig vom Ort der Stimulation [151]. Bei Patienten mit hohem enddiastolischen Druck kann echokardiographisch eine Verringerung festgestellt werden [152].

Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit konnte bereits beim ersten Einsatz der CRT festgestellt werden (siehe Geschichte der CRT). In der ersten randomisierten Studie, der so genannten PATCH-HF I Studie 1999, wurden die klinischen Parameter O_2-Aufnahme, 6-Minuten-Gehtest und NYHA Klasse gemessen und überprüft [9]. Deutlich konnte der Vorteil einer Resynchronisationstherapie mit einer epikardialen linksventrikulären oder biventrikulären Stimulation gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie aufgezeigt werden. Die körperliche Leistungsfähigkeit der 42 untersuchten Patienten stieg an. Die Studie hatte eine Laufzeit von weniger als 12 Monaten, die darauf folgenden Studien, wie PATCH-HF II [153] und MUSTIC [6, 137], unterstrichen diese Ergebnisse und hatten dabei längere Untersuchungszeiten. In der MUSTIC Studie [148] wurde doppelblind randomisiert, der positive klinische Effekt über 12 Monate beschrieben. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer QRS Dauer von größer 150ms. Hier wies man noch einmal die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapie an einem etwas größeren Patientenkollektiv von 67 Patienten nach. Die Ergebnisse wurden durch die größere MIRACLE Studie mit 453 Patienten bestätigt. Eingeschlossen wurden Patienten u.a. mit einer QRS-Länge größer 130ms. Dokumentiert wurde bei allen Patienten eine Verbesserung des NYHA-Stadiums, eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und eine verbesserte maximale Sauerstoffbelastung. Die Lebensqualität wurde anhand des standardisierten Fragebogens „Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire Score“ erhoben. Der Gesamtpunktzahl wurde ebenfalls nach der Therapie signifikant verbessert. Der Effekt einer Verbesserung um eine NYHA-Klasse und eine Erhöhung der LVEF ergab sich unabhängig vom Alter [147].

Weitere große Studien wie die CONTAK-CD mit 499 Probanden und die MIRACLE -ICD I/II mit 555 Probanden folgten 2001 und 2002 und unterstrichen mit prospektiv randomisiert erhobenen Ergebnissen die Kernaussagen der vorangegangen kleineren Studien.

2003 bis 2005 zeigte COMPAGNION anhand von 1520 Probanden und die CARE-HF Studie mit 813 Probanden nicht nur die klinische Verbesserung, sondern dokumentierten den positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität. CARE-HF untersuchte den Effekt auf Mortalität und

Morbidität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Sinusrhythmus, schlechter linksventrikulärer systolischer Funktion und ventrikulärer Dyssynchronie. Neben diagnostischen Parametern wie der Verminderung der interventrikulären mechanischen Kontraktionsverzögerung, einem verringerten end-systolischen Volumenindex und einer vergrößerten Ejektionsfraktion bei verminderter Mitralinsuffizienz zeigten die Patienten ebenso eine Symptomverbesserung mit einer Lebensqualitätserhöhung und einer geringeren Hospitalisierungsrate. COMPANGION mit 1520 Probanden und MIRACLE-ICD Studie [118, 127, 154] belegten weiterhin, dass die Rate der Komplikationen, die Frequenz einer Hospitalisierung und das Risiko eines plötzlichen Todes durch eine Resynchronisationstherapie gesenkt wurde [120]. In der oben bereits erwähnten REVERSE-Studie, einer Multicenterstudie mit 610 Probanden, ging man sogar noch weiter, und untersuchte den Effekt der kardialen Resynchronisationstherapie auf Patienten der NYHA-Klassen I und II. Eingeschlossen wurden Probanden mit ventrikulärer Dyssynchronie (echokardiographisch gemessen im linksventrikulären enddiastolischen Diameter >55mm), einem QRS Komplex größer 120ms und einer EF <40%; also einem Patientengut, das anhand ihrer NYHA-Klasse und ihrer EF nicht in die klassischen Einschlusskriterien fällt. Bei diesen Patienten mit einer milden Herzinsuffizienz konnte sich zwar keine subjektive Verbesserung der Lebensqualität messen lassen, jedoch war das Hospitalisationsrisiko und die Mortalität bei den Patienten mit einem aktiven Dreikammerschrittmacher in einem Zeitraum von 12 Monaten erniedrigt. Diagnostische Parameter wie die LVEF wurden signifikant verbessert, die Therapie scheint also eine Progression der Grunderkrankung und eine Regression der linksventrikulären Funktion bereits im frühen Stadium der Herzinsuffizienz zu stoppen und ein reverses Remodeling des linken Ventrikels zu induzieren [153]. Die zeitlich darauf folgende MADIT-CRT Trial Investigators Studie untersuchte 4,5 Jahre lang an einer Gruppe von 1820 Probanden mit ischämischer und nicht ischämischer Kardiomyopathie den Effekt der Kardialen Resynchronisationstherapie zwischen Patienten mit einer CRT-ICD-Therapie versus einer alleinigem biventrikulärem Schrittmachetherapie auf die Mortalität. Das Patientenkollektiv von 1820 Patienten wies zwar eine verringerte Ejektionsfraktion von kleiner 30% und eine QRS Verlängerung auf, gehörte klinisch jedoch wiederum in die NYHA-Klassen I und II. Insgesamt verringerte die Kombination aus ICD und CRT das Risiko eines Herzversagens, unter anderem durch ventrikuläre Arrhythmien, um 34%. Das Risko eines nicht mortalen Herzversagens wurde um 41% reduziert, die jährliche Gesamtmortalität von 3% bei diesen weitgehend asymptomatischen Patienten blieb jedoch unverändert [155].

1.3. Studienziele

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Ursache eines Therapieversagens nach biventrikulärer Schrittmachertherapie mittels FDG-PET/CT. Die FDG-PET/CT bietet die Möglichkeit innerhalb eines Untersuchungsganges die linksventrikulären Vitalität zu quantifizieren, diese mittels dreidimensionaler Bildfusion mit der in der CT erhobenen Lage der biventrikulären Schrittmachersonden zu korrelieren, sowie Parameter der intraventrikulären Dyssynchronie mittels Phasenanalyse zu erheben.

Die Annahme war, daß klinische Therapieversager nach biventrikulärer Schrittmacherimplantation im Vergleich zu Respondern ein größeres linksventrikuläres Nabenareal ausweisen, die Schrittmachersonde gehäuft in avitalen Myokardabschnitten platziert wurde; und dass diese Gruppe gehäuft eine persistierende intraventrikuläre Dyssynchronie aufweist.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

7 Patienten mit Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, die nach der Implantation eines biventrikulären Schrittmachers keine Verbesserung von Pumpfunktion und Klinik zeigten (sogenannte Nonresponder), wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Als Vergleichskollektiv dienten 7 Patienten mit einer klinischen und echokardiographischen Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Klinik nach Implantation eines biventrikulären Schrittmachers, sogenannte Responder. Diese Patientengruppe wurde hinsichtlich des Erkrankungsstadiums, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, Alter und Geschlecht mit der ersten Gruppe gematched. Die Studienpopulation umfasste somit 14 Patienten, 12 davon waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 67,9 ± 8,4 Jahre. Die Untersuchung wurde 32 ± 17 Monate nach der leitliniengerechten biventrikulären Schrittmacher-Implantation durchgeführt. Alle Patienten hatten einen biventrikulären Schrittmacher kombiniert mit einem ICD erhalten.

2.2. Studienprotokoll

Die PET/CT Untersuchungen fanden von März 2009 bis einschließlich November 2009 in der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern statt. Vorraussetzung für einen Einschluss in die Studie war eine vorangegangene biventrikuläre Schrittmacherimplantation bei bestätigter Indikation und leitliniengerechter Durchführung durch die kardiologische Abteilung der Medizinischen Klinik I in Großhadern.

2.2.1. Transthorakale Echokardiographie und Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen nach der CRT-Implantation fanden nach einem, drei und sechs Monaten statt, danach alle sechs Monate. Es wurde neben der ICD/Schrittmacherabfrage auch jeweils eine klinische Untersuchung durchgeführt. Unter echokardiographischer Kontrolle wurden die Stimulationsparameter wie AV- und VV-Einstellung optimiert, insbesondere bei Patienten mit noch weiterhin bestehender dyssynchroner Ventrikelkontraktion. Die 14 Patienten der Studie erhielten zu der PET/CT Untersuchung jeweils gesondert noch eine transthorakale Echokardiographie.

Für alle transthorakalen Echokardiographien wurde das Siemens ACUSON Sequoia 512 (Siemens Medical Systems, Forchheim) benutzt; die Herzen wurden in der parasternalen Achse, im Zwei- und im Vierkammerblick geschallt. Die EKG-getriggerten Bilder wurden im cine-loop-mode gespeichert. Bestimmt wurden LVEF (LV-Ejektionsfraktion) und LVESV (LV-endsystolisches Volumen). Gemessene Parameter für die mechanische atrioventrikuläre Dyssynchronie waren LVFT (Linksventrikuläre Füllungszeit), IVMD (Interventikuläre mechanische Verzögerung) für die interventrikuläre Dyssynchronie sowie SPWMD (Septal-Posterior-Wall-Motion-Delay, d.h. die zeitliche Verzögerung des Kontraktionbeginns zwischen septaler zur posterior Wand), LVPEI (LV-Pre-Ejection Interval) und LLWC (Left-Lateral-Wall-Contraction) für die intraventrikuläre Dyssynchronie des linken Ventrikels. Eine persistierende intraventrikuläre Dyssynchronie lag auch dann vor, wenn einer der oben genannten Parameter SPWMD, LPEI oder LLWC positiv gemessen wurde. Zusammen mit der echokardiographischen Untersuchung wurde neben der körperlichen Untersuchung die klinische Leitungsfähigkeit überprüft. Dabei wurde die NYHA-Funktionsklasse sowie das BNP-Level im Plasma reevaluiert.

2.2.2. Definition Responder und Nonresponder

Entsprechend früherer Studien wurde das Ansprechen (response) auf eine CRT definiert mit einer Reduktion des LVESV um mindestens 15% sowie einer Verbesserung um eine NYHA-Klasse [156]. Diese beiden Parameter beschreiben ein reverses Remodeling des linken Ventrikels [156]. Zusätzlich wurden das BNP-Level und der linskventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) sowie deren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert vor der kardialen Resynchronisationstherapie bestimmt. Wurde eines der beiden ersten genannten Kriterien nicht erfüllt, galt die Untersuchungsperson als Nonresponder.

2.2.3. Schrittmacherimplantation

Die Indikation für eine Schrittmacherimplantation wurde gemäß den ESC- Richtlinien [157] gestellt. Die Patienten wiesen alle eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz NYHA III-IV, eine QRS-Verlängerung >120ms sowie eine EF <35% auf. Die Ejektionsfraktion wurde mittels zweidimensionaler transthorakaler Echokardiographie gemessen. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz wurde durch eine Herzkatheteruntersuchung gesichert. Eine ischämische

Kardiomyopathie lag vor, wenn eine Stenose größer 50% in der Koronarangiographie detektiert wurde, bzw. ein Myokardinfakt anamnestisch gesichert vorlag.

Zur Implantation der Schrittmachersonde wurde der Koronarsinus durch eine Venographie retrograd mit Hilfe eines Ballonkatheters dargestellt. Die linksventrikuläre CRT-Sonde wurde mittels der „over the wire"-Technik mit Hilfe eines 8 French Katheters in die posterolaterale oder laterale Vene platziert [158]. Die Sonde wurde belassen, wenn Amplitude, Impedanz und Reizschwelle die bestern Werte im Normbereich erzielten. Die rechtsventrikuläre und wenn nötig die rechtsatriale Sonde wurde auf herkömmliche Art und Weise implantiert und positioniert. Keiner der Patienten erhielt eine epikardiale Sonde. Alle Patienten erhielten neben dem CRT-System auch einen ICD.

2.2.4.Untersuchungsablauf ^{18}F- FDG-PET/CT

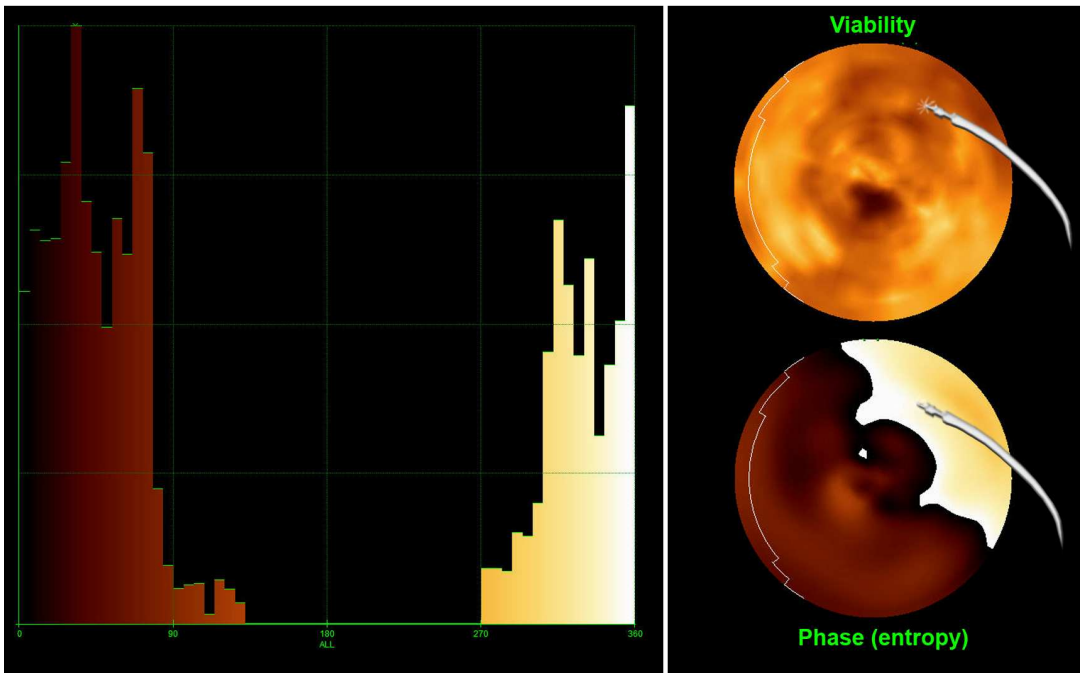
Alle EKG-getriggerten PET/CT Untersuchungen wurden an einem Hybrid-Scanner, ausgestattet mit einem 64-Zeilen-CT (Biograph 64, Siemens Medical Systems, Forchheim) durchgeführt. Die Patienten hatten eine Nahrungskarenz von 4 bis 6 Stunden, der Blutzuckerspiegel lag zur Injektion des Radiopharmakons nicht höher als 120 mg/dl. Vor der Untersuchung - entsprechend dem Standardprotokoll - wurde jedem Patienten intravenös 370 MBq ^{18}F-FDG verabreicht, 120 Minuten davor erhielt jeder eine Kapsel Acipimox®. Die Injektion des Radiopharmakons erfolgte bei Patienten mit Diabetes mellitus unmittelbar nach intravenöser standardisierter Glukose- / Insulinzufuhr, bei Patienten ohne diabetische Stoffwechselstörung 60 Minuten nach standardisierter oraler Glukosegabe [159, 160]. 40 Minuten nach der Injektion wurde jeweils eine low-dose CT durchgeführt. Diese diente zur Schwächungskorrektur der PET Daten und zur Darstellung der Schrittmachersonden. 15 Minuten später wurden die EKG-getriggerte Emissionsaufnahmen der PET akquiriert. Während der Untersuchung war mindestens ein Facharzt für Nuklearmedizin zugegen, der die Untersuchung durchführte, leitete und kontrollierte. Die kardiale PET/CT Untersuchung dauert im Schnitt ca. 20 Minuten [161-163].

