

πAus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bedeutung der Kombination der
echokardiographischen Methoden TDI und TSI
bei der Bewertung kardialer Dyssynchronie**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gabriele von Hausen

aus Mannheim

Datum der Promotion:
05.12.2014

Meinem Ehemann Wolfram und meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
Abstract	VII
1. Problemstellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Mustic-Studie	2
2.2 Companion-Studie	3
2.3 Care-HF-Studie	3
2.4 Madit-CRT-Studie	4
2.5 Echokardiographische Dyssynchroniediagnostik	7
3. Methoden	10
3.1 Studienpopulation	10
3.2 Echokardiographie	10
3.2.1 Bestimmung der LVEF	10
3.2.2 Festlegung des zeitlichen Messfensters für die TSI-Messung	11
3.2.3 TSI-Messung	11
3.2.4 TDI-Messung	11
3.2.5 Plausibilitätskontrolle	12
3.2.6 Dyssynchroniediagnostik: Untersuchte Regionen	13
3.2.7 Beispiele	13
3.2.7.1. TSI Vierkammerblick (TSI 4-Chamber-View)	13
3.2.7.2. TDI Vierkammerblick (TDI 4-Chamber-View)	14
3.2.7.3. TSI Dreikammerblick (TSI 3-Chamber-View)	14
3.2.7.4. TDI Dreikammerblick (TDI 3-Chamber-View)	15
3.3 Berechnung der Obergrenzen der Normalverzögerungen der maximalen Kontraktion innerhalb des linken Ventrikels	16
3.4 Festlegung dyssynchroner Regionen	16
3.5 Intra- und Interobservervariabilität	16
3.6 Statistik	17

4. Ergebnisse	18
4.1 Probanden	18
4.1.1 Kontrollgruppe	18
4.1.2 Patienten mit LSB	18
4.2 Durchschnittliche Verzögerungen der maximalen Kontraktions- geschwindigkeit (S') zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten in der Kontrollpopulation	19
4.3 Obere Normgrenzen der zeitlichen Verzögerungen zwischen den jeweiligen basalen LV-Segmenten	19
4.4 Durchschnittliche Verzögerungen der maximalen Kontraktions- geschwindigkeiten (S') zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten bei Patienten mit LSB	20
4.5 Prävalenz der dyssynchronen LV-Segmente	21
4.6 Anzahl dyssynchroner Segmente pro Patient	22
4.7 Intra- und Interobservervariabilität notiert als Variationskoeffizient	23
5. Diskussion	24
Limitationen	34
6. Zusammenfassung	35
7. Literaturverzeichnis	36
8. Abkürzungsverzeichnis	40
9. Abbildungsverzeichnis	42
10. Tabellenverzeichnis	42
11. Anhang	43
Eidesstattliche Erklärung	44
Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagung	46

Zusammenfassung

Hintergrund

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist ein ergänzendes Verfahren für Patienten, die weiterhin klinische Symptome ihrer Herzinsuffizienz aufweisen, obwohl sie pharmakotherapeutisch maximal behandelt werden. Das Ziel ist eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion durch die Beseitigung intra- und interventrikulärer Dyssynchronien. Eine Reihe von etablierten Methoden konnte die Auswahl der Patienten für eine CRT nicht verbessern. Daher stellte sich die Frage nach einer robusten und zuverlässigen Methode, um die Dyssynchronie im klinischen Alltag zu bestimmen.

Methode und Ergebnisse

Wir führten echokardiographische Untersuchungen in der Kombination des Tissue Doppler Imaging (TDI) und des Tissue Synchronization Imaging (TSI) an 100 gesunden Probanden und 33 Patienten mit Linksschenkelblock (LSB) durch, um intraventrikuläre Dyssynchronien zu erkennen. Wir bestimmten die Intervalle von Beginn der Öffnung der Aortenklappe (AVO) bis zur systolischen Spitzengeschwindigkeit (S') in sechs basalen Segmenten im apikalen Zwei-, Drei- und Vierkammerblick. Das farbkodierte TSI diente als intrinsische Plausibilitätskontrolle. Auf diese Weise konnte der exakte Messpunkt von S' in den TDI-Kurven bestimmt werden. Das Segment mit dem kürzesten AVO-S'-Intervall repräsentiert intaktes Myokard und diente als Referenzsegment für die anderen Segmente. Als dyssynchron wurden diejenigen Abschnitte definiert, bei denen die Verzögerung der maximalen Kontraktion jenseits der Obergrenze der normalen Verzögerungen der Kontrollpopulation lag. Intra- und Interobservervariabilität lagen bei 7,0% bzw. 7,7%.

