

Aus der Medizinischen Klinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Einfluß des Betablockers Bisoprolol auf den myokardialen  
Energiesstoffwechsel, die linksventrikuläre Funktion,  
Ventrikelgeometrie, Hämodynamik und „Quality of Life“ bei  
Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximiliansuniversität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Rudolf Nadjar  
aus Neuburg/Donau

Würzburg, September 2001

**Referent: Prof. Dr. med. S. Neubauer**  
**Koreferent: Prof. Dr. med. G. Ertl**  
**Dekan: Prof. Dr. med. V. ter Meulen**

**Tag der mündlichen Prüfung:**  
**21.06.2002**

**Der Promovend ist Arzt**

**Meinen Eltern, meinen Freunden, meinen Lehrern.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>01</b>
1.1 Chronische Herzinsuffizienz bei Dilatativer Kardiomyopathie	01
1.1.1 Pathophysiologie der Dilatativen Kardiomyopathie	02
1.1.2 Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz	03
1.2 MR-Bildgebung und in vivo MR-Spektroskopie	04
1.3 Echokardiographie	06
1.4 Aufgabenstellung	07
<b>2. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN</b>	<b>08</b>
2.1 Die Magnetresonanztomographie	08
2.1.1 Kernspin und Kernspinquanzenzahl	08
2.1.2 Larmorfrequenz und gyromagnetische Konstante	09
2.1.3 Radiofrequenzimpuls, Resonanzverhalten und freier Induktionsabfall	10
2.1.4 Das Signal-Rausch Verhältnis	11
2.1.5 Chemische Verschiebung und Spin-Spin-Kopplung	12
2.1.6 Vom FID zum Spektrum	13
2.1.7 Das <sup>31</sup> P-Magnetresonanztomographie	15
2.1.8 MR-Bildgebung	16
2.2 Die Echokardiographie	17
2.2.1 B-mode, M-mode und Querschnittsdarstellung des Herzens	18
2.2.2 Der "Dopplershift"	18
2.2.3 Doppler und Farbdopplerechokardiographie	19
<b>3. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>20</b>
3.1 Patientenauswahl und Kontrollgruppe	20
3.2 Medikation	20
3.3 „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen	21
3.4 MR-Tomographie	21
3.5 <sup>31</sup> P-MRS-Untersuchung	22
3.5.1 Spektrenauswertung	23
3.6 Echokardiographische Untersuchung	23
3.7 Statistik	24
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
4.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	25
4.2 Untersuchte Parameter	26

4.2.1 Klinik und Herzfrequenz	26
4.2.2 Echokardiographie und MR-Imaging	27
4.2.3 Myokardialer Energiestoffwechsel	29
4.2.4 „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen	31
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>33</b>
5.1 Einfluß von Bisoprolol auf die linksventrikuläre Funktion	34
5.2 Einfluß von Bisoprolol auf die Myokardmasse	35
5.3 Einfluß von Bisoprolol auf die Ventrikelgeometrie	36
5.4 Einfluß von Bisoprolol auf den myokardialen Energiestoffwechsel	37
5.5 Einfluß von Bisoprolol auf die Lebensqualität	39
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>41</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>43</b>
<b>8. ANHANG</b>	

# 1. Einleitung

## 1.1. Chronische Herzinsuffizienz bei Dilatativer Kardiomyopathie

Die chronische Herzinsuffizienz ist wegen ihrer Häufigkeit und schlechten Prognose eine der wichtigsten internistischen Erkrankungen. Der Verlauf erstreckt sich über Monate und Jahre wobei die mittlere Überlebenszeit, für alle Stadien der Erkrankung nach der New York Heart Association (NYHA) trotz Behandlung nur drei bis fünf Jahre beträgt [55]. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) hat sie eine Verlaufsform ähnlich einer malignen Erkrankung.

Erste umfangreiche Erkenntnisse über dieses inhomogene Krankheitsbild lieferte die Framingham-Studie [45], bei der über fünftausend Patienten untersucht wurden. Nach einer Studiendauer von 32 Jahren entwickelten 485 Männer und Frauen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Hauptursache war die arterielle Hypertonie gefolgt von koronarer Herzerkrankung und Kardiomyopathien.

Die 1995 veröffentlichten WHO Kriterien unterscheiden vier Kardiomyopathien, die durch unterschiedliche Erkrankungen verursacht werden können; die dilatative, die hypertrophische, die restriktive und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Die Dilatativer Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Erscheinungsform einer Kardiomyopathie; Zahlen zu Epidemiologie und Ätiologie zeigen Tabellen 1 und 2.

**Tabelle 1**  
Epidemiologie der DCM 1/100000 USA [66]

Inzidenz	5-8
Prävalenz	36
Krankenhauseinweisungen	17
Todesfälle	3,8

**Tabelle 2**  
Ätiologie der DCM Felker et al. [28] Häufigkeit in %

Idiopathisch (IDC)	50,1
Myokarditis	9
Infiltrative Kardiomyopathie:	3
Amyloidose	1,1
Sarkoidose	0,7
Hämochromatose	1,2
Hypertensive Herzerkrankung	4
HIV Infektion	3,7
Kollagenose	3,1
Metabolisch:	
Schilddrüsenerkrankung	0,6
Karzinoid	0,2
Phäochromozytom	0,1
Akromegalie	0,1
Toxisch:	
Anthrazykline	1,2
Alkohol	2,3
Andere:	
Familiäre	2
Restriktive	2,3
Klappenvitien	1,5

Zusätzlich zeigen Patienten mit Herzinsuffizienz eine belastungsinduzierte Hyperpnoe, die im wesentlichen durch zwei Mechanismen bedingt ist [86]: zum einen ist der physiologische Totraum durch die Minderperfusion der Lunge erhöht. Dies zeigt sich dadurch, daß herzinsuffiziente Patienten ein höheres Atemminutenvolumen benötigen, um eine äquivalente Sauerstoffaufnahme zu einem Herzgesunden zu erreichen. Zum anderen wird die Hyperpnoe auch durch vermehrt anfallende saure Stoffwechselprodukte und Laktat zentral induziert [86].

Die Skelettmuskulatur ist bei Belastung von ausreichendem Sauerstoff und Substratangebot sowie von der Sauerstoffextraktion aus dem Blut und dessen Verwertung abhängig. Dabei hängt das Sauerstoffangebot außer von der Sauerstofftransportkapazität des Blutes vom Herzzeitvolumen, der Dilatationsfähigkeit der Blutgefäße und der Kapillardichte der Arbeitsmuskulatur ab.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine geringere Kapillardichte in der Skelettmuskulatur und haben - wohl auf dem Boden einer Dekonditionierung - die Fähigkeit der peripheren Muskulatur zur Vasodilatation und verstärkten Sauerstoffutilisation verloren [101, 102]. Dieser Verlust markiert die Grenze der Leistungsfähigkeit, obwohl das Herzzeitvolumen durchaus höhere Belastungen zuließe [24].

### 1.1.2 Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die etablierte medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz umfaßt vier Substanzklassen.

Digitalispräparate verbessern die klinischen Symptome, eine Prognoseverbesserung hinsichtlich der Lebenserwartung ist nach Datenlage der DIG-Studie [23] nicht zu erwarten.

Diuretika bekämpfen schnell und effektiv die Symptome einer Herzinsuffizienz, eine Prognoseverbesserung konnte jedoch nur für das kaliumsparende Diuretikum Spirolacton belegt werden [72].

Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) verbessern die Symptomatik und führen, wie in zahlreichen Studien gezeigt, bei der symptomatischen [87, 89] wie auch bei der asymptomatischen Herzinsuffizienz [71] zu einer Verbesserung der Prognose.

Allerdings beträgt selbst unter einer Dreifach-Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika und Herzglykosiden die Einjahresmortalität in der NYHA Klasse II-III immer noch nahezu 10% und in der NYHA-Klasse IV sogar knapp 60% [87, 89].

Diese hohe Mortalität bei hoher Morbidität in der Bevölkerung führte zu einer intensiven Suche nach weiteren spezifischen Pharmaka zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

Fündig wurde man bei den Betablockern, die lange Zeit bei Herzinsuffizienz als kontraindiziert galten. Hier hat sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel vollzogen, nachdem Multicenterstudien [17, 57, 95] mit mehreren tausend Patienten gezeigt hatten, daß v.a. die lipophilen,  $\beta_1$  selektiven Betablocker Bisoprolol und Metoprolol sowie das unselektive Carvedilol zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität führen.

## 1.2. MR-Bildgebung und in vivo MR-Spektroskopie

Sowohl die MR-Bildgebung (MR-Imaging) als auch die MR-Spektroskopie (MRS) basieren auf dem Phänomen der "nuclear magnetic resonance" (NMR), das im Jahre 1946 gleichzeitig von den Wissenschaftlern E.Purcell und F.Bloch beschrieben wurde.

Dabei dient das MRI als bildgebendes Verfahren, mit dem es möglich ist, Schnittbilder in jeder beliebigen Schnittebene zu erstellen, ohne daß der Patient dabei einer Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Letztendlich wird die Verteilung von Wasserstoffkernen im Organismus ermittelt, woraus ein Computer die entsprechenden Schnittbilder berechnet. Diese Bilder sind durch ein hohes Auflösungsvermögen und hohen Weichteilkontrast charakterisiert. Da die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  abhängig von der Art der Bindung des Wasserstoffes im Umgebungsgewebe sind, kann auf die Gewebeart geschlossen werden.

Allerdings ist es nicht möglich, aufgrund einer MRI-Untersuchung eine Aussage über die jeweilige Stoffwechselsituation im untersuchten Gewebe zu machen. Diese bedeutsame Informationslücke läßt sich durch die MR-Spektroskopie schließen, mit der es möglich ist Konzentrationen von Biomolekülen wie zum Beispiel ATP oder PCr direkt zu bestimmen.

Die ersten in vivo Untersuchungen am menschlichen Myokard unternahmen White-man et al. im Jahre 1985. Sie untersuchten den Stoffwechsel der energiereichen Phosphate eines acht Monate alten Kindes mit schwerer Dilatativer Kardiomyopathie. Dabei zeigte sich das Phosphocreatin zu ATP Verhältnis (PCr/ATP) in pathologischer Weise verändert [100]. Für die ohne zusätzliche Lokalisationstechnik durchgeführte Untersuchung wirkte sich die gering ausgebildete Skelettmuskultur des Kindes günstig aus, so daß davon ausgegangen wurde, daß das aufgezeichnete

### 1.1.1 Pathophysiologie der Dilatativen Kardiomyopathie

Patienten mit dem Vollbild einer DCM zeigen eine Dilatation von linkem und rechtem Ventrikel. Dabei wirken die Herzwände normal dick oder ausgedünnt, das Herzgewicht ist aber regelmäßig erhöht. Diastolisch findet sich eine verminderte Dehnbarkeit des Herzmuskels und eine Verschiebung auf der Frank-Starling-Kurve nach rechts mit daraus resultierendem erhöhten enddiastolischen Druck. Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich eine verminderte systolische Dickenzunahme des Myokards bei reduzierter Kontraktilität. Daraus resultiert letztendlich eine verminderte Ejektionsfraktion bei zu großem enddiastolischen Volumen.

Weiterhin führt die Ventrikeldilatation zu einer Dilatation des Klappenringes mit Entwicklung einer relativen Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz, welche die Auswurfleistung weiter reduziert.

Gefährdet sind die Patienten v.a. durch Rhythmusstörungen und akutes Pumpversagen, die beiden häufigsten Todesursachen einer DCM. Dabei können alle Formen tachykarder und bradykarder Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen beobachtet werden [8]. Vorhofflimmern und auf hypokinetischen Ventrikelarealen gebildete Abscheidungsthromben führen gehäuft zu peripheren Embolien [8].

Klinisch zeigen herzinsuffiziente Patienten eine reduzierte Leistungsfähigkeit, ihre körperliche Belastbarkeit ist durch Dyspnoe und Müdigkeit eingeschränkt. An diesen Symptomen sind im wesentlichen drei Organsysteme beteiligt: Herz, Lunge und Skelettmuskulatur.

An kardialen Funktionsstörungen sind die mangelnde Steigerungsfähigkeit des Herzminutenvolumens und die Füllungsdrucksteigerung zu erwähnen. Letztere dient nicht, wie vielfach vermutet, der Kompensation im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus, da durch den vergrößerten linken Ventrikel nach dem Laplace -Gesetz ohnehin eine zusätzliche Faservordehnung gegeben ist. Somit führt eine Füllungsdrucksteigerung bei chronischer Herzinsuffizienz nicht zu einer weiteren Schlagvolumenzunahme, sondern über eine erhöhte linksventrikuläre Wandspannung zu einer unökonomischen Arbeitsweise [84].

Durch die Füllungsdrucksteigerung kommt es zu einem Blutrückstau in den kleinen Kreislauf und damit zu einem Anstieg des pulmonalen Kapillardrucks. Dieser kann eine Lungenfunktionsstörung sowohl restriktiver (verminderte Vitalkapazität, dadurch erhöhte Atemfrequenz und erneut verstärkte Totraumventilation) als auch obstruktiver (Asthma cardiale) Natur verursachen [48]. Das sich hieraus entwickelnde Gefühl von Atemnot führt dazu, daß sich die Patienten weniger belasten - sie sind untrainiert, was als weiterer limitierender Faktor für die Leistungseinschränkung zu nennen ist [24].

Spektrum weitgehend vom Myokard stammt.

Eine bessere Volumenselektion wurde 1985 durch Bottomley erreicht, der die DRESS-Lokalisationstechnik („depth resolved spectroscopy“) einführte [12]. Dadurch gelang es das Skelettmuskelsignal weitgehend zu unterdrücken. Dabei fand er bei der Untersuchung eines gesunden Probanden ein PCr/ATP von 1,3. Im Vergleich dazu hatten Patienten nach Myokardinfarkt ein reduziertes Verhältnis [13].

Ebenfalls in diese Richtung zielten die Arbeiten von Schaefer und Mitarbeitern, die anhand von Tomogrammen das zu untersuchende Volumen exakt definierten, und mittels ISIS (Image Selected In vivo Spectroscopy) ein  $^{31}\text{P}$  MR- Spektrum aufzeichneten [81].

Neubauer et al. führten erstmals Messungen der  $T_1$  Relaxationszeit von PCr und ATP im menschlichen Myokard durch. Außerdem ermittelten sie das Verhältnis von 2,3-Diphosphoglycerat zu ATP im Blut [39]. Dadurch konnte die Blutkontamination der  $^{31}\text{P}$  MR-Herzspektren weitgehend beseitigt werden.

Aus klinischer Sicht zeichnet sich für die Kardio-MRS eine Anwendung bei der Herzinsuffizienz-, Vitien-, und KHK Diagnostik ab.

So haben Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie ein reduziertes PCr/ATP Verhältnis als Ausdruck eines gestörten myokardialen Energiestoffwechsels [64]. Diese Reduktion korreliert mit dem klinischen Schweregrad und der linksventrikulären Ejektionsfraktion [61]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß ein reduziertes PCr/ATP Verhältnis bei DCM ein unabhängiger prognostischer Parameter ist [62].

Ebenso weisen Patienten mit höhergradigen Aorten- und Mitralklappenfehlern eine Reduktion des PCr/ATP Verhältnisses auf, wobei diese Abnahme bei Druckhypertrophie ausgeprägter zu sein scheint als bei Volumenhypertrophie [63].

Große klinische Bedeutung könnte die Herzspektroskopie bei der funktionellen Diagnostik der koronaren Herzerkrankung erlangen. Weiß et al. stellten das Modell einer biologischen Ergometrie vor: Patienten mit hochgradiger RIVA-Stenose zeigten unter Belastung einen deutlichen Abfall des PCr/ATP Verhältnisses, nicht dagegen gesunde Probanden [99]. Damit konnten erstmals die direkten biochemischen Folgen streßinduzierter Myokardischämie bei koronarer Herzerkrankung gezeigt werden.

### 1.3. Echokardiographie

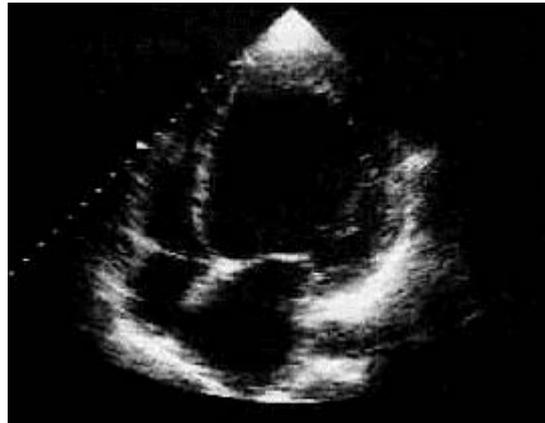
Mit Hilfe der M-mode Echokardiographie, die eindimensional eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung besitzt, können u.a. die Diameter des linken Vorhofes und Ventrikels, die Dicke der linksventrikulären Hinterwand und des interventrikulären Septums sowie die systolische Verkürzungsfraction des linken Ventrikels bestimmt werden.