2.2.5. Auswertung der ^{18}F-FDG-PET/CT und Phasenanalyse

Der PET/CT-Bilddatensatz wurde in drei Schritten durch Konsens zweier nuklearmedizinischer Fachärzte befundet. Beide Befunder waren geblindet bezüglich der klinischen Daten und des Ansprechens der zu untersuchenden Person auf die kardiale Resynchronisationstherapie.
Im ersten Schritt wurde avitales Myokardgewebe detektiert und quantifiziert. Für diesen Zweck wurden die Daten der transaxialen Abschwächung und die der schwächungskorrigierten PET-Volumen in eine Workstation übertragen. Diese ist mit einem speziellen Analyse-Tool ausgestattet (Munich Heart, TU München) [164]. Die FDG-Tracer Verteilung des linken Ventrikels wird hier unter Beibehaltung der Größenverhältnisse dreidimensional aufgenommen und als Polar Map gespeichert. Die Polar Map wurde dann auf den höchsten Uptake normalisiert. Als avitales Gewebe wurde Gewebe definiert, dass weniger als 50% Tracer-Uptake im Vergleich zum Maximum zeigte. Das Ausmaß des Narbengewebes wurde im Verhältnis zum gesamten linken Ventrikel in Prozent angegeben.
Im zweiten Schritt wurde die linksventrikuläre Phasenanalyse der EKG-getriggerten PET-Aufnahmen mittels kommerziell erhältlicher Software (QGS 2008, Cedars Sinai, LA, USA) durchgeführt. Das Messen der Phasendaten erlaubt eine Beschreibung der Wandbewegung von Beginn bis zum Ende eines kardialen Bewegungszyklus. Eine Unterscheidung und Quantifizierung zwischen gleichförmiger und ungleichförmiger Kontraktion [19] und somit die Bestimmung und Quantifizierung der linksventikulären Dyssynchronie ist damit möglich. Im dritten Schritt wurde die 3D-Bildfusion aus PET und low-dose CT Daten mittels geeigneter Software (Hybrid Viewer Version 1.3, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) durchgeführt. Die Software stellt Organe in ihrer Dreidimensionalität in Echtzeit und die zu untersuchende Region in Farbe und Struktur dar. Die unterschiedlichen Funktionen können unabhängig voneinander abgebildet und untersucht werden, so kann beispielsweise die linksventrikuläre Sonde unabhängig von der restlichen CT-Bildinformation dargestellt werden, ebenso myokardiales Narbengewebe unabhängig vom extrakardialen FDG-Uptake. Die Position der Schrittmachersonden wird dann im Verhältnis zum Myokard in einem Hybridbild angezeigt (Abbildungen 10 und 11 sowie dreidimensional in Abbildung 12 und 13). Definitionsgemäß lag die Spitze der linksventrikulären Sonde dann in avitalen Gewebe positioniert, wenn die Sonde in einem Gebiet mit fehlendem FDG –Uptake lag und dieses größer als 5% war.

Abbildung 10: Phasenhistogramm und Polar Map eines Nonresponders (Patient Nr. 2)

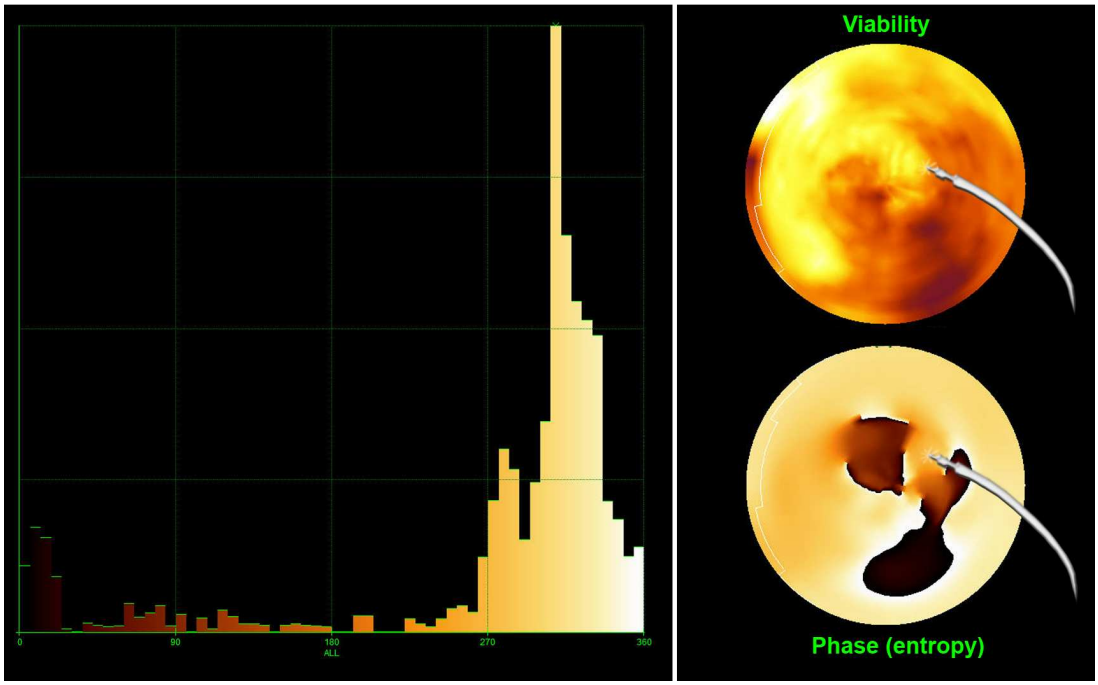
Der linke Bildausschnitt zeigt ein breites Phasenhistogramm. Der rechte Bildabschnitt zeigt das Hybridbild. Die Polar Map der oberen Hälfte zeigt die linksventrikulären FDG-Verteilung („Viability“) mit der Sonde in avitalem Myokard, welches dunkel dargestellt ist. Im unteren Abschnitt sieht man die Polar Map der Entropie. Die Polar Map der Entropie ist zweifarbig und zeigt eine ungleichförmige Bewegung des linken Ventrikels.



Quelle: Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Großhadern, LMU

Abbildung 11: Phasenhistogramm und Polar Map eines Responders (Patient Nr. 5)

Der linke Bildausschnitt zeigt ein Phasenhistogramm mit engem Peak. Das Hybridbild auf der rechten Seite zeigt die Vitalitätsverteilung. Die Sonde in hellen, also vitalen Myokard (obere Polar Map) sowie in einer Region ohne Phasenverschiebung, d.h. in einer vorwiegend gleichförmigen Bewegung (untere Polar Map).



Quelle: Klinik für Nuklaermedizin, Klinikum Großhadern, LMU

2.3. Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als Durchschnittswert ± Standardabweichung angegeben. Die stetigen Variabeln wurden mit einem *t*-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben berechnet. Die Variablen, die die Kategorien beschreiben, wurden mit Hilfe des Wilcox-Rangsummen-Tests und des Mann-Withney Tests verglichen. Diese beiden Testverfahren überprüfen die Signifikanz der Übereinstimmungen zweier Verteilungen. Der *P*-Wert wurde für alle Tests ab einem Wert unter 0,05 als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Alle Patienten hatten bei Einschluss in die Studie eine dokumentierte Herzinsuffizienz NYHA Level III mit Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >120ms sowie eine LVEF <35% und wurden optimiert leitlinienkonform medikamentös therapiert. Das Durchschnittsalter der Responder lag bei 68,0 ± 8,8 Jahren, das der Nonresponder bei 67,7 ± 8,7 Jahren (*P*=n.s.). Es waren sowohl sechs männliche Patienten sowie ein weiblicher Patient in jeder Gruppe zu finden.

93% der Patienten erhielten ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker, 93% Betablocker, 71% Diuretika und 57% Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten. Die durchschnittliche LVEF aller Patienten lag bei 25% vor der Therapie, danach bei 32%.

Acht von vierzehn Patienten hatten eine bekannte koronare Herzerkrankung, belegt entweder mit einer Koronarstenose >50% im Herzkatheter oder durch einen vorhergegangenen Myokardinfarkt. Zwei der 8 Patienten wurden nach der biventrikulären Schrittmacherimplantation revaskularisiert, beide blieben jedoch auch nach der Revaskularisation klinisch und echokardiographisch Nonresponder. Eine Charakteristik aller 14 Patienten ist in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Patientenkollektiv

Patient	Responder	Alter	NYHA vor CRT	NYHA nach CRT	LVEF vor CRT	LVEF nach CRT	LVESV vor CRT	LVESV nach CRT	Persist. Dys-synchronie Echo	Phase SD	Globale Entropie	Band-breite	KHK	Narbe gesamt im LV	LV Sonde in Narbe
#	(0=nein, 1=ja)	(Jahre)	(I-IV)	(I-IV)	(%)	(%)	(ml)	(ml)	(0=nein, 1=ja)	(°)	(°)	(°)	(0=nein, 1=ja)	(%)	(0=nein, 1=ja)
1	0	56	3	3	32	25	261	295	1	23		35	1	30	0
2	0	75	3	2,5	32	35	189	166	1	43	82	137	1	17	0
3	0	77	3	3	20	24	112	97	1	31	83	83	1	50	0
4	1	77	3	2,5	24	35	208	155	0	54	77	65	0	24	0
5	1	70	3	2,5	13	20	218	173	1	32	74	63	0	16	0
6	1	69	3	2	12	23	368	221	1	50	83	59	1	5	0
7	1	52	3	1,5	22	61	185	75	0	37	83	113	1	3	0
8	1	77	3	1,5	34	48	179	90	0	40	74	126	1	5	0
9	1	62	3	2	28	43	234	163	0	42	78	119	1	3	0
10	1	67	3	2	32	41	228	171	0	36	73	90	0	13	0
11	0	71	3	3	31	29	209	191	0	45	88	84	1	13	1
12	0	75	3	3,5	12	10	267	283	0	17	79	99	0	29	1
13	0	57	3	3	35	23	204	227	1	27	78	129	0	65	1
14	0	65	3	2,5	25	34	198	173	1	55	85	158	0	5	1

3.2. Klinischer Vergleich von Respondern und Nonrespondern

Klinisch konnten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern dokumentiert werden. So zeigte sich beispielsweise ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (*P*=0,003) in der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die Gruppe der Responder maß vor der Schrittmacherimplantation eine LVEF von durchschnittlich 24 ± 9%, die Gruppe der Nonresponder eine LVEF von 27 ± 8%. Die Responder verbesserten ihre LVEF um ganze 15 ± 11%; die Patienten, die nicht auf die kardiale Resynchronisationstherapie ansprachen, behielten ihre vorherige LVEF hingegen weitgehend bei (-1 ± 7%).

Auch das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen nach der Kardialen Resynchronisationstherapie (*P*=0,001). So verbesserte sich dieser Volumen-Wert bei den Respondern um 82 ± 37 ml, wohingegen die Nonresponder keine Verringerung, sondern im Kontrast dazu eine Zunahme von +1 ± 24 ml zu verzeichnen hatten.

Der Linksventrikuläre Enddiastolische Diameter (LVEDD) verringerte sich ebenfalls bei den Respondern. Die sieben Non-Responder hatten einen LVEDD von 71±1mm vor, und 67±5mm nach der Kardialen Resynchronisationstherapie. Die sieben Responder wiesen im Vergleich dazu eine LVEDD von 73 ± 4 mm vor der Resynchronisationstherapie, aber im Verlauf ein geringeres LVEDD von 60 ± 6 3mm nach der Schrittmacherinplantation auf. Der Unterschied war hier zwischen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Neben einer klinischen Verbesserung um eine NYHA Klasse (-0,9 ± 0,3) konnten die Patienten der Responder ebenfalls eine signifikante Verringerung ihre BNP-Spiegel im Serum (454 ± 416 pg/ml) im Verlgeich zur Gruppe der Nonresponder vorweisen. Die Signifikanz zwischen den beiden Gruppen lag für BNP bei *P*=0,01 und für die NYHA-Klasse bei *P*=0,02. Die Nonresponder blieben in ihrer NYHA-Klasse (-0,1 ± 0,3) und ihrem BNP Level (-68 ± 373 pg/ml) weitgehend unverändert.

Eine persistierende intraventrikuläre Dyssynchronie des linken Ventrikels konnte nach kardialer Resynchronisationstherapie echokadiographisch bei insgesamt sieben Patienten dokumentiert werden, davon waren 5 Patienten Responder und 2 Patienten Nonresponder

Alle Ergebnisse dieses Abschnittes sind in Tabelle 4 und 5 zu finden.

Tabelle 5: Charakteristik des Studienkollektives

Die Tabelle ist unterteilt in alle Patienten, Responder und Nonresponder

Parameter	Alle Patienten (n=14)	Responder (n=7)	Nonresponder (n=7)	*P*-Wert
Alter (Jahre)	67,9 ± 8,4	68,0 ± 8,8	67,7 ± 8,7	n. s.
männlich	12 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	n. s.
ACE Inhibitor	13 (93%)	7 (100%)	6 (86%)	n. s.
Beta Blocker	13 (93%)	6 (86%)	7 (100%)	n. s.
Diuretika	10 (71%)	4 (57%)	6 (86%)	n. s.
Aldosteron-Rezeptor Antagonist	8 (57%)	4 (50%)	4 (50%)	n. s.
Klinische Evaluation				
NYHA Klasse vor CRT	3,0 ± 0	3,0 ± 0	3,0 ± 0	n. s.
NYHA Klasse nach CRT	2,5 ± 0,6	2,1 ± 0,3	2,9 ± 0,3	<0,05
Δ NYHA Klasse	- 0,5 ± 0,6	- 0,9 ± 0,3	- 0,1 ± 0,3	<0,05
BNP vor CRT (pg/ml)	625 ± 514	691 ± 582	560 ± 473	n. s.
BNP nach CRT (pg/ml)	432 ± 533	236 ± 257	628 ± 679	n. s.
Δ BNP (pg/ml)	- 193 ± 467	- 454 ± 416	- 68 ± 373	<0,05
Echocardiographische Parameter				
LVEF vor CRT (%)	25 ± 8	24 ± 9	27 ± 8	n. s.
LVEF nach CRT (%)	32 ± 13	39 ± 14	26 ± 8	n. s.
Δ LVEF (%)	+ 7 ± 12	+ 15 ± 11	- 1 ± 7	<0,05
LVESV vor CRT (ml)	219 ± 57	231 ± 64	206± 52	n. s.
LVESV nach Therapie (ml)	177 ± 65	150 ± 51	205 ± 70	0,073
Δ LVESV (ml)	- 41 ± 51	- 82 ± 37	+ 1 ± 24	<0,05
Persistierende Dyssynchronie	7 (50%)	2 (29%)	5 (71%)	
PET/CT mit Phasenanalyse				
Narbenlast (%)	20 ± 19	10 ± 8	30 ± 21	<0,05
Sonde über Narbengewebe (%)	4 (29)	0 (0)	4 (57)	
Bandbreite(°)	90 ± 38	91 ± 28	89 ± 48	n. s.
Phasen-Standardabweichung (°)	38 ± 11	42 ± 8	34 ± 14	n. s.
Phasenentropie (°)	80 ± 5	77 ± 4	83 ± 3	<0,05

Alle Werte sind n (%) oder Mittelwert ± SD angegeben

NYHA=New York Heart Association; CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie; BNP=Brain Natriuretic Peptid (= B-Typ natiuretisches Peptid); LVEF=Linksventrikuläre Ejektions Fraktion; LVESV= Linksventrikuläres End Systolisches Volumen; n.s.=nicht signifikant.

