

---

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Die Bedeutung von Speckle Tracking und Low-Dose-  
Dobutamin-Stressechokardiographie für die  
Identifizierung von Respondern/Non-Respondern in der  
kardialen Resynchronisationstherapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Nedela, Philip Andreas**

**2025**

---

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Die Bedeutung von Speckle Tracking und Low-Dose-  
Dobutamin-Stressechokardiographie für die  
Identifizierung von Respondern/Non-Respondern in der  
kardialen Resynchronisationstherapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Nedela, Philip Andreas**

**2025**

---

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Fateh-Moghadam  
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Grasshoff

Tag der Disputation: 20.12.2024



*Meinen Eltern*

---

Alle Status-, Funktions- und Berufsbezeichnungen, die in dieser Arbeit in ihrer männlichen Form erscheinen, betreffen gleichermaßen Frauen und Männer. Im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes sind diese Bezeichnungen als nicht geschlechtsspezifisch zu betrachten, sie können ebenso in der entsprechenden weiblichen Form verwendet werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

|            |  |
|------------|--|
| %          | Prozent  |
| 2K, 3K, 4K | Zwei-, Drei- und Vierkammerblick   |
| 6MWT       | 6-Minuten Gehstest   |
| AFI        | Automated function imaging   |
| Änd        | Änderung   |
| Bas        | basal  |
| CHI        | Chronische Herzinsuffizienz  |
| Circ       | circumferentiell   |
| COMPANION  | Comparison of Medical, Pacing and Defibrillation<br>Therapies in Heart Failure |
| CRT        | kardiale Resynchronisationstherapie  |
| CRT-D      | CRT mit Defibrillatorfunktion  |
| CRT-P      | CRT mit Schrittmacherfunktion  |
| CW         | Continuous wave  |
| Dif        | Differenz  |
| Durch      | durchschnittlich   |
| ESC        | European Society of Cardiology   |
| GPSL       | Global Peak Strain Longitudinal  |
| ICD        | Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator                                     |
| IVD        | Interventrikuläres mechanisches Delay  |
| IVMD       | Interventriculäres mechanisches Delay  |
| Long       | longitudinal   |
| LVCR       | linksventrikuläre kontraktile Reserve  |
| LVEDV      | linksventrikuläres enddiastolisches Volumen                                    |
| LVEF       | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  |
| LVESV      | linksventrikuläres endsystolisches Volumen                                     |
| LWPSD      | postsystolische Verschiebung der Lateralwand                                   |
| MIRACLE    | Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation                              |
| MUSTIC     | Multisite Stimulation in Cardiomyopathies                                      |
| NYHA       | New York Heart Association   |
| PATH-CHF   | Pacing Therapies for Congestive Heart Failure                                  |

## Inhalt

---

|          |  |
|----------|--|
| PROSPECT | Predictors of Response to CRT                  |
| PW       | pulse wave                                     |
| S        | Strain   |
| SA PM    | Kurzachsenschnitt auf Höhe der Papillarmuskeln |
| SDI      | Systolischer Dyssynchronie Index               |
| Spl      | Sphärizitätsindex                              |
| SPWMD    | Septal –posteriore Wandbewegungsverzögerung    |
| SR       | Strain Rate                                    |
| SRI      | Strain rate imaging                            |
| TDI      | Tissue Doppler Imaging                         |
| TPS-SD   | Standardabweichung Strainwerte                 |
| Trans    | transversal                                    |
| TSI      | Tissue synchronization imaging                 |
| Ts-SD    | Standardabweichung time-to-peak                |
| TVI      | Tissue velocity imaging                        |
| VO2      | maximale Sauerstoffaufnahme                    |

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung  | 10 |
| 1.1. Chronische Herzinsuffizienz                                       | 10 |
| 1.1.1. Definition  | 10 |
| 1.1.2. Klinik  | 10 |
| 1.1.3. Einteilung  | 11 |
| 1.1.4. Echokardiographie bei Herzinsuffizienz                          | 11 |
| 1.1.4.1. Quantifizierung der Ejektionsfunktion                         | 12 |
| 1.1.4.1.1 2D biplan nach Simpson                                       | 12 |
| 1.1.4.1.2 Auto EF 4D   | 13 |
| 1.1.4.2 TEI Index  | 13 |
| 1.1.4.3. Sphärizitätsindex   | 14 |
| 1.1.5. Prognose der Mortalität durch die NYHA-Klassifikation           | 15 |
| 1.2. Resynchronisationstherapie  | 15 |
| 1.2.1. Entwicklung von Implantierbaren Defibrillatoren                 | 15 |
| 1.2.2. Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD)                | 15 |
| 1.2.3. CRT-Schrittmacher   | 16 |
| 1.2.4. Studien zur CRT   | 17 |
| 1.2.5. Indikation  | 20 |
| 1.2.6. Echoparameter zur CRT-Patientenselektion                        | 22 |
| 1.2.6.1. IVD   | 25 |
| 1.2.6.2. Tissue Velocity Imaging                                       | 25 |
| 1.2.6.3. Strainanalyse und Speckle Tracking                            | 25 |
| 1.2.6.3.1. Strain  | 25 |
| 1.2.6.3.2. Speckle Tracking Analyse                                    | 28 |
| 1.2.6.3.3 3D Strain  | 29 |
| 1.3 Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie und kontraktile Reserve | 30 |
| 1.4. Spiroergometrie   | 31 |
| 1.5. Fragestellung der Arbeit  | 31 |
| 2. Methoden/Material   | 33 |
| 2.1. Patientenkollektiv  | 33 |
| 2.1.1. Einschluss  | 33 |
| 2.1.2. Ein und Ausschlusskriterien                                     | 33 |
| 2.1.2.1. Einschlusskriterien   | 33 |
| 2.1.2.2. Ausschlusskriterien   | 33 |
| 2.2. Studienablauf   | 33 |
| 2.2.1. Eingesetzte CRT-Systeme   | 36 |
| 2.2.2. CRT-Implantation  | 36 |
| 2.3. Definition der Responder  | 36 |
| 2.4. Echokardiographische Methoden                                     | 37 |
| 2.4.1. Echokardiographie-Geräte und Echo-Software                      | 37 |
| 2.4.2. Intraventrikuläre 2D Strain Asynchronie                         | 38 |
| 2.4.3. Tissue Velocity Imaging   | 39 |
| 2.4.4. 3D Echo   | 40 |
| 2.4.4.1 3D Strain Asynchronie  | 41 |
| 2.4.4.2. Systolischer Dyssynchronie Index (SDI)                        | 41 |
| 2.5. Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie Protokoll              | 41 |
| 2.6. Durchführung der Spiroergometrie                                  | 42 |
| 2.7. Datenanalyse und statistische Auswertung                          | 43 |



## Inhalt

---

|  |    |
|--|----|
| 3. Ergebnisse  | 45 |
| 3.1. Patientencharakteristik   | 45 |
| 3.2. Klinische Ergebnisse  | 46 |
| 3.2.1. Echokardiografische Unterschiede bei NYHA Respondern  | 47 |
| 3.2.1.1. 2D Echokardiographie  | 50 |
| 3.2.1.1.1. 2D EF   | 50 |
| 3.2.1.1.2. IVD   | 50 |
| 3.2.1.1.3. TEI Index   | 50 |
| 3.2.1.1.4. 2D Strain Asynchronie   | 50 |
| 3.2.1.1.5. Tissue Velocity Index   | 52 |
| 3.2.1.2. 3D Echokardiographie  | 53 |
| 3.2.1.2.1. 3D LVEF   | 53 |
| 3.2.1.2.2. Sphärizitätsindex   | 54 |
| 3.2.1.2.3. 3D Strain   | 54 |
| 3.2.1.2.4. 3D Strain Asynchronie   | 55 |
| 3.2.1.2.5. Systolischer Dyssynchronie Index  | 57 |
| 3.2.1.3. Korrelation 2D/3D Strain Asynchronie  | 58 |
| 3.2.2. Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie  | 59 |
| 3.2.3. Spiroergometrische Ergebnisse   | 60 |
| 3.2.4. Echokardiographische Prädiktoren für das Ansprechen<br>auf eine kardiale Resynchronisationstherapie | 61 |
| 4. Diskussion  | 63 |
| 4.1. Patientencharakteristik   | 63 |
| 4.2. Klinische Ergebnisse  | 64 |
| 4.2.1. Echokardiographische Unterschiede<br>bei NYHA Respondern  | 65 |
| 4.2.1.1. 2D Echokardiographie  | 65 |
| 4.2.1.1.1. 2D Strain Asynchronie   | 65 |
| 4.2.1.1.2. Tissue Velocity Index und IVD   | 66 |
| 4.2.1.2. 3D Echokardiographie  | 67 |
| 4.2.1.2.1. 3D LVEF   | 67 |
| 4.2.1.2.2. Sphärizitätsindex   | 68 |
| 4.2.1.2.3. 3D Strain Asynchronie   | 68 |
| 4.2.1.2.4. Systolischer Dyssynchronie Index  | 69 |
| 4.2.2. Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie  | 69 |
| 4.2.3. Spiroergometrische Ergebnisse   | 71 |
| 4.2.3.1. VE/VCO <sub>2</sub> Slope   | 74 |
| 4.3. Schlussfolgerungen  | 74 |
| 4.4. Limitationen der Arbeit   | 76 |
| 5. Zusammenfassung   | 78 |
| 6. Literaturverzeichnis  | 83 |
| 7. Erklärung zum Eigenanteil   | 92 |
| Danksagung   | 93 |

---

# 1. Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in der westlichen Welt. Inzidenz und Prävalenz steigen durch die Änderung der Altersstruktur weiter an. Die Herzinsuffizienz geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und verursacht enorme Kosten. Europaweit leben ca. 15 Millionen Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Menschen im Alter von 70 bis 80 Jahren liegt zwischen 10 und 20 %.<sup>1</sup>

Die Ursachen für eine Herzinsuffizienz sind vielfältig, Myokardinfarkte, Ischämien und Hypertension kommen ebenso in Frage wie hypertrophe/obstruktive Erkrankungen und Herzklappenfehler.<sup>2</sup>

Die kardiale Resynchronisationstherapie hat sich zunehmend als Therapieoption für Patienten mit Herzinsuffizienz, die auch mit optimierter medikamentöser Therapie nicht beschwerdefrei sind, etabliert.

Trotzdem sind ca. 30% der Patienten nach klinischen und echokardiographischen Kriterien Non-Responder.<sup>3</sup>

## 1.1. Chronische Herzinsuffizienz

### 1.1.1. Definition

Chronische Herzinsuffizienz bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens bei einem ausreichenden venösen Rückstrom ein suffizientes Herzzeitvolumen zu fördern und den Organismus mit genügend Sauerstoff zu versorgen.

### 1.1.2. Klinik

Die Symptome der chronischen Herzinsuffizienz sind laut ESC-Leitlinien<sup>1</sup> Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Beinödeme, es zeigen sich typische Zeichen wie Tachykardie, Tachypnoe und erhöhter Jugularvenendruck. Hinzu kommen strukturelle Veränderungen wie

---

---

Kardiomegalie, dritter Herzton, EKG-Veränderungen und ein Anstieg natriuretischer Peptidhormone.

### 1.1.3. Einteilung

Die körperliche Belastbarkeit kann nach Patientenangaben anhand der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation<sup>1</sup> eingeteilt werden.

Tab. 1: NYHA Stadium und Symptome

| <b>NYHA Stadium</b> | <b>Symptome</b>                              |
|---------------------|--|
| I                   | Normale Belastungsfähigkeit ohne Beschwerden |
| II                  | Beschwerden bei stärkerer Belastung          |
| III                 | Beschwerden bei geringer Belastung           |
| IV                  | Beschwerden in Ruhe                          |

### 1.1.4. Echokardiographie bei Herzinsuffizienz

Echokardiographisch zeigen sich häufig eine reduzierte systolische linksventrikuläre Pumpfunktion, globale oder regionale Akinesien, Vergrößerung des linken Vorhofs und Hypertrophie oder Dilatation des linken Ventrikels und eventuell eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz.

Die LVEF hat einen hohen prognostischen Wert für die Mortalität, große Studien zur CRT-Implantation bei Herzinsuffizienz schlossen Patienten mit einer LVEF von  $\leq 35\%$  ein.<sup>21,25-29</sup> Eine LVEF von 35-50% gilt als Grauzone, diese Patienten haben eine leichte systolische Funktionseinschränkung.<sup>1</sup> Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) haben keine Indikation zur CRT-Implantation und wurden daher nicht berücksichtigt.

#### 1.1.4.1. Quantifizierung der Ejektionsfunktion

##### 1.1.4.1.1 2D biplan nach Simpson<sup>12</sup>

---

Die Ejektionsfraktion gibt den Anteil der diastolischen linksventrikulären Füllung an, der in der Systole ausgeworfen wird.

Die zweidimensionale linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde mit der biplanen Scheibchensummmationsmethode nach Simpson<sup>12</sup> durchgeführt.

Im Zwei- und Vierkammerblick wurden jeweils die Innenfläche des linken Ventrikels enddiastolisch und endsystolisch markiert. Die Ejektionsfraktion errechnet sich wie folgend:

$$EF(\%) = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV}$$

Die Fläche wird mit der Scheibchensummmationsmethode berechnet:

$$V = \frac{\pi}{4} \times \frac{L}{n} = \sum_{n=1}^n DiA \times DiB$$

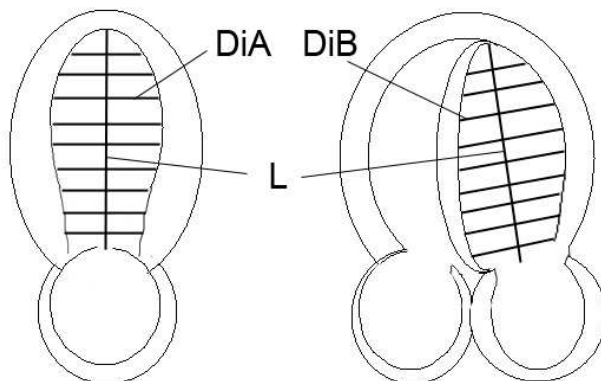


Abb. 1:

Biplane Scheibchensummmationsmethode nach Simpson zur Berechnung von LVEDV und LVESV.

V = Volumen, DiA= Durchmesser des linken Ventrikels im apikalen 2

Kammerblick, DiB= Durchmesser des linken Ventrikels im apikalen 4

Kammerblick, L= Länge des linken Ventrikels, n= Anzahl der Scheibchen

#### 1.1.4.1.2 Auto EF 4D

---

Die echokardiographische Bildgebung mit dem Vivid E9 Ultraschallgerät ermöglicht die Aufnahme eines Vollvolumendatensatzes. Der Volumendatensatz wurde in der vorliegenden Studie mittels Multibeat-Technologie (Aufnahme über 6 Herzaktionen des Patienten unter angehaltenem Atem) registriert. Eine genauere Beschreibung des Vorgehens bei der Datenaufnahme findet sich unter Punkt 2.4.4. 3D Echo.

Mit der Echtzeit-3D-Echokardiographie in Kombination mit halbautomatischer Konturerkennung lässt sich eine genaue Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchführen, die mit der Magnetresonanztomographie vergleichbar ist. <sup>4</sup>

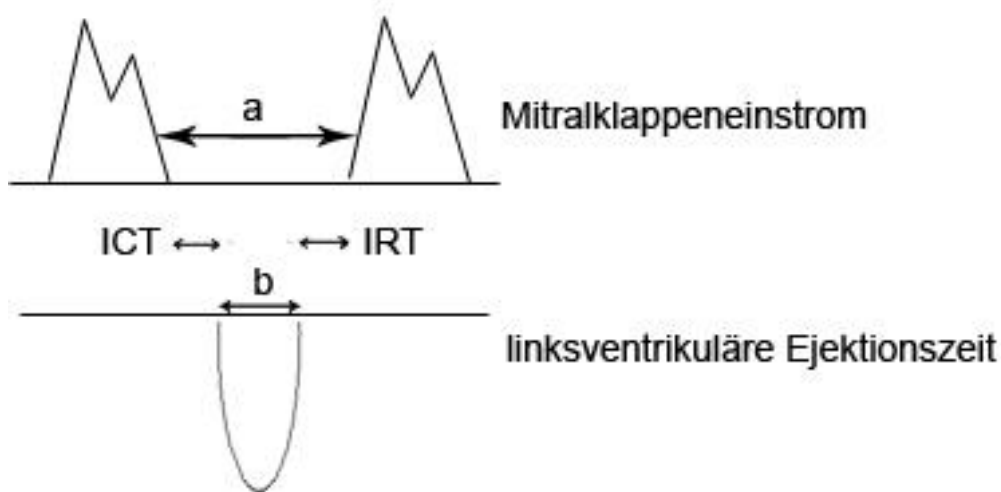
Mit der 4D Auto LVQ Funktion lässt sich ein Vollvolumendatensatz semiautomatisch auswerten. Orientierung und Position des linken Ventrikels werden automatisch ausgerichtet und die Ejektionsfraktion wird über eine manuell korrigierbare Konturerkennung vorgenommen.

#### 1.1.4.2 TEI Index<sup>5</sup>

Der Myokardialer Performance Index oder auch TEI-Index misst die kombinierte systolische und diastolische Herzleistung. Er beinhaltet als Parameter die isovolumetrische Kontraktionszeit ICT, die Ejektionszeit b und die isovolumetrische Relaxationszeit IRT. Die Summe von isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit (a-b) wird durch die Ejektionszeit b geteilt. Es wurde gezeigt, dass dieser nichtinvasive Doppler-Index mit einer invasiven Messung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion korreliert.

Der Normwert des Tei-Index für den linken Ventrikel beträgt  $0.39 \pm 0.05$ . <sup>6</sup>

Yuasa et al. zeigten, dass der Tei-Index von CRT-Respondern vor der Implantation signifikant höher war als der von Non-Respondern und schon einen Tag nach der Implantation deutlich abnahm. <sup>7</sup>



$$\text{Tei Index} = \frac{a-b}{b}$$

Abb. 2: TEI-Index

Der Index ist definiert durch die Gleichung  $(a-b)/b$ , wobei  $a$  das Intervall zwischen Ende und Beginn des Mitralklappeneinstroms darstellt und  $b$  für die linksventrikuläre Ejektionszeit steht. <sup>8</sup>

#### 1.1.4.3. Sphärizitätsindex

Der Sphärizitätsindex Spl (Quotient aus LVEDV und einer Kugel, deren Durchmesser der enddiastolischen LV-Länge entspricht) beschreibt, wie dilatiert bzw. rund der linke Ventrikel ist, je höher der Wert, desto ungünstiger die Prognose. <sup>9</sup>

#### 1.1.5. Prognose der Mortalität durch die NYHA-Klassifikation

---

---

Das Sterberisiko von Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, korreliert mit der Belastbarkeit nach der NYHA-Klassifikation.

Tab. 2: NYHA Stadium und Sterberisiko

---

| <b>NYHA Stadium</b> | <b>Sterberisiko</b> innerhalb von 3,5 Jahren bei Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden <sup>10</sup> |
|---------------------|---|
| I                   | 30%   |
| II                  | 35%   |
| III                 | 51%   |
| IV                  | 64%   |

---

Patienten mit einem Linksschenkelblock haben eine deutlich höhere 1-Jahres-Mortalität und ein höheres Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Dieser Faktor war unabhängig vom Patientenalter, dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der medikamentösen Therapie. <sup>11</sup>

## 1.2. Resynchronisationstherapie

### 1.2.1. Entwicklung von Implantierbaren Defibrillatoren

Eine häufige Todesursache bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. <sup>13</sup>

Das Prinzip eines implantierbaren Defibrillators ist es, diese Rhythmusstörungen durch eine Schockabgabe bzw. eine Überstimulation zu verhindern.

1980 wurde durch Prof. Mirowski der erste automatische Defibrillator an einem Menschen implantiert. <sup>14</sup>

### 1.2.2. Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD)

Es erfolgte die Weiterentwicklung in Schrittmachersysteme, die das Prinzip der antitachykarden Stimulation mit der automatischen Kardioversion/Defibrillation vereinten. <sup>15</sup>

---

---

Newman et al. konnten 1992 zeigen, dass das Auftreten von plötzlichem Herztod durch eine ICD-Implantation signifikant gesenkt wird. <sup>16</sup>

### 1.2.3. CRT-Schrittmacher

1987 wurde erstmals ein System mit 3 Elektroden verwendet. <sup>17</sup>

Kardiale Resynchronisationstherapie bewirkt, dass rechter und linker Ventrikel wieder simultan kontrahieren. Dies geschieht durch die Anlage von drei Elektroden. Eine der Elektroden wird im rechten Atrium platziert, eine im rechten Ventrikel, und die dritte Elektrode wird über den Koronarvenensinus eingebracht, um den linken Ventrikel zu stimulieren.

Eine Platzierung der dritten Elektrode nahe der linkslateralen Wand führt in der Regel zum besten Therapieansprechen. <sup>18</sup>

Die Synchronisation soll bewirken, dass die Effektivität der Herzarbeit gesteigert wird. Studien haben gezeigt, dass kardiale Resynchronisationstherapie die Symptome und die Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bessert. Außerdem wird die Hospitalisationsrate verringert und die Überlebenszeit verlängert. <sup>19-21</sup>

Die ursprüngliche Methode, den rechten und linken Ventrikel simultan zu stimulieren, wurde weiterentwickelt zur sequentiellen Stimulationsmethode, bei der beide Ventrikel unabhängig voneinander stimuliert werden können. Der zeitliche Abstand der Stimulation lässt sich hierbei auch nach der Implantation anpassen und die Einstellung des Intervalls kann unter elektrokardiographischen und echokardiographischen Parametern optimiert werden. In einer Studie von Sogaard et al. konnte die Überlegenheit von sequentieller gegenüber simultaner CRT gezeigt werden, gemessen wurden elf intraventrikuläre Asynchronieparameter aus farbcodierten Bildern mit Tissue Tracking Technologie. Die echokardiographisch gemessene Herzleistung konnte im Vergleich zur simultanen CRT deutlich gesteigert werden.

