

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

**Auswirkungen des linksventrikulären Stimulationsortes und
der atrioventrikulären Verzögerungszeit auf die Herzfunktion
unter normaler und reduzierter Koronarperfusion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Dorothee Katharina Maria Sinha, geb. Ebert
aus Sesslach

Würzburg, Dezember 2009

Referent: Privatdozent Dr. med. F. Weidemann

Koreferent: Professor Dr. med. G. Ertl

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Für Anil, Louisa, Frederick und Henrietta
und
in Erinnerung an meinen Vater.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Ziele der Untersuchung	3
3. Methodik	4
3.1. Versuchsvorbereitung	4
3.1.1. Narkose und Beatmung	4
3.1.2. Präparation	4
3.1.3. Koronarperfusion	6
3.2. Versuchsdurchführung	8
3.2.1. Versuchsprotokoll	8
3.2.2. Messparameter	8
3.3. Versuchsauswertung	10
3.3.1. Datenanalyse	10
3.3.2. Statistik	10
4. Versuchsergebnisse	11
4.1. Koronargefäße	11
4.1.1. Koronarer Blutfluß F_{RIVA}	11
4.1.2. Koronarer Perfusionsdruck P_{COR}	11
4.1.3. Koronare Leitfähigkeit C	12
4.2. Myokardiale Kontraktilität	13
4.2.1. Zeitlich differenzierte maximale linksventrikuläre Druckänderung dP/ dt_{max}	13
4.2.2. Prozentuale myokardiale Segmentlängenverkürzung SL	14
4.3. Hämodynamik, Herzfrequenz und Erregungsausbreitung	16
4.3.1. Hämodynamik	16
4.3.2. Erregungsausbreitung	17
4.3.3. Herzfrequenz	18
5. Diskussion	19
5.1. Herzstimulation bei normaler Koronarperfusion	19
5.2. Herzstimulation bei reduzierter Koronarperfusion	23
5.3. Klinische Bedeutung	26

5.4. Limitationen	28
6. Zusammenfassung	29
7. Anhang	31
7.1. Abkürzungen	31
7.2. Tabellen	32
7.3. Abbildungsverzeichnis	42
8. Literaturverzeichnis	43

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen und der Schlaganfall sind die häufigsten Erkrankungen und Todesursachen in der westlichen Welt. In den Vereinigten Staaten starben 2005 etwa 864.000 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen; dies entspricht 35 % aller Todesfälle. Über 80 Millionen Menschen leiden dort an kardiovaskulären Erkrankungen, 16,8 Millionen an der koronaren Herzerkrankung und 5,7 Millionen an der Herzinsuffizienz. Die Kosten für die kardiovaskulären Erkrankungen in den USA werden mit \$ 474.8 Milliarden für 2009 angegeben. (1)

Auch in Deutschland sind die Herzkreislauferkrankungen die Haupttodesursache; 2008 verstarben hieran 363.785 Menschen (43,1%). Nach der ICD 10-Klassifikation der Todesursachenstatistik treten hierbei die chronische ischämische Herzkrankheit (9,3%), der akute Myokardinfarkt (7,0%) und die Herzinsuffizienz (6,0%) am häufigsten auf. 2007 wurden 2,6 Millionen Patienten (15,0%) aufgrund von Krankheiten des Kreislaufsystems behandelt; die Gesundheitsausgaben hierfür betrugen 2004 € 35 Milliarden. (2)

Die koronare Herzerkrankung gilt außerdem als die Hauptursache für die Entwicklung der Herzinsuffizienz. In verschiedenen Untersuchungen konnte in 36% (3) bis 52% (4) der Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz eine Koronarischemie als Ursache nachgewiesen werden. Zudem beeinflusst die Myokardischämie die weitere Entwicklung und Prognose der Herzinsuffizienz maßgeblich. (5) Hierbei spielt die reduzierte myokardiale Perfusion eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des für die Herzinsuffizienz charakteristischen kardialen Remodelings; letzteres ist durch eine Veränderung von Größe, Form und Funktion des Herzens sowie durch eine Abnahme der Myozyten und eine Zunahme der interstitiellen Fibrose gekennzeichnet. (6) Zudem ist die Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium häufig mit einer Störung der elektromechanischen Aktivierungsabfolge von Vorhof und Ventrikel bzw. einer verzögerten Aktivierung der Kammern verbunden. (7) Letztere ist bei etwa 30-50% der Patienten mit einem Linksschenkelblock und einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. (8)

Neben der Pharmakotherapie hat sich seit einigen Jahren die kardiale Resynchronisationstherapie als bedeutender Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie etabliert. Erste Untersuchungen hierzu befassten sich zunächst mit der Optimierung des atrioventrikulären Stimulationsintervalls. (9, 10, 11) Es zeigte sich jedoch, dass sich die linksventrikuläre Funktion unter veränderter av-sequentieller Stimulation bei Schrittmacherpatienten mit einem schmalen QRS-Komplex oder Linksschenkelblock insgesamt eher verschlechterte. (12)

Daher wurde in weiteren Untersuchungen die Position der Stimulationselektrode optimiert; dabei führte die synchronisierte atrio-linksventrikuläre Stimulation bei erhaltenem Eigenrhythmus zu einer besseren linksventrikulären Funktion als die rechtsventrikuläre Stimulation. (13-16) Dies war am ehesten darauf zurückzuführen, dass die rechtsventrikuläre Stimulation zu einer stärker asynchronen elektrischen Aktivierung und nachfolgenden myokardialen Kontraktion führte. (17-19)

Im Rahmen von Akutstudien konnte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV, schwer reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einem Linksschenkelblock eine deutliche Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion, der Herzauswurfleistung (20, 21) und der Hämodynamik (22, 23) erzielt werden. Mehrere kontrollierte, randomisierte Langzeit-Studien bestätigten, dass durch die kardiale Resynchronisationstherapie nicht nur eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Reduktion der linksventrikulären Volumina, sondern auch eine Zunahme der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität erreicht werden konnte. (24-26) Zudem nahm die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen und die sich anschließende Krankenhaus-Liegedauer signifikant ab. (26) Schließlich konnte eine Reduktion der Mortalität von Herzinsuffizienz-Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie um 24-30 % im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie erzielt werden. (27-29)

Hingegen liegen nur wenige Daten über die Auswirkungen der linksventrikulären Stimulation während einer akuten Myokardischämie vor. Einige tierexperimentelle Untersuchungen an wachen (30, 31) und anästhesierten Hunden (32,33) zeigten, dass eine schnelle Ventrikelstimulation und myokardiale Ischämie zu einer graduellen Reduktion der myokardialen Funktion führte. Hierbei wurde das Herz in

der Regel vom rechten oder linken Vorhof oder vom rechten Ventrikel, nicht jedoch vom linken Ventrikel aus stimuliert. In einer ersten tierexperimentellen Studie konnte unsere Arbeitsgruppe nachweisen, dass sich während einer akuten Myokardischämie Unterschiede in der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit vom linksventrikulären Stimulationsort zeigten. (34) Zudem wurden die Effekte der schnellen linksventrikulären Stimulation durch die reduzierte Koronarperfusion verstärkt.

Unklar ist jedoch weiterhin, welche Auswirkungen eine sequentielle atrio-linksventrikuläre Stimulation auf die Herzfunktion unter ischämischen Bedingungen hat.

2. Ziele der Untersuchung

Über die Auswirkungen der linksventrikulären Stimulation des Herzens während einer akuten Myokardischämie ist wenig bekannt. Im Rahmen dieser tierexperimentellen Untersuchung an anästhetisierten und thorakotomierten Hunden sollten daher folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss haben unterschiedliche linksventrikuläre Stimulationsorte auf die Funktionsweise des linken Ventrikels, die Koronarperfusion und die Hämodynamik?
2. Welche Rolle spielen hierbei unterschiedliche atrio-linksventrikulär-sequentielle Stimulationsintervalle?
3. Welche Auswirkungen haben unterschiedliche koronare Perfusionsstufen auf die Funktionsweise des linken Ventrikels und die Hämodynamik im akuten Ischämiemodell?

3. Methodik

3.1. Versuchsvorbereitung

3.1.1. Narkose und Beatmung

Die Untersuchungen wurden an mischrassigen Hunden beiderlei Geschlechts unter einer Prämedikation mit Phenothiazin (Combelen^R, 0,05 mg/kg Körpergewicht) durchgeführt. Nach Anlegen eines venösen Zugangs wurden zur Einleitung der Vollnarkose Ethyl-Thiobarbital (Inactin^R, 10 ml/kg Körpergewicht i.v.) bzw. Thiopental (Trapanal^R) und ein Chloralose-Urethan-Gemisch (40 mg/kg Chloralose, 250 mg/kg Urethan i.v. bei 37 °C in Aqua dest. für 1 Std. gelöst) appliziert. Die Dauernarkose zur Unterdrückung des Orbicularis-oculi-Reflexes wurde durch die etwa zweistündige Gabe von 20 ml des Chloralose-Urethan-Gemisches aufrecht erhalten und bei Bedarf um Morphin (3 mg/kg s.c.) ergänzt. Eine zusätzliche Muskelrelaxation für die notwendige Thorakotomie wurde durch Pancuroniumbromid (Pancuronium Organon^R, 0,01 mg/kg i.v.) erreicht. Bei Arrhythmien oder Kreislaufkollaps standen bedarfsweise Lidocain (Xylocain^R, 2-3 ml i.v.) bzw. Noradrenalin (Arterenol^R, 2-3 ml i.v.) zur Verfügung. Nach endotrachealer Intubation (44er Magill Tubus) wurden die Versuchstiere kontinuierlich mit Raumluft gegen einen endexpiratorischen Druck von 5 cmH₂O beatmet (Beatmungsaggregat 74052, Fa. Braun, Melsungen). Die Beatmungsfrequenz und das Beatmungsvolumen wurden anhand stündlich durchgeführter Blutgasanalysen und Säure-Basen-Status (PHM 72, MK2, Radiometer, Copenhagen), sowie an Größe und Gewicht des Tieres adaptiert. Der arterielle Perfusionsdruck pO₂ sollte über 70 mmHg und der pCO₂ zwischen 35-45 mmHg liegen. Abweichungen vom Normbereich wurden durch Sauerstoff- oder Bikarbonatgabe korrigiert.

3.1.2. Präparation

Die Präparation der Inguinal- und Axillargefäße mittels blutungsstillend-koagulierenden Elektrokauters (Erbatom-Multiplex-FN/U, Erbe-Elektromedizin) wurde in Rückenlagerung des Versuchstieres auf einer Länge von ca. 6 cm durchgeführt.

Über die Vena femoralis wurde ein intravenöser Zugang zur Volumen- und Elektrolytsubstitution sowie Pharmakoinjektion eingebracht. Über die rechte Arteria axillaris wurden ein Aortenkatheter (8F Cournand-Katheter, Gould Statham P 23 DP Pressure Transducer, Gould Inc., Oxnard, California/USA) in der proximalen Aorta ascendens zur Messung des systemisch-aortalen Druck und ein Ventrikelkatheter (Mikro-Tip Catheter Pressure Transducer. Modell PC 350, Millar Instruments, Houston/Texas, USA) zur Bestimmung des linksventrikulär-systolischen und enddiastolischen Drucks sowie der maximalen Druckerhöhung dP/dt_{max} platziert. Zur linksventrikulären Herzstimulation wurde ein mit vier Stimulationselektroden (Breite 3,5 mm) versehener bipolarer Herzkatheter (Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) über die linke Arteria axillaris so platziert, dass sich die Katheterspitze (Stimulationselektrode 1) basisnah im Bereich der Einstrombahn und der restliche Katheter (Stimulationselektroden 2-4) an der lateralen Ventrikelwand bzw. am Ventrikelseptum im RIVA-Versorgungsgebiet befand. Der Abstand zwischen Elektrode 1 und 2 bzw. 3 und 4 betrug 7,5 bzw. 6,5 mm und zwischen 2. und 3. Elektrode 25 mm.

Um eine rechtsatriale Herzstimulation zu ermöglichen, wurde eine zusätzliche unipolare Elektrodenklemme von außen zentral an das rechte Herzohr angebracht. Die Stimulation erfolgte über ein externes Stimulationsgerät (Biotronic, Corbin Farnsworth Inc., USA). Die Arteriae femorales dienten als Anschluss für den unten beschriebenen Extrakorporal-Kreislauf. Die Lage der Herzkatheter und Elektroden wurde unter Röntgendurchleuchtung (Durchleuchtungsgerät BV 205, Phillip Müller Technique, Deutschland) kontrolliert.

Anschließend wurde unter Muskelrelaxation (Pancuroniumbromid) in Rechtsseitenlage die linksseitige Thorakotomie im 4. Interkostalraum vorgenommen. Schichtweise wurden Haut, Brustwand- und Rippenmuskulatur präpariert und auftretende Blutungen koaguliert bzw. ligiert und die Pleurahöhle eröffnet. Mittels Rippensperrer (Finochietto) wurde das Operationsfeld auf etwa $15 \times 20 \text{ cm}^2$ erweitert, die Lunge schonend zurückgedrängt und das Perikard nach Durchtrennung des N. phrenicus Y-förmig eröffnet und durch Haltefäden aufgespannt.

Anschließend wurden ca. 2-3 cm des RIVA distal des Abgangs aus dem linkskoronaren Hauptstamm frei präpariert und eine Kanüle für den Extrakorporalkreislauf

installiert. Es wurden zwei Ultraschallkristallpaare (Ultraschallsystem UM3, Sonderanfertigung von R. Oswald, Erkrath, Deutschland) zur Messung der regionalen subendokardialen Faserverkürzung in einem RIVA-abhängigen Segment implantiert. (35) Sender und Empfänger bestanden aus scheibenförmigen Kristallköpfen (Durchmesser 2 mm, Dicke 1,5 mm), die nach einer Stichinzision möglichst endokardnah mit einem Abstand von ca. 2 cm parallel zum Sulcus coronarius eingesetzt wurden. Die so mittels Oszilloskop (Oscilloscope VP 5231, Triton Technology Inc., San Diego, USA) und Sonomicrometer (Sonomicrometer 120, Triton Technology Inc., USA) registrierten Änderungen der Ultraschallsignale repräsentierten die Kontraktilität einzelner Segmente. (36)

3.1.3. Koronarperfusion

Zur RIVA-Perfusion wurde ein femoro-koronarer Extrakorporalkreislauf verwendet. Hierzu wurden zunächst dem Körperkreislauf über eine Rollerpumpe (Modell 16630, American Optical, Bedford, USA) ca. 300 ml Blut aus den distal ligierten Aa. femorales sinistrae entzogen und in einen doppelwandigen Glaszylinder (Sonderanfertigung) eingefüllt. Eine Umwälzpumpe (Bad-Thermostat FE 2, Haake Messtechnik, Karlsruhe) umspülte diesen mit 37 °C warmem Wasser, so dass das Blut körperwarm blieb. Ein etwaiger Blutverlust wurde mit ebenfalls körperwarmen Blutkonserven eines Spendertieres substituiert. Von dem Reservoir aus wurde das Blut über einen Schlauch und eine Kanüle (Innendurchmesser: ca. 2,5 mm, Länge: ca. 50 mm, Material: Messing) in das freipräparierte, proximal ligierte und eröffnete RIVA-Segment eingebracht. An diesem Schlauchstück befanden sich zwei Zugänge für die intrakoronare Medikamentapplikation und zur Messung des hydrostatischen bzw. Gas-Ausflußdruckes aus dem Glaszylinder.

