

AUS DER ABTEILUNG FÜR KARDIOLOGIE
MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
UNIVERSITÄTS-KRANKENHAUS EPPENDORF, HAMBURG
DIREKTOR: PROF. DR. MED. T. MEINERTZ

**VISUELLE DETEKTION UND QUANTIFIZIERUNG DER MECHANISCHEN VENTRIKULÄREN
ASYNCHRONIE DURCH DIE CINE-MRT MIT HOHER ZEITLICHER AUFLÖSUNG**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN
DEM FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG
VORGELEGT VON

ALEXANDER DINKELACKER
aus Jekaterinburg

HAMBURG 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.09.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. med. Gunnar Lund

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. med. Ralf Köster

INHALT

1	Einleitung	1
1.1	Kardiale Resynchronisationstherapie	2
1.1.1	CRT: Überblick über die wichtigen klinischen Studien	3
1.2	Mechanische Asynchronie	6
1.2.1	Dauer des QRS-Komplexes im Elektrokardiogramm	6
1.2.2	Echokardiographische Methoden	8
1.2.3	MRT	10
1.3	Ziel	12
2	Material und Methoden	13
2.1	MR-Bildgebung	13
2.1.1	Prinzip der Magnetresonanztomographie	13
2.1.2	Sequenzen	15
	Spin-Echo-Sequenzen	15
	Gradient-Echo-Sequenzen	16
2.1.3	Besonderheiten der MR-Bildgebung am Herzen	17
	SSFP-Sequenz	18
2.1.4	Parallele Bildgebung	20
2.1.5	Shared-Phases Technik	22
2.2	Patienten	23
2.3	Protokoll	25
2.4	Auswertung	28
2.4.1	Auswertung der MRT-Daten	28
2.4.2	Vergleich von konventionellen und zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT Daten	30
2.4.3	Auswertung der echokardiographischen Daten	31
2.4.4	Statistische Auswertung	33

3	Ergebnisse	35
3.1	Patienten	35
3.2	Evaluierung der Inter- und Intraobserver-Variabilität der visuellen Auswertung	35
3.3	Ventrikuläre Asynchronie in MRT bei Patienten mit und ohne LSB	36
3.4	Ventrikuläre Asynchronie bei Patienten mit LSB in der Echokardiographie	38
3.5	Korrelation zwischen mechanischer Asynchronie und QRS-Dauer	38
3.6	Quantifizierung der mechanischen Asynchronie mittels MRT im Vergleich zur Echokardiographie	39
3.7	Vergleich von konventionellen und zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT Daten	41
4	Diskussion	43
4.1	Ventrikuläre Asynchronie in MRT bei Patienten mit und ohne LSB	44
4.2	Korrelation zwischen mechanischer Asynchronie und QRS-Dauer	45
4.3	Quantifizierung der mechanischen Asynchronie mittels MRT im Vergleich zur Echokardiographie PROSPECT-Studie	46 50
4.4	Darstellung des linksventrikulären Kontraktionsablaufes mittels konventioneller und zeitlich hoch aufgelöster Cine-MRT	51
4.5	Limitationen	52
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	54
6	Literaturverzeichnis	56
7	Danksagung	65
8	Erklärung	66

1 EINLEITUNG

Eine reduzierte linksventrikuläre Funktion ist häufig mit Erregungsausbreitungsverzögerungen [1] assoziiert, meist in Form eines Linksschenkelblockes (LSB) [2]. Bei einem Linksschenkelblock im Oberflächen-EKG kann es zu einer verspäteten Depolarisation der lateralen Wandabschnitte des linken Ventrikels kommen. Hieraus kann eine Diskoordination der linksventrikulären Kontraktion mit einer Minderung der systolischen Kontraktionskraft sowie einer Verlängerung der Systolendauer und einer Abnahme der diastolischen Füllungszeit resultieren (Abb. 1). Das Vorliegen eines Linksschenkelblockes wird bei Patienten mit einem um 60-70% erhöhten Risiko der allgemeinen Mortalität und des plötzlichen Todes durch Herzversagen in Verbindung gebracht und als ein prognostisch ungünstiger Faktor angesehen, der vom Alter, der Schwere der Herzinsuffizienz und der begleitenden medikamentösen Therapie unabhängig ist [1].

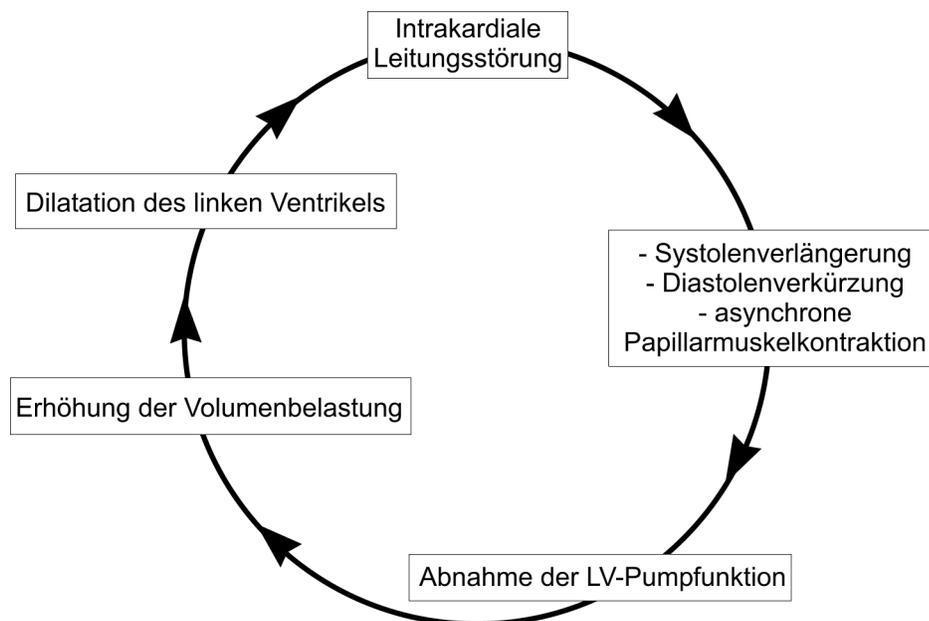


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mechanismen, welche bei einem Linksschenkelblock zur Beeinträchtigung der Hämodynamik führen können.

Die Sicherstellung des koordinierten myokardialen Kontraktionsablaufes ist die zentrale Aufgabe des Erregungsleitungssystems des Herzens. Im Normalfall werden beide Ventrikel nahezu zeitgleich über die Purkinje-Fasern erregt. Beim Vorliegen eines Linksschenkelblockes kommt es zu einer verzögerten Erregung von Abschnitten des linken Ventrikels. In diesem Fall werden zunächst die anteroseptalen Abschnitte der linken Kammer aktiviert, während posteriore sowie laterale Wandabschnitte zuletzt erregt werden [3]. Hieraus resultiert eine ineffektive mechanische Pumpleistung [4]. Eine im Vergleich zur freien Wand frühe Kontraktion der septalen Abschnitte der linken Kammer erfolgt gegen eine verminderte Last, da die übrigen myokardialen Abschnitte noch nicht kontrahieren. Parallel dazu erfolgt die Kontraktion der verzögert erregten myokardialen Abschnitte gegen einen durch die vorangestellte septale Kontraktion erhöhten Widerstand. Das Kontraktionsmaximum wird in diesen verspätet aktivierten Arealen erst nach Beendigung der Ejektionsphase erreicht und trägt somit nicht entsprechend zur effektiven Auswurfleistung des linken Ventrikels bei. Weiterführend können sowohl die Minderung der systolischen Kontraktionskraft als auch die asynchrone Kontraktion der Papillarmuskeln und die Verlängerung der Systolendauer zum Auftreten von einer funktionellen Mitralinsuffizienz führen [74].

1.1 KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

Mehrere prospektiv randomisierte Studien belegen klinische Effektivität und Sicherheit der kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Herzinsuffizienz sowie schlechter linksventrikulärer Funktion und ventrikulärer Asynchronie [8-13]. Das Prinzip der Resynchronisationstherapie besteht in der Korrektur der Kontraktionsasynchronien auf atrioventrikulärer, interventrikulärer und linksventrikulär-intraventrikulärer Ebene. Dabei werden der rechte und der linke Ventrikel simultan durch Schrittmachersonden elektrisch stimuliert. Die linksventrikuläre Stimulation erfolgt über eine Koronarsinuselektrode

von einer lateralen oder posterioren Koronarvene aus. Auch eine direkte epikardiale Implantation mittels lateraler Thorakotomie ist möglich. Über eine rechtsatriale Elektrode wird eine vorhofgetriggerte biventrikuläre kardiale Aktion sichergestellt. Die dadurch erreichte Rekoordination der ventrikulären Kontraktion kann zu einer signifikanten Steigerung der systolischen sowie diastolischen Funktion führen [14-17]. Als Ergebnis kann eine Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten eintreten [2, 18].

In einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [19] werden folgende Kriterien zur Identifikation geeigneter Patienten gefordert:

- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III/IV) trotz optimaler medikamentöser Therapie
- Ejektionsfraktion unter 35%
- linksventrikuläre Dilatation von mehr als 55 mm enddiastolisch
- Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 120–150 ms und Sinusrhythmus

1.1.1 CRT: ÜBERBLICK ÜBER DIE WICHTIGEN KLINISCHEN STUDIEN

Die **MUSTIC-Studie** (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) war die erste randomisierte kontrollierte Studie bei 131 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III. Für die Studie wurden die Patienten zwei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Die 67 Patienten der Gruppe I hatten einen normalen Sinusrhythmus und eine QRS-Dauer von mehr als 150 ms. Bei ihnen wurde das kardiale Resynchronisationssystem mit drei Elektroden implantiert. Bei den 64 Patienten der Gruppe II bestand ein chronisches Vorhofflimmern sowie eine QRS-Dauer von mehr als 200 ms. Bei diesen Patienten kam biventrikuläre Stimulation mit zwei Elektroden und einem konventionellen Schrittmachersystemen zum Einsatz. Die Studie sah Phasen mit und Phasen ohne Resynchronisation bei beiden Gruppen vor. Die von Cazeau et al. [20]

veröffentlichen Ergebnisse zeigten bei Patienten der Gruppe I nach durchgeführter kardialer Resynchronisationstherapie einen Anstieg der 6-Minuten-Gehstrecke um 23% ($p < 0,001$) und eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 8% ($p < 0,03$) sowie eine Steigerung der LV-EF um 5% bei Sinusrhythmus und um 4% bei Vorhofflimmern ($p < 0,04$). Aus von den Patienten ausgefüllten standardisierten Fragebögen (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) ging hervor, dass sich die Lebensqualität während der Phasen unter kardialer Resynchronisationstherapie um 32% ($p < 0,001$) verbesserte.

In der **MIRACLE-Studie** (Multicenter InSync Randomised Clinical Evaluation) wurde 453 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, einer QRS-Dauer von mindestens 130 ms sowie einer Ejektionsfraktion von höchstens 35% ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert. Bei 228 Patienten wurde der Schrittmacher in einem Doppelblindverfahren aktiviert, bei 225 Patienten blieb er deaktiviert. Das Ziel der Studie war die Bestimmung des therapeutischen Nutzens der kardialen Resynchronisationstherapie. Dieser wurde bestimmt durch eine Überprüfung der 6-Minuten-Gehstrecke, eine Kontrolle der linksventrikulären Auswurfraction sowie eine Dokumentation der vom Patienten empfundenen Verbesserung der Lebensqualität. Die Resultate wurden von Abraham et al. [8] publiziert. Es konnten nach sechs Monaten in der stimulierten Gruppe eine signifikante Verbesserungen in der 6-Minuten-Gehstrecke um 13% ($p < 0,001$), eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 8% ($p < 0,009$), ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 4,6% ($p < 0,001$), eine Abnahme der Mitral-Regurgitation ($p < 0,001$) und eine Verkürzung der QRS-Dauer im Mittel um 20 ms ($p < 0,001$) sowie eine Reduktion der Hospitalisation um 50% ($p < 0,02$) gezeigt werden. Auch bei der Lebensqualität (-18 vs. -9 Punkte) konnte die stimulierte Gruppe bessere Werte zeigen.

In der 2003 von Auricchio et al. [11] veröffentlichten **PATH-CHF-II-Studie** (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) wurden 86 Patienten mit dilatativer

Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz NYHA \geq II, einer Ejektionsfraktion \leq 35% sowie einer QRS-Dauer von mindestens 120 ms untersucht. Alle Patienten wurden entweder mit einem Schrittmacher oder einem ICD versorgt. Die Unterteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen: mit einer QRS-Dauer von 120-150 ms sowie einer von $>$ 150 ms. Die Randomisation erfolgte für drei Monate zu aktivem Pacing (univentrikulär) oder inaktivem Pacing mit anschließendem Crossing-over für ebenfalls drei Monate. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($p < 0,01$), einen Anstieg der 6-Minuten-Gehstrecke ($p = 0,024$) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ($p = 0,004$) bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Länge des QRS-Komplexes von über 150 ms gezeigt werden. Für die Patientengruppe mit einer QRS-Dauer von 120-150 ms konnte jedoch kein signifikanter Therapievorteil durch CRT nachgewiesen werden.

In der **COMPANION-Studie** (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) wurden 1520 Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV untersucht. Patientengruppen mit CRT-Geräten (CRT-SM oder CRT-ICD) sowie einer optimalen medikamentösen Therapie wurden mit einer Patientengruppe verglichen, die nur eine medikamentöse Therapie erhielt. Nach einem Jahr wurden die Studienergebnisse von Bristow et al. [21] 2003 publiziert. Es zeigte sich eine Reduktion der Gesamtmortalität um 36% bei Herzinsuffizienzpatienten, die einen CRT-ICD erhielten ($p = 0,003$). Der Überlebensvorteil bei Patienten, die ein CRT-SM-Gerät erhielten war statistisch nicht signifikant ($p = 0,059$). Des Weiteren konnte eine signifikante Risikoreduktion für die Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate durch CRT-SM (19%) und CRT-ICD (20%) im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie gezeigt werden.

In der prospektiven, multizentrischen, randomisierten **CARE-HF-Studie** wurden insgesamt 813 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV mit einem breiten QRS-Komplex (\geq 120 ms) und einer Ejektionsfraktion \leq 35 % untersucht. In

dieser Studie wurden die Auswirkungen der CRT auf die Gesamtmortalität gegenüber alleiniger Pharmakotherapie evaluiert. Die von Cleland et al. [13] 2005 veröffentlichten Resultate zeigten eine signifikante Risikoreduktion in der CRT-Gruppe für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Ursache um 36% ($p < 0,001$). Es konnte eine deutliche Risikoverminderung der Gesamtmortalität unter CRT um 36% ($p < 0,002$) nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte eine um 52% ($p < 0,001$) geringere Hospitalisierungsrate unter CRT gezeigt werden. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass die Implantation eines CRT-Schrittmachers bei diesem Patientenkollektiv routinemäßig erfolgen sollte.

1.2 MECHANISCHE ASYNCHRONIE

Trotz zahlreicher Belege der Wirksamkeit dieser Therapieform, bei den Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprechen, sprechen annähernd 20-30% der Patienten nicht auf die kardiale Resynchronisationstherapie an [22]. Angesichts der Invasivität des Verfahrens und der nicht unerheblichen entstehenden Kosten, besteht ein Bedarf an Kriterien zur Identifikation der Non-Responder. Nachfolgend wird näher auf verschiedene Verfahren zur Identifikation für eine CRT geeigneter Patienten eingegangen.

1.2.1 DAUER DES QRS-KOMPLEXES IM ELEKTROKARDIOGRAMM

Die Elektrokardiographie ist das im klinischen Alltag am häufigsten benutzte diagnostische Verfahren zur Identifikation einer kardialen Dyssynchronie.