Sequenzielle CRT ermöglicht es, das Stimulationsintervall zwischen rechtem und linkem Ventrikel separat einzustellen. <sup>22</sup>



---

---

Abraham et al. konnten 2012 zeigen, dass die sequentielle Stimulation im Vergleich zur simultanen Stimulation zu einer signifikanten Verbesserung in der NYHA-Klassifikation der Patienten führte.<sup>56</sup>

Ein biventrikulärer Schrittmacher konnte die linksventrikuläre Pumpfunktion bei herzinsuffizienten am meisten verbessern, wenn die Elektrode am Segment mit der größten Verzögerung plaziert wurde.<sup>23</sup>

Es konnte auch gezeigt werden, dass ein anatomisches Remodeling (Verminderung des LVESV und Verkleinerung eines dilatierten linken Ventrikels) nach der CRT-Schrittmacherimplantation erfolgte.

Das Remodeling ist ein guter Vorhersagewert für eine verminderte Mortalität.<sup>24</sup>

CRT-Schrittmacher können neben der Möglichkeit zur biventrikulären Stimulation auch eine Defibrillationsfunktion bieten (CRT-D) und die Mortalität senken.<sup>21</sup>

In einer Untersuchung zum Nutzen von CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern kamen Bartunek et al. 2008 zu dem Schluss, dass zuerst alle Möglichkeiten zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ausgeschöpft werden sollten, danach kann eine CRT in Erwägung gezogen werden. Die Resynchronisation bei bestehendem Vorhofflimmern ist durch die Rhythmusunregelmäßigkeit meist schwieriger. CRT wird bei Nichtansprechen auf eine Kardioversionstherapie empfohlen. Die Entscheidung zur AV-Knotenablation und CRT sollte nach individueller Risikoabwägung einschließlich Alter und Komorbiditäten des Patienten erfolgen.<sup>30</sup>

#### 1.2.4. Studien zur CRT

Mehrere große Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie wurden in der Vergangenheit durchgeführt, diese sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3: Studien zur CRT

| <b>Name der Studie</b>          | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Verbesserung von</b>                                |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| PATH-CHF <sup>25</sup>          | 42                          | 6MWT, VO2  |
| VENTAK CHF/CONTAK <sup>26</sup> | 71                          | VO2  |
| MUSTIC <sup>27</sup>            | 67                          | quality-of-life score ,<br>Hospitalisierung, VO2, 6MWT |
| MIRACLE <sup>28</sup>           | 453                         | quality-of-life score , VO2, 6MWT                      |
| MIRACLE ICD <sup>29</sup>       | 369                         | VE/CO2, NYHA, LVEF                                     |
| CARE-HF <sup>20</sup>           | 813                         | Gesamtmortalität                                       |
| COMPANION <sup>21</sup>         | 1520                        | NYHA, Mortalität                                       |
| Metaanalyse 2004 <sup>31</sup>  | 2559                        |  |
| Metaanalyse 2007 <sup>32</sup>  | 8307                        |  |

### **1999 PATH CHF <sup>25</sup>**

Die PATH-CHF Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die den Effekt von Schrittmachern bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz beobachtete. Untersucht wurden der Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme, der 6-Minuten-Gehtest, die klinische Symptomatik anhand der NYHA-Klassen, die Lebensqualität und die Hospitalisationsrate. Es konnte gezeigt werden, dass die Schrittmacher-Gruppe in allen untersuchten Parametern den Patienten ohne Schrittmacherstimulation überlegen war.

### **2000 VENTAK CHF/CONTAK <sup>26</sup>**

Patienten mit einem ICD wurden randomisiert über einen Zeitraum von 3 Monaten stimuliert bzw. nicht stimuliert, danach wurden die Gruppen gekreuzt. Es wurde die Gesamtmortalität in beiden Studienärmen untersucht. Nach einem Jahr war die Mortalität in der schrittmacherstimulierten Gruppe deutlich niedriger, ebenso die wie die Anzahl der Hospitalisationen.

### **2001 MUSTIC <sup>27</sup>**

---

In der MUSTIC-Studie konnte gezeigt werden, dass biventrikuläre Stimulation bei Patienten, die zuvor eine QRS-Dauer von >150 ms hatten, den „Quality-of-life Score“ (einen Fragebogen zur Erhebung von Wohlbefinden, Aktivität, Erholung und persönlicher Entwicklung) und die maximale Sauerstoffaufnahme verbesserten und die Hospitalisationsrate senkte.

### **2002 MIRACLE** <sup>28</sup>

Abraham et al. untersuchten 2002 in der MIRACLE Studie 453 Patienten mit einer LVEF <35% und einer QRS-Dauer von >130 ms, die randomisiert in eine Gruppe mit CRT und eine Kontrollgruppe unterteilt wurden. Das Ergebnis der Studie war, dass die CRT-Gruppe eine Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest, im „Quality-of-life Score“ und in der LVEF hatte und außerdem die Hospitalisationsrate gesenkt werden konnte.

### **2003 MIRACLE ICD** <sup>29</sup>

369 Patienten (NYHA III/IV, LVEF <35%, QRS-Dauer >130ms) mit CRT-ICD wurden untersucht. Bei 182 Patienten wurde die CRT-Funktion deaktiviert. Patienten mit aktivem CRT hatten einen höheren Wert im „Quality-of-life Score“ und bei der maximalen Sauerstoffaufnahme, jedoch keine Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest. Die Belastungsdauer in der Ergometrie konnte durch CRT gesteigert werden. Funktion und Größe des linken Ventrikels zeigten keine signifikanten Veränderungen.

### **2004 CARE-HF** <sup>20</sup>

In der CARE-HF Studie wurden 813 Patienten mit NYHA-Stadium III und IV mit verminderter LVEF ( $\leq 35\%$ ) und kardialer Asynchronie untersucht. Eine Gruppe wurde medikamentös, die andere mit CRT behandelt. Patienten in der CRT Gruppe profitierten im Vergleich mit der Kontrollgruppe im Hinblick auf das interventrikuläre mechanische Delay, LVESV und LVEF. Des Weiteren

---

---

verminderten sich die Symptome und das Sterberisiko in dieser Gruppe und der Quality-of-life Score nahm zu.

## **2004 COMPANION** <sup>21</sup>

Bristow et al. zeigten in der COMPANION Studie, dass ein CRT-Schrittmacher die Hospitalisationsrate bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und verlängerter QRS-Dauer verringert. Bei einem Schrittmacher mit zusätzlicher Defibrillatorfunktion verringerte sich auch die Mortalitätsrate. Die COMPANION Studie war die erste, welche den Nutzen der CRT mit und ohne ICD-Funktion untersuchte.

## **Metaanalysen**

Eine Metaanalyse von Salukhe et al. zeigte 2004, dass die kardiale Resynchronisationstherapie mit biventrikulärer Stimulation in die Gesamtmortalität in der ausgewählten Patientengruppe mit chronischer Herzinsuffizienz senken konnte, und somit als Routinetherapie für Patienten mit CHF und Linksschenkelblock angesehen werden kann. <sup>31</sup>

Lam et al. untersuchten die CRT 2007 in einer Metaanalyse und kamen nach Auswertung von 12 Studien mit insgesamt 8307 Patienten zu dem Schluss, dass die Kombination aus kardialer Resynchronisationstherapie und implantierbarem Kardioverter/Defibrillator das Sterberisiko im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie um ein Drittel reduziert. Allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass die Kombination aus CRT und ICD der alleinigen CRT in der Therapie von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion überlegen ist. <sup>32</sup>

### 1.2.5. Indikation

Die Indikationen zur CRT Implantation können in die verschiedenen, in der folgenden Tabelle zusammengefassten Empfehlungsklassen eingeteilt werden:

Tabelle 4: Empfehlungsklassen

| Empfehlungsklasse | Bedeutung   |
|-------------------|---|
| I                 | Beweis für Effektivität und Nutzen wurde erbracht           |
| IIa               | Meinungen zu Effektivität und Nutzen überwiegen             |
| IIb               | Widersprüchliche Meinungen zu Effektivität und Nützlichkeit |
| III               | Kein Beweis für Nützlichkeit oder Effektivität              |

Tabelle 5: Evidenzgrad

| Evidenzgrad | Bedeutung  |
|-------------|--|
| A           | Grundlage sind randomisierte, kontrollierte Studien            |
| B           | Grundlage sind wenige klinische Studien mit kleinen Fallzahlen |
| C           | Expertenmeinung  |

### Patienten mit NYHA-Klasse III/IV

Für Patienten mit NYHA Stadium III und IV empfiehlt die ESC in den Leitlinien von 2010 die kardiale Resynchronisationstherapie mit der Empfehlungsklasse I Evidenzgrad A, wenn die LVEF kleiner als 35% und die QRS-Dauer größer als 120 ms ist und ein Sinusrhythmus vorliegt. Die Patienten sollten optimal medikamentös behandelt sein. Durch die CRT können so die Morbidität und die Mortalität erwiesenermaßen gesenkt werden.

### Patienten mit NYHA-Klasse II

Eine Empfehlung zur CRT bei Patienten im NYHA-Stadium II der Klasse I Evidenzgrad A liegt vor, wenn nach optimaler medikamentöser Therapie die LVEF kleiner als 35% und die QRS-Dauer größer als 150 ms beträgt. Die CRT wird zur Morbiditätsreduktion und zur Prävention des Fortschreitens der Erkrankung empfohlen.

---

---

## **Patienten mit NYHA-Klasse III/IV und AV-Knotenablation**

Bei Patienten mit NYHA-Stadium III/IV, LVEF <35% und QRS-Dauer > 130 ms liegt bei zusätzlicher Schrittmacherpflicht durch AV-Knotenablation eine Klasse IIa Grad B Empfehlung bzw. bei zusätzlicher Schrittmacherstimulation von >95% (Frequent pacing) eine Klasse IIa Grad C Empfehlung zur CRT vor. Hierdurch kann die Morbidität gesenkt werden. <sup>33</sup>

### 1.2.6. Echoparameter zur CRT-Patientenselektion

Die Veränderungen des Myokards im Rahmen der Herzinsuffizienz führen durch kompensatorische Mechanismen wie Hypertrophie und Dilatation zu einer gestörten Erregungsleitung im Herzen. Dies kann zu einer mechanischen Asynchronie innerhalb und zwischen den Ventrikeln führen. Im EKG ist dies häufig anhand einer verlängerten QRS-Dauer erkennbar. <sup>34</sup>

Es wurden unterschiedliche Parameter zur Prädiktion von Patienten, die von einer CRT-Implantation profitieren, entwickelt. Die in Tabelle 6 aufgeführten mechanischen Asynchronieparameter sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Herzinsuffizienz. <sup>35, 36</sup>

Cazeau et al. unterscheiden drei Arten der Asynchronie:

#### 1. Atrioventrikuläre Asynchronie:

Die PQ-Zeit ist verlängert und die Ventrikel werden verspätet aktiviert, die diastolische Füllungszeit verkürzt sich.

#### 2. Interventrikuläre Asynchronie:

Die Austreibungsphase des linken Ventrikels erfolgt im Vergleich zu der des rechten Ventrikels verzögert. Bei gesunden Probanden verläuft die Austreibungsphase beider Ventrikel nahezu simultan.

Das interventrikuläre Delay (IVD) kann echokardiographisch mit dem pw-Doppler erfasst werden.

#### 3. Intraventrikuläre Asynchronie:

Innerhalb des linken Ventrikels kommt es bei der intraventrikulären Asynchronie in den meisten Fällen zu einer verzögerten Aktivierung der posterolateralen Bereiche im Vergleich zu den septalen Bereichen. <sup>40</sup>

Tabelle 6: Asynchronieparameter, verändert nach <sup>41</sup>

|                                      | <b>Methode</b>                  | <b>Kriterien</b>   | <b>Prädiktion</b>   |
|--------------------------------------|---------------------------------|--|---|
| <b>Interventrikuläre Asynchronie</b> | pw-Doppler-Echokardiographie    | Interventrikuläres Delay (IVD) >40 ms  | Limitierte Daten als einzelner Parameter                      |
| <b>Intraventrikuläre Asynchronie</b> | pw-Tissue Doppler Imaging (TDI) | Septal-posteriore Verzögerung >130 ms  | Chronisch   |
|                                      | 2D-TDI                          | Ts-SD: intraventrikulärer systolischer Asynchronie-Index: >33 ms                       | Prüfung des akuten und mittelfristigen Ansprechens (3 Monate) |
|                                      | Strain und Strain rate          | Myokardiale systolische longitudinale Verkürzung, Nachweis postsystolischer Verkürzung | Kontroverse Datenlage   |
|                                      | 3D-Echo                         | Kein Cut-off-Wert definiert  | Einzelne Studie zum Akuteffekt, kein Selektionskriterium      |

Die intraventrikuläre Asynchronie kann mit neueren Verfahren wie TDI und 3D Echokardiographie ermittelt werden.<sup>42</sup>

In unserer Studie wurde die intraventrikuläre Asynchronie mit TDI und 2D/3D Strainanalyse gemessen.

Ein möglicher Grund für ein Nichtansprechen der CRT ist die nur schwach ausgeprägte Korrelation zwischen QRS-Dauer im EKG und der echokardiographisch gemessenen mechanischen Asynchronie.<sup>37</sup>

Bei Patienten mit einer geringen Verbreiterung des QRS-Komplexes (<150 ms) spielt die Messung der intraventrikulären Asynchronie daher eine entscheidende Rolle für die Prognose.<sup>35</sup>

---

Leclercq et al. stellten fest, dass die mechanische Synchronisation für eine Funktionsverbesserung des Herzens wichtiger ist, als die elektrische Synchronisation.<sup>38</sup>

Daher sollten echokardiographische Asynchroniekriterien zusätzlich zu elektrokardiographischen Kriterien berücksichtigt werden.<sup>39</sup>



---

### 1.2.6.1. IVD

Das interventrikuläre Delay ist das Zeitintervall zwischen dem Einsetzen des Pulmonalflusses gemessen mittels PW-Doppler im rechtsventrikulären Ausflusstrakt und dem Einsetzen des Aortenflusses

gemessen mittels PW-Doppler im linksventrikulären Ausflusstraktes.

Die Obergrenze wurde in der CARE-HF Studie bei 40ms angelegt.<sup>20</sup>

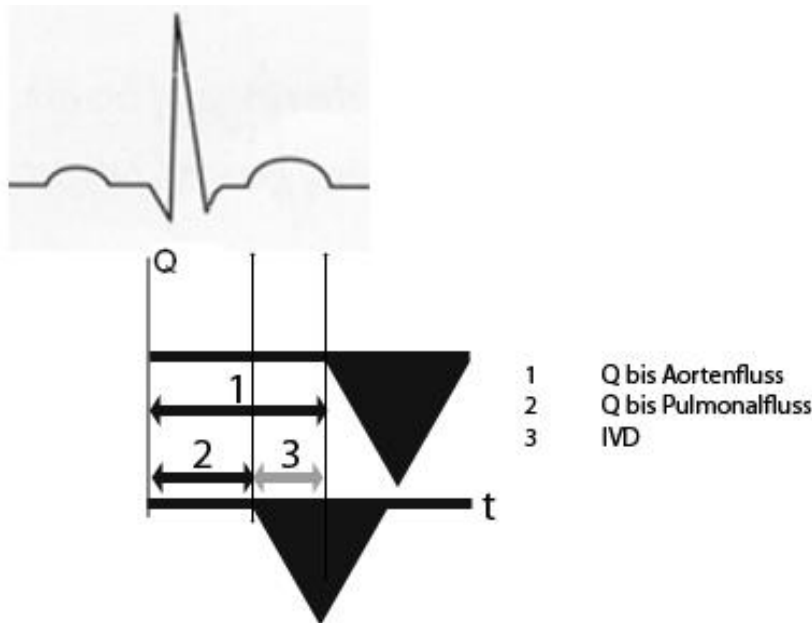


Abb. 3: Interventrikuläres Delay

### 1.2.6.2. Tissue Velocity Imaging

Mit dem Gewebedopplerverfahren kann die Bewegung der Ventrikelwand dargestellt werden, da diese eine langsamere Geschwindigkeit als der Blutfluss aufweist. Durch die Analyse zweier Gewebedopplerkurven von gegenüberliegenden LV-Segmenten kann die intraventrikuläre Asynchronie bestimmt werden. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die hohe Bildrate und damit gute zeitliche Auflösung, Nachteile ergeben sich aus der Winkelabhängigkeit und der schwierigen Abgrenzung von kontraktilem gegenüber nur passiv

---

mitgezogenem Myokardgewebe („Tethering Effekt“). Die Genauigkeit des Verfahrens ist abhängig von der Bildqualität der Ultraschallbilder.

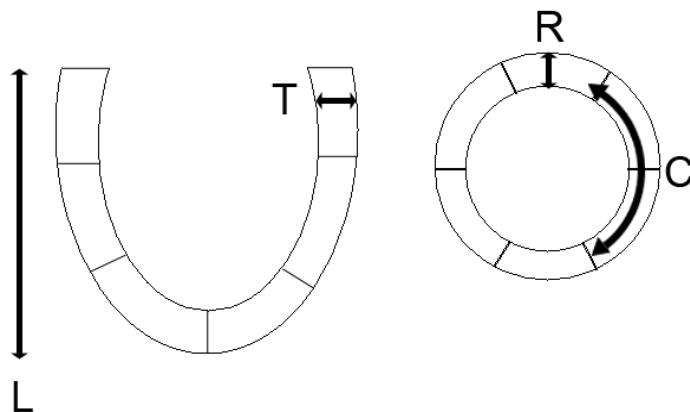
Das Speckle-Tracking-Verfahren ist unabhängig vom Schallkopfwinkel, passiv mitgezogenes Myokardgewebe wird durch die Speckle-Tracking-Analyse besser erkannt.

### 1.2.6.3. Strainanalyse und Speckle Tracking

#### 1.2.6.3.1. Strain

Strain bedeutet Deformation. Strain und Strain Rate können quantitative Daten über die globale und regionale Myokardfunktion liefern. Im Herzmuskel gibt es Strain in longitudinaler, radialer und circumferentieller Orientierung. <sup>43</sup>

Area Strain ist ein kombinierter Strain aus circumferentieller und longitudinaler Richtung.



▪

Abb.4:

Darstellung der verschiedenen Strainrichtungen

L: Longitudinaler Strain

T: Transmuraler Strain

C: Circumferentieller Strain

R: Radialer Strain (entspricht dem transmuralen Strain)

---

Longitudinaler Strain repräsentiert die systolische Verkürzung des Myokards in der Längsrichtung und ist daher normalerweise negativ in der Systole und positiv in der Diastole.

Circumferentiell verkürzt sich das Myokard während der Systole.

Der transmurale Strain entspricht der systolischen Wandverdickung und ist daher während der Kontraktionsphase positiv.

Strain ( $\epsilon$ ) ist die relative Längenänderung zwischen zwei Punkten, und berechnet sich nach folgender Formel

$$\epsilon = \frac{L-L_0}{L_0}$$

wobei  $L_0$  die Ausgangslänge und  $L$  veränderte Länge darstellt. Strain ist dimensionslos und wird in Prozent angegeben. Eine Verkürzung führt zu einem negativen, eine Dehnung zu einem positiven Strain. <sup>43</sup>

Strain kann sowohl aus Tissue Doppler Imaging-Daten (Geschwindigkeitsgradient zwischen zwei Segmenten) als auch aus 2D- und 3D Speckle Trackingdaten gewonnen bestimmt werden.

Der globale longitudinale Strain beträgt bei gesunden Probanden >60 Jahren bei Männern -15.4% und bei Frauen -15.9%. <sup>44</sup>

Takigiku et al. veröffentlichten 2012 eine Untersuchung zu den globalen Strainwerten bei Gesunden. Sie gaben den globalen radialen Strain mit  $54.6 \pm 12.6\%$ , den globalen circumferentiellen Strain mit  $-22.8 \pm 2.9\%$  und den globalen longitudinalen Strain mit  $-21.3 \pm 2.1\%$  an. <sup>45</sup>

Delgado beschrieb 2008, dass der globale longitudinale Strain, der auf der Speckle Tracking Technologie basiert, sehr gut mit der biplan gemessenen LVEF korreliert. Es wurde vermutet, dass die beiden Parameter unterschiedliche Aspekte der linksventrikulären Funktion darstellen, da die Korrelation bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt weniger stark ausgeprägt ist. <sup>46</sup>

---

---

### 1.2.6.3.2. Speckle Tracking Analyse

„Speckles“ sind charakteristische Muster, die im echokardiographischen Bild durch Streuung, Reflexion und Interferenz entstehen. Speckle tracking ist eine Technologie, die es erlaubt, diese Muster nachträglich im Ultraschallbild zu verfolgen. Dabei werden die Änderungen der Speckle-Positionen zum jeweils vorhergehenden Bild gemessen. Die Technologie wurde 1995 von Meunier und Bertrand vorgestellt. Es zeigte sich, dass die Bewegung der Speckles eng mit der Bewegung des Gewebes verbunden ist. <sup>47</sup>

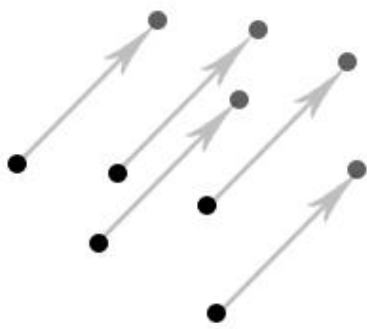


Abb. 5:  
Speckle Tracking

Die Speckle-Tracking Analyse wurde von Reisner und Leitman mit dem Ziel weiterentwickelt, einen regionalen linksventrikulären Strain zu berechnen und so die regionale Gewebsbewegung zu bestimmen. <sup>48, 49</sup>

Die Wandbewegung des Myokards wird so quantitativ messbar abgebildet.

