

Diplomarbeit

**Kardiale Resynchronisationstherapie
Evaluierung optimaler Stimulationsorte anhand eines
Computermodells**

eingereicht von

Gregor Senekowitsch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Kardiologie

unter der Anleitung von Dr.med.univ. Peter Lercher, sowie
Univ.- Prof. Dr.med.univ. Robert Gasser PhD.

Graz, am 07.09.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.09.2017

Gregor Senekowitsch eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, ohne welche diese Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Allen voran Herrn Univ.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Bernhard Pfeifer vom Institut für Elektrotechnik und biomedizinische Elektrotechnik der Universitätsklinik Innsbruck der die Computersimulationen für diese Arbeit erst möglich gemacht hat und für die Datenauswertung einen maßgeblichen Beitrag geliefert hat.

Mein Dank geht besonders an meinen Diplomarbeitsbetreuer, OA Dr.med.univ. Peter Lercher, der mir stets mit Rat, Tat und Motivation zur Seite stand. Durch seine freundliche und kompetente Unterstützung konnte ich nicht nur diese Arbeit fertigstellen, sondern auch das eine oder andere für mich persönlich und meinen weiteren beruflichen Werdegang mitnehmen.

Ebenso möchte ich meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr.med.univ. Robert Gasser PhD. danken. Auch er hat mir bei dieser Arbeit das eine oder andere Mal unter die Arme gegriffen.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle aber meinen Eltern, Silvia Mayer & Robert Senekowitsch, sowie meinen Großeltern. Sie waren es, die mir meinen bisherigen Weg erst ermöglicht haben und ohne deren Unterstützung und Zutun ich weder das bisherige erreicht hätte, noch zu der Person geworden wäre, die ich heute bin.

Weiters möchte ich mich bei Herrn Dr.med.univ. Rüdiger Hochstätter & Maximilian Köller für die langjährige Freundschaft und Unterstützung bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich ebenso noch bei Frau Dr.med.univ. Stefanie Leitner für die Hilfe und Unterstützung, nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch in meinem Leben, bedanken.

Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine etablierte Behandlung bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Dadurch kann sowohl die Symptomatik verbessert, als auch Hospitalisierungsraten bzw. die Mortalität der PatientInnen reduziert werden. Jedoch nur 60 – 70% der PatientInnen profitieren von einer CRT. Eine mögliche Ursache ist eine nicht optimale Position der linksventrikulären Stimulationselektrode. Ziel der Diplomarbeit ist es, mithilfe des Computermodells bestmögliche Stimulationsorte im Hinblick auf eine synchrone elektrische Aktivierung des rechten und linken Ventrikels zu evaluieren.

Methodik:

Mithilfe von computergestützter Simulationen (NICE – Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology) kann die elektrische Erregungsausbreitung des Herzens, sowohl im Sinusrhythmus, als auch bei rechts- bzw. linksventrikulärer als auch biventrikulärer Stimulation simuliert werden. Als anatomische Grundlage dienen Herz MRT Untersuchungen herzinsuffizienter PatientInnen, bei denen eine CRT Implantation vorgesehen ist.

Ergebnisse:

In diese Untersuchung wurden 5 PatientInnen (Alter $62,3 \pm 16,6$ Jahre) mit Herzinsuffizienz eingeschlossen. 4 dieser PatientInnen hatten als Grunderkrankung eine dilatative Kardiomyopathie und 1 PatientIn eine ischämische Ursache für die Grunderkrankung. Die EF der Kohorte lag bei $28,6 \pm 3\%$. Die QRS-Dauer der PatientInnen lag vor der CRT-System Implantation bei $171,2 \pm 11,8$ ms und danach bei biv. Stimulation bei $143,6 \pm 7,7$ ms ($p=0.001$). Die Ergebnisse der Computersimulationen ergab beim Vergleich rechtsventrikulär septaler Stimulation mit rechtsventrikulär apikaler Stimulation einen signifikanten Unterschied ($160,4$ bzw. $183,2$ ms; $p = 0.002$). Ebenso war die Erregungsausbreitung bei Multi-Point-Pacing bei einem Abstand der linksventrikulären Stimulationspole von 4 cm im Vergleich zur biventrikulären

Stimulation signifikant kürzer (121,2 bzw. 147,2; $p < 0.001$), nicht jedoch bei einem Abstand von 1 cm (146,6 ms; $p = 0,716$).

Zusammenfassung:

Entsprechend den Simulationsdaten ist eine biventrikuläre Stimulation mit Multipoint Pacing mit möglichst großem Abstand mit dem besten Ergebnis verbunden. Diese Ergebnisse sind jedoch in prospektiven klinischen Outcome Studien zu verifizieren.

Abstract

Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is a well-established treatment for patients with symptomatic heart failure, which can reduce the rate of hospitalisation, the mortality and symptomatic of these patients. However, only 60-70% of those patients can benefit from CRT. A possible cause may be a suboptimal position of the left ventricular pacing electrode. The aim of this diploma thesis is to evaluate the best stimulation points via a computer model, based on the synchronic electric activation of the right and left ventricular.

Methods:

A computer-assisted simulation (NICE - Non-invasive imaging of cardiac electrophysiology) allows to simulate the electric conduction of the heart in sinus rhythm, as well as in right or left ventricular and biventricular simulation. For the anatomic basis MRT analysis of the heart is performed prior to CRT implantation.

Results:

In this study 5 patients (age $62,3 \pm 16,6$ years) with heart failure were included. 4 of these patients had dilative cardiomyopathy and 1 ischemic cardiomyopathy as underlying disease. The ejection fraction was $28,6 \pm 3\%$. The QRS-duration was $171,2 \pm 11,8$ ms before and $143,6 \pm 7,7$ ms ($p=0,001$) after the implantation of the CRT devices. The results of the computer-based simulations showed significant results in the comparison between right ventricular septal and right ventricular apical stimulation (160,4 and 183,2 ms; $p = 0.002$). Furthermore, conduction times of multi-point-pacing (distance between left ventricular ring electrodes 4 cm) compared to biventricular stimulation alone was significantly longer (147,2 versus 121,2; $p < 0.001$), but not, when using a left ventricular ring electrode spacing of 1 cm (146,6 ms; $p = ns$).

Conclusion:

The data of the simulations show that biventricular stimulation combined with multi-point-pacing with a far distance are linked to the best results. These results, however, have to be proven by prospective clinical outcome studies.

Glossar und Abkürzungen

A, Aa	Arteria, Arteriae
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AP	Anterior-posterior
AT1	Angiotensin 1
AV	Atrioventrikulär
BIV	Biventrikulär
BNP	Brain Natriuretic Peptide
Ca	Kalzium
CMR	Cardiac magnet resonance
CRT	Cardiac Resynchronisation Therapy
cm	Zentimeter
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Ventrikelvolumen
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FMR	Funktioneller Mitralrückfluss
HF-PEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HF-REF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IT	Informationstechnik
K	Kalium
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAO	linker schräger Durchmesser
lat	Lateinisch
LBBB	Left bundle branch block
LCA	Linke Koronararterie
LV	Linksventrikulär
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPP	Multipoint Pacing
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
Na	Natrium
NICE	Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology
NSTEMI	Non ST- segment elevation myocardial infarction
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-ratio
p(-Wert)	Signifikanzwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Intervention
R, Rr	Ramus, Rami
RAO	Rechter schräger Durchmesser
RBBB	Right bundle branch block
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus cirucumflexus
RD	Ramus diagonalis
RIVP	Ramus intraventricularis posterior
RMD	Ramus marginalis dexter
RMS	Ramus marginalis sinister
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RPLS	Ramus posterolateralis sinister
RV	Rechtsventrikulär
sec	Sekunde
STEMI	ST- segment elevation myocardial infarction
SV	Schlagvolumen
V,Vv	Vena; Venae
VF	Ventrikuläres Flimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erregungssystem.....	16
Abbildung 2: Schema des Herzens mit Sinusknoten, Aktionspotential desselbigen und den beteiligten Ionenkanälen (10).....	17
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines EKGs mit Bezeichnungen (12).....	18
Abbildung 5 LAO-Projektion (Röntgen); LV-Sondenspitze (gelb markiert): LV lateral	46
Abbildung 4: RAO-Projektion (Röntgen); LV- Sondenspitze (gelb markiert): LV basal.....	46
Abbildung 6: AP-Projektion (Röntgen); RV-Sondenspitze: RV apicoseptal.....	46
Abbildung 7: Darstellung zwei verschiedener Simulationen, jeweils mehrere Stimulationspunkte	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, physiologischer Erregungsablauf des Herzens	15
Tabelle 2, Dauer der definierten EKG-Phasen	18
Tabelle 3, T-Test bei gepaarten Stichproben, Vergleich der QRS-Zeiten.....	41
Tabelle 4, Vergleiche der verschiedenen Simulationszeiten der fünf Patientinnen durch NICE	43
Tabelle 5, Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei einem Stimulationspunkt im Herzen	43
Tabelle 6, Übersichtstabelle zum Vergleich der Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei einem Stimulationspunkt im Herzen....	44
Tabelle 7, Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei zwei bzw. drei Stimulationspunkt im Herzen	45
Tabelle 8: Übersichtstabelle zum Vergleich der Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei zwei bzw. drei Stimulationspunkt im Herzen	45

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Das Herz	11
1.1.1	Anatomie und Physiologie.....	11
1.1.2	Reizleitungssystem	14
1.1.3	Aktionspotenzial.....	16
1.1.4	Das EKG.....	18
1.1.5	Linksschenkelblock	19
1.1.6	Rechtsschenkelblock	20
1.1.7	Herzinsuffizienz.....	20
1.2	CRT - Kardiale Resynchronisationstherapie	26
1.2.1	Funktionsprinzip.....	26
1.2.2	Indikation und Patientengut.....	26
1.2.3	Implantation und Sondenlage	28
1.2.4	Problem der Nonresponderrate und erste Optimierung durch Positionierung der LV Sonde.....	29
1.2.4.1	Linksventrikuläre Verzögerung - QLV	30
1.2.4.2	QRS Narrowing	30
1.2.4.3	Multisite pacing	32
1.3	Magnetresonanztomographie des Herzens	33
1.3.1	Darstellung des Herzens	33
1.3.2	Folgen des CMR für die Implantation der LV-Sonde	33
1.4	Ziel.....	34
2	Methoden.....	35
2.1	Patientengut	35
2.2	EKG.....	36
2.3	MRT	36
2.4	NICE (Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology)	36
2.5	Datenerhebung und Datenberechnung.....	37
2.6	Angewandte statistische Verfahren	38
3	Resultate	39
3.1	Patientendaten.....	39
3.2	Simulationsergebnisse NICE.....	42
4	Diskussion	47
4.1	Limitationen	50
4.2	Fazit	50
5	Literaturverzeichnis	51

1 Einleitung

Um das Thema "Kardiale Resynchronisationstherapie - Evaluierung optimaler Stimulationsorte anhand eines Computermodells" genauer erörtern zu können, sind in der Einleitung einige Grundlagen aufgelistet, welche dem Leser helfen sollen, das Thema aufzuarbeiten. Jedoch soll sie nur einige Erklärungen liefern und keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben, da sonst der Rahmen dieser Arbeit bei weitem gesprengt werden würde.