Initial betrachtete man eine QRS-Dauer von über 130 ms als ein zuverlässiges Kriterium zum Nachweis einer ventrikulären Asynchronie [16, 23]. In den bisherigen

Studien sind unterschiedliche Grenzwerte für die QRS-Breite als Einschlusskriterium (> 120 ms bis >150 ms) festgelegt worden:

- über 150 ms bei der MUSTIC-Studie [9].
- über 130 ms bei der MIRACLE-Studie [8].
- über 120 ms bei der COMPANION-Studie [21].
- über 120 ms bei der PATH-HF II-Studie [11].
- über 120 ms bei der CARE-HF-Studie [13].

Es konnte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Verbreiterung des QRS-Komplexes und der Optimierung der systolischen Funktion nach einer links- oder biventrikulären Stimulation nachgewiesen werden [15, 17]. Allerdings schloss dies eine Verbesserung der Hämodynamik bei bestimmten Patienten mit schmalere QRS-Komplex nicht aus [24]. Es konnte außerdem keine konsequente Verminderung der QRS-Dauer bei Patienten nach erfolgreicher kardialer Resynchronisationstherapie mit signifikanter Steigerung der systolischen Funktion nachgewiesen werden. In einer bedeutenden Anzahl der Fälle blieb die Dauer des QRS-Komplexes unverändert, oder nahm sogar zu [17].

Diese Fakten unterstreichen die Annahme, dass die mechanische ventrikuläre Asynchronie kein direktes Korrelat der QRS-Dauer darstellt [22]. Wie weitere Studien belegt haben, besitzt dieser Marker nur eine eingeschränkte prognostische Aussagekraft bezüglich des positiven Ansprechens auf die CRT [25, 26]. Nicht alle Patienten mit Linksschenkelblock erfüllen die Kriterien einer Asynchronie, und umgekehrt zeigen auch Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplexen eine deutliche mechanische Asynchronie [27, 28]. In einer systematischen Untersuchung der mechanischen Asynchronie ergab sich eine Häufigkeit der systolischen (bzw. diastolischen) Asynchronie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplexen von 51% (bzw. 46%) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz und breiten QRS-Komplexen (> 120 ms) von 73% (bzw.

69%) [29]. Speziell weisen viele Patienten mit einer Dauer des QRS-Komplexes zwischen 120 und 160 ms keine verifizierbare mechanische Asynchronie auf, sodass in diesen Fällen keine für eine erfolgreiche CRT notwendige mechanische Grundlage vorhanden ist [30]. Des Weiteren lassen sich intra- sowie interventrikuläre Asynchronie in vielen Studien unabhängig von der QRS-Breite bei Patienten mit einer EF < 35% nachweisen [31].

Hieraus entsteht der Bedarf an einer direkten Bestimmung des eigentlichen Gegenstandes der CRT: der mechanischen Asynchronie.

1.2.2 ECHOKARDIOGRAPHISCHE METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER MECHANISCHEN ASYNCHRONIE

Bei einer echokardiographischen Untersuchung können verschiedene Parameter zur genauen Analyse der mechanischen Asynchronie herangezogen werden [32].

Die M-Mode-Echokardiographie war die erste klinisch genutzte sonographische Darstellung des Herzens. Mit dieser Methode lassen sich sowohl intra- als auch interventrikuläre zeitliche Verzögerungen quantifizieren [22]. Der Charakterisierung des Schweregrades der kontraktiven Asynchronie dient dabei das SPWMD (septal to posterior wall motion Delay). Die Messung erfolgt in parasternalen Kurz- und Langachsen, aus dem kürzesten Intervall der maximalen posterioren Bewegung des Septums und der maximalen Bewegung der linksposterioren ventrikulären Wand [33]. Ein SPWMD-Wert von über 130 ms soll dabei die Responder für eine CRT identifizieren (positiver Vorhersagewert 80%, Sensitivität 85%, Spezifität 63%) [25]. Ein Nachteil dieser Methode ist die reduzierte zeitliche und räumliche Auflösung, welche eine visuelle Beurteilung insbesondere beim Vorliegen ausgeprägter Wandbewegungsstörungen stark erschwert. Für die Patienten, die ein akinetisches Septum aufweisen, ist diese Methode ebenfalls ungeeignet.

Beim Einsatz von Doppler-Technik wird das linksventrikuläre elektromechanische Delay (LVEMD), welches als Intervall von Beginn des QRS-Komplexes zum Beginn des aortalen Flusses definiert wird, als Maß für intraventrikuläre Asynchronie eingesetzt. Werte von über 160 ms werden dabei häufig als hinweisend auf eine relevante Asynchronie angesehen [25].

Zur Einschätzung des Ausmaßes der interventrikulären Asynchronie kann die Differenz aus LVEMD und RVEMD verwendet werden. Dabei wird das rechtsventrikuläre mechanische Delay (RVEMD) als Intervall von Beginn des QRS-Komplexes zum Beginn des Flusses in den Pulmonalarterien definiert. [25].

Eine verbesserte Messung bei hoher Auflösung versprechen neuere Untersuchungstechniken, wie der Gewebedoppler (Syn. TDI). Dabei beruht die Bestimmung der Asynchronie auf dem Vergleich des Kontraktionsablaufes von verschiedenen Segmenten des linken Ventrikels. Im Gegensatz zu den konventionellen Doppler-Verfahren wird das hochfrequente, niedrigamplitudige Signal des Blutflusses herausgefiltert und die niedrigfrequenten, hochamplitudigen Myokardsignale in farbkodierter Form dargestellt [34]. Dabei werden vereinfacht zwei relevante Techniken unterschieden. Zum einen erlaubt der klassische Gewebedoppler die Bestimmung von lokalen Geschwindigkeiten (Velocity) der myokardialen Massen in Relation zum Schalkopf. Hiermit können die maximale systolische longitudinale Kontraktionsgeschwindigkeit sowie ihr Zeitpunkt bestimmt werden, aber auch die frühdiastolischen und spätsystolischen Elongationsgeschwindigkeiten. Der Vergleich des zeitlichen Ablaufs der Kontraktion und Elongation zwischen verschiedenen Wandsegmenten des linken Ventrikels (z.B. dem basalen septalen und lateralen Segment) kann zur Quantifizierung einer Asynchronie und damit zur Indikationsstellung zur CRT herangezogen werden [35]. Zum anderen können darüber hinaus noch die regionale Verformung (Strain) sowie deren Geschwindigkeit (Strain Rate) aus den Messdaten berechnet werden. Auf diese Weise werden die lokalen Verformungseigenschaften des Myokards quantifiziert.

Zurzeit bleibt jedoch ungeklärt welche Parameter zur Identifizierung von CRT-Kandidaten herangezogen werden sollten (Velocity, Strain, Strain rate) und welchen untersuchungsabhängigen Schwankungen diese unterliegen [32].

Die Echokardiographie ist aufgrund ihrer Verfügbarkeit, ihrer geringen Kosten und des relativ geringen Zeitaufwandes die Standardmethode in der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten vor und nach einer CRT. Es sind allerdings nur wenige dieser Verfahren standardisiert und keine der gemessenen Variablen wurde bisher in großen Studien prospektiv validiert [2].

Zusammenfassend können die echokardiographischen Parameter der ventrikulären Dyssynchronie aufgrund fehlender Standardisierung und Vielzahl der verwendeten Untersuchungsmethoden sowie einer deutlichen Untersucherabhängigkeit noch nicht eigenständig für die Indikationsstellung zur CRT eingesetzt werden.

1.2.3 MRT

Vorteile der MRT liegen in der Fähigkeit eine vollständige Darstellung des Herzens in verschiedenen Phasen des Herzzyklus zu ermöglichen [36]. Im Gegensatz zu herkömmlichen Projektionsverfahren ist die kardiale MRT ein Schnittbildverfahren. Die Morphologie und Funktion des Herzens lassen sich daher in beliebig einstellbaren Ebenen im dreidimensionalen Raum beurteilen. Des Weiteren liefert diese strahlungsfreie Untersuchungsmethode nicht nur gut reproduzierbare Informationen über funktionelle Parameter des Herzens [37], sondern stellt die Morphologie und Gewebeeigenschaften des Myokards einschließlich der Vitalität [38] ausgezeichnet dar.

Die ersten umfassenden Untersuchungen der ventrikulären Dyssynchronie, basierend auf der MR-Bildgebung, wurden mittels Tagging-Verfahren durchgeführt

[17]. Bei dieser Technik werden durch Interferenz von Hochfrequenzimpulsen mit verschiedenen Flipwinkeln Sättigungslinien senkrecht zur Bildebene erzeugt. Dadurch entsteht ein Gittermuster von Signalauslöschungen in der Bildebene [42]. In einer anschließenden Cine-Sequenz kann die Verformung dieses Sättigungsmusters während der Kontraktion des Herzens beobachtet werden. Dabei erfasst die aufgeprägte Gitterstruktur transmural alle Muskelschichten und repräsentiert deren Deformierungen [43].

Die meisten echokardiographischen Methoden ermitteln die Kontraktilität des Herzmuskels über die systolische Wandverdickung, wobei die Distanzveränderungen zwischen der endo- und der epikardialen Oberfläche gemessen werden. Der funktionelle Beitrag einzelner Muskelschichten zur Gesamtsumme der Herzkontraktilität kann auf diese Weise nicht ermittelt werden. Aufgrund der transmuralen Markierungsweise unterliegen MR-Tagging Verfahren nicht diesen Limitationen [43].

Zu den charakteristischen Eigenschaften der Tagging-Verfahren zählt die geringe Empfindlichkeit gegenüber Fluss- und Bewegungsartefakten sowie zeitlich hoch aufgelöste Darstellung der Myokardbewegung von 20 bis 30 ms.

Eines der Probleme dieser Methode ist die begrenzte räumliche Auflösung der funktionellen Information, im Vergleich zu dem zugrunde liegenden tomographischen Bild, bedingt durch die Zahl und Dichte der Markierungspunkte. Außerdem wird der klinische Einsatz auch dadurch erschwert, dass die qualitative Beurteilung der Bewegung direkt nach einer Untersuchung über die visuelle Inspektion der Formveränderungen der Markierungslinien zwar möglich ist, die quantitative Analyse, die jeden Tagging- Gitterpunkt in jeder Einzelschicht erfassen muss, jedoch sehr zeitintensiv ist [75]. Eine weitere Limitation dieser Untersuchungsmethode ist die Notwendigkeit des Einsatzes einer speziellen Postprocessing-Software.

Bei der Cine-MRT werden während der Herzaktion Daten akquiriert und anschließend in einer Kinoschleife (Cine) dargestellt. So werden ähnlich wie in der Echokardiographie bewegte Bilder einer Herzaktion erzeugt. Die Cine-MRT basierend auf schnellen Gradient-Echo-Sequenzen ist eine etablierte Methode zur Evaluation der regionalen und globalen Herzfunktion [76, 77] und dient mittlerweile als Referenzmethode für neue Techniken. Neben der Erfassung der globalen linksventrikulären Funktionsparameter erlaubt die Cine-MRT hierbei eine exakte Darstellung regionaler Wandbewegungsstörungen und Änderungen in der Wanddicke [39-41]. Die abweichenden Abläufe der septalen Kontraktion können mit dieser Methode visuell analysiert werden [78].

In dieser Studie wurde die Beurteilung der mechanischen Asynchronie, unter Umgehung der Limitationen des Tagging-Verfahrens, direkt mittels Cine-MRT vorgenommen. Zu diesem Zwecke kamen TrueFISP-Sequenzen mit hoher zeitlicher Auflösung, vergleichbar mit echokardiographischen Methoden, zum Einsatz.

1.3 ZIEL

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das klinische Potential der Cine-MRT zur Quantifizierung der mechanischen intra- und interventrikulären Asynchronie zu evaluieren und dieses mit etablierten elektro- und echokardiographischen Parametern zu vergleichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 MR-BILDGEBUNG

2.1.1 PRINZIP DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Das physikalische Prinzip der nuklear-magnetischen Resonanz wurde 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell [84, 85] unabhängig voneinander entdeckt. Die Weiterentwicklung zu einer Technik, geeignet für den Einsatz im medizinischen Bereich zur bildlichen Darstellung räumlicher Strukturen, wurde im wesentlichen durch Lauterbur [86] und Mansfield [87] vorangetrieben.

Ähnlich wie auch andere bildgebende Verfahren basiert die Magnetresonanztomographie auf einer Wechselwirkung des menschlichen Körpers mit einem äußeren Strahlungsfeld. Atomkerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl besitzen neben einer positiven elektrischen Ladung auch die Eigenschaft, sich dauernd um ihre Achse zu drehen. Das wird als Kernspin oder Eigendrehimpuls bezeichnet. Aufgrund der elektrischen Ladung, die diese Rotation nachvollzieht und so einen elektrischen Strom erzeugt, ist damit auch ein magnetisches Moment (μ) verbunden.

Der Wasserstoffkern mit nur einem Proton ist der einfachste Atomkern mit einer ungeraden Nukleonenzahl. Ubiquitär vorhanden macht er bis zu 70% der Körpermasse aus und eignet sich so hervorragend zu einer räumlich hoch aufgelösten Bildegebung von menschlichen Geweben.

Atomkerne, die nicht einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt sind, richten ihr magnetisches Moment in alle beliebigen Richtungen des Raumes aus. Somit heben sich, vereinfacht dargestellt, die einzelnen magnetischen Vektoren auf. In einem externen Magnetfeld richten sich die Protonen entlang der Magnetfeldachse aus. Zusätzlich führen die Protonen eine Drehbewegung um die eigene Achse aus. Die Art

der Bewegung wird als Präzession bezeichnet. Zur Berechnung der Frequenz der Präzession dient die Larmorgleichung: $\omega_0 = \gamma B_0$. Das gyromagnetische Verhältnis (γ) ist hierbei ein für jedes Atom spezifischer konstanter Proportionalitätsfaktor.

Nach der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit der gleichen Larmorfrequenz, wie die der präzedierenden Protonen, erfolgt aufgrund des Resonanz-Phänomens eine Auslenkung der Spins aus der Magnetfeldachse. Dies führt zur Abnahme der Longitudinalmagnetisierung. Zugleich wird die Ausrichtung der Spins in der Transversalebene fokussiert, was die Entstehung der Transversalmagnetisierung zur Folge hat. Die ausgelenkten Spins induzieren in der Empfangsspule eine Wechselspannung mit der Larmorfrequenz, deren Beitrag zur Änderungen der Flussdichte des Magnetfeldes proportional ist. Die Rückkehr der Spins in die ursprüngliche Orientierung ist dabei von zwei Relaxationsprozessen beeinflusst (T_1 - und T_2 -Relaxation). Bei der T_1 -Relaxation wird die Longitudinalmagnetisierung wiederhergestellt. Es erfolgt also der Vorgang des Rearrangements der magnetischen Momente entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes über die Zeit. Die T_2 -Relaxation repräsentiert einen Zerfall der Transversalmagnetisierung, wobei ein Auffächern der Spinachsen perpendicular zum externen Magnetfeld stattfindet. Beide Relaxationsprozesse laufen zeitgleich und unabhängig voneinander ab, sind auf Wechselwirkungen des Kernspins mit seiner Umgebung zurückzuführen und damit charakteristisch für die biophysikalische Organisation des untersuchten Materials und können mittels einer Empfangsspule gemessen werden.

Neben dem externen Magnetfeld, das von der heliumgekühlten supraleitenden Spule des Magnetotomographen erzeugt wird, sind für die Bildgebung drei Arten von Gradienten erforderlich, die durch zusätzliche Spulen erzeugt werden. Eine Veränderung der Magnetisierung in z-Richtung wird durch einen Schichtselektionsgradienten erzeugt, der die gleiche Orientierung wie das externe Magnetfeld aufweist. Aufgrund der Tatsache, dass die Larmorfrequenz proportional

zur Magnetfeldstärke ist, wird beim Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses nur die Schicht angeregt, deren Larmorfrequenz mit der des eingestrahnten Impulses identisch ist. Ein Lesegradient, der nur zur Zeit der Datenaufnahme geschaltet wird, bewirkt eine Veränderung der Präzessionsfrequenz, der bereits angeregten Spins, in x-Richtung. Somit wird eine Ortskodierung möglich. Ein Phasenkodiergradient, der zwischen der Anregung der Spins und der Datenaufnahme in y-Richtung geschaltet wird, bewirkt eine Phasenverschiebung, durch die sich die Ortskodierung in diese Richtung ergibt. Mehrere Kodiervorgänge sind zur Erzeugung eines Schnittbildes mit entsprechender Matrix notwendig.