Bei Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie zeigt sich im M-mode eine deutliche enddiastolische Erweiterung des linken Ventrikels im Mittel auf Werte über 60 mm bei Erwachsenen [9]. Die Wanddicke des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Hinterwand liegen im unteren Normbereich, die Kontraktionsamplitude ist aber deutlich herabgesetzt, was zu einer typischen endsystolischen Erweiterung des linken Ventrikels mit deutlich herabgesetzter Ejektionsfraction führt. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer relativen Mitralklappeninsuffizienz kommen. Die schnelle Wiederschließungsbewegung der Mitralsegel protodiastolisch (E-F-Slope) sowie spätdiastolisch nach der a-Welle lassen das typische M-förmige Muster schwächtiger erscheinen [6]. Nimmt der mesodiastolische, links-

Abb. 1a: Normalbefund



Abb. 1b: Patient mit DCM



ventrikuläre Druck zu, so ruft die Vorhofkontraktion keine diastolische Wiedereröffnung der Mitralklappe hervor. Dieser vorzeitige Mitralklappenschluß ist dann am Fehlen der A-Welle im Echomuster zu erkennen [6].

Eine Schnittbilddarstellung des Herzens ist mit der zweidimensionalen Echokardiographie möglich. Sie erlaubt im Gegensatz zu dem nur eindimensionalen M-mode Verfahren eine gute räumliche Übersicht (Abb. 1) [6]. Hierfür wird der Sektorscanner benutzt, der in der gewählten Ebene ein Schnittbild als sogenanntes B-Bild (B=brightness) wiedergibt. Dieses Bild wird ca. 25-30/sec. aufgebaut und zeigt da-

durch die Bewegung des Herzens in seiner natürlichen Geschwindigkeit [6]. Abbildung 1 zeigt jeweils das enddiastolische B-Mode Bild eines gesunden Probanden (1a), sowie das typische Bild eines DCM Patienten (1b).

Um eine Kontraktionseinschränkung des linken Ventrikels bei Dilatativer Kardiomyopathie festzustellen, reicht die M-mode Darstellung aus. Die 2D-Technik kann aber hilfreiche Hinweise für die differentialdiagnostische Abgrenzung einer globalen linksventrikulären Funktionseinschränkung zu einer segmentalen Wandbewegungsstörung bei koronarer Herzerkrankung liefern. Eine sichere Unterscheidung einer schweren diffusen koronaren Herzerkrankung und einer Dilatativen Kardiomyopathie ist allerdings auch durch die B-mode Untersuchung nicht möglich.

#### **1.4. Aufgabenstellung**

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz wurde in den letzten Jahren um die Substanzgruppe der Betablocker erweitert. Diese haben in zahlreichen Studien (CIBIS II, MDC, MERIT-HF) gezeigt, daß sie in Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis eine deutliche Reduktion der Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz erreichen können.

Seit wenigen Jahren ist aus tierexperimentellen Untersuchungen und Patientenkollektiven bekannt, daß die chronische Herzinsuffizienz zu Veränderungen des kardialen Energiestoffwechsels führt [42, 61, 62, 63, 64, 92, 100, 101].

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, inwiefern sich der myokardiale Stoffwechsel, Parameter der Hämodynamik, Myokardmorphologie und die Klinik der Patienten, unter Therapie mit dem Betablocker Bisoprolol verändern.

## 2. Physikalische Grundlagen

### 2.1. MR-Bildgebung und MR-Spektroskopie

Sowohl die MR-Spektroskopie als auch die MR-Bildgebung lassen sich mit den Gesetzen der Quantenmechanik exakt beschreiben [29]. Im Vergleich zur quantenmechanischen Betrachtungsweise stellt das sogenannte Vektorenmodell ein vereinfachtes, aber zum Verständnis ausreichendes Modell dar. Daher beziehen sich folgende Erklärungen über die physikalischen Grundlagen der MR-Technologie auf dieses Modell.

#### 2.1.1 Kernspin und Kernspinquantenzahl

Atomkerne mit ungerader Massenzahl oder ungerader Kernladungszahl, wie zum Beispiel Phosphor ( $^{31}\text{P}$ ) oder Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ) weisen einen Kernspin auf, d.h. der Kern dreht sich um seine eigene Achse. Dieser Drehimpuls induziert ein kleines Magnetfeld, das in seiner Form und Homogenität dem Magnetfeld eines Stabmagneten ähnelt [5, 30]. Dabei ist die erzeugte Feldstärke dem Drehimpuls proportional. Da der Kernspin eine ihm spezifische Größe und Richtung aufweist, läßt er sich mathematisch als Vektor beschreiben [83].

Im Normalzustand sind die magnetischen Momente oder Dipole in einem Meßvolumen (Voxel) regellos ausgerichtet und neutralisieren sich gegenseitig (Abb. 2).

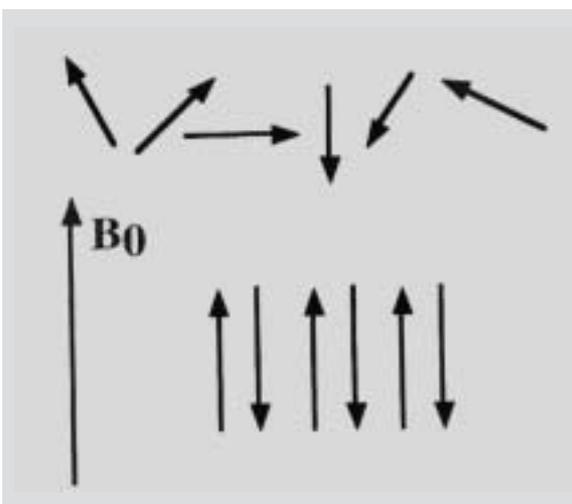


Abb. 2: Orientierung der Kernspins im Raum ohne (oben) und mit (unten) Einfluß eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$

Bei der kernspintomographischen Untersuchung wird das Meßobjekt einem starken äußeren Magnetfeld  $B_0$  ausgesetzt. Dabei orientieren sich die Kernspins der im menschlichen Gewebe enthaltenen Wasserstoff und Phosphoratome in paralleler oder antiparalleler Richtung zum äußeren Magnetfeld  $B_0$ . Der parallele Zustand wird bevorzugt eingenommen, da er nach der Boltzmann-Gleichung der energieärmere Zustand ist [38].

Da sich Dipole gemäß den Gesetzen der Quantenmechanik ausrichten, bleibt

die Anzahl der Orientierungsmöglichkeiten  $m$  auf  $2I+1$  beschränkt, wobei  $I$  kernspezifisch ist und folgende Werte annehmen kann:  $0, 1/2, 1, 3/2, 2 \dots 6$  ( Tab. 3).

Tabelle 3 zeigt Spinquantenzahl, natürliche Häufigkeit, gyromagnetisches Verhältnis  $\gamma$  und Larmorfrequenz  $\omega$  bei einer Meßfrequenz von 1,5 Tesla für einige Kerne [29].

Atomkern	Quantenzahl $I$	$\gamma$	$\omega$	Häufigkeit in %
Wasserstoff $^1\text{H}$	1/2	42,57	63,86	99,99
Kohlenstoff $^{13}\text{C}$	1/2	10,70	16,05	1,11
Natrium $^{23}\text{Na}$	3/2	11,26	16,89	100
Phosphor $^{31}\text{P}$	1/2	17,23	25,85	100
Kalium $^{39}\text{K}$	3/2	1,98	2,98	93,26

$\omega$  Larmorfrequenz in  $10^6\text{Hz}$  bei 1,5 Tesla  
 $\gamma$  gyromagnetische Konstante in  $10^6\text{Hz/T}$

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, besitzt das Phosphoratom ( $I=1/2$ ) die Quantenzahl zwei, somit ergeben sich zwei Einstellungsvarianten.  $^{23}\text{Natrium}$  und  $^{39}\text{Kalium}$  ( $I$  jeweils  $3/2$ ) haben je vier Einstellungsmöglichkeiten, Sauerstoff läßt sich hingegen spektroskopisch nicht nachweisen, da für  $^{16}\text{O}$   $I=0$  gilt [5].

### 2.1.2 Larmorfrequenz und gyromagnetische Konstante

Als Larmorfrequenz bezeichnet man diejenige Frequenz, mit der die einzelnen Kernspins bei einer gegebenen Feldstärke  $B_0$  um die eigene Achse präzessieren. Diesen Zusammenhang beschreibt die Larmorgleichung:

$$\omega = \gamma B_0$$

Larmorfrequenz  $\omega$  in  $10^6\text{Hz}$

$B_0$  Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla

$\gamma$  gyromagnetische Konstante in  $10^6\text{Hz/T}$

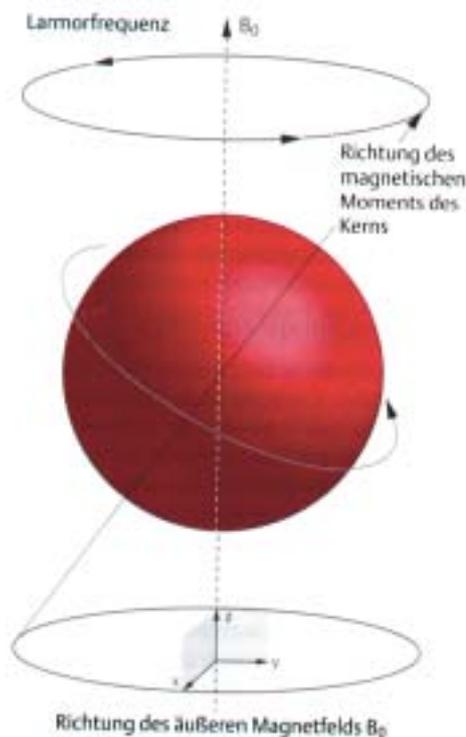


Abb. 3: Präzession eines Atomkerns mit magnetischem Moment um die Achse eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$

Hieraus ist ersichtlich, daß die Frequenz, mit der die Dipole um das Magnetfeld rotieren, mit zunehmender Stärke des äußeren Magnetfeldes größer wird [83].

Wie bereits erwähnt, streben die Dipole eine parallel zur Richtung des Hauptfeldes gerichtete Verteilung an, so daß ein meßbares magnetisches Summenpotential entsteht [90].

Die Phasen der mit gleicher Frequenz kreisenden Dipole sind zufällig verteilt. Deshalb löschen sich die Anteile der Magnetisierungsvektoren, die senkrecht zum Magnetfeld in der  $xy$ -Ebene liegen, bei vektorieller Addition der Einzelbeträge aus. Daraus ergibt sich, daß das magnetische Summenpotential in Richtung der  $z$ -Achse zeigt (Abb. 3).

### 2.1.3 Radiofrequenzimpuls, Resonanzverhalten und freier Induktionsabfall

Läßt man nun ein hochfrequentes Wechselfeld mit Hilfe einer Oberflächenspule auf die Dipole einstrahlen, werden die Kernspins vom einem energiearmen, niedrigen Niveau auf einen energetisch höheren Zustand überführt; das magnetische Summenpotential wird somit aus der  $z$ -Achse in Richtung  $xy$ -Ebene abgelenkt. Für diese Anregung gilt, daß die Frequenz des von außen einstrahlenden Wechselfeldes der Larmorfrequenz entsprechen muß [29]. Dieser Vorgang wird auch Anregung oder Resonanz genannt.

Amplitude und Dauer des Hochfrequenzimpulses bestimmen den Winkel, um den der Summenmagnetisierungsvektor ausgelenkt wird.

Schaltet man nun den Radiofrequenzimpuls ab, so relaxieren die Kernspins in Richtung auf die  $z$ -Achse und geben dabei die zuvor aufgenommene Energie mit gleicher Frequenz ab. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Er ist durch zwei gleichzeitige, mit unterschiedlichen Zeitkonstanten ablaufende Vorgänge charakterisiert und läßt sich durch Exponentialfunktionen beschreiben. Die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxa-

tionszeit  $T_1$  beschreibt die Zeitkonstante der Rückkehrzeit der z-Auslenkung des magnetischen Summenpotentials, die Spin-Spin Relaxationszeit  $T_2$  die zeitliche Abnahme der Vektorkomponente des Summenpotentials in der xy-Ebene. Während der Relaxation induzieren die Kernspins in der auf dem Patienten aufgetragenen Oberflächenspule einen hochfrequenten Wechselstrom. Dieser Strom repräsentiert den sogenannten „freien Induktionszerfall oder Free Induction Decay (FID), der akquiriert wird [60].

#### 2.1.4 Das Signal-Rausch Verhältnis

Der Verlauf des FID, der durch die Energieabgabe der angeregten Kernspins entsteht, läßt sich als gedämpfte Cosinusschwingung beschreiben. Es gilt, daß der Beginn des FID für die Intensität des späteren Signals besonders wichtig ist, während das Ende vermehrt zum Rauschen beiträgt [37]. Das Signal-(S) zu Rausch-(N) Verhältnis wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$S/N = H_S / H_N \quad 2,5$$

$H_S$  Höhe des Signals

$H_N$  Höhe des Rauschens

Dabei beeinflussen folgende Faktoren das S/N Verhältnis [30]

- Die Feldstärke  $B_0$
- Die Homogenität des Magnetfeldes
- Die Größe des Voxel
- Die Anzahl der Phosphoratome im Voxel
- Der Abstand der Oberflächenspulen vom untersuchten Gewebe
- Die Anzahl der addierten Einzelmessungen
- Das Ausmaß der partiellen Sättigung

Aufgrund der Braunschen Molekularbewegung läßt sich Rauschen nicht gänzlich vermeiden. Um es aber zu reduzieren, bedient man sich zweier mathematischer Operationen. Zunächst werden die FIDs vieler Einzelimpulse addiert. Dadurch ist es möglich, ein rauschärmeres Spektrum zu erzeugen, da die Einzelsignale, die das Rauschen verursachen, immer an verschiedenen Stellen des Spektrums auftreten. Durch diese Summation werden die Einzelsignale gemittelt und als stochastisch verteilte Signalanteile gegen Null angegeben. Die Anzahl der einzelnen Anregungen wird gemittelt und als „averages“ bezeichnet.

Anschließend wird mit einer Exponentialfunktion von 7 Hz multipliziert. Dadurch erreicht man, daß der Beginn des FIDs akzentuiert wird, was wiederum zu einer Abnahme des Rauschens führt. Diese Manipulation führt zu einer Linienverbreiterung des Spektrums und damit zu einer Verschlechterung der spektralen Auflösung. Erst mit Hilfe der Fourier Transformation, einer weiteren mathematischen Umformung, bei der die Signalintensität auf die Frequenz bezogen wird, erhält man ein interpretierbares Spektrum (Abb. 5) [30].

Ist die  $T_R$  Zeit, welche den Abstand zwischen zwei Radiofrequenzimpulsen angibt, so klein, daß keine vollständige Relaxation des Spinsystems mehr möglich ist ( $T_R < 5T_1$ ), spricht man von Sättigung. Hierbei sind die Kernspins auf beiden Energieniveaus gleich verteilt. Eine ungleiche Verteilung, wie sie die Boltzmann Gleichung beschreibt, bei der die Mehrheit der Kernspins auf dem energieärmeren Niveau liegt, ist dann nicht mehr gegeben [29].

### 2.1.5 Chemische Verschiebung und Spin Spin-Kopplung

Geht man von einer konstanten Feldstärke  $B_0$  aus, die auf alle Kerne wirkt, so wäre nach dem bisher gesagten für jede Kernsorte nur ein Resonanzsignal zu erwarten. Da aber Atomkerne von einer Elektronenhülle umgeben sind, und es sich bei den untersuchten Geweben um komplexe Moleküle mit mehreren Atomkernen und funktionellen Gruppen handelt, ist das am Kernort wirkende Magnetfeld  $B_{\text{eff}}$  verschieden von dem angelegten Feld  $B_0$  [11]. Der Differenzbetrag beider Magnetfelder wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$B_{\text{eff}} = B_0(1-S)$$

S ist die Abschirmungskonstante, eine dimensionslose Größe mit Werten zwischen  $10^{-6}$ - $10^{-3}$  [30]. Dabei wird S nur von der elektronischen und magnetischen Umgebung der Kerne bestimmt, die Feldstärke  $B_0$  hat dagegen keinen Einfluß auf die Abschirmungskonstante.