Der zur Versorgung des distal der Kanüle befindlichen Areals erforderliche koronare Perfusionsdruck wurde im Inneren des Glaszylinders mit mittels Carbogengas (95% O₂, 5% CO₂) aufgebaut und angepasst. Dies erfolgte über ein, in einer Quecksilbersäule hängendes Glasröhrchen, das mit dem Zylinderinneren verbunden war und dessen Eintauchtiefe den Ausstromwiderstand des Gases bzw. den Druck auf die Blutsäule im Zylinder und damit den RIVA-Perfusionsdruck regelte. Schwankungen in der Höhe der Blutsäule infolge Blutdruckschwankungen des Versuchstieres glich die Rollerpumpe (Apparatebau Zwießler, Waldbrunn,

Deutschland) durch Änderungen der Rotationsgeschwindigkeit aus. Ein koronares Flußmeßgerät (Gould Statham Blood-Flowmeter SP 2202, Gould Inc., USA) registrierte den RIVA-Blutfluß.

Zur Verhinderung von Thrombenbildung im Schlauchsystem wurde eine Heparinisierung des Versuchstieres (initial 750 IU/ kg Heparin-Natrium i.v., anschließend zweistündig weitere 425 IU/kg) vorgenommen. Herzrhythmusstörungen wurden mit Lidocain (Xylocain^R, 2-3 ml i.v.), Asystolie mit Noradrenalin (Arterenol^R, 2-3 ml i.v.) und von Kammerflimmern mittels Defibrillation (43120 A Defibrillator, Hewlett Packard) therapiert. Abbildung 1 zeigt eine schematische Zusammenfassung des Versuchsaufbaus.

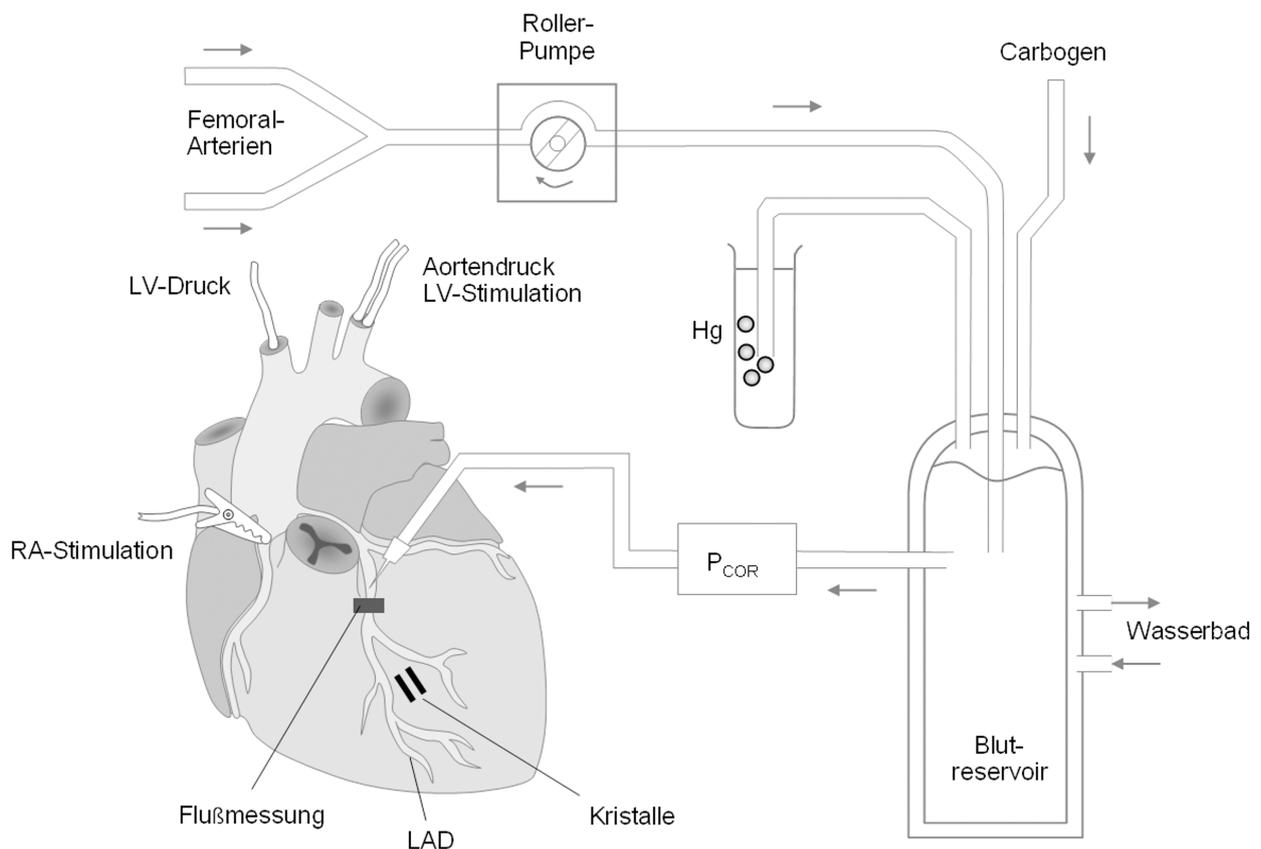


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. (Weitere Erläuterungen siehe Text)

3.2. Versuchsdurchführung

3.2.1. Versuchsprotokoll

Auf die Kanülierung des RIVA folgte die Eichung der Druckmesskatheter, der Kristalle und des Flowmeters, sowie eine 30 min. Stabilisierungsphase der Messparameter.

Gemäß Untersuchungsprotokoll wurde das Herz av-sequentiell vom rechten Vorhof unipolar und linkem Ventrikel bipolar mit einer Frequenz knapp oberhalb des Eigenrhythmus des Versuchstieres stimuliert. Der koronare Perfusionsdruck entsprach etwa dem mittleren Aortendruck des Versuchstieres (P_{COR} 75 mmHg). Nach Dokumentation der Ausgangswerte (Ausgangswerte AW 1) ohne Stimulation wurde zunächst linksventrikulär basolateral zwischen Schrittmacherelektrode 1 und 2 mit einer kurzen (50ms) und einem langen av-Verzögerungsintervall (80ms) stimuliert. Auf eine etwa 5 minütige Stabilisierungsphase (AW 2) folgte dann eine zweite Meßreihe zwischen Schrittmacherelektrode 3 und 4 (apikoseptal) mit gleichen Stimulationsintervallen.

Anschließend wurden der koronare Perfusionsdruck nach jeweils ca. 10 minütiger Stabilisierungsphase auf ein mittleres ($PCOR$ 50 mmHg) und abschließend auf ein schwer reduziertes Ischämieniveau ($PCOR$ 35 mmHg) abgesenkt und die Meßreihen jeweils für beide Stimulationsorte und -Intervalle wiederholt.

3.2.2. Messparameter

Folgende Meßparameter wurden kontinuierlich mit zwei 8-Kanalschreiber (Linearrecorder V high-speed-recorder, Watanabe, Tokio, Japan; Papiervorschubgeschwindigkeit: 10 mm/min; während der Messung: 50 mm/sec) dokumentiert:

- Koronarer Blutfluß im RIVA phasisch ($F_{RIVA,phas}$) und gemittelt ($F_{RIVA,mean}$)
- Koronarer Perfusionsdruck phasisch ($P_{COR,phas}$) und gemittelt ($P_{COR,mean}$)
- Differenzierung der linksventrikulären Druckänderung nach der Zeit (dP/dt_{max})
- Regionale Segmentlängenänderung des linken Ventrikels (SL)
- Linksventrikulärer Druckkurvenverlauf systolisch (LVSD) und enddiastolisch (LVEDD)

- Aortaler Druckkurvenverlauf phasisch (AP)
- 1-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) mit QRS-Dauer
- Herzfrequenz (HF)

Abbildung 2 zeigt eine Originalregistrierung der aufgezeichneten Meßparameter.

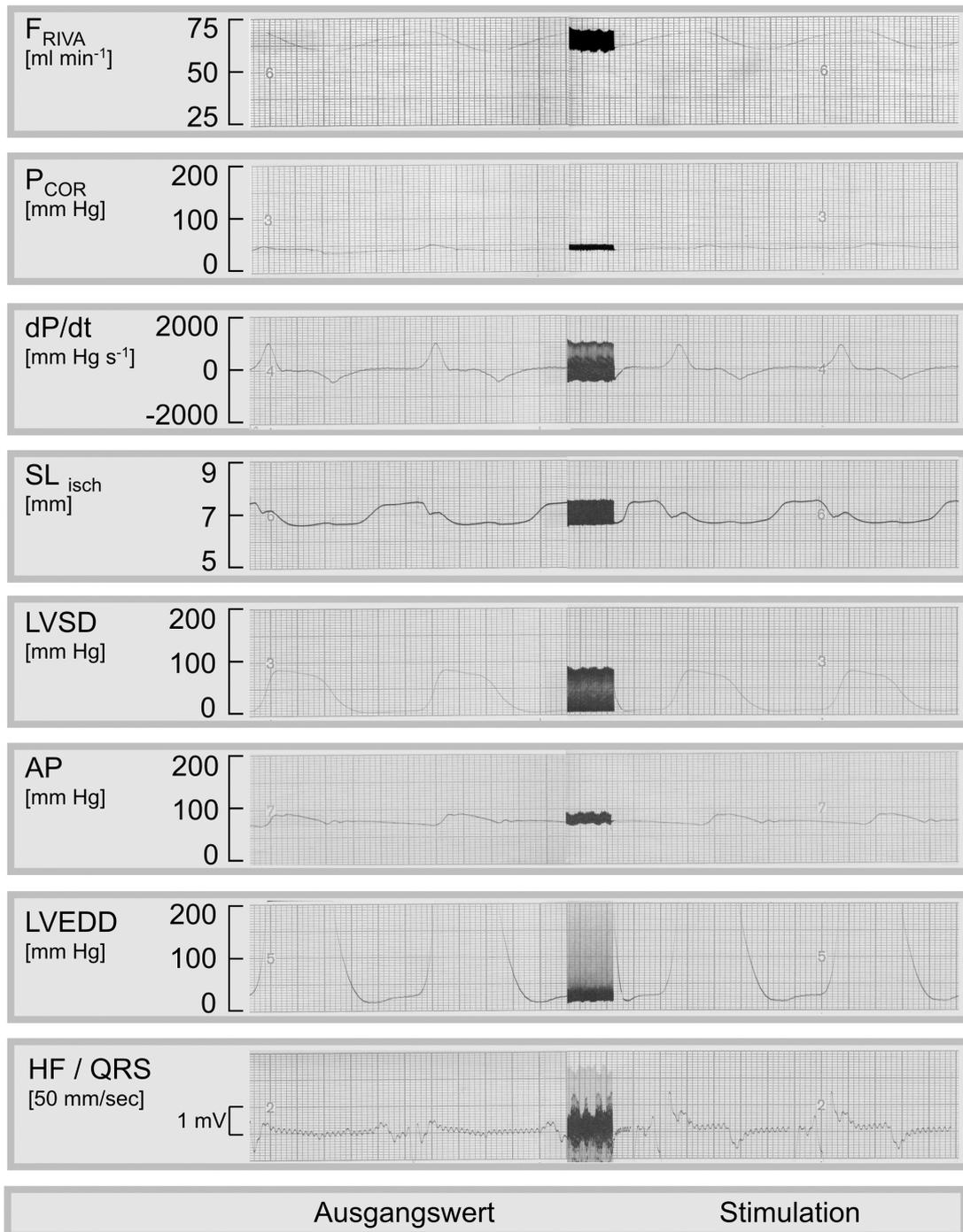


Abbildung 2: Originalregistrierung bei P_{COR} 50 mmHg, basolateraler Stimulationsort und av-Stimulationsintervall 50 ms. (Weitere Erläuterungen siehe Text)

Zur Überwachung des Säure-Basen- und Blutgasstatus wurde während des Versuchs venöses Blut über den Sinus coronarius-Katheter (pO_2) und arterielles aus der A. femoralis (pO_2 , pCO_2 , pH, Bicarbonat, Basenüberschuß, Hämatokrit) abgenommen. Nach Beendigung des Versuchsprotokolls wurde das Versuchstier mit 30-40 ml einer kardioplenen KCl-Lösung (40 g KCl/ 100 ml Aqua dest.) ad exitum gebracht.

3.3. Versuchsauswertung

3.3.1. Datenanalyse

Die aufgezeichneten Ausgangs- und Messwerte wurden von 2 unabhängigen Untersuchern abgelesen und dokumentiert. Da der koronare Perfusionsdruck etwa 10 cm proximal der Kanülenspitze registriert wurde, erfolgte eine Korrektur der Messwerte um die Höhendifferenz zwischen Druck-Transducer und Kanülenende und um den Widerstand des Schlauchsystems.

Folgende zusätzliche Messwerte wurden aus den Messdaten ermittelt:

Die prozentuale myokardiale Segmentlängenverkürzung SL errechnete sich aus

$$SL = [(EDL - ESL) / EDL] \times 100 \quad [\%].$$

Die koronare Leitfähigkeit C setzte sich zusammen aus

$$C = F_{LAD} / P_{COR} \quad [ml/mm \text{ Hg} \times min].$$

Die prozentuale Änderung Δ diente dem Vergleich der MW versus AW:

$$\Delta = (AW - MW) / (-AW) \quad [\%],$$

3.3.2. Statistik

Die Messwerte wurden statistisch gemittelt und die Standardabweichung SD berechnet. Mittels gepaartem Mann-Whitney U-Test wurden die Messwerte und prozentualen Änderungen an beiden Stimulationsorten und mit den unterschiedlichen Stimulationsintervallen eines Druckniveaus analysiert. Weiterhin wurde mittels einfaktorieller ANOVA Varianzanalyse (Least Significant Difference-Test) überprüft, inwieweit sich Unterschiede bezüglich der Stimulationsorte, Stimulationsintervalle und Ischämieniveaus für die Messwerte und ihre Änderungen zeigten. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ galt als signifikant.

4. Versuchsergebnisse

Die Untersuchungen wurden an sieben mischrassigen Hunden beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von $24,3 \pm 3,9$ kg (22 - 29 kg) durchgeführt.

Bei Versuch Nr. 5 wurde keine basolaterale Stimulation bei P_{COR} 35mmHg unter durchgeführt. Versuch 7 wurde nach der basolateralen Stimulation bei P_{COR} 50 mmHg beendet, Versuch 8 wurde nur bei P_{COR} 50 und 35 mmHg durchgeführt.

4.1. Koronargefäße

4.1.1. Koronarer Blutfluß F_{RIVA}

Unter nicht-ischämischen Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Änderungen des F_{RIVA} während der Stimulation mit unterschiedlichen AV-Verzögerungen an unterschiedlichen Stimulationsorten (Tabelle 1). Es fiel jedoch auf, dass die höchste Zunahme des F_{RIVA} bei einem langen AV-Intervall unter basolateraler und bei einem kurzen AV-Intervall bei apikoseptaler Stimulation auftrat (Abbildung 3).