Die Signalintensität zu einem bestimmten Zeitpunkt ist von der angelegten Feldstärke, longitudinaler Relaxation, transversaler Relaxation, der Menge der angeregten Spins (Protonendichte) und Bewegung (Fluss) abhängig. Dabei kann der Einfluss der einzelnen Parameter durch den Aufbau der Messesequenz unterschiedlich stark gewichtet werden. Gewebsspezifische Variationen im Relaxationsverhalten können so nivelliert oder hervorgehoben werden. Die Stärke des gemessenen Signals wird als Helligkeitswert eines Bildpunktes wiedergegeben.

2.1.2 SEQUENZEN

SPIN-ECHO-SEQUENZEN:

Das Grundprinzip der klassischen Spin-Echo-Sequenzen basiert auf der Generierung eines Spinechos, durch Refokussierung des durch statische Feldinhomogenitäten induzierten T_2 -Signalzerfalls. Dafür wird nach der Einstrahlung eines schichtselektiven 90° RF-Impulses nach einer Zeit $TE/2$ ein 180° Refokussierungspuls geschaltet, sodass die zuvor auseinander rotierenden transversalen Magnetisierungskomponenten wieder zusammenlaufen. Es kommt zu einer zunehmenden Rephasierung und somit wieder zu einer Zunahme des Signals. Dieses

Signal wird als Spin-Echo bezeichnet und nach TE gemessen (Abb. 2). Die fluktuierenden Feldinhomogenitäten durch T_2 -Effekte werden durch die Refokussierung nicht beeinflusst, sodass sich bei geeigneter Wahl von TR und TE T_1 - und T_2 -gewichtete Bilder erzeugen lassen.

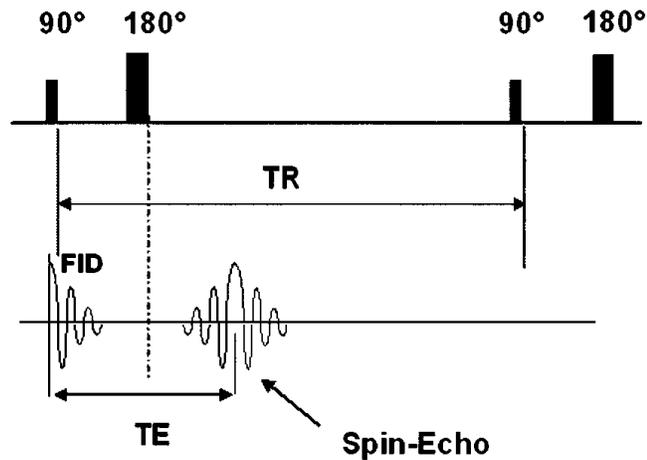


Abbildung 2: Spin-Echo-Sequenz. Abfolgen von 90° - und 180° -Hochfrequenzimpulsen. TR – Repetitionszeit. TE – Echozeit. FID - Free Induction Decay Signal (nach Bogaert, Dymarkowski, Taylor "Clinical Cardiac MRI").

GRADIENT-ECHO-SEQUENZEN:

Das Gradient-Echo bildet die Grundlage vieler bildgebender Verfahren zur schnellen Datenakquisition. Im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz wird dabei das Echo-Signal nicht durch einen Refokussierungspuls, sondern durch das Schalten eines invertierten Gradienten erreicht. Hierdurch sind deutlich kürzere Aufnahmezeiten realisierbar. Durch Einstrahlung des schichtselektiven RF-Impulses wird die Summenmagnetisierung um einen beliebigen Flipwinkel $<90^\circ$ ausgelenkt. Nun erfolgt die Anlage einer bipolaren Gradientenstruktur, im einfachsten Fall nur des Frequenzkodiergradienten. Initial kommt es durch die negative Polarität zu einer Dephasierung der Spins, welche dann durch einen positiven Gradienten wieder rephasiert wird: es entsteht ein Gradient-Echo (Abb. 3). Die Wichtung der Gradient-

Echo-Sequenzen ist neben TR und TE auch vom Flipwinkel abhängig. Aufgrund des fehlenden Refokussierungsimpulses werden bei Gradient-Echo-Sequenzen T₂-gewichtete Bilder anstatt T₂-gewichteter Bilder erzeugt [61].

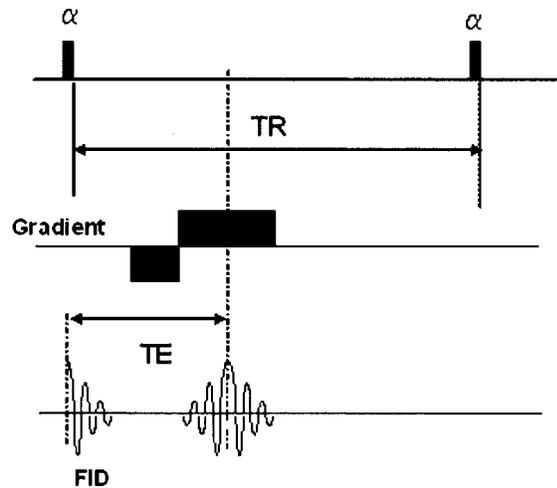


Abbildung 3: Gradient-Echo-Sequenz. Zeitlich versetztes Schalten eines invertierten Gradienten. TR – Repetitionszeit. TE – Echozeit. α – Hochfrequenzimpuls. FID - Free Induction Decay Signal (nach Bogaert, Dymarkowski, Taylor "Clinical Cardiac MRI").

2.1.3 BESONDERHEITEN DER MR-BILDGEBUNG AM HERZEN

Bedingt durch schnelle myokardiale Bewegungen entstehen bei längeren Aquisitionszeiten Bewegungsartefakte entlang der Phasenkodierrichtung in MR-Bildern. Als Folge von verkürzten Aquisitionszeiten entsteht aber ein schlechteres Signal-zu-Rausch Verhältnis (Signal to Noise Ratio = SNR). Eine gängige Lösung für dieses Problem besteht in der Verteilung der Aufnahmen des Einzelbildes auf mehrere Herzschläge (k-Raum Segmentierung). Die myokardiale Kontraktion ist im Normalfall periodisch und die Lokalisation von bestimmten Abschnitten des Herzmuskels in der gleichen Phase unterschiedlicher Zyklen bleibt jeweils konstant. Die R-Zacke eines abgeleiteten EKG synchronisiert hierbei immer mit konstanter Verzögerung die Ausführung einiger Phasenkodierschritte. Durch die konstante Verzögerung nach der R Zacke werden Bildinformationen immer zu einer definierten

Phase des Herzzyklus gesammelt. Der k-Raum wird also mit den Daten eines bestimmten durch die Verzögerung definierten Funktionszustandes aus mehreren Herzaktionen gefüllt. Bei dieser Vorgehensweise lässt sich die Aqquisitionszeit klein halten. Somit kann bei geringem SNR-Verlust der Einfluss von Bewegungsartefakten auf Bildqualität reduziert werden.

Probleme ergeben sich bei dieser Methode, wenn keine eindeutige R-Zacke detektiert werden kann, oder bei Arrhythmien das Auftreten einer R-Zacke nicht mit einer regulären Herzaktion einhergeht und so Informationen aus anderen Funktionszuständen in die Bildberechnung einfließen. Alternativen sind in diesen Fällen die Triggerung durch den peripheren Puls oder Vektor-EKG.

Ein weiteres Problem bei der Bildakquisition stellen die Atembewegungen dar. Die einfachste Methode zur Elimination von Atemartefakten ist die Datenaufnahme unter Anhalten des Atems. Bei kooperativen Patienten in Kombination mit entsprechend schnellen Sequenzen ermöglicht diese Technik für die meisten kardialen Fragestellungen die Erzielung einer sehr guten Bildqualität. Ist jedoch der Patient nicht in der Lage ausreichend lange die Luft anzuhalten sind anspruchsvollere Ansätze wie z.B. die Navigator-Technik für eine hinreichende Bildqualität notwendig.

SSFP-SEQUENZ

Mit der Cine-Bildgebung sind eine genaue Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen sowie eine exakte globale biventrikuläre Funktionsanalyse möglich [79].

Bei klassischen GE-Sequenzen wie z.B. „Fast Low Angle Shot“ Sequenz (FLASH) kommt es nach mehreren Kleinwinkelanregungen durch die Abhängigkeit der T₁-Zeit

vom Auslenkungswinkel zu einem dynamischen Gleichgewichtszustand der longitudinalen Magnetisierung zwischen Relaxation und Auslenkung. Die verbliebene transversale Magnetisierung wird nach jeder Auslenkung zur Vermeidung von Artefakten durch sogenanntes Spoiling zerstört. Im Gegensatz hierzu werden bei SSFP-Sequenzen Gradienten zur Refokussierung der durch die Schichtwahl und Ortskodierung erzeugten Dephasierung generiert (Abb. 4). Es kommt zur Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes auch der transversalen Magnetisierung. Dadurch erhält man viel Signal bei extrem kurzer Repetitionszeit (z.B. 3 ms). Die Signalintensität ist bei SSFP-Sequenzen vom T_2/T_1 -Quotienten des jeweiligen Gewebes abhängig: je größer der Quotient, desto höher die Signalintensität [61].

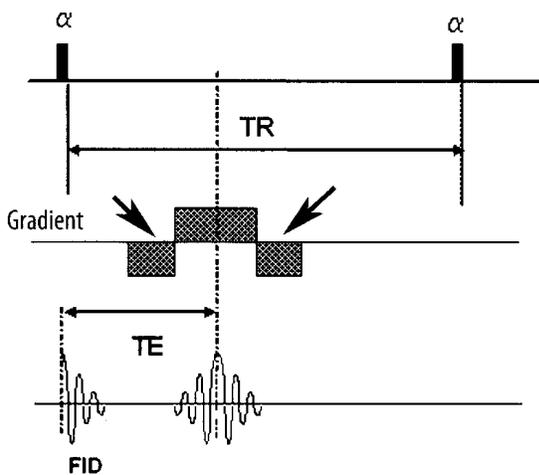


Abbildung 4: SSFP-Sequenz. TR – Repetitionszeit. TE – Echozeit. α – Hochfrequenzimpuls. FID - Free Induction Decay Signal (nach Bogaert, Dymarkowski, Taylor "Clinical Cardiac MRI").

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass SSFP Cine-MRT bei gleicher räumlicher Auflösung und deutlicher Verbesserung der SNR (Signal to Noise Ratio) eine wesentliche Reduktion der Akquisitionszeit ermöglicht [44-47].

In der vorliegenden Studie kam die „True Fast Imaging with Steady-State Precession“ Sequenz (trueFISP) zum Einsatz. Diese wird von vielen Autoren als optimale MRT-Sequenz für Cine-MRT angesehen [44-50] und zählt zu den klassischen SSFP-Sequenzen.

2.1.4 PARALLELE BILDGEBUNG

Die parallele (partielle) Bildgebung (Parallel-Acquisition-Technique, PAT, PPA) ist ein Verfahren zur Steigerung der zeitlichen Auflösung ohne wesentliche Einbußen bei der Qualität der räumlichen Auflösung. Diese Beschleunigung wird erreicht, ohne auf eine höhere Gradientenleistung angewiesen zu sein.

In der parallelen Bildgebung wird die Anzahl der Phasenkodierschritte reduziert, was zu einer Verkürzung der Aufnahmezeit im Vergleich zu einer herkömmlichen Sequenz führt. Grundlegend für diese Methode ist die simultane Bildakquisition von mehreren unabhängigen Multi-Element-Spulen (Phased Array Coils). Der k-Raum (Rohdatenraum) von jeder einzelnen Spule wird dabei unterabgetastet, indem in Phasenkodierichtung eine oder mehrere Linien (k-Linien) zwischen den aufeinander folgenden Phasenkodierschritten übersprungen werden. Dadurch, dass man nur noch einen wesentlich kleineren Teil der Phasenkodierschritte aufnehmen muss, reduziert sich die Zeit der Messung bei annähernd gleich bleibender räumlicher Auflösung und Kontrastierung des Bildes. Durch Akquisition von beispielsweise nur jeder dritten Zeile kann das Tempo der Bildgebung um einen „Beschleunigungsfaktor“ R von 3 gesteigert werden. Während der Bildrekonstruktion können dann Bilddaten, die sonst nacheinander (und daher zeitaufwändig) in Phasenkodierschritten akquiriert werden, durch Daten ersetzt werden, die aus der komplementären Information der verschiedenen Empfangskanäle stammen [54].

Die PAT-Bilderrekonstruktionstechniken aus reduzierten Datensätzen lassen sich in zwei Klassen aufteilen: Techniken auf Basis der Daten im k-Raum und Techniken auf Basis der fouriertransformierten Daten im Bildraum (Ortsraum).

Zur ersten Gruppe gehören SMASH [51], AUTO-SMASH [52] sowie GRAPPA [53]. Diese Algorithmen erzeugen zunächst die fehlenden k-Linien des unterabgetasteten

k- Raumes und rekonstruieren dann mittels der klassischen Fourier-Transformation ein uneingefaltetes/artefaktfreies Bild [54] (Abb. 5)

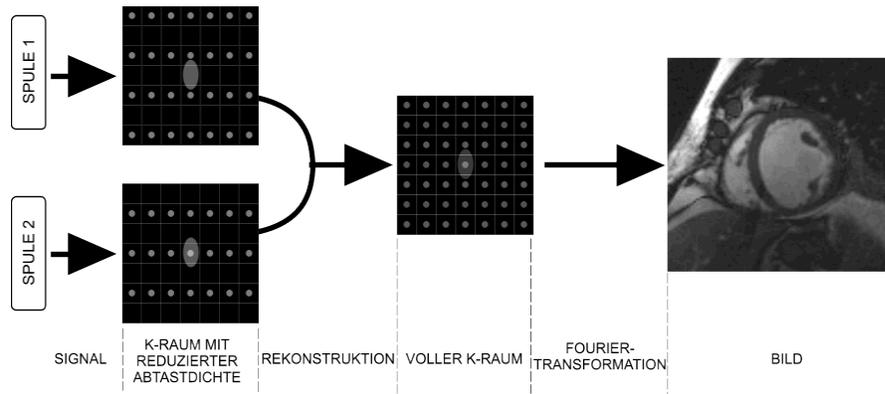


Abbildung 5: Schematische Darstellung der k-Raum-basierten Rekonstruktionsalgorithmen der parallelen Bildgebung (nach Maderwald [54]).

Die wichtigsten im Bildraum arbeitenden Techniken sind PILS [55] und SENSE [56]. Dabei werden Bilder mit reduzierter Abtastdichte im k-Raum zunächst für jedes Empfangsspulenelement konventionell rekonstruiert und die Einfaltungsartefakte aufweisenden Einzelbilder anschließend zur Entfernung der Artefakte nachbearbeitet [56] (Abb. 6).

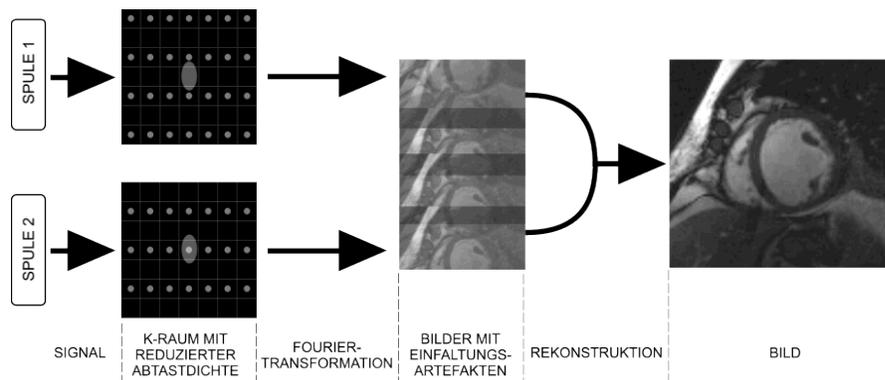


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Bildraum-basierten Rekonstruktionsalgorithmen der parallelen Bildgebung (nach Maderwald [54]).