1.1 Das Herz

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan und für die Blutversorgung des Menschen verantwortlich. Hierbei kontrahiert das zentrale Organ des Herz-Kreislaufsystems rhythmisch und bringt dadurch Blut im Gefäßsystem zur Zirkulation. (2, 3)

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Das Herz, lat. Cor, liegt im Thorax, wobei die Basis des Herzens rechts oben hinten liegt und die Spitze links unten vorne. Circa ein Drittel des Herzens liegt in der rechten und circa zwei Drittel liegen in der linken Hälfte des Thorax. Die Größe des Herzens ist in etwa "faustgroß", wobei es starke Abweichungen von Individuum zu Individuum gibt. Hierbei spielen u.a. Trainingszustand, Körpergewicht, Vorerkrankungen, sowie Alter eine Rolle. (4, 5)

Das Herz ist von einem Beutel umfasst, dem Herzbeutel, lat. Perikardium. Der Herzbeutel besitzt 2 Umschlagsstellen. Eine befindet sich an der Aorta und am Truncus pulmonalis, die Porta arteriosa, die zweite, nämlich die Porta venose, befindet sich an den beiden Vv. cavae und die vier Vv. pulmonales. Da diese Umschlagstellen auf den Gefäßen liegen, befindet sich Teile der großen herznahen Gefäße also im Herzbeutel. (4, 5)

Das Herz, welches ein Hohlorgan ist, hat vier Innenräume. Auf der rechten und linken Seite werden jeweils ein Vorhof, lat. Atrium, und eine Kammer, lat. Ventriculus, unterteilt. Wobei die Innenräume der einen Seite durch die

Herzscheidewand, lat. Septum cordis, von den Innenräumen der anderen Seite getrennt werden. (4)

Um seinen Sauerstoffbedarf zu decken und das Blut durch den Körper pumpen zu können, wird das Herz von den Herzkrankgefäßen oder Koronararterien versorgt. Diese werden direkt aus dem Sinus aortae, in den Taschen der Aortenklappe, gespeist. Die rechte Koronararterie wird aus der rechten, die linke Koronararterie aus der linken Tasche versorgt. (4)

Die rechte Herzkranzarterie, A. coronaria dextra, läuft zunächst durch den Sulcus coronarius nach dorsal und gibt im Sulcus intraventricularis posterior den Ramus intraventricularis posterior ab. Weitere Äste werden je nach Lage oder Versorgung als R. nodi sinuatrialis, R. conii arteriosi, R. atrialis, Ramus marginalis dext., R. posterolateralis und R. nodi atrioventricularis bezeichnet. Auf ihrem Weg versorgt sie den rechten Vorhof, das Erregungsbildungssystem, den Hauptteil des rechten Ventrikels und den hinteren Teil des Kammerseptums. (4)

Die linke Herzkranzarterie, A. coronaria sinistra, teilt sich nach einer kurzen Strecke in zwei Äste auf. Einerseits geht der Ramus intraventricularis von ihr ab, der im Sulcus intraventricularis anterior nach kaudal verläuft und andererseits geht der Ramus circumflexus von ihr ab, der, wie der lateinische Name bereits andeutet, das Herz nach hinten umrundet. Dies macht der Ramus circumflexus im Sulcus coronarius, wobei der Ramus intraventricularis Rr. diagonalis abgibt und aus dem Ramus circumflexus ein R. posterolateralis und den R. marginalis sinister entspringt. (4–6)

Im klinischen Gebrauch werden die Koronararterien häufig mit Buchstabenkombinationen abgekürzt. Die rechte Koronararterie wird RCA genannt, was die Abkürzung für "Right coronary artery" ist. Die LCA ist somit die "left coronary artery", also die linke Koronararterie. Der Ramus intraventricularis anterior wird als RIVA bezeichnet und der Ramus circumflexus als RCX. Auch kleinere Äste können Abkürzungen tragen. Der R. diagonalis wird mit RD, der R. marginalis sinister mit RMS, der R. posterolateralis sinister mit RPLS, der R. marginalis dexter mit RMD, der R. intraventricularis posterior mit RIVP und der R. posterolateralis dext mit RPLD bezeichnet. (6)

Einen ähnlichen Verlauf wie die Herzkranzarterien haben auch die Herzkranzvenen. Die V. intraventricularis anterior, verläuft im gleich benannten

Sulcus und wird ab dem linken Sulcus coronarius V. cardiaca magna genannt. Im Sulcus intraventricularis posterior läuft die V. cardiaca media und von rechts läuft auf der Rückseite die V. cardiaca parva. Diese drei Venen fließen gemeinsam in den Sinus coronarius, welcher direkt in den rechten Vorhof mündet. (4, 5)

So findet das sauerstoffreiche Blut seinen Weg von der Aorta über den Herzmuskel, wo Sauerstoff verbraucht wird, bis zum rechten Vorhof, wo es als sauerstoffarmes Blut wieder in den Lungenkreislauf eingeschleust wird und wiederum mit Sauerstoff angereichert wird. (3)

Der Herzmuskel, das Myokard, wird, wie oben beschrieben, von den Koronararterien versorgt, wobei dies von außen nach innen geschieht. Dies führt bei einer Koronarinsuffizienz zum Absterben der "letzten Wiesen", also zum Zelltod der inneren Myokardschichten. (3, 7)

Die innerste Schicht des Herzens bildet das Endokard, bestehend aus Endothel und Bindegewebe. Lüllmann-Rauch beschreibt in ihrem Histologielehrbuch sehr bildlich: "Das Endokard kleidet die Herzhöhlen aus, überzieht alle Strukturen, die ins Lumen hervorspringen (Papillarmuskeln, Sehnenfäden usw.) und bildet die Segel und Taschen der Herzklappen." Das Endokard setzt sich in den ans Herzen angeschlossenen Gefäßen als Intima fort. (8)

Jeder Schlag eines Herzens kann in vier Aktionsphasen unterteilt werden, wobei die Systole aus der ersten (=Anspannungsphase) und der zweiten Phase(=Auswurfphase) besteht. Die Diastole wiederum wird durch die dritte (=Entspannungsphase) und die vierte Phase (=Füllungsphase) gebildet. (4)

Das Myokard wird in diesem Zyklus, besonders auf der linken Herzseite, hauptsächlich in der Diastole versorgt, da in der Systole durch die Kontraktion des Myokards per se der extravasale Druck, den Druck in den Gefäßen übersteigt. (2)

Bei einigen Krankheitsbildern die einen niedrigen diastolischen Blutdruck verursachen, wie etwa der Aortenklappeninsuffizienz, kann dies zu einem "Mismatch" zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung führen. (9)

1.1.2 Reizleitungssystem

Physiologisch breitet sich eine elektrische Aktivität im Herzen vom Sinusknoten über das Reizleitungssystem zum Arbeitsmyokard aus. Zellen, die einen elektrischen Reiz erzeugen, werden zum Reizbildungssystem gezählt und Zellen, die einen Reiz leiten, zum Reizleitungssystem. Weiters werden Zellen, die auf einen elektrischen Reiz mit einer Kontraktion antworten, als Arbeitsmyokard benannt. (2)

Die Erregung wird dabei im Herzen selbst gebildet. Dies bezeichnet man als Autonomie des Herzens. Obwohl das Herz einen autonomen Schrittmacher, den Sinusknoten, besitzt, ist es mit dem Nervensystem in Verbindung. Somit kann die Herzfrequenz durch das Nervensystem mitreguliert werden. Sowohl der Sympathikus, als auch der Parasympathikus geben Nervenäste in den sog. Plexus cardiacus ab, welcher sich an der Herzbasis befindet. Die Nervenäste des Sympathikus, die in den Plexus cardiacus einstrahlen werden als Nn. cardiaci bezeichnet und die Äste des Parasympathikus als Rr. cardiaci. (2, 4, 5)

Im Vorhof und im Ventrikel sind jeweils die Zellen, durch Gap junctions miteinander verbunden, was dazu führt, dass jede Zelle die Nachbarzellen depolarisieren kann. (2, 3)

Im Normalfall entsteht eine elektrische Erregung im Sinusknoten des Herzens, welcher auch als "Schrittmacher" bezeichnet wird. Dieser ist in etwa 1 cm groß und befindet sich subepikardial an der Dorsalseite des rechten Vorhofs nahe der Einmündung der V.cava superior. Er gibt in Ruhe in etwa 60-100 mal einen Impuls ab der sich über das Herz ausbreitet und folglich zu jeweils einer koordinierten Kontraktion führt. Die Erregungswelle breitet sich im Vorhof, vom Sinusknoten ausgehend, aus, einerseits durch interatriale Bündel, welche für die Erregungsverteilung in den Vorhöfen verantwortlich sind und andererseits durch Internodalbündel, welche die Erregung vom Sinusknoten zum AV-Knoten fortleiten. Dort wird die Erregung einerseits verlangsamt und andererseits auf die Kammern fortgeleitet. Die Erregungsgeschwindigkeit wird reduziert, damit die Vorhofkontraktion abgeschlossen ist, wenn die Ventrikelkontraktion beginnt. Danach läuft die Erregung im His-Bündel weiter über die beiden Tawara Schenkel

bis hin zum Purkinje System mit folglich Depolarisation des Arbeitsmyokards und nachfolgender Myokardkontraktion. (2, 4, 6)

Silbernagl et al. gibt im Buch "Taschenatlas Physiologie" folgende Normwerte für den Erregungsablauf im Herzen bei einem Sinusrhythmus an. Bei 0 ms beginnt die Erregung im Sinusknoten im rechten Vorhof und breitet sich über das Herz aus bis nach 225 ms das gesamte Herz erregt ist. (2):

Normaler Erregungsablauf	Zeit (ms)
Impulsbildung im Sinusknoten	0
Impulsankunft im entfernten rechten Vorhof	50
Impulsankunft im entfernten linken Vorhof	85
Impulsankunft im AV-Knoten	50
Impulsweiterleitung im AV-Knoten	125
His-Bündel aktiviert	130
Schenkelenden aktiviert	145
Purkinje-Fasern aktiviert	150
Myokardinnenseite vollständig aktiviert rechter Ventrikel	175
Myokardinnenseite vollständig aktiviert linker Ventrikel	190
Myokardaußenseite vollständig aktiviert rechter Ventrikel	205
Myokardaußenseite vollständig aktiviert linker Ventrikel	225

Tabelle 1, physiologischer Erregungsablauf des Herzens

Folgendes Bild (Abbildung 1) soll eine schematische Übersicht über die Erregung des Herzens, wie oben im Text und in Tabelle 1 dargestellt geben:

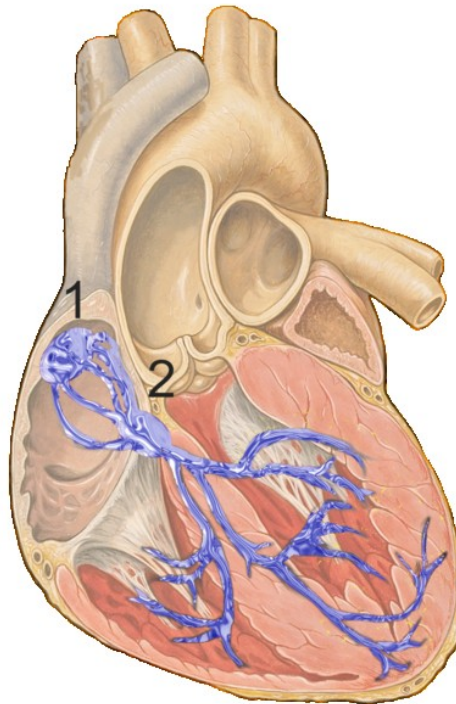


Abbildung 1: Erregungssystem

Beschriftung: 1 =Sinusknoten, 2 =AV-Knoten (1)

1.1.3 Aktionspotenzial

Um Signale im Körper zu vermitteln gibt es im Körper erregbare Zellen, wie z.B.: Nerven- Muskel- oder Sinneszellen. Diese nutzen das Aktionspotenzial um Informationen zu transportieren und Signale zu senden. (2, 3)

Im Gegensatz zur Nervenzelle, wo das Aktionspotenzial in 7 Phasen unterteilt wurde, gibt es beim Arbeitsmyokard 4 Phasen der Depolarisation (3). Die "Ausgangsposition" des Aktionspotenzials ist das sog. Ruhemembranpotenzial, dieses liegt in etwa bei -85mV . Das Besondere am Aktionspotenzial des Herzens ist, dass es eine Plateauphase hat und insgesamt circa 300 ms dauert. Die Überwindung des Schwellenpotenzials bei -65 mV in der Initiationsphase ist die erste Phase des Aktionspotenzials. Dabei wird durch einen Kaliumstrom ein Schwellenwert überschritten, der eine schnelle Depolarisation einleitet. Durch Aktivierung der Natriumkanäle bei der Depolarisation kommt es in einer sehr

kurzen Zeit, nämlich 1-2 ms, zu einer Änderung des Membranpotenzials von den vorher genannten -85 mV zu +30 mV. Dies ist die zweite und sog. schnelle Phase der Depolarisation mit einem Überschießen des Potenzials zu positiven Werten, auch "overshoot" genannt. Danach kommt eine Plateauphase in der Ca^{2+} in die Zelle strömt und K^+ ausströmt, in dieser Phase kann die Herzmuskelzelle nicht wiedererregt werden. Wenn die Ca^{2+} -Kanäle schließen, beginnt die Phase der Repolarisation, welche die vierte und letzte Phase bildet, bevor das Ruhepotenzial wieder erreicht wird. Hierbei strömt K^+ weiterhin aus der Zelle aus bis die Repolarisation beendet ist. (3)