Suffoletto et al. untersuchten, ob eine Quantifizierung der Asynchronie mit Speckle Tracking das Ansprechen auf eine CRT-Implantation prognostizieren kann. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Dyssynchronie des radialen Strains, gemessen als Zeitdifferenz zwischen dem maximalen Strain des septalen Myokards und dem des posterioren Myokards, geeignet ist, um das Ansprechen auf eine CRT vorherzusagen. <sup>50</sup>

---

132 Patienten mit Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie wurden bis 2010 in der STAR Studie untersucht, um zu testen, ob Speckle Tracking ein positives Ansprechen auf die CRT voraussagen kann. Eingeschlossen wurden Patienten mit NYHA-Stadium III/IV, LVEF <35% und QRS-Dauer >120 ms.

Tanaka et al. konnten zeigen, dass radialer und transversaler Strain die höchste Sensitivität haben, um das Ansprechen der CRT definiert als Anstieg der LVEF vorherzusagen. In der vorliegenden Studie wurde die Asynchroniemessung mittels 2D Strain entsprechend der STAR-Studie durchgeführt.<sup>51</sup>

Akinetische Segmente der Herzmuskulatur, die durch das umliegende vitale Myokard mitgezogen werden, können von der Tissue Doppler Bildgebung nur schlecht erfasst werden, da hierbei nur die relative Bewegung der Muskulatur zum Schallkopf gemessen wird („Tethering-Effekt“). Speckle Tracking bietet hier Vorteile, da die Muster in jedem einzelnen Myokardabschnitt analysiert werden.

Nichtkontraktilen Gewebe wird hierdurch besser erkannt. Ein weiterer Vorteil ist, dass Speckle Tracking, im Gegensatz zu Dopplerverfahren, nicht vom Schallkopfwinkel abhängig ist.<sup>52</sup>

#### 1.2.6.3.3 3D Strain

Meunier beschrieb 1998 die Weiterentwicklung des Speckle Tracking Verfahrens in den dreidimensionalen Raum. Er zeigte, dass axiale und translationale Bewegung des Gewebes während der Deformation mit der Bewegung der Speckles übereinstimmen und empfahl für die dreidimensionale Speckle Tracking Analyse Ultraschallimpulse mit niedriger Frequenz und niedrigem Öffnungswinkel zu verwenden.<sup>53</sup>

Die Deformationsbestimmung erfolgte aus dem Vollvolumendatensatz. In diesem werden die Speckle-Muster im Raum von einem Bild zum nächsten verfolgt. Bei der verwendeten ECHOPAC Software wird aus diesen Informationen ein Mesh-Modell errechnet, stark abweichende Richtungsvektoren werden zuvor eliminiert. Aus diesem Modell können die Werte für radialen, longitudinalen,

---

---

circumferentiellen und area-(prozentuale Änderung der Fläche zwischen longitudinalem und circumferentiellen Vektor) Strain ausgegeben werden.

Die Normwerte für den globalen dreidimensionalen Strain sind in der untenstehenden Tabelle angegeben.<sup>54</sup>

Tab.7: 3D Strain Normwerte global

---

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Longitudinal (%)     | -20.3±3.2  |
| Circumferentiell (%) | -28.9±4.6% |
| Radial (%)           | 88.0±21.8% |

---

Mittelwert±Standardabweichung

### 1.3 Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie und kontraktile Reserve

Bei der Bestimmung der kontraktiven Reserve geht es darum, die Zunahme der Ejektionsfraktion zu beurteilen. Hierzu wird die Differenz zwischen der EF in Ruhe und unter größtmöglicher Belastung gemessen.

Ciampi et al. untersuchten 2009 Patienten zur CRT-Implantation (Einschlusskriterien LVEF <35%, NYHA III und IV, QRS-Dauer >120 ms).

Von 69 Patienten wurden 46 Patienten als Responder eingeordnet. Eine positive kontraktile Reserve im Dobutamin-Stress-Echo gemessen am wall motion score index war der beste Prädiktor für ein Ansprechen der kardialen Resynchronisationstherapie ( $p=0.015$ ).<sup>55</sup>

Patienten ohne kontraktile Reserve hatten einen signifikant größeren Durchmesser des linken Ventrikels, häufiger einen ausgeprägten Rückstrom über der Mitralklappe und ein größeres interventrikuläres Delay.

Die kontraktile Reserve ist mit der maximalen Sauerstoffaufnahme korreliert.<sup>57</sup>

Eine Studie von Altman et al. zeigte, dass eine positive kontraktile Reserve die Wahrscheinlichkeit für ein echokardiographisches Ansprechen der CRT-

---

---

Therapie erhöht und zu einer niedrigeren Hospitalisationsrate führt, vorausgesetzt die Position der Schrittmacherelektrode stimmt mit dem maximal verzögerten Segment überein. <sup>58</sup>

#### 1.4. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist eine einfache Methode zur Untersuchung der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Dabei wird eine Fahrradergometrie mit einer Analyse der Lungenfunktion und des Gasaustauschs kombiniert. In- und expiratorisch werden die Sauerstoff- und die Kohlenstoffdioxidkonzentration gemessen. Bei der Spirometrie werden unter anderem Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe bestimmt. Aus diesen Werten können weitere Parameter wie zum Beispiel der Respiratorische Quotient (Kohlendioxidabgabe geteilt durch Sauerstoffaufnahme) berechnet werden. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit ist die Spiroergometrie eine geeignete Methode, die kardiopulmonale Belastbarkeit bei Patienten vor und nach Implantation eines CRT-Herzschrittmachers zu untersuchen.

#### 1.5. Fragestellung der Arbeit

Das Zusammenspiel von kontraktiver Reserve, kardialer Asynchronie und Position der Schrittmacherelektrode ist noch nicht in vollem Umfang bekannt.

Ein breiterer QRS-Komplex und eine mechanische Asynchronie in der Herzaktion verschlechtern die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Eine CRT kann bei einigen der Patienten für eine Symptombesserung sorgen, die QRS-Dauer reicht aber als alleiniger Parameter nicht aus. Es gibt auch Patienten mit schmalen QRS-Komplex, die von einer CRT profitieren. Eine alleinige Bestimmung der QRS Dauer ist daher nicht ausreichend, die bisher gemessenen echokardiographischen Parameter sind zur Bestimmung der mechanischen Asynchronie noch nicht zuverlässig genug.

Daher ist es notwendig, weitere Parameter, z.B. echokardiographische Asynchronieparameter, zur Indikationsstellung für eine CRT zu finden. <sup>41</sup>

---

Ziel der Studie war es, echokardiographische Prognosekriterien für klinische Responder (Verbesserung der NYHA-Klasse um  $\geq 1$ ) und Non-Responder zu identifizieren. Es sollten gute Selektionsparameter für das Therapieansprechen gefunden werden, um dadurch die Erfolgsrate von CRT-Implantationen gemessen am klinischen Ansprechen zu erhöhen.

Die Studie sollte folgende Fragestellungen klären:

1. Welche Art der zweidimensionalen Strain-Asynchroniemessung (radial, transversal, circumferentiell) sagt das klinische Ansprechen auf eine CRT-Implantation am besten voraus?
2. Ist die Strain-Asynchronie gemessen im dreidimensionalen Datensatz besser zur Prognoseabschätzung des klinischen Ansprechens geeignet als die Asynchroniemessung im zweidimensionalen Schnitt?
3. Kann die kontraktile Reserve (LVEF-Anstieg oder Änderung des globalen Strain unter Low-Dose-Dobutaminstress) das klinische Ansprechen auf CRT vorhersagen?
4. Ist die Asynchronie gemessen als Differenz der Strainmaxima gegenüberliegender Segmente (Zeit in ms) ein Prädiktor für den klinischen Erfolg (Verbesserung des NYHA-Stadiums) der CRT-Implantation?

## 2. Methoden/Material



---

## 2.1. Patientenkollektiv

### 2.1.1. Einschluss

Für die vorliegende Studie wurden 70 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer Schrittmacherindikation gemäß der Leitlinien der European Society of Cardiology (NYHA Stadium III/IV, LVEF  $\leq$  35%, QRS Dauer  $\geq$  120 ms, optimale medikamentöse Therapie) untersucht<sup>33</sup>, denen im Zeitraum vom 1.10.2010 bis zum 1.4.2015 an der Universität Tübingen ein CRT-Schrittmacher implantiert wurde.

Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv und pseudonymisiert.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission liegt unter dem Aktenzeichen 084/2017BO2 vor.

### 2.1.2. Ein und Ausschlusskriterien

#### 2.1.2.1. Einschlusskriterien

Patienten mit neuer CRT-Implantation wurden ebenso berücksichtigt, wie Patienten mit Aufrüstung eines ICD auf ein CRT-System. Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern wurden auch in die Studie eingeschlossen. Die Genese der Herzinsuffizienz war sowohl ischämischer als auch nicht ischämischer Ursache.

#### 2.1.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und Patienten, bei denen vor CRT-Implantation keine echokardiographische Asynchroniemessung erfolgt war.

## 2.2. Studienablauf

Die Patienten wurden einen Tag vor der Implantation des Schrittmachers echokardiographisch (zweidimensionale Ebenen und Vollvolumendatensatz) untersucht. Mittels Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie wurde geprüft, ob eine kontraktile Reserve des Herzmuskels vorhanden war. Die kontraktile Reserve wurde positiv bewertet, wenn die Ejektionsfraktion nach Low-Dose-Dobutamin-Stimulation um mindestens 5 Prozent anstieg.<sup>58</sup>

---

Die mechanische Asynchronie wurde mittels 2D und 3D Speckle Tracking bestimmt.<sup>62</sup>

Desweiteren wurde eine spiroergometrische Untersuchung auf einem Fahrradergometer durchgeführt, bei der unter anderem die maximale Leistung der Patienten in Watt, die maximale Sauerstoffaufnahme in ml/kg/min und der VE/VCO<sub>2</sub> Slope erhoben wurden. Klinisch wurde das NYHA-Stadium erfragt, um das Ergebnis der CRT-Implantation zu evaluieren, Patienten mit einer Verbesserung um mindestens eine NYHA Klasse wurden als klinische Responder eingestuft.

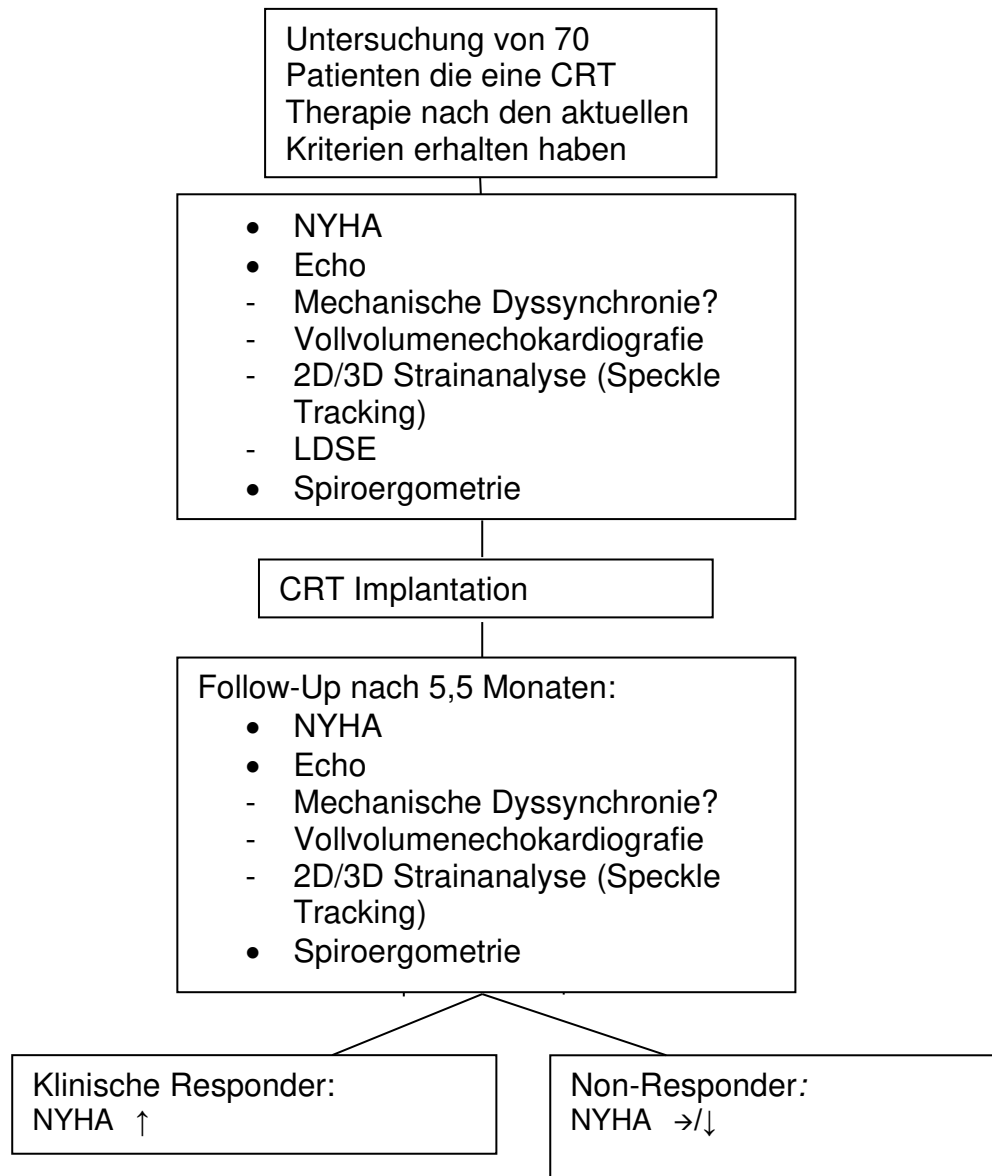


Abb. 6: Aufbau der Studie und durchgeführte Untersuchungen

---

---

### 2.2.1. Eingesetzte CRT-Systeme

Bei den Patienten wurden CRT-ICD-Systeme verschiedener Hersteller eingesetzt: Biotronik Lumax 340 HF und 300 HF-T, Guidant Contak Renewal TR, Boston Scientific, Livian RF sowie St. Jude Medical CD 3239-40Q.

### 2.2.2. CRT-Implantation

Die Implantation erfolgte entweder in Intubationsnarkose oder unter Lokalanästhesie. Die Inzision erfolgte im Bereich der Mohrenheim'schen Grube. Die Vena cephalica wurde freipräpariert und inzidiert. Danach wurden die rechtsatriale und die rechtsventrikuläre Sonde unter Röntgenkontrolle eingebracht. Die Platzierung der linksventrikulären Sonde erfolgte über die Vena subclavia in Seldinger-Technik ebenfalls unter Röntgenkontrolle. Wenn eine intravenöse Platzierung der linksventrikulären Sonde nicht möglich war, erfolgte die Platzierung einer epikardialen Sonde. Dies war in der durchgeführten Studie bei einem Patienten nötig. Nach der Präparation der subpectoralen Tasche und nach Blutstillung erfolgten der Anschluss und die Fixierung des Aggregates, sowie die Einbringung einer Redondrainage. Nach der intraoperativen Funktionstestung durch Induktion einer Arrhythmie und erneuter Röntgenkontrolle erfolgte der schichtweise durchgeführte Wundverschluss, die Hautnaht, Desinfektion und die Anlage eines sterilen Verbandes.

### 2.3. Definition der Responder

Patienten wurden als klinische Responder eingestuft, wenn sich ihr NYHA-Stadium 5,5 Monate nach CRT-Implantation um mindestens eine Stufe verbesserte.

### 2.4. Echokardiographische Methoden

---

---

### 2.4.1. Echokardiographie-Geräte und Echo-Software

Für die Echokardiographie wurde ein Vivid E9 Ultraschallsystem mit 4V Ultraschallsonde verwendet. Die volumetrischen Datensätze wurden mittels Multi-Beat-Akquisition in 6 Herzaktionen erfasst, für die Quantifizierung wurde die 4D LVQ Funktion verwendet.

Bei der echokardiographischen Untersuchung wurden folgende Schnittebenen aufgezeichnet:

- lange Achse parasternal
- kurze Achse parasternal in Höhe der Papillarmuskeln
- apikaler 2-Kammerblick
- apikaler 3- Kammerblick
- apikaler 4- Kammerblick
- Gewebedoppler (TDI) Datensätze in 2-,3- und 4-Kammerblick
- Vollvolumendatensatz

Folgende Parameter wurden vor der CRT-Implantation und durchschnittlich 5,5 Monate nach der Implantation erhoben:

- Biplane Ejektionsfraktion
- 3D Ejektionsfraktion
- Schlagvolumen (SV) aus 3D Datensatz
- Herzminutenvolumen (CO)
- TEI-Index
- Interventrikuläres Delay (IVD)
- Asynchronie mittels TDI
- Asynchronie mittels 2D/3D Speckle Tracking:

### 2.4.2. Intraventrikuläre 2D Strain Asynchronie

Um die mechanische Asynchronie zu bestimmen wurde der Strain durch Speckle Tracking in radialer, circumferentieller, transversaler und longitudinaler

---

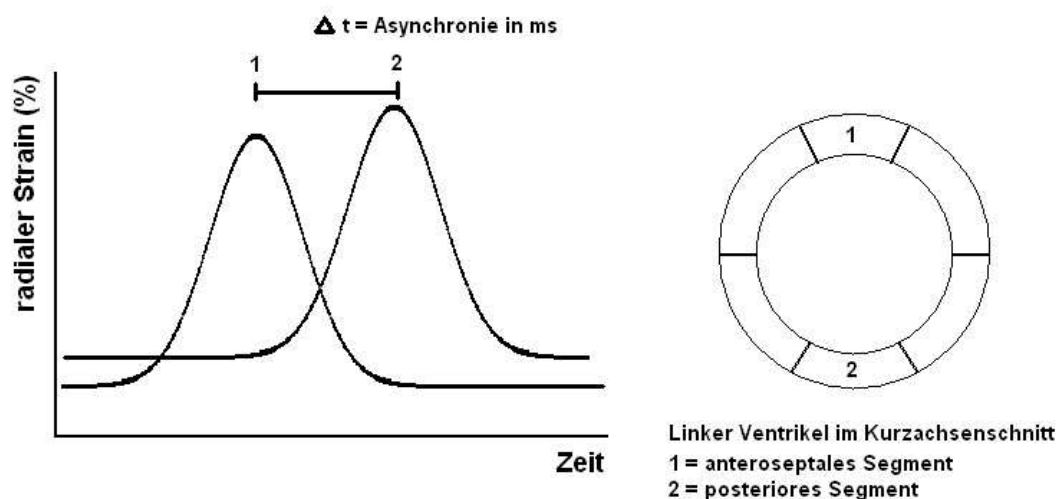
Orientierung bestimmt und der zeitliche Abstand zwischen den Maxima in den Strainkurven der jeweils gegenüberliegenden Wandsegmente analysiert.

Die intraventrikuläre Asynchronie des linken Ventrikels wurde unter anderem aus zweidimensionalen Schnitten bestimmt, hierfür wurde die Differenz in Millisekunden aus den Maxima bzw. Minima der 2D-Strainkurven zweier gegenüberliegender Segmente berechnet.

In der ECHOPAC Software wurde der parasternale 2D-Kurzachsenschnitt aufgerufen. Über die Q-Analyse wurde der 2D Strain ausgewählt und das Endokard manuell im Standbild umfahren. Dabei wurde darauf geachtet, dass die automatische Qualitätskontrolle der Strainerkennung die gemessenen Segmente freigab. War dies nicht der Fall, wurde die manuelle Endokardererkennung erneut durchgeführt. An den so generierten Strainkurven wurde dann manuell das Maximum bzw. Minimum der Strainkurve markiert und der zugehörige Zeitwert in Millisekunden bestimmt und danach die Differenz ermittelt.

Auf diese Weise ließ sich in allen Fällen eine Messung der radialen und circumferentiellen Asynchronie zwischen posteriorem und anteroseptalem Segment durchführen.

Im apikalen Zwei-, Drei- und Vierkammerblick wurde die Asynchronie der gegenüberliegenden Segmente in den verschiedenen Strainarten (transversal und longitudinal) mit demselben Vorgehen bestimmt.



---

Abb.7:

Messung der zweidimensionalen radialen Asynchronie im Kurzachsenschnitt des linken Ventrikels

Die Unterteilung in die verschiedenen Wandsegmente ist der Abbildung 7 zu entnehmen.

Der äußere Ring entspricht den basalen, der mittlere den medialen, und der innere den apikalen Segmenten.

Ausgewertet wurden die Zeitdifferenzen der 2D-Strain Maxima zwischen den gegenüberliegenden Segmenten im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick (basal und medial jeweils transversaler und longitudinaler Strain) sowie in der parasternalen kurzen Achse auf Höhe der Papillarmuskeln (circumferentieller und radialer Strain zwischen anteroseptalem und posterioem Segment).

#### 2.4.3. Tissue Velocity Imaging

Gemessen wurde die horizontale Asynchronie definiert als Messung zweier im linken Ventrikel genau gegenüberliegenden Punkte im basalen und mittleren Segment jeweils im Zwei-, Drei-, und Vierkammerblick.<sup>63</sup>

Desweiteren wurden der Durchschnittswert aus diesen Messungen und die maximale bei einem Patienten gemessene Asynchronie bestimmt.