Bei leichter (P_{COR} 50 mmHg) und starker Ischämie (P_{COR} 35 mmHg) nahmen die Ausgangswerte und Messwerte für F_{RIVA} zwar signifikant ab, es traten aber keine weiteren signifikanten Änderungen durch die Wahl unterschiedlicher Stimulationsorte auf. Lediglich für die basolaterale Stimulation bei starker Ischämie traten signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationssequenzen auf. Im Unterschied zur normalen Koronarperfusion wurde bei leichter und schwerer Ischämie die höchste Zunahme des F_{RIVA} bei kurzen AV-Intervallen basolateral gemessen (Abbildung 3).

4.1.2. Koronarer Perfusionsdruck P_{COR}

Der gemessene koronare Perfusionsdruck P_{COR} variierte während der Untersuchungen nur unwesentlich um den von uns im Extrakorporalkreislauf eingestellten. Entsprechend konnten lediglich ischämie-assoziierte, nicht aber stimulationsort- und/ oder -sequenzabhängige signifikante Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 2).

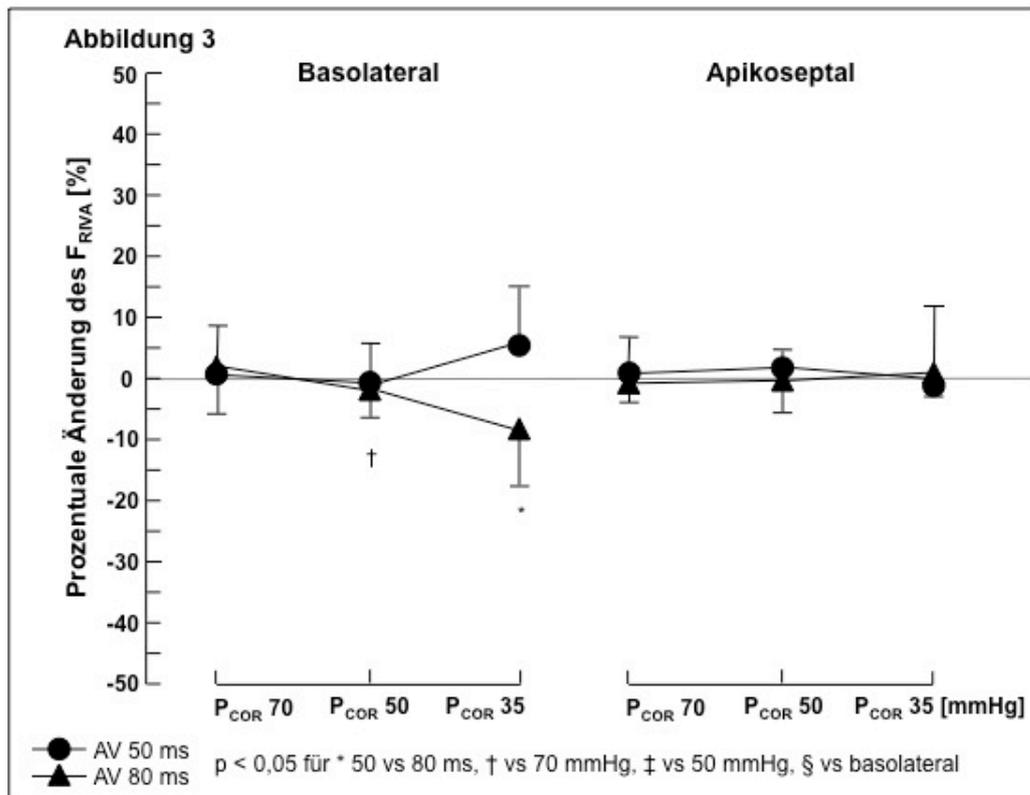


Abbildung 3: Prozentuale Änderung des F_{RIVA} unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

4.1.3. Koronare Leitfähigkeit C

Die Ausgangswerte der koronaren Leitfähigkeit C als Ausdruck der Koronardilatation nahmen zwar tendentiell unter leichter Ischämie zu und bei starker Ischämie wieder ab, signifikante Unterschiede ließen sich jedoch nur vereinzelt nachweisen (Tabelle 3). Eine signifikante Beeinflussung der koronaren Leitfähigkeit C durch die Wahl des Stimulationsortes und/ oder der –Sequenz konnten nicht gefunden werden. Es zeigte sich jedoch, dass wie bei F_{RIVA} die höchste Zunahme bei einem langen AV-Intervall unter basolateraler Stimulation auftrat. Ebenso traten lediglich für die basolaterale Stimulation bei starker Ischämie signifikante Unterschiede zwischen den Stimulationssequenzen auf. Bei leichter und schwerer Ischämie hingegen wurde die höchste Zunahme der Conductance C bei kurzen AV-Intervallen basolateral gemessen (Abbildung 4).

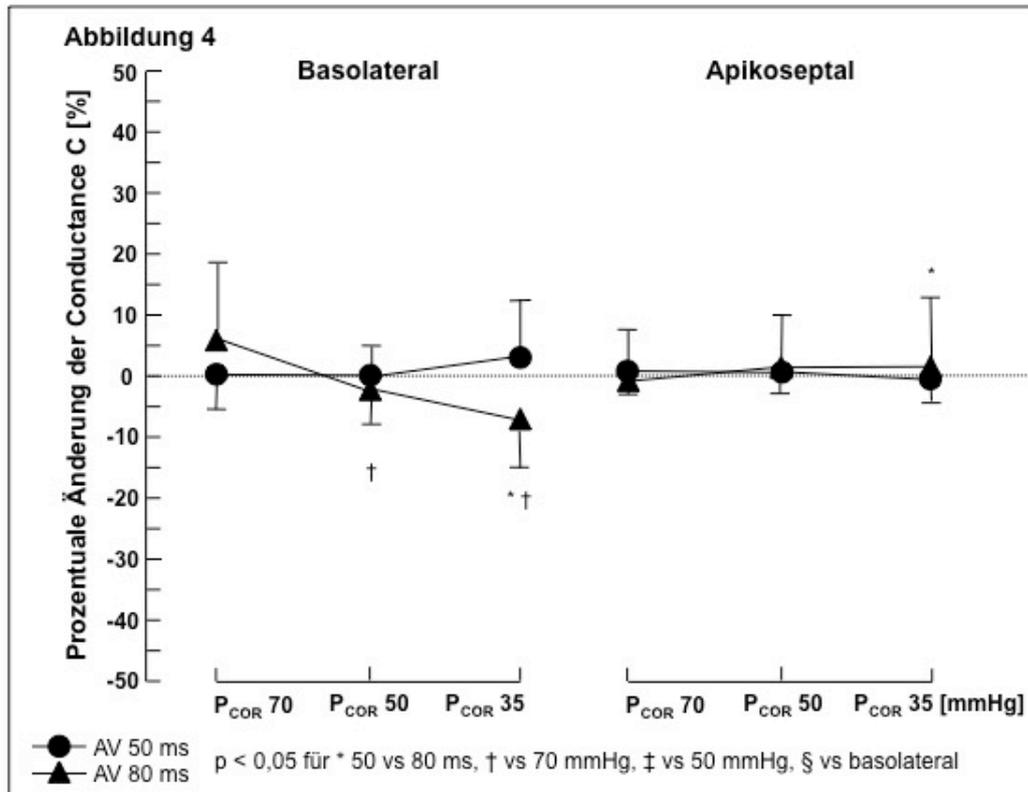


Abbildung 4: Prozentuale Änderung der Conductance C unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

4.2. Myokardiale Kontraktilität

4.2.1. Zeitlich differenzierte maximale linksventrikuläre Druckänderung

$$dP/dt_{\max}$$

Bei normaler Koronarperfusion zeigte sich nur bei basolateraler Stimulation mit langem AV-Intervall eine signifikante Zunahme der dP/dt_{\max} , wohingegen es bei kurzem AV-Intervall oder apikoseptaler Stimulation zu einer Abnahme der globalen Kontraktilität kam (Abbildung 5). Entsprechend stellten sich signifikante Unterschiede zwischen der basolateralen und apikoseptalen Stimulation bei langem Stimulationsintervall ein (Tabelle 4).

Unter leichter Ischämie war tendentiell eine Zunahme der Kontraktilität während der basolateralen Stimulation mit kurzem und langem Intervall sowie apikoseptal mit langem Intervall zu verzeichnen, wohingegen eine prozentuale Abnahme bei apikoseptaler Stimulation mit kurzem Intervall eintrat. Signifikante Unterschiede

konnten jedoch nur für letztere, im Vergleich zur Stimulation mit langem Intervall, nachgewiesen werden.

Bei schwerer Ischämie trat der größte globale Kontraktionszuwachs während der basolateralen Stimulation mit kurzem AV-Intervall auf, wohingegen ein längeres Intervall einen signifikant geringeren Zuwachs der dP/dt_{max} verursachte. Bei der apikoseptalen Stimulation hingegen traten keine relevanten Unterschiede zwischen dem kürzeren und längeren AV-Intervall auf (Abbildung 5).

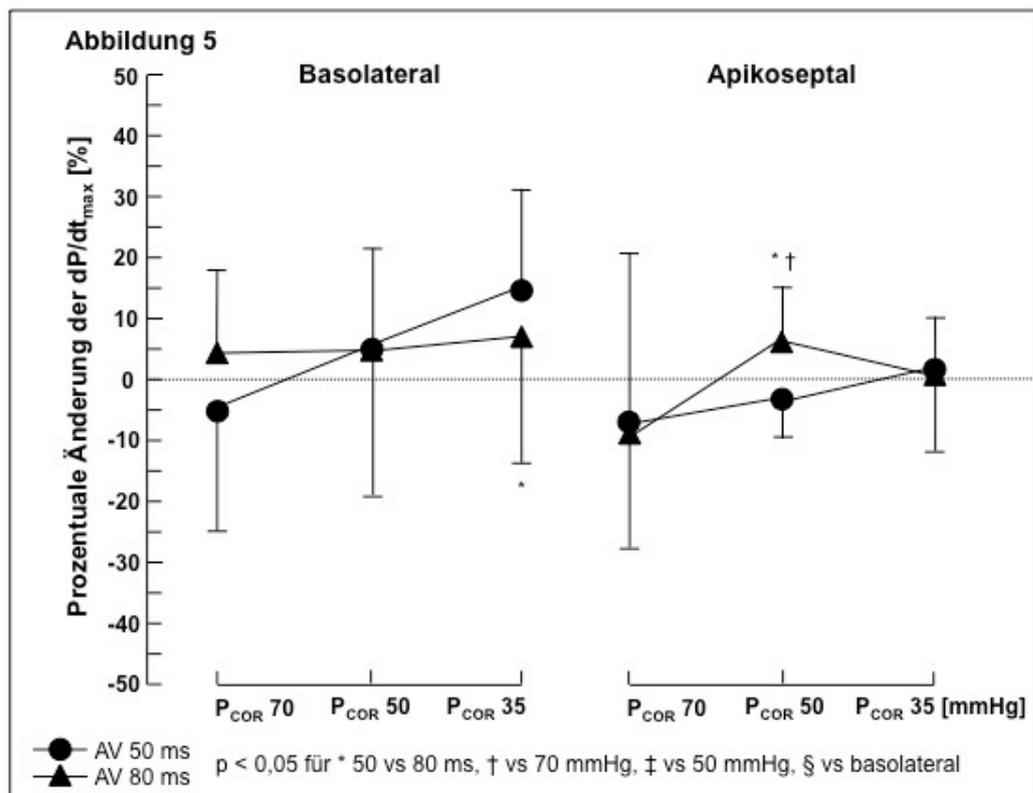


Abbildung 5: Prozentuale Änderung der dP/dt_{max} unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

4.2.2. Prozentuale myokardiale Segmentlängenverkürzung SL

Bei normaler Koronarperfusion zeigte sich nur bei basolateraler Stimulation mit langem AV-Intervall eine Zunahme der regionalen Segmentlängenverkürzung SL, wohingegen es bei kurzem AV-Intervall oder apikoseptaler Stimulation zu einer deutlicheren, aber nicht signifikanten Abnahme kam (Tabelle 5).

Unter leichter Ischämie konnte eine signifikante regionale Kontraktionszunahme während der basolateralen Stimulation mit kurzem Intervall erzielt werden. Unter

Verwendung eines langen AV-Intervalls oder bei apikoseptaler Stimulation, unabhängig vom Stimulationsintervall, wurde jeweils eine Abnahme der regionalen SL registriert, die zu signifikanten Unterschieden zwischen den Stimulationsorten und -intervallen führte. Hierbei schien die apikoseptale Stimulation mit einem langen AV-Intervall die geringste Kontraktionseinschränkung zu verursachen (Abbildung 6).

Auch bei schwerer Ischämie nahm unter basolateraler Stimulation mit kurzem AV-Intervall die regionale Kontraktilität signifikant und am stärksten zu. Ein etwas geringerer Kontraktionszuwachs konnte durch die apikoseptale Stimulation mit einem langen AV-Intervall erzielt werden. Hingegen nahm unter basolateraler Stimulation mit langem AV-Intervall bzw. apikoseptaler Stimulation mit kurzem AV-Intervall die regionale SL signifikant ab, wobei letztere den stärksten negativen Effekt aufwies (Abbildung 6).

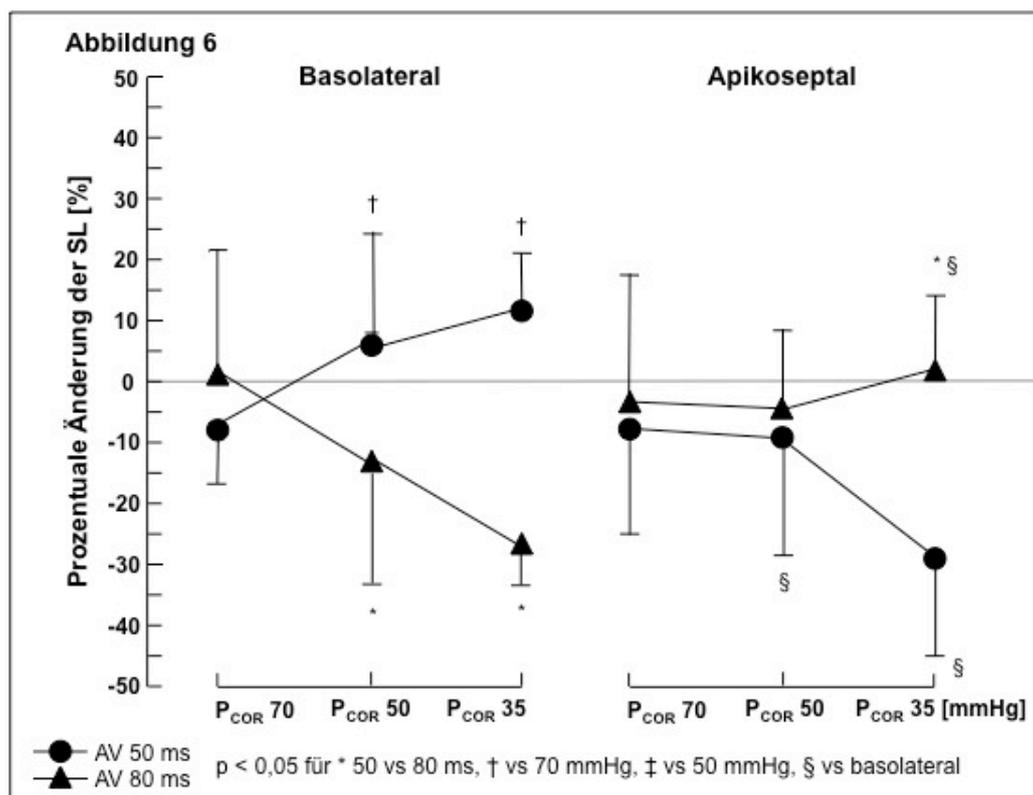


Abbildung 6: Prozentuale Änderung der regionalen Segmentlängenverkürzung SL unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

4.3. Hämodynamik, Herzfrequenz und Erregungsausbreitung

4.3.1. Hämodynamik

Unter normaler und leicht reduzierter Koronarperfusion und Stimulation zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des linksventrikulär systolischen und enddiastolischen sowie des aortalen Blutdrucks (Tabelle 6-8).