Im Sinusknoten, wo die Depolarisation des Herzens beginnt und die Frequenz des Herzens gesteuert wird, ist das Membranpotenzial nicht konstant und es kommt zur Spontandepolarisation der Zellen. Nach der Repolarisation strömen Na^+ -Ionen in der diastolischen Depolarisierung in die Zellen ein, bis ein Schwellenpotenzial überschritten und eine neues Aktionspotenzial initiiert wird. Bei Überschreiten dieser Schwelle beginnt Ca^{2+} in die Zelle zu strömen, was einen langsamen Aufstrich zur Folge hat, je langsamer dieser ist, umso langsamer ist die Frequenz des Sinusknotens. Die Plateauphase ist in den Schrittmacherzellen sehr kurz. Danach repolarisieren die Zellen wiederum durch einen Kaliumstrom in die Zellen. (3)

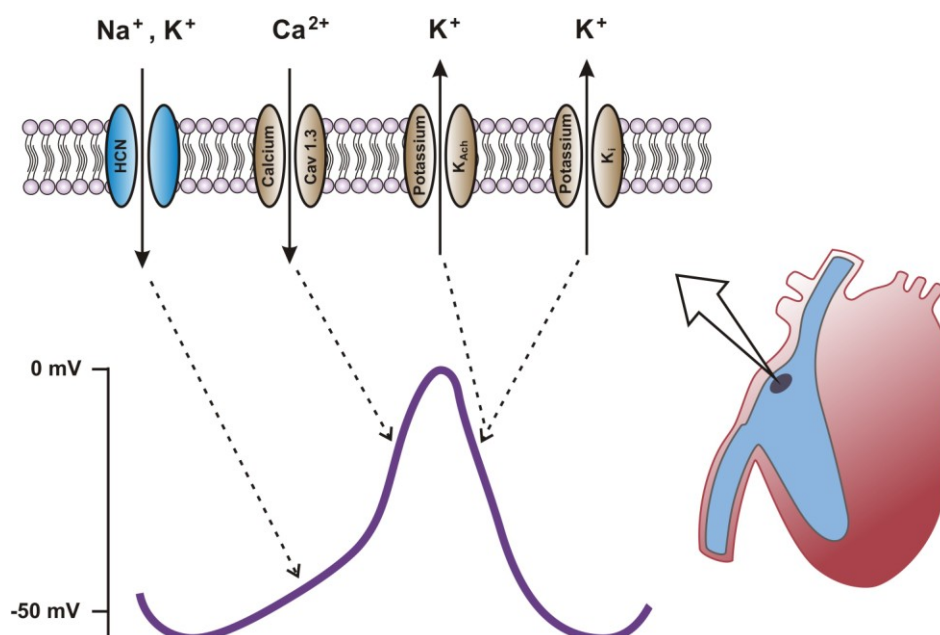


Abbildung 2: Schema des Herzens mit Sinusknoten, Aktionspotential desselbigen und den beteiligten Ionenkanälen (10)

1.1.4 Das EKG

Das Elektrokardiogramm (=EKG) bildet die elektrische Aktivität des Herzens an der Körperoberfläche ab. (11)

Wie genau ein EKG angelegt, geschrieben und interpretiert wird, möchte ich in dieser Arbeit nicht behandeln und ich darf auf die Fachliteratur verweisen.

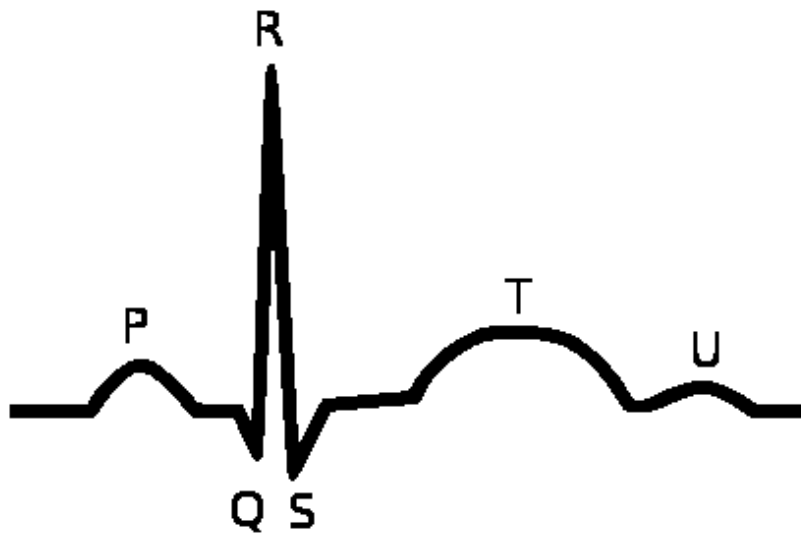


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines EKGs mit Bezeichnungen (12)

In dieser Tabelle sollen Normalwerte für die eben dargestellten Zeitstrecken dargestellt werden, wie sie von Schuster et al. angeführt werden. Wobei bei 0 ms bei dem Beginn der P-Welle sind. (11):

Definierte Strecken	Zeit (ms)
P-Welle	50-100
PQ-Zeit	120-200
QRS-Komplex	60-100
T-Welle	Keine Angabe
QT-Zeit (frequenzabhängig)	bis 550

Tabelle 2, Dauer der definierten EKG-Phasen

1.1.5 Linksschenkelblock

Wird die Reizleitung im Bereich eines Tawaraschenkel komplett blockiert, entsteht das Bild eines sogenannten "kompletten Schenkelblocks". Dieser ist definiert durch eine Verbreiterung des QRS- Komplexes über 120 ms. Je nach Blockierung des rechten oder linken Tawaraschenkels, kann ein sog. "Rechtsschenkelblock (=RBBB für "Right bundle branch block")" von einem "Linksschenkelblock (=LBBB für "Left bundle branch block")" unterschieden werden.

(11, 13)

Die "Diagnosekriterien für einen Linksschenkelblock sind also eine QRS-Verbreiterung von mindestens 0,12 sec und ein verbreitertes R in den linkslateralen Ableitungen I, aVL und V6" fasst der Kardiologe Thomas Horacek in seinem Buch "Der EKG-Trainer" zusammen. Ebenso ist der obere Umschlagpunkt in V6 im 12 Kanal EKG meist verspätet. Normwerte für diesen wären etwa 55 ms nach Beginn des QRS-Komplexes. (13)

Im Buch "Innere Medizin" von Gerd Herold et al. (14) wird bei einem kompletten Linksschenkelblock die Ischämiediagnostik durch das EKG als nicht verwertbar bezeichnet. Jedoch konnte Sgarbossa et al. (15) mit den "Sgarbossa Kriterien" einen Anhaltspunkt für die Ischämiediagnostik beim LBBB liefern. Diese wurden von Smith et al. modifiziert. (14–16)

Rotman et al. (17) haben bei einer klinischen Nachbeobachtungsstudie 394 RechtsschenkelblockpatientInnen und 125 LinksschenkelblockpatientInnen beobachtet und schlussfolgerten, dass die Prognose des Schenkelblocks von der Ausprägung einer Herzgefäßerkrankung abhängig ist. (17)

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz werden in einer Publikation von Günther und Ole-Alexander Breithardt einige Studien genannt die bei Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock durchgeführt wurden. Diese zeigten, dass das durchschnittliche Überleben nach der Dokumentation eines LSB unter 5 Jahren liegt. Weiters wurde gezeigt, dass die Prognose bei PatientInnen mit Klappenerkrankungen, dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz im Allgemeinen mit der QRS-Dauer korreliert, wobei eine Zunahme der QRS-Dauer eine schlechtere Prognose bedeutet. (18)

1.1.6 Rechtsschenkelblock

Nach dem Linksschenkelblock soll hier der Rechtsschenkelblock definiert werden. Neben der QRS-Dauer von mindestens 120 ms muss für einen Rechtsschenkelblock in der Ableitung V1 im 12 Kanal EKG auch der obere Umschlagpunkt verzögert sein. Die Normwerte für diesen sind etwa bei 30 ms nach Beginn des QRS-Komplexes. (13)

Bis vor einigen Jahren dachte man, dass das Vorhandensein eines Rechtsschenkelblocks, im Gegensatz zum Linksschenkelblock, nicht mit einem schlechteren Outcome und einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert ist. (19)

Eine Metaanalyse von Xiong et al. (20) aus dem Jahr 2015 von 19 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 201.437 Patienten hat jedoch etwas anderes gezeigt. Sowohl in der allgemeinen Population, als auch bei Patienten mit Herzerkrankungen, konnte PatientInnen mit Rechtsschenkelblock ein erhöhtes Mortalitätsrisiko festgestellt werden. (20)

Bussink et al. konnten ebenso zeigen, dass der Rechtsschenkelblock mit einem erhöhten kardialen Risiko verbunden werden kann und dass auch asymptomatische PatientInnen mit einem RSB genauer untersucht werden sollten. (21)

1.1.7 Herzinsuffizienz

Gerd Herold et al. beschreibt 2014 in seinem Buch "Innere Medizin" die Herzinsuffizienz als "Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck" und sagt, dass die Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie ist. (14)

Im Buch Innere Medizin von Greten et al. findet man folgende Definition zum Thema Herzinsuffizienz: "Der Begriff Herzinsuffizienz bezeichnet eine Situation, in der das Herz aufgrund einer Störung der eigenen Funktion oder einer Störung seiner "Arbeitsbedingungen" innerhalb des Herz-Kreislaufsystems nicht in der

Lage ist, Blut in der Menge oder Geschwindigkeit durch den Körper zirkulieren zu lassen, wie es die Stoffwechsel- und Energiebedürfnisse der Organe und Körpergewebe erfordern." Weiters wird die Herzinsuffizienz als "Symptomenkomplex" bezeichnet. (22)

In diesen zwei Lehrbüchern wird also die Herzinsuffizienz jeweils etwas anders definiert, was darauf hindeutet, dass es mehrere Ursachen gibt und sie sich unterschiedlich äußern kann.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Herzinsuffizienz zu kategorisieren und damit zu überblicken. Eine Art und Weise wäre über das Herzzeitvolumen. Dabei wird zwischen einem Low-output-failure und einem High-output-failure unterschieden. Ersteres beschreibt ein Vorwärtsversagen des Herzens und damit ein zu kleines Herzzeitvolumen. Zweiteres beschreibt ein erhöhtes Herzzeitvolumen, welches aber den peripheren Sauerstoffbedarf nicht decken kann, zum Beispiel durch einen zu niedrigen Sauerstoffgehalt im Blut.

Weiters kann auch die Lokalisation der betroffenen Herzregion, z.B. Rechts-, Links-, oder Globalherzinsuffizienz angegeben, wo die Problematik des insuffizienten Herzens liegt. Ebenso kann zwischen akut dekompensierter und chronischer Herzinsuffizienz unterschieden werden.

Auch die Pumpphase, in welcher das Herz nicht richtig funktioniert, kann beschrieben werden. Also systolische, diastolische oder kombinierte systolische und diastolische Herzinsuffizienz können beschrieben werden. Die systolische Herzinsuffizienz wird im englischen mit HF-REF und die diastolische Herzinsuffizienz mit HF-PEF abgekürzt, was übersetzt Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, beziehungsweise Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion bedeutet.