3.3. Narbenlast und Schrittmachersondenposition

Responder wiesen im Gegensatz zu Nonrespondern einen wesentlich geringeren Narbenanteil im linken Ventrikel auf. Der Prozentanteil des linksventrikulären Narbengewebes im Verhältnis zum gesamten linksventrikulären Muskelgewebe lag in der gesamten Gruppe bei 20 ± 19%. Dabei zeigten die Responder mit 10 ± 8% eine signifikant geringere Narbenlast als die Nonresponder (30 ± 21%; $P<0,05$). Die Bildfusion der 3D-PET-Aufnahme und der Sondendarstellung in den Computertomographien konnte bei allen Patienten suffizient durchgeführt werden. In 4 von 7 Nonrespondern lag die Sondenspitze in einer Region ohne FDG-Anreicherung und reduzierter Wanddickenzunahme. Diese 4 Patienten zeigten klinisch keine Verbesserung ihrer Herzinsuffizienz und kein reverses Remodeling, gemessen an der LVESV. Im Gegensatz dazu lag bei allen Respondern die linksventrikuläre Sonde in vitalem Myokardgewebe. Allerdings konnte keine Relation zwischen Sondenposition und persistierender Dyssynchronie in der transthorakalen Echokardiographie oder der Phasenanalyse festgestellt werden.

In Abbildung 12 ist ein repräsentativer Responder zu sehen. Hier liegt die linksventrikuläre Sonde in vitalem Gewebe mit gesicherter FDG-Aufnahme. Abbildung 13 zeigt einen Nonresponder mit ausgedehnter Narbe in der lateralen Wand des linken Ventrikels, also auf der Seite der Schrittmachersonde.

Abbildung 12: PET/CT-Fusionsdaten eines Responders (Patient Nr. 5)

Oberer Bildausschnitt (A): Low-dose CT Bilder mit Teilen der biventrikulären Schrittmachersonden (gelb). Unterer Bildausschnitt (B): 3D-Bildfusion aus FDG-PET (vitales Myokard in grün) und low-dose-CT. Im Bereich der Sondenspitze befindet sich kein relevantes Narbenareal im lateralen Teil des linken Ventrikels. Der rechte Ventrikel (RV) ist vergrößert und zeigt wenig FDG-Aufnahme. Die Sondenspitzen sind durch Pfeile markiert.

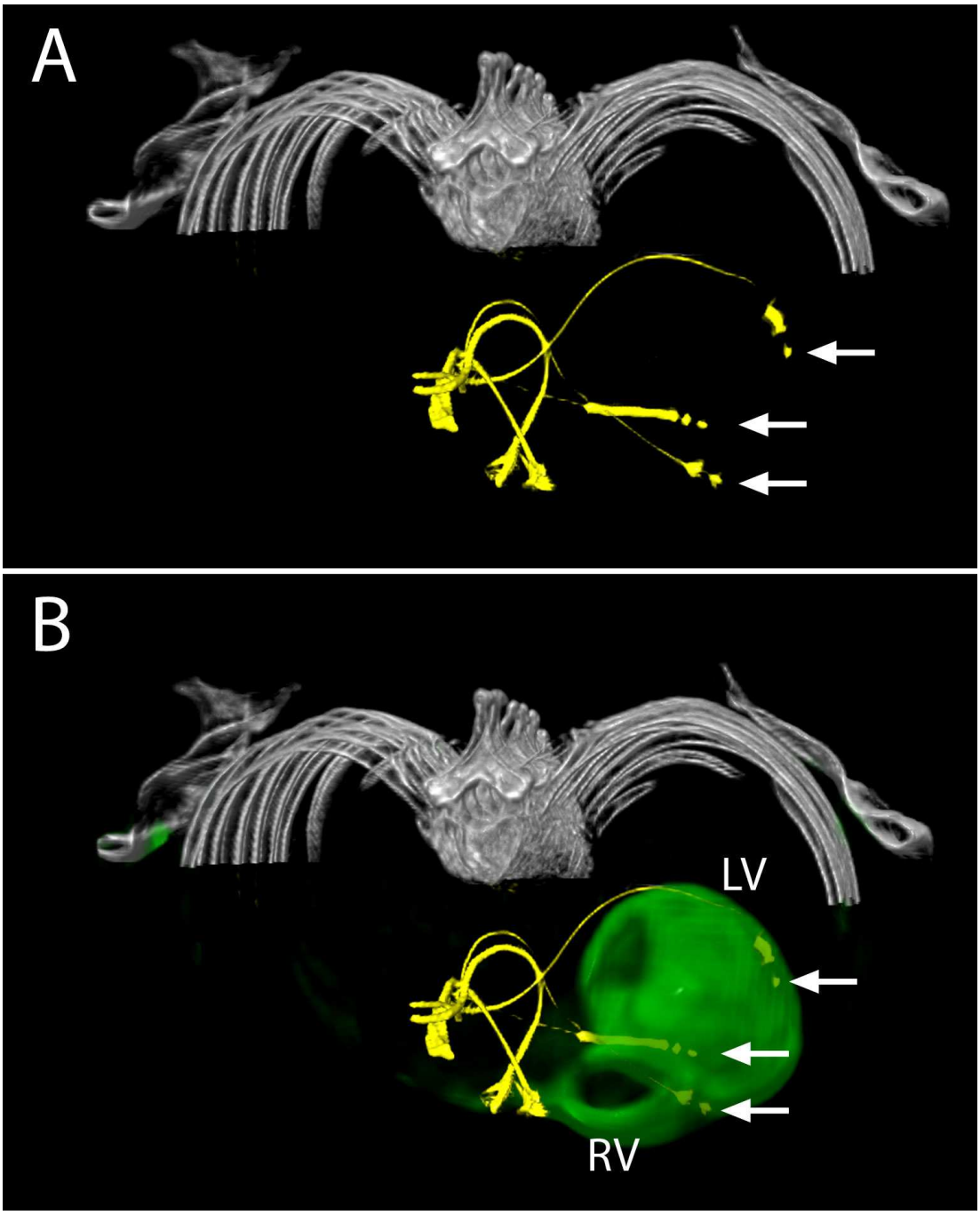
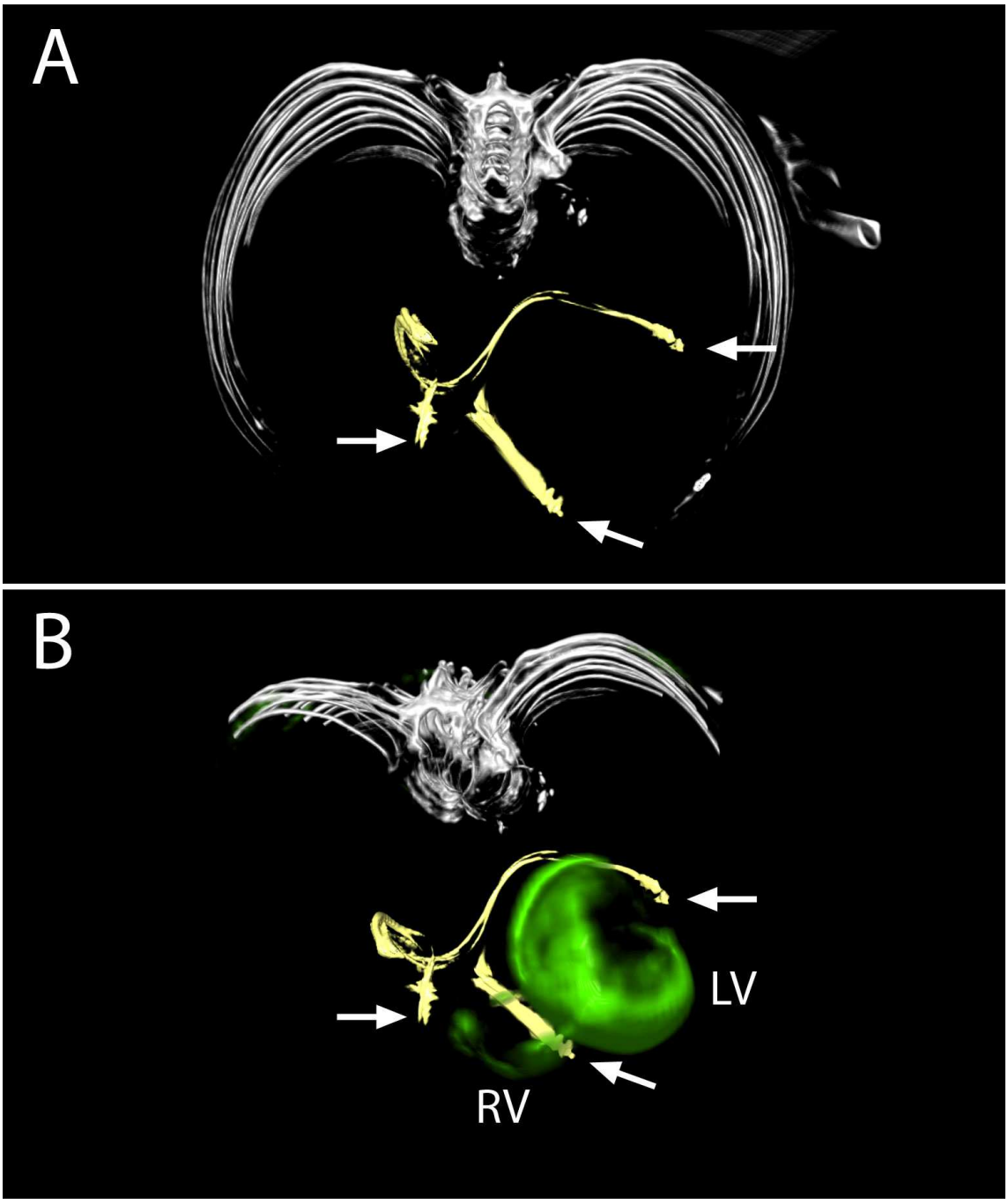


Abbildung 13: PET/CT-Fusionsdaten eines Nonresponders (Patient Nr. 13)

(A) Low-dose CT Bilder mit Teilen der biventrikulären Schrittmachersonden (gelb). (B): 3D-Bildfusion aus FDG-PET (vitales Myokard in grün) und Low-dose CT. Ein großer Teil des linken Ventrikels, v. a. die laterale Wand im Bereich der linksventrikulären Sonde, zeigt keine Glukoseaufnahme, ein Zeichen für eine ausgedehnte Narbe. Der rechte Ventrikel ist nur andeutungsweise abgebildet.



Quelle Abb. 12,13: Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Kinikum Großhadern, LMU

3.3 Gated-PET Phasenanalyse

Responder zeigten in der Phasenanalyse eine signifikant geringere globale Phasenentropie von 77 ± 4 ° als die Nonresponder von 83 ± 3° (*P*=0,038).
Im Phasen-Histogramm jedoch konnte in der Bandbreite (Responder 91 ± 28° versus Nonresponder 89 ± 48°) und der Standardabweichung (SD) (Responder 42 ± 8° versus Nonresponder 34 ± 14°) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 5).
Im Vergleich zwischen der Gruppe von Patienten mit einer Sondenlage in vitalem und der Gruppe von Patienten mit einer Sondenlage in avitalem Myokard zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen Bandbreite, Standardabweichung (SD) und globaler Entropie.

3.4. Einfluss der Ergebnisse auf die weitere Therapie

Die Ergebnisse der PET/CT-Aufnahmen beeinflussten die weitere Therapie von 4 der 7 Nonresponder unmittelbar (57%). Bei einem der 4 Patienten wurde die Schrittmachersonde aus der ursprünglichen Position im Narbengewebe in proximal vitales Gewebe transvenös repositioniert. Dieser Patient zeigte in der 3 Monats-Nachuntersuchung eine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienz um eine NYHA-Klasse. Echokardiographisch gab es jedoch keine faktischen Änderungen der gemessenen Parameter. Ein anderer Patient, der sich initial nach CRT klinisch verbessert hatte, bei dem jedoch 12 Monate später eine Verschlechterung eintrat, fand sich echokardiographisch in der Nachuntersuchung eine schwere Mitralinsuffizienz. Das PET/CT zeigte bei diesem Patient ein ausgedehntes Narbengewebe in der lateralen und posterolateralen Wand. Daher wurde von einer Sondenreposition abgesehen und eine perkutane Klappenrekonstruktion vorgenommen. Dieser Patient verbesserte sich klinisch in der Nachuntersuchung 3 Monate später um eine NYHA Klasse und zeigte ein verringertes LVESV von 12%.
Bei zwei weiteren Nonrespondern zeigte sich keine Möglichkeit einer Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie. Diese beiden Patienten mussten für eine Herztransplantation gelistet werden. Der eine der beiden Patienten wies eine persistierende intraventrikuläre Dyssynchronie trotz einer regelrechten Sondenposition in vitalem Myokard auf. Der wiederholte Versuch einer echoakrdiographisch gestützen Optimierung der Schrittmachereinstellungen brachte keine Verbesserung, eine andere Ursache für das Therapieversagen konnte ausgeschlossen werden. Der andere Patient zeigte auch nach CRT eine hochgradig eingeschränkte Herzfunktion ohne intraventrikuläre Dyssynchronie in der

Echokardiographie, obwohl die linksventrikuläre Sonde in einem Narbengebiet lag. Diese beiden Patienten hatten eine globale Narbenlast von mehr als 30 Prozent. Die Herztransplantation wurde 5 bzw. 12 Monate nach Schrittmacherimplantation erfolgreich durchgeführt.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten nach kardialer Resynchronisationstherapie mittels EKG-getriggerter FDG-PET/CT untersucht. So wurden die linksventrikuläre Narbenlast detektiert und quantifiziert, die genaue Lokalisation der Narbenareale und ihr Zusammenhang mit der Lage der Schrittmachersonden mittels 3D-Bildfusion dargestellt, linksventrikuläre Funktionsparameter bestimmt und die Kontraktionsphase des linken Ventrikels bezüglich ihrer Synchronie und ihrer Homogenität analysiert (Phasenanalyse). Unterschiede zwischen Responder und Nonresponder, also Patienten, die auf eine CRT mit einer klinisch messbaren Verbesserung reagierten und solchen, die sich nicht verbesserten oder sogar noch verschlechterten, wurden anhand dieser Parameter beschrieben. Ferner wurde bei einzelnen Patienten das weitere Therapieprocedere in Kenntnis und in Abhängigkeit der PET/CT-Ergebnisse geändert.
Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, insbesondere im Kontext der bisher publizierten Literatur diskutiert und die Eignung der Methode zum Monitoring der CRT kritisch hinterfragt werden.