Bei schwerer Ischämie fielen tendentiell LVSD und AP ab, wohingegen LVEDD anstieg. Entsprechend zeigten sich einige signifikante Druckveränderungen im Vergleich zu höheren Perfusionsniveaus, nicht aber in Abhängigkeit von Stimulationsort und –Sequenz (Abbildung 7 und 8).

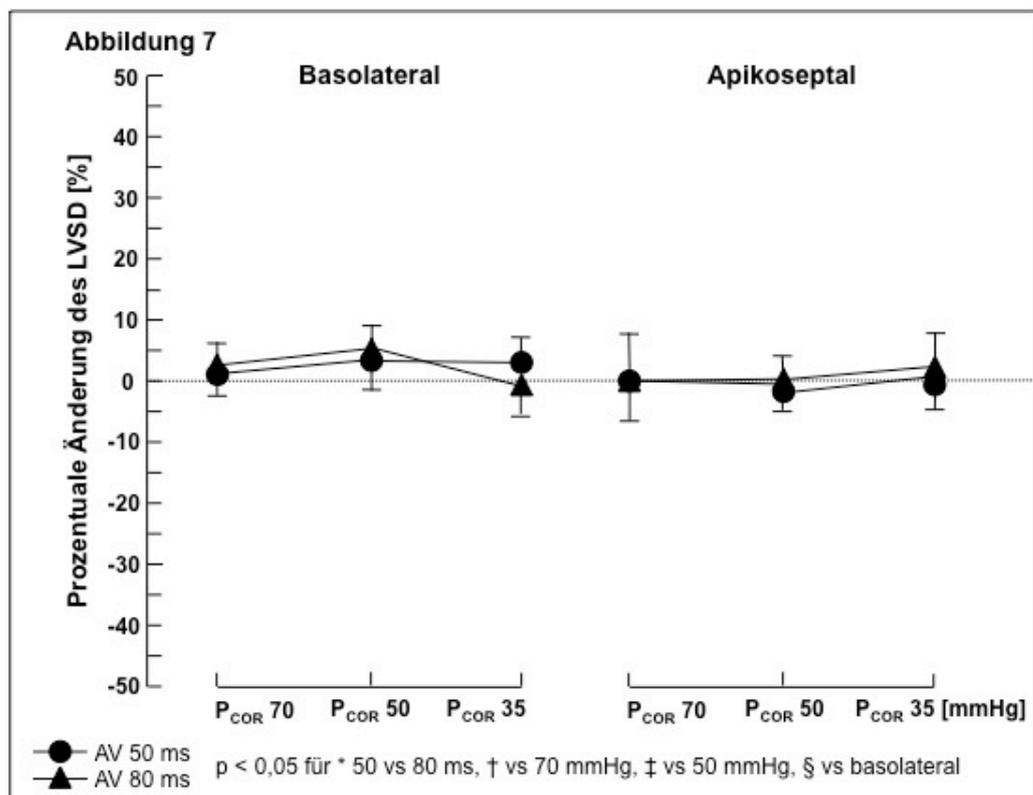


Abbildung 7: Prozentuale Änderung des linksventrikulär systolischen Drucks (LVSD) unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

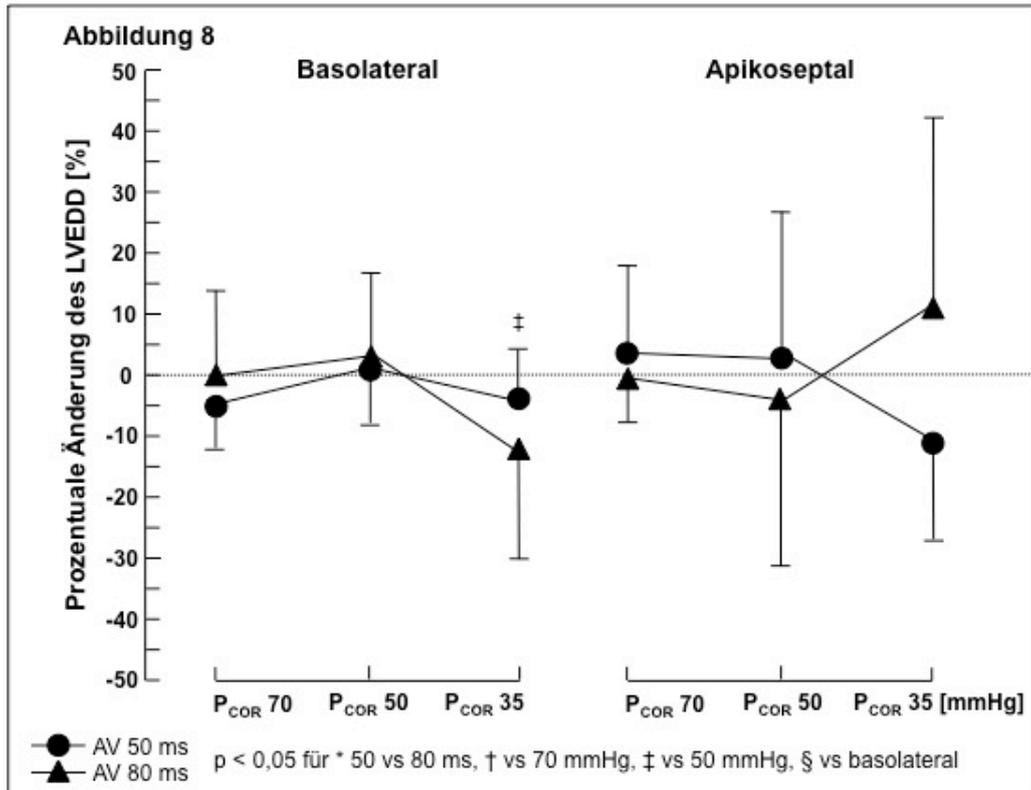


Abbildung 8: Prozentuale Änderung des linksventrikulär enddiastolischen Drucks (LVEDD) unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text).

4.3.2. Erregungsausbreitung

Durch die linksventrikuläre Stimulation änderte sich die Erregungsausbreitung blockbildähnlich.

Entsprechend konnten wir eine Zunahme der QRS-Dauer für alle Stimulationen messen. Einen signifikanten Einfluss des Stimulationsortes und –Sequenz konnten wir für die apikoseptale Stimulation bei normaler schwer reduzierter Koronarperfusion nachweisen (Tabelle 9, Abbildung 9).

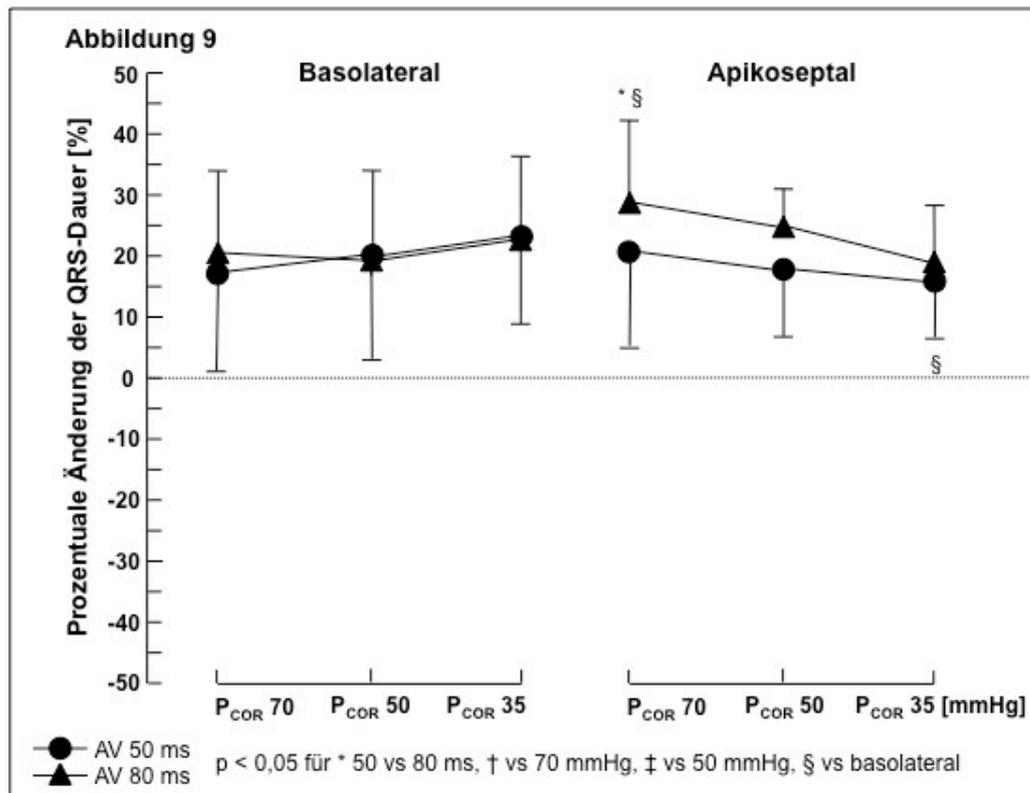


Abbildung 9: Prozentuale Änderung der QRS-Dauer unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion. (Erläuterungen siehe Text)

4.3.3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz unter Stimulation lag stets über der Eigenfrequenz. Entsprechend fanden sich signifikante Zunahmen der stimulierten Herzfrequenz im Vergleich zum Sinusrhythmus der Ausgangswerte (Tabelle 10). Auf normalem und leicht reduziertem Perfusionsniveau traten keine signifikanten Unterschiede der Eigenfrequenz auf; sie stieg jedoch bei schwer reduzierter Koronarperfusion deutlich an, so dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangsfrequenzen und den stimulierten Frequenzen zwischen den einzelnen Perfusionsniveaus messen ließen. Einen Einfluss der Stimulationsorte oder –Sequenzen auf die Herzfrequenz konnten wir jedoch nicht nachweisen.

5. Diskussion

Wir untersuchten die Auswirkungen der av-sequentiellen linksventrikulären Stimulation auf die Funktionsweise des linken Ventrikels unter normaler und reduzierter koronarer Perfusion. Ein wesentliches Ergebnis unserer Untersuchung war, dass sowohl die Wahl des Stimulationsortes als auch des Stimulationsintervalls die myokardiale Kontraktilität während der akuten Myokardischämie signifikant beeinflusst.

5.1. Herzstimulation bei normaler Koronarperfusion

Bereits frühe tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die rechtsventrikuläre Stimulation des Herzens zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und damit der Auswurfleistung führte. (37-39) Auch beim Menschen wurde eine Verschlechterung der Hämodynamik, insbesondere beim Vorliegen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, unter rechtsventrikulärer Schrittmacher-Stimulation festgestellt. (40)

Entsprechend wurden Untersuchungen an alternativen Herzstimulationsorten, wie dem hohen Ventrikelseptum (41) oder dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt (42) vorgenommen. Hierbei konnte zwar eine Verschmälerung des QRS-Komplexes unter Stimulation, jedoch keine symptomatische oder hämodynamische Verbesserung im Langzeitverlauf bei Patienten mit reduzierter Herzfunktion erreicht werden. (12, 43) Bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion hatte die rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Stimulation zudem keinen negativen Effekt auf die Herzleistung. (44)

Eine hämodynamische Verbesserung konnte jedoch durch eine Optimierung der AV-sequentiellen Stimulation bei Schrittmacherpatienten erzielt werden; Hochleitner et al. fanden in einer Langzeitstudie heraus, dass die Programmierung eines kurzen AV-Intervalls bei Patienten mit einem Zweikammer-Herzschrittmacher und einer schweren idiopathischen Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und zu einer Reduktion der Hospitalisierungsrate führte. (45) Auricchio et al. wiesen nach, dass auch bei Schrittmacher-Patienten mit koronarer

Herzerkrankung und Herzinsuffizienz die Myokardfunktion und die körperliche Belastbarkeit durch ein kurzes AV-Stimulationsintervall verbessert werden konnte. (46) Hingegen ergab die prospektiv-randomisierte Studie von Gold et al. keine signifikante Verbesserung der Hämodynamik und der klinischen Symptomatik bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne primäre Schrittmacherindikation. (12) Die Abweichungen gegenüber o. g. Untersuchungen wurden unter anderem mit der pathologisch frühen rechtsventrikulären Erregung durch das kurze AV-Intervall, aber auch mit nicht-gerätebezogenen Faktoren wie eine Spontanheilung der Herzinsuffizienz oder Placebo-Effekten begründet.