Ferner kann auch die Ätiologie für eine Einteilung der Herzinsuffizienz verwendet werden. Einige wenige Beispiele sind die KHK, Kardiomyopathien, Vitien, Art. Hyp. oder diverse Entzündungen des Herzens. (14)

PatientInnen mit Herzinsuffizienz können mithilfe des NYHA-Schemas nach subjektiven Beschwerden eingeteilt werden. In diesem Schema gibt es 4 Stufen. NYHA I beschreibt beschwerdefreie PatientInnen mit normaler körperlicher Belastbarkeit. Bei Stadium NYHA II geben die PatientInnen Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung an. Im Unterschied dazu werden PatientInnen beim Auftreten von Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung dem NYHA III Stadium und bei Beschwerden in Ruhe dem NYHA IV Stadium zugeordnet. (14) Man kann die subjektiven Beschwerden zwar objektiven Kriterien zuordnen, aber Herold et al. gibt zu bedenken, dass "die Symptome der Herzinsuffizienz unspezifisch sind und nur bedingt mit dem Schweregrad kardialer Funktionseinschränkungen korrelieren." (14) Das NYHA- Stadium wird für die klinische Diagnostik verwendet und es hat sich gezeigt, dass im Stadium III bzw. IV bis zu 80% der PatientInnen an tachykarden Rhythmusstörungen versterben können. (14)

Mittels Echokardiographie können einige Parameter erhoben werden um den Grad der Herzinsuffizienz einer Patientin oder eines Patienten zu definieren. Die Ejektionsfraktion, auch Auswurffraktion, wird in % angegeben und wird als folgende Formel angegeben.:

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100$$

EF=Ejektionsfraktion

SV=Schlagvolumen

EDV=Enddiastolisches Ventrikelvolumen

Der Normalwert der EF ist > 55%, leichtgradige Dysfunktion liegt bei einer EF von 45-55% vor. Von einer mittelgradigen Dysfunktion spricht man bei Werten von 30-44% und von einer hochgradigen Dysfunktion wird bei < 30% EF ausgegangen. (14)

In den aktuellen Leitlinien der ESC zum Thema Herzinsuffizienz wird berichtet, dass historisch gesehen die Herzinsuffizienz nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eingeteilt wird. Beim Herzultraschall wird zur Bestimmung der LVEF die Methode nach Simpson als erste Wahl genannt. Dabei wird das

enddiastolische Volumen des linken Ventrikels im Vier- bzw. Zweikammerblick beurteilt. (23)

Mittels Echokardiographie können weiters eine diastolische Relaxationsstörung oder eine Herzvergrößerung festgestellt werden. Ebenso können Aussagen zum Herzminutenvolumen und zu kausalen Faktoren, wie Herzvitien, Störungen der Ventrikelwandbewegung nach Infarkt oder zum Vorhandensein eines Perikardergusses gemacht werden. (14)

Eine weitere wichtige Untersuchungsmethode ist das Thoraxröntgen. Es liefert Informationen zu Herzgröße und -form und kann, unter anderem, eine Lungenstauung, ein Lungenödem oder einen Pleuraerguss zeigen. Wichtig ist das Thoraxröntgen für die Dokumentation der korrekten Lage oder der Erkennung von Fehlplazierungen von Schrittmacher- oder Defibrillator-Elektroden nach der Implantation, beziehungsweise bei der Feststellung einer Dislokation dieser Elektroden. (22)

Über die Magnetresonanztomografie bei der Herzinsuffizienz soll in Kapitel 1.3.1 berichtet werden.

Der Laborwert BNP (Brain Natriuretic Peptide) ist zwar nicht beweisend für eine Herzinsuffizienz, aber normale Werte machen eine klinisch relevante Herzinsuffizienz unwahrscheinlich. (14)

Durch die hohe Aussagekraft von Echokardiographie und anderen nicht-invasiven Verfahren wird die invasive Herzkatheteruntersuchung besonders bei speziellen Fragestellung angewandt, wie beispielsweise zum Ausschluss einer KHK, zur hämodynamischen Charakterisierung angeborener oder erworbener Herzklappenfehler oder zur hämodynamischen und morphologischen Charakterisierung bei hypertropher Kardiomyopathie. (14, 22)

Die Therapie der Herzinsuffizienz kann in kausale und in symptomatische Therapie gegliedert werden.

Zu den kausalen Therapien bei Herzinsuffizienz werden die Therapie einer arteriellen Hypertonie, Revaskularisierung bei KHK, Therapie einer Myokarditis, Therapie einer Herzrhythmusstörung und operative Therapie eines Herzklappenvitiums gezählt. (14)

Bei der Therapie der Herzinsuffizienz werden für PatientInnen Allgemeinmaßnahmen empfohlen und erklärt. Darunter zählen unter anderem eine kaliumreiche und kochsalzarme Diät, Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und sporttherapeutisches Trainingsprogramm bei stabiler Herzinsuffizienz. (14)

Ebenso ist für die Behandlung die medikamentöse Therapie von Relevanz. Laut den ESC- Leitlinien von 2016 werden für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erniedrigter EF folgende Medikamente empfohlen: Mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A sind ACE-Hemmer, β -Blocker und Mineralcorticoid/Aldosteron Rezeptor Antagonist aufgelistet, wobei zuerst eine Kombination aus ACE-Hemmer und β -Blocker verordnet werden soll und danach ein Mineralcorticoid/Aldosteron Rezeptor Antagonist. Besonders bei den ACE-Hemmern ist darauf zu achten, dass die Patientinnen und Patienten bis zur vollen Dosierung auftitriert werden sollen. Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen bzw. allergisch auf diese sind, sollen AT1-Rezeptor Antagonisten erhalten (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A). Zur symptomatischen Therapie können Diuretika verwendet werden (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B). Bei anhaltender Symptomatik kann der ACE-Hemmer durch einen ARNI (Angiotensinrezeptor Neprilysin Inhibitor) ersetzt werden (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B). Bei einem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz ≥ 70 Schlägen pro Minute können Ivabradine verordnet werden (Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B). Um bei Patienten, die schon einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptor-Antagonisten, einen β -Blocker und einen Mineralcorticoid/Aldosteron Rezeptor Antagonist bekommen, kann Digoxin angedacht werden um die Hospitalisierungsrate zu reduzieren (Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B). (23)

Weiters sollen alle PatientInnen die eine ventrikuläre Tachykardie mit Kreislaufinstabilität erlitten haben, einer ICD-Implantation unterzogen werden. PatientInnen mit ischämischer Herzerkrankung beziehungsweise dilatativer Kardiomyopathie und einer LVEF von $\leq 35\%$ sollen ebenso einen ICD bekommen (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A). (23)

Die eben und später erwähnten Empfehlungsgrade haben folgende Bedeutung (24):

- Klasse-I - wird empfohlen, nach Evidenz und Expertenmeinung Nutzen und Wirksamkeit gegeben.
- Klasse-IIa - Evidenz und Expertenmeinung zwar widersprüchlich, aber die Sachlage spricht eher für Nutzen und Wirksamkeit
- Klasse- IIb - wird nicht empfohlen
- Klasse III - wird nicht empfohlen, möglicherweise schädlich

Die eben und später erwähnten Evidenzgrade haben folgende Bedeutung (24):

- Level A - Daten aus mehreren randomisierten klinische Studien
- Level B - Daten aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie
- Level C - Expertenmeinung, Fallstudien, retrospektive Studien

Die Therapie des CRT Schrittmacher soll im nächsten Kapitel genauer erörtert werden.

1.2 CRT - Kardiale Resynchronisationstherapie

1.2.1 Funktionsprinzip

"Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine biventrikuläre Herzschrittmachertherapie zur Verbesserung des kardialen Kontraktionsablaufs." [19] Sie wird bei Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex, in der Regel mit Linksschenkelblock und echokardiografisch nachgewiesener Asynchronie der Kontraktion des linken Ventrikels eingesetzt. Über eine im rechten Ventrikel implantierte Elektrode und eine über den Koronarsinus implantierte Elektrode kann auf der rechten und der linken Seite des Herzens stimuliert werden und damit die ventrikuläre Kontraktion synchronisiert werden. (22)

Herold et al. erklärt bzgl. CRT: "Durch Optimierung der myokardialen Kontraktionsabläufe mittels vorhofgesteuerter biventrikulärer Elektrostimulation lässt sich bei komplettem Linksschenkelblock die Pumpleistung [des Herzens] um bis 20% verbessern und die Letalität sinkt!" (14)

Bei den richtig ausgewählten Patientinnen und Patienten kann die kardiale Resynchronisationstherapie Symptome und das Wohlbefinden verbessern, sowie die Morbidität und Mortalität senken. (23)

1.2.2 Indikation und Patientengut

Die ESC Leitlinien zum Thema Herzinsuffizienz von 2016 geben folgende Empfehlungen zur Indikation der Implantation von CRT-Schrittmachern ab (23):

- Ein CRT-Schrittmacher wird bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus und einer QRS-Dauer von $\geq 150\text{ms}$ mit LSB-Morphologie und einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF $\leq 35\%$, welche medikamentös optimal therapiert sind, zur Reduktion von Morbidität und Mortalität empfohlen. (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A)
- Ein CRT-Schrittmacher wird bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus und einer QRS-Dauer von $\geq 150\text{ms}$ mit Nicht-LSB-Morphologie und einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF $\leq 35\%$, welche medikamentös optimal therapiert sind, zur Reduktion von Morbidität und Mortalität empfohlen. (Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B)

- Ein CRT-Schrittmacher wird bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus und einer QRS-Dauer von 130-149 ms mit LSB-Morphologie und einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF \leq 35%, welche medikamentös optimal therapiert sind, zur Reduktion von Morbidität und Mortalität empfohlen. (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad B)
- Ein CRT-Schrittmacher wird bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus und einer QRS-Dauer von 130-149s mit Nicht-LSB-Morphologie und einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF \leq 35%, welche medikamentös optimal therapiert sind, zur Reduktion von Morbidität und Mortalität empfohlen. (Empfehlungsgrad IIb und Evidenzgrad B)
- Ein kardiale Resynchronisationstherapie wird einer alleinigen RV-Stimulation bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erniedrigter EF, unabhängig von der NYHA Klasse, welche eine Indikation zur ventrikulären Stimulation oder einen hohen AV-Block besitzen, um die Morbidität zu reduzieren, vorgezogen. Dies gilt ebenso für Patienten mit einer VHFA. (Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A)
- Ein CRT-Schrittmacher wird bei Patientinnen und Patienten mit einer VHFA und einer QRS-Dauer von \geq 130ms, einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF \leq 35% und der NYHA-Klasse III-IV, welche medikamentös optimal therapiert sind, zur Reduktion von Morbidität und Mortalität empfohlen, falls bei diesen Patientinnen und Patienten eine Strategie zur biventrikulären Erfassung vorliegt oder zu erwarten ist, dass wieder die Patientinnen und Patienten wieder in den Sinusrhythmus konvertieren. (Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B)
- Bei Patientinnen und Patienten die eine Herzinsuffizienz mit reduzierter EF haben und bereits einen konventionellen Schrittmacher oder ICD erhalten haben, sowie einen hohen Anteil an rechtsventrikulärer Stimulationen haben und trotz medikamentöser optimaler Einstellung eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz erleiden, soll einer Aufrüstung auf einen CRT-Schrittmacher angedacht werden. Dies gilt nicht für Patientinnen und Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. (Empfehlungsgrad IIa und Evidenzgrad B)
- CRT-Schrittmacher sind bei Patientinnen und Patienten mit einer QRS-Dauer $<$ 130 ms kontraindiziert. (Empfehlungsgrad III und Evidenzgrad A)

1.2.3 Implantation und Sondenlage

Der European Heart Rhythm Association (EHRA), ein Teil der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) hat einen Expertenkonsens für die Implantation und Nachsorge von CRT Patientinnen und Patienten bei Herzinsuffizienz veröffentlicht, welcher zur Implantation von CRT-Systemen Stellung nimmt. Obwohl Schrittmachersysteme auf beiden Thoraxseiten implantiert werden können, sollte die Implantation von CRT-Systemen auf der linken Brustkorbseite subclavikulär erfolgen. Der venöse Zugang für die Sonde des linken Ventrikels sollte über die V.axillaris oder die V.subclavia erfolgen. Prinzipiell sollte die rechtsventrikuläre Sonde zuerst implantiert werden, da bei der Kanülierung des Koronarsinus ein kompletter Schenkelblock entstehen kann, mit nachfolgendem Stimulationsbedarf. Die rechte Sonde kann apikal oder septal positioniert werden. Bei der Implantation der linken Sonde wird der Koronarsinus kanüliert und dann wird mittels Kontrastmittel eine retrograde Angiographie durchgeführt, um den Venenbaum des Herzens darzustellen. In eine geeignete Vene wird dann die Sonde gelegt. Hierbei sind multipolare oder bipolare Sonden unipolaren vorzuziehen. Bei der Sondenimplantation ist darauf zu achten, dass der N.phrenicus nicht mitstimuliert wird. (25)

Die linke Sonde kann an verschiedenen Stellen platziert werden, wobei der optimale Ort der Implantation "einer der herausforderndsten Aspekte der CRT-Implantation darstellt." (25)