Gemäß der Resonanzbedingungen kann jeder Kern nur mit der seinem effektiven Magnetfeld entsprechenden Frequenz  $\nu$ , welche der Larmorfrequenz entspricht, angeregt werden. Diesen Einfluß der chemischen Umgebung auf die Signallage bezeichnet man als „chemical shift“. Neben der eigenen Elektronenhülle eines Kerns führen auch benachbarte funktionelle Gruppen in einem Molekülverband zu einer chemischen Verschiebung.

ATP besitzt drei Phosphoratome, die sich alle in unterschiedlicher chemischer Umgebung befinden [85]. Folglich weist das dazugehörige  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektrum für  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ -ATP drei Resonanzen auf, welche in der Frequenzachse jeweils leicht verschoben zur Darstellung kommen. Phosphocreatin besitzt hingegen nur ein Phosphoratom pro Molekül, daher zeigt das Spektrum auch nur eine Resonanz. Die Konzentration einer Verbindung läßt sich aus der Fläche unter dem Resonanzsignal berechnen [82].

Die chemische Umgebung eines Phosphoratoms ist nicht nur für die chemische Verschiebung, sondern auch für die Spin-Spin Kopplung verantwortlich [10]. Darunter versteht man die Aufspaltung der Phosphorresonanzen in mehrere Resonanzlinien, wenn sich in der Umgebung eines Phosphoratoms ein weiterer magnetisch aktiver Kern befindet. Betrachtet man zum Beispiel das Spektrum des ATP, so ergeben sich bei der Resonanz des  $\beta$ -Phosphoratoms drei Resonanzlinien, da sich in direkter Nachbarschaft des  $\beta$ -Phosphoratoms auch das  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Phosphoratom befindet. In der Umgebung des  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Phosphoratoms befinden sich jeweils nur das  $\beta$ -Phosphoratom, daraus ergeben sich jeweils zwei Resonanzlinien (Abb. 5).

### 2.1.6 Vom FID zum Spektrum

Nach der spektroskopischen Untersuchung erhält man zunächst Daten, die als FID (free induction decay) vorliegen. Um daraus ein aussagekräftiges Spektrum zu erhalten, werden die Signale zunächst mit einer „direct current“ Korrektur von 30% bearbeitet. Durch dieses mathematische Verfahren wird die gekrümmte Basislinie des Spektrums korrigiert, die durch Phosphoratome in nicht gelösten Molekülen verursacht wird. Anschließend wird mit einer exponentiellen Funktion von 7 Hz multipliziert. Wie bereits unter 2.2.3. beschrieben, wird damit der Beginn der FID ak-

zentuiert, das Ende und damit das Rauschen reduziert, was insgesamt zu einer Verbesserung der Signalintensität bei reduziertem Rauschen führt [37].

Die FIDs sind zeitabhängige Signale und werden einer weiteren Umformung, der Fourier Transformation unterzogen, mit der eine frequenzabhängige Darstellung des Spektrums erreicht wird (Abb. 4). Anschließend werden die Daten noch einer individuellen Phasenkorrektur unterzogen.

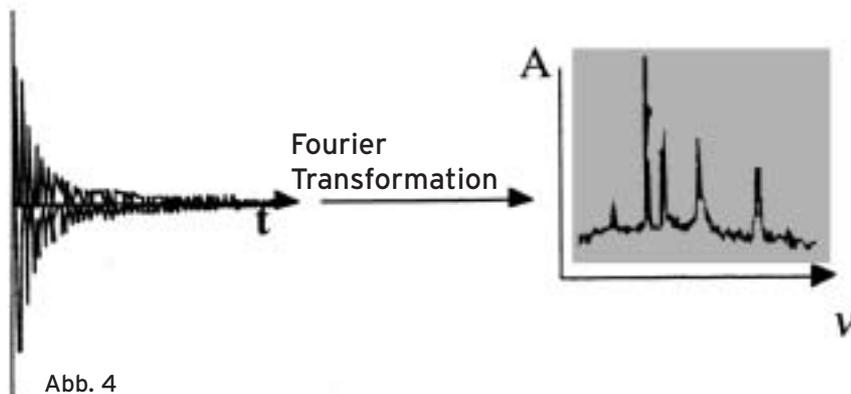


Abb. 4

Um die Resonanzen eines Spektrums unabhängig von Frequenz und Magnetfeldstärke angeben zu können, werden die Positionen der Resonanzfrequenzen als relative Verschiebung gegen einen Standard angegeben [30]. Als Referenzsignal dient der peak des Phosphocreatin, der den Wert Null ppm erhält. Aufgrund der chemischen Verschiebung werden die Resonanzen der übrigen Phosphorverbindungen gegenüber der Resonanz des Phosphocreatin auf der x-Achse versetzt aufgezeichnet. Das Ausmaß der Verschiebung  $\delta$  auf der x-Achse wird in der dimensionslosen Einheit ppm angegeben und lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

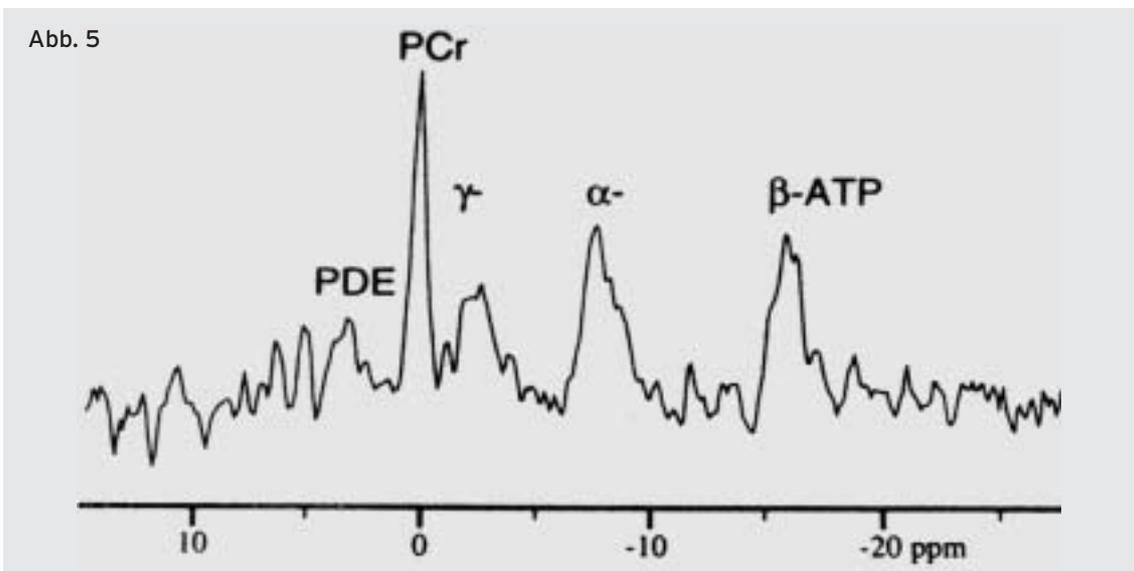
$$\delta = ((\nu_{\text{PCr}} - \nu_x) / \nu_{\text{PCr}}) 10^6$$

$\nu_{\text{PCr}}$  = Resonanzfrequenz des PCr

$\nu_x$  = Resonanzfrequenz des untersuchten Metaboliten

## 2.1.7 Das $^{31}\text{P}$ -Magnetresonanzspektrum

Das  $^{31}\text{P}$ -Magnetresonanzspektrum des Herzmuskels eines gesunden Probanden ist in Abbildung 5 gezeigt. Bei guter spektraler Auflösung und ausreichendem Signal-Rausch Verhältnis lassen sich sieben Resonanzen erkennen, die idealerweise der Form einer Lorenzlinie entsprechen [44]. Am linken Rand sind bei 6 ppm und 7 ppm die beiden Resonanzen des 2,3-Diphosphoglycerats aus den Erythrozyten zu erkennen. Diese peaks sind ein guter Parameter für das Ausmaß der Blutkontamination im ausgewählten Meßvolumen und sollten möglichst klein sein. Durch die breite Resonanz bei 6 ppm ist die Resonanz des anorganischen Phosphats aus Blut und Herzmuskelzelle überlagert. Bei 2,5 ppm resonieren Phosphodiester (PDE), die ebenfalls aus Blut und Herzmuskelzelle stammen. Es folgt der peak des Phosphocreatins (PCr), der wie oben erwähnt, bei 0 ppm zu liegen kommt. Rechts sind bei -2,5 ppm ( $\gamma$ ), -7,5 ppm ( $\alpha$ -) und -16 ppm ( $\beta$ -ATP) die Resonanzlinien des ATP zu erkennen. Das  $\gamma$ -ATP überlagert außerdem die  $\beta$ -Phosphorresonanz des Adenosindiphosphat (ADP), das  $\alpha$ -ATP die des  $\alpha$ -ADP und des Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid Phosphats (NADP). Ist die Auflösung des Spektrums sehr gut, so läßt sich das Adenin Dinucleotid (NAD) als rechte Schulter des  $\alpha$ -ATP erkennen, was allerdings bei in vivo Untersuchungen nicht immer möglich ist. Andere organische Moleküle die Phosphoratome enthalten, wie etwa die DNA sind zu groß und entziehen sich daher der spektroskopischen Darstellung. Um eine Aussage über die Stoffwechselsituation im Herzmuskel machen zu können, werden häufig die PCr/ $\gamma$ -ATP und PDE/ $\gamma$ -ATP Quotienten berechnet. Dabei wird die  $\gamma$ -ATP Resonanz der  $\beta$ -ATP Resonanz vorgezogen, um „off-resonance“ Effekte auf das Flächenintegral des  $\beta$ -ATP zu vermeiden, was falsch niedrige Werte hervorrufen würde [81].



### 2.1.8 MR-Bildgebung

Mit Hilfe von Magnetfeldveränderungen ist es möglich, Schnittbilder mit hohem Weichteilkontrast zu erzeugen. Dabei beinhaltet eine MRT-Untersuchung üblicherweise mindestens eine  $T_1$  und eine  $T_2$  gewichtete Serie, wobei die  $T_2$ -Serie in einer Schichtebene senkrecht zu den  $T_1$  gewichteten Schichten angefertigt werden kann. Der Bildkontrast einer  $T_1$ -Darstellung kommt durch die unterschiedlich schnelle Rückkehr der Spins in ihre Ausgangslage, d.h. die Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung zustande.  $T_1$  gewichtete Bilder werden dadurch erzeugt, daß durch die Wahl einer kurzen TR-Zeit die Anregungspulse so schnell aufeinanderfolgen, daß die langsamer relaxierenden Spins noch nicht wieder in ihre Ausgangslage zurückgekehrt sind und dadurch nicht zur weiteren Signalgebung beitragen können. Das entsprechende Gewebe erscheint daher dunkel (hypointens). Gewebsanteile mit kurzer TR Zeit, d.h. Gewebe mit schnell relaxierenden Spins, stellen sich mit einem hohen Signal dar und erscheinen hell (hyperintens). Dabei nimmt der Kontrast mit kürzer werdenden TR-Zeit zu.

Die  $T_2$ -Darstellung beschreibt den unterschiedlich schnellen Verlust der Phasenkohärenz der Spins in der xy-Ebene und damit den Verlust der transversalen Magnetisierung. Nach Anregung der Spins durch einen 90 Grad Puls, der die Magnetisierung in xy-Ebene dreht und die Phasenlage der Spins synchronisiert, dephasieren die Spins. Dies ergibt sich als Effekt der  $T_2$ -Relaxation der einzelnen Gewebe und aufgrund der Tatsache, daß aufgrund der verschiedenen Gradienten, die zur Ortsdefinition geschaltet werden, die lokalen Magnetfelder und damit die Larmorfrequenzen nicht im ganzen Bildfeld gleich sind. Nach einem Zeitintervall, das der halben Echozeit entspricht, wird bei der Spin-Echo Sequenz ein 180 Grad Puls eingestrahlt, der die Lage der Spins invertiert, ihre Drehrichtung aber nicht ändert. Nach einer weiteren halben Echozeit sind die Spins, die wegen der unterschiedlichen Larmorfrequenzen auseinandergelaufen sind, wieder rephasiert und erzeugen ein Echosignal, das in der Empfangsspule aufgezeichnet wird. Der Phasenverlust durch die  $T_2$ -Relaxation im eigentlichen Sinne ist durch stochastische Prozesse bedingt und kann nicht rephasiert werden. Gewebe mit einer langen  $T_2$ -Zeit sind auch bei Wahl einer langen Echozeit (TE) noch hell, während das Signal von Geweben mit einer kurzen  $T_2$ -Zeit schon zerfallen ist, so daß diese Gewebe hypointens erscheinen.

Die Protonendichte ist sowohl bei  $T_1$  als auch bei  $T_2$  gewichteten Bildern als untergeordneter Kontrastbestimmender Parameter wirksam. Wenn eine lange TR-Zeit und eine kurze TE-Zeit gewählt werden, und dadurch sowohl  $T_1$ - als auch  $T_2$ -Effekte möglichst gering gehalten werden, erhält man ein protonengewichtets Bild.

Im Prinzip können nach einem Anregungspuls auch mehrere aufeinanderfolgende Echos ausgelesen werden, indem die Magnetisierung durch weitere 180 Grad Pulse nach jedem Echo erneut refokussiert wird. Dadurch werden entweder Bilder mit zunehmender TE-Zeit und damit zunehmender  $T_2$ -Wichtung generiert, oder es werden vor jedem Echo neue Phasengradienten geschaltet, so daß innerhalb einer TR-Zeit mehrere Bildzeilen ausgelesen werden können. Hierdurch läßt sich die Anzahl der Anregungen vermindern und damit die Meßzeit reduzieren. Daher wird diese Meßtechnik als schnelle oder Turbo-Spin-Echo Sequenz bezeichnet.

## 2.2 Die Echokardiographie

Als Ultraschall werden Schallwellen oberhalb der hörbaren Frequenz von 20000 Hz bezeichnet. In der Echokardiographie werden Frequenzen zwischen 1-7 MHz, entsprechend einer Wellenlänge von 0,2-1mm, verwendet [6]. Das Prinzip des Ultraschall beruht darauf, daß sich die erzeugten Schallwellen, die eigentlich Druckwellen darstellen, im Gewebe mit einer Geschwindigkeit von ca. 1500 m/sec ausbreiten und an akustischen Grenzflächen reflektiert werden.

Erzeugt werden diese Schallwellen von piezoelektrischen Kristallen, welche die Eigenschaft besitzen, sowohl Spannung in Druckwellen, als auch Schallwellen in elektrische Impulse umwandeln zu können. Die Wellenlänge des Ultraschallimpulses limitiert das Auflösungsvermögen, das mit kürzerer Wellenlänge größer wird, daher soll mit möglichst hoher Frequenz gearbeitet werden. Da aber die Eindringtiefe mit zunehmender Frequenz abnimmt, hat sich in der Praxis für die Erwachsenen echokardiographie ein Ultraschallbereich von 2,25-3,5 MHz als günstiger Kompromiß bewährt [8].

Nach Anschluß des Schallkopfes an einen Hochfrequenzgenerator senden die piezoelektrischen Kristalle 500-1000 Impulse/s von etwa 1-2ms Dauer aus, die an akustischen Grenzflächen absorbiert, reflektiert und gestreut werden. Anschließend schaltet der Ultraschallwandler auf Empfang um und analysiert die reflektierten Ultraschallwellen hinsichtlich Laufzeit und Amplitude. Dabei gibt die Laufzeit Aufschluß über die Entfernung des Reflexionsortes vom Wandler, während die Amplitude die Stärke der Reflexion wiedergibt. Auf einem Kathodenstrahloszillographen werden die reflektierten Signale als sogenannte "Echos" sichtbar (A-Mode, A=Amplitude, mode=Darstellung) gemacht.

### 2.2.1 B-mode, M-mode und Querschnittsdarstellung des Herzens

Setzt man die Höhe der Echoamplitude des A-mode Bildes in Bildpunkte um, deren Helligkeitsintensität der Amplitude des Echos entspricht, erhält man eine Helligkeits- oder Brightness-Darstellung ( B-mode).

Der M-mode (M=Motion) erlaubt durch eine Zeit-Amplituden Registrierung, bei der die Zeit auf der x-Achse, die Entfernung auf der y-Achse, und die Intensität als Graustufe kodiert wird, eine Darstellung von Herzstrukturen. Als zeitlicher Orientierungsmaßstab dient dabei ein mitgeschriebenes Elektrokardiogramm, welches eine Zuordnung der einzelnen sich im Ultraschallstrahl befindenden Herzstrukturen zur jeweiligen Herzaktion zuläßt [8]. Je nach Frequenz beträgt das Auflösungsvermögen 1-2mm [8].

