

Kann die Effektivität einer Resynchronisationstherapie der Herzschwäche gesteigert werden?

Prof. Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer

Fakultät Elektrotechnik
und Informationstechnik (E+I)

Badstraße 24
77652 Offenburg
Tel. 0781 205-203
E-Mail: bruno.ismer@hs-offenburg.de



1949: Geboren in Hohen-Luckow

Studium der Physik sowie Postgradualstudium der Mikroprozessortechnik an der Universität Rostock

1972: Forschungsstudent an der Sektion Physik der Universität Rostock

1976: Wissenschaftlicher Mitarbeiter am der Sektion Physik der Universität Rostock, Promotion bei Prof. Dr. rer. nat. habil. E. Gerdes im Fachbereich Physikalische Elektronik über „Dielektrische Eigenschaften dünner Siliziumdioxid-Schichten“

1980–2010: Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. med. habil. von Knorre an der Abteilung Kardiologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock

1990–1996: Geschäftsführer der HI-TECH Gesellschaft für medizinische Technik mbH, Rudolstadt

2005: Habilitation über „Semiinvasive elektrokardiographische Ableitungen vom rechten und linken Herzvorhof in der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen“

2006: Assoziiertes Mitglied der Fakultät für Informatik und Elektrotechnik der Universität Rostock

2010: Professur für Medizintechnik mit Schwerpunkt Kardiologie/Elektrophysiologie an der Hochschule Offenburg

Forschungsgebiete: Methodische und apparative Verbesserungen zur Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen, insbesondere nicht- und semi-invasive Verfahren sowie Verfahren zur individuell optimalen Programmierung elektronischer kardiologischer Implantate

1.3 Kann die Effektivität einer Resynchronisationstherapie der Herzschwäche gesteigert werden?

Prof. Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer
K. Kroll, K. Rotter, M. Langefeld, I. Akin,
S. Schell Dieckel, U. Trautwein [1]
M. Heinke [2]
C. Melzer [3]
F. Weber [4]

Abstract

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist ein großer Segen für viele Patienten mit einer Herzschwäche, die auf einen krankhaften Verlust der synchronen Kontraktion beider Herzkammern zurückzuführen ist. Warum einige von ihnen jedoch nicht darauf ansprechen, wird gegenwärtig erforscht. Als eine neue Methode mit dem Ziel der Effektivitätssteigerung dieser Therapie mit elektronischen Implantaten demonstrieren wir die Nutzbarkeit von durch eine Schluckelektrode aus der Speiseröhre abgeleiteten Elektrokardiogrammen.

Einleitung

Bei Patienten mit einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz), die durch einen Verlust der synchronen Kontraktion der rechten und linken Herzkammer (kardiale Desynchronisation) bedingt ist, lässt sich die Synchronie mit einem speziellen elektronischen Implantat, das individuell

abgestimmt Schlag für Schlag beide Herzkammern (Ventrikel) stimuliert, wiederherstellt und damit eine bedeutende Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erzielen. Diese kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) genannte Behandlungsmethode ist inzwischen weit verbreitet. Über eine im rechten Herzvorhof platzierte Elektrode erkennt dabei das Implantat den natürlichen Herzrhythmus und erzwingt nach individuell genau zu vermessenden Verzögerungszeiten mit zwei weiteren Elektroden in der rechten und linken Herzkammer von Schlag für Schlag deren synchrone Kontraktion (Abb. 1.3-1). Zu erwähnen ist, dass diese Therapieform fast immer auch mit einer automatischen Erkennung und Behandlung plötzlicher Kammertachykardien und Kammerflimmern gekoppelt ist. Für den Fall ihres Auftretens gelingt dies durch automatische Abgabe spezieller Folgen nicht spürbarer elektrischer Stimulationsimpulse oder, im Extremfall, eines lebensrettenden Elektroschocks.