Die älteren Arbeiten schlagen die laterale oder posto-laterale Wand der linken Kammer vor, da diese Stellen bei einem LSB am spätesten aktiviert werden. Neuere Studien sprechen sich für patientinnen- und patientenorientierte Implantationsstellen aus. Positionen in der Nähe der Herzspitze sind jedoch mit einem schlechteren Outcome verbunden, da die rechte Sonde meist ebenso in der Herzspitze platziert wird und dadurch die Distanz der beiden Sonden gering bleibt. (25)

1.2.4 Problem der Nonresponderrate und erste Optimierung durch Positionierung der LV Sonde

Festzuhalten ist, dass nicht alle Patienten auf CRT ansprechen. Einige Faktoren beeinflussen wie erfolgreich CRT-Schrittmacher sind und wie gut sie sich auf die Morbidität und Mortalität auswirken. Patienten mit ischämischer Ursache für ihre Herzinsuffizienz sprechen eher schlechter auf CRT an. Die Ursache dafür wird dem Narbengewebe zugesprochen, da dieses einerseits einen höheren Stimulationswiderstand aufweisen und es andererseits in Narbengewebe weniger zu "reverse remodelling" kommt. Was ebenso bezüglich des Ansprechens auf CRT erwähnt werden soll ist, dass Frauen besser auf die Therapie als Männer ansprechen. (23)

In den AHA-Leitlinien für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen wird ebenfalls betont, dass eine nicht-ischämische Ursache mit einem besseren Outcome verbunden ist. Ebenso wirken sich weibliches Geschlecht, das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks, eine QRS-Dauer ≥ 150 ms, ein Linksventrikuläres-enddiastolisches Volumen ≥ 125 ml/m², und ein linkes Vorhofvolumen < 40 ml positiv auf das Outcome von CRT-Patientinnen und CRT-Patienten aus. (26)

Eine neue Möglichkeit die Responserate von CRT-Schrittmachern zu verbessern, für welche es vorläufig noch wenige Daten gibt, ist die endokardiale Stimulation. Der Vorteil bei dieser Methode wäre eine größere Wahlmöglichkeit bei dem Stimulationspunkt im linken Ventrikel, da man nicht mehr von der Anatomie der Herzvenen abhängig ist. Als Komplikation ist das Ansteigen der Insultrate zu erwähnen.(25) In der SELECT-LV Studie konnte bei 34 von 35 PatientInnen, welche Non-responder von herkömmlichen CRT-Systemen waren, eine endokardiale Stimulation implantiert werden. Bei 33 PatientInnen war nach einem Monat im EKG eine biventrikuläre Stimulation festzustellen. Nach 6 Monaten hatten 21 PatientInnen (66%) einen um mindestens 5% höhere EF. Jedoch kam es zu 3 schweren Komplikationen in den ersten 24h (8,6%) und zu 8 weiteren in der Zeit von der 24h bis zum Ende des ersten Monats nach der Implantation (22,9%). (27)

1.2.4.1 Linksventrikuläre Verzögerung - QLV

Ein Parameter um eine gute linksventrikuläre Implantationsstelle zu finden ist das QLV Intervall. Dieses gibt die Zeit der linksventrikulären elektrischen Verzögerung an und ist der Zeitraum vom Beginn des QRS-Komplexes des Herzens im Oberflächen EKG bis zum ersten großen elektrischen Ausschlag am Messpunkt im linken Ventrikel. (28)

2006 konnte von Singh et al. in einer CRT-Implantationsstudie mit 71 PatientInnen nachgewiesen werden, dass die Messung des QLV-Intervalls während der Implantation helfen kann das hämodynamische Ansprechen und das Langzeitoutcome vorherzusagen. Sowohl bei der ischämischen, als auch bei der nichtischämischen Subgruppe konnte ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Verzögerung und einer Verbesserung von mitraler Regurgitation, als auch Langzeitoutcome gezeigt werden. (29) Ähnliches zeigten Gold et al. im Jahre 2013. (30) Zanon et al. konnte sogar bei einer Studie, die ebenso diesen Zusammenhang überprüfte und bei welcher 32 PatientInnen teilnahmen, bei jeder einzelnen TeilnehmerIn den Effekt dieser Korrelation nachweisen. (28) Kandala et al. konnten zeigen, dass auch die Implantation der Schrittmachersonde in der apikalen Spitze des linken Ventrikels, welche eigentlich mit einem schlechteren Outcome verbunden ist, von Vorteil sein kann, wenn die QLV Zeit lange genug ist. (31)

In einer Multicenterstudie mit 426 PatientInnen konnte auch gezeigt werden, dass das QLV Intervall auch Relevanz für das "reverse remodelling" des Herzmuskels hat. Insgesamt erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit von "reverse remodelling" von 38,7 auf 68,4%. (32)

1.2.4.2 QRS Narrowing

Einige Studien zeigen, dass es ein großer Vorteil ist, wenn es nach der Implantation eines CRT-Systems zu einem sog. "QRS Narrowing" kommt - also zu einer Verschmälerung des stimulierten QRS-Komplexes.

In einer Studie von Oguz Karaca et. al wurden 110 Patienten mit Funktionellem Mitralrückfluss (FMR) untersucht. Mittels Ultraschall wurde 6 Monate vor und 6 Monate nach der Implantation eines CRT-Schrittmachers die FMR und das Ansprechen auf den CRT-Schrittmacher (hier definiert als Reduktion des end-systolischen Volumens des linken Ventrikels) überprüft. 71 der 110 Patienten, also 69%, haben auf die CRT angesprochen. Eine Besserung des FMR wurde bei den Respondern zu 69% (49 PatientInnen) und bei den Non-Respondern zu 20% (8 PatientInnen) beobachtet ($p < 0,001$). Es gab eine lineare Korrelation zwischen QRS-Dauer und Rückflussvolumen ($r = 0,49$; $p < 0,001$). Eine Reduktion der QRS-Dauer von ≥ 20 ms wurde mit CRT-Ansprechen, FMR-Reduktion und ebenso mit geringerer Hospitalisierung und einer niedrigeren Todesrate assoziiert ($p < 0,05$). Die AutorInnen schlussfolgerten, dass man mit dem Ausmaß des "QRS Narrowing" die Reduktion des FMR vorhersagen kann. (33)

In einer retrospektiven Studie aus Leiden wurden 1834 Patienten mit Defibrillator eingeschlossen, wovon 53% einen CRT-Defibrillator bekommen haben. Eine Reduktion der QRS-Dauer war mit einer höheren Überlebensrate assoziiert ($p = 0,02$). (34)

Ebenso konnte bei 233 PatientInnen gezeigt werden, dass jenen bei denen ein "QRS narrowing" im Gegensatz zu jenen, wo dasselbige nicht auftrat, das linksventrikuläre enddiastolische Volumen signifikant reduziert werden konnte und die EF im linken Ventrikel sich verbesserte ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,007$). In derselben Studie wurde weibliches Geschlecht, QRS Narrowing, Nitratmangel, antiarrhythmische Medikation, nicht ischämische Kardiomyopathie, fehlende unspezifische intraventrikuläre Leitungsverzögerung, und niedriges LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen) bzw. LVESV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen) als Faktoren für ein besseres Ansprechen auf CRT festgestellt. (35)

Ähnlich wie in den zuvor genannten Studien konnte Hsing et. al, denselben Effekt beschreiben. Bei 426 Patienten die eingeschlossen wurden, konnte wiederum ein Zusammenhang zwischen QRS Narrowing und der Reduktion des LVEDV festgestellt werden ($OR = 0,86$; $p = 0,01$). (36)

Weiters konnte Rickard et. al. zeigen, dass auch das Gegenteil gilt. 507 PatientInnen wurden untersucht. 60 davon hatten nach der CRT-Implantation eine Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz. Diese PatientInnen hatten im Vergleich ebenso eine statistisch signifikantere QRS-Verbreiterung ($p=0,07$). Ebenso wurde umgekehrt ein Zusammenhang zwischen QRS-Verbreiterung und Verschlechterung der Linksventrikelfunktion festgestellt ($OR=1,24$; $p=0,001$). (37)

1.2.4.3 Multisite pacing

Eine weitere Möglichkeit die Non-Responderrate zu reduzieren ist das sog. "Multisite pacing" oder Multi-point-pacing (MPP), also das Stimulieren an mehreren Orten im linken Ventrikel. In der Vergangenheit wurden mehrere Sonden, meist zwei, in den linken Ventrikel implantiert. Um jedoch die Anzahl der Sondenimplantationen und damit die Komplikationsraten niedrig zu halten, werden mittlerweile multipolare Sonden verwendet, welche mehrere Stellen gleichzeitig stimulieren können. Zum Beispiel gibt es quadripolare Sonden, die an zwei Stellen im linken Ventrikel stimulieren. Bis jetzt gibt es jedoch wenige Langzeitstudien zu diesem Thema. (38)

1.3 Magnetresonanztomographie des Herzens

Ziel dieses Kapitel ist es, auf die spezifischen Besonderheiten der Magnetresonanztomographie (MRT) im Bezug auf das Herz einzugehen. Für den genauen physikalischen Hintergrund dieses Diagnostikums muss auf die radiologische Fachliteratur verwiesen werden.

1.3.1 Darstellung des Herzens

Die Kardiale MRT (auch CMR = cardiac magnet resonance) gilt als der Goldstandard für die Vermessung von Volumen, Masse und EF sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels. Die Darstellung von komplexen angeborenen Herzfehlern, Thromben und Tumoren ist mit dieser Untersuchung möglich. Auch myokardiale Fibrose/Vernarbung, sowie die regionale Wandbewegung können dargestellt werden. Myocarditis, Amyloidose, Sarkoidose und noch einige andere Gewebsveränderungen können festgestellt werden. Ebenso können mittels CMR Myokardischämien bzw. die myokardiale Perfusion beurteilt werden. Limitierend für die Untersuchung sind unter anderem die eingeschränkte Verfügbarkeit, die hohen Kosten im Gegensatz zur Echokardiographie, die Sicherheit von PatientInnen mit Metallimplantaten und weniger genaue Messungen bei PatientInnen mit Tachyarrhythmien. (22), (23)

1.3.2 Folgen des CMR für die Implantation der LV-Sonde

Wie schon beschrieben ist es möglich mithilfe des CMR Narbengewebe im Herzen festzustellen. Einerseits sollte für das Ansprechen auf CRT weniger als 15% des Gesamtmyokards vernarbt sein und andererseits sollte keine postolaterale Narbe vorliegen. Weiters sollte die Implantation einer Schrittmachersonde nicht im Narbengewebe erfolgen, da dies mit schlechterem Outcome verbunden ist. (25)

1.4 Ziel

Ziel der Diplomarbeit ist es, mithilfe eines Computermodells bestmögliche Stimulationsorte im Hinblick auf eine synchrone elektrische Aktivierung des rechten und linken Ventrikels zu evaluieren.

Durch das Computermodell kann die elektrische Erregungsausbreitung des Herzens sowohl im Sinusrhythmus als auch bei rechts- bzw. linksventrikulärer als auch biventrikulärer Stimulation simuliert werden. Als anatomische Grundlage dienen Herz MRT Untersuchungen herzinsuffizienter Patienten, bei denen eine CRT Implantation vorgesehen ist.

2 Methoden

2.1 Patientengut

Einschlusskriterien:

- Patienten > 18 Jahre
- Indikation für einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) entsprechend den derzeit gültigen Richtlinien

Ausschlusskriterien:

- Patienten \leq 18 Jahre
- Patienten > 80 Jahre
- Klaustrophobie
- Metallteile im Körper
- Patientinnen vor der Menopause
- Gravidität
- AV-Block III
- anhaltende und nicht kontrollierbare ventrikuläre Tachykardien
- Lebenserwartung < 1 Jahr
- Unmöglichkeit, Nachsorgetermine einzuhalten oder den Inhalt der Studie zu verstehen
- Vormundschaft
- Einschluss in eine andere Studie

2.2 EKG

Vor der Computerstimulation wurden die EKGs der PatientInnen mittels eines 12-Kanal EKGs aufgenommen. Dafür wurde das Gerät MAC 3500 EKG Maschine (Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz verwendet. Für die Berechnung der Daten sind die Ausgangswerte der PatientInnen, vor allem die QRS-Dauer nötig.