Ein zweidimensionales Querschnittsbild oder Sektorscan wird durch fächerförmiges aussenden von Schallwellen erzeugt. Grundsätzlich kann das Bild entweder auf mechanischem oder elektronischem Weg generiert werden [8]. Bei dem erstgenannten Verfahren wird die Keramikmembran mit den piezoelektrischen Kristallen mechanisch in Schwingung versetzt, so daß sich der erzeugte Ultraschallstrahl in einem Sektorausschnitt bewegt, bei letzterem werden die Schallwellen elektronisch im Sektor bewegt ( sog. phased array system). Auf diese Weise werden etwa 30 Bilder/s erzeugt, das mittlere Auflösungsvermögen bei 2,25 MHz beträgt ca. 3mm [8]. Echoreiche Strukturen wie z.B. die Grenzflächen des Herzens erscheinen als helle Punkte, Hohlräume dagegen dunkel.

### 2.2.2 Der "Dopplershift"

Die Dopplersonographie beruht auf dem Phänomen, daß die Frequenz einer reflektierten Schallwelle höher oder niedriger ist als die des ursprünglichen Impulses, wenn sich das beschallte Objekt, zum Beispiel ein Erythrozyt, auf den Schallkopf zu bzw. davon weg bewegt. Diese Frequenzveränderung heißt Doppler-Phänomen oder "Doppler-Shift" und ist direkt abhängig von der Flußrichtung und Geschwindigkeit des Erythrozyten. Dabei bewirken hohe Flußgeschwindigkeiten und Distanzabnahme des Erythrozyten zum Schallkopf eine Frequenzzunahme, während niedrige Flußgeschwindigkeiten und Distanzzunahme eine Frequenzabnahme induzieren. Die Flußgeschwindigkeit läßt sich nach der Dopplergleichung [8] berechnen.

Da bei einem Winkel von 90 Grad zwischen einstrahlenden Schallwellen und Blutflußrichtung selbst bei hohen Flußgeschwindigkeiten kein "Doppler-Shift" auftritt,

sollte die Untersuchung mit möglichst geringem Einfallswinkel ( $<70$  Grad) durchgeführt werden [8].

### 2.2.3 Doppler und Farbdopplerechokardiographie

Bei der echokardiographischen Untersuchung werden zwei unterschiedliche Dopplermodi eingesetzt, die beide zu einer für den Menschen hörbaren Dopplerverschiebung führen. Bei dem "continuous-wave" (cw-) Modus werden die Ultraschallwellen ohne Unterbrechung abgegeben, während beim "pulsed-wave" (pw-) Modus der Ultraschall in Intervallen ausgesendet wird. Das pw-Doppler-Verfahren gestattet durch seine gepulste Schallwellenabgabe eine genaue Lokalisation des Meßortes. Wird gleichzeitig ein Sektorscan durchgeführt, kann die Meßstelle in die interessierende Herzregion gebracht werden. Auf diese Weise läßt sich beispielsweise eine Mitralinsuffizienz nachweisen, wenn systolisch Dopplersignale im linken Vorhof proximal der Mitralklappe auftreten, obwohl die Systole hier normalerweise strömungsfrei sein sollte.

Die Farbdoppler-Echokardiographie, bei der ein zweidimensionales Schnittbild durch Farbkodierung überlagert ist, liefert darüber hinaus Hinweise über die Flußrichtung, Flußgeschwindigkeit und Turbulenzen des Blutes. Dabei bedeutet ein rotes Signal, daß das Blut zum Schallkopf hinfließt, blau kodiert für wegfließendes Blut [9]. Die Farbtintensität ist direkt proportional der Flußgeschwindigkeit. "Aliasing" bezeichnet eine Grünüberlagerung des Signals, die durch Turbulenzen im Blutfluß hervorgerufen wird.

# 3. Material und Methodik

## 3.1 Patientenauswahl und Kontrollgruppe

Zunächst wurde das Studienprotokoll bei der Ethik-Kommission der Julius-Maximilians Universität zu Würzburg eingereicht und genehmigt.

Im Rahmen der STEP-Studie ( MR Spectroscopy, MR Tomography, Ergometry, Elektro-Physiology, Hormones during chronic bisoprolol therapy in heart failure patients ) wurden zehn (n=10) Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Dilatativer Kardiomyopathie und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner 40 % untersucht. Dabei handelte es sich um acht Männer und zwei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 53,5 Jahren (28-67 Jahre).

Alle Patienten waren bei Studienbeginn seit mindestens drei Monaten klinisch stabil. Eine koronare Herzerkrankung war bereits zuvor angiographisch ausgeschlossen worden, auch hatte keiner der Patienten pektanginöse Beschwerden, Zeichen einer hypertensiven Herzerkrankung oder eines abgelaufenen Myokardinfarktes.

Am Einschlußtag wurden alle Patienten zunächst klinisch untersucht und gemäß der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Im Anschluß daran wurden weitergehende Untersuchungen wie eine MR-Tomographie, MR-Spektroskopie und Echokardiographie durchgeführt. Ergab die MR-Tomographie eine Ejektionsfraktion kleiner 40 %, so wurden die Patienten doppelblind randomisiert und erhielten 1,25 mg Bisoprolol (n=4) bzw. Placebo (n=6). Außerdem wurde den Patienten sogenannte „Quality of life“ Fragebögen ausgehändigt.

Die Studienmedikation wurde wöchentlich in 1,25 mg bzw. nach 4 Wochen in 2,5 mg Schritten auf die endgültige Dosis von 10 mg Bisoprolol bzw. Placebo gesteigert. Hierfür wurden die Patienten insgesamt zehnmal zu ambulanten Zwischenvisiten einbestellt, wobei bei Studienbeginn, nach sechs und zwölf Monaten weitergehende Untersuchungen wie eine MR-Tomographie, MR-Spektroskopie und Echokardiographie durchgeführt wurden.

## 3.2 Medikation

Alle Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn seit mindestens drei Monaten die übliche Standardtherapie bei chronischer Herzinsuffizienz, bestehend aus einem Diuretikum, einem ACE Hemmer und falls notwendig, einem Digitalispräparat.

### **3.3 „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen**

Die Evaluierung der Lebensqualität erfolgte mit dem „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen, der hinsichtlich seiner Validität und Reabilität in der Literatur gut dokumentiert ist [75]. Er wurde entwickelt, um mögliche Auswirkungen einer Therapie auf das Wohlbefinden des Patienten zu quantifizieren. Dabei beurteilt der Patient selbst, in welchem Ausmaß die Herzinsuffizienz sein tägliches Leben beeinträchtigt. Dabei sind insgesamt 21 Fragen aus unterschiedlichen Bereichen, wie zum Beispiel der körperlichen Leistungsfähigkeit, der sozialen Umgebung oder der emotionalen Belastung (siehe Anhang) zu beantworten. Die Antwortmöglichkeiten reichen auf einer nominalen Skala von null für „nein“ bis fünf für „immer“.

Aus vorausgegangenen Untersuchungen ist bekannt, daß acht Fragen (Frage 2-7, 12-13) eng mit den klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz wie Atemnot und Erschöpfung in Zusammenhang stehen und daher zu einem Subscore „Körperliche Leistungsfähigkeit“ (KLF) zusammengefaßt werden können. Analog ergab eine Analyse von den Fragen 17-21 eine enge Verknüpfung mit dem „emotionalen Befinden“ (EB), so daß diese ebenfalls zu einem eigenen Subscore zusammengefaßt wurden [75].

Bei der Auswertung des Fragebogens werden die Punkte der einzelnen Fragen addiert und ein Gesamtscore sowie zwei Subscores gebildet. Dabei zeigt ein hoher Punktwert eine schlechte subjektive Lebensqualität an, während ein niedriger Punktwert eine gute Lebensqualität widerspiegelt.

### **3.4 MR-Imaging**

Die MRI-Untersuchung erfolgte EKG-getriggert in Rückenlage an einem 1,5-T NMR-System Magnetom Vision (Siemens, Erlangen) mit 60cm effektiver Bohrung und einer maximalen Gradientenfeldstärke von 25mT/m.

Dabei wurde die Untersuchung der kurzen und langen Herzachse mit zwei-dimensionalen FLASH-Sequenzen (fast low angle shot), TR-Zeiten von 80-100ms (abhängig von der Herzfrequenz) und einem Flipwinkel von 30° durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 8 mm mit einer räumlichen Auflösung in der Schicht von 1,94x1,25 mm<sup>3</sup>. Dabei war die Anzahl der abgebildeten Herzphasen von der Herzfrequenz abhängig.

Für die Funktionsanalyse wurden alle Kurzachsenbilder von der Basis bis zum Apex in das ARGUS Programm (Version VB31B, Siemens AG, Erlangen) eingelesen. Die

Basis des Herzens wurde als Schicht definiert, in der mindestens 50% der Zirkumferenz der LV-Wand sowohl in der Diastole als auch der Systole sichtbar waren. Für die Berechnungen wurden die Trabekel als Teil der LV-Masse betrachtet, wohingegen die Papillarmuskeln dem Ventrikelvolumen zugerechnet wurden [80].

### 3.5 <sup>31</sup>P-MRS-Untersuchung

Die <sup>31</sup>P-Magnetresonanzspektroskopie wurde ebenfalls mit dem oben erwähnten Siemens Vision NMR-System durchgeführt. Aus der angegebenen Magnetfeldstärke von 1,5 T ergaben sich Resonanzfrequenzen von 63,83 MHz für <sup>1</sup>H und 25,85 MHz für <sup>31</sup>P. Als Spule diente eine doppelresonante Oberflächenspule. Sie bestand aus einer quadratischen Spule für die Anregung von <sup>31</sup>P und <sup>1</sup>H Atomen und zum Empfang des <sup>1</sup>H Signals. Die Detektion des <sup>31</sup>P-Signals erfolgte mittels einer Quadraturspule.

Die PCr/ATP Verhältnisse wurden anhand der durch SLOOP <sup>31</sup>P MR-Spektroskopie (Spatial Localization with Optimal Pointspread Function) bestimmten Absolutkonzentrationen der Metaboliten berechnet.

Hierfür wurde eine Referenzlösung mit Phenylphosphorsäure unterhalb der Spule befestigt [56]. Diese wurde anschließend asymmetrisch auf dem Untersuchungstisch montiert, um eine exakte Positionierung des Myokards oberhalb des Spulenzentrums zu erreichen. Zur Reduzierung von Atemartefakten und um eine möglichst geringe Distanz zwischen Spule und Herz zu gewährleisten wurde die MRS in Bauchlage durchgeführt.

Die anatomische Bildgebung erfolgte mit EKG-getriggerten Protonenbildern (2D-Turbo-Flash, Bildfeld 400x400 mm<sup>2</sup>, 30 benachbarte 8 mm Schichten, 128x256 Matrix, 4 Mittelungen) ausgehend von der kurzen Herzachse sowie der vertikalen und horizontalen langen Herzachse. Um ein möglichst homogenes Magnetfeld zu erzeugen, wurde ein automatisches phasensensitives Map-shim Programm ausgeführt. Ein homogenes Magnetfeld ist von besonders großer Bedeutung, wenn man bedenkt, daß bereits eine kleine Inhomogenität von 10 ppm über dem Meßvolumen zu einer Verbreiterung jedes Signals um 10 ppm führen würde [30].

Nach Umschaltung des Spulensystems auf die Phosphorfrequenz erfolgte eine Flipwinkelbestimmung. Abschließend wurde ein EKG-getriggertes <sup>31</sup>P 3D CSI Datensatz, bestehend aus 16x16x8 phasenkodierenden Schritten bei einem Bildfeld von 400x400x320 mm<sup>3</sup> erzeugt. Die verwendete Repetitionszeit entsprach somit dem mittleren RR-Intervall (minimales T<sub>R</sub> 621 ms). Die Triggerung dieser Sequenz erfolg-

te 50 ms nach der R-Zacke. Die gesamte Untersuchungszeit für MR-Imaging und MR-Spektroskopie betrug abhängig von der Herzfrequenz 45 bis 60 Minuten.

### 3.5.1 Spektrenauswertung

Die Datenverarbeitung erfolgte auf einer SUN Sparc Station 20 (SUN Microsystems, Grasbrunn). Für die Absolutquantifizierung erfolgte eine Unterteilung der zuvor akquirierten Kurzachsenbilder in einzelne Kompartimente (Blut, Gefäße, Myokardabschnitte, Lunge Leber, Skelettmuskulatur, Fettgewebe) [56]. Die berechneten Metabolitenkonzentrationen bezogen sich auf das gesamte Myokard des linken Ventrikels.

Da Phosphoratome bei der  $^{31}\text{P}$ -MR spektroskopischen Untersuchung einer Sättigungskinetik unterliegen, deren Ausmaß im wesentlichen von der Repetitionszeit  $T_R$  und der Relaxationszeit  $T_1$  bestimmt wird [30], wurde bei  $T_R$  Zeiten unter 24 sec. eine  $T_1$  Korrektur, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt [14].

Mittels „AMARES“ [93] erfolgte die Berechnung der Signalamplitude. Die angegebenen ATP-Werte entsprechen dem  $\gamma$ -ATP Signal. Die Berechnung der Absolutkonzentrationen für PCr und ATP erfolgte unter Einbeziehung des unlokalisierten Signals der Referenzlösung. Anhand einer zuvor durchgeführten Phantommessung wurde der Zusammenhang zwischen Konzentration und Signalintensität kalibriert. Für die Berechnung des PCr/ATP Verhältnisses wurden die Absolutwerte von PCr und  $\gamma$ -ATP verwendet.

## 3.6 Echokardiographische Untersuchung

Die Untersuchung wurde mit einem kommerziell erhältlichen Echokardiographie-Gerät der Firma Toshiba (SSH 140A) durchgeführt. Hierfür wurden die Patienten in eine halbliegende Position mit 30 Grad erhobenen Oberkörper in Linksseitenlage gebracht. Um möglichst breite Interkostalräume zu erzielen, wurde der linke Arm des Patienten hinter dem Kopf verschränkt. Die Positionierung des Schallkopfes zur Erfassung der interessierenden Parameter erfolgte in der parasternalen langen Achse sowie im apikalen Vierkammerblick. Die Doppler-Untersuchung wurde im cw-Modus durchgeführt, evtl. vorhandene Klappeninsuffizienzen mit dem Farbdoppler untersucht. Durch gleichzeitige Aufzeichnung eines EKG konnten die Bilder der entsprechenden Herzphase zugeordnet werden. Die Dokumentation erfolgte auf einem VHS-Videogerät.

An Parametern wurden neben anderen die für die Studie relevanten linksventrikulären Diameter (LVEDD und LVESD; mm) und der maximale linksatriale Durchmesser ( $LAD_{max}$ ; mm) bestimmt.

### **3.7 Statistik**

Zunächst wurde von allen Parametern der Mittelwert und Standardfehler berechnet. Anschließend wurden die Parameter der Bisoprolol- und Placebogruppe bei Studienbeginn und nach einem Jahr mittels ungepaartem t-Test bzw. die Parameter innerhalb einer Gruppe im Verlauf, mit dem gepaarten t-Test verglichen. Die Berechnungen erfolgten hierbei mit Hilfe des StatView 5.0 Statistik Programms (BrainPower Inc., Calabasas, CA.).

# 4. Ergebnisse

## 4.1. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

In Rahmen der STEP-Studie wurden zunächst zehn Patienten in Placebo- und Verumgruppe randomisiert, allerdings konnten nur acht Patienten über die gesamte Beobachtungsdauer von einem Jahr betreut werden. Ein Patient mußte aufgrund einer Tachyarrhythmia absoluta offen mit Betablockern behandelt werden, ein weiterer erkrankte an einer akuten Bronchitis mit pulmonaler Obstruktion, was ein Absetzen der Studienmedikation nötig machte.

So fanden in diese Arbeit die Daten von insgesamt acht Patienten Eingang. Dabei handelte es sich um zwei Frauen und sechs Männer mit einem Durchschnittsalter von 51,8 Jahren (Bereich 28-64 Jahre). Fünf Patienten wurden in die Placebogruppe randomisiert, drei erhielten den Betablocker Bisoprolol.

Um altersentsprechende Normalwerte für die MR-Spektroskopie zu erhalten, wurden zehn herzgesunde Probanden (Bereich 31-83 Jahre) untersucht. Auf eine echokardiographische und MR-tomographische Untersuchung der Kontrollpersonen wurde verzichtet, statt dessen die Normalwerte aus der Literatur übernommen [9].