Obwohl dieses Behandlungsprinzip von seiner Logik her einleuchtet und darum auch überwiegend erfolgreich ist, haben Untersuchungen gezeigt, dass bis zu einem Drittel der Patienten, die nach den derzeit gültigen Leitlinien ein Implantat zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) erhalten, als Nonresponder gelten.



Abb. 1.3-1: Prinzip der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) für Patienten mit einer Herzschwäche durch den Verlust der synchronen Kontraktion der rechten und linken Herzkammer. Über eine im rechten Herzvorhof platzierte Elektrode erkennt ein elektronisches Implantat den natürlichen Herzrhythmus und erzwingt nach individuell genau zu vermessenden Verzögerungszeiten über zwei weitere Elektroden in der rechten und linken Herzkammer bei jedem einzelnen Herzschlag deren synchrone Kontraktion. Zusätzlich wird bei dieser Therapie auch eine automatische Erkennung und Behandlung plötzlich auftretender Kammertachykardien oder von Kammerflimmern gewährleistet (Bildquelle: Medtronic)

Bei ihnen stellt sich nach der Implantation heraus, dass sie trotz großer Sorgfalt bei der Auswahl für diese Behandlung sowie während der Implantation des CRT-Aggregats und seiner Elektroden nur wenig auf diese Therapie ansprechen [5].

Bei Vergleichen fanden sich Therapieresponder, also Patienten mit einem deutlichen Nutzen durch die CRT, sehr viel häufiger unter denjenigen Patienten, bei denen vorab eine besonders stark ausgeprägte ventrikuläre Dyssynchronie nachweisbar war [6]. Dies deutet darauf hin, dass sowohl für die Indikation als auch für den Erfolg einer kardialen Resynchronisationstherapie eine genaue präoperative Vermessung der kardialen Dyssynchronie von besonderer Bedeutung ist. Der Erfolg einer CRT wird zudem wesentlich dadurch bestimmt, ob während der Implantation die linksventrikuläre Elektrode (LV-Elektrode) auch nahe genug zum desynchronisierten Areal der linken Herzkammer positioniert werden kann. Dies gestaltet sich aufgrund der sehr individuellen anatomischen Gegebenheiten der Herzgefäße zuweilen schwierig. Nach elektrophysiologischen Gesichtspunkten ist aber eine Platzierung der LV-Elektrode innerhalb oder sehr nahe zum desynchronisierten Areal des linken Ventrikels die sinnvollste. Dies leuchtet ein: Dort, wo über die Stimulationselektrode keine Desynchronisation erfassbar, d. h. keine linksventrikuläre Verzögerung messbar ist, ist auch keine wirkungsvolle Resynchronisation möglich!

Eine ventrikuläre Desynchronisation lässt sich im Oberflächen-EKG an einem deutlich verbreiterten QRS-Komplex in der Konfiguration eines Linksschenkelblocks erkennen. Zu ihrer quantitativen Charakterisierung ist eine aufwendige Herzultraschalluntersuchung nötig.

Eigene frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch ein mit einer Schluckelektrode über die Speiseröhre (transösophageal) aus der unmittelbaren Nähe der linken Herzkammer semiinvasiv aufgenommenes linksventrikuläres Elektrogramm (LVE) zur raschen quantitativen Charakterisierung der kardialen Desynchronisation hilfreich ist. Diese Methode wurde darum auch als eine zusätzliche Entscheidungshilfe für die kardiale Resynchronisationstherapie vorgeschlagen [7], [8].

Zielstellung

Die Idee dieses Forschungsprojekts war es herauszufinden, ob die über eine Schluckelektrode in der Speiseröhre vermessbare Verzögerungszeit des linken Ventrikels (LV-Delay) im Rahmen einer vorgesehenen kardialen Resynchronisationstherapie als Orientierungshilfe für die Implantation der linksventrikulären Elektrode genutzt werden könnte.