2.3 MRT

Um die Simulation der PatientInnen durchzuführen, wurden die patientInnen-spezifische Daten mittels einer MRT-Untersuchung des Thorax erhoben. Als Gerät wurde ein Siemens Magnetom Skyra 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet. Die Untersuchungen fanden teilweise unter der Woche und teilweise auch am Wochenende statt.

2.4 NICE (*Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology*)

Die Datensätze für die Berechnungen Herrn Univ.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Bernhard Pfeifer vom Institut für Elektrotechnik und biomedizinische Elektrotechnik der Universitätsklinik Innsbruck zugestellt, da er die Simulationen durchführte.

Als Grundlage für das NICE benötigt man MRT-Datensätze der PatientInnen, um folglich ein Computermodell der Herzens erstellen zu können. Weiters werden EKG-Daten der PatientInnen benötigt um funktionelle Informationen bzw. Ausgangswerte für die Berechnungen zu erhalten. Für jeden einzelne PatientIn wird dann ein individuelles Computermodell erstellt. Für die Berechnungen wurde eine lizenzierte Software (AMIRA Developer, TGS Template Graphics Software, Inc., Merignac, Frankreich) verwendet. (39)

Ein Bidomain Model basierend auf der Randelementmethode (lineare dreieckige Elemente) wurde verwendet um eine lokale Aktivierung (Ruhepotenzial: -90 mV; Plateauniveau: 0mV; Anstiegszeit: 3 ms) von einem endo- bzw. epikardialen Stimulationspunkt ausgehend darzustellen. (40)

Um die Genauigkeit der errechneten Stimulationszeiten zu erhöhen, wurden die gemessen EKG-Zeiten, besonders des QRS-Komplexes, eingespeist. Damit wurde gewährleistet, dass es zu einer Angleichung zwischen gemessenem und stimulierten EKG kommt. (40)

2.5 Datenerhebung und Datenberechnung

Nachdem die PatientInnen eine MRT-Untersuchung hatten, wurden die Daten mittels NICE errechnet. Mithilfe des oben beschriebenen Modells konnten die vorgegebenen Stimulationspunkte und die darauf resultierenden Erregungszeiten simuliert und abgeschätzt werden. Bei allen PatientInnen wurden mehrere Berechnungen durchgeführt.

Bei der ersten Berechnungsgruppe wurden mehrere Punkte einzeln stimuliert, nämlich RV (rechtsventrikulär) apikal und septal, sowie LV (linksventrikulär) basal und mid lateral. Diese Punkte wurden dann bezüglich errechneter QRS-Dauer miteinander verglichen. Diese 4 Punkte wurden in 6 gepaarten Stichproben gegenübergestellt.

Bei den nächsten Berechnungen wurde BIV-pacing (biventrikuläre Stimulation), RV apical und LV mid lateral, sowie MPP (Multi-point-pacing) mit 1cm Abstand, als auch MPP mit 4 cm Abstand verglichen. Hier wurde wiederum die QRS-Dauer untersucht. Diese 3 eben erwähnten Berechnungen wurden in 2 gepaarten Stichproben miteinander verglichen.

Weiters können diese Daten auch als farbkodierte Bilder dargestellt werden.

2.6 Angewandte statistische Verfahren

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, kategoriale Daten als absolute und relative Häufigkeit (Zahl, Prozentsatz) angegeben.

Unterschiede in den einzelnen Gruppen werden mittels T-Tests analysiert.

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 23 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) berechnet. Es wurde ein Konfidenzintervall für 95% angesetzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, somit gilt das Testergebnis als statistisch signifikant bei einem p-Wert von $<0,05$ und hochsignifikant bei $<0,005$.

Die Studie wurde von der Ethikkommission in Graz genehmigt (EK-Nummer: 27/123 ex 14/15) und von allen PatientInnen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung bezüglich der Studienteilnahme eingeholt.

3 Resultate

3.1 Patientendaten

In die Studie wurden fünf PatientInnen mit Herzinsuffizienz untersucht. Das Alter derselbigen betrug $62,4 \pm 16,6$ Jahre (Spanne: 41,6 bis 79,0 Jahre). Die Körpergröße lag bei $177 \pm 7,6$ cm (Spanne: 165 bis 186 cm) und das Körpergewicht betrug $97,4 \pm 16,0$ kg (Spanne: 83 bis 121 kg). 80% der PatientInnen waren männlich und 20% weiblich. Bei allen fünf PatientInnen wurde ein CRT-System implantiert.

Der systolische Blutdruck der PatientInnen lag bei $146,2 \text{ mmHg} \pm 13,4 \text{ mmHg}$ (Spanne: 138 bis 170 mmHg) und die diastolischen Blutdruckwerte lagen bei $85 \pm 5,8 \text{ mmHg}$ (Spanne: 76 bis 90 mmHg). Drei der fünf PatientInnen litten an arterieller Hypertonie.

Einige häufige Krankheiten wurden bei den PatientInnen gescreent. Bei keinem der in der Studie aufgenommenen PatientInnen wurde Diabetes mellitus festgestellt. Ebenso hatte keiner der PatientInnen eine Durchblutungsstörung der Extremitäten (pAVK). Der Anteil der PatientInnen mit Hypercholesterinämie lag bei 60%. Eine chronische obstruktive Lungenerkrankung lag bei 40 % der Patientinnen vor.

Von den fünf PatientInnen hatte eine bzw. einer in der Vergangenheit einen STEMI erlitten und bei keiner bzw. keinem war ein NSTEMI in den Krankengeschichten dokumentiert worden. Damit hatten vier der fünf PatientInnen keinen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Bei einer PatientIn wurde eine perkutane Intervention (PCI) durchgeführt.

Als Grunderkrankung für die vorliegende Herzinsuffizienz wurde bei einer PatientInnen eine KHK (Koronare Herzkrankheit) und bei vier PatientInnen eine DCM (Dilatative Kardiomyopathie) festgestellt.

Die Indikationsstellung zur Implantation der CRT-Systeme erfolgte bei vier PatientInnen auf Grund von primärprophylaktischen Überlegungen und bei einer PatientIn wegen ventrikulärem Flimmerns (VF).

Bezüglich der NYHA-Klassifikation wurden bei den PatientInnen NYHA $2,1 \pm 0,4$ festgestellt (1 Patient NYHA I - II, 2 Patienten II und 2 Patienten II – III).

Bei allen PatientInnen wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Vermessung der linken Vorhöfe ergab dabei Werte von $5,5 \pm 1,1$ cm (Spanne: 4,6 bis 6,9 cm) und die Vermessung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) ergab Werte von $6,6 \pm 0,35$ cm (Spanne: 6,1 bis 7,1 cm). Die Ejektionsfraktion der PatientInnen lag bei $28,6 \pm 3,0$ % (Spanne: 25 bis 32 %).

Ebenso wurde bei allen fünf PatientInnen eine Ergometrie durchgeführt. Die erreichten Werte der alters-, geschlechts- und gewichtsbezogenen Soll-Leistungen lagen hierbei bei $64 \pm 16,2\%$ (Spanne: 47 bei 81). Die alters-, geschlechts- und gewichtsbezogene Herzfrequenz lag bei $73,8 \pm 15,2\%$ (Spanne: 54% bis 91%).

Bei einer bzw. einem der PatientInnen war paroxysmales Vorhofflimmern in den Vorerkrankungen dokumentiert. Bei Aufnahme der PatientInnen wurde ein EKG aufgezeichnet. In diesem hatten alle fünf PatientInnen einen Sinusrhythmus und weiters hatten alle fünf PatientInnen einen Linksschenkelblock in diesem EKG. Die PQ-Zeit der PatientInnen lag vor dem Eingriff bei $213,6 \pm 42,7$ ms (Spanne: 168 bis 280 ms). Die QRS-Dauer lag zu diesem Zeitpunkt bei $171,2 \pm 11,8$ ms (Spanne: 158 bis 186 ms).

Nach der Implantation der CRT-Systeme und zur Zeit der Entlassung wurde wiederum bei allen fünf PatientInnen ein EKG durchgeführt. Die PQ-Zeit lag zu diesem Zeitpunkt bei $127 \pm 22,8$ ms (Spanne: 100 bis 154 ms) und die QRS-Dauer betrug bei $143,6 \pm 7,7$ ms (Spanne: 132 bis 150 ms).

Die Mittelwerte der QRS-Zeiten vor der Implantation und biventrikulärer Stimulation wurden mittels t-Test verglichen. Hierfür wurde ein t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Die QRS-Zeiten zum Zeitpunkt der Entlassung ($143,6 \pm 7,7$ ms) waren kürzer als zum Zeitpunkt der Aufnahme ($171,2 \pm 11,8$ ms), was sich als statistisch hoch signifikant erwies ($p=0,001$).

Aufnahmezeitpunkt des EKGs	Mittelwert der QRS-Zeit (ms)	Standardabweichung (ms)	T-Test
Bei Aufnahme	171,2	11,8	P = 0,001
Vor Entlassung	143,6	7,7	

Tabelle 3, T-Test bei gepaarten Stichproben, Vergleich der QRS-Zeiten

Die Implantationsstellen der PatientInnen sollen hier kurz zusammengefasst werden: Bei den implantierten CRT-Systemen wurde bei allen fünf PatientInnen die atriale Sonde im rechten Herzhohr implantiert. Die Lage der rechtsventrikulären Sonden befand sich jeweils apical bis apicoseptal und die linksventrikulären Sonden wurden lateral bzw. basal bis midventrikulär implantiert.

Nachfolgend werden hier die physikalischen Werte der CRT-Systeme, die bei der Implantation ermittelt wurden, aufgelistet. Das Sensing im Vorhof wurde bei 4 PatientInnen erhoben und lag bei $5,0 \pm 2,2$ mVolt (Spanne: 2,6 bis 8,0 mVolt) und im rechten Ventrikel lag das Sensing bei $13,4 \pm 4,4$ mVolt (Spanne: 8,9 bis 20,0 mVolt). Die Impedanzwerte lagen bei den fünf PatientInnen im Vorhof bei $612,8 \pm 154,7$ Ohm (Spanne: 440 bis 758 Ohm), im rechten Ventrikel bei $538,6 \pm 85,7$ Ohm (Spanne: 410 bis 636 Ohm) und im linken Ventrikel bei $868,2 \pm 256,1$ Ohm (Spanne: 529 bis 1178 Ohm). Die Reizschwellenwerte lagen im Vorhof bei $0,675 \pm 0,22$ Volt (Spanne: 0,5 bis 1 Volt), im rechten Ventrikel bei $0,56 \pm 0,18$ Volt (Spanne: 0,4 bis 0,75 Volt) und im linken Ventrikel bei $0,76 \pm 0,29$ Volt (Spanne: 0,5 bis 1,25 Volt).

3.2 Simulationsergebnisse NICE

Nach dem in Kapitel 2 (Methoden) beschriebenen Verfahren wurden 2 Simulationsreihen durchgeführt.

In einer Simulationsreihe wurden bei den fünf PatientInnen die vollständige Erregungsdauer beider Ventrikel, ausgehend von einem Stimulationspunkt, errechnet. Bei jedem der fünf PatientInnen wurden auf diese Art und Weise die Erregung von jeweils vier vorher definierten Stimulationspunkten aus simuliert. Zwei dieser Punkte waren jeweils im rechten Ventrikel (RV apical und RV septal) und zwei dieser Punkte im linken Ventrikel (LV midventrikulär, LV basal). Die Ergebnisse entsprechen der Zeit (ms) bis das ganze Herz erregt war. In der Simulation, welche nach der Randelementmethode durchgeführt wurde, ist damit jedes Rechenelement erreicht worden.

In der zweiten Simulationsreihe wurden weiters für jeden Patienten drei weitere Simulationen durchgeführt. Jedoch nicht nur von einem Punkt, wie in der ersten Simulationsreihe, sondern von zwei bzw. drei Punkten, welche zur gleichen Zeit stimuliert wurden. Dies soll ein CRT-System und biventrikuläre Stimulation (BIV) nachahmen.

Die erste dieser eben erwähnten Simulationen wurde mit zwei Stimulationspunkten durchgeführt, welche sich im rechten Ventrikel in der Spitze (RV apical) und im linken Ventrikel (LV mid lateral) befanden. Die nächste zwei Simulationen hatten ähnliche Positionen, jedoch wurden im linken Ventrikel quadripolare Sonden mit einem Abstand von einem bzw. vier Zentimeter Abstand nachgestellt. Folglich wurden drei Punkte gleichzeitig erregt, einer im rechten Ventrikel und zwei im linken Ventrikel, welches als Multi-Point-Pacing (MPP) bezeichnet wird.