**Tabelle 4**  
Ausgangswerte Placebo Bisoprolol p  
n=5 n=3

Ausgangswerte	Placebo n=5	Bisoprolol n=3	p
<b>Demographie</b>			
Alter	65	49	
Männlich	4	2	
Weiblich	1	1	
<b>Klinik</b>			
NYHA-Klasse	2,0	2,3	0,2
Score gesamt	21,0	19,3	0,8
KLF	8,4	10,6	0,6
EB	5,4	1,6	0,3
HF(min <sup>-1</sup> )	80	90	0,2
<b>Echo/MRT/MRS</b>			
LVEDD (mm)	71,2	71,0	0,9
LVESD (mm)	60,4	58,7	0,8
LAD <sub>max</sub> (mm)	38,6	45,3	0,2
LV-EF (%)	27,0	22,7	0,3
LV-Masse (g)	208,7	240,0	0,4
LV-EDV (ml)	280,4	266,7	0,8
LV-ESV (ml)	205,0	207,0	0,9
PCr/ATP	1,38	1,0	0,08
<b>Medikation</b>			
ACE/Diur	5	3	
Glycosid	4	1	

## 4.2. Untersuchte Parameter

### 4.2.1 Klinik und Herzfrequenz

Tabelle 5 zeigt Alter, Geschlecht und Therapiedauer, sowie Herzfrequenz und NYHA Klasse im Verlauf.

Tabelle 5 Patient	Herzfrequenz/NYHA		Medikation	Therapiedauer Wochen
	vor	nach		
101, 63 J, m,	92/II	85/II	Placebo	48
102, 28 J, m	88/II	62/I	Bisoprolol	48
103, 45 J, w	94/II	111/II	Placebo	48
104, 56 J, w	91/II	74/II	Bisoprolol	48
105, 60 J, m	92/II-III	65/II	Bisoprolol	48
106, 42 J, m	74/II	96/II	Placebo	48
107, 64 J, m	72/II	82/II	Placebo	48
108, 57 J, m	66/II	68/II	Placebo	48
109, 52 J, m	117/II	Abbruch	Bisoprolol	16
110, 67 J, m	91/II	Abbruch	Placebo	03

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, konnten die Patienten der Verumgruppe ihren Gesundheitszustand um 0,9 NYHA-Stadien verbessern, während es in der Placebogruppe zu keiner Verbesserung kam (2,0 vs. 2,2). Die Herzfrequenz sank unter Beta-blockade von 90 auf 67 min<sup>-1</sup> signifikant ab (p=0,01), dagegen war in der Placebogruppe ein Anstieg von 80 auf 91 min<sup>-1</sup> zu verzeichnen (Abb. 6).

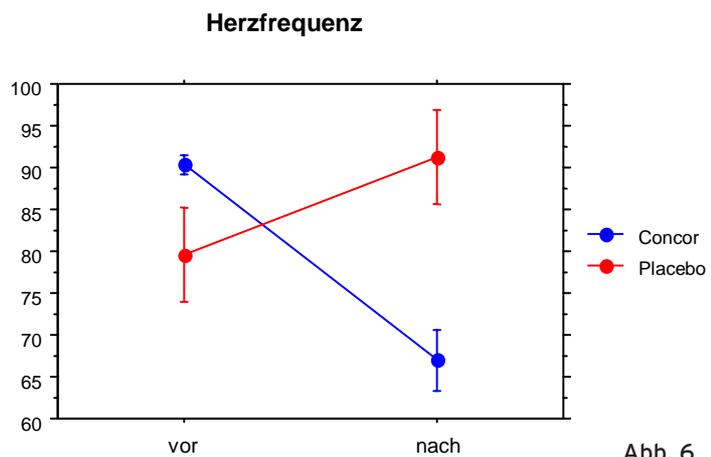


Abb. 6

### 4.2.2 Echokardiographie und MR-Imaging

Wie aus Tabelle 6 erkennbar, hat die Untersuchung des maximalen Durchmessers des linken Vorhofes  $LAD_{max}$  in der parasternalen langen Achse bereits bei Studienbeginn einen deutlich unterschiedlichen Ausgangswert für die Placebo- und Bisoprololgruppe ergeben ( $p=0,2$ ). So lag der linksatriale Durchmesser in der Betablockergruppe bei  $45,3 \text{ mm} \pm 7,0$  während die Placebogruppe einen linksatrialen Durchmesser von lediglich  $38,6 \text{ mm} \pm 1,2$  aufwies. Betrachtet man diesen Wert nach einem Jahr Behandlungsdauer, so ergab sich mit einem  $p=0,6$  kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Betablockergruppe. Wird der  $LAD_{max}$  allerdings innerhalb einer Patientengruppe im Verlauf betrachtet, so zeigt sich, daß er in der Placebogruppe von ursprünglich  $38,6 \text{ mm} \pm 1,2$  auf  $48,0 \text{ mm} \pm 2,5$  signifikant ( $p=0,03$ ) zunahm, während der Wert in der Verumgruppe unverändert blieb ( $45,3 \text{ mm} \pm 7,0$  vs  $45,0 \text{ mm} \pm 8,0$ ).

Ähnlich verhält es sich mit dem enddiastolischen bzw. endsystolischen Diameter des linken Ventrikels.

Tabelle 6

Echo und MR-Imaging	Placebo n=5	Bisoprolol n=3	Norm
$LAD_{max}$ (mm)			
vor	$38,6 \pm 1,2$	$45,3 \pm 7,0$	<40mm
48 Wochen	$48,0 \pm 2,5^*$	$45,0 \pm 8,0$	
LVEDD (mm)			
vor	$71,2 \pm 4,6$	$71,0 \pm 10,4$	<56mm
48 Wochen	$74,8 \pm 5,3$	$61,3 \pm 7,4$	
LVESD (mm)			
vor	$60,4 \pm 3,7$	$58,7 \pm 8,4$	<46mm
48 Wochen	$63,2 \pm 4,1$	$47,0 \pm 6,4$	
LV-Masse (g)			
vor	$208,7 \pm 19,6$	$240,0 \pm 29,5$	<140g
48 Wochen	$170,3 \pm 5,8$	$157,7 \pm 23,4^*$	
LV-EDV (ml)			
Vor	$280,4 \pm 27,2$	$266,7 \pm 65,3$	<102ml
48 Wochen	$275,2 \pm 40,7$	$180,3 \pm 42,0$	
LV-ESV (ml)			
vor	$205,0 \pm 22,4$	$207,3 \pm 54,9$	<31ml
48 Wochen	$212,6 \pm 43,0$	$116,7 \pm 33,7^*$	
LV-EF (%)			
vor	$27,0 \pm 2,2$	$22,6 \pm 2,7$	>63%
48 Wochen	$25,2 \pm 4,3$	$37,0 \pm 3,5^*$	

Bei annähernd gleichem Ausgangswert für den LVEDD ( $71,0 \pm 10,4$  vs.  $71,2 \pm 4,6$ ) reduzierte sich dieser unter der Bisoprololmedikation im Verlauf eines Jahres auf durchschnittlich  $61,3 \pm 7,4$  mm, in der Placebogruppe hingegen wurde eine Erweiterung auf  $74,8 \pm 5,3$  mm festgestellt. Analog verhielt sich

der LVESD. Mit einem p von 0,8 war in beiden Patientengruppen kein Unterschied hinsichtlich der endsystolischen Ventrikelgröße erkennbar, während sie sich nach einem Jahr deutlich unterschieden ( $p=0,06$ ). So hatte der LVESD unter Bisoprolol von ursprünglichen  $58,7 \text{ mm} \pm 8,4$  auf  $47,0 \text{ mm} \pm 6,4$  abgenommen, während der Ventrikel in der Placebogruppe von  $60,4 \text{ mm} \pm 3,7$  auf durchschnittlich  $63,2 \text{ mm} \pm 4,1$  dilatierte.

Die Myokardmasse nahm im Verlauf in beiden Gruppen deutlich ab. So reduzierte sich die Myokardmasse in der Placebogruppe um durchschnittlich 38 g (von 208,6 g auf 170,3 g;  $p=0,14$ ), in der Verumgruppe allerdings fiel die Massenabnahme mit durchschnittlich 82 g ( $249,0$  g vor vs.  $157,7$  g nach;  $p=0,006$ ) noch viel stärker aus (Abb. 7).

Den Ventrikeldiametern analoge Werte ergaben sich für die enddiastolischen bzw. endsystolischen Volumina. Bei annähernd gleichem Ausgangswert für das enddiastolische Volumen ( $266,7 \text{ ml} \pm 65,2$  Verumgruppe vs.  $280,4 \text{ ml} \pm 27,2$  Placebogruppe) bzw. endsystolische Volumen ( $207,3 \text{ ml} \pm 54,8$  Betablockergruppe vs.  $205,0 \text{ ml} \pm 22,4$  Placebogruppe) wurde in der Bisoprololgruppe das EDV auf

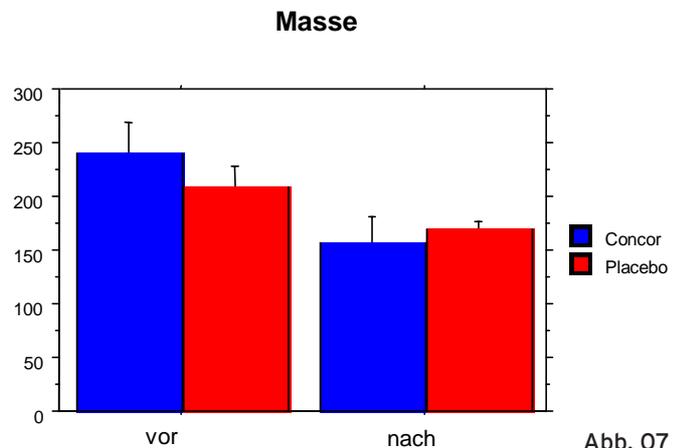


Abb. 07

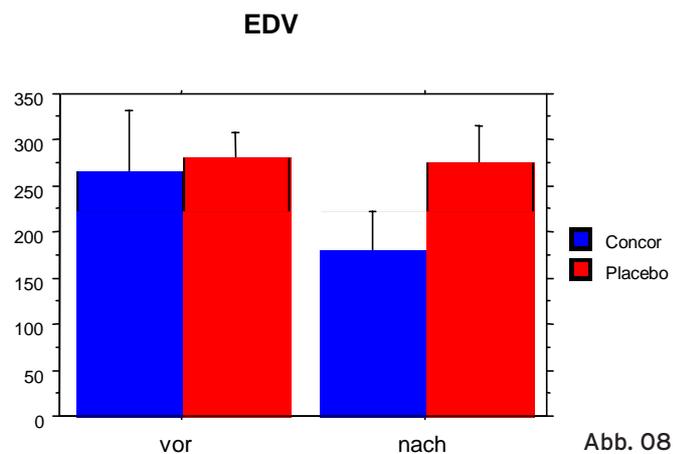


Abb. 08

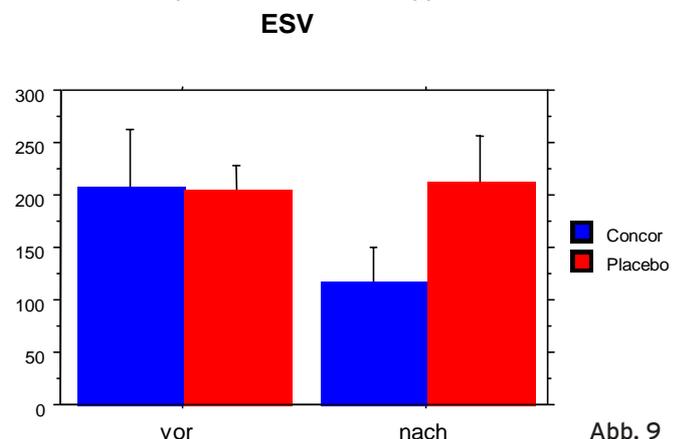


Abb. 9

180,3 ml±42,0 (p=0,07) deutlich und das ESV auf 116,7 ml±33,7 (p=0,05) signifikant reduziert. In der Placebogruppe blieb das EDV mit 275,2 ml±40,7 (280,4 ml vor) und das ESV mit 212,6 ml±43,0 (205,0 ml vor) nahezu unverändert (Abb. 8, 9)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war in beiden Patientengruppen bei Studienbeginn mit 25,4 % ±1,8 (Bisoprololgruppe vs. Placebogruppe 22,6 %±1,8 vs. 27,0

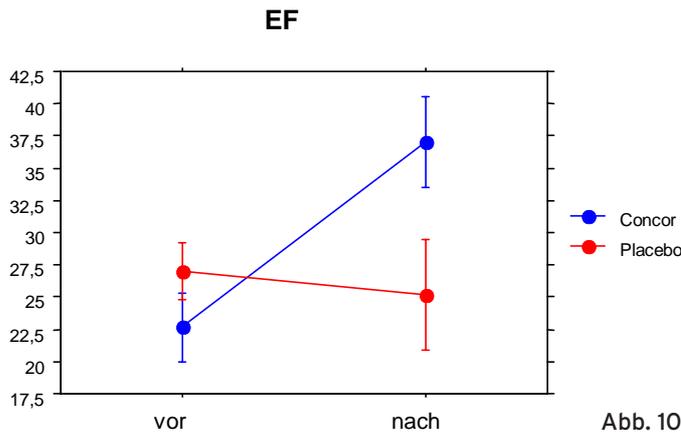


Abb. 10

%±2,7) erheblich reduziert. Nach einem Jahr Therapie verbesserte sich die EF in der Verumgruppe auf 37,0%±3,5 signifikant (p=0,04), während die EF in der Placebogruppe sogar weiter absank( 25,2 %±4,2; p=0,65 Abb. 10).

### 4.2.3 Myokardialer Energiestoffwechsel

Abb. 11 zeigt das repräsentative <sup>31</sup>P-MR Spektrum einer gesunden Kontrollperson, darunter das eines Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie vor bzw. nach medikamentöser Therapie.

Verglichen mit der Kontrollperson zeigt sich beim DCM-Patienten eine deutliche Verminderung des Flächenintegrals des

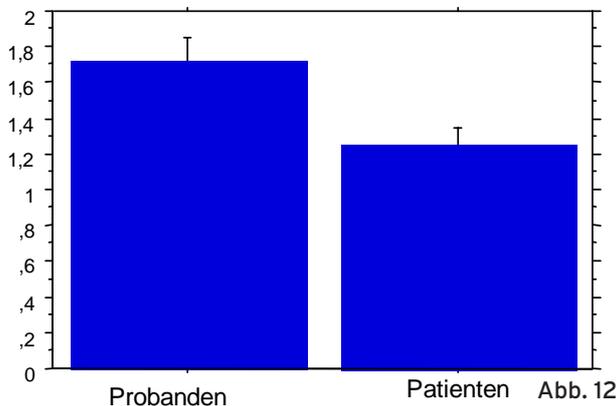


Abb. 12

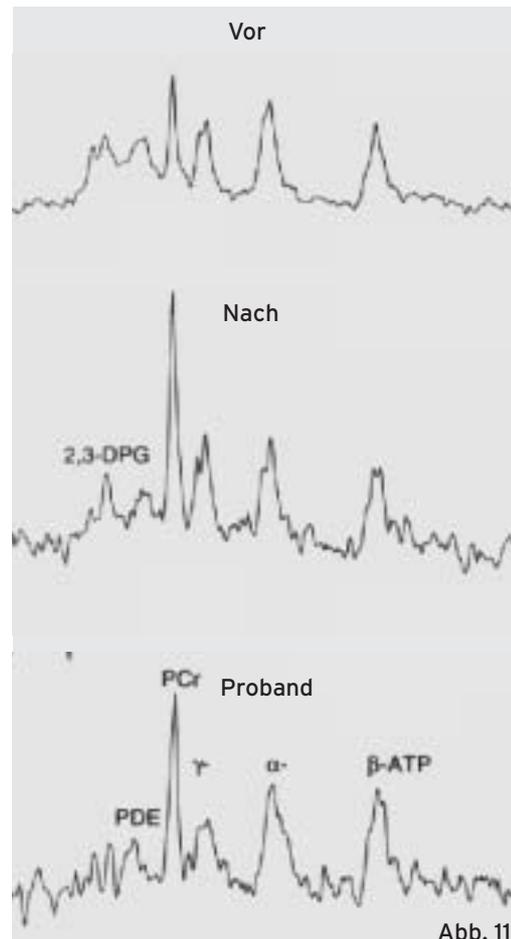


Abb. 11

PCr/ATP, das unter medikamentöser Therapie mit Bisoprolol dann aber deutlich ansteigt.

Das Säulendiagramm in Abb. 12 zeigt die mittleren PCr/ATP Verhältnisse von Probanden und Patienten im Vergleich. Mit  $1,25 \pm 0,09$  hatten die Studienpatienten bei Beginn ein deutlich reduziertes PCr/ATP Verhältnis im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen ( $1,63 \pm 0,12$   $p=0,008$ ).