4.1. Synchronität der Kontraktion und Phasenanalyse

Neben den linksventrikulären Parametern Perfusion und Vitalität ist die intraventrikuläre Dyssynchronie ein funktionelle Parameter für ein Ansprechen auf eine CRT, welcher durch die EKG-getriggerte Bildakquisition gewonnen werden kann. Multiple Studien belegen, dass die ventrikuläre Dyssynchronie einen hohen Vorhersagewert für das Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie besitzt [89, 90, 165]. Patienten mit einer ausgeprägten linksventrikulären Dyssynchronie zeigen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf eine Resynchronisationstherapie [166], da ihre eingeschränkte kardiale Auswurfsleistung initial auf die dyssynchrone Ventrikelkontraktion zurückzuführen ist. Wird diese mittels CRT adäquat verbessert, so zeigen diese Patienten nach Therapie eine synchronere Kontraktionsbewegung und damit eine verbesserte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels [89, 167, 168]; zudem werden die Symptome der Herzinsuffizienz gemildert und die körperliche Belastbarkeit erhöht [166]. Aufgrund der immer noch hohen Zahl an Nonresponder nach CRT wurde die linksventrikuläre Dyssynchronie an verschiedenen Kollektiven mit unterschiedlichen Methoden untersucht, in der Hoffnung hierin eine Erklärung für das Therapieversagen und ein weiteres Auswahlkriterium für die Durchführung einer CRT zu finden [166, 169]. Bax et al. [166] bestimmten

das Maß der Dyssynchronie mit Hilfe des Tissue-Doppler Imaging (TDI) im Rahmen der transthorakalen Echokardiographie. Die Dyssynchronie wurde als eine um mehr als 65ms verzögerte Wandbewegung nach dem Beginn des QRS-Komplexes definiert. Patienten mit den klassischen Einschlusskriterien Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, QRS-Länge >120ms, einem kompletten Linksschenkelblock und zusätzlich einer intraventrikulären Dyssynchronie >65ms zeigten ein exzellentes Ergebnis nach CRT. Zudem fand sich eine Verbesserung von Perfusion und Myokardmetabolismus [166]. Auch Nowak et al. [170] und Neri et al. [171] wiesen 6 Monate nach CRT bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock eine vermehrte Glukoseaufnahme septal nach.

Aufgrund der genannten Zusammenhänge zwischen Synchronität der Ventrikelkontraktion und einem Therapieansprechen wurde nach Möglichkeiten gesucht, die komplexe linksventrikuläre Kontraktionsbewegung einheitlich zu beschreiben. Die Phasenanalyse ist ein mathematischer Algorhythmus zur Quantifizierung der Homogenität der linksventrikulären Kontraktion [19] (siehe 1.1.5.2.2.8) und beschreibt die linksventrikuläre Dyssynchronie. Die Phasenanalyse wird in verschiedenen Bildgebungssystemen u.a. der Kardiologie, der Radiologie und der Nuklaermedizin angewandt. Fouchier et al. identifizierten bereits 2002 mit Hilfe einer Phasenanalyse von EKG-getriggerten Radionuklid-Equilibrium-Angiographie SPECT Daten die intraventrikuläre Dyssynchronie als einzigen unabhängigen Prädiktor für zukünftige kardiale Ereignisse bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie idiopatischer Genese [172]. Patienten mit einer intraventrikulären Dyssynchronie, gemessen an der Standardabweichung der ventrikulären Kontraktion und einer verlängerten QRS Zeit, hatten signifikant mehr schwere kardiale Komplikationen. Ypenburg et al. [173] belegten anhand der Magnetresonanztomographhie (MRT) an Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, dass die Dyssynchronie, bestimmt mittels Phasenanalyse, ein Ansprechen auf eine CRT mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 87% vorhersagen konnte. Henneman et. al. [91] fanden an ihrem Kollektiv von 52 Patienten anhand der Phasenanalyse mittels Gated SPECT bestätigt, dass ein Ansprechen auf eine CRT mit der intraventrikulären Dyssynchronie verknüpft war und diskutierten, ob man die von ihnen gefundenen Werte der Standardabweichung und der Histogramm-Bandbreite als Grenzwerte für ein mögliches Ansprechen auf die CRT nutzen könne. Sie fanden bei Respondern mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und einem verbreiterten QRS Komplex eine größere Standardabweichung (SD) von 56°±19,9° und eine größere Bandbreite von 175°±63° im Vergleich zu den Nonrespondern. Diese wiesen geringere Werte für die SD von 37,1°±14,4° und für die die Bandbreite 117°±51° auf. Sie definierten den Grenzwert bei 135° für die Bandbreite und

errechenten eine signifikante Sensivität und Spezfität von 70% für eine Response auf eine CRT. Für die Standartabweichung wurde ein Grenzwert von 43° in diesem Kollektiv definiert. Hier lag die Sensivität und Spezifität bei 74%. Der Anteil der in der vorliegenden Doktorarbeit untersuchten Patienten, welche sich klinisch mit der CRT verbesserten, zeigte eine ähnliche Standardabweichung (SD) (42°±8°), aber eine geringere Bandbreite (91°±28°) im Vergleich zu Hennemanns Kollektiv. Prinzipiell hatten die Responder in diesem Kollektiv aber eine größere Bandbreite und Standartabweichung als die Nonresponder, wenn auch nicht signifikant. Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied in der Entropie dokumentiert werden. Die Entropie beschreibt die Gleichförmigkeit der linksventrikulären Bewegung, welche jedoch nicht auf einer Phasengleichheit beruht. Die Phasenentropie ist also nicht beeinflusst vom Grenzbereich des Phasendiagramms, im Gegensatz zu SD und Bandbreite, welche die gesamte Bandbreite der Kontraktion reflektieren.

Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie der bereits publizierten Literatur zusammen, so ergeben sich bezüglich der Phasenanalyse folgende Rückschlüsse und Trends:

1.) Die dyssynchrone linksventrikuläre Kontraktion ist ein guter und belegter Prädiktor für das Ansprechen auf eine CRT [89, 90, 166, 169]. Die Beseitigung einer wesentlichen Dyssynchronie durch die CRT stellt einen bedeutenden Parameter bei der Verbesserung der Auswurfleistung und des Outcomes dar [175, 148].

2.) Die Phasenanalyse erlaubt mit ihren mathematischen Algorithmen die Berechnung und Visualisierung der komplexen linksventrikulären Kontraktionsbewegung. Welche der dabei erfassten Parameter mit der höchsten Signifikanz ein Ansprechen auf die Therapie vorhersagt ist noch nicht abschließend geklärt.

3.) Die Phasenanlyse stellt einen Baustein bei der Beurteilung / Prädiktion von Therapieansprechen dar. Sie muss jedoch immer im Kontext mit klinischen Parametern und den Ergebnissen aus anderen Modalitäten (Echokardiographie) betrachtet werden.

4.2. Kardiale Resynchronisationstherapie und linksventrikuläre Narbenlast

Eine Korrelation zwischen myokardialer Narbenlast und schlechtem Ansprechen auf eine CRT konnte bei Patienten mit dilatativer oder ischämischen Kardiomyopathie bereits in mehreren Studien mit Hilfe unterschiedlicher Bildgebungssysteme wie MRT, SPECT, Gated-SPECT oder FDG-PET nachgewiesen werden [23, 91, 176-179]. Darüber hinaus ist die Ätiologie der Erkrankung von Bedeutung. Reverses Remodeling und eine verbesserte Auswurffraktion nach kardialer Resynchronisationstherapie offenbarte bessere Ergebnisse für Patienten mit einer nicht ischämischen Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten mit einer dilatativen, d.h. nicht ischämischen Kardiomyopathie [119, 173, 180, 181]. Die ischämische Kardiomyopathie (ICM) wurde hier bereits als Prädiktor für ein schlechteres Therapieansprechen identifiziert [182]. Woo et al. konnten mit ihrer Analyse der MIRACLE Studie jedoch zeigen, dass Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie noch mehr von einer Therapie profitierten als Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie [180]. Jedoch zeigte sich auch, dass prinzipiell beide untersuchten Gruppen profitierten [180]. Moelhoek et al. [22] beobachteten in ihrer Studie die Ergebnissse von 74 Patienten, welche an einer ICM oder einer idiopathischen dilatativen Kadiomyopathie (DCM) litten, über einen Zeitraum von 2 Jahren. Analysiert wurde dabei der Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Erkrankung und einer Verbesserung der Lebensqualität, der NYHA-Klasse, der körperlichen Belastbarkeit und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF%). Die Ergebnisse zeigten insgesamt ebenfalls, dass ein Ansprechen vom Ausmaß des Narbengewebes und/oder umgekehrt vom Anteil vitalen Myokards abhing. Diejenigen Patienten mit weniger Narbengewebe profitierten aufgrund des verminderten Remodeling-Potenzials mehr als jene mit mehr Narbengewebe [183]. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten gab es sowohl Responder mit einer ischämichen Kardiomyopathie, als auch Responder mit einer nicht ischämisch bedingten CM. In dem limitierten Patientenkollektiv konnte jedoch kein Unterschied im Therapieansprechen bezüglich der Ätiologie ermittelt werden.

Unabhängig vom Verfahren scheint sich folgender kausaler Zusammenhang zu stellen: Je höher die Narbenlast, umso schlechter das Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie [23]. Orlov et al. [178] untersuchten 19 Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie mittels Myokard-Perfusions-Szintigraphie. Die Responderrate war bei Patienten mit einer hohen Ischämielast erniedrigt. Ypenburg et al. [184] konnten diese Ergebnisse mittels kernspintomographischer Untersuchungen (MRT) des Herzens und einer Auswertung gemäß eines 17-Segment-Modells mit einer 5 Punkte Skalierung (0=keine Narbe, 4=mehr als

75% transmurale Nabe und 5=transmurale Narbe) bestätigen. Die globale linksventrikuläre Narbenlast korrelierte signifikant mit einer relativen Veränderung im endsystolischen linksventrikulären Volumen 6 Monate nach Implantation (r = −0,91, *P* <0,05); die transmurale Ausdehnung des avitalen Gewebes zeigte eine enge Beziehung zur echokardiographisch gemessenen Verbesserung im Follow-up. Ab einer Narbenlast von größer 1,2 in der Bildgebung nach der oben definierten Skalierung konnte in diesem untersuchten Kollektiv kein reverses Remodeling klinisch und echokardiographisch mehr festgestellt werden. Hummel et al. [22] untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen dem Umfang der linksventrikulären globalen Vitalität und dem Ansprechen auf eine CRT mit Hilfe der Kontrastmittelechokardiographie. Das Patientenkollektiv mit bekannter ischämischer Kardiomyopathie wurde 6 Monate nach der Implantation reevaluiert. Die Auswertung erfolgte mittels eines klinisch üblichen segmentalen Perfusionsscores, welcher das Ausmaß des vitalen Myokards beschreibt. Das„reverses Remodeling“, wurde anhand der linksventrikulären Auswurffraktion und dem endsystolischen Volumen gemessen. Je mehr vitales Myokard vorhanden war, umso mehr konnte ein reverses remodeling gemessn werden (P=0,003, r=0,65) [22]. Nur ein Jahr später konnte dieser prinzipielle Zusammenhang von Ypenburg et al. [176] bestätigt werden. Die Vitalitätsdiagnostik wurde hier mittels ^{18}F-FDG-PET durchgeführt. Die nuklearmedizinische Untersuchung wurde vor der Implantation vorgenommen, die Patienten wurden 6 Monate nach der Implantation mit einer transthorakalen Echokardiographie untersucht. Wiederum unter Verwendung eines 17-Segment Modells wurde ein Grenzwert von 11 Segmenten definiert, d.h. ab einer Anzahl von 11 Segmenten oder mehr vitalen Myokards konnte ein signifikant besseres Ansprechen auf die CRT beobachtet werden. Die Sensivität lag bei 74%, die Spezifität bei 87% [176]. Ein Jahr später erweiterten Ypenburg et al. [184] diese Fragestellung. Nun wurde die Verknüpfung zwischen Narbengewebe/Vitalität und CRT-Response mittels Gated-SPECT untersucht. So konnte ein Zusammenhang zwischen Vitalität, Narbengewebe und dem Ansprechen auf eine CRT nachgewiesen werden. Intraventrikuläre Dyssynchronie und Narbengewebe hatten den größten positiven Vorhersagewert. Ausgedehnte Narbenareale des linken Ventrikels im Bereich der lateralen und posterolateralen Wand - der typischen Lokalisation der Schrittmachersonde - führten zum Therapieversagen [176, 184].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich also mit den bereits publizierten Vorarbeiten. Problematisch bleibt weiterhin die Etablierung eines Grenzwertes der globalen Narbenlast, ab welcher suffizient zwischen möglichen Respondern und Non-Respondern unterschieden werden kann. Die geringe Fallzahl der vorliegenden Arbeit lässt diesbezüglich keine statistisch validen Berechnungen zu. Der in der vorliegenden Studie detektierte

Grenzwert für die globale Narbenlast von weniger als 15% muss demnach durch weitere Studien bestätigt werden. Auffällig ist, dass die Nonresponder dieser Doktorarbeit mehr als das Doppelte der allgemeinen Narbenlast der Responder aufwiesen.