Dazu waren Messungen bei Patienten mit bereits implantierten CRT-Systemen nötig. Deren vom Ort der implantierten linksventrikulären Elektrode über die Telemetriefunktion der Implantate zugängliche linksventrikuläre Verzögerungszeit sollte mit der über eine Schluckelektrode von der Speiseröhre aus messbaren linksventrikulären Verzögerungszeit verglichen werden.

Methodik

Alle Messungen erfolgten mit der von uns entwickelten Methode der gefilterten bipolaren transösophagealen Linksherzableitung. Diese wurde bereits als Standardoption in industrielle Programmiergeräte für Herzschrittmacher und Defibrillatoren vom Typ ICS3000 (Biotronik GmbH, Berlin) integriert. Als weltweit einziger Programmierer gestattet damit der ICS3000 über ein EKG-Kabel PK199 die Darstellung des transösophageal abgeleiteten linksventrikulären Elektrogramms simultan zu einem 3-kanaligen Oberflächen-EKG. Bei Patienten mit implantierten Biotronik-CRT-Systemen stehen zusätzlich auch die von den Implantaten telemetrisch bereitgestellten intrakardialen Elektrogrammen von den drei Elektroden sowie die daraus abgeleiteten Ereignismarkern simultan für wissenschaftliche Messungen zur Verfügung.

Bei 24 herzinsuffizienten Patienten mit bereits implantierten Biotronik-CRT-Systemen (15 m, 9 w, Alter $68,7 \pm 9,3$ Jahre) wurde die auf unserer Anregung hin [9] gefertigte Schluckelektrode vom Typ TOSlim (Dr. Osypka GmbH, Rheinfelden-Herten) peroral appliziert und in der Position der maximalen linksventrikulären Deflektion durch ein Pflaster am Mund fixiert. Dies bot die Voraussetzungen, um das transösophageal abgeleitete linksventrikuläre Elektrogramm simultan zu den telemetrischen rechts- und linksventrikulären Elektrogrammen der implantierten CRT-Aggregate am Programmiergerät ICS3000 aufzuzeichnen

und zu vermessen. Dabei interessierte der Vergleich des Zeitintervalls Q-LVeso, gemessen vom Beginn des QRS-Komplexes (Q) im Oberflächen-EKG bis zum Beginn der linksventrikulären Deflektion in der transösophagealen linksventrikulären Ableitung (LVeso), mit dem Zeitintervall Q-LV, gemessen vom Beginn des QRS-Komplexes (Q) im Oberflächen-EKG bis zum Beginn der linksventrikulären Deflektion in dem von der implantierten linksventrikulären Elektrode telemetrisch empfangenen linksventrikulären Elektrogramm (Abb. 1.3-2).

Ergebnisse

Bei den 24 untersuchten Patienten mit einer durch kardiale Desynchronisation bedingten Herzschwäche betrug die mittlere QRS-Breite $158,9 \pm 33,5$ ms. Sie liegt damit im Rahmen der derzeitigen für die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie mit einem beide Herzkammern stimulierenden elektronischen Implantat heranzuziehenden EKG-Kriterien.

Bei allen 24 Patienten ließen sich mit dem Programmierer ICS3000 die Zeichen der elektrischen Desynchronisation problemlos über die Schluckelektrode transösophageal als Zeitintervall Q-LVeso und mit der telemetrischen Übertragung des linksventrikulären Elektrogramms als als Zeitintervall Q-LV erfassen (Abb. 1.3-3).

Das transösophageal mit der Schluckelektrode TOSlim am Programmierer ICS3000 messbare elektrische linksventrikuläre Delay Q-LVeso betrug im Mittel $55,9 \pm 29,9$ ms. Im Vergleich dazu war das telemetrisch von der implantierten LV-Elektrode gemessene linksventrikuläre Delay Q-LV mit $83,7 \pm 39,9$ ms im Mittel länger. Die Differenz zwischen den telemetrisch über die LV-Elektrode und den transösophageal über die TOSlim-Elektrode erfassten interventrikulären Delays (Q-LV – Q-LVeso) betrug im Mittel $27,0 \pm 24$ ms.