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß die Patienten der Bisoprolol-

bzw. Placebogruppe schon bei Studienbeginn deutlich verschiedene Ausgangswerte für die PCr/ATP-Ratio hatten ( $p=0,08$ ). Nach einem Jahr war das PCr/ATP in der Verumgruppe von  $1,0 \pm 0,3$  auf  $1,24 \pm 0,06$  ( $p=0,23$ ) angestiegen, aufgrund der zu geringen Patientenzahl allerdings nicht signifikant ( $p=0,23$ ), in der Placebogruppe war es aber von ursprünglich  $1,38 \pm 0,17$  auf  $1,26 \pm 0,12$  gefallen (Abb. 13).

Anschließend untersuchten wir, welche Zusammenhänge zwischen den gewonnenen Werten für den myokardialen Energiestoffwechsel einerseits und den klinischen sowie hämodynamischen Parametern andererseits existieren.

Abb. 14 zeigt die PCr/ATP Verhältnisse in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse. Mit einem Wert von  $1,27 \pm 0,23$  für das PCr/ATP hatten Patienten mit eher mild ausgeprägten klinischen Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II) ein nur leicht reduziertes, NYHA III Patienten mit  $0,78 \pm 0,02$  ( $p=0,0009$ ) dagegen ein stark reduziertes Verhältnis für PCr/ATP.

Tabelle 7	Placebo n=5	Bisoprolol n=3	Kontrolle
PCr/ATP			
vor	$1,38 \pm 0,17$	$1,0 \pm 0,3$	$1,63 \pm 0,12$
48 Wochen	$1,26 \pm 0,12$	$1,24 \pm 0,06$	

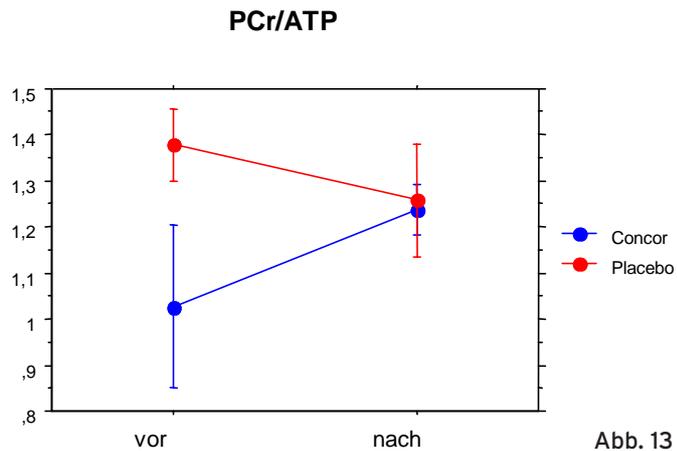


Abb. 13

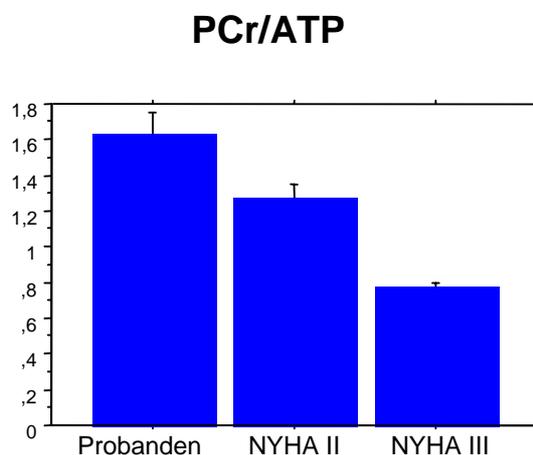


Abb. 14

Die lineare Regression zwischen dem PCr/ATP Quotienten und den NYHA Stadien ergab mit einem  $r=0,64$  und  $p=0,002$  eine signifikante Korrelation des Verhältnisses von Phosphocreatin und ATP zum klinischen Zustand.

Die Analyse weiterer Regressionsgeraden von PCr/ATP und hämodynamischen Parametern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion, LVEDD, LVESD und Myokardmasse erbrachte keine signifikante Korrelation. Wohl aber zeichneten sich Trends ab. So scheint der PCr/ATP Quotient mit steigender Myokardmasse abzufallen ( $r=0,6$ ;  $p=0,11$ ), während er mit zunehmender linksventrikulärer Ejektionsfraktion größer wird ( $r=0,3$ ,  $p=0,4$ ).

#### 4.2.4 "Minnesota Living with Heart Failure" Fragebogen

Der Punktwert für jede einzelne Frage wurde zu einem Gesamtscore addiert, von dem der Mittelwert und der Standardfehler berechnet wurde. Analog wurde mit beiden Subscores verfahren. Dabei zeigt ein gesunkener Punktwert eine Befindlichkeitsverbesserung an, während eine Punktzunahme eine Zustandsverschlechterung beschreibt.

Bei Studienbeginn waren weder für den Gesamtscore (Betablocker  $19,3\pm 4,1$  vs. Placebo  $21,0\pm 7,7$ ) noch für die Subscores der „körperlichen Leistungsfähigkeit“ (KLF) und der „emotionalen Beeinträchtigung“ (EB) signifikante Unterschiede vorhanden.

Wie aus Abb. 15 zu erkennen, schätzen die Patienten der Verumgruppe im Verlauf ihr subjektives Wohlbefinden mit einem Wert von  $13,0\pm 4,0$  für den Gesamtscore signifikant besser ein als noch ein Jahr zuvor

Tabelle 8	Placebo n=5	Bisoprolol n=3
Gesamtscore		
vor	$21,0\pm 7,7$	$19,3\pm 4,1$
48 Wochen	$28,6\pm 7,1$ *	$13,0\pm 4,0$ *
KLF		
vor	$8,4\pm 2,2$	$10,6\pm 3,5$
48 Wochen	$11,8\pm 1,6$ *	$6,7\pm 2,0$
EB		
vor	$5,4\pm 2,6$	$1,6\pm 0,7$
48 Wochen	$5,4\pm 2,4$	$1,3\pm 0,7$

Gesamtscore QOL

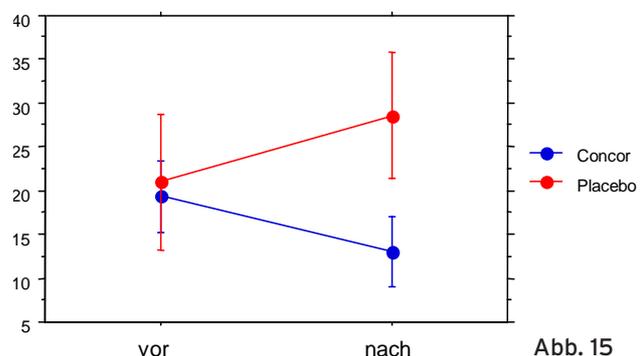


Abb. 15

( $p=0,01$ ). Auch für den Subscore KLF zeigte sich eine Punktreduktion von  $10,6 \pm 3,6$  auf  $6,7 \pm 2,0$ , ohne allerdings signifikant zu sein ( $p=0,12$ ).

Dagegen äußerten die Patienten der Placebogruppe keine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes. Hatten sie bei Studienbeginn noch einen Wert für den Ge-

samtscore von  $21,0 \pm 7,7$  angegeben, so stieg der Wert signifikant im Verlauf eines Jahres auf  $28,6 \pm 7,1$  ( $p=0,01$ ). In gleicher Weise verhielt sich der Subscore KLF der ebenfalls deutlich anstieg (von  $8,4 \pm 2,2$  auf  $11,8 \pm 1,6$ ;  $p=0,04$ ; Abb. 16).

Die Auswertung des Subscores EB, erbrachte keine signifikante Veränderung in beiden Patientengruppen.

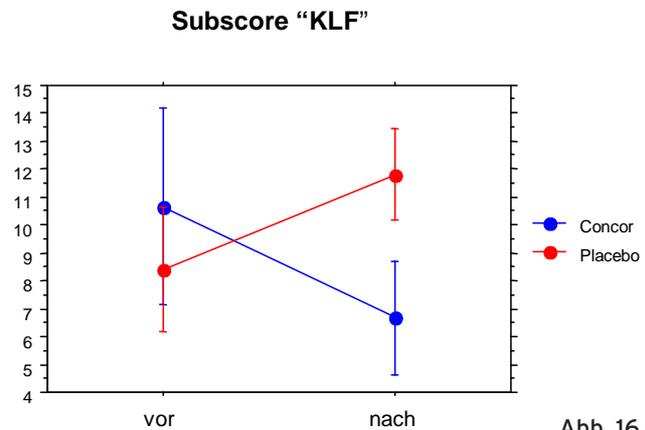


Abb. 16

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob der Betablocker Bisoprolol einen positiven Einfluß auf die linksventrikuläre Funktion, den myokardialen Energiestoffwechsel und das körperliche Befinden der Patienten hat. Hierfür wurden 8 Patienten randomisiert mit Placebo oder mit dem Betablocker Bisoprolol über 48 Wochen behandelt.

Wie zu erwarten war, sank die Herzfrequenz unter Bisoprololtherapie deutlich (-23 Schläge/Minute,  $p=0,01$ ) ab. Ein ähnliches Ergebnis ergab die Auswertung der CIBIS-Studie [53], bei der 557 chronisch herzinsuffiziente Patienten mit Bisoprolol behandelt wurden. Dort wurde eine durchschnittliche Herzfrequenzreduktion von 16 Schlägen pro Minute erreicht. Hingegen zeigten die Patienten der RESOLVED Studie eine weniger stark ausgeprägte Frequenzreduktion [88]. Diese Studie untersuchte die Auswirkung einer Betablockertherapie in Kombination mit Enalapril bzw. Enalapril und Candesartan bei 426 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Herzfrequenz sank hier lediglich um 6-8 Schläge pro Minute. Möglicherweise liegt die eher moderate Pulsabnahme in den unterschiedlichen Ätiologien der chronischen Herzinsuffizienz begründet. War die Ursache der Herzinsuffizienz bei den Patienten der RESOLVED Studie v.a. ischämischer Natur (60%), so untersuchten wir ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz auf Grund einer nicht-ischämischen DCM. Untersuchungen von Waagstein [95] und Gilbert [31] legen die Vermutung nahe, daß Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Patienten mit Herzinsuffizienz auf Grund einer nicht-ischämischen DCM mit einer deutlicheren Herzfrequenzabnahme auf eine Betablockertherapie reagieren als Patienten, deren Krankheitsursache ischämischer Natur bzw. deren Herzinsuffizienz nur gering ausgeprägt ist.

Die Einnahme von Bisoprolol führte bei unserem Patientenkollektiv zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Funktion. Die LV-EF besserte sich unter Bisoprolol von 23% auf 37% ( $p=0,04$ ) signifikant, während die Auswurffraktion in der Placebogruppe mit 25% nahezu unverändert blieb. In gleicher Weise wurde die Myokardmasse reduziert, die enddiastolischen und endsystolischen Volumina nahmen deutlich ab. Wie Hall et al. zeigen konnten, sind diese Effekte im Gegensatz zur Frequenzreduktion, die bereits sehr früh nach Betablockade einsetzt, erst mit zunehmender Therapiedauer zu erwarten [34]. Es ist sogar so, daß es aufgrund der negativ inotropen Eigenschaften der Betablocker zunächst zu einer Abnahme der LV-EF und einer Zunahme der LVEDV bzw. LVESV kommt [34]. Erst nach frühestens

drei Monaten ist mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion zu rechnen, wie vorausgehende Studien [2, 26] gezeigt haben. Diese Tatsache könnte auch das Ergebnis zweier Betablockerstudien erklären, in denen keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nachgewiesen werden konnte: die Patienten waren nur über vier Wochen beobachtet worden [20, 41].

### **5.1 Einfluß von Bisoprolol auf die linksventrikuläre Funktion**

Die bei unseren Patienten festgestellte deutliche Frequenzabnahme impliziert, daß die nachgewiesene Downregulation der  $\beta_1$  Rezeptoren im Myokard [27] bei einem chronisch überlasteten Herzen nicht zu einer gänzlichen Ausschaltung der sympathisch-adrenergen Dauerstimulation führt. Untersuchungen haben ergeben, daß parallel zu dem Schweregrad der Herzinsuffizienz die Anzahl der kardialen  $\beta_1$  Rezeptoren abnimmt, während die Anzahl der  $\beta_2$ -Rezeptoren annähernd unverändert bleibt. Somit verändert sich das Verhältnis der  $\beta_1$ : $\beta_2$ -Rezeptoren von 80:20% bei Gesunden auf 60:40% bei herzinsuffizienten Patienten [15, 16]. Dabei wird die Downregulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren vor allem durch eine Phosphorylierung und eine verminderte Synthese des Rezeptors verursacht [91]. In Folge der partiellen Entkopplung des  $\beta_2$ -Rezeptors kommt es trotz gleichbleibender Rezeptorzahl zu einer um ca. 30% verminderten Inotropie [15]. Darüber hinaus führt die vermehrte Expression des inhibitorischen G-Proteins zu einer verminderten Aktivität der Adenylatzyklase [66, 70]. Die folglich verminderte Synthese von c-AMP führt zu einer reduzierten Aktivität der Proteinkinase A, die eine verminderte Phosphorylierung von Proteinen bewirkt und so eine geringere Kraftentwicklung der Kardiomyozyten auf adrenerge Reize bewirkt.

Nach einer Therapie mit Metoprolol konnte eine Upregulation und verbesserte Funktion der  $\beta_1$ -Rezeptoren nachgewiesen werden [36, 96]. Allerdings spielt die bloße Zunahme der  $\beta_1$ -Rezeptoren unter Betablockertherapie wahrscheinlich keine wesentliche Rolle, denn unter Carvedilol, einer nur gering  $\beta_1$ -selektiven und  $\alpha_1$ -blockierende Substanz, bleibt die Zahl der  $\beta_1$ -Rezeptoren unverändert, obwohl sich die linksventrikuläre systolische Funktion ebenfalls bessert [32]. Ein weiteres Argument für obengenannte These ist die Tatsache, daß es innerhalb weniger Tage zu einer Upregulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren kommt, während sich die hämodynamische Verbesserung der kardialen Funktion, wie bereits erwähnt, erst nach mehreren Wochen einstellt [3, 34, 41].

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß alleine schon die verminderte Herzfre-

quenz zu einer deutlich verbesserten Pumpfunktion führt. Der sogenannte Bowditch-Effekt beschreibt den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Kontraktilität. Während in gesunden Herzen mit zunehmender Frequenz die Kontraktilität steigt, kehrt sich dieser Prozeß im Myokard eines an DCM erkrankten Herzens um, d.h. mit zunehmender Frequenz nimmt die Kontraktilität ab [53]. Daher sollte eine Frequenzsenkung bei diesen Patienten zu einer Verbesserung der Kontraktilität führen. In der Tat konnte gezeigt werden, daß es in einem hypertrophierten Myokard zu einer Abnahme der Aktivität der  $\text{Ca}^{2+}$  abhängigen ATPase im Sarkoplasmatischen Retikulum kommt. Das führt über einen verminderten diastolischen  $\text{Ca}^{2+}$  Rückstrom ins Sarkoplasmatische Retikulum, zu einem verminderten systolischen  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom in die Muskelzelle, woraus eine verminderte Kontraktilität resultiert. In einem Kardiomyopathiemodell ließ sich durch Betablockerzugabe eine verstärkte Aktivität der  $\text{Ca}^{2+}$  abhängigen ATPase induzieren, was von einem Anstieg der LV-EF begleitet wurde. [53].

Weiterhin positiv für die linksventrikuläre Funktion wirkt sich der indirekte antischämische Effekt einer Frequenzsenkung aus. Durch den geringeren Sauerstoffbedarf bei niedrigen Frequenzen wird eine bessere Sauerstoffversorgung des Myokards gewährleistet, was sich positiv auf den myokardialen Energiestoffwechsel auswirkt (siehe 5.4).

## **5.2 Einfluß von Bisoprolol auf die Myokardmasse**

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß eine Langzeittherapie mit dem Beta-blocker Bisoprolol zu einer deutlichen Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie führt. Frühere Untersuchungen ergaben, daß die Myokardmasse ein unabhängiger Risikofaktor für Todesfälle bei DCM Patienten darstellt [54, 74]. Außerdem führt eine vergrößerte Myokardmasse zu einer verminderten Koronarreserve [94], zu einer verminderten Durchblutung subendokardial gelegener Wand-schichten [94] und zu einem vermehrten Sauerstoffverbrauch, letztendlich alles Faktoren, die eine Myokardischämie begünstigen [22].