4.3. Einfluss der Lokalisation des Narbengewebes auf die CRT

Wichtig im Zusammenhang mit der globalen Narbenlast könnte nach Meinung mehrerer Studien die Lokalisation von Narbengewebe im Bereich der lateralen und posterolateralen Wand sein. Dies gründet sich auf der Tatsache, dass hier regelrecht die linksventrikulären Schrittmachersonden platziert wurden. Eine Narbe in diesem Areal korreliert überproportional häufig mit einem schlechten Therapieansprechen [23, 176, 185, 186]. De Winter und Kollegen [187] untersuchten 132 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung und einer LVEF <30%. Patienten mit einer längeren QRS-Zeit hatten signifikant höhere endsystolische und enddiastolische Volumina im linken Ventrikel, d.h. sie wiesen ein höheres Remodeling auf. Je länger die QRS-Zeit, umso weniger vitales Gewebe war inferolateral und lateral vorhanden. Dabei hatten Patienten mit einer QRS-Länge größer 120ms hierfür eine Prävalenz von 29%. War der QRS-Komplex jedoch kürzer als 120ms, lag die Prävalenz bei nur bei 7%. Damit hätten 30% aller potenziellen Kandidaten mit koronarer Herzerkrankung für eine kardiale Resynchronisationstherapie kein vitales Gewebe am Ort der Stimulation. Avitales Myokard ist elektromechanisch unfunktional [188], eine Sondenpositionierung in dieser Region hätte eine ineffektive Reizung bzw. eine verzögerte Signaltransduktion zur Folge [183]. Unterstützt wird dies von den Ergebnissen der Studie von Birnies et al. [189]. Hier war die globale Narbenlast, ermittelt mit Hilfe von ^{18}Rubidium- (^{18}Rb) und ^{18}F-FDG-PET, bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie gleich; die Responder dieser Gruppe zeigten jedoch eine deutlich kleinere Narbenausdehnung in der lateralen Wand (3,4% vs. 14,4%). Eine genaue Lokalisation der Sonde fand nicht statt, bei allen Patienten wurde diese jedoch „lege artis“ an der lateralen bzw. posterolateralen Wand positioniert. Somit kann zwar keine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit die Sondenspitze von Narbengewebe umgeben war, jedoch ist davon auszugehen, dass bei Nonrespondern überproportional häufig die Sondenspitze im oder am Narbengewebe platziert war. Riedlbauchová et al. [190] konnten diese Ergebnisse weiter präzisieren, indem die Sondenpositionen mit Hilfe von Röntgenaufnahmen lokalisiert und diese in ein 17-Segment-Modell übertragen wurden. Die Vitalitätsdiagnostik erfolgte vor der Implantation mittels PET Diagnostik. In ihrem Kollektiv von 66 Patienten zeigten solche Patienten eine signifikante Verbesserung in NYHA-Klasse und Reverse Remodeling, die die Sonde am entferntesten vom linksventrikulären Narbengewebe platziert hatten. Allerdings

wiesen auch Patienten mit einer ausgeprägten linksventrikulären Narbe, die ebenfalls bis in die laterale Wand reichte, ein ähnliches Reverses Remodeling auf. In der Nachbeobachtungszeit von 26,2 ± 22,2 Monaten zeigte sich, dass ausschlaggebend für einen positiven Effekt auf die Kardiale Resynchronisationstherapie in diesem Kollektiv nur das Ausmaß des linksventrikulären Narbengewebes war. Im Vergleich zu vitalem Myokard hatte das Vorkommen von ischämischem bzw. hibernierendem Myokard, oder von nicht-transmuralem Narbengewebe im Bereich der linksventrikulären Sonde, keinen Einfluss auf die Wirkung der Therapie.

Im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit das Verhältnis von Narbe zu Sondenposition mittels 3D-Bildfusion beschrieben. Dabei wurde die Sondenposition mittels CT bestimmt. In der CT-Bildgebung führen die Elektroden der Kathetersysteme häufig zu metallbedingten Artefakten. Da zur Schwächungskorrektur der PET-Daten die computertomographischen Bilder als Korrekturmaske dienen, konnten diese eine potentielle Fehlerquelle darstellen. Dieser Zusammenhang wurde in einer Studie von DiFilippo et al. [191] jedoch bereits ausgeschlossen. In einem Kollektiv von 15 Patienten, die mit einem PET/CT untersucht wurden, wurden die Bilder einmal mit Hilfe einer CT basierten Abschwächungskorrektur und einmal mit einer PET-basierten Bildkorrektur ausgewertet und die Ergebnisse miteinander für Patienten- und Phantomdaten verglichen. Die Studie ergab, dass ein Narbengebiet mit CT-Schwächungskorrektur nicht überschätzt wird, die Sondenspitze kann also eindeutig vitalem oder avitalem Myokard zugeordnet werden.

In Zusammenschau der heutigen Studienlage stellt sich daher die Frage, ob die globale oder die lokale Narbenlast die Ursache für ein Therapieversagen darstellt. Bei allen Respondern der vorliegenden Studie lag die Sonde in vitalem Myokard platziert. Im Gegensatz dazu lag bei 4 von 7 Nonrespondern die Sonde in Arealen, welche keinen ausreichenden Glukosemetabolismus aufwiesen. Zwei Nonresponder des Kollektivs jedoch (Patient Nr. 4 und 5 in Tabelle 4 und 5) wiesen eine globale Narbenlast ≥15% sowie eine Sondenlage in vitalem Myokard auf. Bei diesen Patienten konnte jedoch jeweils eine andere Ursache für ihr schlechtes Ansprechen auf die Resynchronisationstherapie eruiert werden, welche nicht in Zusammenhang mit der Narbenlast und der Sondenlokalisation stand und welche in der Folge auch zu einer Änderung des Therapiekonzeptes führen (s. Ergebnisse und Konsequenzen der Untersuchung).

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Ansprechen auf eine CRT im wesentlichem von 2 Faktoren abhängt: eine geringe linksventrikuläre Narbenlast und eine Sondenlage im vitalen Myokard. Unerlässlich für die adäquate Ermittlung dieser beiden

Faktoren ist, neben der exakten Quantifizierung der Narbenlast, auch deren Lokalisationszuordnung und – im Speziellen – der Zurodnung zwischen Narbenarealen und der Katheterspitze im dreidismensionalen Raum.

4.4. Zusammenhang von letzter mechanischer Kontraktion und Sondenlage

Aufgrund der Tatsache, dass bei einzelnen Nonrespondern die Sonde in vitalem Myokard platziert war, stellte sich nun die Frage, welche weiteren Parameter prädiktiv für eine Nonresponse sein konnten. Es ist beispielsweise zu diskutieren ob eine Sonde, welche nicht im Bereich der letzten myokardialen Kontraktion liegt, gut genug platziert ist, um eine synchrone Kontraktion beider Ventrikel bw. eine homogene Kontraktion des linken Ventrikels zu gewährleisten. In der bereits zitierten Studie von Ypenburg et al. [192] wurden Patienten mit der Sondenspitze im Bereich der letzten mechanichen Aktivierung (konkordant) mit Patienten, die ihre linksventrikuläre Sonde in einem Bereich der lateralen Wand außerhalb des konkordanten Abschnitts (diskordant) liegen hatten, verglichen. Man stellte fest, dass Patienten mit einer konkordanten Sondenlage ein signifikant besseres Remodeling nach CRT zeigten, gemessen an der Verringerung des endsysytolischen Volumens, als Patienten mit der Sondenspitze im Bereich der Wand mit einer vorzeitigen Aktivierung ($P<0{,}001$, 189 ± 83 ml versus 134 ± 71 ml). Ein weiterer Hinweis auf die Rolle der Sondenlage gibt eine Studie von Van der Veire et. al. [193]. Diese zeigte mittels CT, invasivem Venogramm bei der LV-Sondenimplantierung und transthorakaler Doppler-Echokardiographie ebenfalls, dass wenn die linkventrikuläre Sonde im Gebiet der letzen mechanischen Aktivierung implantiert wurde, darauf eine Verbesserung der LVEF, eine Abnahme des LVESV und eine Verbesserung der LV-Dyssynchronie verzeichnet werden konnte. Patienten mit einer Sondenlokalisation außerhalb des Gebietes der letzten mechanischen Aktivierung wiesen keine Verbesserung der linksventrikulären Parameter auf. Narbengebiete wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht.

Die Gruppe um Dekker et al. [194] untersuchte dagegen die optimale Position von epikardialen linksventrikulären Sonden. Intraopertiv wurde zur Testung die linkeventrikuläre Wand anterior, antrolateral, lateral und posterior stimuliert. Die Elektrode wurde an dem Ort fixiert, an dem die beste Druck-Volumen-Kurve gemessen wurde. Eine minimale Veränderung der Position ging in diesem Kollektiv von 11 Patienten mit einer imensen haemodynamischen Reaktion einher. Wurde die epikardiale Sonde in eine optimale Position gebracht, so zeigten die Patienten postoperativ eine deutliche Verbesserung. Bei suboptimaler Lage ergaben sich keine positiven Verbesserungen von LVEF und endsystolischem Volumen, teilweise kam es sogar zu einer Verschlechterung. Das Kollektiv bestand zur Mehrzahl aus Patienten mit einer

ischämischen Kardiomyopathie. Der Anteil des Narbengewebes wurde hier ebenfalls nicht untersucht.

Andererseits konnten Kronberg et al. [195] in einem sehr großen Kollektiv von 567 Patienten feststellen, dass die optimale LV-Sondenposition nicht mit einer geringeren Mortalität oder mit einer klinischen Verbesserung der Patienten einherging. Sie definierten die optimale Sondenposition anhand der transthorakalen Echokardiographie zwischen 2 und 5 Uhr in der kurzen Achse, sowie basal bzw. medial der langen Achse. Die Patienten mit einer nach dieser Definition perfekten Sondenposition hatten in der Langzeitbeobachtung von 1997 bis 2007 keinen Vorteil gegenüber den anderen Patienten, welche die linksventrikuläre Sonde ebenfalls in der posterolateralen Wand, jedoch nicht im definierten konkordanten Feld positioniert hatten.

Es ist zu bemerken, dass die meisten Patienten mit einer QRS-Verlängerung einen Linksschenkelblock vorweisen [187]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten alle die linksventrikuläre Sonde lateral und posterolateral implantiert bekommen. Alle Patienten wiesen einen Linksschenkelblock auf. Daher ist davon auszugehen, dass bei allen die Stimulation im Bereich der letzten mechanischen Aktivierung gegeben war und eine fehlende Response nicht mit einer fehlerhaften Sondenposition erklärt werden kann. Zudem zeigten beide Gruppen eine gleichermaßen ausgeprägte Dyssynchronie in der Phasenanalyse; Voruntersuchungen in der nuklearmedizinischen Bildgebung gab es jedoch nicht. Die Signaltransduktion ist bei avitalem, narbigem Myokard gestört. Je nach Ausprägung der Größe des Narbengewebes kann es zu einem Kontraktionsverlust einzelner Myokardabschnitte kommen, die damit nicht mehr an der globalen Pumpleistung teilnehmen können. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützten die These, dass die Sonde in vitalem Myokard liegen muss, um zu einer verbesserten Pumpleistung und damit zu einem Ansprechen auf eine CRT zu führen. Alle Responder dieser Arbeit hatten ihre Sondespitze in vitalem Myokard, ¾ aller Nonresponder ihre Sonde in Myokard, dass an einem Stoffwechsel nicht teilnahm.

Zu untersuchen wäre ebenfalls noch, ob die Lage der rechtsventrikulären Sondenspitze im Zusammenhang mit einem Therapieversagen stehen könnte. Neben der optimalen Position der linksventrikulären Sonde wurde von weiteren Gruppen, u. a. von Bulava et al. [196], die Bedeutung der rechtsventrikulären Sondenposition betrachtet. In einer Langzeitstudie wurden 117 Patienten mit einer posterolateralen bzw. lateralen linksventrikulären Sonde, und mit einer rechtsventrikulären Sonde im Bereich des Apex (82 Patienten) bzw. im medialen Septum (35 Patienten), untersucht. Hierbei zeigte sich in dem homogenen Kollektiv kein Unterschied im Outcome bzgl. des reversen remodelings. 12 Monate nach Beginn der kardialen

Resynchronisationstherapie war die die Rate der Response, gemessen anhand von Klinik und linksventrikulärer Ejektionsfraktion, für beide Gruppen gleich - unbedeutend ob die Sonde septal oder lateral positioniert war [196]. Diese untersuchten Patienten hatten ihre rechtsventrikulären Sonden apikal und im Bereich des apikalen Septums positioniert; dies wurde anhand von Röntgen-Thorax-Bildern dokumentiert. Im Rahmen der Nachuntersuchungen erfolgte eine echokardiographische Kontrolle. Hier wurden AV-Zeit und intraventrikuläre Zeit bestmöglich eingestellt, um eine synchrone Kontraktion beider Ventrikel zu gewährleisten. Der Grund für das Scheitern sollte daher nicht in der rechtsventrikulären Sondenlage liegen.

4.5. PET/CT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt eine CRT für Patienten mit einer stark verringerten linksventrikulären Auswurfleistung ≤35%, einer QRS-Verlängerung ≥120ms und einer progressiven Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV [97]. Laut bisherigen Daten ist jedoch die intraventrikuläre Dyssynchronie eine weitere wichtige Voraussetzung für ein Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie [119, 197]. Die Verlängerung der QRS-Zeit ist der einzige bisher offiziell von der DKG akzeptierte Parameter für eine asynchrone Kontraktion; diese zeigt jedoch Schwächen. Bei einer QRS Zeit von 120 bis 150ms ist laut der DESIRE-Studie eine zusätzliche echokardiographische Untersuchung zur Evaluation der asynchronen Kontraktion sinnvoll. Laut COMPAGNION [198]und CARE-HF [120] ist erst bei einer QRS-Verlängerung von >150ms sicher von einer intraventrikulären Dyssynchronie auszugehen. 30% aller Patienten mit einer QRS-Verlängerung von >120ms haben keine linksventrikuläre dyssynchrone Kontraktion in der echokardiographischen Untersuchung. Andererseits haben ein Drittel der Patienten mit einer kurzen QRS-Zeit eine erhebliche echokardiographisch nachgewiesene linksventrikuläre Dyssynchonie [199]. Auch andere Studien zeigen, dass die ventrikuläre Dyssynchronie nicht durch die QRS-Länge repräsentiert wird und damit keinen guter Vorhersagewert für das Gelingen einer kardialen Resynchronisationstherapie darstellt [13]. Umgekehrt geht eine mechanische Synchronität und eine verbesserte systolische Leistung nicht mit einer elektrischen Synchronität einher [13, 165].

Die Herzechokardiographie ist ein etabliertes Verfahren zur Evaluation der intraventrikulären und interventrikulären Dyssynchronie und zeigt vielversprechende Ergebnisse [166, 169, 200]. Die Interobservariabilität in der Beurteilung von Echokardiographie und Stressechokardiographie ist jedoch hoch [201], 20% der Patienten haben zudem ein suboptimales akustisches Fenster [91].