Die parallele Bildgebung lässt sich mit praktisch allen Sequenzen kombinieren und zu deren Beschleunigung einsetzen. Durch die Mittelung mehrerer PAT-Akquisitionen mit kürzeren Bildgebungszeiten anstelle einer einzelnen langen Akquisition können auch sich bewegende Organe oder Gewebe besser dargestellt werden [57].

2.1.5 SHARED-PHASES TECHNIK

Zur weiteren Verbesserung der zeitlichen Auflösung der mittels Cine-MRT gewonnenen Bilder kommt die View-Share Technik (Shared-Phases Technik) zum Einsatz. Bei dieser Technik werden die zentralen Bereiche im k-Raum im Vergleich zu äußeren Regionen häufiger gemessen und aktualisiert. Dabei wird das Zentrum des k-Raumes zwischen zwei Messungen erneut abgetastet. Anschließend wird der k-Raum mit Fourier-Zeilen aus den äußeren k-Raum-Segmenten von angrenzenden, bereits aufgenommenen, Zeitfenstern gefüllt und ein neues Bild berechnet. Das führt zu einer Optimierung der k-Raum Abtastung und damit zur Verbesserung der zeitlichen Auflösung. Der hohe Korrelationsgrad zwischen zeitaufgelöst abgebildeten Herzphasen wird dabei zunutze gemacht [58-60].

2.2 PATIENTEN

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 32 Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion aufgrund einer ischämischen (n = 11; 34%) oder einer nicht-ischämischen (n = 21; 66%) Kardiomyopathie über einen Zeitraum von März 2004 bis Juli 2006 untersucht. Bei 17 Patienten (53%) lag elektrokardiographisch ein Linksschenkelblockbild mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms vor.

Einschlusskriterien waren eine stabile Herzinsuffizienz NYHA II bis III bei ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie sowie eine reduzierte Auswurffraktion (EF) $< 35\%$. Ausschlusskriterien waren die allgemeinen Kontraindikationen gegen die Durchführung einer magnetresonanztomographischen Untersuchung, ein akutes Koronarsyndrom sowie eine Revaskularisation innerhalb der letzten sechs Monate.

Bei allen Patienten bestand aufgrund der zugrunde liegenden kardialen Erkrankung mit eingeschränkter Auswurffraktion eine klinische Indikation zur Durchführung einer MRT-Untersuchung (z.B. zur Vitalitätsdiagnostik des Myokards vor Revaskularisation). Zusätzlich zu den im Rahmen der Routine vorgenommenen Messungen wurden Aufnahmen mit hoher zeitlicher Auflösung angefertigt.

Kontraindikationen für die MR-Untersuchung waren Klaustrophobie, Herzschrittmacher oder implantierte automatische Defibrillatoren, Insulinpumpen, metallische Gefäßclips, Metallsplitter oder andere ferromagnetische Implantate.

Bei allen 32 Patienten wurden kardiale Cine-MRT-Aufnahmen in Kurz- und Langachsen-Schichtführung angefertigt.

Zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion sowie Herzklappenfunktion erfolgte bei allen Patienten (n = 32) die standardisierte echokardiographische Untersuchung des Herzens, einschließlich Color-Doppler-Technik.

Bei Patienten mit Linksschenkelblock (n = 17) wurde zusätzlich durch die Doppler-Echokardiographie die interventrikuläre Asynchronie ermittelt.

Zur Messung der intraventrikulären Erregungsausbreitungsverzögerung wurden alle Patienten mit Linksschenkelblock (n = 17) mittels Tissue-Doppler-Echokardiographie (TDI) untersucht.

Elektrokardiographisch bestand bei allen Patienten ein Sinusrhythmus. Bei Patienten ohne Linksschenkelblock (n = 15) zeigten sich im Vergleich zu Patienten mit einem Linksschenkelblock (n = 17) bei der echokardiographischen Untersuchung signifikant bessere Werte der linksventrikulären Auswurffraktion sowie kleinere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD). Die nicht-ischämische Kardiomyopathie war in beiden Gruppen als der Herzinsuffizienz zugrunde liegende Erkrankung vorherrschend. Eine detaillierte Übersicht der relevanten klinischen Daten findet sich in Tabelle 1.

	Total	Patienten mit LSB	Patienten ohne LSB	P
n=	32 (100%)	17 (53%)	15 (47%)	-
männlich/weiblich	26/6	12/5	14/1	ns
Alter (Jahre ± Monate)	59 ± 10	57 ± 11	62 ± 9	ns
Body-Mass-Index	26 ± 4	26 ± 5	26 ± 3	ns
mittlere NYHA-Klasse	2,9 ± 0,6	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,8	ns
QRS-Dauer (ms)*	133 ± 37	162 ± 26	100 ± 11	<0,05
EF (%)*	31 ± 14	24 ± 12	38 ± 12	<0,05
LVEDD (mm)*	67 ± 12	74 ± 11	61 ± 9	<0,05
NICM	21 (66%)	13 (76%)	8 (53%)	ns
ICM	11 (34%)	4 (24%)	7 (47%)	ns

Tabelle 1: Verteilung der relevanten klinischen Daten in beiden Patientengruppen. EF – Auswurffraktion des linken Ventrikels, LVEDD - linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, NYHA – New York Heart Association, NICM – nicht-ischämische Kardiomyopathie, ICM – ischämische Kardiomyopathie.

2.3 PROTOKOLL

Die Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla Tomographen (Magnetom Symphony, Siemens Medizin Systeme, Erlangen, Deutschland) ausgerüstet mit Quantum Gradienten (30 mT/m). Die MRT-Untersuchungen wurden in Rückenlage des Patienten mit einer 4 Elemente Phased-Array Oberflächenspule unter EKG-Triggerung während Atemstillstand in Endexpiration durchgeführt.

Zur orientierenden Darstellung der anatomischen Verhältnisse wurde zu Beginn der Untersuchung eine Suchschicht in axialer, koronarer und sagittaler Schichtführung eingesetzt (Abb. 7)

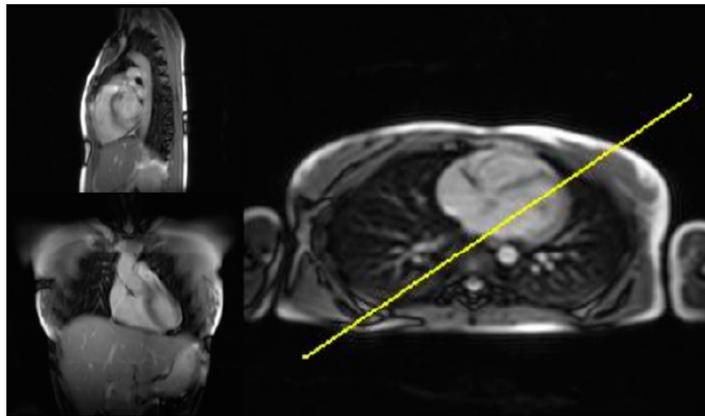


Abbildung 7: orientierende Darstellung der anatomischen kardialen Verhältnisse mittels Suchschichten in 3 Ebenen: links oben sagittale, links unten koronare, rechts axiale Suche Ebene. Eingezeichnet die Ebene der vertikalen Langachse auf die axiale Schicht (nach Müllerleile [61]).

Im nächsten Schritt wurde unter Einbeziehen der axialen Schichten eine Suchschicht in vertikaler Langachse („Zwei-Kammer-Blick“) erstellt. (Abb. 8)

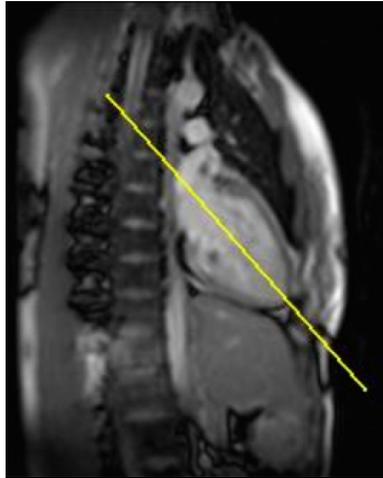


Abbildung 8: „Zwei-Kammer-Blick“-Suchschicht. Eingezeichnet die Ebene der horizontalen Langachse (nach Müllerleile [61]).

Des Weiteren wurde auf diese vertikale Langachse eine weitere Suchschicht in horizontaler Langachse geplant – „Pseudo-Vier-Kammer-Blick“. (Abb. 9)

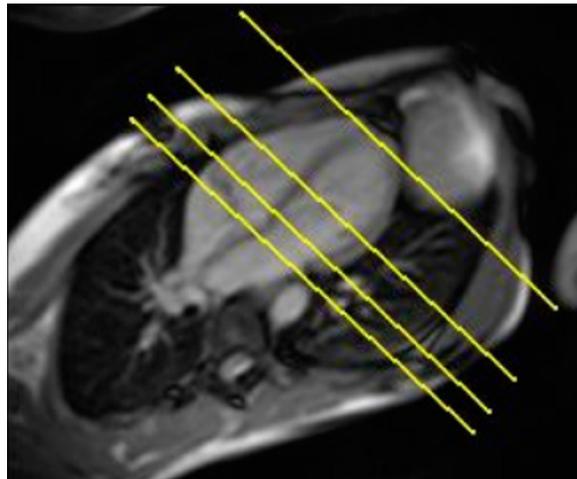


Abbildung 9: „Pseudo-Vier-Kammer-Blick“-Suchschicht. Eingezeichnet die Ebenen einiger Schichten in der kurzen Herzachse (nach Müllerleile [61]).

Mit prospektiv EKG-getriggerten konventionellen Cine-SSFP-Sequenzen in Kurzachsen-Schichtführung wurde der linke Ventrikel mit einem Schichtabstand von 10 mm abgedeckt. Die zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT-Aufnahmen erfolgten mit einer prospektiv EKG-getriggerten TrueFISP-Sequenz in einer zentralen ventrikulären Schicht, definiert durch die Ansätze der Papillarmuskulatur (Abb. 10). Die hohe

rekonstruierte zeitliche Auflösung ($t_{Res} = 6,3 \text{ ms}$) wurde durch den Einsatz der Shared-Phases Technik sowie paralleler Bildgebung (GRAPPA, iPAT-Faktor 2) erreicht. Die Akquisitionsparameter finden sich in Tabelle 2.

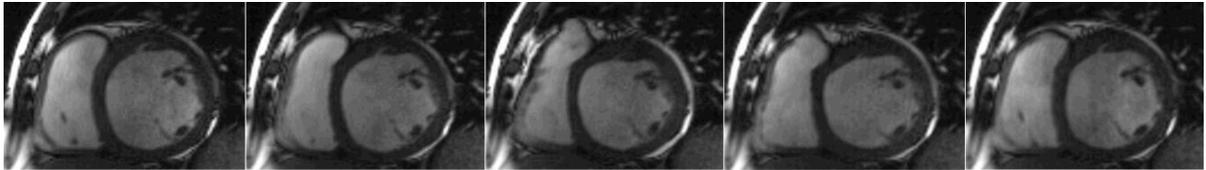


Abbildung 10: Cine-MRT, kurze Herzachse, zentrale Schicht. Von links nach rechts: Enddiastole, Frühsystole, Systole, frühe Diastole, Enddiastole.

Parameter	Konventionelle Cine-MRT	Zeitlich hoch aufgelöste Cine-MRT
Meßfeld (mm^2)	306x349	342x498
Matrix	256x139	256x104
Schichtdicke (mm)	8	5
Bnadbreite (Hz/pixel)	975	930
Phase encoding steps	143	108
Lines / segment	13	4
Phases / cardiac cycle	16	112
Shared phases	Nein	Ja
Beschleunigungsfaktor	-	2 (2 Referenzlinien)
Zeitliche Auflösung (ms)	46,41	6,32
TE (ms)	1,79	1,58
Auslenkungswinkel ($^\circ$)	60	56
Eff. Zeitliche Auflösung (ms)	46,41	6,32
Atemanhaltungsdauer (s)	10	18

Tabelle 2: Die Akquisitionsparameter für konventionelle sowie zeitlich hoch aufgelöste Cine-MRT-Aufnahmen.

2.4 AUSWERTUNG

2.4.1 AUSWERTUNG DER MRT-DATEN

Die MRT-Aufnahmen wurden von zwei Auswertern im Konsensusverfahren, mittels einer kommerziellen Bildbearbeitungssoftware (eFilm Version 1.8.3, eFilm Medical Inc., Toronto, Ontario, Canada) analysiert. In die Auswertung wurde bei jedem Patienten jeweils eine zentrale Kurzachsen-schicht einbezogen. Diese wurde durch die Höhe des Ansatzes der Papillarmuskulatur definiert (Abb. 11).

Zunächst erfolgte eine visuelle Bestimmung des Maximums der systolischen Kontraktion der linksventrikulären lateralen und septalen Wände sowie der lateralen Wand des rechten Ventrikels. Als Ausgangspunkt für die linksventrikuläre Messung (lateral-LV) wurde dabei der sich zuletzt kontrahierende postero-laterale Wandanteil des linken Ventrikels zwischen den Ansätzen der Papillarmuskulatur visuell definiert. Der Erfassung der maximalen Kontraktion der septalen Wand des linken Ventrikels (septal-LV) diene das mittlere Segment des Septums. Der Winkel zwischen der inferioren und der lateralen Wand des rechten Ventrikels wurde nun als Referenzpunkt für die rechtsventrikuläre Messung (lateral-RV) festgelegt (Abb. 11).

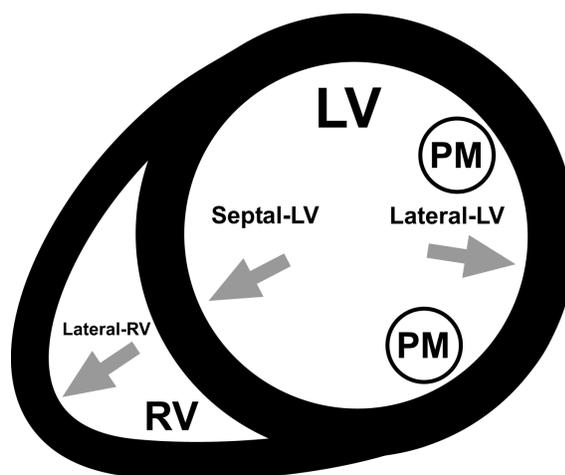


Abbildung 11: Schematische Darstellung einer Kurzachsen-schicht. Die Ausgangspunkte für eine qualitative Bestimmung des Maximums der systolischen Kontraktion sind mit Pfeilen markiert.
LV – linker Ventrikel, RV – rechter Ventrikel, PM – Ansätze der Papillarmuskulatur.

Anschließend konnte anhand der vorhandenen Daten das Intervall bis zur maximalen Kontraktion (time to peak contraction, TPC), als zeitlicher Abstand zwischen der R- Zacke im Elektrokardiogramm (Start der MR-Bildakquisition) und dem visuell bestimmten Maximum der systolischen Kontraktion errechnet werden. Diese Kalkulation erfolgte einzeln für laterale Wand des linken Ventrikels ($TPC_{\text{lateral-LV}}$), septale Wand des linken Ventrikels ($TPC_{\text{septal-LV}}$) und laterale Wand des rechten Ventrikels ($TPC_{\text{lateral-RV}}$).

Ausgehend von diesen Daten wurden für jeden Patienten jeweils die Werte für eine interventrikuläre Asynchronie sowie für eine intraventrikuläre Asynchronie errechnet. Dabei wurde die interventrikuläre Asynchronie (Interventricular Delay) als Differenz zwischen den Werten der TPC der lateralen Wand des linken Ventrikels und der lateralen Wand des rechten Ventrikels ($TPC_{\text{lateral-LV}} - TPC_{\text{lateral-RV}}$) und die intraventrikuläre Asynchronie (Intraventricular Delay) als Differenz zwischen den Werten der TPC der lateralen Wand des linken Ventrikels und der septalen Wand des linken Ventrikels ($TPC_{\text{lateral-LV}} - TPC_{\text{septal-LV}}$) definiert (Abb. 12). Eine Beispielrechnung findet sich in Tabelle 3.