Ursächlich beteiligt an der Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie sind eine Druck bzw. Volumenüberlastung, die zu einer vermehrten Bildung von Angiotensin II führt, das als lokaler Wachstumsfaktor für Kardiomyocyten angesehen wird [7, 19, 21, 51, 79, 98].

Welche Rolle das sympathische Nervensystem bei der Entstehung einer linksventri-

kulären Hypertrophie spielt, ist nicht völlig geklärt. Es scheint allerdings einige Hinweise dafür zu geben, daß auch die kontinuierliche adrenerge Stimulation an der Entstehung einer Myokardhypertrophie ursächlich beteiligt ist. So konnte gezeigt werden, daß Norepinephrin zu einer gesteigerten Proteinsynthese und Muskelhypertrophie *in vitro* führt [32] und nach einer Langzeitapplikation an Hunden eine linksventrikuläre Hypertrophie hervorruft [51]. Trotz dieser Hinweise auf eine mögliche Beteiligung von Norepinephrin bei der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie kann der Stellenwert noch nicht abschließend bewertet werden. Auch kann nach unserer Untersuchung nicht abschließend geklärt werden, ob die erzielte Massenreduktion einen direkten Effekt der Betablockade darstellt, oder ob sie durch indirekte Nebeneffekte, wie z.B. eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine verminderte Zytokin und Endothelinausschüttung, eine vermehrte Produktion von Bradykinin, oder durch eine verminderte linksventrikuläre Wandspannung verursacht wurde. In der Tat konnte Hall et al. zeigen, daß eine nach drei Monaten Therapie mit Betablockern erreichte Volumenreduktion und somit Senkung der Wandspannung, später von einer Massenabnahme begleitet wurde [34]. Das legt den Gedanken nahe, daß eine verminderte Wandspannung eine wichtige Rolle bei der Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie spielt.

### **5.3 Effekte von Bisoprolol auf die Ventrikelgeometrie**

Wie aus Tabelle 6 zu sehen ist, wurden sowohl die durch Echokardiographie bestimmten Diameter  $LAD_{max}$  (-0,3mm), LVEDD(-10mm), LVESD(-11mm) als auch die durch eine MR-Tomographie bestimmten Volumina EDV(-86ml) und ESV(-91ml) unter Betablockertherapie deutlich reduziert.

Frühere Untersuchungen [50, 78] belegen, daß der linke Ventrikel nach einem Myokardinfarkt eine Veränderung seiner Größe, Form und Masse erfährt, was als „Remodeling“ bezeichnet wird. Einen ähnlichen Prozeß durchläuft auch das Myokard eines an einer nicht ischämischen DCM erkrankten Patienten, bei dem sich zeitabhängig ebenfalls ein „Remodeling“ einstellt [25, 78]. Diese Veränderungen führen von einer ehemals elliptischen Ventrikelform zu einer mehr sphärischen Geometrie. Aufgrund der sphärischen Ventrikelgestalt weisen diese Herzen häufig eine funktionelle Mitralinsuffizienz auf, sie arbeiten gegen eine erhöhte Wandspannung und daher unökonomisch [78], sind weniger anpassungsfähig an Belastung [50] und zeigen letztendlich eine verminderte Lebensdauer [25].

Studien haben gezeigt, daß ACE-Hemmer eine Ventrikeldilatation und ein „Remodeling“ nach Myokardinfarkt [50, 78] und bei einer DCM [47] bremsen können. Die vor-

liegenden Daten implizieren nun, daß die zusätzlich Gabe eines Betablockers einen weiteren positiven Effekt auf die Ventrikelgeometrie hat. Demnach wird durch Bisoprolol nicht nur das Auftreten eines „Remodeling“ reduziert, sondern ein bereits eingesetztes „Remodeling“ in ein sogenanntes „reverse Remodeling“ überführt.

#### **5.4 Einfluß von Bisoprolol auf den myokardialen Energiestoffwechsel**

Die Auswertung der  $^{31}\text{P}$  MR-Spektroskopie ergab für die Studienpatienten ein deutlich vermindertes Konzentrationsverhältnis von Phosphocreatin zu ATP ( $1,25 \pm 0,08$ ) im Vergleich zu dem gesunden Vergleichskollektiv ( $1,63 \pm 0,12$ ,  $p=0,008$ ).

Von einem reduzierten PCr/ATP Verhältnis bei dilatativer Kardiomyopathie wurde in der Literatur wiederholt berichtet [4, 18, 35, 59, 61, 64].

Klinische Relevanz hat dieser Index insofern erhalten, als erkannt wurde, daß das PCr/ATP Verhältnis eng zur linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert [61] und ein guter Parameter zur Abschätzung der Prognose ist [62].

Die in der Literatur beschriebene Abhängigkeit der PCr/ATP Verhältnisse vom Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA) konnten wir ebenfalls bestätigen. So zeigten Patienten mit eher mild ausgeprägten klinischen Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz ein nur leicht reduziertes PCr/ATP ( $1,27 \pm 0,23$ ) Verhältnis, während die Reduktion bei Patienten der NYHA-Klasse III ( $0,78 \pm 0,02$ ) stärker ausgeprägt war.

Nach einem Jahr Therapie mit dem Betablocker Bisoprolol wurde ein Anstieg des PCr/ATP von  $1,03 \pm 0,18$  auf  $1,24 \pm 0,06$  ( $p=0,2$ ) festgestellt, während diese Verhältnis in der Placebogruppe von  $1,38 \pm 0,08$  (vor) auf  $1,26 \pm 0,12$  (nach) sank.

Nun stellt sich die Frage, warum bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie der kardiale Energiestoffwechsel verändert ist, und auf welche Weise Betablocker den myokardialen Energiestoffwechsel positiv beeinflussen können?

Wesentlich ist hierbei die Tatsache, daß alle Reaktionen auf zellulärer Ebene im Myokard, wie z.B. die Kontraktion der Myofibrillen, die Aufrechterhaltung der Ionengradienten oder die Synthese von Makromolekülen energieabhängige chemische Reaktionen darstellen. Als einzige direkte Energiequelle für diese Abläufe kommt das energiereiche Phosphat ATP in Frage. Phosphocreatin dient dabei als Transportform vom Ort der ATP Produktion in den Mitochondrien zu den Orten des ATP-Verbrauches in den Myofibrillen. Untersuchungen an transgenen Mäusen mit

ausgeschaltetem Creatinkinase-M-Gen haben gezeigt, daß dieser Energietransfer bei Belastung essentielle Bedeutung bei der Aufrechterhaltung des erhöhten Leistungsniveaus erlangt. So konnte der Skelettmuskel dieser Tiere keine schnelle Muskelarbeit erbringen [92].

Es ist wahrscheinlich, daß das reduzierte PCr/ATP bei Patienten mit DCM auf die Kombination von mindestens zwei Mechanismen zurückzuführen ist.

Zum einen führt eine zunehmende linksventrikuläre Wandspannung zu einer Reduktion des PCr und einem damit einhergehenden Anstieg des freien ADP.

Zweitens konnte gezeigt werden daß diese Patienten ebenfalls eine Verminderung des Gesamtcreatinpools [43, 59] aufweisen. Der Grund hierfür könnte sein, daß es neben dem kontinuierlichen Verlust von zellulärem ATP und PCr zu einer Downregulation des Na<sup>+</sup>-Creatin Cotransporters, ein für Creatin spezifisches Transportsystem der Zellmembran, kommt [65].

Dabei korreliert sowohl die Menge des Gesamtcreatins als auch die Aktivität der Creatinkinase zu dem Schweregrad der linksventrikulären Fehlfunktion [42, 59].

Die genannten Faktoren stören das fein regulierte Gleichgewicht des myokardialen Energiehaushaltes, was in einer verminderten Leistungsfähigkeit resultiert.

Die Vermutung, daß Betablocker einen gestörten myokardialen Energiestoffwechsel positiv beeinflussen können, wurde schon in einigen Untersuchungen geäußert [33, 40]. Auf welche Weise sie dies zu erreichen vermögen, ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung.

Wie bereits unter 5.1 erwähnt, spielt sicher die verminderte Herzfrequenz und damit reduzierte Herzarbeit eine wichtige Rolle. Auch senken sie über eine veränderte Ventrikelgeometrie die linksventrikuläre Wandspannung, was von einem Anstieg des PCr/ATP Verhältnisses begleitet wird [103].

Eine ebenfalls große Bedeutung wird der Normalisierung der intrazellulären ATP Konzentration zugeschrieben, da ATP nicht nur als Substrat für energieabhängige Stoffwechselreaktionen benötigt wird, sondern es durch seine allosterischen Effekte sowohl die Myosin ATPase als auch den Calcium-Einstrom durch Zellmembrankanäle beeinflusst [46]. Verdeutlicht wird dies dadurch, daß energieabhängige Reaktionen bereits bei sehr geringen ATP Konzentrationen von 1 µM abgesättigt sind, während für optimale allosterische Effekte eine ATP Konzentration von mindestens 5-10 µM benötigt wird [46].

Weiterhin ergaben Untersuchungen, daß es durch β-Blockade möglich ist, einen erfolgten Enzym-Shift im Creatinkinase-System umzukehren [52], was eine intrazelluläre Verarmung an Creatin und Purinen bremsen würde [58].

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte in einer geänderten Substratverwertung lie-

gen, die weniger Fettsäuren und mehr Glucose utiliziert. So hemmen Betablocker die Carnitin-Palmitoyl-Transferase, das Schlüsselenzym, um lange Fettsäuren für die  $\beta$ -Oxidation in die Mitochondrien zu transportieren [49]. Eine vermehrte Glucoseverbrennung bei partiell blockierter  $\beta$ -Oxidation stellt eine hoch effiziente Alternative für die ATP-Produktion dar, da hierbei ca. 12 % weniger Sauerstoff benötigt wird [68].

Ein weiter Aspekt ist der Schutz vor der toxischen Auswirkung übermäßiger sympathischer Aktivierung. So konnte experimentell gezeigt werden, daß Kardiomyozyten schnell an ATP, PCr und Creatinkinase verarmen, wenn sie einer hohen Noradrenalin-konzentration ausgesetzt werden [71].

### **5.5 Einfluß von Bisoprolol auf die Lebensqualität**

Die Beurteilung der Lebensqualität des Patienten bei der Entwicklung medikamentöser Therapiestrategien erlangt in zunehmenden Maß an Bedeutung. Dabei spielen v.a. zwei Hauptbeweggründe eine Rolle. Zum einen sollen Medikamentennebenwirkungen, die sich auf die Lebensqualität negativ auswirken, erkannt werden. Zum anderen hat sich gezeigt, daß eine Verbesserung klinischer Parameter nicht zwangsläufig von einem verbesserten Wohlbefinden begleitet wird. Da die Patienten-Compliance aber ganz wesentlich davon abhängt, ob der Patient auch im täglichen Leben einen Nutzen durch die Therapie erfährt, wird mittlerweile die „Quality of Life“ bei vielen großen klinischen Studien mit berücksichtigt.

Bei der Durchführung der STEP-Studie wurde der „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen benutzt. Dabei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Meßinstrument für Patienten mit einer Herzerkrankung. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß krankheitsbezogene Fragen von Vorteil sind, weil allgemeine Fragebögen zum Gesundheitszustand keine schlüssige Aussage bei herzkranken Patienten zulassen [97]. Des weiteren wird die Evaluierung mit einem spezifischen Fragebogen durch die Tatsache unterstützt, daß es eine vergleichsweise hohe Korrelation zwischen klinischen Parametern und den einzelnen Fragen gibt [75].

Der von uns festgestellte positive Einfluß des Betablockers Bisoprolol auf die „Quality of Life“ bei Patienten mit DCM steht gut im Einklang mit früheren Untersuchungen von Waagstein et al, die während der MDC-Studie (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) bei 345 Patienten die Auswirkungen von Metoprolol auf die Lebensqualität untersuchten [97]. Hierfür wurde der „Quality of life in Heart Failure Questionnaire“ (QLQ-CHF), ein Vorläufer des von uns benutzten Fragebogens ver-

wendet. Dabei zeigten die mit Metoprolol behandelten Patienten nach 18 Monaten eine signifikante Verbesserung des Gesamtscores sowie bezüglich der beiden Subscores für das emotionale Befinden und die körperliche Leistungsfähigkeit während bei den Patienten der Placebogruppe keine nennenswerte Veränderung zu verzeichnen war [97].

Allerdings muß betont werden, daß die Aussagen über den Einfluß von Betablocker auf die "Quality of Life" in der Literatur uneinheitlich sind. Reddy et al. haben in einem Artikel alle bis jetzt zu diesem Thema veröffentlichten Untersuchungen aufgearbeitet [77]. Demnach konnten lediglich drei von zehn Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch Betablocker belegen, bei den restlichen sieben waren die Veränderungen nicht signifikant. Somit ist aus heutiger Datenlage eine abschließende Bewertung über den Einfluß von Betablockern auf die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht möglich.

## 6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluß des Betablockers Bisoprolol auf den myokardialen Energiestoffwechsel, die linksventrikuläre Funktion, Ventrikelgeometrie, Hämodynamik und „Quality of Life“ bei Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie zu untersuchen.

Hierzu wurden im Rahmen der STEP-Studie 8 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Dilatativer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion kleiner 40% doppelblind in Placebo und Verumgruppe randomisiert und über 48 Wochen beobachtet. Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden einer echokardiographischen und MR-tomographischen Untersuchung unterzogen. Des weiteren wurde ihr Gesundheitszustand anhand des „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogens evaluiert. Außerdem wurden die energiereichen Phosphate ATP und PCr mittels einer SLOOP MR-spektroskopischen Untersuchung gemessen und mit den Werten eines ebenfalls untersuchten gesunden Kontrollkollektivs verglichen.

Beide Patientengruppen wiesen bei Studienbeginn ähnliche Stadien der Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association- (NYHA-) Klassifikation, ähnliche Ejektionsfraktionen, Ventrikeldiameter und Volumina auf. Auch die Punktwerte des „Quality of Life“-Fragebogens unterschieden sich kaum.

Lediglich im PCr/ATP-Verhältnis unterschieden sich bei Patientengruppen bereits bei Studienbeginn deutlich ( $1,38 \pm 0,08$  vs.  $1,03 \pm 0,18$ ).

Es zeigte sich, daß das PCr/ATP-Verhältnis für alle Patienten zusammen mit  $1,25 \pm 0,09$  im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen mit  $1,63 \pm 0,12$  signifikant reduziert ist ( $p=0,008$ ).

Nach einem Jahr Therapie war das PCr/ATP in der Verumgruppe von  $1,03 \pm 0,18$  auf  $1,24 \pm 0,1$  deutlich, aber nicht signifikant angestiegen, in der Placebogruppe war es aber mit  $1,26 \pm 0,12$  im Vergleich zu  $1,38 \pm 0,08$  bei Studienbeginn sogar weiter abgefallen.

Die echokardiographische und MR-tomographische Untersuchung lieferte die Werte für Ventrikeldiameter, Ventrikelvolumina, Ejektionsfraktion und Myokardmasse.

Unter der Bisoprololtherapie kam es zu einem signifikanten Anstieg der Ejektionsfraktion von  $22,6 \% \pm 2,7$  auf  $37,0 \% \pm 3,5$ . Im gleichen Zeitraum reduzierte sich eben-

falls signifikant sowohl die Myokardmasse von  $240,0 \text{ g} \pm 29,5$  auf  $157,7 \text{ g} \pm 23,4$  als auch das endsystolische linksventrikuläre Volumen von  $226,5 \text{ ml} \pm 43,3$  auf  $116,7 \text{ ml} \pm 33,7$ . Andererseits blieb in der Placebogruppe die LV-EF mit  $25,2 \% \pm 4,3$  vs.  $27,0 \% \pm 2,2$  unverändert schlecht; auch blieben die Ventrikelvolumina im Verlauf unverändert. Der klinische Gesundheitszustand wurde anhand eines Selbsteinschätzungsfragebogens bestimmt. Sowohl im Gesamtscore als auch im Subscore „KLF“, der die körperliche Leistungsfähigkeit beschreibt, schätzen die mit Bisoprolol behandelten Patienten ihren Gesundheitszustand im Verlauf deutlich besser ein als die Patienten der Placebogruppe.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Gabe des Betablockers Bisoprolol zusätzlich zu der üblichen Standardmedikation bei chronischer Herzinsuffizienz den myokardialen Energiestoffwechsel, die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels, und nicht zuletzt die Befindlichkeit des Patienten positiv beeinflussen kann.