Außerdem wurde der Yu-Index<sup>64</sup> gemessen. Der Yu Index ist definiert als Standardabweichung der Zeiten zwischen QRS-Beginn und maximaler im Gewebedoppler gemessener Geschwindigkeit in 12 basalen und mittleren linksventrikulären Segmenten. Ein Cut-off Wert von  $\geq 32.6$  ms im Yu Index spricht für eine ausgeprägte Asynchronie.

#### 2.4.4. 3D Echo

##### 2.4.4.1 3D Strain Asynchronie

Die intraventrikuläre Asynchronie des linken Ventrikels wurde aus den 3D-Echodaten wie folgt bestimmt:

---

Analog zur zweidimensionalen Messung der STAR Studie wurde die Differenz in Millisekunden aus den Maxima der radialen 3D Strainkurven zweier Segmente (mittleres anteroseptales (1) und mittleres posteriores Segment (2)) berechnet.

51

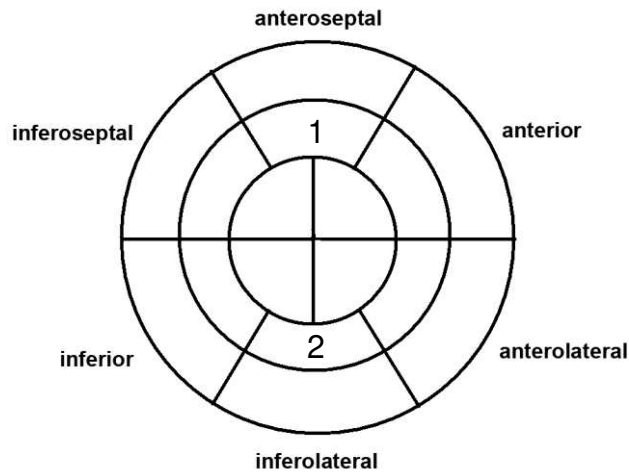


Abb.8:

Segmenteinteilung des linken Ventrikels (Bulls-Eye-Diagramm): Zur Messung der radialen Asynchronie aus dem 3D-Datensatz wurde analog zur Messung aus dem zweidimensionalen parasternalen Kurzachsenschnitt die Differenz der Maxima der radialen Strainkurven in Millisekunden ermittelt (Äußere Abschnitte entsprechen basalen Segmenten des linken Ventrikels, innere Abschnitte den apikalen Segmenten).

#### 2.4.4.2. Systolischer Dyssynchronie Index (SDI)

Der systolische Dyssynchronie Index beschreibt die Standardabweichung der Minimalwerte von Zeit-Volumen-Kurven 16 verschiedener Abschnitte des linken Ventrikels. Er wird in Millisekunden oder in Prozent der Gesamtzeit des Herzzyklus angegeben. Die prozentuale Angabe erlaubt den Vergleich der Werte zwischen verschiedenen Patienten.

Der SDI wurde als einen sehr guten Parameter zur Vorhersage der NYHA Response bei CRT-Patienten beschrieben. <sup>65, 66</sup>

Zur Messung des SDI wurde das TomTec LV-Plugin für die ECHOPAC Software verwendet.



---

---

## 2.5. Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie -Protokoll

Den Patienten in der vorliegenden Studie wurde eine Dobutamininfusion nach dem Protokoll in Abbildung 9 infundiert. Die Dobutaminkonzentration wurde bis zu einem Anstieg der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute gesteigert. Ein Anstieg der LVEF um mindestens 5 % wurde als positive kontraktile Reserve gewertet. Die LVEF wurde biplan und im Vollvolumendatensatz bestimmt, außerdem wurden die globalen Strainwerte (radial, circumferentiell, longitudinal) vor und nach maximaler Dobutaminzufuhr im dreidimensionalen Echodatensatz ermittelt.

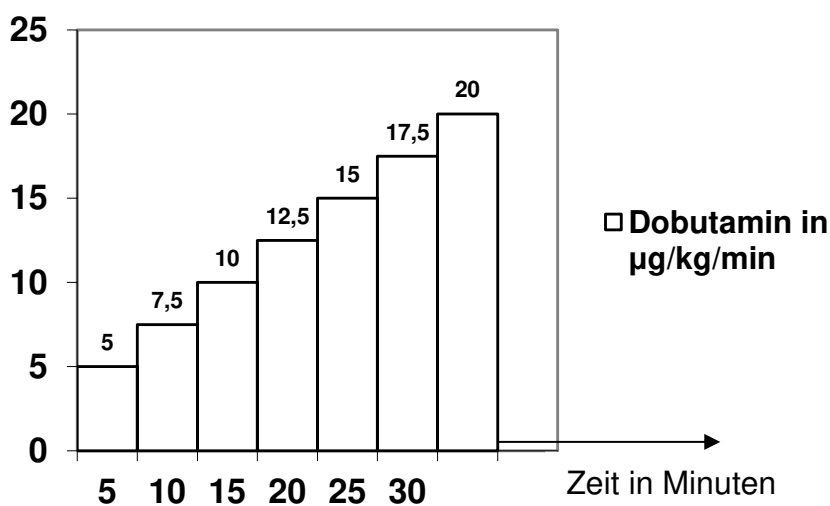


Abb.9: Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie-Protokoll

## 2.6. Durchführung der Spiroergometrie

Den Patienten wurden eine Maske über Mund und Nase befestigt, über die mit einem Pneumotachographen der Luftstrom und das Luftvolumen bestimmt werden konnten. In- und expiratorisch wurden die Sauerstoff- und die Kohlenstoffdioxidkonzentration gemessen.

---

Die Spiroergometrie wurde mit dem Gerät CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro der Firma Schiller durchgeführt. Zur Belastung wurde das Fahrradergometer ERG 911 S/L der Firma Schiller verwendet.

**Ruhephase:**

Zu Beginn werden die Werte unter Ruhebedingungen aufgezeichnet sowie der Blutdruck in Ruhe gemessen.

**Belastung:**

Die Patienten wurden in sitzender Position anfangs mit 25 Watt belastet. Danach wurde die Belastung kontinuierlich um 10 Watt pro Minute erhöht. Ein Abbruch erfolgte nach subjektiver Erschöpfung der Patienten oder wenn eines der unten aufgezählten Abbruchkriterien erfüllt war. Im Anschluss folgte eine fünfminütige Erholungsphase, bei der Blutdruck und Atemgase weitergemessen wurden.<sup>59</sup>

**Abbruchkriterien**

- subjektive Erschöpfung
- Einsetzen schwerer Arrhythmien
- Häufigeres Auftreten supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen
- Blockbilder
- Bradykardie
- Schwindel, Schmerzen, Atemnot, Synkope
- Größere ST-Streckenveränderungen

Für jeden Patienten wurden unter anderem die maximale Belastung in Watt, die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) und der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope bestimmt.<sup>60</sup> Die maximale Sauerstoffaufnahme gibt an, welche Menge Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft pro Zeiteinheit und Kilogramm Körpergewicht aufgenommen werden kann.

Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope spiegelt wider, wie viel Luft der Patient ventilieren muss, um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen. Je niedriger dieser Wert ist, umso effektiver funktioniert die Atmung.

---

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigt der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope steiler an als bei gesunden Probanden, man spricht von einem „Mismatch“ zwischen Ventilation und Perfusion, der durch eine vermehrte Totraumventilation zustande kommt.<sup>61</sup>

## 2.7. Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS Version 21 von IBM durchgeführt. Die Werte der einzelnen Gruppen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts angegeben und mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. Bei einem p-Wert von  $\leq 0.05$  wurde von einer statistischen Signifikanz ausgegangen.

Korrelationskoeffizienten wurden nach Pearson berechnet.

Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz dargestellt und mit dem Chi-Quadrattest verglichen. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde mit den signifikant unterschiedlichen univariaten Variablen durchgeführt, wobei die Methode vorwärts schrittweise verwendet wurde.

Zur Berechnung der Cut-off-Werte für Sensitivität und Spezifität bei der 3D radialen Asynchronie wurden eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt, die Area under the curve (AUC) gibt die Güte des Parameters an, außerdem wurde das 95%-Konfidenzintervall ermittelt.

Zur Auswertung der echokardiographischen Parameter wurde die Software ECHOPAC Version 110.1.0. der Firma GE Healthcare verwendet.

Für diese Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen bei Herrn Dr. Blumenstock in Anspruch genommen.

---

---

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristik

Für die vorliegende Studie wurden 70 Probanden eingeschlossen, denen im Zeitraum vom 1.10.2010 bis zum 1.4.2015 an der Universität Tübingen ein CRT-Schrittmacher implantiert wurde. Die Patienten waren im Mittel  $68.99 \pm 1.39$  (SEM) Jahre alt. Eingeschlossen wurden 53 Patienten und 17 Patientinnen. Bei 60 Patienten (86%) konnte ein volumetrischer dreidimensionaler Echokardiographiedatensatz ausgewertet werden. Bei 21 Patienten (30%) lag eine dilatative Kardiomyopathie vor, 25 Patienten (35.7%) hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Die durchschnittliche QRS-Dauer vor der Implantation lag bei  $148,6 \pm 2.3$  ms. Eine koronare Herzkrankheit lag bei 46 Patienten (66%) vor. Die Patienten hatten ein durchschnittliches NYHA-Stadium von  $2.8 \pm 0.06$ . Sechs Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Die Charakteristik der Studienpopulation ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 8: Charakteristik der Studienpopulation:

---

| N=70  |                  |
|---|------------------|
| Alter, Jahre                                  | 69 $\pm$ 1.39    |
| Männlich, n(%)                                | 53 (75.7)        |
| NYHA Stadium                                  | 2.8 $\pm$ 0.06   |
| QRS, ms                                       | 148.6 $\pm$ 2.26 |
| Zustand nach Myokardinfarkt, n(%)             | 25 (35.7)        |
| Koronare Herzerkrankung, n(%)                 | 46 (65.7)        |
| Dilatative Kardiomyopathie, n(%)              | 21 (30)          |
| AV Block, n(%)                                | 13 (18.6)        |
| Vorhofflimmern, n(%)                          | 30 (42.9)        |
| Mitralklappeninsuffizienz $\geq$ Grad 2, n(%) | 5 (7.1)          |

---

n = Anzahl der Patienten (%) oder Durchschnittswerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (SEM)

Tab. 9: Echokardiographische Daten der Studienpopulation

|  |              |
|--|--------------|
| Enddiastolischer LV-Durchmesser, (mm)                                | 61.1±1       |
| Endsystolischer LV-Durchmesser, (mm)                                 | 51.3±1.5     |
| Durchmesser Aortenwurzel, (mm)                                       | 32.1±0.6     |
| Septum, (mm)   | 11.8±0.3     |
| Kontraktile Reserve (3D EF-Anstieg >5% unter LDSE), n (%)            | 39 (55.7)    |
| EF biplan, (%)   | 30.25±0.94   |
| 3D EF, (%)   | 30.65±0.8    |
| 3D EDV, (ml)   | 175.5±9.8    |
| 3D ESV, (ml)   | 124.1±8      |
| TEI Index  | 0.93±0.077   |
| IVD, (ms)  | 51.88±4      |
| Radiale 2D Speckle tracking Asynchronie anteroseptal-posterior, (ms) | 155.5±13.3   |
| Radiale 3D Speckle tracking Asynchronie anteroseptal-posterior, (ms) | 119.25±10.9  |
| TVI horiz. Asynchronie durchschnittl (ms)                            | 115.7±9.7    |
| SDI, (%)   | 10.96.3±0.78 |

2D/3D Speckle tracking Asynchronie:

Zeit zwischen den Maxima des radialen Strains anteroseptal-posterior

Die Werte sind angegeben als Durchschnittswerte ± Standard Error of the Mean

Tab.10: Spiroergometrische Daten der Studienpopulation

|                     |            |
|---------------------|------------|
| Belastung, Max Watt | 67.98±3.2  |
| VO2 max ml/kg/min   | 11.4±0.56  |
| VE/VCO2 Slope       | 31.55±0.77 |

Durchschnittswerte ± Standard Error of the Mean

### 3.2. Klinische Ergebnisse

Sechs Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, hatten eine signifikant niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme vor der CRT-Implantation ( $6.78 \pm 0.46$  vs.  $11.8 \pm 0.57$  ml/min/kg,  $p=0.003$ ) und ihre maximale Wattleistung bei der Spiroergometrie war kleiner ( $52.75 \pm 7.9$  Watt vs.  $69.3 \pm 3.36$  Watt,  $p=0.083$ ).

Die 42 NYHA-Responder hatten vor CRT-Implantation eine signifikant längere QRS Dauer in ms im Vergleich zu den 28 NYHA-Non-Respondern ( $153.03 \pm 2.83$  vs.  $141.8 \pm 3.3$ ,  $p=0.011$ ). Der bei den Respondern nach NYHA gemessene TEI-Index war vor der Implantation mit  $0.803 \pm 0.009$  deutlich niedriger als bei der Non-Respondergruppe ( $1.14 \pm 0.13$ ,  $p=0.006$ ).

Tab.11: Basisdaten bei klinischen Respondern und Non-Respondern

| <b>N=70</b>                                  | <b>Responder<br/>(NYHA)<br/>N=42 (60%)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)<br/>N=28 (40%)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--|--|--|---------------|
| Alter (Jahre)                                | $69.95 \pm 1.7$                            | $67.5 \pm 2.3$                                 | 0.349         |
| Geschlecht m, n (%)                          | 30 (71.4)                                  | 23 (82.1)                                      | 0.309         |
| QRS Dauer, (ms)                              | $153.03 \pm 2.83$                          | $141.8 \pm 3.3$                                | 0.011         |
| Myokardinfarkt, n (%)                        | 13 (31)                                    | 12 (42.9)                                      | 0.290         |
| KHK, n (%)                                   | 25 (62.5)                                  | 21 (75)  | 0.282         |
| DCM, n (%)                                   | 16 (38.1)                                  | 5 (25)   | 0.228         |
| VHF, n (%)                                   | 16 (38.1)                                  | 14 (50)  | 0.328         |
| Mitralklappeninsuffizienz<br>≥ Grad 2, n (%) | 4 (11.8)                                   | 1 (5.6)  | 0.474         |

n = Anzahl Patienten (%) oder Durchschnittswerte  $\pm$  Standard Error of the Mean

### 3.2.1 Echokardiographische Unterschiede der NYHA Responder

Die radiale Strainasynchronie gemessen im zwei- und dreidimensionalen Datensatz vor CRT-Implantation war bei NYHA-Respondern signifikant höher als bei Non-Respondern. Die so gemessene Asynchronie nahm bei NYHA-Respondern im Vergleich zur Non-Respondergruppe nach durchschnittlich 5 Monaten signifikant ab.

Die echokardiographischen Unterschiede zwischen NYHA-Respondern und Non-Respondern sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tab.12: Echokardiographische Daten bei klinischen Respondern und Non-Respondern

| <b>n=70</b>   | <b>Responder<br/>(NYHA)<br/>n=42 (60%)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)<br/>n=28 (40%)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---|--|--|---------------|
| EF Biplan (Simpson. %)                              | 30.2±1.3                                   | 30.3±1.35                                      | 0.896         |
| EF biplane dobu %                                   | 38.58±1.45                                 | 34.92±1.8                                      | 0.191         |
| EF biplane Zunahme dobu (%)                         | 7.47±2                                     | 1.7±2.63                                       | 0.171         |
| EF biplan post (%)                                  | 38.75±2.18                                 | 38.22±1.14                                     | 0.917         |
| 3D Asynchronie peak-to-peak<br>radialer Strain (ms) | 143.3±14.07                                | 78.74±12.62                                    | 0.003         |
| 2D Asynchronie peak-to-peak<br>radialer Strain (ms) | 186.58±16.94                               | 96.68±13.73                                    | 0.001         |
| EF 3D Änderung unter<br>Dobutamin (%)               | 7.76±1.68                                  | 8.56±4.19                                      | 0.602         |

**Asynchroniewerte gegenüberliegender Segmente im 2-, 3- und 4-Kammerblick  
Responder vs. Non-Responder**

|                              |              |              |       |
|------------------------------|--------------|--------------|-------|
| 2D delta p SA PM circum (ms) | 172.5±17.1   | 170.8±34.7   | 0.507 |
| Delta p 4K bas trans (ms)    | 152.51±16.16 | 183.24±29.27 | 0.650 |
| Delta p 4K mid trans (ms)    | 161.4±17.43  | 154.1±29.3   | 0.501 |
| Delta p 4K bas long (ms)     | 131.2±18.7   | 139.1±21.3   | 0.625 |
| Delta p 4K mid long (ms)     | 130.33±16.9  | 95.7±11.2    | 0.451 |
| Delta p 3K bas trans (ms)    | 141.4±18.6   | 204.3±18.24  | 0.002 |
| Delta p 3K mid trans (ms)    | 113.7±16.1   | 184.6±17.7   | 0.002 |
| Delta p 3K bas long (ms)     | 128.5±15.17  | 129.22±18.65 | 0.858 |
| Delta p 3K mid long (ms)     | 126.34±13.2  | 102.6±16.4   | 0.210 |
| Delta p 2K bas trans (ms)    | 110.6±13.8   | 142.4±26.9   | 0.606 |
| Delta p 2K mid trans (ms)    | 129.77±18.1  | 94±19.4      | 0.205 |
| Delta p 2K bas long (ms)     | 125.3±19.13  | 125.94±22.3  | 0.981 |

|                          |              |           |       |
|--------------------------|--------------|-----------|-------|
| Delta p 2K mid long (ms) | 136.77±20.63 | 156±25.88 | 0.494 |
|--------------------------|--------------|-----------|-------|

**Durchschnittliche Asynchroniewerte über die verschiedenen Strainrichtungen  
Responder vs. Non-Responder**

|                        |            |             |       |
|------------------------|------------|-------------|-------|
| Durchs. Bas trans (ms) | 128.9±12.3 | 173.5±15.4  | 0.017 |
| Durchs. Mid trans (ms) | 128.17±12  | 144.43±15.6 | 0.269 |
| Durchs. Bas long (ms)  | 132±11.52  | 139±14.5    | 0.671 |
| Durchs. Mid long (ms)  | 137.8±12.4 | 108.5±9.48  | 0.103 |

**Dreidimensionale Echokardiographiedaten und IVD  
Responder vs. Non-Responder**

|                |             |              |       |
|----------------|-------------|--------------|-------|
| GPSL (%)       | 7.84±0.47   | 8.45±0.61    | 0.272 |
| Abnahme ESV %  | -13.4±4.6   | -6.18±12.7   | 0.486 |
| Änd ESV ml     | 0.38±7      | -3.33±16.7   | 0.831 |
| Änd CO (l/min) | 1.12±0.55   | 3.3±2.7      | 0.599 |
| Änd SV (ml)    | 15.17±6.04  | 8±9.8        | 0.770 |
| Änd TEI        | -0.26±0.138 | -0.414±0.192 | 0.349 |
| Änd IVD (ms)   | -28.2±8.1   | -48.5±19.7   | 0.340 |

**Spiroergometrie Responder vs. Non-Responder**

|                 |             |           |       |
|-----------------|-------------|-----------|-------|
| Änd Max Watt    | -2.4±6.7    | -5.6±4.67 | 0.506 |
| Änd VO2 max     | 0.163±0.855 | 1.07±0.75 | 0.610 |
| Änd VE/VCO2 SI. | -1.13±1.77  | 0.75±3.1  | 0.536 |

**Durchschnittswerte Gewebedoppler Responder vs. Non-Responder**

|                   |             |             |       |
|-------------------|-------------|-------------|-------|
| Änd TVI max (ms)  | -16.6±41.7  | -29.9±56.4  | 0.940 |
| Änd TVI mean (ms) | -30.7±16.75 | -88.7±56.96 | 0.295 |

**Änderung der Asynchronie in der kurzen Achse (circulärer und radialer Strain)  
Responder vs. Non-Responder**



|                              |              |            |       |
|------------------------------|--------------|------------|-------|
| Änd Asynchronie SA circ (ms) | -78.4±39.5   | -65±73.1   | 0.579 |
| Änd Asynchronie SA rad (ms)  | -102.86±27.4 | 25.89±31.5 | 0.012 |

Mittelwerte ± Standard Error of the Mean

### 3.2.1.1. 2D Echokardiographie

#### 3.2.1.1.1. 2D EF

Die biplane Messung der Ejektionsfraktion vor CRT-Implantation zeigte keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen (30.2±1.3% vs. 30.3±1.35%, p=0.896).

#### 3.2.1.1.2. IVD

Das interventrikuläre Delay der klinischen Responder unterschied sich nicht signifikant von dem der Non-Responder. einheitlich (52.91±4.14ms vs. 50.23±8.16 ms, p=0.363.)

#### 3.2.1.1.3. TEI Index

Der TEI-Index der klinischen Responder war vor Implantation signifikant niedriger als der der Non-Responder (0.803±0.009 vs. 1.14±0.13, p=0.006.)

#### 3.2.1.1.4. 2D Strain Asynchronie

Die vor Implantation ermittelte radiale Asynchronie gemessen durch 2D Strainanalyse im Kurzachsenschnitt war in der Respondergruppe signifikant höher (186.58±16.94 ms vs. 96.68±13.73ms, p=0.001). Dies war auch der Fall, wenn derselbe Asynchronieparameter im dreidimensionalen Datensatz gemessen wurde (143.3±14.07ms vs. 78.74±12.62ms, p=0.003)

Die radiale 2D Strain Asynchronie durch CRT-Implantation verringerte sich bei den klinischen Respondern durchschnittlich um 102.86±27.44 ms, bei Non-Respondern nahm sie nach der Implantation im Mittel um 25.89 ±31.495 ms zu (p=0.012). Die radiale 3D Strain Asynchronie verringerte sich bei den klinischen

Respondern ebenfalls um  $100.13 \pm 24.53$  ms, bei Non-Respondern nahm sie nach der Implantation im Mittel um  $18.91 \pm 28.7$  ms zu ( $p=0.002$ ).