In 5 der 24 Fälle ergab sich hierbei eine negative Differenz. Die betreffenden Patienten unterschieden sich insofern von den anderen, als bei ihnen die telemetrisch erfasste linksventrikuläre Deflektion nicht später, sondern im Mittel $41,6 \pm 20,0$ ms viel früher als im transösophagealen linksventrikulären Elektrogramm erfasst (siehe Abb. 1.3-4) wurde.

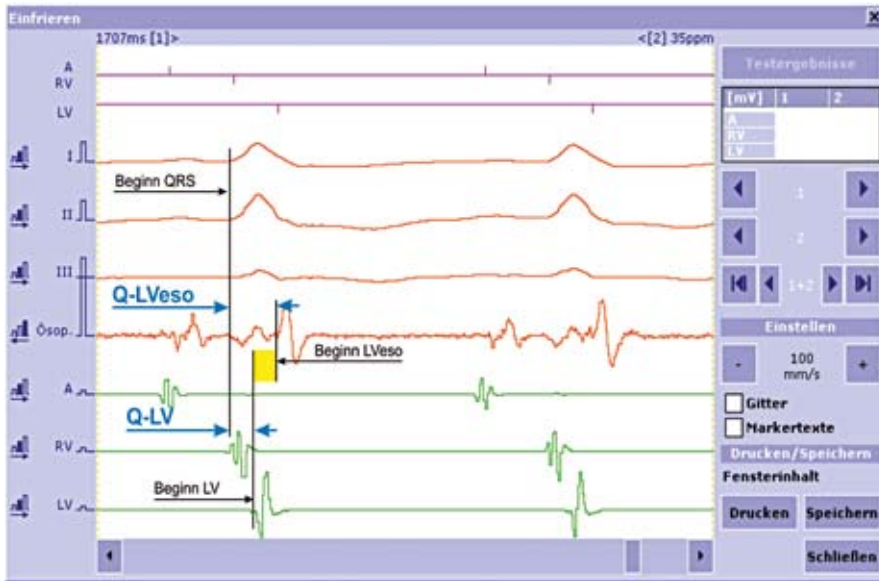


Abb. 1.3-2: Das mit einer Schluckelektrode TOSlim über die Speiseröhre abgeleitete linksventrikuläre Elektrogramm (Ösop.) erlaubt bei herzinsuffizienten Patienten die Vermessung der linksventrikulären Verzögerungszeit Q-LVeso. Deren Kenntnis bietet im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie einen anzustrebenden Mindestwert für den bei der intraoperativen Positionierung der linksventrikulären Elektrode anzustrebenden Wert Q-VL, der hier noch nicht erreicht ist