Schlussfolgerung

Das an 100 Probanden evaluierte Konzept der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik bestehend aus TSI und TDI mit ihrer Plausibilitätskontrolle konnte erfolgreich bei Patienten mit Linksschenkelblock angewendet werden.

Damit ist die Voraussetzung gegeben, dieses Verfahren in einer multizentrischen Studie zu testen, um wissenschaftlich feststellen zu können, ob unser Konzept wirklich die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik verbessert.

Abstract

Background

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a complementary method for patients who continue to show clinical symptoms of their heart failure although being treated with optimized medication. The aim is to improve the left ventricular function by eliminating intra- and interventricular dyssynchrony. A number of established methods failed to improve patient selection for CRT. Therefore a robust and reliable method to determine dyssynchrony in clinical practice is needed.

Method and Result

We performed echocardiography in combination of Tissue Doppler Imaging (TDI) and Tissue synchronization Imaging (TSI) in 100 subjects and 33 patients with left bundle branch block (LBBB) to detect intraventricular dyssynchrony. We separately measured the intervals from the onset of aortic valve opening (AVO) to the peak systolic velocity (S') in 6 basal segments in the apical two-, three- and four-chamber view. Colour-coded TSI served as an intrinsic plausibility control. Thus the definition of the exact S' measuring point in the TDI curves could be found. The segment with the shortest AVO-S' interval represents intact myocardium so it served as a reference for the other segments. Segments were considered dyssynchronous when the delay between the investigated segment and the reference segment was above the maximum of normal delays in comparison with the control population. Intra- and interobserver variability were 7.0% and 7.7%, respectively.

Conclusion

The evaluated concept of echocardiographic dyssynchrony investigation with 100 subjects consisting of combined TDI and TSI with their plausibility check has been successfully applied in patients with LBBB. The condition is given to test this method in a multi-center study to determine scientifically whether our approach really improves dyssynchrony diagnostics.

1. Problemstellung

Für Patienten, die wegen ihrer Herzinsuffizienz pharmakotherapeutisch maximal behandelt werden und weiterhin klinische Symptome ihrer Herzinsuffizienz aufweisen, ist die biventrikuläre Stimulation (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) ein ergänzendes Therapieverfahren.

Ziel ist eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion durch die Beseitigung intra- bzw. interventrikulärer Dyssynchronien.

In einer Reihe von Studien wurden echokardiographische Methoden zur Dyssynchroniediagnostik entwickelt, um die CRT wirksam einsetzen zu können.

Seit der PROSPECT-Studie wird die Bedeutung der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik in Frage gestellt.

Neben weiteren anderen dafür verantwortlichen Ursachen sind die bisher verfügbaren Echokardiographiemethoden nicht robust genug, um im klinischen Alltag sicher die Dyssynchronie zu bestimmen.

Die Kombination aus Tissue Doppler Imaging (TDI) und Tissue Synchronization Imaging (TSI) hat möglicherweise das Potential, eine geringere Interobservervariabilität als die anderen bisher verfügbaren echokardiographischen Untersuchungsmethoden zu liefern und dadurch die Dyssynchroniediagnostik zu verbessern.

2. Einleitung

Die biventrikuläre Stimulation (CRT) ist eine Behandlungsmethode für herzinsuffiziente Patienten, die hinsichtlich ihrer kausalen kardialen Erkrankung sowie medikamentösen Therapie maximal behandelt sind und trotzdem weiterhin Symptome der Herzinsuffizienz haben. Weiterhin muss die linksventrikuläre Kontraktion durch eine Blockierung innerhalb des Reizleitungssystems (z.B. Linksschenkelblock) gestört sein.

Voraussetzung für die CRT ist die Implantation einer Stimulationselektrode in einen der Seitenäste des Koronarsinus, um den linken Ventrikel zu stimulieren. Außerdem wird eine rechtsventrikuläre Elektrode zur Stimulation des rechten Ventrikels implantiert. Das Prinzip der CRT besteht nun darin, dass durch eine simultane Kontraktion des rechten und linken Ventrikels eine intra- bzw. interventrikuläre Dyssynchronie beseitigt wird und dadurch ein reverse remodeling, d.h. ein Aufhalten oder Umkehren schädlicher Umbauvorgänge der linken Herzkammer mit konsekutiver Verbesserung der linksventrikulären Funktion initiiert wird.

2.1 Mustic-Studie

Die erste publizierte randomisierte Studie zur CRT war die MUSTIC-STUDIE (1). Es wurden 67 Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle an einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III (New York Heart Association) litten und eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion hatten ($EF \leq 35\%$) sowie hinsichtlich ihrer Herzinsuffizienz maximal therapiert waren. Weitere Bedingungen für den Studieneinschluss waren ein normaler Sinusrhythmus sowie ein QRS-Intervall von ≥ 150 ms. Von den 67 eingeschlossenen Patienten absolvierten 48 Personen das komplette Studienprotokoll.