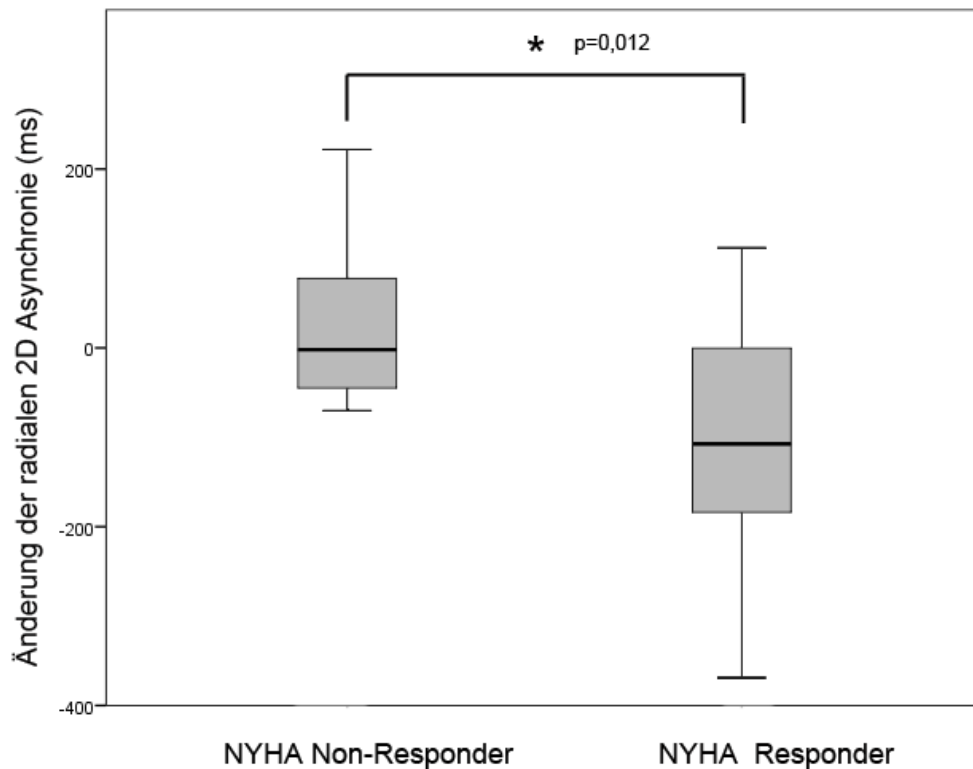


Abb.10:

Änderung der Asynchronie im 2D radialen Strain anteroseptal-posterior durch CRT-Implantation bei NYHA Respondern und Non-Respondern

Die vorliegende Studie kam mit Hilfe einer ROC Analyse zu dem Ergebnis, dass ein Asynchroniewert von  $>115$  ms gemessen im zweidimensionalen radialen Strain ein klinisches Ansprechen (Besserung des NYHA Stadiums) auf eine kardiale Resynchronisationstherapie mit einer Sensitivität von 77.8% und einer Spezifität von 68.4% prognostizieren kann.

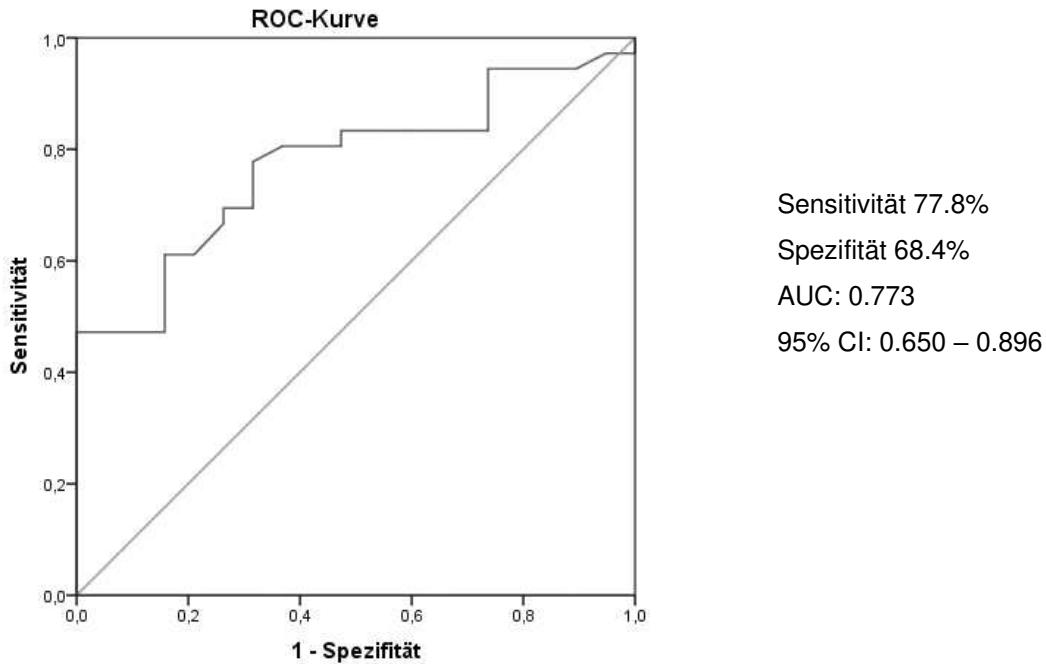


Abb.11: ROC Analyse, Cut-off Wert von 115 ms in der radialen 2D-Asynchronie

### 3.2.1.1.5. Tissue Velocity Index

In den im Gewebedoppler durchgeführten Messungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen. Die Werte geben jeweils die Differenzen gegenüberliegender Segmente in Millisekunden an.

Tab.13:

Asynchroniemessungen mit TDI

| <b>N=70</b>         | <b>Responder<br/>(NYHA)<br/>N=42 (60%)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)<br/>N=28 (40%)</b> | <b>p-Wert</b> |
|---------------------|--|--|---------------|
| TVI 2k bas dif (ms) | 127.3±20.97                                | 73.6±12.94                                     | 0.176         |
| TVI 2k mid dif (ms) | 137.22±23.6                                | 96.4±27.53                                     | 0.198         |
| TVI 3k bas dif (ms) | 117.2±19.4                                 | 113.6±22.4                                     | 0.994         |
| TVI 3k mid dif (ms) | 159.8±27.9                                 | 104.6±25.4                                     | 0.194         |
| TVI 4k bas dif (ms) | 104.6±13.3                                 | 108±16.74                                      | 0.871         |
| TVI 4k mid dif (ms) | 111.9±18.9                                 | 84.29±15.6                                     | 0.562         |
| TVI max dif (ms)    | 239.95±24.6                                | 201.46±25.73                                   | 0.285         |
| TVI mean dif (ms)   | 123.6±13.1                                 | 102.7±13.73                                    | 0.322         |

Mittelwert ± Standard Error of the Mean

---

---

### 3.2.1.2 3D Echokardiographie

#### 3.2.1.2.1 3D LVEF

Die 3D LVEF der klinischen Responder war 5,5 Monate nach CRT-Implantation signifikant höher als die der Non-Responder ( $38.54 \pm 1.37$  % vs.  $31.16 \pm 1.55$ %,  $p=0.001$ ) bei einer signifikant größeren 3D EF-Zunahme ( $7.37 \pm 1.26$ % vs.  $2.47 \pm 1.97$ ,  $p=0.027$ ).

Tab.14: 3D EF bei klinischen Respondern und Non-Respondern

| <b>N=70</b>        | <b>Responder<br/>(NYHA)<br/>N=42 (60%)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)<br/>N=28 (40%)</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------|--|--|---------------|
| 3D EF %            | $31.53 \pm 0.936$                          | $29.2 \pm 1.4$                                 | 0.100         |
| 3D EF% post        | $38.54 \pm 1.37$                           | $31.16 \pm 1.55$                               | 0.001         |
| 3D EF Änderung (%) | $7.37 \pm 1.26$                            | $2.47 \pm 1.97$                                | 0.027         |
| 3D EDV ml          | $169.7 \pm 8.7$                            | $185.36 \pm 22.5$                              | 0.836         |
| 3D ESV ml          | $116.47 \pm 6.36$                          | $137.27 \pm 18.83$                             | 0.349         |

Mittelwert  $\pm$  Standard Error of the Mean

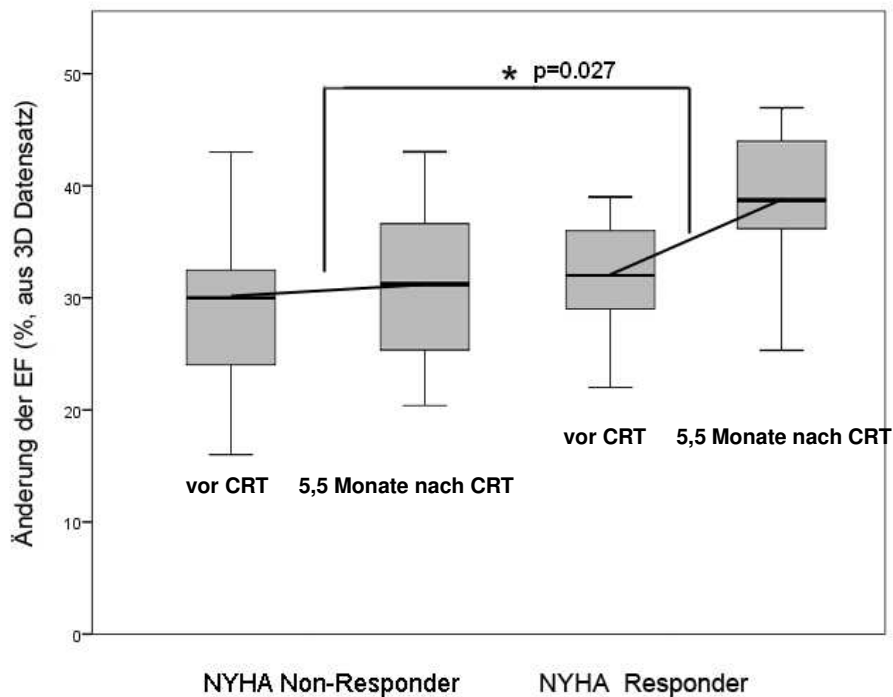


Abb.12:

3D Ejektionsfraktion vor und 5,5 Monate nach CRT-Implantation bei NYHA Respondern und Non-Respondern.

### Systolischer Dyssynchronie Index (SDI):

Der systolische Dyssynchronie Index (SDI) beschreibt die Standardabweichung der Minimalwerte von Zeit-Volumen-Kurven 16 verschiedener Abschnitte des linken Ventrikels.

Patienten, bei denen nach der CRT Implantation eine Steigerung der LVEF um  $\geq 5\%$  zu beobachten war, hatten vor der Implantation signifikant höhere Werte des SDI verglichen mit Patienten, deren Anstieg der LVEF im Rahmen der CRT Implantation  $< 5\%$  betrug (SDI  $12.74 \pm 1.17\%$  vs.  $7.82 \pm 0.945\%$ ,  $p=0.005$ )

Tab.15: Signifikant unterschiedliche Parameter bei Patienten mit Anstieg der LVEF durch CRT-Implantation  $\geq 5\%$  und  $< 5\%$

|  | <b>EF-Anstieg durch CRT <math>\geq 5\%</math></b> | <b>EF-Anstieg durch CRT <math>&lt; 5\%</math>:</b> | <b>p-Wert</b> |
|--|---|--|---------------|
| SDI vor Implantation (%)                             | 12.74 $\pm$ 1.17                                  | 7.82 $\pm$ 0.945                                   | 0.005         |
| Sphärizitätsindex                                    | 0.518 $\pm$ 0.024                                 | 0.436 $\pm$ 0.025                                  | 0.024         |
| Änderung der maximalen Wattleistung vor und nach CRT | 3.82 $\pm$ 6.7                                    | -13.92 $\pm$ 5.9                                   | 0.037         |

Durchschnittswerte  $\pm$  Standard Error of the Mean

### 3.2.1.2.2. Sphärizitätsindex

Der Sphärizitätsindex von Patienten mit LVEF-Anstieg  $\geq 5\%$  war signifikant höher als bei Patienten mit LVEF-Anstieg  $< 5\%$  (0.518 $\pm$ 0.024 vs.0.436 $\pm$ 0.025, p=0.024).

### 3.2.1.2.3. 3D Strain

Die dreidimensionalen globalen Strainwerte der klinischen Responder und Non-Responder unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tab.16: Dreidimensionale globale Strainwerte von klinischen Respondern und Non-Respondern

|                      | <b>Responder (NYHA)</b> | <b>Non-Responder (NYHA)</b> | <b>p-Wert</b> |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------|
| 3D rad Strain (%)    | 19.03 $\pm$ 1.2         | 21.2 $\pm$ 1.45             | 0.123         |
| 3D circum Strain (%) | 7.77 $\pm$ 0.526        | 8.52 $\pm$ 0.54             | 0.255         |
| 3D long Strain (%)   | 7.9 $\pm$ 0.5           | 8.95 $\pm$ 0.68             | 0.189         |
| 3D area Strain (%)   | 14.13 $\pm$ 0.79        | 15.29 $\pm$ 0.89            | 0.184         |

Durchschnittswerte  $\pm$  Standard Error of the Mean

### 3.2.1.2.4. 3D Strain Asynchronie

Die Abnahme der im Vollvolumendatensatz gemessenen radialen Asynchronie (anteroseptal-posterior gemessen) war in der klinischen Respondergruppe

---

---

signifikant größer als in der Non-Respondergruppe, in der die Asynchronie leicht zunahm ( $-100.13 \pm 24.52$  ms vs.  $18.91 \pm 28.7$  ms,  $p=0.002$ ).

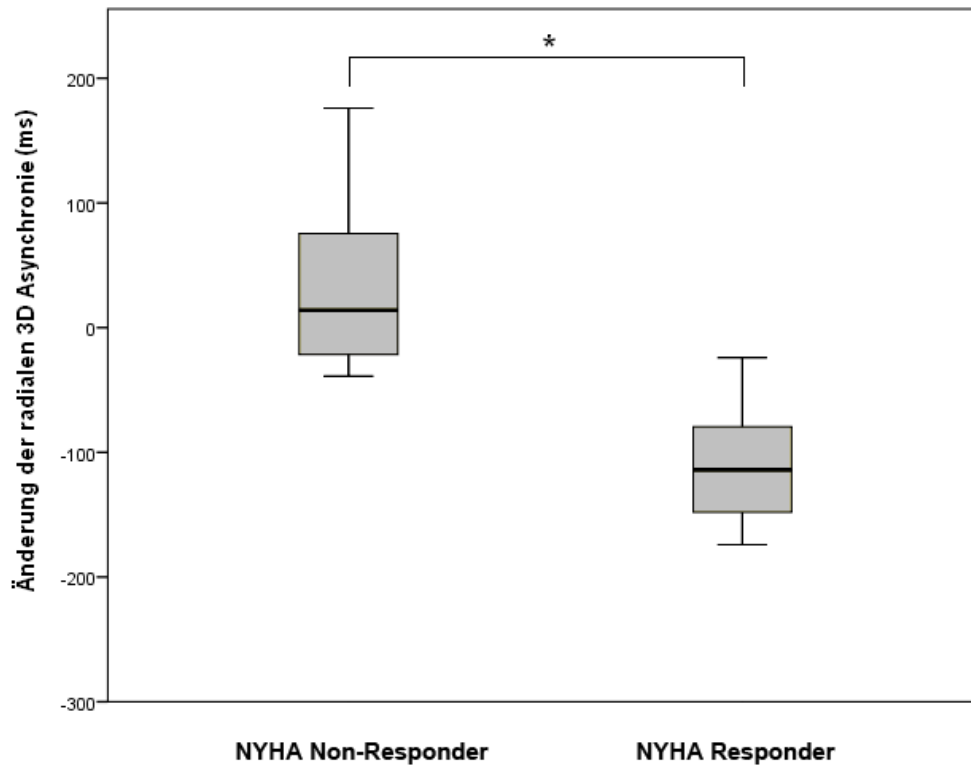


Abb.13:  
Änderung der Asynchronie im 3D radialen Strain (anteroseptal vs. posterior) durch CRT-Implantation bei NYHA Respondern und NYHA Non-Respondern

### 3.2.1.2.5. Systolischer Dyssynchronie Index

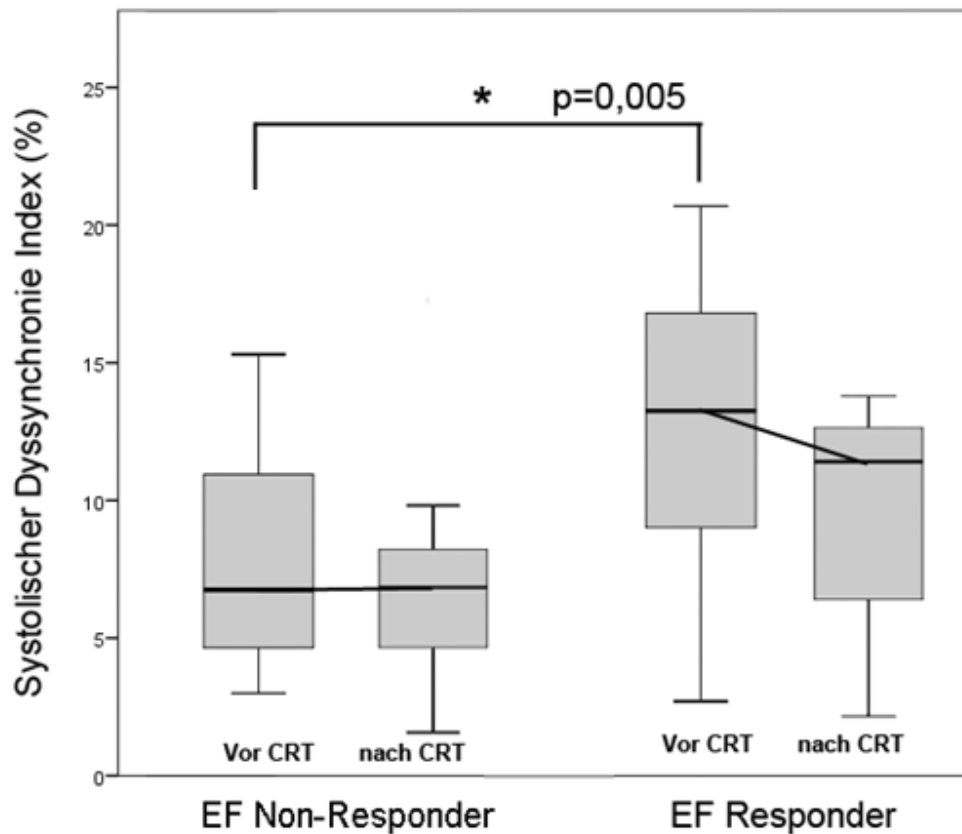


Abb.14:

Änderung des SDI bei Patienten mit EF-Anstieg von  $\geq 5\%$  (EF Responder) und  $< 5\%$  (EF Non-Responder).

Patienten, die einen EF-Anstieg von  $\geq 5\%$  zeigten, hatten vor Implantation einen signifikant höheren systolischen Dyssynchronie Index ( $12.74 \pm 1.17$  vs.  $7.82 \pm 0.945$  %,  $p=0.005$ ). Ein Cut-off-Wert des SDI von  $8.95\%$  ermittelt durch ROC Analyse konnte in unserer Studie das echokardiographische Ansprechen der CRT (EF-Anstieg  $\geq 5\%$ ) mit einer Sensitivität von  $77.8\%$  und einer Spezifität von  $68.7\%$  vorhersagen.



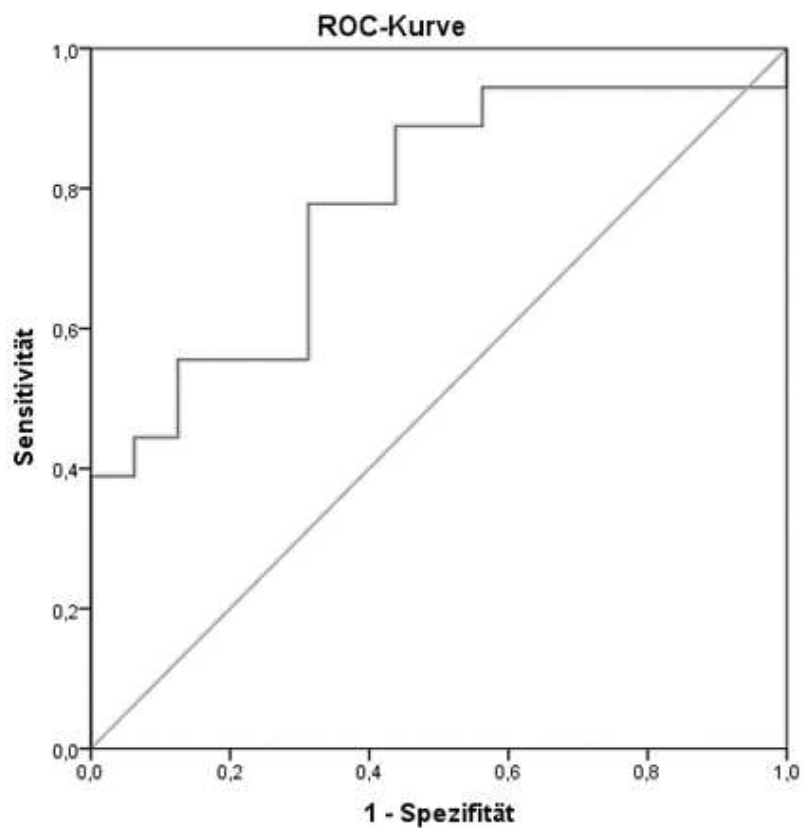


Abb.15:

ROC Analyse Cut-off-Wert des SDI von 8.95% zur Vorhersage eines EF Anstieges von  $\geq 5\%$

### 3.2.1.3. Korrelation 2D/3D Strain Asynchronie

In der vorliegenden Studie korrelierten die 2- und 3-dimensionalen radialen Strainasynchroniewerte hoch miteinander ( $R=0.53$ ).