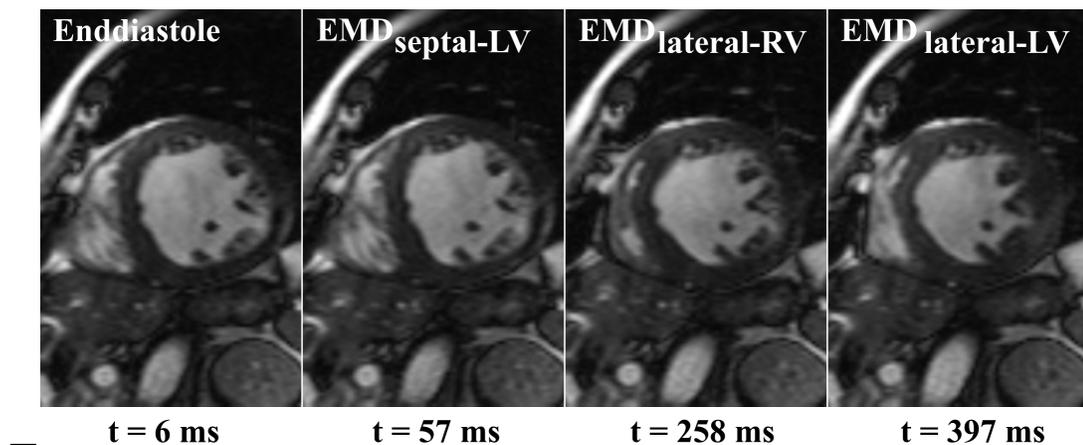


Abbildung 12: Darstellung des Zeitintervalls bis zur maximalen Kontraktion (time to peak contraction, TPC). Die Zeitangaben beziehen sich auf die Intervalle seit Beginn der R-Zacke im EKG. $TPC_{\text{septal-LV}}$ – TPC der septalen Wand des linken Ventrikels, $TPC_{\text{lateral-RV}}$ – TPC der lateralen Wand des rechten Ventrikels, $TPC_{\text{lateral-LV}}$ – TPC der lateralen Wand des linken Ventrikels, LV – linker Ventrikel, RV- rechter Ventrikel.

TPC _{septal-LV} (ms)	TPC _{lateral-RV} (ms)	TPC _{lateral-LV} (ms)
57	258	397
Intraventricular Delay (ms) = TPC _{lateral-LV} - TPC _{septal-LV} = 397 - 57 = 340		
Interventricular Delay (ms) = TPC _{lateral-LV} - TPC _{lateral-RV} = 397 - 258 = 139		

Tabelle 3: Beispielrechnung der inter- und intraventrikulären Asynchronien.

2.4.2 VERGLEICH VON KONVENTIONELLEN UND ZEITLICH HOCH AUFGELOSTEN CINE-MRT-DATEN

Bei allen Patienten mit Linksschenkelblock erfolgte ein Vergleich von konventionellen und zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT Daten der intraventrikulären Asynchronie. Dabei wurde bei jedem Patienten eine zeitlich hoch aufgelöste Schicht mit einer entsprechenden Schicht in konventionellen Aufnahmen verglichen.

Als Ausgangspunkte für die Messung wurden dabei der sich zuletzt kontrahierende postero-laterale Wandanteil des linken Ventrikels zwischen den Ansätzen der Papillarmuskulatur sowie das zentrale septale Segment visuell definiert. Im nächsten Schritt wurde der für die Messung notwendige Referenzpunkt A festgelegt. Dieser befand sich innerhalb des linken Ventrikels und seine Lokalisation blieb in jedem Bild einer Cine-MRT-Aufnahme konstant. Die Entfernungen zu den in die Messung einbezogenen Ventrikelabschnitten waren im ersten Bild einer Cine-Serie jeweils gleich (Abb. 13).

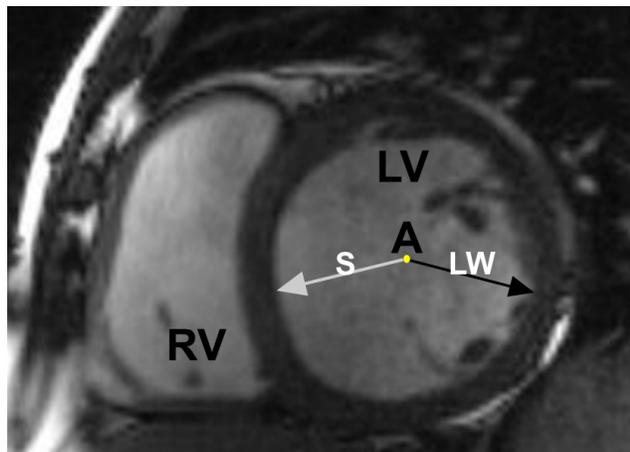


Abbildung 13: Ausgangsbild (Enddiastole) für die quantitative vergleichende Auswertung. A- Referenzpunkt, S – Distanz zum mittleren Septumabschnitt, LW- Distanz zur freien linksventrikulären Wand, RV – rechter Ventrikel, LV – linker Ventrikel.

Hiernach wurden die Distanzen S sowie LW konsekutiv für jedes Bild in einer Cine-MRT-Schleife jeweils für konventionelle und zeitlich hoch aufgelöste Bilder manuell eingezeichnet und durch die Software quantifiziert. Die so gewonnenen Datensätze wurden in Beziehung zur Dauer der linksventrikulären Kontraktion gesetzt und mittels einer kommerziellen Software (Advanced Grapher, Version 2.08, Alentum Software Inc., USA) graphisch dargestellt.

2.4.3 AUSWERTUNG DER ECHOKARDIOGRAPHISCHEN DATEN

Für die transthorakale echokardiographische Untersuchung stand ein Ultraschall-System Vivid seven (General Electric-Vingmed, Wisconsin, USA) mit einem 3,5-MHz-Schallkopf zur Verfügung. Die Patienten wurden in Linksseitenlage und in Rückenlage untersucht.

Zunächst erfolgte im apikalen Vierkammer-Blick die Bestimmung der LV-Volumina. Endsystolisch und enddiastolisch wurden jeweils die Längsschnittflächen bestimmt und nach der modifizierten Simpson-Methode (biplan) die Auswurfraction (EF) errechnet. Anschließend erfolgte in der parasternalen langen Achse in M-Mode-

Technik die Quantifizierung des enddiastolischen (LVEDD) Durchmessers des linken Ventrikels.

Nun erfolgte bei Patienten mit Linksschenkelblock (n = 17) zur Einschätzung des Ausmasses der mechanischen ventrikulären Asynchronie analog zur MR-Untersuchung eine Bestimmung der intra- und interventrikulären Asynchronien.

Im ersten Schritt wurde bei Patienten mit LSB der Beginn des aortalen sowie des pulmonalarteriellen Blutflusses unter Einsatz des gepulsten Doppler-Verfahrens (Pulsed-Wave-Doppler) bestimmt. Nachfolgend wurde das linksventrikuläre elektromechanische Delay (LVEMD) als Zeitdifferenz (in Millisekunden) von Beginn des QRS-Komplexes im EKG zum Beginn des aortalen Flusses berechnet. Im nächsten Schritt wurde das rechtsventrikuläre elektromechanische Delay (RVEMD) als Zeitdifferenz (in Millisekunden) von Beginn des QRS-Komplexes im EKG zum Beginn des pulmonalarteriellen Flusses ermittelt. Die interventrikuläre Asynchronie wurde danach als Differenz aus LVEMD und RVEMD errechnet [30].

Zur anschließenden Quantifizierung der intraventrikulären Asynchronie kam die Tissue-Doppler-Echokardiographie (TDI) mit einer Bildrate von ca. 100 Bildern pro Sekunde bei apikaler Anlotung in der Längsachse zum Einsatz. Auf diese Weise wurden bei Patienten mit Linksschenkelblock regionale Unterschiede der longitudinalen Kontraktion dargestellt.

Die systolischen linksventrikulären Wandbewegungsgeschwindigkeiten wurden jeweils im Bereich der lateralen Wand sowie im basalen Bereich der septalen Wand, korrespondierend zur MRT-Untersuchung, gemessen. Die intraventrikuläre Asynchronie wurde als Differenz zwischen maximalen Werten der systolischen Wandbewegungsgeschwindigkeiten der spezifizierten Abschnitte der lateralen und septalen Wände definiert [69].

2.4.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Analyse wurde mittels einer kommerziellen Software (GraphPad Prism Version 3.00 for Windows, GraphPad Software, California, USA) durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% angenommen. Mittelwerte wurden mit einem gepaarten oder ungepaarten zweiseitigen t- Test miteinander verglichen. Die stochastischen Abhängigkeiten der Merkmale wurden mit einem Chi-Quadrat-Test mit Yates'scher Korrektur analysiert. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r wurde nach Pearson durchgeführt. Die Werte der Größenüber- oder -unterschätzung wurden nach Bland und Altman errechnet. Die Ergebnisse wurden mit dem softwareeigenen Bildbearbeitungsprogramm graphisch aufbereitet.

Zur Überprüfung der Interobserver-Variabilität wurden die Daten von zwei, voneinander unabhängigen Untersuchern analysiert. Bei der Beurteilung der Intraobserver-Variabilität verwendete man die Daten, die von einem und demselben Untersucher in einem zeitlichen Abstand von einer Woche erhoben wurden.

Die mittels MRT-Untersuchung gewonnenen Werte der intra- und interventrikulären Asynchronie bei Patienten mit und ohne LSB wurden miteinander verglichen.

Anschließend wurden diese Werte bei allen 32 Patienten auf Korrelation zur Dauer des QRS-Komplexes im EKG überprüft. Die mittels echokardiographischer Untersuchung quantifizierten Werte der intra- und interventrikulären Asynchronie wurden im nächsten Schritt bei Patienten mit LSB auf Korrelation zur Dauer des QRS-Komplexes im EKG getestet.

Nachfolgend wurden bei Patienten mit Linksschenkelblock die interventrikulären Asynchronien, ermittelt durch MRT- und Doppler-Untersuchungen, miteinander verglichen. Schließlich wurde die Korrelation zwischen den Werten der

intraventrikulären Asynchronie, bestimmt mittels MRT und Tissue-Doppler-Echokardiographie, bei Patienten mit LSB analysiert.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTEN

Bei Patienten mit Linksschenkelblock zeigten sich im Vergleich zu Patienten ohne Linksschenkelblock signifikant längere Dauer des QRS-Komplexes, signifikant schlechtere Werte der linksventrikulären Auswurfraction sowie größere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede von anderen klinischen Parametern zwischen diesen beiden Patientengruppen (Tab. 1)

3.2 EVALUIERUNG DER INTER- UND INTRAOBSERVER-VARIABILITÄT DER VISUELLEN AUSWERTUNG

Die mittlere Abweichung zwischen beiden Untersuchern betrug 4 ± 23 ms (Grenzen der Übereinstimmung -42 bis $+49$ ms) für die interventrikuläre Asynchronie und 6 ± 21 ms (Grenzen der Übereinstimmung -48 bis $+36$ ms) für die intraventrikuläre Asynchronie (Abb. 14).

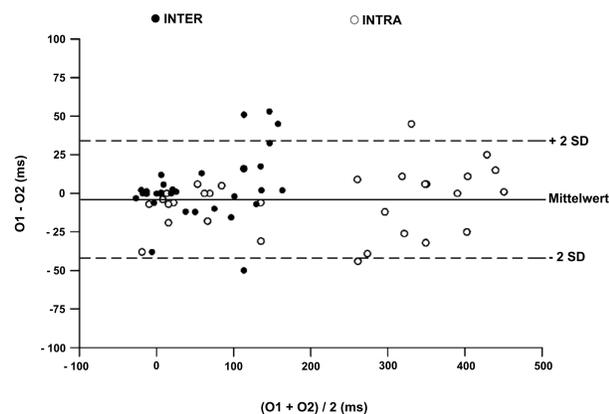


Abbildung 14: Interobserver-Variabilität. Übereinstimmung zwischen den Werten der inter- sowie intraventrikulären Erregungsausbreitungsverzögerung, gemessen von zwei Auswertern. O1 – Observer Nr. 1, O2 – Observer Nr. 2, INTER – interventrikuläre und INTRA intraventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung.

Die mittlere Abweichung zwischen den Auswertungen des gleichen Untersuchers betragen 2 ± 24 ms (Grenzen der Übereinstimmung -51 bis +47 ms) für die inter- und 5 ± 25 ms (Grenzen der Übereinstimmung -46 bis +56 ms) für die intraventrikuläre Asynchronie (Abb. 15).

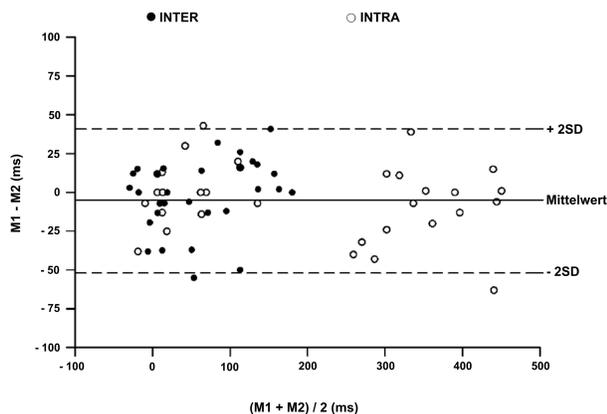


Abbildung 15: Intraobserver-Variabilität. Übereinstimmung zwischen den Werten der inter- sowie intraventrikulären Erregungsausbreitungsverzögerung, gemessen von einem Auswerter. M1 – Messung Nr. 1, M2 – Messung Nr. 2, INTER – interventrikuläre und INTRA intraventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung.

3.3 VENTRIKULÄRE ASYNCHRONIE IN MRT BEI PATIENTEN MIT UND OHNE LSB

Der mittlere Wert der interventrikulären Asynchronie betrug bei Patienten mit Linksschenkelblock 110 ± 50 ms. Bei Patienten ohne LSB ergab sich ein Mittelwert von -1 ± 18 ms ($p < 0,0001$; Abb. 16). Der mittlere Wert der intraventrikulären Asynchronie wurde bei Patienten mit LSB mit 336 ± 86 ms und bei Patienten ohne LSB mit 40 ± 49 ms errechnet ($p < 0,0001$; Abb. 16). Die Werte der inter- und intraventrikulären Asynchronie bei Patienten mit einer QRS-Dauer zwischen 120 und 150 ms ($n = 6$, 102 ± 49 und 293 ± 97 ms) und bei Patienten mit einer QRS-Dauer von über 150 ms ($n = 11$, 114 ± 52 und 360 ± 75 ms, $p = 0,6$ und $0,2$) zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied der inter- und intraventrikulären Asynchronie zwischen Patienten mit einer ischämischen und einer

nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Bei Patienten mit Linksschenkelblock und einer nicht-ischämischer Kardiomyopathie (n = 13) betrug die interventrikuläre Asynchronie 120 ± 46 ms sowie 75 ± 40 ms beim Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie (n = 4; p = ns). Die intraventrikuläre Asynchronie betrug bei Patienten mit LSB und einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie 337 ± 92 ms. Beim Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie war dieser Wert 333 ± 46 ms.

Bei Patienten ohne LSB und mit einer nicht-ischämischer Kardiomyopathie (n = 8) betrug die interventrikuläre Asynchronie 6 ± 16 ms und -8 ± 15 ms beim Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie (n = 7; p = ns). Die intraventrikuläre Asynchronie betrug bei Patienten ohne LSB und mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie 23 ± 39 ms. Beim Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie war dieser Wert 58 ± 48 ms.