Folgende Tabelle soll eine Übersicht über die errechneten Zeiten bis zur kompletten Erregung der Ventrikel geben. Diese Zeiten wurden dabei für alle fünf PatientInnen errechnet (Werte in ms):

Pat. (Nr.)	RV api.	RV sep.	LV mid	LV basal	BIV	MPP LV 1 cm	MPP LV 4 cm
1	172	147	149	166	134	138	114
2	168	149	158	164	147	144	122
3	198	165	164	169	156	158	129
4	181	157	159	161	151	149	124
5	197	184	180	192	148	144	117

Tabelle 4, Vergleiche der verschiedenen Simulationszeiten der fünf PatientInnen durch NICE

Die Abkürzungen in der vorherigen Tabelle entsprechen folgenden Bedeutungen:

Pat. = PatientIn; RV api = Rechtsventrikulär apical; RV sep. = Rechtsventrikulär septal; LV mid = Linksventrikulär midventrikulär; LV basal = Linksventrikulär basal; BIV = Biventrikulär; MPP LV 1 bzw 4 cm = Multi Point Pacing mit Abstand 1 bzw. 4 cm

Diese Werte wurden nun miteinander verglichen. Die Durchschnittswerte der fünf PatientInnen bei denen ein Punkt stimuliert wurde waren wie folgt:

	Mittelwert (ms)	Standardabw. (ms)
RV apical	183,20	13,88
RV septal	160,40	14,99
LV mid	162,00	11,42
LV basal	170,40	12,42

Tabelle 5, Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei einem Stimulationspunkt im Herzen

Nun wurde ermittelt ob es je nach Stimulationspunkt signifikante Zeitdifferenzen gab.

Beim Vergleich der septalen ($160,4 \pm 15,0$ ms) mit der apicalen ($183,2 \pm 13,9$ ms) RV Stimulation zeigte sich eine signifikante Zeitdifferenz von $22,8 \pm 7,4$ ms ($p = 0,002$). Weiters war auch der Zeitunterschied der basalen mit der midventrikulären LV Stimulation mit $8,4 \pm 6,0$ ms signifikant ($p = 0,036$).

Die restlichen vier Vergleiche fanden jeweils zwischen einem Punkt auf der rechten bzw. linken Ventrikelseite statt. Beim Vergleich der Erregungszeit von RV apical und LV mid $21,20 \pm 8,82$ ms ($p = 0,006$), sowie LV basal und RV septal $10,00 \pm 6,75$ ms ($p = 0,030$), waren die Ergebnisse wiederum signifikant. Im Gegensatz dazu waren die Vergleiche der Erregungsausbreitung von RV apical mit LV basal $12,8 \pm 11,2$ ms ($p = 0,062$) und LV mid mit RV septal $1,60 \pm 4,8$ ms ($p = 0,50$) nicht im Signifikanzbereich.

Zur Übersicht die beschriebenen Vergleiche tabellarisch angeordnet:

	Differenzen der Erregungszeiten (ms)	Signifikanz
RV apical & RV septal	$22,8 \pm 7,4$	0,002
LV mid & LV basal	$- 8,4 \pm 6,0$	0,036
RV apical & LV mid	$21,2 \pm 8,8$	0,006
RV apical & LV basal	$12,8 \pm 11,2$	0,062
RV septal & LV mid	$- 1,6 \pm 4,8$	0,500
RV septal & LV basal	$-10,0 \pm 6,7$	0,030

Tabelle 6, Übersichtstabelle zum Vergleich der Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei einem Stimulationspunkt im Herzen

Ebenso wurden die Werte der biventrikulären Stimulationen miteinander verglichen. Die Durchschnittswerte der fünf PatientInnen mit mehreren Stimulationspunkten waren wie folgt:

	Mittelwert (ms)	Standardabw. (ms)
BIV	147,20	8,17
MPP LV 1 cm	146,60	7,47
MPP LV 4 cm	121,20	5,89

Tabelle 7, Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei zwei bzw. drei Stimulationspunkt im Herzen

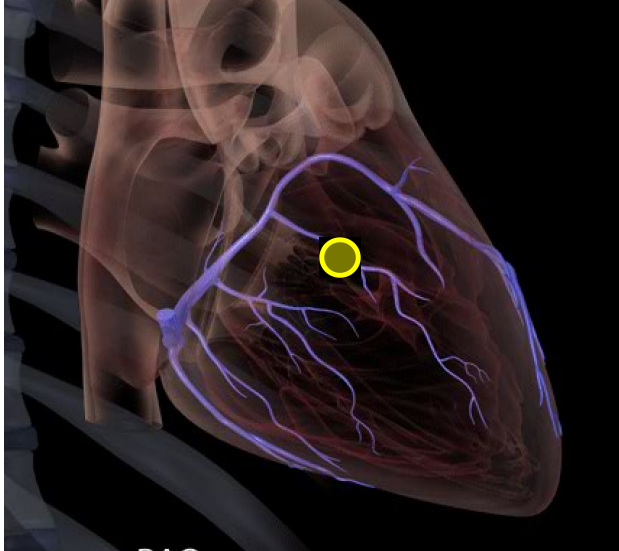
Der Vergleich von der biventrikulären Simulation mit zwei Punkten (BIV) und der Multi-Point-Stimulation (MPP) mit einem linksventrikulären Elektrodenpol Abstand von einem Zentimeter (MPP LV 1 cm) hatten sehr ähnliche Ergebnisse bei den Messungen und die Differenz zwischen den beiden war mit $0,6 \pm 3,4$ ms nicht signifikant ($p= 0,716$). Der Zeitunterschied zwischen der Multi-Point-Stimulation mit einem Abstand von vier Zentimeter (MPP LV 4 cm) und der BIV Simulation und sowie der Vergleich zwischen MPP LV 4 cm und MPP LV 1 cm waren beide hochsignifikant (Unterschiede der Erregungsausbreitung (ms): $26,00 \pm 4$ ms bzw. $25,40 \pm 2,7$ ms; $p=$ jeweils $<0,001$).

Zur Übersicht die beschriebenen Vergleiche tabellarisch angeordnet:

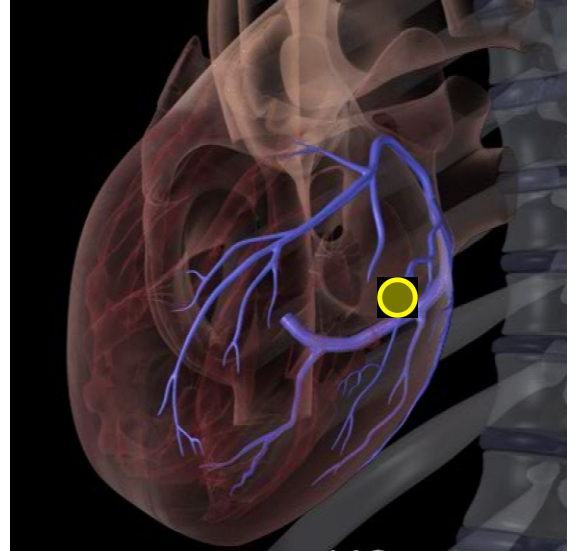
	Differenzen der Erregungszeiten (ms)	Signifikanz
BIV & MPP 1 cm	$0,6 \pm 3,4$	0,716
BIV & MPP 4 cm	$26,0 \pm 4,0$	$< 0,001$
MPP 1 cm & MPP 4 cm	$25,4 \pm 2,7$	$< 0,001$

Tabelle 8: Übersichtstabelle zum Vergleich der Mittelwerte der Zeit bis zur vollständigen Erregung des Ventrikels bei zwei bzw. drei Stimulationspunkt im Herzen

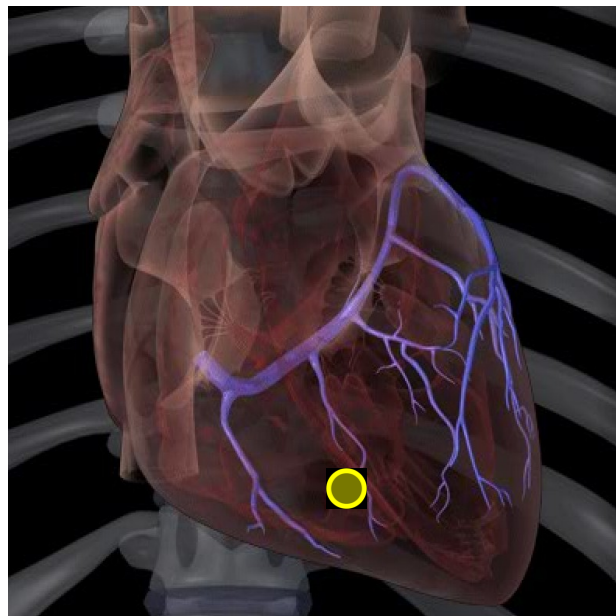
Zum Zwecke der Übersicht soll diese Bilderreihe verschiedene Stimulationspunkte bei einer PatientIn zeigen.



**Abbildung 5: RAO-Projektion (Röntgen);
LV- Sondenspitze (gelb markiert): LV basal**



**Abbildung 4 LAO-Projektion (Röntgen);
LV-Sondenspitze (gelb markiert): LV lateral**



**Abbildung 6: AP-Projektion (Röntgen);
RV-Sondenspitze: RV apicoseptal**

4 Diskussion

In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass die QRS-Dauer der PatientInnen nach ihrer CRT-Implantation eine signifikante QRS Verschmälerung hatten (vor der CRT-System Implantation: $171,2 \pm 11,8$ ms und danach bei biv. Stimulation: $143,6 \pm 7,7$ ms).

Die Ergebnisse der Computersimulationen ergab, dass die rechtsventrikuläre septale Stimulation im Vergleich zur rechtsventrikulären apikaler Stimulation signifikant besser abschnitt ($160,4$ bzw. $183,2$ ms; $p = 0.002$).

Bei den von uns durchgeführten Simulationen zeigte sich die biv. Stimulation mit MPP 4 cm, im Vergleich mit der biv. Stimulation und der biv. Stimulation mit MPP 1 cm, als die beste Vorgehensweise ($121,2$ ms bzw. $147,2/146,6$; je $p < 0.001$).

Während dem Betrachten der Berechnungen der gemachten Simulationen an einem Punkt fällt auf, dass die Ergebnisse von RV septal und LV midventrikulär am besten abschneiden und jeweils RV apical und LV basalventrikulär überlegen sind.

Was besonders hervorgehoben werden soll ist jedoch, dass der Berechnung von BIV MPP 4cm, den Ergebnisse der BIV und BIV MPP 1 cm Berechnungen hochsignifikant überlegen ist. Dies deutet darauf hin, dass MPP mit einem größeren Abstand eine deutliche Reduktion der QRS-Dauer zufolge hat. Um diese Schlussfolgerung zu bestätigen, müssten jedoch wie erwähnt mehr PatientInnen als in dieser Arbeit untersucht werden.