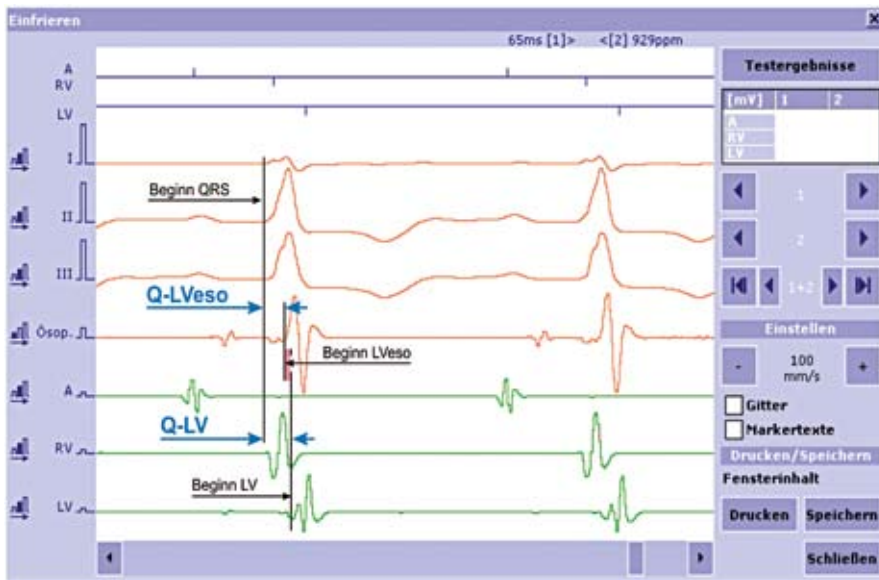


Abb. 1.3-3: Aufgrund der anterolateralen Lage des desynchronisierten Areals übersteigt in diesem Beispiel die mit der linksventrikulären Elektrode messbare linksventrikuläre Verzögerungszeit Q-LV den Wert ihres mit der Schluckelektrode vorab gemessenen Vergleichsintervalls Q-LVeso. Die linksventrikuläre Elektrode liegt somit in einem desynchronisierten Areal, was einen Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie in Aussicht stellt

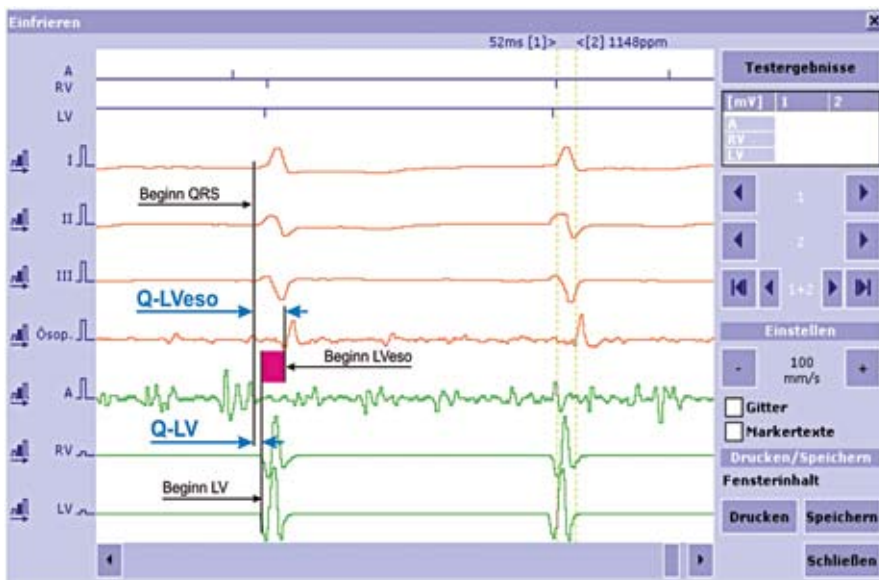


Abb. 1.3-4: Beispiel für eine ungünstige Lage der implantierten linksventrikulären Elektrode bei einem herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern. Das transösophageale linksventrikuläre Delay Q-LVeso verdeutlicht die interventrikuläre Desynchronisation. Das von der linksventrikulären Elektrode gemessene Delay Q-LV fällt dagegen deutlich kürzer aus, was eine wirksame Resynchronisation infrage stellt und zur Suche nach einer günstigeren Position der linksventrikulären Elektrode motivieren sollte

Die Tatsache, dass ein über den Ösophagus erfasstes linksventrikuläres Delay kürzer als das über die implantierte Elektrode ausfallen kann, hat einen einfachen Grund. Weil der Ösophagus den posterioren Regionen des linken Ventrikels anliegt, kann eine Desynchronisation anterolateraler Areale durch die hier vorgeschlagene transösophageale Vermessungen nicht akkurat abgebildet werden. Dennoch lässt sich auch in diesen Fällen das transösophageal gemessene linksventrikuläre Delay als Mindestmaß für das bei Implantation der linksventrikulären Elektrode anzustrebende linksventrikuläre Delay nutzen.