In einer Pilotstudie untersuchten Befeler et al. bereits 1979 die Auswirkungen der programmierten biventrikulären Stimulation beim Menschen; sie fanden, dass die biventrikuläre Stimulation im Vergleich zur singular rechts- oder linksventrikulären keine negativen Effekte verursachte. (47) Zudem wurde in verschiedenen Tiermodellen die Pathophysiologie der linksventrikulären Stimulation untersucht. Einige dieser Studien zeigten keinen oder nur einen geringen hämodynamischen Effekt während der linksventrikulären Stimulation. (16, 48) In anderen Untersuchungen hingegen resultierte eine synchronisierte atrio-linksventrikuläre Stimulation in einer deutlich besseren linksventrikulären Funktion als die rechtsventrikuläre Stimulation. (13-16) Dies war zum einen darauf zurückzuführen, dass die rechtsventrikuläre Stimulation eine stärker asynchrone elektrische Aktivierung und nachfolgend reduzierte myokardiale Kontraktion verursachte. (17,18) Zum anderen konnte durch die linksventrikuläre Stimulation eine verbesserte Aktivierungssequenz (Synchronisierung) und damit Kontraktion des linken Ventrikels erzielt werden. (49)

Diese Effekte konnten in Akutuntersuchungen an Patienten mit Herzinsuffizienz und Erregungsausbreitungsstörungen bestätigt werden. Blanc et al. zeigten als erste, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowohl die vorhofgesteuerte, rein linksventrikuläre als auch biventrikuläre Stimulation in einer vergleichbaren und signifikanten Verbesserung der Hämodynamik resultierte. (22) Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die Verbesserung der linksventrikulären Kontraktion (20, 21), für die biventrikuläre Zweikammerstimulation im DDD-Modus (23) sowie für die biventrikuläre Stimulation vom rechts- und linksventrikulären Apex (50) ge-

funden werden. Hinsichtlich des optimalen linksventrikulären Stimulationsortes wurde im Rahmen von Akutuntersuchungen eine Überlegenheit der linksventrikulären freien Wand im Vergleich zur anterioren Stimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Erregungsausbreitungsstörungen beschrieben. (51)

In unserer Untersuchung erfolgte die größte Zunahme der globalen myokardialen Kontraktilität, gemessen als dP/dt_{max} während der basolateralen Stimulation mit langem AV-Stimulationsintervall. Dies stimmte mit den Ergebnissen von Badke et al. überein, die eine effizientere linksventrikulär basale gegenüber einer apikal epikardialen Stimulation im Hundemodell nachweisen konnten. (18)

Unsere Ergebnisse wichen jedoch deutlich ab von den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die ebenfalls an herzgesunden Versuchstieren durchgeführt wurden. Prinzen et al. konstatierten, dass durch die apikale Stimulation eine bessere linksventrikuläre Funktion und Hämodynamik erreicht wurde als durch die Stimulation an der Herzbasis. (49) Ähnliche Ergebnisse fanden auch Peschar et al., nach denen sowohl die linksventrikulär septale als auch apikale Stimulation die linksventrikuläre Funktion im Vergleich zur basalen Stimulation am besten erhält. (14) Diese voneinander abweichenden Ergebnisse lassen sich am ehesten dadurch erklären, dass die Aktivierungssequenz für die linksventrikuläre Funktion bedeutsamer zu sein scheint als die Synchronie der linksventrikulären Erregung. (49) Demnach war das von uns verwendete lange Stimulationsintervall von 80 ms deutlich physiologischer als das kurze AV-Stimulationsintervall von 50 ms. Dies führte zu einer längeren atrialen Füllungsphase, die eine stärkere Vordehnung des Ventrikelmyokards und damit eine Zunahme der globalen Kontraktion begünstigte. Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse von Liu et al. gestützt, die zeigten, dass bei Versuchstieren mit Linksschenkelblock die Stimulation an der Herzbasis der apikalen Stimulation überlegen war, wobei eine höhere myokardiale Kontraktilität durch ein längeres AV-Intervall erzielt wurde. (52)

Auch die regionale myokardiale Kontraktilität im RIVA-Versorgungsgebiet stieg unter basolateraler Stimulation mit einem langen AV-Intervall am deutlichsten an. Die myokardiale Kontraktilität nimmt dann zu, wenn die Erregungsausbreitung möglichst wenig asynchron erfolgt. Das Ausmaß der Asynchronie hängt von der Muskelmasse ab, die primär über die Muskelleitung und nicht über das spezifische

Leitungssystem aktiviert wird. (37) Umgekehrt trägt ein größerer Abstand zwischen dem Stimulationsort und den Messkristallen aber auch dazu bei, dass die weiter entfernt gelegenen Myokardabschnitte später erregt werden, vor der eigentlichen Kontraktion eine Vordehnung erfahren und sich damit stärker verkürzen können. (18)

Eine Zunahme der Asynchronie der linksventrikulären Aktivierung geht in der Regel mit einem veränderten Kontraktionsablauf und einer Abnahme der myokardialen Kontraktion einher. (53) Entsprechend stellte sich in unserer Untersuchung bei basolateraler Stimulation eine effizientere myokardiale Erregungssequenz und Vordehnung ein als bei apikoseptaler Stimulation.

Das Ausmaß der langsamen muskulären Erregungsleitung spiegelte sich auch in der Dauer des QRS-Komplexes wider. (49) Eine Zunahme der QRS-Dauer entsprach demnach einer Zunahme der asynchronen Aktivierung des linken Ventrikels und dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion; dies wurde von anderen Untersuchern insbesondere für die linksventrikuläre oder biventrikuläre Stimulation von verschiedenen Stimulationsorten nachgewiesen. (54, 55)

In der vorliegenden Untersuchung führte die apikoseptale Stimulation mit einem langen Stimulationsintervall zu einer signifikant stärkeren Verlängerung der QRS-Dauer als die basolaterale bzw. Stimulation mit einem kurzen Intervall.

Die globale und regionale Kontraktionszunahme unter basolateraler Stimulation führten allerdings zu einer stärkeren, wenn auch nicht signifikanten Zunahme des koronaren Blutflusses und der Conductance infolge des erhöhten metabolischen Umsatzes (56). Eine Bestätigung der Ergebnisse von Amitzur et al., die zeigen konnten, dass in früh erregten myokardialen Abschnitten der Blutfluß reduziert war, (57) gelang nicht. Es fiel jedoch auf, dass unter apikoseptaler Stimulation, insbesondere bei kurzem Stimulationsintervall, der koronare Blutfluss und die Conductance eher zunahm. Aufgrund der fehlenden Kontraktionszunahme war auch dieser Effekt am ehesten auf die zunehmende asynchrone Kontraktion mit einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zurückzuführen. (53)

Die Zunahme der globalen und regionalen Kontraktilität wirkte sich jedoch nicht signifikant auf die Hämodynamik aus. Tendentiell nahmen zwar der linksventrikuläre und aortale Druck unter basolateraler Stimulation mit langem Stimulationsintervall

zu, wohingegen sie bei kurzem Intervall eher abnahmen. Dies entspricht den Beobachtungen von Park et al., die eine Abnahme der linksventrikulären Druckverhältnisse bei zunehmend dyssynchronen Aktivierungssequenzen beschrieben. (58)

Auch für die enddiastolischen Druckwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsorten und –Sequenzen. Entsprechend konnten wir Auswirkungen des erhöhten diastolischen Sauerstoffbedarfs auf den erhöhten koronaren Blutfluß nicht nachweisen. (59)

5.2. Herzstimulation bei reduzierter Koronarperfusion

Die Reduktion des koronaren Perfusionsdrucks führte unmittelbar zu einer signifikanten Reduktion des koronaren Blutflusses während der Akutischämie und Sinusrhythmus. Während der Stimulation konnten wir jedoch keine signifikanten Unterschiede des koronaren Blutflusses oder der koronaren Leitfähigkeit C zwischen den einzelnen Stimulationsorten und –Sequenzen nachweisen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die koronare Flussreserve und der koronare Autoregulationsmechanismus auch bei schwerer Ischämie erhalten blieb. (60) Wir konnten damit nicht die Ergebnisse anderer Untersuchungen bestätigen, nach denen die koronare Flussreserve während einer schweren Ischämie, verursacht durch eine verminderte Myokardperfusion und schnelle Ventrikelstimulation, aufgebraucht wurde. (31, 33, 34) Da in diesen Untersuchungen rein linksventrikulär stimuliert wurde, schien die von uns verwendete av-sequentielle Stimulation einen geringeren metabolischen Sauerstoffbedarf zu verursachen, der zum Erhalt des Autoregulationsmechanismus beitrug. Entsprechend konnten wir auch keinen zusätzlichen ischämieabhängigen Asynchronieeffekt der myokardialen Kontraktion, der in anderen Untersuchungen nachgewiesen wurde, finden. (53, 61)

Auch hinsichtlich der globalen myokardialen Kontraktion dP/dt_{max} konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen der basolateralen und apikoseptalen Stimulation unter ischämischen Bedingungen nachweisen. Es fiel jedoch auf, dass die apikoseptale Stimulation mit einem kurzen Intervall unter leichter Ischämie eine signifikante prozentuale Abnahme der globalen Kontraktion bewirkte, wohingegen

gen die übrigen Stimulationsorte und –Sequenzen eher eine Zunahme verursachten. Da die Divergenz dieser Ergebnisse nicht durch Unterschiede in der Koronarperfusion oder Hämodynamik erklärt werden konnte, ist das Zusammenwirken zweier Mechanismen anzunehmen:

Zum einen kommt es in einer ischämischen Region zu einer Verzögerung der myokardialen Muskelleitung eines Impulses und zu einer Störung des myokardialen Kontraktionsablaufs. (62) Zum anderen bewirkt die basale Stimulation eine synchronere Myokardaktivierung und damit eine stärkere Kontraktion als die apikale Erregung. (17) Beide Effekte zusammen schienen unter leichter Ischämie die myokardiale Asynchronie bei apikoseptaler Stimulation mit kurzem Intervall zu potenzieren, wohingegen unter schwerer Ischämie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsorten und –Sequenzen mehr nachweisbar waren.

Noch stärker ausgeprägt waren diese Asynchronieeffekte für die regionale myokardiale Kontraktion unter ischämischen Bedingungen. Während sich unter normaler Perfusion keine signifikanten Unterschiede zwischen den Stimulationsorten und –Sequenzen zeigten, wichen die prozentualen Änderungen zwischen den Stimulationsintervallen während leichter und schwerer Ischämie signifikant voneinander ab: Bewirkte bei basolateraler Stimulation ein kurzes Intervall die größte regionale Kontraktionszunahme, so war es bei apikoseptaler Stimulation ein langes Stimulationsintervall.

Da dieser Effekt mit zunehmender Ischämie ebenfalls zunahm, muss neben den beiden oben genannten Mechanismen als weitere Ursache der Einfluss des AV-Verzögerungsintervalls auf die Herzfunktion in Betracht gezogen werden. Klinische Studien an Patienten mit der Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie haben die Bedeutung der Optimierung des atrioventrikulären Timings belegt. (63) Verbeek et al. hatten hierzu tierexperimentell die Auswirkungen unterschiedlicher AV-Verzögerungen und linksventrikulärer Stimulationsorte bei vorbestehendem Linksschenkelblock untersucht. Sie fanden unter anderem heraus, dass gleiche Stimulationsintervalle an unterschiedlichen Stimulationsorten unterschiedliche Druck-Volumen-Kurven hervorrufen. Unter normaler Koronarperfusion waren bei apikaler Stimulation eher kürzere, bei lateraler Stimulation eher längere Intervalle mit einer Verbesserung der Druck-Volumen-Kurve assoziiert. (64)

In unserer Versuchsanordnung bewirkten unter ischämischen Bedingungen kurze Stimulationsintervalle basolateral und lange Stimulationsintervalle apikoseptal eine stärkere Zunahme der regionalen Kontraktion als basolateral lange und apikoseptal kurze Intervalle. Entsprechend unterschieden sich die Stimulationsorte in diesen Parametern auch signifikant voneinander. Eine Verbesserung der AV-sequentiellen Stimulation bewirkt einen Anstieg der ventrikulären Vorlast und damit eine Vordehnung des linken Ventrikels. (61) Auch wenn wir keine signifikanten Änderungen des LVEDD als Surrogat der Vorlast nachweisen konnten, so stellte sich dennoch tendentiell ein Anstieg des enddiastolischen Drucks bei den Stimulationsvorgaben ein, bei denen auch die regionale und globale Kontraktilität anstieg. Eine Ursache für die nichtsignifikanten Vorlaständerungen ist möglicherweise durch eine Zunahme der Mitralinsuffizienz begründet, die mit zunehmender asynchroner Erregung der Papillarmuskel ebenfalls zunimmt und den Unterschied zwischen den Stimulationsorten und –Sequenzen damit maskiert. (37)

Die signifikanten Unterschiede zwischen den regionalen myokardialen Verkürzungen bei langem und kurzem Intervall während der basolateralen Stimulation und leichter und schwerer Ischämie traten parallel zu signifikanten Unterschieden in der Koronardurchblutung bei schwerer Ischämie auf. Da sich hierbei keine relevanten Auswirkungen auf die Hämodynamik oder globale myokardiale Kontraktilität zeigten, können diese Auswirkungen mit den oben genannten Mechanismen nicht hinreichend erklärt werden. Es ist vielmehr anzunehmen, dass bei der kontraktionsineffektiveren Stimulation mit einem längeren Intervall ein erhöhter Sauerstoffbedarf auftrat, der anscheinend bei leichter Ischämie noch ausreichend gedeckt werden konnte; bei schwerer Ischämie hingegen versagte diese Versorgung, so dass die regionale Kontraktion weiter abfiel. Dieser Effekt weist auf eine aufgebrauchte Koronarreserve und ein Versagen des Autoregulationsmechanismus des Koronargefäßsystems hin. Hierzu passt, dass die Effekte mit zunehmender Ischämie zunahmten und sich nicht nur regional, sondern auch auf die globale Kontraktilität dP/dt_{max} auswirkten.

Trotz der Änderungen der regionalen und globalen Kontraktilität konnten wir keine direkten Auswirkungen auf die Hämodynamik oder die QRS-Dauer nachweisen.

5.3. Klinische Bedeutung

In verschiedenen Untersuchungen konnte eine vergleichbare Depolarisationssequenz (65) und gleiche Auswirkungen auf die Kontraktilität bei linksventrikulärer Stimulation des Hunde- und Menschenherzens (66) nachgewiesen werden. Da unsere Untersuchungen an herzgesunden, aber anästhetisierten und offen thorakotomierten Hunden im Akutversuch durchgeführt wurden, können die Ergebnisse nur mit gewisser Einschränkung auf den Menschen übertragen werden.

Wir führten unsere Untersuchungen ausschließlich unter Bedingungen der Linksherzstimulation an verschiedenen Stimulationsorten durch, um eine möglichst optimale myokardiale Kontraktion zu erzielen. Diese Vorgehensweise basierte auf Ergebnissen von Voruntersuchungen, die belegten, daß eine Linksherzstimulation eine größere „contractile force“ bewirkte als die Rechtsherzstimulation. (39) Zudem wurde eine AV-sequentielle Stimulation verwendet, um ein sogenanntes „Schrittmachersyndrom“ durch den fehlenden oder zeitversetzten Beitrag des Vorhofs zur Ventrikelfüllung zu vermeiden. (67)

Klinisch bedeutsam sind unsere Untersuchungsergebnisse vor allem für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen eine linksventrikuläre Stimulation geplant ist. Linksventrikuläre Stimulationsorte haben an Akzeptanz gewonnen, seit neu entwickelte Elektroden für die transvenöse Implantation über das Koronarvenensystem zur Verfügung stehen. (68) Dennoch sind dieser Zugangsweg und die Wahl des Stimulationsortes durch die Anatomie der Koronarvenen im Einzelfall erheblich stärker limitiert als bei einer transthorakal-epikardialen Elektrodenimplantation. Langzeitergebnisse haben jedoch gezeigt, dass die koronarvenöse Implantation der linksventrikulären Stimulationselektrode der transthorakalen Implantation bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie überlegen zu sein scheint. (69)

Trotz der mittlerweile hoch entwickelten Aggregat- und Implantationstechniken kann bei bis zu 40% der Patienten mit einem solchen kardialen Resynchronisationssystem keine relevante Besserung der Beschwerdesymptomatik und der gemessenen klinischen Parameter erreicht werden. (28) Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass das linksventrikuläre Stimulationssystem nicht nach den hierfür geltenden Hauptindikationen (70) implantiert wurde, die sich auf die

Daten der wichtigsten prospektiven multizentrischen Studien stützen. (24-28) Darüber hinaus scheint auch in manchen Fällen die Auswahl des Stimulationsortes und der Stimulationssequenz unzureichend berücksichtigt worden zu sein. So konnte Butter et al zeigen, dass sich beispielsweise unter linkslateraler Stimulation eine verbesserte Hämodynamik einstellte als unter linksanteriorer Stimulation. (51) Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigten, dass die Auswahl des linksventrikulären Stimulationsortes unter normaler Koronarperfusion von Bedeutung ist. Zudem konnten wir zeigen, dass sich die Auswahl des richtigen AV-Stimulationsintervalls positiv auf die myokardiale Kontraktilität auswirkte.