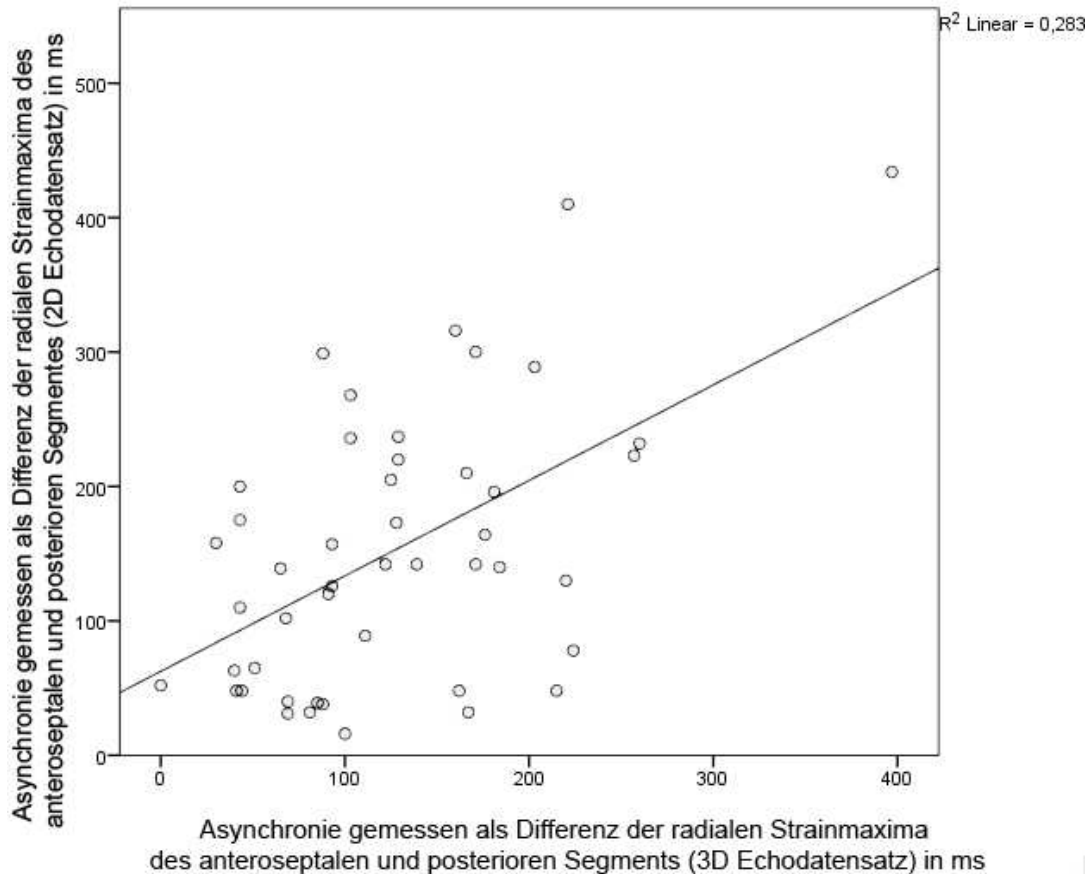


Abb 16.:  
Korrelation 2D/3D Strainasynchronie

### 3.2.2. Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie

Eine kontraktile Reserve mit Anstieg der Ejektionsfraktion (gemessen im Vollvolumendatensatz) von  $\geq 5\%$  unter dem Einfluss von Dobutamin fand sich bei 39 (65%) der Patienten, bei denen eine Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt wurde.

Bei Patienten mit positiver kontraktiler Reserve (Zunahme der 3D LVEF unter LDSE  $\geq 5\%$ ) verbesserte sich durch die CRT die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant ( $+1.18 \pm 0.8$  ml/min/kg vs.  $-0.97 \pm 0.87$  ml/min/kg,  $p=0.028$ ).

Patienten, die klinische Responder waren, hatten vor Implantation während der LDSE eine signifikant stärkere Abnahme des globalen circumferentiellen Strains verglichen mit den Non-Respondern ( $-2.68 \pm 0.58\%$  vs.  $0.43 \pm 1\%$ ,  $p=0.002$ ), auch

der Anstieg des globalen radialen Strains unter Dobutamineinfluss war grenzwertig signifikant höher ( $5.16 \pm 1.17\%$  vs.  $0.36 \pm 2.35\%$ ,  $p=0.093$ ).

Tab.17:

Änderung des globalen Strains unter LDSE bei klinischen Respondern und Non-Respondern

|                               | <b>Responder<br/>(NYHA)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------|
| Rad Strain Änderung (LDSE, %) | $5.16 \pm 1.17$             | $0.36 \pm 2.35$                 | 0.093         |
| Circ Strain Änderung, (%)     | $-2.68 \pm 0.58$            | $0.43 \pm 1,00$                 | 0.002         |
| Long Strain Änderung, (%)     | $0.32 \pm 0.86$             | $0.29 \pm 0.85$                 | 0.696         |
| Area Strain Änderung, (%)     | $2.64 \pm 0.76$             | $-0.29 \pm 1.50$                | 0.105         |

Mittelwerte  $\pm$  Standard Error of the Mean

### 3.2.3. Spiroergometrische Ergebnisse

Die klinischen Responder und Non-Responder zeigten keine signifikanten Unterschiede in der gemessenen maximalen Wattleistung, maximalen Sauerstoffaufnahme und im VE/VCO<sub>2</sub> Slope. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tab.18:

Spiroergometrische Daten bei klinischen Respondern und Non-Respondern

|                               | <b>Responder<br/>(NYHA)</b> | <b>Non-Responder<br/>(NYHA)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------|
| Max Watt                      | $68.53 \pm 4.7$             | $67.2 \pm 4.2$                  | 0.818         |
| VO <sub>2</sub> max ml/min/kg | $12.16 \pm 0.72$            | $10.37 \pm 0.86$                | 0.136         |
| VE/VCO <sub>2</sub> Slope     | $31.2 \pm 0.88$             | $32.1 \pm 1.5$                  | 0.761         |

Durchschnittswerte  $\pm$  Standard Error of the Mean

Patienten, die im Verlauf einen LVEF Anstieg von  $\geq 5\%$  hatten, konnten nach der Implantation eine höhere Wattleistung in der Spiroergometrie erzielen als Non-Responder ( $+3.82 \pm 6.7$  Watt vs.  $-13.92 \pm 5.9$  Watt,  $p=0.037$ ).

---

### 3.2.4. Echokardiographische Prädiktoren für das Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (Vorwärts, schrittweise) mit Einschluss der Parameter Alter, Geschlecht, 3D EF vor Implantation, TEI-Index und radialer 2D- und 3D-Asynchronie war die radiale 3D-Asynchronie (anteroseptal-posterior) ein unabhängiger Prädiktor für eine klinische Verbesserung der Patienten, denen ein CRT-System implantiert wurde.

( $p=0.015$ , 95% Konfidenzintervall zwischen 1.003 und 1.031).

Ein Cut-off-Wert von 87 ms bei der radialen 3D Asynchronie hatte eine Sensitivität von 81.3% und eine Spezifität von 68.4% für die Vorhersage des klinischen Ansprechens der CRT. Die Fläche unter der Kurve betrug 0.748 (95% Konfidenzintervall zwischen 0.605 und 0.892).

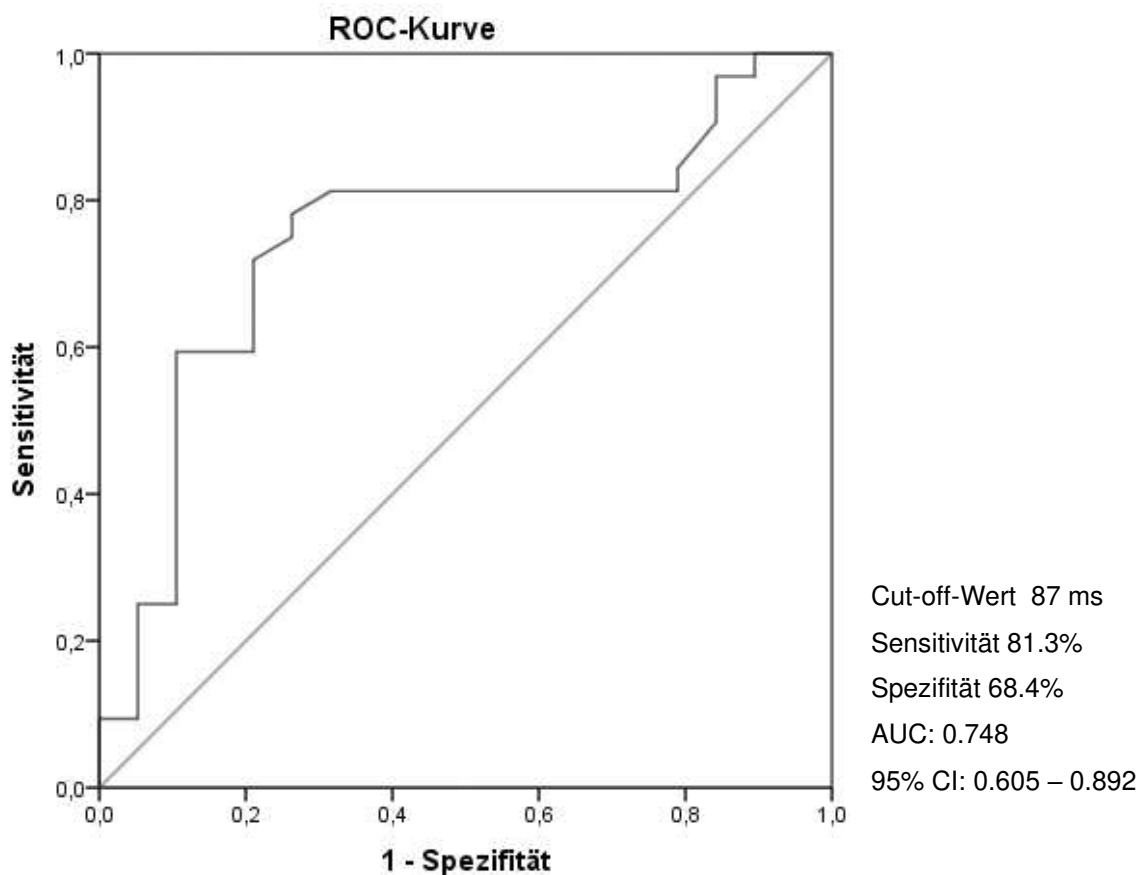


Abb.17:

---

Asynchronie gemessen im 3D-radialen Strain mid-anteroseptal vs. mid-posterior  
bei NYHA Respondern und NYHA Non-Respondern, ROC-Analyse

---

---

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientencharakteristik

Patientencharakteristik vor Implantation:

Das durchschnittliche Patientenalter unserer Studie ( $69 \pm 1.39$  Jahre) war etwas höher als in den großen Studien zur CRT. In der MIRACLE Studie waren die Patienten  $63.9 \pm 10.7$  Jahre alt, in der COMPANION Studie  $63 \pm 10$  Jahre.

Tab.19: Einschlusskriterien großer Studien

|                    | <b>NYHA</b> | <b>QRS<br/>(ms)</b> | <b>LVEF<br/>(%)</b> | <b>VO2 max<br/>(ml/kg/min)</b> | <b>IVD</b> |
|--------------------|-------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|------------|
| Vorliegende Studie | $\geq$ II   | $>120$              | $\leq 35$           | $11.5 \pm 0.66$                |            |
| CARE-HF            | $\geq$ III  | $\geq 120$          | $\leq 35$           |                                | $>40$ ms   |
| COMPANION          | $\geq$ III  | $\geq 120$          | $\leq 35$           |                                |            |
| MIRACLE            | III         | $\geq 130$          | $\leq 35$           |                                |            |
| MIRACLE ICD        |             | $\geq 130$          | $< 35$              |                                |            |
| MUSTIC             | $\geq$ III  | $> 150$             |                     |                                |            |
| PATH-CHF           | $\geq$ III  | $> 120$             |                     | $< 18$                         |            |

Im Mittel betrug die QRS-Dauer in der vorliegenden Studie  $148.6 \pm 2.26$  ms. Diese ist vergleichbar mit der QRS-Dauer der Patienten in den großen CRT-Studien (siehe Tabelle 19).

Die LVEF der Patienten in unserer Studie betrug durchschnittlich  $30.65 \pm 0.8\%$ . Dies war höher als in der MUSTIC-Studie (23%) und höher als in der CARE-HF Studie (25%). In der MIRACLE-Studie lag die mittlere EF bei 22%.

Das IVD betrug in der vorliegenden Studie im Mittel  $51.88 \pm 4$ ms.

In der CARE-HF Studie wurde als Einschlusskriterium ein IVD von  $>40$  ms gefordert. Die Patienten in der vorliegenden Studie entsprechen also den Einschlusskriterien der Care HF Studie.

---

---

## 4.2. Klinische Ergebnisse

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten eine durchschnittliche maximale Sauerstoffaufnahme von  $11.4 \pm 0.56$  ml/kg/min, eine maximale Wattleistung von durchschnittlich  $67.98 \pm 3.2$  Watt und einen VE/VCO<sub>2</sub> Slope von  $31.55 \pm 0.77$ .

In einer Studie von Davies aus dem Jahr 2000, die hauptsächlich Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in den NYHA Stadien II und III einschloss, hatten diese durchschnittlich eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $15.2 \pm 4.5$  ml/kg/min und einen mittleren VE/VCO<sub>2</sub> Slope von  $38.7 \pm 11.8$ . Die Autoren der Studie sahen es als erwiesen an, dass die so gemessene kardiopulmonale Belastbarkeit eng mit der Prognose der Patienten verknüpft ist.<sup>67</sup>

Während des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 5,5 Monaten verstarben 6 Patienten nach der Implantation des CRT-Schrittmachers und vor der ersten Follow-up Untersuchung. Dies entspricht einem Anteil von 8.6% der Studienpopulation.

Molhoek et al. fanden in ihrer Studie von 2005 ähnliche Ergebnisse. In der Studie hatten die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA-Stadium III/IV und CRT-Implantation eine 1-Jahres-Überlebensrate von 93%.<sup>68</sup>

Die Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, hatten eine signifikant niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme vor der CRT-Implantation ( $6.78 \pm 0.46$  vs.  $11.8 \pm 0.57$  ml/min/kg,  $p=0.003$ ) und ihre maximale Wattleistung bei der Spiroergometrie war kleiner ( $52.75 \pm 7.9$  vs.  $69.3 \pm 3.36$  Watt,  $p=0.083$ ). Dieses Ergebnis weist analog zu den Schlussfolgerungen von Davies et al.<sup>67</sup> darauf hin, dass die Belastbarkeit der Patienten mit der Mortalität in Zusammenhang steht.

In der vorliegenden Studie waren 28 Patienten (40%) Non-Responder nach NYHA. Eine Studie von Bleeker et al. zeigte 2006 eine ähnlich hohe Rate an klinischen Non-Respondern (30%).<sup>3</sup>

In einer Studie von Kapetanakis et al. 2005, in der unter anderem das klinische Outcome von CRT-Patienten untersucht wurde, waren 19.2% (5 Patienten) Non-

---

Responder nach NYHA. Der Untersuchungszeitraum betrug durchschnittlich  $10 \pm 1$  Monate.<sup>65</sup>

Die QRS-Dauer war bei den klinischen Respondern höher ( $153.03 \pm 2.83$  ms vs.  $141.8 \pm 3.3$  ms,  $p=0.011$ ) als bei den Non-Respondern, dieses Ergebnis stimmt mit einer Studie von Gorcsan et al. überein ( $171 \pm 27$  ms vs.  $162 \pm 26$  ms,  $p < 0.05$  für echokardiographische Responder).<sup>69</sup> In dieser Studie hatten Patienten, die durch CRT einen relativen EF-Anstieg von  $\geq 15\%$  zeigten, vor der Implantation eine signifikant erhöhte QRS Dauer.

In der Studie „Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex“<sup>70</sup> aus dem Jahr 2013 wurde gezeigt, dass die elektrische Aktivität ein wichtiger Prognoseparameter ist und in die Entscheidung zur kardialen Resynchronisationstherapie mit einbezogen werden sollte. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer QRS Dauer von  $< 130$  ms und einer echokardiographisch gemessener Asynchronie nicht von der CRT profitierten. Hamdy et al. zeigten hingegen 2022, dass auch bei Patienten mit einer QRS Dauer von 120 bis 150 ms eine deutliche mechanische Asynchronie vorliegen kann und schlugen vor, echokardiografische Parameter in die Selektion von Patienten zur CRT mit einzubeziehen.<sup>91</sup> Weitere echokardiographische Parameter zur Messung der Asynchronie sind daher notwendig.<sup>92</sup>

#### 4.2.1. Echokardiographische Unterschiede bei NYHA Respondern

##### 4.2.1.1. 2D Echokardiographie

##### 4.2.1.1.1. 2D Strain Asynchronie

Die radiale 2D-Asynchronie war in der NYHA Respondergruppe signifikant höher als bei NYHA Non-Respondern ( $186 \pm 16,9$  ms vs.  $96.68 \pm 13.7$  ms,  $p=0.001$ ). Dieses Ergebnis konnten wir auch in den Asynchroniemessungen des 3D-Datensatzes zeigen ( $143.3 \pm 14.07$  ms vs.  $78.74 \pm 12.62$  ms,  $p=0.003$ ).

Suffoletto et al. gaben den Grenzwert für die radiale Asynchronie gemessen im 2D Strain mit 130 ms an (Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 67%). In unserer Studie konnte ein etwas niedrigerer Grenzwert von 115 ms einen



---

klinischen Erfolg mit einer Sensitivität von 77.8% und einer Spezifität von 68.4% vorhersagen.

Die Fläche unter der Kurve betrug 0,773. Würde man den Cut-off-Wert der STAR Studie (130 ms) bei unseren Daten zugrunde legen, hätte dieser eine Sensitivität von 72.2 % und eine Spezifität von 68.4% und wäre somit weniger sensitiv als in der STAR Studie.<sup>50</sup>

Die radiale 2D-Asynchronie verringerte sich bei den klinischen Respondern von  $186.6 \pm 16.9$  ms auf  $75.04 \pm 17.98$  ms, bei Non-Respondern stieg sie nach der Implantation im Mittel von  $96.7 \pm 13.7$  ms auf  $141.9 \pm 23.6$  ms ( $p < 0.01$ ). Diese Abnahme ist vergleichbar mit der Abnahme der Asynchronie bei echokardiographischen Respondern (LVESV Abnahme  $\geq 15\%$ ) in der Studie von Delgado et al. ( $251 \pm 138$  ms auf  $98 \pm 92$  ms;  $p < 0.001$ ).<sup>62</sup>

#### 4.2.1.1.2. Tissue Velocity Index und IVD

2002 fanden Sogaard et al. einen Zusammenhang zwischen der CRT-Response und der im Gewebedoppler gemessenen Asynchronie. Hierbei wurde die Verzögerung bei der longitudinalen Kontraktion innerhalb des linken Ventrikels gemessen.<sup>71</sup>

In unseren Messungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen im Gewebedoppler gemessenen Asynchronie zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern ( $123.6 \pm 13.1$  vs.  $102.7 \pm 13.73$  ms,  $p=0.322$ ).

In der vorliegenden Studie konnte daher kein Zusammenhang zwischen der im Gewebedoppler gemessenen Asynchronie und dem Ansprechen auf CRT gezeigt werden. In einer Studie von Kapetanakis et al. bestand zwischen der im Gewebedoppler und der im 3-dimensionalen Strain gemessenen Asynchronie nur eine sehr geringe Übereinstimmung.<sup>65</sup> Dies könnte eventuell erklären, warum in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der im Gewebedoppler gemessenen Asynchronie und dem klinischen Ansprechen gezeigt werden konnte.

---

In einer Studie von Galderisi et al.<sup>63</sup> wurden verschiedene Methoden zur Messung der Asynchronie (Interventrikuläres mechanisches Delay, septal-zu-posterior wall motion delay mittels M-Mode, Tissue Doppler, 2D Speckle Tracking, 3D Tissue Synchronization Imaging) hinsichtlich der Vorhersage eines CRT-Response verglichen. Die Untersuchung zeigte, dass ein Remodeling des linken Ventrikels wahrscheinlicher wurde, je größer die intraventrikuläre Asynchronie gemessen mit dem Gewebedopplerultraschall war. Die Gewebedopplermessung kann aber nicht zwischen aktiver und passiver Myokardkontraktion unterscheiden („Tethering-Effekt“). Dies gelingt jedoch mit der Messung des Strains und der Strain Rate. Dieser Tethering-Effekt wäre eine mögliche Erklärung, weshalb wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Asynchronie im Gewebedoppler und dem klinischen Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie finden konnten.