Eine große negative Differenz zwischen Q-LV und Q-LVeso weist in jedem Fall eindeutig darauf hin, dass das desynchronisierte Herzareal mit der linksventrikulären Elektrode nicht erreicht werden konnte. Da der beabsichtigte Effekt einer kardialen Resynchronisation aber mit einer elektrisch ungünstigen Position der linksventrikulären Elektrode a priori infrage steht, sollten derartige Konstellationen stets zur Suche nach einer anderen, elektrisch günstigeren Elektrodenlage motivieren.

Schlussfolgerung

Die Ableitung eines linksventrikulären Elektrogramms über eine Schluckelektrode am Programmiergerät ICS3000 erlaubt bei herzinsuffizienten Patienten eine einfache, semiinvasive Quantifizierung der ventrikulären Desynchronisation.

Wenn das interventrikuläre Delay Q-LVeso vor der Implantation mit einer Schluckelektrode transösophageal gemessen wird, kann der Messwert als quantitatives Mindestmaß für das bei der Erstimplantation

eines CRT-Aggregats mit der linksventrikulären Elektrode anzustrebende interventrikuläre Zieldelay genutzt werden. Für den Fall, dass dieser Wert bei der intraoperativen Elektrodenpositionierung noch nicht erreicht ist, sollte seine Kenntnis im Sinn der Effektivitätssteigerung der kardialen Resynchronisationstherapie zur weiteren Suche nach einer elektrisch günstigeren LV-Elektrodenposition motivieren.

Der Bedeutung negativer Differenzen zwischen Q-LV und Q-LVeso für den Respons oder Nonrespons auf eine CRT können erst im Langzeit-Behandlungsverlauf beurteilt werden. Folgeprojekte sind darum geplant.

Ausblick

Die Thematik dieser Arbeit resultierte in ein aktuelles Drittmittelprojekt am Institut für Angewandte Forschung an der Hochschule Offenburg

Teile dieser Arbeit wurden als wissenschaftlicher Beitrag in der Hugo-von-Ziemssen-Posterpreis-Sitzung auf der Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie 2010 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 7.–9.10.2010 in Nürnberg vorgetragen [10].

Referenzen

- [1] Universitätsklinikum Rostock
- [2] Friedrich-Schiller-Universität Jena
- [3] Charité Berlin
- [4] Frankwaldklinik Kronach
- [5] Abraham W., Fischer W., Smith A. et al. (2002): Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation – Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346 (24): 1845 – 1853

- [6] Breithardt OA., Stellbrink C., Kramer AP., Sinha AM., Franke A., Salo R., Schiffgens B., Huvelle E., Auricchio A. (2002): PATH-CHF Study Group. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 40: 536 – 45
- [7] Heinke M., Surber R., Kühnert H., Dannberg G., Prochnau D., Figulla HR. (2007): Transesophageal left ventricular posterior wall potential in heart failure patients with biventricular pacing. *Biomed. Techn.* 52. 173 – 179
- [8] Ismer B., Körber T., Voss W., von Knorre GH., Heinke M., Werwick K., Melzer C., Butter C., Nienaber CA. (2008): CRT bei Vorhofflimmern methodische und apparative Optionen zur Entscheidungsfindung. *Herzschr Elektrophys* 19 Suppl. 1: 60 – 68
- [9] Ismer B. (2005): Semiinvasive elektrokardiographische Registrierungen vom linken und rechten Vorhof in der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen. *Habilitationsschrift. Universität Rostock*
- [10] Kroll K., Rotter K., Ismer B., Heinke M., Akin I., Schell-Dieckel S., Trautwein U., Melzer C., Weber F., Nienaber C. (2010): Semiinvasives elektrokardiographisches Mindestmaß zur Positionierung der linksventrikulären Elektrode. *Clin Res Cardiol.* DOI 10.1007 /s00392-010-1200-0: PP68