Die Aussagekraft der Studie leidet sicherlich unter der viel zu kleinen Patientenzahl, allerdings machen die nun vorliegenden Ergebnisse Mut auf diesem Gebiet weitere Untersuchungen vorzunehmen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Andersson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hedner T, Waagstein F: Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(4):1059-66
2. Anderson JL, Gilbert EM, O'Connell JB, et al.: Long term (2 year) beneficial effects of beta-adrenergic blockade with bucindolol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1373-81
3. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, Sorensen SG, Yanowitz FG, Menlove RL, Bartholomew M: A randomized trial of low-dose-beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:471-475
4. Auffermann W, Chew WM, Wolfe CL, Tavares NJ, Parmley WW, Semelka RC, Donnelly T, Chatterjee K, Higgins CB: Normal and diffusely abnormal myocardium in humans: functional and metabolic characterization with P-31 MR spectroscopy and cine MR imaging. *Radiology* 1991;179(1):253-9
5. Berger S, Braun S, Kalinowski H.O: NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen, Band 1. Thieme Verlag, Stuttgart, 1992
6. Biamino G, Lange L: Echokardiographie, Hoechst, Aktuelles Wissen, 1983
7. Black MJ, Campbell JH, Campbell GR: Effect of perindopril on cardiovascular hypertrophy of the SHR: respective roles of reduced blood pressure and reduced angiotensin II levels. *Am J Cardiol* 1993;71:17E-21E
8. Bleifeld W, Hamm CW: Herz und Kreislauf. Klinische Pathophysiologie. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1988
9. Böhmke T, Weber K: Checkliste Echokardiographie. Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1995

10. Bodenhausen G, Wokaun A: Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimension. Clarendon Press, Oxford, 1991
11. Bottomley PA: MR spektroskopie of human heart: The status and challenges. Radiology 1994; 191:593-612
12. Bottomley PA: Noninvasive studies of high energy phosphate metabolism in human heart by depth resolved  $^{31}\text{P}$ -NMR spectroscopy. Science 1985;229:769-772
13. Bottomley PA, Herfkens RJ, Smith LS, Bashore TM: Altered phosphate metabolism in myocardial infarction:  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. Radiology 1987;165:703-707
14. Bottomley PA, Ouwerkerk R: Optimum flip angles for exciting NMR with uncertain  $T_1$  values. Magn Reson Med 1994;32:137-141
15. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S, Stinson EB:  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective  $\beta_1$ -receptor downregulation in heart failure. Circ Res 1986;59:297-309
16. Brodde OE: Physiology and pharmacology of cardiovascular catecholamin receptors: implications for treatment of chronic heart failure. Am Heart J 1990;120:1565-1572
17. CIBIS-II Investigators Committee: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13
18. Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R, Niioka T, Rajagopalan B, Radda GK: Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy. Lancet 1991;19;338(8773):973-6
19. Cooper G, Kent RL, Mann DL: Load induction of cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 1989;21 Suppl V:11-30

20. Currie PJ, Kelly MJ, Middlebrook K, et al.: Acute intravenous and sustained oral treatment with the beta-1 antagonist prenalterol in patients with severe cardiac failure. *Br Heart J* 1984;51:530-8
21. Dazu VJ: Local contractile and growth modulators in the myocardium. *Clin Cardiol* 1993;16 Suppl II:II5-9
22. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Roman MJ: Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21 Suppl 2:S38-44
23. Digitalis Investigator Group: The effect of digitalis on mortality and hospitalization in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533
24. Drexler H: Periphere Adaptation bei chronischer Herzinsuffizienz: Therapeutische Implikationen. *Herz* 1991, in press
25. Douglas PS, Morrow R, Loli A, Reichek N: Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:311-56.
26. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett J, et al.: Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized double blind, placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1310-20
27. Feldmann AM: Modulation of adrenergic receptors in failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1993;87 (Suppl IV):27-34
28. Felker GM, Thomson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kaspar EK: Underlying causes and long term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342 (15):1077-1084
29. Friebolin H: Ein und zweidimensionale VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1988
30. Gardian DG: NMR and its applications to living systems. Oxford University Press, 1995

31. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholomew M, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR: Long term  $\beta$ -blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: double blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990;88:223-229
32. Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG, Bristow MR: Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71;23C-29C
33. Gwathmey JK, Kim CS, Hajjar RJ, Khan F, DiSalvo TG, Matsumori A, Bristow MR: Cellular and molecular remodeling in a heart failure model treated with the beta-blocker carteolol. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 2):H1678-90
34. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ: Time course of Improvement in Left Ventricular Function, Mass and Geometry in Patients With Congestive Heart Failure Treated With Beta-Adrenergic Blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154-61
35. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G: Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;122(3 Pt 1):795-801
36. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsburg R, Fowler MB: Increased  $\beta$  receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483-490
37. Herzog WD, Messerschmidt M: NMR-Spektroskopie für Anwender. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim New York Basel Cambridge Tokyo, 1995
38. Hesse M, Meier H, Zeeh B: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Thieme Verlag Stuttgart 1979, 100-101

39. Horn M, Neubauer S, Bomhard M, Kadgien M, Schnackerz K, Ertl G: <sup>31</sup>P MR spectroscopy of human blood and serum: results from volunteers and patients with congestive heart failure, diabetes mellitus and hyperlipidemia. Proc. 10th Ann. Meeting SMRM 1991; WIP 1198
40. Hügel S, Horn M, de Groot M, Remkes H, Dienesch C, Hu K, Ertl G, Neubauer S: Effects of ACE inhibition and beta-receptor blockade on energy metabolism in rats postmyocardial infarction. Am J Physiol 1999;277(6 Pt 2):H2167-75
41. Ikram H, Fitzpatrick D: Double-blind trial of oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. Lancet 1981;490-493
42. Ingwall JS, Atkinson DE, Clarke K, Fetters JK: Energetic correlates of cardiac failure: changes in the creatine kinase system in the failing myocardium. Eur Heart J 1990;11 Suppl B:108-15
43. Ingwall JS: Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? Circulation 1993;87:VII-58-VII-62
44. Ingwall JS: Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy of cardiac and skeletal muscles. Am J Physiol 1982; 242:H729-H744
45. Kannel WB, Larson M: Long-term epidemiologic prediction of coronary disease; The Framingham experience. Cardiology 1993;82:137-152
46. Katz A.M: Metabolism of the failing heart. Cardioscience 4,199-203
47. Konstan MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al.: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1992;86:431-8
48. Doering W: Spiroergometrie in der Beurteilung kardiovaskuläre Erkrankungen. Kardiologie. 1994;83:Suppl. 3, 89-96
49. Kujacic M, Carlsson A: In vivo activity of tyrosine hydroxylase in rat adrenal glands following administration of quinpirole and dopamine. Eur J Pharmacol 1995;278(1):9-15

50. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA: Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after acute anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1167-73
51. Laks MM, Morady F, Swan HJC: Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 1973;64:75-8
52. Laser A, Neubauer S, Tian R, Hu K, Gaudron P, Ingwall JS, Ertl G: Long-term beta-blocker treatment prevents chronic creatine kinase and lactate dehydrogenase system changes in rat hearts after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):487-93
53. Lechat et al: Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997;96:2197-2205
54. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6
55. Massie BM, Shah NB: The heart failure epidemic: Magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Current opinion in cardiology* 1996;11:221-22-
56. Meininger M, Landschütz W, Beer M, Seyfarth T, Horn M, Pabst T, Haase A, Hahn D, Neubauer S, von Kienlin M: Concentrations of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 1999;41:659-663
57. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353: 2001-7.
58. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, Tagawa H, De Freitas G, Cooper G, Carabello BA: Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(6):653-9
59. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD: Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation* 1996;94(8):1894-901

60. Neubauer S, Ertl G, Krahe T, Schindler R, Hillenbrand H, Lackner K, Kochsiek K: Experimentelle und klinische Möglichkeiten der MR-Spektroskopie des Herzens. *Z Kardiol* 1991;80:25-36
61. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Godde M, Lubke D, Jilling B, Hahn D, Ertl G: Contributions of <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl O:115-8
62. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell J, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall J, Kochsiek K: Myocardial Phosphocreatin to ATP ratio is a predictor of mortality in patient with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2190-2196
63. Neubauer S, Horn M, Pabst T, Harre K, Strömer H, Bertsch G, Sanstede J, Ertl G, Hahn D, Kochsiek K: Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *J Investing Med* 1997;45:453-462
64. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, Mader H, Kromer EP, Riegger GA, Lackner K, et al: <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;86(6):1810-8
65. Neubauer S, Remkes H, Spindler M, Horn M, Wiesmann F, Prestle J, Walzel B, Ertl G, Hasenfuss G, Wallimann T: Downregulation of the Na<sup>+</sup>-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation* 1999;100(18):1847-50
66. Neumann J, Scholz H, Döring V, Schmitz W, von Meyernick L, Kalmar P: Increase in myocardial G<sub>i</sub> proteins in heart failure. *Lancet* 1988;936-937
67. Olbrich HG: Epidemiologie - Ätiologie der dilatativen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2001; 90:Suppl I 1, I/2-I/9
68. Opie L.H.: The Heart. in *The Heart*. 2nd ed., p. 211. Raven Press, New York
69. Opie L.H. : The Heart. in *The Heart*. 3rd ed., p211. Raven Press New York

70. Panfilov V, Wahlqvist I, Olsson G: Use of beta-adrenoceptor blockers in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:273-287
71. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA. et al.(on behalf of SAVE Investigators): Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677
72. Pitt B: ACE-inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for randomized aldactone evaluation study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl N):107-110
73. Popovich MI, Kobets VA, Kostin SI, Kapelko VI: Myocardial alterations induced by prolonged noradrenaline administration in various doses. *Clin Cardiol* 1992;15(9):660-5
74. Quinones MA, Weiner DH, Shelton BJ, et al.: Echocardiographic predictors of one-year clinical outcome in the study of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial and registry: an analysis of 1172 patients. *Circulation* 1993;88 Suppl I:I-304
75. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN: Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 1987;3:198-209
76. Reddy HK., Weber KT, Janicki JS, McElroy PA: Hemodynamic, ventilatory and metabolic effect of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:353-380
77. Reddy P, Pharm D, Dunn B: The Effect of  $\beta$ -Blockers on Health-Related Quality of Life in Patients with Heart failure. *Pharmacotherapy* 200;20(6):679-689
78. Sabbah HN, Goldstein S: Ventricular remodelling: consequences and therapy. *Eur Heart J* 1993;13 Suppl C:24-9
79. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S: Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977-84

80. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D: Age-and gender - depend differences of left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine MR imaging. *Eur Radiol* 2000;10(3):438-42
81. Schaefer S, Gober J, Valenza M, Karczmar GS, Matson GB, Camacho SA, Botvinick EH, Massie B, Weiner MW: Nuclear magnetic resonance imaging-guided phosphorus-31 spectroscopy of human heart. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1449-1455
82. Schaefer S: Cardiovascular applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Am J Cardiol* 1989;64:38E-45E
83. Schild HH: MRI made easy. Schering Diagnostika, 1990
84. Stevenson LW, Tillisch JH: Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986;74:1303-1308
85. Streyer L: Biochemistry. W.H. Freeman And Company New York 1988; 316
86. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Coob FR: Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988;77:552-559
87. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
88. The RESOLVED Investigators: Effects of Metoprolol CR in Patients With Ischemic and Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:378-384.
89. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
90. Underwood R, Firmin D: An introduction to magnetic resonance of cardiovascular system. Current Medical Literature Ltd London 1987;7-8

91. Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ: Altered expressions of b-adrenergic receptor kinase and  $\beta$ 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993;87:454-463
92. Van Deursen J, Heerschap A, Oerlemans F, Ruitenbeek W, Jap P, Wieringa B: Skletal muscles of mice deficient in muscle creatin kinase lack burst activity. *Cell* 1993;74:621-631
93. Vanhamme L, van den Boogart A, van Huffel S: Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn reson* 1997;129:35-43
94. Vatner SF, Shanon R, Hittinger L: Reduced subendocardial coronary reserve: a potential mechanism for impaired diastolic function in the hypertrophied and failing heart. *Circulation* 1990;81 Suppl III:III-8-14
95. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-1446
96. Waagstein F, Caidahl K, Wallenstein I, Bergh C-H, Hjalmarson Å: Long-term  $\beta$ -blockade in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;80:551-563
97. Waagstein F, Wiklund I, Swedberg K, Hjalmarsson A: Quality of Life on Treatment with Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy: Results from the MDC Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:361-368
98. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, et al.: Remodelling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:3-16
99. Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G: Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1990;323:1593-600
100. Whiteman G, Chance B, Bode H, Maris J, Haselgrove J, Kelly R, Clark B: Diagnosis and therapeutic evaluation of a pediatric case of cardiomyopathy using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:745-749

metabolites

101. Zelis R, Flaim SF: Alteration in vasomotor tone in congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 1982;24:437-459
102. Zelis R, Mason DT, Braunwald E: A comparison of the effect of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986;47:969-970
103. Zhang J, Merkle H, Hendrich K, Garwood M, From AHL, Ugurbil K, Bache RJ: Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 1993;92:993-1003

**Quality of Live**  
**Minnesota Living with Heart Failure**

	Nein	selten				immer
1. Tratten Schwellungen an den Fußknöcheln, Beinen etc. auf?	0	1	2	3	4	5
2. Mußten Sie sich tagsüber hinsetzen oder hinlegen um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Umhergehen oder Treppensteigen?	0	1	2	3	4	5
4. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Erledigungen im Haus oder im Garten?	0	1	2	3	4	5
5. Hatten Sie Schwierigkeiten sich von zuhause wegzubewegen?	0	1	2	3	4	5
6. Hatten Sie Schwierigkeiten nachts gut zu schlafen?	0	1	2	3	4	5
7. Hatten Sie Schwierigkeiten im Zusammenleben oder gemeinsamen Tätigkeiten zusammen mit Freunden oder der Familie?	0	1	2	3	4	5
8. Hatten Sie Schwierigkeiten Ihrem beruf nachzugehen?	0	1	2	3	4	5
9. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Ihrer Freizeitgestaltung, beim Sport oder Ihren Hobbys?	0	1	2	3	4	5
10. Waren Sie bei Ihren sexuellen Aktivitäten beeinträchtigt?	0	1	2	3	4	5
11. Konnten Sie von den Nahrungsmitteln, die Sie gerne mögen, nur weniger essen?	0	1	2	3	4	5
12. Waren Sie kurzatmig?	0	1	2	3	4	5
13. Waren Sie müde, abgeschlagen oder antriebsarm??	0	1	2	3	4	5
14. Mußten Sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden?	0	1	2	3	4	5
15. Mußten Sie wegen Ihrer Herzerkrankung Geld ausgeben?	0	1	2	3	4	5
16. Hatten Sie Medikamentennebenwirkungen?	0	1	2	3	4	5
17. Hatten Sie den Eindruck daß Sie für Ihre Familie oder Freunde eine Belastung sind?	0	1	2	3	4	5
18. Hatten Sie den Eindruck, daß Sie Ihr Leben nicht mehr selbst bestimmen können?	0	1	2	3	4	5
19. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	0	1	2	3	4	5
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21. Hatten Sie Zeiten, in denen Sie ohne äußerem Anlaß traurig und nicht aufzuheitern waren?	0	1	2	3	4	5

### **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Neubauer gilt mein Dank für die Überlassung des Themas, der auch nach seinem Fortgang nach England zu Mir und der Arbeit stand.

Herrn Prof. G. Ertl danke für die Übernahme des Koreferates.

Zu besonderen Dank bin ich Kerstin Harre verpflichtet die mir auch in schwieriger Stunde zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Martin Closman bedanken, der mich bei der Layoutgestaltung tatkräftig unterstützte.

## Curriculum

### Rudolf Nadjar

#### Zur Person

Geburtsdatum 24 April 1971  
Geburtsort Neuburg/ Donau, Deutschland  
Staatsangehörigkeit Deutsch

#### Ausbildung

Mai 1992 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Roth  
8/92-11/93 Zivildienst, Rotes Kreuz Nürnberg (MSHD)

#### Studium

Mai 1994 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
April 1996 Physikum  
April 1997 1. Staatsexamen  
August 1999 2. Staatsexamen  
November 2000 3. Staatsexamen

#### Praktisches Jahr

Oktober 1999 1. PJ-Tertial: Chirurgie  
Prof. Dr. Feustel, Missionsärztliche Klinik Würzburg  
März 2000 2. PJ-Tertial: Orthopädie  
PD Dr. Simmen, Schulthess-Klinik Zürich  
Juli 2000 3. PJ-Tertial: Innere Medizin  
Prof. Dr. Jany, Missionsärztliche Klinik Würzburg

#### Arzt im Praktikum

Seit 01.05.01 Unfallchirurgie Barmherzige Brüder Regensburg

Regensburg, Juli 2001