Der wichtige neue klinische Aspekt unserer Untersuchung liegt jedoch darin, dass wir nachweisen konnten, dass die Auswahl des Stimulationsortes und der Stimulationssequenz zur Optimierung der linksventrikulären Funktion und klinischen Symptomatik während einer myokardialen Ischämie beiträgt.

Barold wies bereits 1998 darauf hin, dass Patienten mit koronarer Herzerkrankung von der Auswahl des Schrittmachersystems und von der geeigneten Schrittmacherprogrammierung profitieren. (71) Gasparini et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und kardialer Resynchronisationstherapie eine klinische Verbesserung erreicht wurde, die dazu führte, dass pektanginöse Beschwerden seltener auftraten. (72) Eine Erklärung hierfür sahen die Autoren in der verbesserten linksventrikulären Aktivierung und Funktion, die eine Reduzierung des myokardialen Sauerstoffbedarfs bewirkte. Unterstützt wurde diese Beobachtung auch durch die Untersuchung von Nowak et al., die eine Homogenisierung des myokardialen Glukosestoffwechsels und der Perfusion unter kardialer Resynchronisationstherapie nachweisen konnten. (73)

In einer vorausgegangenen Untersuchung konnten wir tierexperimentell darlegen, dass in der akuten Myokardischämie die linksventrikuläre Funktion unter basolateraler schneller Stimulation am geringsten beeinträchtigt wurde. (34)

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass eine basolaterale Stimulation geeignet ist, die linksventrikuläre Funktion bei reduzierter Myokardperfusion zu erhalten. Je nach Ausprägung der Myokardischämie sollten optimale av-sequentielle Stimulationsintervalle verwendet werden. In unserer Untersuchung konnte durch

ein kurzes Stimulationsintervall vom basolateralen Stimulationsort aus der beste myokardiale Kontraktionseffekt erzielt werden. Sollte hingegen nur eine apikoseptale Stimulation möglich sein, ist nach unseren Ergebnissen eher ein längeres Stimulationsintervall unter myokardischämischen Bedingungen zu wählen.

5.4. Limitationen

Eine wesentliche Einschränkung dieser Pilotstudie besteht darin, dass die Untersuchungen an narkotisierten Hunden im Offenen-Thorax-Modell durchgeführt wurden. Hierbei konnten die Einflüsse der notwendigen Anästhesie und Thorax- und Herzpräparationen auf die Herzfunktion und Hämodynamik nicht ausgeschlossen werden.

Die Experimente wurden zur Analyse von Akuteffekten der Myokardstimulation und -Ischämie an gesunden Hunden konzipiert. Die Ergebnisse von Langzeitstudien im chronischen Ischämie- oder Herzinsuffizienzmodell können daher aufgrund verschiedener koronarer und/ oder myokardialer Umbauvorgänge des Herzens von unseren Untersuchungsergebnissen abweichen.

Da wir die Experimente an herzgesunden Hunden ohne akute oder chronische Herzinsuffizienz durchführten, wurde auf eine biventrikuläre Stimulation oder eine Optimierung der AV-sequentiellen Stimulation verzichtet.

Die Messung der regionalen myokardialen Kontraktilität mittels Ultraschallmesskristalle wurde auf das Versorgungsgebiet des RIVA und zwei möglichst weit voneinander entfernte Stimulationsorte beschränkt. Aussagen zur Kontraktilität in anderen Myokardarealen oder an anderen Stimulationsorten waren daher nicht möglich.

Da für die Registrierung der Herzfrequenz nur ein 1-Kanal-EKG zur Verfügung stand, sind die Aussagen zur QRS-Dauer und daraus abgeleiteten Asynchronie limitiert und nicht mit dem Informationsgehalt eines 12-Kanal-EKGs vergleichbar.

6. Zusammenfassung

Wir untersuchten die Auswirkungen linksventrikulärer Stimulationsorte und atrioventrikulärer Verzögerungszeiten auf die Herzfunktion unter normaler und reduzierter Koronarperfusion.

An acht vollnarkotisierten herzgesunden Hunden wurde hierzu eine atrioventrikuläre Stimulation des rechten Vorhofs und linken Ventrikels mit einem kurzen (50 ms) und einem langen (80 ms) Stimulationsintervall knapp oberhalb der Eigenfrequenz durchgeführt. Die Stimulation erfolgte an zwei endokardialen linksventrikulären Stimulationsorten (basolateral und apikoseptal). In einem akuten Ischämiemodell wurde der Perfusionsdruck des RIVA extern graduell reduziert, um eine leichte (45-50 mmHg) und schwere Myokardischämie (35-40 mmHg) zu erzielen. Die regionale myokardiale Kontraktilität des RIVA-Versorgungsgebietes (SL) wurde mittels Ultraschallmeßkristallen und die globale myokardiale Kontraktilität (dP/dt_{max}) mittels Meßkatheter mit beiden AV-Stimulationsintervallen und Stimulationsorten unter normalen und ischämischen Bedingungen bestimmt. Zudem wurden der koronare Blutfluß des RIVA, die koronare Leitfähigkeit, linksventrikuläre und systemische Druckwerte sowie die QRS-Dauer ermittelt.

Unter normaler Myokardperfusion zeigte sich trotz fehlender signifikanter Veränderungen tendentiell die stärkste regionale und globale myokardiale Kontraktilitätszunahme während der basolateralen Stimulation mit einem langen AV-Intervall, wohingegen für die übrigen Stimulationseinstellungen nur eine Abnahme der prozentualen Veränderung nachgewiesen werden konnte. Bei einer apikoseptalen Stimulation wurden unter einem langen AV-Intervall die geringsten Einschränkungen der Kontraktilität registriert. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des koronaren Blutflusses, der Hämodynamik oder QRS-Dauer waren nicht nachweisbar.

Bei leichter und schwerer Myokardischämie im RIVA-Perfusionsgebiet konnte durch eine basolaterale Stimulation mit einem kurzen AV-Intervall eine signifikante Zunahme der regionalen und globalen Kontraktion erzielt werden. Dieser Trend wurde durch entsprechende Ergebnisse des koronaren Blutflusses und der Hämodynamik bestätigt. Insbesondere ein Anstieg der enddiastolischen Drücke wies

auf eine effiziente Steigerung der linksventrikulären Vorlast unter dieser Stimulation hin. Eine apikoseptale Stimulation hingegen, insbesondere mit kurzem AV-Intervall, sollte nach unseren Ergebnissen vermieden werden.

Als Ursache für die unterschiedlichen Auswirkungen der linksventrikulären Stimulation und reduzierten Koronarperfusion wurden Effekte der kardialen Erregungsleitung und Asynchronie, der AV-Synchronizität, der koronaren Flußreserve und Autoregulationsmechanismen der Koronargefäße diskutiert.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Untersuchung nachgewiesen werden, dass die Auswahl des linksventrikulären Stimulationsortes und des AV-sequentiellen Stimulationsintervalls relevante Auswirkungen auf die myokardiale Kontraktilität, den koronaren Blutfluß, die Hämodynamik und Erregungsausbreitung unter normaler und reduzierter Koronarperfusion hat. Bei normaler Koronarperfusion wurde die größte prozentuale Zunahme der regionalen und globalen myokardialen Kontraktilität unter basolateraler Stimulation mit langem AV-Intervall und bei reduzierter Koronarperfusion mit kurzem AV-Intervall gemessen. Unter apikoseptaler Stimulation führte hingegen ein längeres AV-Intervall zur geringeren Kontraktionsabnahme.

Daher sollte in Abhängigkeit vom linksventrikulären Stimulationsort ein geeignetes AV-Intervall gewählt werden, um die linksventrikuläre Funktion unter ischämischen Bedingungen möglichst gut zu erhalten. Dies ist vor allem für Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung mit Linksherzinsuffizienz leiden und ein System zur linksventrikulären Stimulation erhalten sollen, von besonderer Bedeutung.

7. Anhang

7.1. Abkürzungen

AP	Mittlerer Aortendruck
AW	Ausgangswert ohne Herzstimulation
bpm	Schläge pro Minute
C	Conductance, koronare Leitfähigkeit
dP/dt_{max}	Zeitlich differenzierte maximale linksventrikuläre Druckänderung
EDL	Enddiastolische SL im RIVA-Versorgungsgebiet
ESL	Endsystolische SL im RIVA-Versorgungsgebiet
F_{RIVA}	Mittlerer koronarer Blutfluß im RIVA
HF	Herzfrequenz
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSD	Linksventrikulärer systolischer Druck
P_{COR}	Mittlerer koronarer Perfusionsdruck im RIVA
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SD	Standardabweichung der Mittelwerte
SL	Myokardiale Segmentlängenverkürzung im RIVA-Gebiet

7.2. Tabellen

Tabelle 1 Koronarer Blutfluß im RIVA (F_{RIVA})

Tabelle 1.1 F_{RIVA} [ml/min] – Einzelwerte

Nr	Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	BL	32,23	32,23	33,25	32,23	18,50	18,36	19,67	18,54	9,59	11,53	9,67	9,67
2		32,18	32,18	32,18	30,95	22,28	19,80	22,28	21,05	12,38	12,00	12,38	11,00
3		17,49	19,97	17,33	19,57	19,80	19,80	21,05	21,05	12,38	12,38	12,38	10,40
4		33,30	30,92	29,74	30,92	17,84	19,03	19,03	19,78	7,14	8,61	7,14	5,95
5		20,48	19,20	20,48	20,48	24,00	24,00	24,00	24,00	-	-	-	-
6		40,44	42,24	38,40	42,50	29,44	30,21	28,42	30,46	22,27	22,27	22,27	22,27
7		28,03	28,03	28,03	28,89	-	-	18,30	18,30	-	-	-	-
8		-	-	-	-	45,15	45,15	45,55	41,55	34,63	34,63	34,63	34,63
1	AS	30,60	30,60	32,23	32,23	18,54	18,46	17,24	18,85	9,67	9,27	8,55	7,25
2		34,65	32,67	32,18	31,68	21,05	21,05	19,80	18,58	13,63	13,63	12,38	13,63
3		20,63	22,28	22,28	21,05	19,80	19,80	19,80	19,80	8,58	8,58	8,58	7,43
4		35,68	33,49	36,90	35,68	16,65	17,84	16,65	15,46	7,14	7,14	7,14	7,64
5		20,48	21,76	21,76	21,76	24,00	24,00	21,60	21,60	9,12	9,12	7,68	8,96
6		41,47	44,54	41,47	42,50	27,39	28,42	28,42	28,42	22,27	23,04	21,25	22,27
7		28,03	28,03	28,03	28,03	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	45,15	45,15	45,15	45,15	34,63	34,63	34,63	34,63

Tabelle 1.2 F_{RIVA} [ml/min] – Mittelwert \pm SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	29,16 \pm 7,91	29,25 \pm 7,93	28,49 \pm 7,36	29,36 \pm 7,75
	AS	30,22 \pm 7,83	30,48 \pm 7,75	30,69 \pm 7,27	30,42 \pm 7,60
50	BL	25,29 \pm 9,61	25,19 \pm 9,73	24,79 \pm 9,00 †	24,34 \pm 7,98 †
	AS	24,65 \pm 9,71 †	24,96 \pm 9,62 †	24,09 \pm 10,06 † §	23,98 \pm 10,16 †
35	BL	16,40 \pm 10,31 † ‡	16,90 \pm 9,85 † ‡	16,41 \pm 10,30 † ‡	15,65 \pm 10,80 † ‡ *
	AS	15,01 \pm 10,05 † ‡	15,06 \pm 10,18 † ‡	14,32 \pm 10,22 † ‡ *	14,54 \pm 10,38 † ‡

Tabelle 1.3 Prozentuale F_{RIVA} - Änderung [%] – Mittelwert \pm SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	0,33 \pm 6,77	2,96 \pm 5,94
	AS	1,08 \pm 5,89	-1,20 \pm 2,71
50	BL	-0,64 \pm 5,78	-1,38 \pm 5,45 †
	AS	1,41 \pm 2,71	-0,82 \pm 5,33
35	BL	5,12 \pm 9,24	-8,60 \pm 9,76 *
	AS	-0,14 \pm 2,22	0,17 \pm 12,34

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

F_{RIVA} = Koronarer Blutfluß im RIVA, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, $p < 0,05$ für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 2 Koronarer Perfusionsdruck im RIVA (P_{COR})

Tabelle 2.1 P_{COR} [mmHg] – Einzelwerte

Nr	Stim	P_{COR} 70 mmHg				P_{COR} 50 mmHg				P_{COR} 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	1 – 2	80,56	79,56	80,47	80,56	48,73	48,74	48,63	48,73	37,49	37,32	37,49	37,49
2		72,90	73,90	72,90	72,80	57,40	55,30	57,40	57,30	40,90	41,90	41,90	41,90
3		67,10	68,30	67,10	68,20	57,30	57,30	57,30	57,30	41,90	41,90	41,90	41,80
4		85,58	85,71	85,78	85,71	46,44	46,37	46,37	51,47	32,03	37,09	32,03	32,10
5		69,60	70,60	71,60	69,60	54,40	54,40	53,40	53,40	-	-	-	-
6		70,20	70,10	70,30	60,00	50,90	50,90	51,00	50,90	31,40	31,40	31,40	31,40
7		83,00	83,00	83,00	83,00	-	-	51,00	51,00	-	-	-	-
8		-	-	-	-	50,00	50,00	50,00	50,00	34,00	34,00	33,00	33,00
1	3 – 4	77,70	80,70	80,56	80,56	48,73	48,74	48,84	43,47	37,50	37,52	37,58	37,69
2		75,00	72,90	72,90	72,90	56,30	57,30	57,30	57,20	39,90	41,90	39,90	40,90
3		67,30	67,40	68,40	67,30	57,30	57,30	57,30	57,30	38,70	36,70	36,70	36,60
4		85,45	90,71	85,38	85,45	46,50	46,44	46,50	46,57	32,03	32,03	32,03	32,03
5		69,60	69,50	69,50	70,50	53,40	55,40	53,50	52,50	35,20	36,2	35,30	35,20
6		70,10	68,90	70,10	70,00	51,10	51,00	51,00	51,00	31,40	31,40	32,50	31,40
7		83,00	83,00	83,00	83,00	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	50,00	50,00	50,00	50,00	34,00	34,00	34,00	34,00