Interventrikuläres Delay:

Bax et al. empfahlen 2004 als Grenzwert beim intraventrikulären Delay für eine CRT-Implantation 65 ms. Die Asynchronie wurde hierbei mit TDI gemessen und es konnte bei 80% der Patienten nach sechs Monaten eine klinische Verbesserung erzielt werden.<sup>72</sup> In der vorliegenden Studie konnten wir dieses Ergebnis nicht bestätigen.

#### 4.2.1.2. 3D Echokardiographie

##### 4.2.1.2.1. 3D LVEF

Der Anstieg der EF durch die CRT-Implantation war in der Gruppe der klinischen Respondern höher und unterschied sich signifikant von dem Anstieg in der Gruppe der Non-Responder. ( $7.37 \pm 1.26$  % vs.  $2.47 \pm 1.97$  %,  $p=0.027$ ).

Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Verbesserung der linksventrikulären Funktion auch eine der Ursachen für die klinische Verbesserung der Patienten ist.

##### 4.2.1.2.2. Sphärizitätsindex

---

---

In einer Studie von Yu et al. zeigten Patienten, die als CRT-Responder eingestuft wurden (Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens um mehr als 15%) einen signifikant höheren Sphärizitätsindex und eine Zunahme der Ejektionsfraktion.<sup>64</sup> Patienten mit einer LVEF-Zunahme von  $\geq 5\%$  hatten in der von uns durchgeführten Studie vor Implantation einen signifikant höheren Sphärizitätsindex ( $0.52 \pm 0.024$  vs.  $0.436 \pm 0.025$ ,  $p=0.024$ ) vor CRT Implantation, die Änderung des Sphärizitätsindex war bei klinischen Respondern und Non-Respondern nicht signifikant unterschiedlich.

Mannaerts et al. zeigten, dass ein höherer Sphärizitätsindex mit einem stärkeren Remodeling nach Myokardinfarkt verbunden war.<sup>9</sup>

Der höhere Sphärizitätsindex der Patienten in der vorliegenden Studie könnte auf ein größeres Regenerationspotential des Myokards hinweisen, über die Rolle des Sphärizitätsindex liegen aber bisher nur wenige Ergebnisse vor.

#### 4.2.1.2.3. 3D Strain Asynchronie

Für die Messung der Asynchronie wurde in einer Studie von Tanaka et al. das anteroseptal-posteriore Delay im radialen 2D-Strain gemessen. Diese Messung wurde auch in der von uns durchgeführten Studie vorgenommen. Zusätzlich wurde dieselbe Messung von uns auch im 3-dimensionalen Datensatz durchgeführt, die Werte aus 2-dimensionalem- und 3-dimensionalem Datensatz korrelierten gut ( $p < 0.01$ ).<sup>73</sup>

Aufgrund unserer Ergebnisse der Asynchroniemessung aus dem Vollvolumendatensatz mit Berechnung des Delays der Maxima im radialen Strain des mid-anteroseptalen und des mid-posterioren Segments schlagen wir einen Cut-off-Wert von 87 ms vor. Die aus dem dreidimensionalen Straindatensatz gemessene radiale Asynchronie war ein guter prognostischer Faktor für den klinischen Therapieerfolg. Ein Asynchroniewert von  $> 87$  ms konnte eine Verbesserung des NYHA-Stadiums mit einer Sensitivität von 81.3% % und einer Spezifität von 68.4% vorhersagen. Die Fläche unter der Kurve betrug 0.748.

---

---

#### 4.2.1.2.4. Systolischer Dyssynchronie Index

Patienten, die in der vorliegenden Studie einen LVEF-Anstieg  $\geq 5\%$  zeigten, hatten vor Implantation einen signifikant höheren systolischen Dyssynchronie Index ( $12.74 \pm 1.17$  vs.  $7.82 \pm 0.945$  %,  $p=0.005$ ), der SDI von Patienten mit LVEF-Anstieg  $< 5\%$  war mit durchschnittlich  $7.82\%$  vor der Implantation nicht im von Kapetanakis et al.<sup>65</sup> als asynchron definierten Bereich. Gesunde Probanden hatten hier einen durchschnittlichen SDI von  $3.5 \pm 1.8\%$ , ein Cut-off Wert für eine signifikante mechanische Asynchronie wurde bei Kapetanakis et al definiert als  $SDI > 8.3\%$  (3.Standardabweichung). Ein Wert von  $10.4\%$  konnte echokardiographische Responder mit einer Sensitivität von  $92\%$  und einer Spezifität von  $43\%$  vorhersagen.<sup>65</sup>

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Patienten echokardiographisch gemessen nicht auf die CRT ansprachen, da vorher keine mittels SDI gemessene Asynchronie bestand.

In der Studie von Kapetanakis et al.<sup>66</sup> hatten Patienten, die echokardiographische CRT-Responder waren, eine signifikante Reduktion des SDI ( $16.9 \pm 1.1\%$  zu  $6.9 \pm 1\%$ ,  $p < 0.001$ ).

In unserer Studie konnte ein Cut-off-Wert von  $8.95\%$  ähnlich wie bei Kapetanakis et al. das echokardiographische Ansprechen auf die CRT (EF-Anstieg  $\geq 5\%$ ) mit einer Sensitivität von  $77.8\%$  und einer Spezifität von  $68.7\%$  vorhersagen.

#### 4.2.2. Low-Dose-Dobutaminstressechokardiographie

Die Rolle der Asynchronie und der kontraktiven Reserve im Zusammenhang mit dem Erfolg einer CRT wurden 2009 von Ciampi et al. untersucht. Patienten, die echokardiographisch zu den Respondern gehörten, hatten zu  $78\%$  eine kontraktile Reserve ( $p=0.005$ ), während sich bei der gemessenen Asynchronie kein signifikanter Unterschied zeigte. Sie kamen zu dem Schluss, dass die kontraktile Reserve als prognostischer Faktor für die CRT eine größere Rolle spielt als die Asynchronie.<sup>55</sup>

Der Zusammenhang zwischen kontraktiver Reserve und NYHA- bzw. EF-Response in unserer Studie war im Gegensatz zur Studie von Gasparini et al.<sup>74</sup>,

---

in der eine positive kontraktile Reserve konnte den Erfolg einer CRT mit 90% Sensitivität und 87% positiv prädiktivem Wert voraussagen konnte, nicht signifikant, allerdings verbesserte sich bei Patienten mit positiver kontraktile Reserve (Zunahme der 3D LVEF unter LDSE  $\geq 5\%$ ) durch die CRT die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant ( $+1.18 \pm 0.8$  ml/min/kg vs.  $-0.97 \pm 0.87$  ml/min/kg,  $p=0.028$ ). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme der Patienten nach der CRT-Implantation indirekt auf die kontraktile Reserve zurückzuführen ist.

Eine 2007 veröffentlichte Studie zeigte, dass Responder (definiert als Patienten, die im Verlauf eine Abnahme des LVESV  $\geq 15\%$  zeigten) unter Low-Dose-Dobutamineinfluss eine stärkere Zunahme der EF hatten ( $13 \pm 8\%$  vs.  $3 \pm 4\%$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>75</sup> Dieses Ergebnis konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen.

Eine Untersuchung von Kang et al. zeigte, dass die LVEF mit den globalen Strainwerten gut übereinstimmt. Die Abnahme des globalen circumferentiellen Strains war deutlich mit der Zunahme der LVEF korreliert ( $r=0.93$ ).<sup>76</sup>

Eine stärkere Abnahme des circumferentiellen Strains unter LDSE korrelierte in der vorliegenden Studie gut mit der klinischen Verbesserung durch die CRT-Implantation ( $-2.68 \pm 0.58$  % vs.  $0.43 \pm 1$  %,  $p=0.002$ ), ebenso war eine stärkere Zunahme des radialen Strains unter LDSE grenzwertig mit dem klinischen Ansprechen korreliert ( $+5.16 \pm 1.17$  % vs.  $0.36 \pm 2.35$  %,  $p=0.093$ ).

Dies sind Hinweise darauf, dass die Änderung des circumferentiellen und radialen Strains unter Low-Dose-Dobutamineinfluss die bisher häufig verwendete kontraktile Reserve als Anstieg der EF gut ergänzen könnte.<sup>58</sup>

In einer Studie von Matsumoto et al., in der Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie untersucht wurden, war die Änderung des globalen 3D circumferentiellen Strains unter Dobutamingabe ein unabhängiger Prädiktor zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse. Patienten mit einer größeren kontraktile Reserve (gemessen anhand der circumferentiellen Strainabnahme) hatten weniger kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>77</sup>

---

---

Die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, zum Parameter der Änderung des dreidimensionalen circumferentiellen Strains unter Dobutamingabe liegen bisher nur wenige Daten vor. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Abnahme des circumferentiellen Strainwertes bzw. die Zunahme des radialen Strains gute Parameter für die Bestimmung einer kontraktilen Reserve sind und damit auch für die Erkennung der klinischen CRT-Responder.

#### 4.2.3. Spiroergometrische Ergebnisse

Eine spiroergometrische Untersuchung fand bei 52 Patienten vor der Schrittmacherimplantation statt. Durchschnittlich zeigte sich eine maximale Wattleistung von  $67.98 \pm 3.2$  Watt, eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $11.4 \pm 0.56$  ml/min/kg und ein VE/VCO<sub>2</sub>-Slope (Kurve der Ventilation aufgetragen gegen die Kohlendioxidabgabe) von  $31.55 \pm 0.77$ .

In der vorliegenden Studie hatten die klinischen Responder eine durchschnittliche maximale Sauerstoffaufnahme von  $12.16 \pm 0.72$  ml/min/kg, die Non-Responder hatten eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $10.37 \pm 1.5$  ml/min/kg,  $p=0.136$ .

Francis et al. untersuchten, wie maximale Sauerstoffaufnahme und VE/VCO<sub>2</sub> Slope mit dem Mortalitätsrisiko zusammenhängen. Es konnte gezeigt werden, dass eine maximale Sauerstoffaufnahme von 10-20 ml/kg/min mit einer deutlich schlechteren Prognose als bei höheren Werten verknüpft war. Ein VE/VCO<sub>2</sub> Slope von 40 konnte mit einer Sensitivität von 58% und einer Spezifität von 80% die 2-Jahresmortalität der Patienten prognostizieren. Die beiden Parameter sind in ihrer prognostischen Wirkung miteinander vergleichbar.<sup>78</sup>

In einer Studie von Chwyczko et al. konnte eine CRT-Implantation die maximale Sauerstoffaufnahme im Schnitt deutlich verbessern ( $11.34 \pm 3.38$  vs.  $14.56 \pm 3.99$  ml/kg/min ( $p<0.0001$ )) und den VE/VCO<sub>2</sub> Slope senken ( $42.34 \pm 13.35$  bevor CRT vs.  $34.77 \pm 6.04$  nach CRT ( $p=0.0196$ )).<sup>79</sup> Die Zunahme der maximalen

---

---

Sauerstoffaufnahme und die Senkung des VE/VCO<sub>2</sub> Slopes waren damit deutlich größer als in der vorliegenden Studie.

Der beschriebene Anstieg der maximalen Wattleistung bei Patienten mit LVEF-Anstieg  $\geq 5\%$  von  $3.82 \pm 6.7$  Watt und die Abnahme von  $-13.92 \pm 5.9$  Watt bei Patienten mit LVEF-Anstieg  $< 5\%$  ( $p=0.037$ ) lässt darauf schließen, dass eine Steigerung der EF durch die kardiale Resynchronisationstherapie direkte Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit hat.

Die maximale Wattleistung war in unserer Studie nicht mit der Verbesserung des NYHA-Stadiums korreliert. Dies könnte daran liegen, dass sich die Patienten bei der Fahrradergometrie (z.B. aufgrund von orthopädischen Problemen) nicht ausbelastet haben. 1992 untersuchten Minotti et al. das Verhältnis zwischen EF und VO<sub>2</sub> max und kamen zu dem Schluss, dass diese bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz miteinander korrelieren.<sup>80</sup>

Unsere Ergebnisse konnten keinen signifikanten Zusammenhang zeigen ( $p=0.102$ ), die Ursache dafür könnte jedoch auch in der kleineren Patientenzahl liegen.

In unserer Studie konnten durch die CRT-Implantation die maximale Sauerstoffaufnahme im Schnitt um  $0.49 \pm 0.67$  ml/kg/min gesteigert werden. Vor Implantation betrug sie im Schnitt  $11.5 \pm 0.66$  ml/kg/min.

In einer Studie von Gitt et al. wurde eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $\leq 14$  ml/kg/min als Schwellenwert für ein stark erhöhtes Sterberisiko angegeben.<sup>81</sup> Werte unter 14 ml/kg/min gelten auch als relative Indikation für eine Herztransplantation, da bei Patienten mit einer so niedrigen maximalen Sauerstoffaufnahme die 1-Jahressterblichkeit ungefähr gleich hoch ist wie bei Patienten, die sich einer Herztransplantation unterziehen.<sup>82</sup>

Damit lagen die Patienten in unserer Untersuchung nach der CRT-Implantation immer noch unter der von Myers et al. angegebenen Grenze, es zeigte sich jedoch insgesamt eine leichte Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme durch die CRT.

Ausgehend von den Ergebnissen der CONTAK-CD Studie zeigten Higgins et al. 2003, dass die maximale Sauerstoffaufnahme vor CRT-Implantation ein

---

---

wichtiges Kriterium für das Ansprechen der Schrittmachertherapie darstellt. In dieser Studie zeigte sich durch die Schrittmacherimplantation eine durchschnittliche Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme von 0.8 ml/kg/min.<sup>83</sup>

Dieses Ergebnis ähnelt unseren Ergebnissen (durchschnittliche Verbesserung von  $0.49 \pm 0.67$  ml/kg/min nach der Implantation.)

Die NYHA-Respondergruppe in unserer Studie zeigte vor Implantation allerdings keine signifikant höhere maximale Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur Non-Respondergruppe.

In der vorliegenden Studie wurde die Grenze für ein spiroergometrisches Ansprechen bei einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um mindestens 1 ml/kg/min gezogen.

Grundlage hierfür war, dass in der MIRACLE-ICD Studie die mittlere Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme durch die CRT-Implantation 1.1 ml/kg/min (in einem Bereich von 0.7 bis 1.6 ml/kg/min) betrug.<sup>29</sup>

Patienten mit einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme  $> 1$  ml/kg/min hatten vor der Implantation ein grenzwertig signifikant höheres interventrikuläres mechanisches Delay ( $67.75 \pm 6.84$ ms vs.  $46.55 \pm 8.53$ ms,  $p=0.051$ ). Dieses Ergebnis spricht für einen Zusammenhang der mechanischen Asynchronie vor Implantation mit der Zunahme der kardiopulmonalen Belastbarkeit durch die kardiale Resynchronisationstherapie, eventuell bedingt durch eine gesteigerte Ejektionsfraktion.

#### 4.2.3.1. VE/VCO<sub>2</sub> Slope

Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope der Patienten betrug in unserer Studie vor Implantation durchschnittlich  $31.7 \pm 0.9$ .

Bei den Patienten ist die maximale Ausbelastung auf einem Fahrradergometer wegen orthopädischen Problemen oder mangelnder Compliance nicht immer



---

---

möglich. Daher wird ein Parameter benötigt, der auch bei submaximaler Belastung verwertbare Ergebnisse liefern kann.

Eine Studie von 2007 zeigte, dass der VE/VCO<sub>2</sub> Slope als Verhältnis von Ventilation zu Kohlendioxidabatemung eine gute Möglichkeit zur Leistungsmessung bei Patienten, die nicht ausbelastet werden können, darstellt.

84

Ein VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von >34 erhöht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Sterberisiko deutlich.<sup>81</sup>

In einer Studie von 2006 konnte gezeigt werden, dass eine niedrige maximale Sauerstoffaufnahme ( $16.5 \pm 4.9$  vs.  $20.2 \pm 6.1$  ml/kg/min,  $p=0.003$ ) und ein steiler VE/VCO<sub>2</sub> Slope ( $34.8 \pm 8.3$  vs.  $28.9 \pm 4.8$ ,  $p<0.001$ ) mit einer höheren Mortalität verbunden waren.<sup>85</sup>

In der vorliegenden Studie konnte der VE/VCO<sub>2</sub> Slope durch die CRT-Implantation nicht gesenkt werden ( $31.5 \pm 0.77$  vor Implantation,  $32.2 \pm 1,5$  nach Implantation).

Die Ergebnisse der Studie von Chwyczko et al. konnten wir somit nicht bestätigen (VE/VCO<sub>2</sub> Slope Senkung um  $42.34 \pm 13.35$  bevor CRT vs.  $34.77 \pm 6.04$  nach CRT ( $p=0.0196$ )).<sup>79</sup> Ursache hierfür könnte die kleine Studienpopulation sein.

#### 4.3. Schlussfolgerungen

Für die Indikationsstellung zur kardialen Resynchronisationstherapie sollten neben der QRS-Dauer, dem NYHA-Stadium und der Ejektionsfraktion auch andere Kriterien berücksichtigt werden.

Weitere Parameter, die einen Einfluss auf den Erfolg der CRT haben können, sind die mechanische Asynchronie, die Position der linksventrikulären Elektrode und Narbenbildung und Vitalität des Myokards.<sup>86, 87,90</sup>

In einer Studie von Glikson et al. konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der radialen Strainmessung während der Platzierung der linksventrikulären Sonde nicht zu einer Verbesserung des Ansprechens auf die CRT Implantation führt.<sup>93</sup>

---

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass die im radialen zweidimensionalen und dreidimensionalen Strain gemessene Asynchronie und die QRS-Dauer gute Prognoseparameter für den Erfolg einer CRT sind und beide Werte gut miteinander korrelieren. Die Asynchroniemessung im 3D radialen Strain prognostizierte den klinischen Erfolg der CRT am besten.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (Vorwärts, schrittweise) mit Einschluss der Parameter Alter, Geschlecht, 3D EF vor Implantation, TEI-Index und radialer 2D- und 3D-Asynchronie war die radiale 3D-Asynchronie ein unabhängiger Prädiktor für eine klinische Verbesserung der Patienten, denen ein CRT-System implantiert wurde.

Den Cut-off Wert für die radiale 2D Asynchronie der STAR-Studie <sup>51</sup> von 130 ms konnten wir bestätigen, als Cut-off für die von uns gemessene radiale Asynchronie aus dem 3D-Datensatz war bei der vorliegenden Untersuchung eine Grenze von 87 ms ein geeigneter Wert.

Die dreidimensionale Messung der radialen Asynchronie konnte den Anstieg des NYHA-Stadiums bei gleicher Spezifität etwas sensitiver vorhersagen. (81.3% Sensitivität bei dreidimensionaler Messung statt 77.8% bei zweidimensionaler Messung, Spezifität beider Methoden 68,4%).

Das Vorhandensein einer kontraktiven Reserve (LVEF-Anstieg) korreliert in der vorliegenden Studie mit der Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Die Änderungen des circumferentiellen und radialen Strains unter LDSE scheinen gute Prognoseparameter für das klinische Ansprechen auf die CRT-Implantation zu sein.

Die Abnahme des globalen circumferentiellen Strains in der LDSE unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen ( $-2.68 \pm 0.58$  % bei klinische Responder vs.  $+0.43 \pm 1$  % bei Non-Responder,  $p=0.002$ ).

---

---

In der vorliegenden Studie hatte die radiale Strainasynchronie die höchste Aussagekraft.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Wandverdickung, die im radialen Strain durch Speckle Tracking repräsentiert wird, eine sensitivere Methode darstellt, um die Asynchronie des linken Ventrikels zu messen, als die Messung im longitudinalen oder circumferentiellen Strain.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass verschiedene Voraussetzungen für den Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie eine Rolle spielen.

Elektrische Kriterien wie die Breite des QRS-Komplexes sind ebenso zu berücksichtigen wie mechanische Asynchronie anhand von Strain- oder Volumenkurven. Auch die Ventrikelgeometrie (Sphärizitätsindex) und die Bestimmung der kontraktiven Reserve (EF-Anstieg, Änderung des globalen circumferentiellen Strains) liefern Hinweise auf das Ansprechen der CRT.

Die Messung der radialen Asynchronie aus dem zweidimensionalen- und besonders aus dem Vollvolumendatensatz kann bei der Entscheidung über eine CRT-Implantation hilfreich sein.

#### 4.4. Limitationen der Arbeit

Die Limitationen der Arbeit bestehen aus dem kleinen Patientenkollektiv. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.

Die Qualität der gewonnenen Ultraschalldatensätze ist abhängig von der erreichbaren Bildqualität bei den einzelnen Patienten. Einige Datensätze konnten auf Grund der zu geringen Qualität der Ultraschallbilder nicht ausgewertet werden. Bei einer Bildrate von weniger als 12 Bildern pro Sekunde konnten die echokardiographischen Volumendatensätze nicht ausgewertet werden.

Bei 9 Patienten (12.8%) war daher nur eine Auswertung der zweidimensionalen Datensätze möglich.

Eine andere Limitation der Speckle-Tracking Methode ist die automatische Endokardererkennung der ECHOPAC-Software. Die Bildqualität machte teilweise eine manuelle Anpassung notwendig.<sup>73</sup>

---

---

Einige Parameter, die erwiesenermaßen einen Einfluss auf den Erfolg der CRT haben können, wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Diese sind zum Beispiel die Position der linksventrikulären Elektrode und die Untersuchung vorbestehender Myokard-Vernarbungen durch MRT-Bildgebung.<sup>88</sup>

Eine Untersuchung des klinischen Erfolges der Implantation erfolgte durch die Erfassung des NYHA-Stadiums und durch eine spiroergometrische Untersuchung.