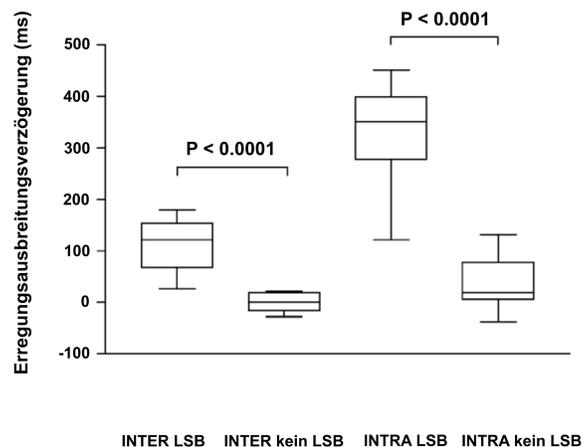


Abbildung 16: Vergleich der mittels MRT bestimmten Werte der interventrikulären (INTER) sowie der intraventrikulären (INTRA) Erregungsausbreitungsverzögerungen bei Patienten mit LSB (LSB) und ohne LSB (kein LSB).

3.4 VENTRIKULÄRE ASYNCHRONIE BEI PATIENTEN MIT LSB IN DER ECHOKARDIOGRAPHIE

Die interventrikuläre Asynchronie bei Patienten mit Linksschenkelblock, ermittelt mit Hilfe von Doppler-Verfahren war 71 ± 28 ms. Bei zwei Patienten (12%) mit LSB betrug der Wert weniger als 40 ms.

Die intraventrikuläre Asynchronie bei Patienten mit Linksschenkelblock, gemessen mit Gewebe-Doppler-Echokardiographie betrug 73 ± 34 ms. Bei sechs Patienten (35%) aus der LSB-Gruppe war der Wert kleiner als 65 ms.

3.5 KORRELATION ZWISCHEN MECHANISCHER ASYNCHRONIE UND QRS-DAUER

Beim Analysieren der Gesamtheit der Werte von allen 32 Patienten zeigte sich eine gute Korrelation zwischen mittels MRT quantifizierter mechanischer Asynchronie und Dauer des QRS-Komplexes im EKG. Es bestand eine starke Korrelation zwischen Werten der interventrikulären sowie der intraventrikulären Asynchronie und QRS-Dauer im EKG ($r = 0,71$ bzw. $0,78$ bei $p < 0,0001$) (Abb. 17).

Beim Einschränken der Analyse der MRT-Daten auf die Patientengruppe mit LSB konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Werten des interventrikulären Delays und QRS-Dauer ($r = 0,13$ bei $p = 0,62$) und zwischen Werten des intraventrikulären Delays und QRS-Dauer ($r = 0,30$ bei $p = 0,24$) festgestellt werden.

Des Weiteren wurde keine signifikante Korrelation der durch die Doppler-Echokardiographie quantifizierten Werte der interventrikulären Asynchronie mit QRS-Dauer innerhalb der Patientengruppe mit LSB bestimmt ($r = 0,41$ bei $p < 0,09$).

Es fand sich nur eine schwache Korrelation zwischen den mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) errechneten Werten des intraventrikulären Delays und QRS-Dauer im

EKG bei Patienten mit Linksschenkelblock ($r = 0,56$ bei $p < 0,02$) (Abb. 17).

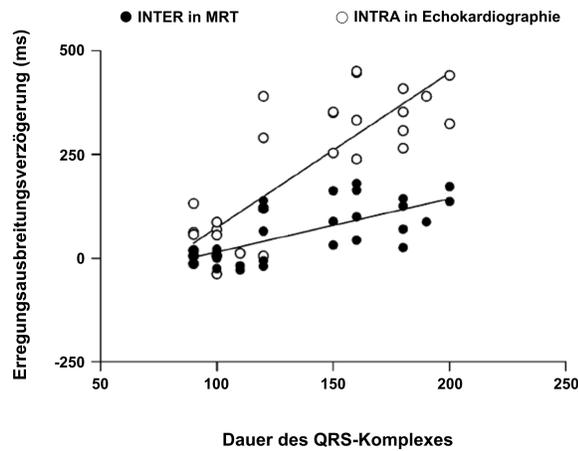


Abbildung 17: Korrelation der mittels MRT und Echokardiographie bestimmten Werte der inter- (INTER) sowie intraventrikulären (INTRA) Erregungsausbreitungsverzögerungen mit der Dauer des QRS-Komplexes im Elektrokardiogramm.

3.6 QUANTIFIZIERUNG DER MECHANISCHEN ASYNCHRONIE MITTELS MRT IM VERGLEICH ZUR ECHOKARDIOGRAPHIE

Bei Patienten mit Linksschenkelblock fand sich für die Werte der interventrikulären Asynchronie mit einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,78$ und $p = 0,0002$ eine starke Korrelation zwischen Doppler- und MR-Messungen (Abb. 18). Die durchgeführte Analyse nach Bland und Altman zeigte eine gute Übereinstimmung beider Methoden. Dabei lag die mittlere Differenz bei $+39 \pm 36$ ms, bei $p = 0,0005$ (Abb. 19).

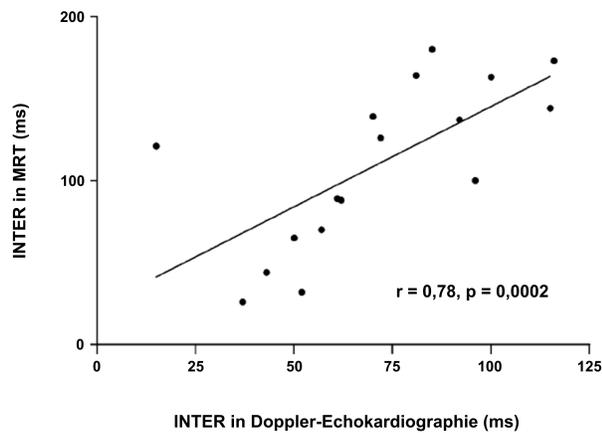


Abbildung 18: Interventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung (INTER) - Korrelation zwischen Doppler- und MR-Messungen.

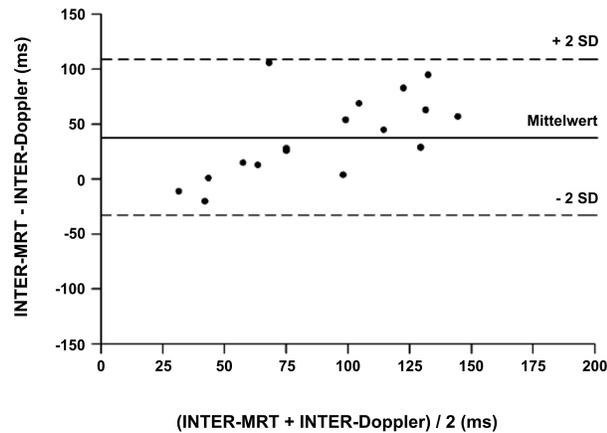


Abbildung 19: Bland-Altman Analyse - Übereinstimmung zwischen Doppler-Echokardiographie und MRT. INTER-MRT - interventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung im MRT. INTER-Doppler - interventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung bestimmt mittels Doppler-Verfahrens. SD – Standardabweichung (standard deviation).

Für die mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) bzw. MRT errechneten Werte der intraventrikulären Asynchronie bei Patienten mit Linksschenkelblock zeigte sich eine gute Korrelation ($r = 0,66$. Der $p = 0,0042$) (Abb. 20). Die Bland-Altman Analyse zeigte deutlich größere magnetresonanztomographisch ermittelte Werte der intraventrikulären Erregungsausbreitungsverzögerung im Vergleich zu TDI. Mittlere Differenz betrug hierbei $+257 \pm 64$ ms, bei $p < 0,0001$ (Abb. 21).

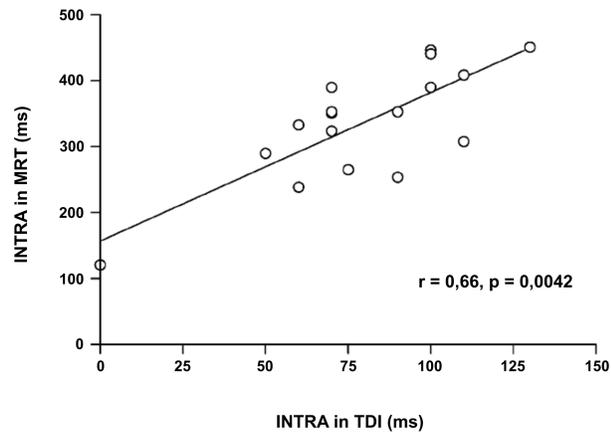


Abbildung 20: intraventrikuläre Erregungsausbreitungsverzögerung (INTRA) - Korrelation zwischen TDI- und MR-Messungen.

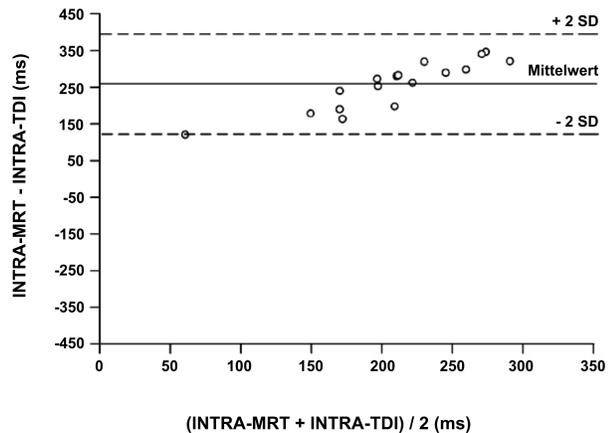


Abbildung 21: Bland-Altman Analyse - Übereinstimmung zwischen TDI und MRT. INTRA- MRT - intraventrikuläre elektromechanische Zeitverzögerung im MRT. INTRA-TDI - intraventrikuläre elektromechanische Zeitverzögerung im TDI. SD – Standardabweichung (standard deviation).

3.7 VERGLEICH VON KONVENTIONELLEN UND ZEITLICH HOCH AUFGELOSTEN CINE-MRT-DATEN

Bei 12 von 17 Patienten (71%) mit Linksschenkelblock ließ sich bei der quantitativen Auswertung der Datensätze der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT eine kurzzeitige frühsystolische Kontraktion des Septums, gefolgt von einer dilatativen (paradoxen)

Bewegung im weiteren Verlauf der Systole nachweisen (Abb. 22).

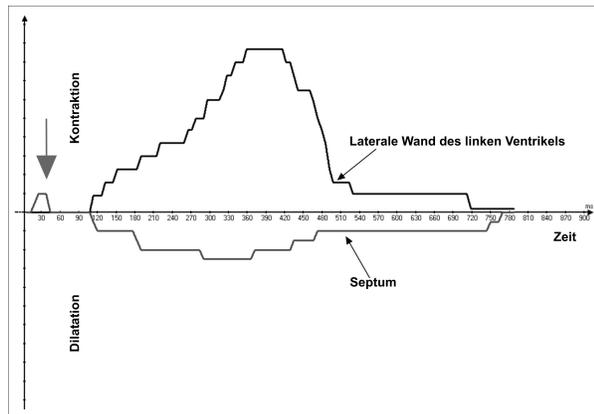


Abbildung 22: Darstellung der bei quantitativer Analyse der zeitlich hoch aufgelösten Cine- MRT- Bildern gewonnenen Daten in Beziehung zur Dauer der linksventrikulären Kontraktion. Der Pfeil zeigt auf die kurzzeitige frühsystolische Kontraktion des Septums.

Dieses Kontraktionsmuster konnte hingegen bei der Auswertung der Daten der konventionellen Cine-MRT bei keinem dieser Patienten nachgewiesen werden (Abb. 23).

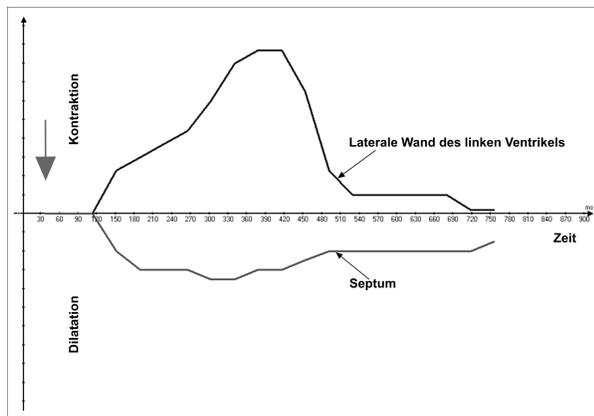


Abbildung 23: Darstellung der bei quantitativer Analyse der mittels konventioneller Cine-MRT gewonnenen Daten in Beziehung zur Dauer der linksventrikulären Kontraktion. Der Pfeil zeigt auf die ausbleibende Darstellung der frühsystolischen Septumkontraktion.

4 DISKUSSION

In dieser Studie wurde die Fähigkeit der zeitlich hochaufgelösten Cine-MRT zur Detektion und Quantifizierung der mechanischen ventrikulären Asynchronie evaluiert. Des Weiteren wurden die Ergebnisse mit Daten der echokardiographischen Standardmethoden verglichen sowie der Zusammenhang mit der Dauer des QRS-Komplexes geprüft. Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- I. Mittels Cine-MRT ließen sich signifikant unterschiedliche Werte der inter- und intraventrikulären Asynchronie bei Patienten mit und ohne Linksschenkelblock nachweisen.
- II. Bei der Gesamtheit aller Patienten zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Dauer des QRS-Komplexes und der inter- sowie intraventrikulären Asynchronie, welche magnetresonanztomographisch ermittelt wurde. Bei selektiver Datenauswertung der Patienten mit Linksschenkelblock bestand hingegen kein signifikanter Zusammenhang.
- III. Bei allen Patienten der LSB-Gruppe zeigten sich für die Werte der interventrikulären Asynchronie gute Korrelation und Übereinstimmung zwischen Doppler- und MR-Messungen. Des Weiteren bestand eine signifikante Korrelation zwischen mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) bzw. MRT erhobenen Daten der intraventrikulären Asynchronie bei Patienten mit Linkschenkelblock. Die mit Hilfe von MRT gemessenen Werte waren jedoch deutlich größer als die der TDI-Messung.
- IV. Die konventionelle Cine-MRT ist, aufgrund der niedrigen zeitlichen Auflösung, nicht in der Lage die beim Linksschenkelblock auftretenden abweichenden Kontraktionsmuster ausreichend darzustellen. Dieses macht den Einsatz als eine alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung sowie auch zur Patientenselektion vor einer kardialen Resynchronisationstherapie ohne Zuhilfenahme von anderen diagnostischen Modalitäten unmöglich.

4.1 VENTRIKULÄRE ASYNCHRONIE IN MRT BEI PATIENTEN MIT UND OHNE LSB

Obwohl die Breite des QRS-Komplexes nur eine eingeschränkte prädiktive Aussage für den Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie liefert, wird sie aufgrund der klinischen Verbreitung und Simplizität als ein Marker der ventrikulären Asynchronie angesehen. So wird in allen großen Studien und Richtlinien das Vorhandensein einer QRS-Verbreiterung von über 120 ms, kombiniert mit einem Linksschenkelblockbild, als eins der wichtigsten Kriterien zur Identifikation der für eine CRT geeigneter Patienten angesehen [62]. Als bedeutend für die Auswahl für eine CRT geeigneter Kandidaten gelten die mittels Doppler-Verfahren bestimmten Werte des interventrikulären Delays von über 40 ms sowie mittels TDI ermittelten Werte des intraventrikulären Delays von über 65 ms [22, 62, 63]. Ausgehend von diesen Parametern hatten die meisten Patienten mit Linksschenkelblock und QRS-Dauer von über 120 ms relevante, echokardiographisch bestimmte inter- (80%) und intraventrikuläre (65%) Erregungsausbreitungsverzögerungen. Die in dieser Studie gewonnenen Daten unterstützen die Annahme, dass bei den meisten Patienten mit Linksschenkelblock und einer QRS-Breite von ≥ 120 ms sich sowohl echokardiographisch als auch magnetresonanztomographisch eine mechanische ventrikuläre Asynchronie verifizieren lässt. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der intraventrikulären und interventrikulären Asynchronie bei beiden Patientengruppen stützten die Hypothese, dass Cine-MRT prinzipiell zum Nachweis der mechanischen Asynchronie in der Lage ist. Folglich könnte zeitlich hoch aufgelöste Cine-MRT bei Fragestellung des Vorhandenseins bzw. des Ausschlusses einer mechanischen Asynchronie erfolgreich eingesetzt werden. Ein Cut-Off-Wert für das Ausmaß der magnetresonanztomographisch ermittelten Werte der Asynchronie als Prädiktor für ein positives Ansprechen auf CRT konnte aus den Daten dieser Studie nicht abgeleitet werden.