Die Untersuchung erfolgte als einfachblinde Crossover-Studie, bestehend aus einer dreimonatigen CRT-Stimulation und einer VVI-back-up-Stimulation mit einer Grundfrequenz von 40/min. Primärer Endpunkt war die Laufstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität, der maximale Sauerstoffverbrauch unter

Belastung, Hospitalisation infolge Herzinsuffizienz, sowie die von den Patienten bevorzugte Stimulationsart und die Mortalitätsrate.

Als Ergebnis zeigte sich unter CRT-Stimulation eine Verlängerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um 23%. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte hatte die CRT-Stimulation Vorteile im Vergleich zur VVI-Stimulation mit einer GF von 40/min.

Aufgrund der viel versprechenden Ergebnisse wurde das Prinzip der CRT in zwei großen multizentrischen Studien untersucht.

2.2 Companion-Studie

In die COMPANION-STUDIE wurden 1.520 Patienten eingeschlossen (2). Einschlusskriterien waren eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV bei ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie, eine LVEF von $\leq 35\%$, ein QRS-Intervall von ≥ 120 ms und das Vorhandensein eines Sinusrhythmus. Sie beinhaltete drei Studienarme: eine Patientengruppe erhielt ausschließlich eine optimale medikamentöse Therapie, eine zweite Gruppe erhielt zusätzlich einen CRT-Schrittmacher und eine dritte Gruppe zusätzlich einen CRT-Defibrillator. Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisation. Nach einem Beobachtungszeitraum von 22 Monaten zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkts ein signifikanter Unterschied zwischen der CRT-Schrittmachergruppe / CRT-Defibrillatorgruppe und der Vergleichsgruppe. In der ausschließlich pharmakologisch therapierten Patientengruppe erreichten 68% der Patienten den primären Endpunkt. Im Vergleich war das Risiko des kombinierten primären Endpunktes in der CRT-Schrittmachergruppe um 34% ($p < 0,002$) und in der CRT-Defibrillatorgruppe um 40% ($p < 0,001$) reduziert. Hinsichtlich der Gesamtmortalität erreichte nur die CRT-Defibrillatorgruppe einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe ($p = 0,003$).

2.3 Care-HF-Studie

Die zweite große Studie zur CRT war die CARE-HF-STUDIE (3). Die Studie wurde erhoben an 813 Patienten. Einschlusskriterien waren eine linksventrikuläre Dysfunktion mit einer LVEF von $\leq 35\%$, eine symptomatische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-

IV sowie ein QRS-Intervall von ≥ 150 ms. Bei einer QRS-Breite von 120 ms bis 150 ms mussten zusätzlich zwei der untersuchten echokardiographischen Dyssynchronieparameter positiv sein (aortale Präejektionszeit > 140 ms, intraventrikuläre mechanische Verzögerung (IVMD) > 40 ms, verlängertes posterolaterales delay). Die beiden Studienarme waren einerseits eine optimale Pharmakotherapie und andererseits die zusätzliche Therapie mit einem CRT-Schrittmacher. Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Mortalität und Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Ursache.

Bei Abschluss der Studie nach 29 Monaten zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkts ein signifikanter Unterschied zwischen der CRT-Gruppe und der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). 55% der ausschließlich medikamentös behandelten Patienten erreichten den primären Endpunkt im Vergleich zu lediglich 39% der CRT-Patienten. Auch hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der CRT und der Kontrollgruppe ($p < 0,002$).

2.4 Madit-CRT-Studie

Die MADIT-CRT-STUDIE war eine weitere wichtige Studie (4). Sie untersuchte den Effekt einer CRT bei Patienten mit reduzierter LVEF, die allerdings noch eine relativ gute körperliche Leistungsfähigkeit hatten (NYHA-Stadium I-II).

Untersucht wurden bei dieser Studie 1.820 Patienten beiderlei Geschlechts. Die Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 21 Jahren, ein Sinusrhythmus, Vorhandensein einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie, eine LVEF von $\leq 30\%$, ein QRS-Komplex von ≥ 130 ms sowie die klinische Symptomatik entsprechend dem Stadium NYHA I oder II.

Alle Teilnehmer erfüllten die Kriterien für eine ICD-Indikation.

1.089 Teilnehmer erhielten eine CRT plus einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD), 731 Teilnehmer erhielten ausschließlich einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität bzw. eine klinisch manifeste, nicht letale Herzinsuffizienz.