Tabelle 2.2 P_{COR} [mmHg] – Mittelwert \pm SD

P_{COR}	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	75,56 \pm 7,34	75,88 \pm 6,87	75,88 \pm 7,13	74,27 \pm 9,23
	AS	75,45 \pm 6,97	76,16 \pm 8,79	75,69 \pm 7,09	75,67 \pm 7,19
50	BL	52,17 \pm 4,27 †	51,86 \pm 3,92 †	51,89 \pm 3,93 †	52,51 \pm 3,23 †
	AS	51,90 \pm 3,96 †	52,31 \pm 4,35 †	52,06 \pm 4,16 †	51,15 \pm 5,12 †
35	BL	36,29 \pm 4,50 †‡	37,27 \pm 4,20 †‡	36,29 \pm 4,84 †‡	36,28 \pm 4,81 †‡
	AS	35,53 \pm 3,29 †‡	35,68 \pm 3,60 †‡	35,43 \pm 2,84 †‡	35,40 \pm 3,32 †‡

Tabelle 2.3 Prozentuale P_{COR} - Änderung [%] – Mittelwert \pm SD

P_{COR}	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	0,47 \pm 1,08	-2,65 \pm 6,54
	AS	0,70 \pm 3,04	-0,04 \pm 0,89
50	BL	-0,56 \pm 1,43	1,22 \pm 3,51
	AS	0,72 \pm 1,44	-2,04 \pm 4,60
35	BL	2,60 \pm 5,50	0,00 \pm 0,14
	AS	0,31 \pm 3,15	-0,19 \pm 1,74

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, $p < 0,05$ für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 3. Koronare Leitfähigkeit (Conductance C)

Tabelle 3.1 Conductance C [ml/min x mmHg] – Einzelwerte

Nr Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1 1 – 2	0,400	0,405	0,413	0,400	0,380	0,377	0,404	0,380	0,256	0,309	0,258	0,258
2	0,441	0,435	0,441	0,425	0,388	0,358	0,388	0,367	0,303	0,286	0,295	0,263
3	0,261	0,292	0,258	0,287	0,346	0,346	0,367	0,367	0,295	0,295	0,295	0,249
4	0,389	0,361	0,347	0,361	0,384	0,410	0,410	0,384	0,223	0,232	0,223	0,185
5	0,294	0,272	0,286	0,294	0,441	0,441	0,449	0,449	-	-	-	-
6	0,576	0,603	0,546	0,708	0,578	0,594	0,557	0,598	0,709	0,709	0,709	0,709
7	0,338	0,338	0,338	0,348	-	-	0,359	0,359	-	-	-	-
8	-	-	-	-	0,903	0,903	0,911	0,831	1,019	1,019	1,049	1,049
1 3 – 4	0,394	0,379	0,400	0,400	0,380	0,379	0,353	0,434	0,258	0,247	0,228	0,192
2	0,462	0,448	0,441	0,435	0,374	0,367	0,346	0,325	0,342	0,325	0,310	0,333
3	0,307	0,331	0,326	0,313	0,346	0,346	0,346	0,346	0,222	0,234	0,234	0,203
4	0,418	0,369	0,432	0,418	0,358	0,384	0,358	0,332	0,223	0,223	0,223	0,239
5	0,294	0,313	0,313	0,309	0,449	0,433	0,404	0,411	0,259	0,252	0,218	0,255
6	0,592	0,646	0,592	0,607	0,536	0,557	0,557	0,557	0,709	0,734	0,654	0,709
7	0,338	0,338	0,338	0,338	0,903	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	0,903	0,903	0,903	1,019	1,019	1,019	1,019

Tabelle 3.2 C [ml/min x mmHg] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	0,386 ± 0,105	0,387 ± 0,111	0,376 ± 0,099	0,403 ± 0,144
	AS	0,400 ± 0,104	0,403 ± 0,116	0,406 ± 0,097	0,403 ± 0,103
50	BL	0,489 ± 0,198	0,490 ± 0,200	0,481 ± 0,185	0,467 ± 0,167
	AS	0,748 ± 0,199	0,481 ± 0,199	0,467 ± 0,207	0,473 ± 0,206
35	BL	0,467 ± 0,324	0,475 ± 0,318	0,472 ± 0,335	0,452 ± 0,349 †
	AS	0,433 ± 0,310	0,433 ± 0,315	0,412 ± 0,310 †	0,421 ± 0,318

Tabelle 3.3 Prozentuale C - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	0,259 ± 6,866	6,273 ± 11,448
	AS	0,745 ± 7,544	-1,101 ± 2,241
50	BL	0,131 ± 4,362	-2,381 ± 5,220 †
	AS	0,777 ± 3,671	1,638 ± 9,965
35	BL	3,255 ± 9,102	-7,298 ± 8,221 † *
	AS	-0,402 ± 3,840	1,608 ± 11,962

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

C = Koronare Leitfähigkeit, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 4 Zeitlich differenzierte maximale linksventrikuläre Druckänderung
(dP / dt_{max})

Tabelle 4.1 dP / dt_{max} [mmHg/sec] – Einzelwerte

Nr	Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	1 – 2	800	800	880	800	760	840	760	800	680	720	720	720
2		500	480	500	550	500	700	500	550	600	790	620	700
3		600	700	600	850	700	850	650	800	620	1000	620	1000
4		1000	950	1000	1000	1050	1000	1100	1150	1000	900	1050	900
5		500	530	510	530	450	440	420	590	-	-	-	-
6		780	550	700	650	600	550	700	500	400	480	400	410
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	3 – 4	760	800	800	760	800	720	800	800	720	720	640	640
2		450	450	450	450	550	550	550	670	600	600	600	680
3		600	650	700	750	700	750	700	850	650	780	690	770
4		1050	1100	1100	900	1050	1000	1000	1000	1000	1000	1050	1100
5		520	540	520	550	470	470	490	490	500	460	490	480
6		790	480	780	550	600	550	600	600	450	470	500	410
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4.2 dP / dt_{max} [mmHg/sec] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	696,67 ± 198,16	668,33 ± 182,36	698,33 ± 204,20	730,00 ± 184,93 *
	AS	695,00 ± 218,61	670,00 ± 246,41	725,00 ± 231,32	660,00 ± 169,71 §
50	BL	676,67 ± 216,95	730,00 ± 208,23	688,33 ± 238,19	731,67 ± 241,28
	AS	695,00 ± 208,69	673,33 ± 193,15	690,00 ± 187,62	735,00 ± 184,47 *
35	BL	660,00 ± 217,26	778,00 ± 197,79	682,00 ± 236,69	746,00 ± 225,79
	AS	653,33 ± 196,13	671,67 ± 206,15	661,67 ± 205,66	680,00 ± 244,54

Tabelle 4.3 Prozentuale dP / dt_{max} - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	-5,22 ± 19,32	4,10 ± 14,29
	AS	-7,27 ± 28,19	-9,53 ± 18,97
50	BL	6,56 ± 14,65	4,33 ± 23,65
	AS	-3,09 ± 6,61	5,93 ± 9,18 † *
35	BL	14,63 ± 18,60	7,04 ± 20,07 *
	AS	2,04 ± 8,33	0,44 ± 12,26

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

dP / dt_{max} = zeitlich differenzierte maximale linksventrikuläre Druckänderung, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, § vs AW

Tabelle 5 Myokardiale Segmentlängenverkürzung (SL)

Tabelle 5.1 SL [%] – Einzelwerte

Nr Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1 1 – 2	42,22	40,90	45,83	43,47	42,86	45,24	46,34	46,34	44,19	46,51	48,78	48,78
2	44,44	33,33	42,50	30,56	46,34	38,89	43,59	33,33	48,72	58,95	48,21	48,21
3	45,00	40,00	45,00	42,11	21,95	21,21	23,26	21,43	29,73	37,00	38,10	29,73
4	23,08	23,08	22,22	29,63	24,14	33,33	24,14	26,32	26,92	28,00	26,92	24,00
5	50,00	52,05	50,00	54,79	75,34	78,57	78,57	41,18	-	-	-	-
6	48,39	42,92	47,33	50,39	38,12	42,02	48,39	44,35	34,98	37,82	39,92	26,44
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 3 – 4	42,22	37,21	38,63	39,53	41,46	37,50	41,86	36,58	46,51	45,24	34,88	36,36
2	44,44	40,54	46,67	39,39	44,74	36,11	41,03	34,21	78,38	72,35	51,35	57,00
3	26,32	21,05	28,57	21,05	25,00	21,05	25,00	25,00	38,10	23,53	29,73	29,73
4	20,69	25,42	20,69	27,59	20,69	27,59	29,30	28,81	30,36	17,31	25,92	30,91
5	52,05	45,71	52,06	43,75	51,61	39,77	38,89	46,24	14,81	9,23	13,99	13,04
6	48,39	36,06	38,12	38,12	47,33	39,47	48,39	42,02	36,29	26,31	36,29	32,19
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 5.2 SL [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	42,19 ± 9,77	38,71 ± 9,75	42,15 ± 10,07	41,83 ± 0,20
	AS	39,02 ± 12,61	34,33 ± 9,33	37,46 ± 11,49	34,91 ± 8,67
50	BL	41,46 ± 19,32	43,21 ± 19,27	44,05 ± 20,22	35,49 ± 10,15
	AS	38,47 ± 12,63	33,58 ± 7,58	37,41 ± 8,67	35,38 ± 7,95
35	BL	36,91 ± 9,32	41,66 ± 11,68 §	40,39 ± 8,92	35,43 ± 12,10
	AS	40,74 ± 21,25	32,33 ± 22,98 §	32,03 ± 12,39	33,21 ± 14,15

Tabelle 5.3 Prozentuale SL - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	-7,74 ± 10,43	1,62 ± 20,43
	AS	-9,24 ± 16,89	-3,70 ± 21,10
50	BL	6,45 ± 18,02 †	-13,05 ± 20,05 *
	AS	-8,47 ± 20,96 §	-4,20 ± 13,14
35	BL	12,57 ± 9,47 †	-13,32 ± 14,61 *
	AS	-29,83 ± 16,17 §	2,73 ± 11,30 * §

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

SL = myokardiale Segmentlängenverkürzung, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 6 Linksventrikulärer systolischer Druck (LVSD)

Tabelle 6.1 LVSD [mmHg] – Einzelwerte

Nr	Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	1 – 2	85	86	86	85	86	90	85	86	85	85	85	85
2		93	93	91	97	86	90	89	98	76	77	75	70
3		74	78	82	85	80	88	79	89	81	86	84	92
4		85	85	86	90	92	94	94	95	93	90	95	90
5		84	86	85	85	79	78	76	82	-	-	-	-
6		71	68	71	70	73	77	72	73	68	75	70	68
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	83	80	83	84	73	75	74	75
1	3 – 4	85	86	85	85	85	85	88	86	85	85	83	87
2		90	96	88	97	89	87	80	79	78	75	78	80
3		78	80	87	88	87	89	85	89	81	86	79	86
4		92	99	91	90	93	97	92	93	92	94	92	95
5		86	84	87	86	77	75	78	78	74	70	75	75
6		76	66	77	68	72	67	79	84	74	75	73	67
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	77	75	80	75	73	71	70	75

Tabelle 6.2 LVSD [mmHg] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	82,00 ± 8,10	82,67 ± 8,62	83,50 ± 6,78	85,33 ± 8,87
	AS	84,50 ± 6,38	85,17 ± 11,87	85,83 ± 4,75	85,67 ± 9,65
50	BL	82,71 ± 6,10	85,29 ± 6,80	82,57 ± 7,59	86,71 ± 8,36 §
	AS	82,86 ± 7,63	82,14 ± 10,25	83,14 ± 5,31	83,43 ± 6,45
35	BL	79,33 ± 8,96	81,33 ± 6,47 ‡	80,5 ± 9,23	80,00 ± 10,37
	AS	79,57 ± 7,00	79,43 ± 9,00	78,57 ± 7,28 † ‡	80,71 ± 9,36

Tabelle 6.3 Prozentuale LVSD - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	0,70 ± 3,15	1,93 ± 3,21
	AS	-0,10 ± 8,15	-0,85 ± 7,22
50	BL	2,90 ± 4,30	4,65 ± 4,45
	AS	-1,25 ± 3,79	0,18 ± 4,24
35	BL	2,63 ± 4,46	-0,94 ± 5,70
	AS	-0,47 ± 3,98	2,3 ± 5,65

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

LVSD = linksventrikulärer systolischer Druck, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 7 Aortal-systemischer Druck (AP)

Tabelle 7.1 AP [mmHg] – Einzelwerte

Nr Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1 1 – 2	80	80	75	80	80	85	61	60	82	82	80	81
2	64	57	60	55	61	55	61	60	59	57	56	55
3	60	62	65	62	64	62	67	63	65	62	71	70
4	70	71	75	75	82	82	85	85	85	80	88	81
5	67	71	71	72	65	66	64	75	-	-	-	-
6	60	58	55	58	63	70	62	63	64	66	63	50
7	60	55	60	60	-	-	55	55	-	-	-	-
8	-	-	-	-	75	70	76	74	65	65	65	62
1 3 – 4	80	80	78	77	79	79	84	80	82	82	80	80
2	60	61	60	63	63	57	59	51	58	59	60	58
3	64	64	74	71	74	69	70	73	61	65	69	63
4	84	90	80	75	80	85	85	83	85	90	86	85
5	72	71	73	74	65	64	66	65	60	61	60	61
6	62	56	63	54	60	70	70	73	67	67	65	70
7	55	54	55	55	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	70	70	72	70	65	65	65	67

Tabelle 7.2 AP [mmHg] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	65,86 ± 7,36	64,86 ± 9,30	65,86 ± 7,97	66,00 ± 9,57
	AS	68,14 ± 10,81	68,00 ± 13,18	69,00 ± 9,63	67,00 ± 9,64
50	BL	70,00 ± 8,76	70,00 ± 10,60	66,38 ± 9,65	66,88 ± 10,08
	AS	70,14 ± 7,86	70,57 ± 9,22	72,29 ± 9,36	70,71 ± 10,56
35	BL	70,00 ± 10,73	68,67 ± 10,07	70,50 ± 11,78	66,50 ± 13,10
	AS	68,29 ± 10,86	69,86 ± 11,58	69,29 ± 10,03 ‡	69,14 ± 10,02

Tabelle 7.3 Prozentuale AP - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	-1,70 ± 6,18	0,08 ± 5,27
	AS	-0,58 ± 5,01	-2,79 ± 6,24
50	BL	-0,10 ± 7,26	0,87 ± 6,97
	AS	0,73 ± 8,68	-2,34 ± 6,06
35	BL	-1,79 ± 3,40	-5,86 ± 7,89
	AS	2,35 ± 3,07	-0,11 ± 5,15

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

AP = aortal-systemischer Druck, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 8 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDD)