4.2 KORRELATION ZWISCHEN MECHANISCHER ASYNCHRONIE UND QRS-DAUER

Beim Analysieren der Gesamtheit der Werte aller in diese Studie eingeschlossenen Patienten konnte eine signifikante Korrelation zwischen magnetresonanztomographisch quantifizierter mechanischer Asynchronie und Dauer des QRS-Komplexes im EKG nachgewiesen werden. Bei separater Bestimmung der Zusammenhänge in der Gruppe der Patienten mit Linksschenkelblock konnte allerdings nur eine schlechte Korrelation zwischen magnetresonanztomographisch sowie echokardiographisch bestimmten Werten der inter- und intraventrikulären Delays und QRS-Dauer nachgewiesen werden. Demzufolge beruht die gute Korrelation errechnet auf Basis der Werte aller 32 Studienpatienten am ehesten auf großen Unterschieden in der Ausprägung der mechanischen Asynchronie sowie der Dauer des QRS-Komplexes zwischen Patienten mit bzw. ohne Linkschenkelblock. Diese Daten sind konsistent mit Ergebnissen der kürzlich publizierten echokardiographischen Studien, in denen keine signifikante Korrelation der QRS-Dauer im EKG zu den Werten des intraventrikulären Delays sowie eine schlechte Korrelation zu den Werten des interventrikulären Delays gezeigt werden konnte [62].

Die Morphologie und Dauer des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG stellt ein Summationsvektor der elektrischen Kammermyokarderregung dar. Die einer gestörten regionalen mechanischen Kontraktion zugrunde liegenden einzelnen Vektoren einer anormalen regionalen Erregung werden hingegen nur unzureichend im Oberflächen-EKG erfasst [64]. Diese Eigenschaft des Oberflächen-EKG erklärt eine nur eingeschränkte Fähigkeit des verbreiteten QRS-Komplexes das Vorhandensein der regionalen Erregungsanomalien aufzudecken. Des Weiteren kann das Ausmaß der QRS-Verbreiterung nicht zur Quantifizierung der mechanischen ventrikulären Asynchronie verwendet werden. Dadurch werden erneut die Verfahren zur direkten Quantifizierung der mechanischen Asynchronie bei den Patienten mit Linksschenkelblock und einer QRS-Dauer ≥ 120 ms zur Selektion von möglichen Non-Respondern

vor einer kardialen Resynchronisationstherapie in den Vordergrund gestellt. Die Erkenntnisse dieser Studie zeigen das Potential der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur Demonstration der Diskrepanz zwischen QRS-Dauer im Oberflächen-EKG und tatsächlichem Ausmaß der mechanischen Asynchronie.

4.3 QUANTIFIZIERUNG DER MECHANISCHEN ASYNCHRONIE MITTELS MRT IM VERGLEICH ZUR ECHOKARDIOGRAPHIE

Um eine Interpretation der magnetresonanztomographisch quantifizierten mechanischen Asynchronie zu ermöglichen, wurden in dieser Studie die Cine-MRT-Daten mit echokardiographisch ermittelten Daten verglichen. Dabei kamen die echokardiographischen Standardparameter zum Einsatz.

Die interventrikuläre Asynchronie, welche echokardiographisch als der zeitliche Differenzbetrag zwischen Beginn des Flusses in den Pulmonalarterien und in der Aorta nach dem Start der elektrischen Aktivierung definiert wird, stellt einen einfachen Parameter zur Objektivierung des komplexen Ablaufs der ventrikulären Asynchronie dar. Dabei wird die gesamte Diskoordination der ventrikulären Systole auf eine Verzögerung der linksventrikulären im Vergleich zur rechtsventrikulären Ejektion reduziert. Diese Methode vernachlässigt zwar die intraventrikuläre Asynchronie, ermöglicht es aber die einzelnen Beiträge der zugrunde liegenden Mechanismen besser interpretieren zu können. Eine gute Korrelation zwischen magnetresonanztomographisch und dopplerechokardiographisch gewonnenen Werten der interventrikulären Asynchronie bestätigt, dass das in dieser Studie gewählte MR-basierte Verfahren eine gute Zweckmäßigkeit bei gegebener Fragestellung aufweist.

Eine Reduktion der interventrikulären Asynchronie kann eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach sich ziehen. Sie gehört demnach

zu den Zielen der kardialen Resynchronisationstherapie [65]. Bis heute wurde noch keine Möglichkeit beschrieben die interventrikuläre Asynchronie mittels Tagging-Verfahren zu beurteilen. So stellt die Messung der interventrikulären Asynchronie mit dem in dieser Studie beschriebenen Verfahren eine neue magnetresonanztomographische Methode dar.

Die im Cine-MRT nachweisbare Kontraktionsverspätung der lateralen Wand des linken Ventrikels im Vergleich zur lateralen Wand des rechten Ventrikels scheint mit der Verzögerung der effektiven linksventrikulären Systole gegenüber der rechtsventrikulären Systole zu korrespondieren. Des Weiteren können mittels zeitlich hoch aufgelöster Cine-MRT sowohl die frühe hämodynamisch ineffektive Kontraktion des Septums als auch die verspätete hämodynamisch wirksame Verkürzung der lateralen Wand des linken Ventrikels objektiviert werden.

Dem Ausmaß der intraventrikulären Asynchronie wird gegenwärtig der höchste prädiktive Wert in Bezug auf ein positives Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie zugetragen [66-69]. In diesen Studien zeigten die Patienten mit einer septal-lateralen oder anterior-posterioren linksventrikulären Asynchronie von 60-65 ms eine signifikant deutlichere Verbesserung nach einer CRT als Patienten mit synchronen Kontraktionsabläufen. Die quantitative Darstellung des myokardialen Kontraktionsmusters mit hoher zeitlicher Auflösung mittels Gewebedoppler-Echokardiographie (TDI) ermöglicht den Nachweis der intraventrikulären elektromechanischen Überleitungsverzögerung. Dabei wird die zeitliche regionale Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeiten zwischen zwei gegenüberliegenden Segmenten des linken Ventrikels ermittelt. Der Nachteil dieser Methode liegt in der niedrigen Validität durch eine hohe Abhängigkeit vom Untersucher. Darüber hinaus existiert für dieses Verfahren bis heute kein standardisiertes Protokoll [22, 62, 63, 70].

In dieser Studie konnte eine gute Korrelation zwischen magnetresonanztomographischen und echokardiographischen Messungen festgestellt werden.

tomographisch und mittels Gewebedoppler-Verfahrens ermittelten Werten der intraventrikulären Asynchronie nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich große Unterschiede in absoluten Werten. Diese Abweichungen können am ehesten durch die unterschiedlichen methodischen Ansätze bei der Analyse des linksventrikulären Kontraktionsablaufs erklärt werden. Die auf Cine-MRT basierte Messung der zeitlichen Maxima der myokardialen Kontraktion des linken Ventrikels erfolgte in Kurzachsen-Orientierung. Das entspricht den radialen regionalen Myokardverkürzungen. Aufgrund der apikalen Anlotung wurden mittels Gewebedoppler-Verfahren die longitudinalen Wandbewegungsgeschwindigkeiten des linken Ventrikels ermittelt. Die 2005 von Helm et al. publizierten Ergebnisse einer Studie, die sich mit MR-Tagging-Verfahren befasst hat, zeigten jedoch, dass die zirkumferentielle und nicht die longitudinale ventrikuläre Kontraktionskomponente als relevant betrachtet werden sollte [71].

Des Weiteren wurden in dieser Studie die magnetresonanztomographisch bestimmten Maxima der linksventrikulären Kontraktion mit mittels TDI ermittelten Maxima der linksventrikulären Kontraktionsgeschwindigkeiten verglichen. Mit dem Gewebe-Doppler-Verfahren lassen sich innerhalb eines Herzzyklus vier verschiedene Geschwindigkeitsmaxima der myokardialen Kontraktion unterscheiden: einer isovolumetrischen Kontraktion in der frühen Systole und der höchsten Kontraktionsgeschwindigkeit während der Systole folgt die Abnahme der Geschwindigkeit am Ende der Systole. Anschließend wird die Verkürzungsgeschwindigkeit negativ und weist ein frühes und ein spätes diastolisches Maximum [72]. Die höchste myokardiale Kontraktionsgeschwindigkeit lässt sich in der mittleren Phase der Systole messen. Die maximale Myokardverkürzung wird hingegen erst am Ende der Systole erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist die Kontraktionsgeschwindigkeit gleich Null. Aus diesem Grund ist das mittels MRT bestimmte Maximum der ventrikulären Kontraktion nicht direkt vergleichbar mit dem mithilfe von TDI gemessenen Maximum der Verkürzungsgeschwindigkeit.

In einer von Zwanenburg et al. 2005 veröffentlichten Studie wurden die mittels MR-Tagging-Verfahren bestimmten zeitlichen Maxima der linksventrikulären Kontraktion in Relation zur Startzeit beschrieben [73]. Bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie und Linksschenkelblock fand sich ein intraventrikuläres Delay von 299 ± 124 ms. Dieser mittlere Verzögerungswert ist mit dem in dieser Studie evaluierten Wert von 336 ± 86 ms vergleichbar. Diese Feststellung weist auf das vorhandene Potential der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur Quantifizierung der intraventrikulären Asynchronie hin.

Ob die longitudinale oder die zirkumferentielle Wandanspannung die führende Rolle in der linksventrikulären Kontraktion bei Patienten mit Linksschenkelblock übernimmt und inwiefern diese zur Patientenselektion vor einer CRT beiträgt, konnte in dieser Studie mittels Cine-MRT nicht ermittelt werden. Die etablierte Position der Gewebedoppler-Echokardiographie zur Identifizierung der Patienten geeignet für eine kardiale Resynchronisationstherapie macht eine weitere Evaluation der prädiktiven Fähigkeit der intraventrikulären Asynchronie, so wie diese in der vorliegenden Studie definiert wurde, notwendig.

Zur umfassenden Einschätzung der ventrikulären Asynchronie muss die Quantifizierung sowohl der inter- als auch der intraventrikulären Asynchronie erfolgen [70]. Eine in dieser Studie nachgewiesene Korrelation zwischen mittels Cine-MRT und echokardiographisch quantifizierten Werten der elektro-mechanischen Verzögerungen zeigt die Fähigkeit der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur Erfassung sowohl inter- als auch intraventrikulärer Asynchronie während nur einer Untersuchung. Im Gegenteil zur Echokardiographie und MR-Tagging-Verfahren bedarf es keiner zeitintensiven Messungen und Nachbearbeitung der angefallenen Daten. Die Quantifizierung von Asynchronie erfolgt direkt über die DICOM-Original-Daten ohne zusätzliche externe Software. Darüber hinaus zeigten sich bei dieser einfachen visuellen Datenanalyse akzeptable Werte der Inter- sowie Intraobserver-Variabilität. So bietet dieses Verfahren die Möglichkeit über eine

einfache Integration in die schon vorhandene MR-Diagnostik des Herzens wichtige Informationen bei der Untersuchung der herzinsuffizienten Patienten zu gewinnen.

PROSPECT-STUDIE

In der prospektiven, multizentrischen, nicht-randomisierten PROSPECT-Studie (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) [80] wurden die Daten von 498 Patienten, die die Standard-Kriterien für eine CRT-Implantation erfüllten, an 53 Zentren in Europa, Hong-Kong und USA analysiert. Bei 426 Patienten wurden zwölf echokardiographische Parameter untersucht, die auf eine mechanische ventrikuläre Dyssynchronie hinweisen: SPWMD (septal-posterior wall motion delay), IVMD (interventricular mechanical delay), LVFT/RR (linksventrikuläre Füllungszeit [LVFT] dividiert durch einen RR-Abstand), LPEI (linksventrikuläres Präejektionsintervall), LLWC (intraventricular dyssynchrony left lateral wall contraction) sowie sieben Parameter, die mit dem Gewebedoppler (tissue Doppler imaging [TDI]) erfasst werden. Unter Verwendung dieser Parameter wurden klinische sowie echokardiographische Ergebnisse der kardialen Resynchronisationstherapie registriert. Es zeigte sich eine geringe Intraobserver Variabilität für LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen) und LPEI, moderate Variabilität für TDI Kriterien und hohe Variabilität für SPWMD. Die Interobserver-Variabilität war sehr hoch und betrug 6,5–72,1%. Sensitivität und Spezifität bezüglich der Vorhersage über eine klinische Verbesserung (erreicht in 69%) oder eine Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens um mind. 15% (reverses Remodelings) (erreicht in 56%) war bei allen Parametern schlecht bis mäßig.

Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass keiner der untersuchten echokardiographischen Dyssynchronie-Parameter die Selektion der geeigneten Patienten für eine CRT-Therapie derzeit weiter verbessern kann.

Die Ergebnisse der Studie wurden in mehreren Nachanalysen relativiert [81, 82]. So hatten 20,2% der Patienten eine linksventrikuläre Auswurfraction von über 35% sowie 37,8% der Patienten eine linksventrikuläre Dilatation von weniger als 65 mm enddiastolisch. Eine signifikante Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens (reverses Remodelings) ist bei dieser Patientenselektion (wenig dilatiertes Herz) wenig wahrscheinlich [81]. Des Weiteren wurden die TDI-Daten mit Geräten von verschiedenen Herstellern gewonnen und mit drei verschiedenen Analyse-Programmen bearbeitet. Eine Information über ventrikuläre Elektrodenplatzierung ist nicht vorhanden. Zusammen mit einer sehr hohen Interobserver-Variabilität können diese Fakten die ursprüngliche Interpretation der Studienergebnisse limitieren. Eine Änderung der gültigen Leitlinien zur Selektion der Patienten vor CRT kann allein auf der Basis dieser Studie nicht erfolgen [82].

Zusammenfassend fehlen bei der echokardiographischen Evaluation vor der CRT zuverlässig reproduzierbare Parameter. Dennoch ist der klinische Einsatz der Echokardiographie vor CRT heutzutage für die Evaluation der linksventrikulären Auswurfraction, der Mitralinsuffizienz und von Narben notwendig [83].

4.4 DARSTELLUNG DES LINKSVENTRIKULÄREN KONTRAKTIONSABLAUFES MITTELS KONVENTIONELLER UND ZEITLICH HOCH AUFGELÖSTER CINE-MRT

Eine Erregungsausbreitungsstörung in Form von einem Linksschenkelblock führt zu einer zeitversetzten Kontraktion von verschiedenen myokardialen Abschnitten der linken Kammer. Dabei werden zunächst die anteroseptalen Abschnitte der linken Kammer aktiviert, während posteriore sowie laterale Wandabschnitte zeitversetzt erregt werden [3]. Eine frühsystolische, hämodynamisch ineffektive Kontraktion des Septums, aufgrund der im Vergleich zur freien lateralen Wand vorzeitigen Erregung dieser myokardialen Abschnitte ist eine der entstehenden Folgen. Das Septum kontrahiert zum Einen gegen einen verminderten Widerstand, zum Anderen

kontrahieren die später erregten myokardialen Abschnitte gegen einen durch die vorangestellte Septumkontraktion erzeugten erhöhten Widerstand. Beides kann sowohl zur Änderung des lokalen myokardialen Metabolismus [5, 6] sowie zu einer regionalen myokardialen Hyper- bzw. Atrophie führen [7]. Des Weiteren resultiert hieraus eine ineffektive mechanische Pumpleistung [4].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die konventionelle Cine-MRT aufgrund der niedrigen zeitlichen Auflösung nicht in der Lage ist dieses Kontraktionsmuster ausreichend darzustellen. Die ausbleibende Demonstration der frühsystolischen septalen Kontraktion macht den Einsatz als ausreichende Untersuchung zur Indikationsstellung sowie auch zur Patientenselektion vor einer kardialen Resynchronisationstherapie ohne Zuhilfenahme von anderen diagnostischen Modalitäten unmöglich.