Beim Vergleich der Ergebnisse der erhobenen Patientendaten nach der CRT-Implantation mit jenen Ergebnissen der Simulation (QRS-Dauer bei biv. Stimulation $143,6 \pm 7,7$ ms bzw. BIV bei NICE $147,2 \pm 8,2$ ms) kann festgestellt werden, dass diese beiden sehr ähnliche Werte haben. Daraus kann gefolgert werden, dass die simulierten Daten zumindest in die Nähe der Realität kommen können. Um jedoch aus den Simulationen genaue Schlüsse ziehen zu können,

müssten die tatsächlichen Stimulationspunkte der PatientInnen jeweils mit jenen der Simulationen sehr genau übereinstimmen und das für jede Berechnung. Da die Simulationen jedoch auf die Randelementmethode beruht ist das Ergebnis auch von der Größe der linearen dreieckigen Elemente abhängig. Je kleiner diese Elemente in der Berechnung gestaltet werden, umso realitätsgetreuer wird der Erregungsverlauf nachgestellt, aber dies erhöht natürlich die Rechenleistung. (39, 40)

Im Falle, dass durch die Verbesserung NICE die Darstellung der Erregung sehr genau abbilden kann, könnte es in Zukunft möglich sein schon im Vorhinein festzustellen, inwieweit und ob die QRS-Dauer und damit das Outcome verbessert werden würden. Diese Annahme beruht auf den schon in mehreren Studien festgestellten Zusammenhang des QRS-Narrowing mit dem Outcome der PatientInnen. (28–30) Weiters könnte man ebenso jene PatientInnen finden, bei welchen das eben erwähnte QRS-Narrowing nicht zu erwarten ist und folglich eine CRT Implantation nicht erfolgversprechend ist. (35)

Eine Überlegung, die noch angeregt werden soll, ist die Reduktion der Eingriffsdauer, da eventuelle schon vor dem Eingriff entschieden werden kann welcher Bereich der beste für die Implantation der Stimulationssonde ist. Damit könnten die Eingriffszeiten und folglich die Kosten eines Eingriffes reduziert werden. Auch das Ansprechen der PatientInnen könnte sich verbessern und die Non-Responderrate sich reduzieren. Um diese Punkte zu überprüfen, müssten jedoch weitere Studien gemacht werden. Dafür würden jedoch Rechner mit sehr hohen Datenverarbeitungskapazitäten und IT-Personal, welches die Daten behandelt und die Berechnungen einleitet, benötigt werden. Da der Aufwand und die Rechenleistung einer einzelnen Simulation sehr hoch ist und für jede PatientIn eine Vielzahl dieser Simulationen durchgerechnet werden muss, ist dies zur jetzigen Zeit noch nicht möglich. Für ausgewählte PatientInnen kann es jedoch Sinn machen in Zukunft auf NICE zurückzugreifen. Wenn sich in den nächsten Jahren die Rechenleistung der Computersysteme so stark erhöht, dass Simulationen wie in dieser Studie einfacher, schneller und billiger werden, könnte es in Summe zu einer Kostenreduktion kommen. Dies müsste jedoch ebenso untersucht werden. Ob dies geschieht wird jedoch die Zukunft weisen. Wenn man

von den Kosten absieht kann es aber schon jetzt Sinn machen NICE in der klinischen Praxis zumindest zu verwenden. Damit die Berechnung durchgeführt werden können, müssen auch die MRT-Untersuchungen des Herzens vollzogen werden, was ebenso Personal und Geräte bedarf, wobei jedoch vor ICD-Implantationen MRT-Untersuchungen bereits in vielen Zentren routinemäßig durchgeführt werden.

Um die Ergebnisse anschaulich zu machen, kann im Prozess des NICE auch eine Bildausgabe vollzogen werden. Hierfür eine Gegenüberstellung zweier Bilder von einer PatientIn.

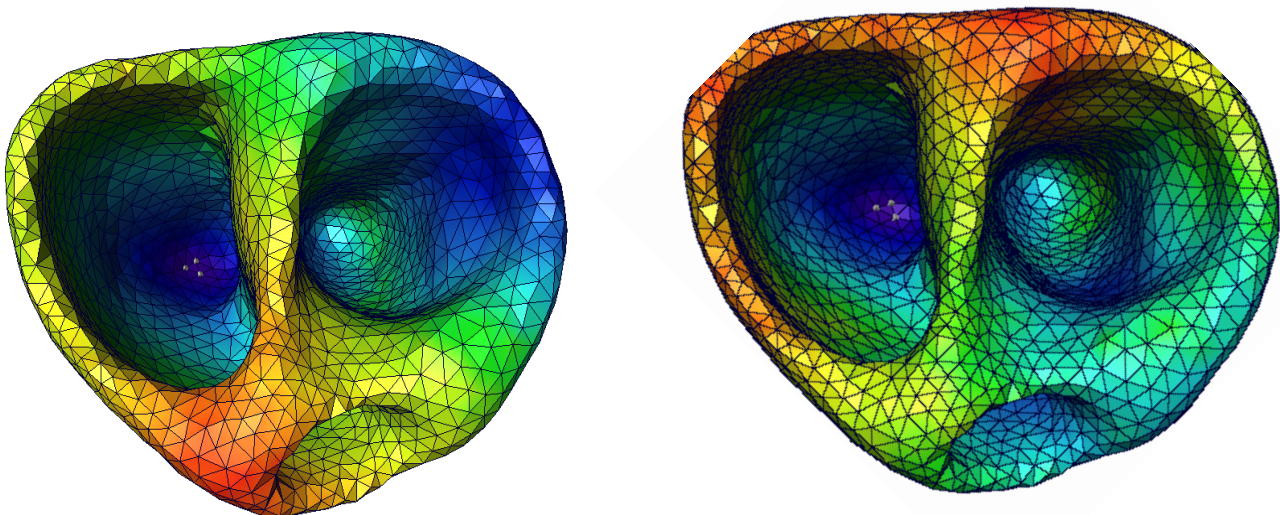


Abbildung 7: Darstellung zwei verschiedener Simulationen, jeweils mehrere Stimulationspunkte; Ansicht des Herzens von oben; Farben deuten auf den Zeitpunkt der Erregung hin. Lila/Blau: Anfang der Erregung; Grün/Gelb: Ausbreitung der Erregung; Orange/Rot: Endpunkte der Erregung

Diese zwei Bilder sollen Beispiele dafür sein, wie NICE graphisch dargestellt wird. Es wird deutlich, dass verschiedene Simulationspunkte verschiedene Erregungsmuster und damit auch verschiedene Endpunkte der Erregung verursachen. Die Erregung im rechten Ventrikel wurde hierfür gleich gewählt. Im linken Ventrikel wurden, um Unterschiede darzustellen, jeweils verschiedene Punkte für die Simulation ausgesucht. Die Erregungsausbreitung wird mittels Regenbogenfarben dargestellt (Beginn bis Ende: Lila - Blau - Grün - Gelb - Orange - Rot). Man erkennt, dass die Endpunkte der Erregung, jeweils an anderen

Orten sind, je nachdem wo der Beginn der Erregung im linken Ventrikel gewählt wurde. (40)

4.1 Limitationen

Wenn man die Ergebnisse dieser Arbeit betrachtet, sollte auf jeden Fall berücksichtigt werden, dass nur fünf PatientInnen eingeschlossen wurden. Um aussagekräftigere Schlüsse zu ziehen, müssten mehr PatientInnen beobachtet und mehr Simulationen mit deren Daten gemacht werden.

Ebenso ist zu berücksichtigen, dass die Simulationen nur eine Annäherung der Erregungsausbreitung darstellen können, da der Rechengvorgang einerseits von den MRT-Daten abhängig ist, welche einer gewissen Ungenauigkeit unterliegen können und andererseits durch einen sehr komplexen Rechengvorgang ermittelt werden, welcher jedoch die Realität nie vollkommen nachbilden kann.

4.2 Fazit

Zusammenfassend ist das Ergebnis dieser Arbeit, dass die Simulationen MPP 4 cm den anderen Simulationen (BIV und MPP 1 cm) signifikant überlegen waren. Diese Simulationen erzielten die kürzeste Erregungsdauer beider Ventrikel. Im Anbetracht der oben genannten Studien ist dies als am besten zu werten. Ein statistischer Unterschied zwischen BIV und BIV 1cm konnte nicht dargestellt werden.

Daher ist laut den Simulationsdaten eine biventrikuläre Stimulation mit Multipoint Pacing mit möglichst großem Abstand mit dem besten Ergebnis verbunden.

Diese Ergebnisse sind jedoch mit einer größeren Patientenzahl und ebenso, im Anbetracht, dass diese Folgerungen auf Simulationen basieren, mit klinischen Studien zu überprüfen.

5 Literaturverzeichnis

1. Patrick J. Lynch. Heart anterior view coronal section.jpg:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Reizleitungssystem_1.png?uselang=de [cited 2017 May 8]. Available from: URL:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Reizleitungssystem_1.png?uselang=de.
2. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
3. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014.
4. Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H. Taschenatlas Anatomie. 10., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
5. Anderhuber F, Fanghänel J, Nitsch R, Pera F, Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19., Aufl. Berlin: de Gruyter; 2012. (de Gruyter : Studium).
6. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
7. Böcker W, Heitz U. Pathologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Munich, Germany: Elsevier GmbH; 2012.
8. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
9. Siegenthaler W, Bachmann LM. Klinische Pathophysiologie: 213 Tabellen. 8., vollst. neu bearb. Aufl., kart. Sonderausg. Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
10. Hofmann Franz. scheme of heart with sinus node, action potential and contributing ion channels: https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:HCN-Kanal_im_Sinusknoten_Schema.jpg [cited 2017 May 9].
11. Trappe H-J, Schuster H-P. EKG-Kurs für Isabel: [mit EKG-Lineal und Online-Lernprogramm mit 100 EKGs]. 6., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013.
12. SKvalen. QRS complex diagram:
<https://commons.wikimedia.org/wiki/Electrocardiogram?uselang=de#/media/File:Qrs.svg> [cited 2017 Mar 31].
13. Horacek T. Der EKG-Trainer. Stuttgart: [Thieme]; 2013.
14. Herold G. Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2014.
15. Elena B. Sgarbossa, MD, Sergio L. Pinski, MD, Kathy B. Gates. Early Electrocardiographic Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Presence of Ventricular Paced Rhythm. American Journal of Cardiology 1996:423,424.
16. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. Ann Emerg Med 2012; 60(6):766–76.
17. Rotman M, Triebwasser JH. A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block. Circulation 1975; 51(3):477–84.

18. Breithardt G, Breithardt O-A. Left bundle branch block, an old-new entity. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5(2):107–16.
19. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol* 1996; 77(14):1185–90.
20. Xiong Y, Wang L, Liu W, Hankey GJ, Xu B, Wang S. The Prognostic Significance of Right Bundle Branch Block: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Cardiol* 2015; 38(10):604–13.
21. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013; 34(2):138–46.
22. Greten H. *Innere Medizin: 395 Tabellen/Übersichten*. 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8):891–975.
24. Medknowledge.de. <http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2009/10-2009-106-leitlinien-terminologie.htm>; 2013 [cited 2017 Jul 13]. Available from: URL: <http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2009/10-2009-106-leitlinien-terminologie.htm>.
25. Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012; 9(9):1524–76.
26. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14):1977–2016.
27. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, Søgaard P, Butter C, Seifert M et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(17):2119–29.
28. Zanon F, Baracca E, Pastore G, Fraccaro C, Roncon L, Aggio S et al. Determination of the longest inpatient left ventricular electrical delay may predict acute hemodynamic improvement in patients after cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(3):377–83.
29. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3(11):1285–92.
30. Gold MR, Leman RB, Wold N, Sturdivant JL, Yu Y. The effect of left ventricular electrical delay on the acute hemodynamic response with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(6):624–30.

31. Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Bose A, Heist EK, Mela T et al. Electrical delay in apically positioned left ventricular leads and clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(2):182–7.
32. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011; 32(20):2516–24.
33. Karaca O, Omaygenc MO, Cakal B, Cakal SD, Gunes HM, Barutcu I et al. Effect of QRS Narrowing After Cardiac Resynchronization Therapy on Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2016; 117(3):412–9.
34. van der Heijden AC, Levy WC, van Erven L, Schalij MJ, Borleffs CJW. Prognostic Impact of Implementation of QRS Characteristics in the Seattle Heart Failure Model in ICD and CRT-D Recipients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39(6):565–73.
35. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, Sraow D, Baranowski B, Martin DO et al. The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34(5):604–11.
36. Hsing JM, Selzman KA, Leclercq C, Pires LA, McLaughlin MG, McRae SE et al. Paced left ventricular QRS width and ECG parameters predict outcomes after cardiac resynchronization therapy: PROSPECT-ECG substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4(6):851–7.
37. Rickard J, Jackson G, Spragg DD, Cronin EM, Baranowski B, Tang WHW et al. QRS prolongation induced by cardiac resynchronization therapy correlates with deterioration in left ventricular function. *Heart Rhythm* 2012; 9(10):1674–8.
38. Rinaldi CA, Burri H, Thibault B, Curnis A, Rao A, Gras D et al. A review of multisite pacing to achieve cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2015; 17(1):7–17.
39. Pfeifer B, Fischer G, Hanser F, Seger M, Hintermüller C, Modre-Osprian R et al. Atrial and ventricular myocardium extraction using model-based techniques. *Methods Inf Med* 2006; 45(1):19–26.
40. Fischer G, Pfeifer B, Seger M, Hintermüller C, Hanser F, Modre R et al. Computationally efficient noninvasive cardiac activation time imaging. *Methods Inf Med* 2005; 44(5):674–86.