Die qualitative Beurteilung der Echokardiographie ist sehr viel untersucherabhängiger als die semiquantitative Datenanalyse der Myokardszintigraphie [72]. Die hohe Evidenz der schlechten Reproduzierbarkeit durch die Herzechokardiographie spricht zunehmend gegen dieses Untersuchungsverfahren [89]. Ein weiteres Beispiel für die Untersucherabhängigkeit der transthorakalen Echokardiographie zeigt die PROSPECTStudie [18], eine Multicenterstudie. Hier wurden 498 Patienten echokardiographisch mit einer Gewebedoppler-Untersuchung (Tissue-Doppler-Imaging=TDI) bezüglich ihrer intraventrikulärer Dyssynchronie untersucht. Es zeigte sich eine große Variabilität in der Messung der Dyssynchronie-Parameter. Chen et al. [174] nahmen diese Ergebnisse zum Anlass TDI, Gated-SPECT und Gated-SPECT-Phasenanalyse gegenüber zu stellen. Nach deren Ergebnissen ist die Gated-SPECT vergleichbar mit dem TDI und besser als die alleinige transthorakale Echokardiographie. Die Gated-SPECT ist demnach der transthoraken Echoakrdiographie vorzuziehen. Sie begründeten dies mit der hohen Reproduzierbarkeit, der möglichen Vitalitätsdiagnostik und der gleichzeitigen Erhebung der linksventrikulären Dysynchronie in nur einer Untersuchung.

Für die Vitalitätsdiagnostik wurde als Alternative zu PET und SPECT die kardiale MRT mit der FDG-PET verglichen [202]. Unter niedriger Dobutamindosierung von 5-10 μ/kg/min kam es bei einer irreversiblen Myokardschädigung nicht zu einer Besserung der regionalen Kontraktilität, in vitalem Gewebe zeigte sich aber eine regionale Funktionsverbesserung. Als Goldstandard für die Vitalitätsdiagnostik wird jedoch das PET gesehen [203]. Als weiteres Diagnoseverfahren ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) mit Dobutaminbelastung möglich. Diese Untersuchung und das MRT sind nach Aussage der Studie vergleichbar miteinander, das MRT hat sogar noch eine höhere Sensivität und Spezifität, beide jedoch erreichen nicht die Ergebnisse der PET [202]. Zudem sind in der Bundesrepublik Deutschland nur wenige MRT-Geräte im Einsatz, die eine Untersuchung mit einem Schrittmacher/ICD aus technischen Gründen erlauben. Die FDG-PET wird derzeit schon in der Diagnostik für Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie genutzt, bevor diese einer Revaskularisationstherapie zugeführt werden, und hat hier einen hohen prädikativen Wert [25, 26]. Zudem gibt es Ergebnisse die zeigen, dass das Ausmaß vitalen Myokards, gemessen mittels FDG-PET, korreliert mit einer hämodynamischen Verbesserung in den Nachuntersuchungen. Van Campen et al. [177] zeigten an 39 Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, dass die Untersuchungen im FDG-PET eine Sensivität von 72% und eine Spezifität von 71% aufwiesen und damit eine signifikante hämodynamische Verbesserung nach der Implantation des Dreikammerschrittmachers zeigten. Falsch negative Ergebnisse wurden durch eine geringere FDG-Aufnahme im Bereich des Septums verursacht; vor allem bei Patienten mit

Linksschenkelblock minderte dies den Vorhersagewert. Da viele herzinsuffiziente Patienten, die einen biventrikulären Schrittmacher benötigen, einen Linksschenkelblock aufweisen, könnte bei der Detektion dieser Patienten die Spezifität der Vorhersage noch weit höher liegen und eine genauere Selektion der Patienten für eine Implantation ermöglichen.

Die EKG-getriggerte Phasenanalyse der FDG-PET ist ein relativ neues, aber standardisiertes und reproduzierbares Verfahren zur Messung der linksventrikulären Dyssynchronie [174]. Es ermöglicht eine objektive und reproduzierbare Untersuchung des linken Ventrikels mit allen seinen Segmenten bezüglich Funktion, Kontraktion und Metabolismus. Die Computertomographie an sich ist bereits für den Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung etabliert. Sie ist vergleichbar mit der invasiven venösen Angiographie [135, 193] und befindet sich kurz vor der Implementierung in die entsprechenden Leitlinien. Die Kombination aus PET und CT ermöglicht die Darstellung und Lokalisation der Sonden, daneben kann mit Hilfe von Kontrastmittel die koronarvenöse Anatomie illustriert werden [193]; beides in Kombination mit einer Funktionsdarstellung des Myokards. Aus diesen Daten verwendbar ist somit die Information mittles PET-Phasenanalyse über Regionen mit Wandbewegungsstörungen in Kombination mit einer morphologische Zuordnung der Sondenspitzenlokalisation. Dies kann bei der Sondenpositionierung bezüglich einer angestrebten Kontraktionsverbesserung hilfreich sein. Da das Ansprechen auf eine Kardiale Resynchronisationtherapie neben der asynchronen Kontraktion u.a. von der allgemeinen Narbenlast abhängt, wäre eine Bestimmung der globalen und speziell der lokalen Vitalität und Narbenlast sehr nützlich, und könnte eine bessere Unterscheidung zwischen potentiellen Respondern und Nonrespondern ermöglichen.

4.6. Limitationen und Ausblick

Erstens ist das Patientenkollektiv dieser Studie klein mit je 7 Patienten pro Gruppe. Die eingeschlossenen Patienten stellen eine hoch selektive Kohorte dar. Die Ergebnisse der Studie sind somit statistisch schwer zu verwerten, sie müssen nun durch eine größere Population bestätigt werden. Es zeigen sich jedoch klar die Anwendbarkeit und der mögliche Nutzen der FDG-PET/CT in der Beurteilung des Nonresponse bei Patienten nach CRT.

Zweitens erfolgte die Untersuchung im Durchschnitt 32 Monate nach der Implantation. Das heißt eine unbekannte Zahl an möglichen Nonrespondern konnte nicht in die Studie eingeschlossen werden, weil sie durch eine finale Dekompensation ihrer Grunderkrankung bereits vorher ausschieden. Die Ergebnisse müssen daher für die Anwendung an Patienten im längerfristigen Follow-up nach CRT interpretiert werden.

Eine Bestimmung der Venenanatomie, die Eruierung möglicher anatomischer Normvarianten, die Zuordnung der Vene zum Zielgebiet im Zusammenhang mit der vorliegenden Narbenlast und –Lokalisation, sowie die Bestimmung der Region der maximalen Dyssynchronie kann in Zukunft eine bessere Implantationsplanung möglich machen. Komplikationen und Nonresponse könnte so vorgebeugt werden. Im Klinikum Großhadern in der Medizinischen Klinik I wird derzeit eine prospektiv randomisierte Folgestudie initiiert, bei der eine Patientengruppe bereits vor der Implantation eine Kardio-PET/CT erhält. Untersucht werden soll der Einfluss dieser Diagnostik auf den Implantationsort der linksventrikulären Sonde und das damit verbundene Outcome der Patienten im Vergleich zu den Patienten, die diese Untersuchung nicht erhalten. Die Untersuchung eines größeren Kollektivs mittels PET/CT könnte eine klinische Relevanz für diese Diagnostik weiter erhärten.

Tabelle 6: Aufzählung der in der Diskussion vewendeten Studien

Autor	Jahr	Verfahren	Patientenzahl	Kollektiv
Baer et al.	1996	MRT und FDG-PET	35	Patienten mit Myokardinfakt und regionaler Akinesie/Dyskinesie
Bax et al.	2004	Kontrastmittel-Echokardiographie	85	NYHA III-IV, QRS>120ms
Birnie et al.	2009	^{18} Rubidium-^{18}F-FDG-PET	59	ICM, nicht ischämische CM
Bulava et al.	2009	Transthorakale Echokardiographie	117	CRT, rechtsventrikuläre Sonde im Apex oder Septum
Chen et al.	2008	Transthorakale Echokardiographie, TDI, Gated SPECT	75	NYHA III-IV, QRS>120ms, EF<35%
Cleland et al.	2005	Endpunktvergleich Hospitalisierung und Tod durch Herzschwäche	813	NYHA III-IV, Intraventrikuläre Dyssynchronie
Dekker et al.	2004	Transthorakale Echokardiographie	11	Patienten mit CRT und epikardialer linksventrikulärer Sonde
DiFilippo	2005	PET/CT mit CT-AC und PET mit source-basierter Abschwächungskorrektur	15	Patienten mit Schrittmacher und ICD Sonden aus den unterschiedlichsten Indikationen
ES Chung et.al	2008	Transthorakale Echokardiographie	498	NYHA III-IV, QRS>140ms, EF<35%
Fauchier et al.	2002	Equilibrium-Radionuklid-Angiographie beider Ventrikel	103	Idiopathische DCM, 25% LSB
Henneman et al.	2007	Gated SPECT+Phasenanalyse	52	NYHA II-IV, LSB, EF<35%
Hummel et al	2005	Kontrastmittel-Echokardiographie	21	ICM, NYHA III-IV, QRS>130ms
Ji Chen et al.	2008	Gated-SPECT Phasenanalyse, Kontrastmittelechokardiographie	75	NYHA III-IV, EF<35%, QRS>120ms
Kronborg	2009	Röntgen Thorax,	567	Patienten mit CRT
Lafitte et al.	2003	Tissue-Doppler-Echokardiographie	15	DCM, QRS>140ms
Molhoek et. al.	2003	6MWD, NYHA Klassen, EF, Minnesota Quality life score	74	ICM, DCM
Neri et al.	2003	^{18}F-FDG-PET+NH3-PET	8	DCM mit einer EF<40%,
Nowak et al.	2003	^{18}F-FDG-PET	15	DCM, LSB QRS-Breite 165 ± 15 ms
0`Connel et al.	2005	Equilibrium-Nuklid-Radiographie	22	Herzinsuffizienzpatienten
Orlov et al.	2008	Gated-SPECT, EF, 6 Minuten Gehtest	19	ICM
RIEDLBAUCHOVÁ	2008	^{18}F-FDG-PET, Transthorakale Echokardiographie	66	ICM, NYHA III-IV, EF<35, QRS>120ms
Tsurugaya et al.	2004	Gated-SPECT	10	Herzinsuffizienzpatienten vor und nach CRT
Van Campen et al.	2006	Transthorakale Echokardiographie mit Doppler, FDG-PET	39	ICMP, EF 27±9%, QRS>120ms
Van de Veire et al.	2008	MSCT, Venographie, TDI	12	Patienten mit CRT
Woo et al.	2005	LVEDD, EF, NYHA-Klassen, Ätiologie der Herzinsuffizienz	453	ICM, DCM, idiopathische CM
Winter et al.	2006	Gated-SPECT	132	KHK, LVEF<30%
Ypenburg et. al.	2006	^{18}F-FDG-PET, Transthorakale Echokardiographie	61	ICMP, QRS>130, NYHAI III-IV
Ypenburg	2006	Gated SPECT	51	ICM
Ypenburg et. al.	2006	^{18}F-FDG-PET, Transthorakale Echokardiographie	61	ICMP, QRS>130, NYHAI III-IV
Ypenburg et al.	2007	SPECT	51	ICM, QRS<130ms,
Ypenburg et al.	2007	MRT	34	ICM, EF<30%
Ypenburg et. al.	2008	Röntgen Thorax und Transthorakale Echokardiographie	244	Patienten mit CRT

Quelle: Pub-Med, Google Schoolar

5. Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine komplexe Erkrankung mit mehr als 20 Millionen Betroffenen weltweit. Die Mortalität ist hoch, in Deutschland stellt sie die dritthäufigste Todesursache dar. Die Anzahl der daran leidenden Patienten nimmt von Jahr zu Jahr zu, Krankenhausaufenthalte sind vor allem im finalen Erkrankungsstadium häufig und kostenintensiv. Ist die medikamentöse/konservative Therapie bereits optimiert, können Beschwerden und der Funktionsverlust des Herzens auf konservativem Wege nicht mehr gemindert werden.

Ab NYHA-Stadium III ist die kardiale Resynchronisationstherapie eine anerkannte Therapie (Ia) und in den Leitlinien verankert. Infrage kommen dafür Patienten, die eine QRS-Verlängerung >120ms und eine LVEF ≤35% aufweisen. Nachgewiesenermaßen synchronisiert sich die intraventrikuläre Kontraktion, d. h. die Schlagkraft und das Schlagvolumen steigen. Resultierend daraus verfügen die Patienten damit wieder über eine verbesserte Lebensqualität, Hospitalisierungsraten und Mortalität sinken.

Allerdings sind bis zu 30% der Patienten (einige Studien sprechen von über 50%) Therapieversager und reagieren, obwohl sie voll und ganz allen Einschlusskriterien entsprechen, nicht mit einer klinischen Verbesserung auf die CRT. Unterschiedliche Gründe, wie eine zu große Narbenlast, eine Sondenspitze plaziert in avitalem Myokard und eine fehlende intraventrikuläre Dyssynchronie werden dafür verantwortlich gemacht. Verschiedene diagnostische Mittel sind bereits genutzt worden um die Ursache des Therapieversagens zu ermitteln, jedoch ohne bahnbrechenden Erfolg. Die PET gilt als Goldstandard in der Vitalitätsdiagnostik. Dieses gut reproduzierbare diagnostische Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit genutzt, um die Lokalisation und das Ausmaß des Narbengewebes wie auch Dyssynchronie im linken Ventrikel im Verhältnis zur Sondenlage bei Therapieversagern - und vergleichend dazu bei Patienten mit einem Ansprechen auf die CRT - zu bestimmen. In der Kombination mit der CT konnte die Schrittmachersonde dargestellt werden. Die dreidimensionale Bildfusion beider Systeme ermöglichte eine Zuordnung der Sonde zum umgebenden Myokard. Mit Hilfe der Phasenanalyse wurde zusätzlich die linksventrikuläre Dyssynchronie untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wertigkeit des PET/CT bei der Untersuchung und Unterscheidung von Respondern und Nonrespondern im Bezug auf die allgemeine linksventrikuläre Narbenlast, die Narbenlokalisation, die Verbindung zur Schrittmachersonde und die intraventrikuläre Dyssynchronie. Daneben sollte herausgefunden werden, in welchen Parametern sich Nonresponder und Responder signifikant unterscheiden.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 14 Patienten zusammen, 12 davon waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 67,9 ± 8,4 Jahre. Die Untersuchung wurde 32 ± 17 Monate nach der biventrikulären Schrittmacher-Implantation durchgeführt. Alle Patienten erhielten einen biventrikulären Schrittmacher (meist kombiniert mit einem ICD). Die PET/CT-Diagnostik erfolgte an einem Tag in einem Untersuchungsschritt. Untersucht wurde die globale Narbenlast des linken Ventrikels, die Sondenlokalisation im Narbengewebe, sowie die Phasenanalyse mit Bandbreite, Standardabweichung und Phasen-Entropie.

Die allgemeine Narbenlast der Responder lag bei 10 ± 8%, die der Nonresponder bei 30 ± 21% ($P<0,05$). Bei 4 von 7 Nonrespondern lag die linksventrikuläre Sondenspitze im Bereich ohne ^{18}F-FDG-Glukosespeicherung mit einer reduzierten Wanddickenzunahme, d.h. Narbengewebe. Bei den restlichen Nonrespondern lag statt dessen die Sonde in vitalem Gewebe. Bei allen Patienten mit einem Therapieansprechen, das heißt bei Respondern lag die Sonde in vitalem Gewebe.