Eine Verbesserung des NYHA-Stadiums war gut mit der Änderung der LVEF korreliert (LVEF Zunahme NYHA Responder vs. NYHA Non-Responder:  $7.37 \pm 1.26\%$  vs.  $2.47 \pm 1.97\%$ ,  $p=0.027$ ). Dieses Ergebnis spricht für einen Zusammenhang von LVEF-Anstieg mit dem klinischen Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie.

Größere multizentrische Studien müssen zeigen, ob sich die von uns gefundenen Parameter bewähren.

---

---

## 5. Zusammenfassung

### **Ziele:**

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich zunehmend als Therapieoption für Patienten mit Herzinsuffizienz etabliert. Trotzdem sprechen ca. 30% der Patienten klinisch nicht auf diese Therapie an.

Um Kriterien für das erfolgreiche klinische Ansprechen der Schrittmacherimplantation (Responder) herauszufinden, wurden 70 Patienten mit geplanter CRT-Implantation bei Herzinsuffizienz vor und nach der Platzierung des Schrittmachers untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Indikation für eine CRT-Implantation (QRS-Komplex  $> 120\text{ms}$ , NYHA III-IV, Ejektionsfraktion  $\text{EF} < 35\%$ )<sup>89</sup>.

**Methoden:** Vor Implantation des Schrittmachers wurden die Patienten mittels einer Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie untersucht, um eine mögliche kontraktile Reserve (Anstieg der Ejektionsfraktion) nachzuweisen und es erfolgte eine 2D/3D-echokardiographischen Untersuchung, bei der durch Speckle tracking die mechanische Asynchronie der einzelnen Wandabschnitte des Herzens bestimmt wurde. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, der TEI-Index und das intraventrikuläre Delay wurden bestimmt und es wurde eine spiroergometrische Untersuchung durchgeführt.

Durchschnittlich 5,5 Monate nach der Implantation wurden erneut die Asynchronie und die Ejektionsfraktion untersucht und die Leistungsfähigkeit der Patienten in der Spiroergometrie gemessen. Des Weiteren wurde vor und nach der Implantation das NYHA-Stadium der Patienten erfasst.

Die Patienten wurden eingeteilt in klinische Responder und Non-Responder (Verbesserung des NYHA-Stadiums  $\geq 1$ ).

### **Ergebnisse:**

NYHA-Responder und NYHA-Non-Responder unterschieden sich signifikant in der QRS-Dauer (ms) vor CRT-Implantation ( $153.03 \pm 2.83$  vs.  $141.8 \pm 3.3$ ,  $p=0.011$ ).

---

---

Die radiale Asynchronie gemessen durch 2D Strainanalyse war in der klinischen Respondergruppe signifikant höher ( $186.58 \pm 16.94$  vs.  $96.68 \pm 13.73$  ms,  $p=0.001$ ). Dies war auch der Fall, wenn derselbe Asynchronieparameter im dreidimensionalen Datensatz gemessen wurde ( $143.3 \pm 14.07$  vs.  $78.74 \pm 12.62$  ms,  $p=0.003$ ). Die 2D Strain Asynchronie durch CRT-Implantation verringerte sich bei den klinischen Respondern um  $102.86 \pm 27.4$  ms, bei Non-Respondern nahm sie nach der Implantation im Mittel um  $25.389 \pm 31.5$  ms zu ( $p=0.012$ ). Die radiale 3D Strain Asynchronie verringerte sich bei den klinischen Respondern ebenfalls um  $100.13 \pm 24.53$  ms, bei Non-Respondern nahm sie nach der Implantation im Mittel um  $18.91 \pm 28.7$  ms zu ( $p=0.002$ ).

Ein Asynchroniewert im radialen 3D Strain von  $>87$  ms konnte eine Verbesserung des NYHA-Stadiums mit einer Sensitivität von 81.3% und einer Spezifität von 68.4% vorhersagen, ein Asynchroniewert gemessen im radialen 2D Strain von  $>115$  ms konnte ein klinisches Ansprechen mit einer Sensitivität von 77.8% und einer Spezifität von 68.4% prognostizieren.

Klinische Responder hatten einem signifikant größeren Anstieg der 3D LVEF als Non-Responder ( $7.37 \pm 1.26\%$  vs.  $2.47 \pm 1.97\%$ ,  $p=0.027$ ).

Patienten mit LVEF-Anstieg  $\geq 5\%$  hatten vor Implantation einen signifikant höheren systolischen Dyssynchronieindex als Patienten mit LVEF-Anstieg  $< 5\%$  ( $12.74 \pm 1.17\%$  vs.  $7.82 \pm 0.95\%$ ,  $p=0.005$ ). Ein Cut-off-Wert von 8.95% konnte in unserer Studie das echokardiographische Ansprechen der CRT (EF-Anstieg  $\geq 5\%$ ) mit einer Sensitivität von 77.8% und einer Spezifität von 68.7% vorhersagen.

Patienten mit LVEF-Anstieg  $\geq 5\%$  konnten nach der Implantation eine höhere Wattleistung in der Spiroergometrie erzielen ( $+3.82 \pm 6.7$  Watt vs.  $-13.92 \pm 5$  Watt), Patienten mit einer positiven kontraktiven Reserve vor Implantation (Zunahme der 3D EF unter LDSE  $\geq 5\%$ ) zeigten eine signifikant höhere maximale Sauerstoffaufnahme nach CRT ( $+1.18 \pm 0.8$  ml/min/kg vs.  $-0.97 \pm 0.87$  ml/min/kg,  $p=0.028$ ).

---

---

Eine stärkere Abnahme des circumferentiellen Strains unter LDSE korrelierte in der vorliegenden Studie gut mit der klinischen Verbesserung durch die CRT-Implantation ( $-2.68 \pm 0.58$  % vs.  $0.43 \pm 1$  %,  $p=0.002$ ).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (Vorwärts Wald) mit Einschluss der Parameter QRS-Dauer, Alter, 3D EF vor Implantation, 3D EF nach Implantation, TEI-Index, radialer 2D- und 3D-Asynchronie war die radiale 3D-Asynchronie (gemessen zwischen dem mittleren anteroseptalen und posterioren Segment) ein unabhängiger Prädiktor für eine klinische Verbesserung der Patienten, denen ein CRT-System implantiert wurde ( $p=0.085$ , 95% Konfidenzintervall zwischen 0.993 und 1.109).

**Schlussfolgerung:** Die QRS-Dauer als etablierter Parameter zur Auswahl von Patienten, die von einem CRT-Schrittmacher profitieren können, konnte in unserer Studie bestätigt werden (NYHA Responder  $153.03 \pm 2.83$  ms vs. NYHA Non-Responder  $141.8 \pm 3.3$  ms,  $p=0.011$ ). Wir konnten die Cut-off-Werte der radialen 2D Asynchronie und des SDI anderer Studien bestätigen und ermittelten einen Cut-off-Wert für die radiale Asynchronie gemessen im 3D-Echodatensatz von 87 ms. Die 3D Messung war sensitiver als die Messung im 2D-Datensatz und war ein unabhängiger Prädiktor für die Vorhersage der Verbesserung des NYHA-Stadiums.

Die zweidimensional gemessene Asynchronie war hoch mit der Messung im dreidimensionalen Vollvolumendatensatz korreliert ( $R=0.53$ )

Patienten mit EF-Anstieg  $\geq 5\%$  waren in der Spiroergometrie signifikant leistungsfähiger.

Eine vorhandene kontraktile Reserve (LVEF-Anstieg) war mit einer höheren maximalen Sauerstoffaufnahme nach CRT verknüpft, eine stärkere Abnahme des circumferentiellen Strains unter LDSE konnte eine Verbesserung des NYHA-Stadiums prognostizieren.

---

---

## Anhang

### Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: NYHA Stadium und Symptome
- Tab. 2: NYHA Stadium und Sterberisiko
- Tab. 3: Studien zur CRT
- Tab. 4: Empfehlungsklassen
- Tab. 5: Evidenzgrad
- Tab. 6: Asynchronieparameter, verändert nach <sup>41</sup>
- Tab. 7: 3D Strain Normwerte
- Tab. 8: Charakteristik der Studienpopulation:
- Tab. 9: Echokardiographische Daten der Studienpopulation
- Tab. 10: Spiroergometrische Daten der Studienpopulation
- Tab. 11: Basisdaten bei klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 12: Echokardiographische Daten bei klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 13: Asynchroniemessungen mit TDI
- Tab. 14: 3D EF bei klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 15: Signifikant unterschiedliche Parameter bei Patienten mit Anstieg der LVEF durch CRT-Implantation  $\geq 5\%$  und  $< 5\%$
- Tab.16: Dreidimensionale globale Strainwerte von klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 17: Änderung des globalen Strains bei klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 18: Spiroergometrische Daten bei klinischen Respondern und Non-Respondern
- Tab. 19: Einschlusskriterien großer Studien

### Abbildungsverzeichnis



- 
- Abb. 1: Biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson
- Abb. 2: Tei Index
- Abb. 3: Interventrikuläres Delay
- Abb.4: Darstellung der verschiedenen Strainrichtungen
- Abb. 5: Speckle Tracking
- 
- Abb. 6: Aufbau der Studie und durchgeführte Untersuchungen
- Abb. 7: Messung der zweidimensionalen radialen Asynchronie im Kurzachsenschnitt des linken Ventrikels
- Abb. 8: Segmenteinteilung des linken Ventrikels (Bulls-Eye-Diagramm):
- Abb. 9: LDSE-Protokoll
- Abb. 10: Änderung der Asynchronie im 2D radialen Strain anteroseptal-posterior durch CRT-Implantation bei NYHA Respondern und Non-Respondern
- Abb.11: ROC Analyse, Cut-off Wert von 115 ms in der radialen 2D-Asynchronie
- Abb.12: Ejektionsfraktion vor und 5,5 Monate nach CRT-Implantation bei NYHA Respondern und Non-Respondern
- Abb. 13: Änderung der Asynchronie im 3D radialen Strain anteroseptal-posterior durch CRT-Implantation bei NYHA Respondern und Non-Respondern
- Abb. 14: Änderung des SDI bei EF Non-Respondern und EF Respondern
- Abb.15: ROC Analyse Cut-off-Wert des SDI von 8.95% zur Vorhersage eines EF Anstieges von  $\geq 5\%$
- 
- Abb. 16: Korrelation 2D/3D Strainasynchronie
- Abb. 17: Asynchronie gemessen im 3D-radialen Strain mid-anteroseptal vs. mid-posterior bei NYHA Respondern und NYHA Non-Respondern, ROC-Analyse

## 6. Literaturverzeichnis

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-869
2. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. Abc of heart failure: Aetiology. *BMJ.* 2000;320:104-107
3. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97:260-263
4. Kuhl HP, Schreckenber M, Rulands D, Katoh M, Schafer W, Schummers G, Bucker A, Hanrath P, Franke A. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: Quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2083-2090
5. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:169-178
6. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26:357-366
7. Yuasa T, Miyazaki C, Oh JK, Espinosa RE, Bruce CJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on the doppler tei index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:253-260
8. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial performance index (tei index): Evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50:60-65
9. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3d echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25:680-687

10. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The solvd investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302
11. 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
12. Otterstad JE. Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method. *Heart.* 2002;88(6):559-560.
13. Wikstrand J, Ghali JK, Goldstein S. Consistency of ss-blocker effect across various subgroups with heart failure: Insights from the merit-hf trial. *Postgrad Med.* 2002;112:16-23
14. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980;303:322-324
15. Hauer RN, Aliot E, Block M, Capucci A, Luderitz B, Santini M, Vardas PE. Indications for implantable cardioverter defibrillator (icd) therapy. Study group on guidelines on icds of the working group on arrhythmias and the working group on cardiac pacing of the european society of cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1074-1081
16. Newman D, Sauve MJ, Herre J, Langberg JJ, Lee MA, Titus C, Franklin J, Scheinman MM, Griffin JC. Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol.* 1992;69:899-903
17. Saksena S, Parsonnet V. Implantation of a cardioverter/defibrillator without thoracotomy using a triple electrode system. *JAMA.* 1988;259:69-72
18. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Bocciolone M, Genovese L, Mangiavacchi M, Marchesina UL, Faletta F, Klersy C, Coates R, Gronda E. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:162-168
19. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation.* 2008;117:2608-2616
20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L. The care-hf study (cardiac resynchronisation in heart failure study): Rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:481-489
21. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2150
22. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential versus simultaneous biventricular

- resynchronization for severe heart failure: Evaluation by tissue doppler imaging. *Circulation*. 2002;106:2078-2084
23. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:489-499
  24. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-1586
  25. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The pacing therapies for congestive heart failure (path-chf) study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999;83:130D-135D
  26. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1711-1712
  27. 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;344:873-880
  28. 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. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-1853
  29. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: The miracle icd trial. *JAMA*. 2003;289:2685-2694
  30. Bartunek J, Vanderheyden M. Cardiac dyssynchrony in congestive heart failure and atrial fibrillation: Integrating regularization and resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1247-1249
  31. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: Meta-analysis of preliminary companion data with kontak-cd, insync icd, miracle and mustic. *Int J Cardiol*. 2004;93:101-103
  32. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;335:925
  33. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 focused

- update of esc guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 esc guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the heart failure association and the european heart rhythm association. *Eur Heart J*. 2010;31:2677-2687
34. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, Frenneaux MP. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal qrs duration and left bundle-branch block: Impact of left and biventricular pacing. *Circulation*. 2004;109:2544-2549
35. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:248-256
36. Bode-Schnurbus L, Bocker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M. Qrs duration: A simple marker for predicting cardiac mortality in icd patients with heart failure. *Heart*. 2003;89:1157-1162
37. Yu CM, Yang H, Lau CP, Wang Q, Wang S, Lam L, Sanderson JE. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal qrs duration: Implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:562-570
38. Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, Spinelli J, Halperin H, McVeigh E, Kass DA. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation*. 2002;106:1760-1763
39. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schaliij MJ, Sogaard P, St John Sutton M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: Ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1-9
40. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, Mugica J, Ritter P. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: A prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:137-143
41. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Bondke HJ, Baumann G. [echocardiographic evaluation to select patients for cardiac resynchronization therapy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17 Suppl 1:163-72
42. Breithardt OA, Flachskampf FA, Daniel WG. [echocardiography to optimize patient selection for cardiac resynchronization therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:762-767
43. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:154-170

44. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The hunt study in norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:176-183
45. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Nakatani S. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese ultrasound speckle tracking of the left ventricle (justice) study. *Circ J.* 2012;76:2623-2632
46. Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1244-1250
47. Meunier J, Bertrand M. Ultrasonic texture motion analysis: Theory and simulation. *IEEE Trans Med Imaging.* 1995;14:293-300
48. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:630-633
49. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1021-1029
50. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113:960-968
51. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Janosi RA, Winter S, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: Results of the speckle tracking and resynchronization (star) study. *Eur Heart J.* 2010;31:1690-1700
52. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-793
53. Meunier J. Tissue motion assessment from 3d echographic speckle tracking. *Phys Med Biol.* 1998;43:1241-1254
54. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, Mor-Avi V, Lang RM, Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:55-64
55. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Piacenti M, Villari B, Picano E. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:489-496
56. Abraham, William T. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation

- during cardiac resynchronization therapy. *American Heart Journal* 2012;164:735-741
57. Neskovic AN, Otasevic P. Stress-echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: Instructions for use. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:3
58. Altman RK, McCarty D, Chen-Tournoux AA, Tournoux FB, Riedl L, Orencole M, Park MY, Picard MH, Singh JP. Usefulness of low-dose dobutamine echocardiography to predict response and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;108:252-257
59. Myers J, Froelicher VF. Exercise testing. Procedures and implementation. *Cardiol Clin*. 1993;11:199-213
60. Lauer MS SC. Using exercise testing to prognosticate patients with heart failure. Which parameter should we measure? *Cardiol Clin*. 2001;19:573-581
61. Banning AP, Lewis NP, Northridge DB, Elborn JS, Hendersen AH. Perfusion/ventilation mismatch during exercise in chronic heart failure: An investigation of circulatory determinants. *Br Heart J*. 1995;74:27-33
62. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944-1952
63. Galderisi M, Cattaneo F, Mondillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: A practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:28
64. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684-688
65. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: A novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005;112:992-1000
66. Kapetanakis S, Bhan A, Murgatroyd F, Kearney MT, Gall N, Zhang Q, Yu CM, Monaghan MJ. Real-time 3d echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:16-26
67. Davies LC, Francis DP, Piepoli M, Scott AC, Ponikowski P, Coats AJ. Chronic heart failure in the elderly: Value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart*. 2000;83:147-151
68. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Holman ER, Van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:701-707
69. Gorcsan J, 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1476-1483
70. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P,

- Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow qrs complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395-1405
71. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, Mortensen PT. Tissue doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:723-730
72. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1834-1840
73. Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol.* 2010;105:235-242
74. Gasparini M, Muto C, Iacopino S, Zanon F, Dicandia C, Distefano G, Favale S, Peraldo Neja C, Bragato R, Davinelli M, Mangoni L, Denaro A. Low-dose dobutamine test associated with interventricular dyssynchrony: A useful tool to identify cardiac resynchronization therapy responders: Data from the low dose dobutamine stress-echo test in cardiac resynchronization therapy (Iodo-crt) phase 2 study. *Am Heart J.* 2012;163:422-429
75. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* 2007;154:1160-1165
76. Kang Y, Sun MM, Cui J, Chen HY, Su YG, Pan CZ, Shu XH. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of left ventricular function and mechanical dyssynchrony. *Acta Cardiol.* 2012;67:423-430
77. Matsumoto K, Tanaka H, Kaneko A, Ryo K, Fukuda Y, Tatsumi K, Kawai H, Hirata K. Contractile reserve assessed by three-dimensional global circumferential strain as a predictor of cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1299-1308
78. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: Continuous and independent prognostic value from  $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$  slope and peak  $\dot{V}_{O_2}$ . *Eur Heart J.* 2000;21:154-161
79. Chwyczko T, Sterlinski M, Maciag A, Firek B, Labecka A, Jankowska A, Kosmicki M, Kowalik I, Malczewska B, Szwed H. Impact of cardiac resynchronisation therapy on adaptation of circulatory and respiratory systems to exercise assessed by cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2008;66:406-412; discussion 413-404
80. Minotti JR, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle function, morphology, and metabolism in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1992;101:333S-339S
81. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise anaerobic threshold and



- ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106:3079-3084
82. Myers J, Gullestad L. The role of exercise testing and gas-exchange measurement in the prognostic assessment of patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 1998;13:145-155
83. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-1459
84. Ingle L, Goode K, Carroll S, Sloan R, Boyes C, Cleland JG, Clark AL. Prognostic value of the  $v_e/v_{CO_2}$  slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;118:350-355
85. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou D, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, Mpatziou CA, Papazachou OG, Dalianis AS, Anastasiou-Nana MI, Roussos C.  $v_e/v_{CO_2}$  slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:420-427
86. Becker M, Kramann R, Franke A, Breithardt OA, Heussen N, Knackstedt C, Stellbrink C, Schauerte P, Kelm M, Hoffmann R. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2d echocardiography. *Eur Heart J*. 2007;28:1211-1220
87. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969-976
88. Tatsumi K, Tanaka H, Yamawaki K, Ryo K, Omar AM, Fukuda Y, Norisada K, Matsumoto K, Onishi T, Gorcsan J, 3rd, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Utility of comprehensive assessment of strain dyssynchrony index by speckle tracking imaging for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107:439-446
89. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the european heart rhythm association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-2295
90. Wouters PC, van Slochteren FJ, Tuinenburg AE, Doevendans PA, Cramer MJM, Delnoy PHM, van Dijk, VF, Meine M. On-screen image-guided lead placement in cardiac resynchronization therapy: Feasibility and outcome in a multicenter setting. *Heart Rhythm* O2 2022;18;4(1):9-17
91. Hamdy RM, Osama H, Fereig HM. Evaluation of Cardiac Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients Using Current Echo-Doppler Modalities. *J Cardiovasc Imaging* 2022; 30(4):307-319
92. Layec J, Decroocq M, Delelis F, Appert L, Guyomar Y, Riolet C, Dumortier H, Mailliet A, Tribouilloy C, Maréchaux S, Menet A.

- Dyssynchrony and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure Patients With Unfavorable Electrical Characteristics. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):873-884
93. Glikson M, Beinart R, Golovchiner G, Sheshet AB, Swissa M, Bolous M, Rosso R, Medina A, Haim M, Friedman P, Khalamaizer V, Benzvi S, Ito S, Goldenberg I, Klempfner R, Vaturi O, Oh JK. Radial strain imaging-guided lead placement for improving response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy: the Raise CRT trial. *Europace*. 2022; 3;24(5):835-844

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik Innere Medizin III, Kardiologische und Angiologische Ambulanz unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Fateh-Moghadam durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. med. Fateh-Moghadam.

Sämtliche erweiterten Messungen bereits vorhandener echokardiographischer Datensätze wurden nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. med. Fateh-Moghadam von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Dr. Blumenstock) und nach Einarbeitung durch Frau PD Dr.med. Fateh-Moghadam.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Freiburg, den 14.2.2024

Philip Nedela

## Danksagung

Ich möchte Frau PD Dr. med. Fateh-Moghadam für die Unterstützung bei der Studienplanung- und durchführung danken. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Antonios Kiliass und dem gesamten Team der kardiologischen Ambulanz. Ich danke Gitta Hubl und Beate Bierotte für die Unterstützung in technischen Fragen. Besonderer Dank geht auch an meine Frau Joana Feldmann, die mich während des Projektes immer unterstützt hat.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. Blumenstock herzlich bedanken.