Des Weiteren können die Ausmaße der intraventrikulären Asynchronie so wie diese in der vorliegenden Studie definiert wurden nicht bestimmt werden.

4.5 LIMITATIONEN

In der vorliegenden Studie wurde die Fähigkeit der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur Detektion und Quantifizierung der mechanischen ventrikulären Asynchronie evaluiert. Aufgrund des kleinen Patientenkollektives müssen, vor dem klinischen Einsatz, größere Studien das Potential dieses Verfahrens zur Detektion der mechanischen ventrikulären Asynchronie untersuchen.

Der Nachweis der mechanischen ventrikulären Asynchronie mittels Echokardiographie erfolgte in dieser Studie nur bei Patienten mit Linksschenkelblock. Die Aussagekraft über den Vergleich zwischen echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Methoden ist dadurch

eingeschränkt. In dieser Studie konnte nur eine mäßige Korrelation zwischen magnetresonanztomographisch und mittels Gewebedoppler-Verfahrens ermittelten Werten der intraventrikulären Asynchronie nachgewiesen werden. Diese Abweichungen können am ehesten durch die unterschiedlichen methodischen Ansätze bei der Analyse des komplexen asynchronen linksventrikulären Kontraktionsablaufs erklärt werden. Demzufolge sind, vor dem klinischen Einsatz, weitere Vergleiche mit anderen bildgebenden Modalitäten notwendig.

Die Überprüfung der prognostischen Aussagekraft dieses Verfahrens in Bezug auf ein positives Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Weitere Studien müssen das Potential der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur sicheren Identifikation der Non-Responder aufdecken.

Ein asynchroner ventrikulärer Kontraktionsablauf bei Patienten mit Linksschenkelblock im EKG trägt unabhängig von der Schwere der Herzinsuffizienz zu hämodynamischen Einschränkungen der kardialen Funktion. Die kardiale Resynchronisationstherapie, in Form einer biventrikulären Stimulation durchgeführt, hat sich in den letzten Jahren als eine viel versprechende Methode bei der Behandlung dieses Patientenkollektives etabliert. Hinsichtlich der 20-30% an Non-Respondern besteht jedoch ein Bedarf an Kriterien zur sicheren Selektion geeigneter Patienten. Die Annahme, dass das EKG-Kriterium der Asynchronie (QRS-Verbreiterung ≥ 120 ms) kein direktes Korrelat der zugrunde liegenden mechanischen Asynchronie darstellt, wurde bereits durch mehrere Studien belegt. So befassen sich heutzutage verschiedene echokardiographische sowie magnetresonanz-tomographische Verfahren mit der direkten Quantifizierung der mechanischen Asynchronie, als eigentliche Ursache der verminderten ventrikulären Funktion.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das klinische Potential der zeitlich hoch aufgelösten Cine-MRT zur Quantifizierung der mechanischen intra- und interventrikulären Asynchronie zu evaluieren und dieses mit etablierten elektro- und echokardiographischen Parametern zu vergleichen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Cine-MRT mit hoher zeitlicher Auflösung in der Lage ist die mechanische ventrikuläre Asynchronie zu identifizieren und zu quantifizieren. Somit kann diese Methode wertvolle Informationen bei der Selektion der möglichen Respondern vor einer kardialen Resynchronisationstherapie liefern. Die Möglichkeit einer genauen Analyse von sowohl inter- als auch intraventrikulärer Asynchronie in einem Untersuchungsgang, ohne zeitintensive Nachbearbeitung von gewonnenen Daten gehört zum größten Vorteil dieser Methode. Die Kombination von zeitlich hoch aufgelöster Cine-MRT mit Late-

Enhancement-MRT im Rahmen von nur einer MR-Untersuchung hat das Potential die momentan vorherrschenden Kombinationen aus verschiedenen Bildgebungsmodalitäten abzulösen. Jedoch sind weitere Studien zum Vergleich der vorgeschlagenen Methode mit anderen Verfahren erforderlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002 Mar; 143(3):398-405
2. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation.* 2004 Jan 27; 109(3):300-7
3. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H.; Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation.* 2004 Mar 9;109(9):1133-9
4. Leclercq C, Kass DA.; Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):194-201
5. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, Buell U, Stellbrink C.; Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1523-8
6. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA.; Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation.* 2003 Aug 26;108(8):929-32. Epub 2003 Aug 18.
7. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, Reneman RS.; Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation.* 1998 Aug 11;98(6):588-95
8. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13; 346(24):1845-53

9. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22; 344(12):873-80
10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnfeld O, Kirkels H; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):2026- 33
11. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;42(12):2109-16
12. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20):2685-94
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49. Epub 2005 Mar 7.
14. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. 1997 Nov 18; 96(10):3273-7
15. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999 Jun 15; 99(23):2993-3001
16. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. 1999 Mar 30; 99(12):1567-73

17. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, Douglas MR, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000 Jun 13; 101(23):2703-9
18. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation*. 2004 Jan 27; 109(3):296-9
19. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J, Dietz R, Gottwik M, Levenson B, Meinertz T, Osterpey A, Tebbe U, Strasser RH, Werdan K, Arnold G, Behrenbeck D, Fleck E, Trappe HJ: Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. *Z Kardiol* 2003; 92: 96-103
20. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22; 344(12):873-80
21. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; 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. *N Engl J Med*. 2004 May 20; 350(21):2140-50
22. Kass DA. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4 Suppl 2:S3-S13
23. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Nov; 21(11 Pt 2):2249-55
24. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, De Spirito S, Guerra R, Patruno N, Serra F. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17; 42(12):2117-24
25. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6; 40(9):1615-22

26. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 4; 40(11):2022-30
27. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M.; Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol*. 2003 May 8;91(9A):55F-61F. Review.
28. Faber L, Lamp B, Hering D, Bogunovic N, Scholtz W, Heintze J, Vogt J, Horstkotte D. Analysis of inter- and intraventricular asynchrony by tissue Doppler echocardiography. *Z Kardiol*. 2003 Dec;92(12):994-1002
29. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP.; Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 15;91(6):684-8.
30. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P, Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Oct;24(10):1500-6.
31. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R.; Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):248-56
32. Butter C, Fleck E. Pacing und Resynchronisation bei Herzinsuffizienz. Was gilt? *Cardio Compact*. 2004 Mar:34-43
33. Naqvi TZ, Rafique AM. Echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005 Apr;53(2):93-108
34. Breithardt OA, Sinha AM.; Improved identification of suitable patients for cardiac resynchronization therapy by transthoracic echocardiography; *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2005 Mar;16(1):10-9
35. Voigt JU. Gewebe-Doppler zur Beurteilung der LV-Funktion – was ist sinnvoll? *Z Kardiol*. 2005;94 Suppl 4:IV/38-42.

36. Sandstede J, Kreitner KF, Kivelitz D, Miller S, Wintersperger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst T, Kopp A, Hahn D. Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik: Magnetresonanztomographie und Computertomographie. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1836–1840 [Heft 26]
37. B. J. Wintersperger, K. Nikolaou, O. Mühling, A. Huber, O. Dietrich, M. Nittka, B. Kiefer, M. F. Reiser und S. O. Schoenberg.; Erfassung der globalen Herzfunktion mit Real-time-trueFISP in einer Atemphase. Radiologe 2004 44: 152–157
38. Huber A, Schoenberg SO, Spannagl·B J. Rieber, V. Klauss und M. F. Reiser.; Bestimmung der Vitalität beim Myokardinfarkt. Vergleich von Einzel- und Mehrschicht- MRT-Techniken mit TurboFlash- und TrueFISP-Sequenzen. Radiologe 2004 44: 146– 151
39. Higgins CB: Which standard has the gold? J Am Coll Cardiol 1992 Jun;19: 1608-1609
40. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Holmes DR Jr, Enriquez-Sarano M: Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. Mayo Clin Proc. 1997 Sep;72(9):860-870
41. Ichikawa Y, Sakuma H, Kitagawa K, Ishida N, Takeda K, Uemura S, Motoyasu M, Nakano T, Nozaki A: Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction using fast steady-state cine MR imaging: comparison with left ventricular angiography. J Cardiovasc Magn Reson. 2003; 5(2):333-342
42. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging - a method for noninvasive assessment of myocardial motion. Radiology. 1988 Oct; 169(1):59-63
43. Rodenwaldt J. Magnetresonanztomographie, Mehrschicht-Spiral-CT und Elektronenstrahl-CT zur morphologischen und funktionellen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Methodische Entwicklungen, experimentelle Ergebnisse und Perspektiven. Med. Habilitationsschrift, Humboldt-Universität zu Berlin, 2003
44. Fuchs F, Laub G, Othomo K: TrueFISP - technical considerations and cardiovascular applications. Eur J Radiol 2003: 46: 28-32
45. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF: MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. Radiology. 2001 Apr;219(1):264-9

46. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP: Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001 Jun; 219(3): 828-34
47. Lee VS, Resnick D, Bundy JM, Simonetti OP, Lee P, Weinreb JC: Cardiac function: MR evaluation in one breath hold with real-time true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2002 Mar; 222(3): 835-42
48. Oppelt A, Graumann R, Barfuss A, et al: FISP: a new fast MRI sequence. *Electromedica* 1986; 54: 15-18
49. Zur Y, Wood ML, Neuringer LJ: Motion-insensitive, steady-state free precession imaging. *Magn Reson Med*. 1990 Dec; 16(3): 444-59
50. Duerk JL, Lewin JS, Wendt M, Petersilge C: Remember true FISP? A high SNR, near 1-second imaging method for T2-like contrast in interventional MRI at .2 T. *J Magn Reson Imaging*. 1998 Jan-Feb; 8(1): 203-8
51. Sodickson DK, Manning WJ: Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magn Reson Med*. 1997; 38: 591–603
52. Jakob PM, Griswold MA, Edelman RR, Sodickson DK. AUTO-SMASH: a self-calibrating technique for SMASH imaging. *SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics*. *MAGMA*. 1998 Nov; 7(1):42-54
53. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A: Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*. 2002; 47: 1202–1210
54. Maderwald S, Ladd ME. Parallele Bildgebung in der Magnetresonanztomographie. *Radiologie up2date* 2005; 5: 113-136
55. Griswold MA, Jakob PM, Nittka M, Goldfarb JW, Haase A. Partially parallel imaging with localized sensitivities (PILS). *Magn Reson Med*. 2000; 44: 602–609
56. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P: SENSE. Sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*. 1999; 42: 952–962
57. Dietrich O, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Flatz W, Nittka M, Petsch R, Kiefer B, Schoenberg SO: iPAT: Applications for fast and cardiovascular MR imaging. *Electromedica* 70(2) 2002: 133-146
58. Doyle M, Walsh EG, Blackwell GG, Pohost GM. Block regional interpolation scheme for k-space (BRISK): a rapid cardiac imaging technique. *Magn Reson Med*. 1995 Feb;33(2):163-70

59. Doyle M, Walsh EG, Foster RE, Pohost GM. Rapid cardiac imaging with turbo BRISK. *Magn Reson Med*. 1997 Mar;37(3):410-7
60. Foo TK, Bernstein MA, Aisen AM, Hernandez RJ, Collick BD, Bernstein T. Improved ejection fraction and flow velocity estimates with use of view sharing and uniform repetition time excitation with fast cardiac techniques. *Radiology*. 1995 May;195(2):471-8
61. Müllerleile K: Stellenwert der T2-gewichteten Magnetresonanztomographie bei akutem und chronischem Myokardinfarkt. *Med. Dissertation. Universität Hamburg*, 2005
62. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J*. 2006 Jun; 27(11):1270-81
63. Sa MI, de Roos A, Westenberg JJ, Kroft LJ. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 May 15; [Epub ahead of print]
64. Auricchio A, Yu CM. Beyond the measurement of QRS complex toward mechanical dyssynchrony: cardiac resynchronisation therapy in heart failure patients with a normal QRS duration. *Heart*. 2004 May;90(5):479-81
65. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, Scheibly K, Saxon LA. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1221-7
66. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1238–40
67. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:544–9
68. Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D: Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93:1178–81
69. Schuster P, Faerstrand S, Ohm OJ: Color Doppler tissue velocity imaging can disclose systolic left ventricular asynchrony independent of the QRS morphology in patients with severe heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27: 460–7

70. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(7):571-8
71. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, Ozturk C, McVeigh E, Lardo AC, Kass DA. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2760-7. Epub 2005 May 23
72. Schuster P, Faerstrand S, Ohm OJ. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart*. 2003 Aug;89(8):859-64
73. Zwanenburg JJ, Gotte MJ, Marcus JT, Kuijter JP, Knaapen P, Heethaar RM, van Rossum AC. Propagation of onset and peak time of myocardial shortening in time of myocardial shortening in ischemic versus nonischemic cardiomyopathy: assessment by magnetic resonance imaging myocardial tagging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2215-22
74. Stellbrink C. Electrotherapy of cardiac failure. *Internist (Berl)*. 2007 Sep;48(9):961-70
75. Michael Markl: Funktionelle kardiale Phasenkontrast MRT. Entwicklung und Erprobung von Phasenkontrast-Methoden zur Darstellung und Beurteilung von Bewegungsabläufen am menschlichen Herzen. *Phys. Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau*
76. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ (2000) Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 21:138713–138796
77. Lasalarie JC, Serfaty JM, Carre C, Messika-Zeitoun D, Jeannot C, Schouman-Claeys E, Laissy JP (2007) Accuracy of contrast-enhanced cine-MR sequences in the assessment of left ventricular function: comparison with precontrast cine-MR sequences. Results of a bicentric study. *Eur Radiol* 17:2838–2844
78. Francone M, Dymarkowski S, Kalantzi M, Bogaert J (2005) Real-time cine MRI of ventricular septal motion: a novel approach to assess ventricular coupling. *J Magn Reson Imaging* 21:305–309
79. Sandstede J, Lipke C, Beer M et al.: CINE-MRT zur Untersuchung der Auswirkungen regionaler linksventrikulärer Wandbewegungsstörungen auf die globale Herzfunktion nach Herzinfarkt und Revaskularisierung. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171: 424–430

80. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16.
81. Bax JJ, Gorcsan J 3rd, Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1933 – 1943
82. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, Zimetbaum PJ, Gerritse B, Kristiansen N, Ghio S. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) subanalysis. *Eur Heart J* 2009;30: 2470 – 2477
83. Michael Zellweger, Christine H. Attenhofer Jost. Key Messages: Cardiovascular imaging 2008. *Kardiovaskuläre Medizin* 2009;12(7–8):205–208
84. Bloch F: Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 1946; 70:460-474
85. Purcell E, Torey H, Pound R: Resonance Absorption by Nuclear Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 1946; 69:37-38
86. Lauterbur P: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; 242:190-191
87. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin-echoes. *J Phys C* 1977; 10:L55–L58

7

DANKSAGUNG

Herrn Professor Meinertz danke ich für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Begleitung und Begutachtung meiner Arbeit.

Herrn PD Dr. Gunnar Lund danke ich für die wohlwollende Begleitung meiner Doktorandentätigkeit und die praktische Unterstützung. Hervorheben möchte ich seine stete Bereitschaft zum kritischen Gedankenaustausch, die mir immer wieder wertvolle Impulse beim Erstellen dieser Arbeit gegeben hat.

Herrn Dr. med. Kai Müllerleile gilt mein besonderer Dank für die umfassende wissenschaftliche und praktische Betreuung, hilfreiche Unterstützung, konstruktive Kritik und anregende Diskussionen, welche immer von viel Einsatz geprägt waren.

Darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich bei allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitären Herzzentrums Hamburg für eine gute Zusammenarbeit auf Stationen und im MRT.

Meiner Frau Olga, meiner Tochter Anastasia und meinen Eltern danke ich für die liebevolle Unterstützung, Ermutigungen, Verständnis und Geduld.

8 ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Alexander Dinkelacker