Bezüglich der Phasenanalyse unterschieden sich beide Gruppen nur in der globalen Phasen-Entropie (77 ± 4 ° Responder, Nonresponder 83 ± 3°; $P=0,038$). In allen weiteren Parametern der Phasenanalyse konnte kein signifikanter Unterschied in der intraventrikulären Dyssynchonie festgestellt werden.

Die PET/CT Untersuchung hatte eine unmittelbare Auswirkung auf 4 von 7 Nonresponder für die weitere Therapie. Bei einer Patientin wurde die linksventrikuläre Sonde in vitales Myokard, welches durch die Untersuchung lokalisiert worden war, an der lateralen Seitenwand verlagert. Die Patientin verbesserte sich darauf und konnte als Responder geführt werden. Zwei weitere Patienten wurden auf die Transplantationsliste gesetzt. Einer der Beiden hatte eine ausgeprägte globale Narbenlast und die linksventrikuläre Sonde in avitalem Myokard. Der andere Patient hatte zwar trotz hoher globaler Narbenlast die Sonde in vitalem Myokard bei hoher globaler Narbenlast, zeigte aber keine ausgeprägte interventrikuläre Dyssynchronie. Ein weiterer Nonresponder mit ausgeprägtem Narbengewebe der posterolateralen Wand, bei dem eine Sondenrevision keinen Sinn ergeben hätte, zeigte eine Mitralinsuffizienz und verbesserte sich nach einem Mitralklappenclipping.

In der vorliegenden Arbeit konnten mit Hilfe des FDG PET/CT signifikante Unterschiede zwischen Responder und Nonresponder der CRT gezeigt werden. Dieses Verfahren bestätigt, dass globale Narbenlast und Lokalisation des Narbengewebes wichtige Parameter für ein Therapieansprechen sind. Die ventrikuläre Dyssynchronie, welche nachgewiesenermaßen ein Prädiktor für das Ansprechen ist, konnte nach CRT als Parameter nicht genutzt werden. Es lies sich mittels der Phasenanalyse nur ein Unterschied in der Entropie, d.h. der Gleichförmigkeit

der Ventrikelbewegung zwischen beiden Gruppen zeigen, allerdings fehlt die vergleichende Untersuchung vor der Implantation. Das PET/CT ermöglicht in nur einem Untersuchungsgang die Bestimmung von vitalem Myokard und Narbengewebe, der intraventrikulären Dyssynchronie, eine Sondenlokalisation aller Schrittmachersonden und eine Zuordnung zum umgebenden Narbengewebe. Diese Diagnostik kann damit mögliche Ursachen für ein Nichtansprechen auf die CRT aufzeigen und die Therapie individuell weiter gestalten. Mit zusätzlicher Durchführung einer CT Angiographie mit Kontrastmittel und Darstellung der koronarvenösen Anatomie könnte mittels PET/CT künftig ein gezieltere Patientenselektion für die geplante CRT möglich werden, was derzeit in einer Anschlußstudie getestet wird.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Stadien 8

Tabelle 2: Hounsfield Einheiten.....15

Tabelle 3: Verhaltensempfehlungen bei Herzinsuffizienz 29

Tabelle 4: Das Patientenkollektiv 48

Tabelle 5: Charakteristik des Studienkollektivs.....50

Tabelle 6: Aufzählung der in der Diskussion vewendeten Studien. 69

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT-Generationen....13

Abbildung 2: Das Prinzip der Annihilation....19

Abbildung 3: Desoxyglukose und ^{18}F-Fluordesoxyglukose....19

Abbildung 4: PET/CT....23

Abbildung 5: Polarkoordianten und 3D-Darstellung des Myokards eines unauffälligen Patienten....25

Abbildung 6: Phasenanalyse eines Patienten mit regelrechter Traceraufnahme. 25

Abbildung 7a: Histogramm eines unauffälligen Patienten....26

Abbildung 7b: Histogramm eines Patienten mit Narbengewebe....26

Abbildung 8: Polar Map eines Patienten mit Narbengewebe....27

Abbildung 9: Phasenanalyse eines Patienten mit Narbengewebe....28

Abbildung 10: Phasenhistogramm und Polar Map eines Nonresponders (Patient Nr. 2) 45

Abbildung 11: Phasenhistogramm und Polar Map eines Responder (Patient Nr. 5)....46

Abbildung 12: PET/CT-Fusionsdaten eines Responders (Patient Nr. 5) 52

Abbildung 13: PET/CT-Fusionsdaten eines Nonresponders (Patient Nr. 13). 53

8. Zeichen und Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensinrezeporblocker
AV	Atrium-Ventrikel
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain-Natriuretic-Peptid
CK-MB	Kreatininkinase-Myoglobin
CM	Kardiomyopathie
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Comutertomograph/-graphie
CW	Continous wave
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
dp/dt_{max}	Druckanstiegsparameter, d.h. Differentialquotient von Druck (p) nach Zeit (t)
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor = Stickstoffmonoxid
EF	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
FDG	Fluor-2-Desoxy-Glukose
FOV	Field Of View
HE	Hounsfield-Einheiten
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICD	Defibrillator
i.v.	Intra-venös
IVMD	Intraventrikular-Motion-Delay
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer-Enddiastolischer-Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVPEI	LV-Pre-Ejection-Interval
LVESVI	Left-Ventricular-End-Systolic-Volume-Index
LVFT	Linksventrikuläre Füllzeit
LLWC	Left-Lateral-Wall-Contraction
m	Meter
MBq	Milibequel
MSv	Milisievert
µ	Mue
nsec.	Nanosekunden
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht steriodales Antirheumatikum
PCI	Perkutane-Coronare-Intervention
PDE5-Inhibitor	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane-Transluminale-Coronare-Angioplastie
PW	Pulsdoppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SPWMD	Septal-to-Posterior-Wall-Motion-Delay
TCA	Tricyclische Antidepressiva
TDI	Tissue-Doppler-Imaging, entspricht dem echokardiographischen Gewedoppler
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TSH	Thyreotropin
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VV	Ventrikel-Ventrikel
6-MWD	6 Minuten Gehtest

9. Literaturverzeichnis

1. Todesursachen und Kostenrechnung. Statistisches Bundsamt, 2008.

2. Gheorghiade M, Bonow R, et al. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation 1998;97:282.

3. Dietel M, Suttop N, Zeitz M. Harrisons Innere Medizin. ABW-Wissenschaftsverlag 2010.

4. Hunt S, Abraham W, Chin M, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112:e154.

5. Shamim W, Francis D, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. International Journal of Cardiology 1999;70:171-8.

6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. New England Journal of Medicine 2001;344:873.

7. Abraham W, Fisher W, Smith A, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. The New England Journal of Medicine 2002;346:1845.

8. Vardas P, Auricchio A, Blanc J, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal 2007;28:2256.

9. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. Circulation 1999;99:2993.

10. Breithardt O, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. American Heart Journal 2002;143:34-44.

11. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study. Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:315-24.

12. Reuter S, Garrigue S, Barold S, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. The American Journal of Cardiology 2002;89:346-50.

13. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. Circulation 2002;106:1760.

14. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. Journal of the American College of Cardiology 2003;42:2117-24.

15. Boogers M, Van Kriekinge S, Henneman M, et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. Journal of Nuclear Medicine 2009;50:718.

16. Henneman M, Van Der Wall E, Ypenburg C, et al. Nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy. Journal of Nuclear Medicine 2007;48:2001.

17. Trimble M, Borges-Neto S, Velazquez E, et al. Emerging role of myocardial perfusion imaging to evaluate patients for cardiac resynchronization therapy. The American Journal of Cardiology 2008;102:211-7.

18. Chung E, Leon A, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008;117:2608.

19. Chen J, Garcia E, Folks R, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. Journal of Nuclear Cardiology 2005;12:687-95.

20. Chen J, Faber T, Cooke C, et al. Temporal resolution of multiharmonic phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT studies. Journal of Nuclear Cardiology 2008;15:383-91.

21. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. Pacing Clinical Electrophysiology 2007;30:1201-9.

22. Hummel J, Lindner J, Belcik J, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. Heart Rhythm 2005;2:1211-7.

23. Adelstein E, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. American Heart Journal 2007;153:105-12.

24. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113:969-76.

25. Marwick T, Zuchowski C, Lauer M, et al. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability* 1. Journal of the American College of Cardiology 1999;33:750-8.

26. Knuuti M, Saraste M. Myocardial viability: Fluorine-18-deoxyglucose Positron Emission Tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization* 1. American Heart Journal 1994;127:785-96.

27. Herold G. Innere Medizin. Köln 2010.

28. Herold G. Innere Medizin. Köln 2005.

29. Nishijima Y, Sridhar A, Viatchenko-Karpinski S, et al. Chronic cardiac resynchronization therapy and reverse ventricular remodeling in a model of nonischemic cardiomyopathy. Life Sciences 2007;81:1152-9.

30. Hoppe U, Böhm M, Dietz R, et al. Guidelines for therapy of chronic heart failure. Zeitschrift für Kardiologie 2005;94:488.

31. Maron B, Towbin J, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. Circulation 2006;113:1807.

32. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000;83:596-602.

33. Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. Swiss medical forum 2001. 4-9.

34. Cowie M, Mosterd A, Wood D, et al. The epidemiology of heart failure. European Heart Journal 1997;18:208-25.

35. Reitsma J, Mosterd A, De Craen A, et al. Increase in hospital admission rates for heart failure in the Netherlands, 1980-1993. British Medical Journal 1996;76:388.

36. Mehta P, Dubrey S, McIntyre H, et al. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population. European Journal of Heart Failure 2008;10:1108-16.

37. Yusuf S, Pepine C, Garces C, et al. Effect of Enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. The Lancet 1992;340:1173-8.

38. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The American Journal of Cardiology 1988;62:60A.

39. Kannel W, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac. British Medical Journal 1994;72:S3-S9.

40. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. The New England Journal of Medicine 2002;347:1397.

41. Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. Swiss medical forum 2001. 1-4.

42. Murdoch D, Love M, Robb S, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. European Heart Journal 1998;19:1829-35.

43. Stewart A, Greenfield S, Hays R, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. Journal of American Medical Association 1989;262:907-13.

44. Buchwald D, Pearlman T, Umali J, et al. Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. The American Journal of Medicine 1996;101:364-70.

45. Katz A. The heart in congestive failure. Cardioscience 1990;1:3.

46. Weil J, Schunkert H. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. Clinical Research in Cardiology 2006;95:1-17.

47. Schnabel P, Böhm M. Sympathetic activation in heart failure: A target of therapeutic approaches. Zeitschrift für Kardiologie 1999;88:5-11.

48. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro Ade M, et al. Platelet activation in different clinical forms of the coronary artery disease (role of P-selectin and others platelet markers in stable and unstable angina). Arquivos Brasileiros di Cardiologia 2006;87:446-50.

49. Eriksson SV, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Neuroendocrine activation in relation to left ventricular function in chronic severe congestive heart failure: a subgroup analysis from the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). Clinical Cardiology 1994;17:603-6.

50. Feldman A, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. Journal of the American College of Cardiology 2000;35:537-44.

51. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Journal of the American College of Cardiology 1996;27:1201-6.

52. Cohn J, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Journal of the American College of Cardiology 2000;35:569-82.

53. NYHA-Stadien. Pocket Leitlinien Update: Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2009. http://leitlinien.dgk.org.

54. Haass M, Zugck C, Kübler W. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? Zeitschrift für Kardiologie 2000;89:72-80.

55. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiologie 2005. www.escardio.org.

56. Thelen M. Bildgebende Kardiodiagnostik: Georg Thieme Verlag 2007.

57. Böhmeke T, Weber K. Checkliste Echokardiographie: Thieme Verlag 1998.

58. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. Radiologie–Grundlagen der Radiodiagnostik, Radiotherapie und Nuklearmedizin. Verlag Urban und Schwarzenberg 2006.

59. Kalender W. X-ray computed tomography. Physics in Medicine and Biology 2006;51:29.

60. Bautz W, Kalender W. Godfrey N. Hounsfield and his influence on radiology. Der Radiologe 2005;45:350-5.

61. Schneider V. Native, low-dose CT versus kontrastverstärkte" full-dose" CT in der PET/CT-Diagnostik maligner Melanome. Dissertation Ludwig Maximulians Universität 2009. http://edoc.ub.uni-muenchen.de/.

62. Bücheler E, Lackner K, Göttsche T, et al. Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen: Thieme Verlag 2006.

63. Reiser M, Kuhn F, Debus J, et al. Duale Reihe-Radiologie: Thieme Verlag 2006.

64. Mohnike W, Hör G, Hvr G. PET/CT-Atlas: Springer 2006.

65. Büll U, Schicha H, Biersack H, et al.Nuklearmedizin. Thieme Verlag 1993.

66. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, et al. A Positron-Emission Transaxial Tomograph for nuclear imaging (PETT). Radiology 1975;114:89-98.

67. Stockhausen HM, Pietrzyk U, Herholz K. Nuklearmedizin: Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie. www.informatik.rwth-aachen.de.

68. Bybel B, Brunken R, Shah S, et al. PET and PET/CT imaging: What clinicians need to know. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006;73:1075.

69. Kapoor V, McCook B, Torok F. An Introduction to PET/CT Imaging1. Radiographics 2004;24:523.

70. Schober O, Heindel W. PET/CT; Thieme Verlag 2008.

71. Hör G, Kranert W, Maul F, et al. Gated metabolic positron emission tomography (GAPET) of the myocardium: 18F-FDG-PET to optimize recognition of myocardial hibernation. Nuclear medicine communications 1998;19:535.

72. Hahn et al. Nuklearmedizin: Georg Thieme Verlag 1997.

73. Rohren E, Turkington T, Coleman R. Clinical Applications of PET in Oncology1. Radiology 2004;231:305.

74. Townsend D. Physical principles and technology of clinical PET imaging. Annals-Academy of Medicine Singapore 2004;33:133-45.

75. Brix G, Lechel U, Glatting G, et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. Journal of Nuclear Medicine 2005;46:608.

76. Cook G, Wegner E, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. Elsevier 2004;34:122-33.

77. Werling A. Modellbasierte Korrektur der Streustrahlung in der Positronen-Emissions-Tomographie. Model-based scatter correction for positron emission tomography. Dissetation 2001, Unviversitätsbibliothek Heidelberg. www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/1803.

78. Townsend D, Cherry S. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. European Radiology 2001;11:1968-74.

79. Antoch G, Freudenberg L, Beyer T, et al. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. Journal of Nuclear Medicine 2004;45:56S.

80. Brechtel K, Klein M, Vogel M, et al. Optimized contrast-enhanced CT protocols for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT: technical aspects of single-phase versus multiphase CT imaging. Journal of Nuclear Medicine 2006;47:470-6.

81. Go R, Marwick T, MacIntyre W, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. Journal of Nuclear Medicine 1990;31:1899.

82. Stewart R, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of Rubidium-82 Positron Emission Tomography and Thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease* 1. The American Journal of Cardiology 1991;67:1303-10.