Tabelle 8.1 LVEDD [mmHg] – Einzelwerte

Nr	Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	1-2	7,0	6,5	7,5	6,0	6,5	6,5	7,0	6,5	7,5	7,0	7,0	7,0
2		11,0	11,5	9,5	11,3	9,0	10,7	9,0	10,5	6,0	6,5	6,3	5,5
3		3,5	3,5	8,5	9,0	5,5	5,3	5,0	5,0	4,4	3,9	4,7	5,0
4		6,0	5,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,0
5		8,5	8,0	8,0	7,5	8,5	8,0	8,5	9,0	-	-	-	-
6		8,5	8,2	7,5	8,4	6,5	6,3	7,1	6,3	8,5	7,6	7,1	5,1
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	1,0	2,0	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
1	3-4	7,0	6,5	7,0	6,5	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,5	7,5	7,5
2		11,3	12,5	11,5	12,5	8,2	8,7	7,5	7,5	7,0	5,0	7,5	7,0
3		4,5	4,0	4,5	4,7	5,1	4,0	5,0	4,0	4,1	4,0	4,3	4,5
4		3,0	4,0	3,0	3,0	4,0	4,0	6,0	4,0	3,0	3,0	3,0	3,0
5		8,0	7,5	8,5	8,5	9,0	8,0	9,0	9,0	15,0	13,0	18,0	18,0
6		7,5	8,5	8,0	7,2	6,2	6,5	6,3	7,0	8,6	8,3	8,0	8,5
7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	1,0	2,0	1,0	1,5	2,5	2,0	0,5	2,5

Tabelle 8.2 LVEDD [mmHg] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	7,4 ± 2,6	7,1 ± 2,8	7,5 ± 1,9	7,7 ± 2,5
	AS	6,9 ± 2,9	7,2 ± 3,2	7,1 ± 3,0	7,1 ± 3,3
50	BL	5,9 ± 2,7	6,1 ± 2,8	6,0 ± 2,7	6,2 ± 2,9
	AS	5,8 ± 2,7	5,7 ± 2,5	6,0 ± 2,5	5,7 ± 2,6
35	BL	5,4 ± 2,4	5,2 ± 2,2	5,4 ± 1,9	4,8 ± 1,7
	AS	6,7 ± 4,3	6,1 ± 3,8	7,0 ± 5,6	7,3 ± 5,3

Tabelle 8.3 Prozentuale LVEDD - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	-5,5 ± 8,3	0,1 ± 14,6
	AS	3,3 ± 14,5	-1,1 ± 7,2
50	BL	0,4 ± 7,9	3,5 ± 12,9
	AS	2,9 ± 23,8	-4,5 ± 26,4
35	BL	-4,0 ± 8,0 ‡	-12,1 ± 17,5
	AS	-11,4 ± 16,4	11,9 ± 30,3

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 9 QRS-Dauer

Tabelle 9.1 QRS [ms] – Einzelwerte

Nr Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1 1 – 2	85	90	80	100	80	85	80	90	70	80	70	80
2	70	95	65	110	80	15	70	115	75	100	70	100
3	55	95	65	95	60	100	60	105	65	110	65	110
4	80	85	75	90	95	125	80	90	75	90	80	90
5	90	95	90	95	85	90	90	95	-	-	-	-
6	75	80	75	80	75	90	75	80	75	80	70	85
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	70	80	75	80	80	80	80	95
1 3 – 4	80	100	80	120	75	100	80	100	75	80	75	80
2	60	100	50	100	70	100	70	95	75	95	80	100
3	55	90	60	95	65	90	65	100	65	100	65	100
4	85	95	85	110	85	90	90	125	75	90	75	90
5	95	100	85	100	85	100	90	110	85	100	85	95
6	80	90	80	90	80	85	80	90	85	90	80	105
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	70	80	70	80	70	80	70	80

Tabelle 9.2 QRS [ms] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	75,83 ± 12,42	90,00 ± 6,32	75,00 ± 9,49	95,00 ± 10,00 \$
	AS	75,83 ± 15,30	95,83 ± 4,92 \$	73,33 ± 14,72	102,50 ± 10,84 \$
50	BL	77,86 ± 11,13	97,86 ± 16,55 \$	75,71 ± 9,32	93,57 ± 12,82 \$
	AS	75,71 ± 7,87	92,14 ± 8,09 \$	77,86 ± 9,94	100,00 ± 14,43 \$
35	BL	73,33 ± 5,16	90,00 ± 12,65	72,50 ± 6,12	93,33 ± 10,80
	AS	75,71 ± 7,32	90,71 ± 8,38 \$	75,71 ± 6,73	92,86 ± 9,94 \$

Tabelle 9.3 Prozentuale QRS - Änderung [%] – Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AV 50	AV 80
70	BL	17,02 ± 16,65	20,11 ± 14,06
	AS	20,92 ± 15,14	28,17 ± 14,65 * §
50	BL	20,42 ± 13,73	19,29 ± 17,03
	AS	18,20 ± 10,95	23,10 ± 8,41
35	BL	23,77 ± 12,55	23,63 ± 14,37
	AS	16,59 ± 10,86	18,71 ± 10,19

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

QRS = QRS-Dauer, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

Tabelle 10 Herzfrequenz

Tabelle 10.1 HF [pro min] – Einzelwerte

Nr	Stim	P cor 70 mmHg				P cor 50 mmHg				P cor 35 mmHg			
		AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
1	1 – 2	90	100	80	100	97	99	95	100	102	104	100	104
2		97	105	102	105	103	109	102	105	107	110	107	110
3		92	102	85	103	85	95	88	95	97	100	88	100
4		112	115	110	120	104	110	106	108	112	120	116	120
5		110	120	108	120	114	124	122	124	-	-	-	-
6		87	110	100	110	85	100	90	100	82	102	110	117
7		128	133	114	128	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	130	145	127	144	135	135	133	135
1	3 – 4	88	100	94	101	96	100	94	100	105	108	105	109
2		96	105	97	105	102	109	101	110	107	110	105	110
3		85	102	85	100	91	95	85	95	100	105	102	105
4		108	120	112	120	104	110	96	104	118	130	118	124
5		109	120	106	120	120	125	120	124	120	125	120	125
6		86	110	86	99	88	101	90	101	75	95	76	95
7		138	144	140	145	-	-	-	-	-	-	-	-
8		-	-	-	-	128	144	129	144	135	135	136	137

Tabelle 10.2 HF– Mittelwert ± SD

P cor	Stim	AW 1	AV 50	AW 2	AV 80
70	BL	102,29 ± 14,91	112,14 ± 11,63	99,86 ± 12,84	112,29 ± 10,50 §
	AS	101,43 ± 18,96	114,43 ± 15,32 §	102,86 ± 19,10	112,86 ± 16,81 §
50	BL	102,57 ± 15,99	111,71 ± 17,55 §	104,29 ± 15,24	110,86 ± 17,33 §
	AS	104,14 ± 14,86	112,00 ± 17,13 §	102,14 ± 16,26	111,14 ± 17,25 §
35	BL	105,83 ± 17,61	111,83 ± 13,45	109,00 ± 15,18	114,33 ± 12,63 §
	AS	108,57 ± 18,86	115,43 ± 14,71 §	108,86 ± 18,71	115,00 ± 14,30 §

Abkürzungen (weitere Erläuterungen siehe Text)

HF = Herzfrequenz, P_{COR} = Koronarer Perfusionsdruck im RIVA, Stim = Stimulationsort, BL = basolateral, AS = apikoseptal, AW = Ausgangswert, AV 50 = AV-Intervall 50 ms, AV 80 = AV-Intervall 80 ms, p < 0,05 für * 50 vs 80 ms, † vs 70 mmHg, ‡ vs 50 mmHg, § vs basolateral, \$ vs AW

7.3. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.
- Abbildung 2 Originalaufzeichnung der Meßparameter bei P_{COR} 70 mmHg, basolateraler Stimulation und av-Stimulationsintervall 50 ms.
- Abbildung 3 Prozentuale Änderung des F_{RIVA} unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 4 Prozentuale Änderung der Conductance C unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 5 Prozentuale Änderung der dP/dt_{max} unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 6 Prozentuale Änderung der regionalen Segmentlängenverkürzung SL unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 7 Prozentuale Änderung des linksventrikulär systolischen Drucks (LVSD) unter av sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 8 Prozentuale Änderung des linksventrikulär enddiastolischen Drucks (LVEDD) unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.
- Abbildung 9 Prozentuale Änderung der QRS-Dauer unter av-sequentieller Stimulation und normaler und reduzierter Koronarperfusion.

8. Literaturverzeichnis

- 1 National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 20892; NHLBI factbook, HTML/ Web Version; recherchiert am 8.11.2009 über <http://www.nhlbi.nih.gov/about/factbook/toc.htm>.
- 2 Statistische Bundesamt Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes; <http://www.gbe-bund.de>; recherchiert am 8.11.2009.
- 3 Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:421-8.
- 4 Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Gibbs JSR, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228-36.
- 5 Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000;23:IV4-8.
- 6 Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- 7 Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol* 1988;62:276-83.
- 8 Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP: Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
- 9 Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-12.
- 10 Linde C, Gadler F, Edner M, et al. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:919-23.

- 11 Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133-41.
- 12 Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:967-73.
- 13 Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1748-57.
- 14 Peschar M, de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1218-26.
- 15 Fei L, Wroblenski D, Groh W, Vetter A, Duffin EG, Zipes DP. Effects of multisite ventricular pacing on cardiac function in normal dogs and dogs with heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:935-46.
- 16 Grover M, Glantz SA. Endocardial pacing site affects left ventricular end-diastolic volume and performance in the intact anesthetized dog. *Circ Res* 1983;53:72-85.
- 17 Gilmore JP, Sarnoff SJ, Mitchell JH, Linden RJ. Synchronicity of the ventricular contraction: observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br Heart J* 1963;25:299-307.
- 18 Badke FR, Boinay P, Covell JW. Effects of ventricular pacing on ventricular performance in the dog. *Am J Physiol* 1980;238:H858-67.
- 19 Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:484-98.
- 20 Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.
- 21 Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced pa-

- tients with congestive heart failure: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
- 22 Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-7.
- 23 Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825–31.
- 24 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80.
- 25 Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker, Krahnfeld O, Kirkels H, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-Term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
- 26 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J: For The Miracle Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
- 27 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, DeMarco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.

- 28 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
- 29 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes III NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
- 30 Tomoike H, Franklin D, Ross J. Detection of myocardial ischemia by regional dysfunction during and after rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 1978;58:48-56.
- 31 Canty Jr JM, Giglia J, Kandath D. Effect of tachycardia on regional function and transmural myocardial perfusion during graded coronary pressure reduction in conscious dogs. *Circulation* 1990;82:1815-25.
- 32 Yokoyama M, Sakamoto S, Kashiki M, Fukuzaki H. Dynamic behavior of coronary stenosis in response to increasing heart rate in the dog. *Cardiovasc Res* 1988;22:708-13.
- 33 Applegate RJ, Walsh RA, O'Rourke RA. Comparative effects of pacing-induced and flow-limited ischemia on left ventricular function. *Circulation* 1990;81:1380-92.
- 34 Sinha AM, Breithardt OA, Sinha D, Ertl G. Effects of ischemia on myocardial function during rapid left ventricular pacing. *Int J Cardiol* 2006;111:34-41.
- 35 Theroux P, Franklin DL, Ross J Jr, Kemper WS. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacological agents in the dog. *Circ Res* 1974;35:896-908.
- 36 Fiedler VB, Oswald S, Göbel H, Faber W, Scholtholt J. Determination of left ventricular dimensions with ultrasound. *J Pharmacol Methods* 1980;3:201-19.
- 37 Lister JL, Klotz DH, Jomain SL, Stuckey JH, Hoffman BH. Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block. *Am J Cardiol* 1964;14:494-503.

- 38 Daggett WM, Bianco JA, Powell WJ, Austen WG. Relative contributions of atrial systole - ventricular systole and of patterns of ventricular activation to ventricular function during electrical pacing of the dog. *Circ Res* 1970;27:69-79.
- 39 Burckhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986;251:H428-H435.
- 40 Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J* 1993;125:1306-10.
- 41 Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y, Rydén J, Rydén L, Owall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1279-86.
- 42 Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J, Aebischer N, Jeanrenaud X, Landolt J, Kappenberger L. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:909-15.
- 43 Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de Place C, Pezard P, Victor J, Daubert C. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-6.
- 44 Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451-8.
- 45 Hochleitner M, Hörtnagl H, Hörtnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1320-5.
- 46 Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L. Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:2034-43.
- 47 Befeler B, Berkovits BV, Aranda JM, Sung RJ, Moleiro F, Castellanos A. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special re-

- ference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur J Cardiol* 1979;9:369-78.
- 48 Starzl TE, Gaertner RA, Baker RR. Acute complete heart block in dogs. *Circulation* 1955;12:82-7.
- 49 Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Vanagt WYR, Storm C, Reneman RS. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2256-60.
- 50 Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, Schiller NB, Shinbane JS, Lesh MD, Merrick SH. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:13-21.
- 51 Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
- 52 Liu L, Tockman B, Girouard S, Pastore J, Walcott G, KenKnight B, Spinelli J. Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H2238-44.
- 53 Heyndrichx GR, Paulus WJ. Effect of asynchrony on left ventricular relaxation. *Circulation* 1990;81:III41-III47.
- 54 Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, Mehta D, Schaffer A, Ambrose JA. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:476-82.
- 55 Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
- 56 Ertl G. Coronary vasoconstriction in experimental myocardial ischemia. *J Cardiovasc Res* 1987;9: 9-17.
- 57 Amitzur G, Manor D, Pressman A, Adam D, Hammerman H, Shofti R, Beyar R, Sideman S. Modulation of the arterial coronary blood flow by asynchro-

- nous activation with ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:697-710.
- 58 Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985;57:706-17.
- 59 Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Hoefft A, Hellige G. Unfavourable effects of ventricular pacing on myocardial energetics. *Basic Res Cardiol* 1981;76:115-123.
- 60 Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964;14:250-9.
- 61 Brutsaert DL. Nonuniformity: A physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:341-8.
- 62 Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'hooge J, Bijmens B, Rademakers F, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:874-84.
- 63 Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, Knight BH, Klein HU. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1163-9.
- 64 Verbeek XAAM, Vernooy K, Peschar M, Cornelussen RNM, Prinzen FW. Intr-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:558-67.
- 65 Durrer D, Van Dam T, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899-912.
- 66 Eber LM, Berkovits BV, Matloff JM, Gorlin R, Cooke JM. Dynamic characterization of premature ventricular beats and tachycardias. *Am J Cardiol* 1974;33:378-383.
- 67 Travill CM, Sutton R. Pacemaker syndrome: an iatrogenic condition. *Br Heart J* 1992;68:163-166.

- 68 Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:239-45.
- 69 Koos R, Sinha AM, Markus K, Breithardt OA, Mischke K, Zarse M, Schmid M, Autschbach R, Hanrath P, Stellbrink C. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;94:59-63.
- 70 Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350-408. Erratum in: *Circulation* 2009;120:e34-5.
- 71 Barold SS, Barold HS. Optimal cardiac pacing in patients with coronary artery disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:456-61.
- 72 Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S, Mangiavacchi M, Grinda E. Relief of drug refractory angina by biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1181-4.
- 73 Nowak B, Sinha AM, Schäfer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, Büll U, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1523-8.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. Weidemann für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bei der Versuchsdurchführung und bei der Erstellung der Arbeit. Durch zahlreiche Gespräche wurde ich vorbildlich zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet und mein Interesse an der klinischen Forschung geweckt.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen danke ich für die außerordentlich freundliche Zusammenarbeit und die engagierte Unterstützung des experimentellen Teils der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. G. Ertl danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Meinem Ehemann Anil Sinha danke ich - von Herzen - für die kontinuierliche und vor allem moralische Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