83. Mohnike K, Hör G, Mohnike W. PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik: Springer Verlag 2006.

84. Schwaiger M, Ziegler S, Nekolla S. PET/CT: challenge for nuclear cardiology. Official publication, Society of Nuclear Medicine, Journal of Nuclear Medicine 2005;46:1664.

85. Beyer T, Antoch G, Muller S, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. Journal of Nuclear Medicine 2004;45:25S.

86. Beyer T, Bockisch A, Kuhl H, Martinez MJ. Whole-body 18F-FDG PET/CT in the presence of truncation artifacts. Journal of Nuclear Medicine 2006;47:91-9.

87. Beyer T, Antoch G, Bockisch A, et al. Optimized intravenous contrast administration for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT. Journal of Nuclear Medicine 2005;46:429-35.

88. Cooke C, Garcia E, Cullom S, et al. Determining the accuracy of calculating systolic wall thickening using a fast Fourier transform approximation: a simulation study based on canine and patient data. Journal of Nuclear Medicine 1994;35:1185.

89. O'Connell J, Schreck C, Moles M, et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. Journal of Nuclear Cardiology 2005;12:441-50.

90. Henneman M, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. Journal of the American College of Cardiology 2007;49:1708-14.

91. Henneman M, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on Gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? Journal of Nuclear Medicine 2007;48:1104.

92. Chen J, Henneman M, Trimble M, et al. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. Journal of Nuclear Cardiology 2008;15:127-36.

93. Remme W, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure 2002;4:11-22.

94. Dargie H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2005;26:115-40.

95. Bjarnason-Wehrens B, Schulz O, Gielen S, et al. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Clinical Research in Cardiology Supplements 2009;4:1-44.

96. Verhaltensempfehlungen bei Herzinsuffizienz, Pocket Leitlinlien Update 2009, Akute und Chronische Herzinsuffizienz., Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2009. www.leitlinien.dgk.org.

97. U. Hoppe MB, H.Drexler, G.Hasenfuß, et al. Pocket Leitlinien Update 2010 Akute und Chronische Herzinsuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; 2009.www.leitlinien.dgk.org.

98. Flather M, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. The Lancet 2000;355:1575-81.

99. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2010.

100. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. New England Journal of Medicine 1991;325:303.

101. Konstam M, Rousseau M, Kronenberg M, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor Enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. Circulation 1992;86:431.

102.Francis G, Benedict C, Johnstone D, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990;82:1724.

103.Ryden L, Armstrong P, Cleland J, et al. Efficacy and safety of high-dose Lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. European Heart Journal 2000;21:1967.

104.Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, Lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999;100:2312.

105.Teerlink JR, McMurray JJ, Bourge RC, et al. Tezosentan in patients with acute heart failure: design of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study (VERITAS). American Heart Journal 2005;150:46-53.

106.Heidenreich M, Lee M, Massie M, et al. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of the American College of Cardiology 1997;30:27-34.

107.Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal 2005;26:2472; author reply 3-4.

108.Burnier M, Brunner H. Angiotensin II receptor antagonists. The Lancet 2000;355:637-45.

109.Cohn J, Tognoni G, Glazer R, et al. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of Valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. Journal of Cardiac Failure 1999;5:155-60.

110.Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effect of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. The Lancet 2000;355:1582-7.

111.Farquharson C, Struthers A. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. Circulation 2000;101:594.

112.Ramires F, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology 2000;85:1207-11.

113.Ahmed A, Rich M, Fleg J, et al. Effects of Digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation 2006;114:397.

114.Packer M, Gheorghiade M, Young J, et al. Withdrawal of Digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. The New England Journal of Medicine 1993;329:1.

115.Bristow M, Gilbert E, Abraham W, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996;94:2807.

116.Kawai K, Takaoka H, Hata K, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology 1999;84:671-6.

117.Yu C, Bleeker G, Fung J, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2005;112:1580.

118.Young J, Abraham W, Smith A, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. Journal oft the American Medical Association 2003;289:2685.

119.St John Sutton M, Plappert T, Abraham W, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. Circulation 2003;107:1985.

120.Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. New England Journal of Medicine 2005;352:1539-49.

121.Linde C, Gold M, Abraham W, et al. REVERSE Study Group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure-the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. American Heart Journal 2006;151:288-94.

122.Vardas P, Auricchio A, Blanc J, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2007;28:2256-95.

123.Israel C, Butter C. Indikation zur kardialen Resynchronisation: Konsensus 2005. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 2006;17:80-6.

124.Bax J, Abraham T, Barold S, et al. Cardiac resynchronization therapy part 1—issues before device implantation. Journal of the American College of Cardiology 2005;46:2153-67.

125.Schalk D. Langzeitergebnisse von Mortalität und Arrhythmiehäufigkeit bei Patienten mit implantierbarem Cardioverter/Defibrillator in Abhängigkeit von Herzinsuffizienz und QRS-Komplexverbreiterung: klinischer und elektrophysiologischer Verlauf der Herzinsuffizienz im Hinblick auf die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie. Dissertation. Ruhr-Universität Bochum, Universitätsbibliothek, 2006. www.ub-ruhr-uni-bochum.de.

126.Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. Guidelines for heart pacemaker therapy. Zeitschrift für Kardiologie 2005;94:704.

127.Bristow M, Saxon L, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. New England Journal of Medicine 2004;350:2140-50.

128.Linde C, Abraham W, Gold M, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. Journal of the American College of Cardiology 2008;52:1834.

129.Beshai J, Grimm R, Nagueh S, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. New England Journal of Medicine 2007;357:2461-71.

130.Foster A, Gold M, McLaughlin J. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. The Annals of Thoracic Surgery 1995;59:294.

131.Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. Pacing Clinical Electrophysiology 1996;19:1748-57.

132.Daubert J, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. Pacing Clinical Electrophysiology 1998;21:239-45.

133.Leclercq F, Hager F, Macia J, et al. Left ventricular lead insertion using a modified transseptal catheterization technique: a totally endocardial approach for permanent biventricular pacing in end-stage heart failure. Pacing Clinical Electrophysiology 1999;22:1570-5.

134.Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, et al. Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. Circulation 2001;104:442.

135.Van de Veire N, Schuijf J, De Sutter J, et al. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice Computed Tomography. Journal of the American College of Cardiology 2006;48:1832-8.

136.Reinhardt D, Surber R, Kuehnert H, et al. Implantation eines Resynchronisationssystems bei persistierender oberer Hohlvene. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 2006;17:35-9.

137.Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. Pacing and Clinical Electrophysiology 2003;26:137-43.

138.Linde C, Gadler F, Edner M, et al. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. The American Journal of Cardiology 1995;75:919-23.

139.Wilkoff B, Cook J, Epstein A, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. Journal of American Medical Association 2002;288:3115-23.

140.Kass D, Chen C, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 1999;99:1567.

141.Grigioni F, Boriani G, Magelli C, et al. QRS interval time-related changes and prognosis in heart failure. The American Journal of Cardiology 2003;91:514-.

142.Lancellotti P, Kulbertus H, Piérard L. Predictors of rapid QRS widening in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. The American Journal of Cardiology 2004;93:1410-2.

143.Kalahasti V, Nambi V, Martin D, et al. QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. The American Journal of Cardiology 2003;92:798-803.

144.Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. left bundle-branch block (LBBB) 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. American Heart Journal 2002;143:398-405.

145.Bax J, Abrham T, Barold S, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Part 1-issues before device implantation.Journal of the American College of Cardiologie 2005.

146.Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. Journal of the American College of Cardiology 2002;39:2026-33.

147.Kron J, Aranda J, Miles W, et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2009;25:91-6.

148.Abraham W, Fisher W, Smith A, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync randomized clinical evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. New England Journal of Medicine 2002;346:1845-53.

149.Ypenburg C, van Bommel R, Borleffs C, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. Journal of the American College of Cardiology 2009;53:483.

150.Cappola T, Harsch M, Jessup M, et al. Predictors of remodeling in the CRT era: influence of mitral regurgitation, BNP, and gender. Journal of Cardiac Failure 2006;12:182-8.

151.Blanc J, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. Circulation 1997;96:3273.

152.Waggoner A, Faddis M, Gleva M, et al. Cardiac resynchronization therapy acutely improves diastolic function. Journal of the American Society of Echocardiography 2005;18:216-20.

153.Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. Journal of the American College of Cardiology 2003;42:2109-16.

154.Higgins S, Hummel J, Niazi I, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. Journal of the American College of Cardiology 2003;42:1454-9.

155.Moss A, Hall W, Cannom D, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. New England Journal of Medicine 2009;361:1329-38.

156.Foley P, Leyva F, Frenneaux M. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? Europace 2009;11:v58.

157.Pfister R, Schneider C. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: application of natriuretic peptides. European Heart Journal 2009;30:382.

158.Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. The American Journal of Cardiology 1999;84:1417-21.

159.Range F, Wenning C, Rahbar K, et al. Nuklearmedizinische Bildgebung an Herz und großen Gefäßen. Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie 2010;24:169-84.

160.Leitlinien für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie 2010. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., www.nuklearmedizin.de/.

161.Beyer T, Townsend D, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. Journal of Nuclear Medicine 2000;41:1369.

162.Krause B, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. Nuclear Medicine 2007;46:291.

163.Mawlawi O, Townsend D. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2009;36:15-29.

164.Nekolla S, Miethaner C, Nguyen N, et al. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and extent assessment in myocardial perfusion imaging using Positron Emission Tomography. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 1998;25:1313-21.

165.Bax J, Ansalone G, Breithardt O, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. Journal of the American College of Cardiology 2004;44:1-9.

166.Bax J, Bleeker G, Marwick T, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. Journal of the American College of Cardiology 2004;44:1834-40.

167.Tsurugaya H, Tada H, Toyama T, et al. Usefulness of quantitative Gated Single-Photon Emission Computed Tomography to evaluate ventricular synchrony in patients receiving biventricular pacing. The American Journal of Cardiology 2004;94:127-30.

168.Lafitte S, Garrigue S, Perron J, et al. Improvement of left ventricular wall synchronization with multisite ventricular pacing in heart failure: a prospective study using Doppler tissue imaging. European Journal of Heart Failure 2004;6:203.

169.Bax J, Marwick T, Molhoek S, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation* 1. The American Journal of Cardiology 2003;92:1238-40.

170.Nowak B, Sinha A, Schaefer W, et al. Cardiac resynchronization therapyhomogenizes myocardial glucosemetabolism and perfusion in dilatedcardiomyopathy and left bundle branch block. Journal of the American College of Cardiology 2003;41:1523-8.

171.Neri G, Zanco P, Zanon F, et al. Effect of biventricular pacing on metabolism and perfusion in patients affected by dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: evaluation by Positron Emission Tomography. Europace 2003;5:111.

172.Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:2022.

173.Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. American Journal of Cardiologie 2007;99:657-60.

174.Chen J, Bax J, Henneman M, et al. Is nuclear imaging a viable alternative technique to assess dyssynchrony? Europace 2008;10.

175.Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. New England Journal of Medicine 2005;352:1539-49.

176.Ypenburg C, Schalij M, Bleeker G, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. Journal of Nuclear Medicine 2006;47:1565.

177.van Campen C, Visser F, van der Weerdt A, et al. FDG PET as a predictor of response to resynchronisation therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2007;34:309-15.

178.Orlov M, Maysky M, Akrivakis S, et al. Baseline myocardial perfusion predicts response to cardiac resynchronization therapy: a prospective observational study. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2008;23:127-33.

179.Jansen A, Bracke F, Van Dantzig J, et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. European Journal of Echocardiography 2008;9:483.

180.Woo G, Petersen-Stejskal S, Johnson J, et al. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2005;12:107-13.

181.Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? Pacing and Clinical Electrophysiology 2003;26:175-80.

182.Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. The American Journal of Cardiology 2005;95:1436-40.

183.Sciagra R, Giaccardi M, Porciani M, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. Journal of Nuclear Medicine 2004;45:164.

184.Ypenburg C, Schalij M, Bleeker G, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. European Heart Journal 2007;28:33.

185.Birnie D, Tang A. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. Current Opinion in Cardiology 2006;21:20.

186.Bleeker G, Schalij M, Molhoek S, et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. The American Journal of Cardiology 2005;95:140-2.

187.Winter O, de Veire N, Heuverswijn F, et al. Relationship between QRS duration, left ventricular volumes and prevalence of nonviability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. European Journal of Heart Failure 2006;8:275.

188.Lambiase P, Rinaldi A, Hauck J, et al. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. Heart 2004;90:44.

189.Birnie D, deKemp R, Ruddy T, et al. Effect of lateral wall scar on reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm 2009.

190.Riedlbauchova L, Brunken R, Jaber W, et al. The impact of myocardial viability on the clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2008;20:50-7.

191.DiFilippo F, Brunken R. Do implanted pacemaker leads and ICD leads cause metal-related artifact in cardiac PET/CT? Journal of Nuclear Medicine 2005;46:436.

192.Ypenburg C, van Bommel R, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. Journal of the American College of Cardiology 2008;52:1402-9.

193.Van de Veire N, Marsan N, Schuijf J, et al. Noninvasive imaging of cardiac venous anatomy with 64-slice multi-slice Computed Tomography and noninvasive assessment of left ventricular dyssynchrony by 3-dimensional tissue synchronization imaging in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy. The American Journal of Cardiology 2008;101:1023-9.

194.Dekker A, Phelps B, Dijkman B, et al. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2004;127:1641.

195.Kronborg M, Albertsen A, Nielsen J, et al. Long-term clinical outcome and left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. Europace 2009.

196.Bulava A, Lukul J. Similar Long-Term benefits conferred by apical versus mid-septal implantation of the right ventricular lead in recipients of cardiac resynchronization therapy systems. Pacing and Clinical Electrophysiology 2009;32:S32-S7.

197.Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 2004;109:296.

198.Bristow M, Saxon L, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. New England Journal of Medicine 2004;350:2140.

199.Bleeker G, Schalij M, Molhoek S, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2004;15:544-9.

200.Søgaard P, Egeblad H, Kim W, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:723-30.

201.Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. Journal of the American College of Cardiology 1996;27:330-6.

202.Baer F, Voth E, LaRosée K, et al. Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. The American Journal of Cardiology 1996;78:415-9.

203.Camici P, Prasad S, Rimoldi O. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation 2008;117:103.

10. Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. P. Bartenstein für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit an der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München bedanken.
Ferner gilt mein herzlichster Dank Herrn PD Dr. med. Hacker für die Überlassung des Themas und die Unterstützung. Ferner wurden mir durch ihn nicht nur die Grundprinzipien wissenschaftlichen Arbeitens vermittelt, sondern er hat auch immer mit konkreten Vorschlägen und Anregungen zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.
Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Chistopher Übleis, der mir als Betreuer mir immer zuverlässig mit Rat und Tat zur Seite stand.
Mein weiterer Dank gilt Herrn. Ulbrich, der mich in kardiologischen Fragen immer unterstützt und mir die Grundprinzipien der CRT und Device-Therapie näher gebracht hat.
Dank allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Innenstadt und Großhadern für ihre Unterstützung und ihre Geduld.

11. Lebenslauf