Forschungsgrundlage war die Frage, ob die CRT ausschließlich oder in Kombination mit einem ICD den plötzlichen Herztod oder andere kardiale Symptome bei Patienten mit weniger gravierenden Herzinsuffizienzen reduzieren kann. Während einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 28 Monaten wurde der primäre Endpunkt in der CRT-ICD behandelten Gruppe von 17,2% erreicht im Vergleich zu 25,3% innerhalb der Kontrollgruppe mit alleiniger ICD-Therapie ($p = 0,001$).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich ischämischer oder nicht-ischämischer Ätiologie konnten nicht verzeichnet werden. Der Vorteil der CRT zeigte sich besonders bei der Untergruppe von Patienten mit einem QRS-Intervall von ≥ 150 ms (41%).

In der Studie konnte gezeigt werden, dass die CRT-ICD-Behandlung zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz und deren Prognose führt. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes sowie die Gesamtmortalität bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA I und II, weitem QRS-Komplex und reduzierter LVEF konnte signifikant verringert werden.

Vor allem die Ergebnisse von COMPANION, CARE-HF und MADIT-CRT sind die Rationale für die aktuellen Empfehlungen für die CRT-Implantation.

Aus den **Guidelines on device** – update 2010 (5) – werden folgende Empfehlungen hinsichtlich der CRT mit Pacemaker- oder Defibrillator-Funktion ausgesprochen:

Tabelle 2-1: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse III / IV nach der NYHA

Empfehlungen	Patientenpopulation	Klasse (a)	Level (b)	Ref. (c)
CRT-Pacemaker/ CRT-Defibrillator soll die Morbidität senken (d)	NYHA-Klasse III/IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms, Sinusrhythmus bei Pa- tienten der Klasse IV sollte fallweise entschieden werden (e)	I	A	5-19

(a) Klassifizierung der Empfehlungen

(b) Grad der Gewissheit

(c) Literaturangabe

(d) Erwartete Überlebensdauer mit gutem funktionellem Ergebnis von über einem Jahr; Patienten mit sekundärer Vorsorgeindikation für einen Kardioverter-Defibrillator sollten einen CRT-Defibrillator erhalten

(e) Keine Zulassung bei Herzinsuffizienz während des letzten Monats und erwarteter Überlebensdauer von über 6 Monaten

Tabelle 2-2: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA II

Empfehlungen	Patientenpopulation	Klasse (a)	Level (b)	Ref. (c)
CRT bevorzugt durch CRT-Defibrillator zur Herabsetzung der Morbidität oder zur Vorbeugung einer klinischen Verschlimmerung (d)	NYHA-Klasse II, LVEF \leq 35%, QRS \geq 150 ms, Sinusrhythmus, optimale Pharmakotherapie	I	A	9, 20-22

- (a) Klassifizierung der Empfehlungen
 (b) Grad der Gewissheit
 (c) Literaturangabe
 (d) Die Guideline-Indikation wurde auf Patienten der Klasse NYHA II begrenzt mit QRS-Intervall von \geq 150 ms auf eine Population mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine gute therapeutische Ansprechrage
 (e) Keine Zulassung bei Herzinsuffizienz während des letzten Monats und erwarteter Überlebensdauer von über 6 Monaten

Tabelle 2-3: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz und permanentem Vorhofflimmern

Empfehlungen	Patientenpopulation	Klasse (a)	Level (b)	Ref. (c)
CRT-Pacemaker/CRT-Defibrillator (d) sollten die Morbidität senken	NYHA-Klasse III/IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 130 ms, Pacemaker-Bedarf nach AV-Knotenablation	II a	B	27-40
CRT-Pacemaker/CRT-Defibrillator sollten die Morbidität senken	NYHA-Klasse III/IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 130 ms, niedrige Kammerfrequenz und häufige Impulsgebung (e)	II a	C	—

- (a) Klassifizierung der Empfehlungen
 (b) Grad der Gewissheit
 (c) Literaturangabe
 (d) Erwartete Überlebensdauer mit gutem funktionellem Ergebnis von über einem Jahr mit CRT-Defibrillator; Patienten mit sekundärer Vorsorgeindikation für einen Kardioverter-Defibrillator sollten einen CRT-Defibrillator erhalten
 (e) Häufige Impulsgebung ist definiert als Schrittmacheraktion zu \geq 95%

Tabelle 2-4: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlicher Klasse I-Schrittmacher-Indikation

Empfehlungen	Patientenpopulation	Klasse (a)	Level (b)	Ref. (c)
CRT-Pacemaker/ CRT-Defibrillator sollen die Morbidität senken	NYHA-Klasse III/IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 120 ms	I	B	41-48
CRT-Pacemaker/ CRT-Defibrillator sollten die Morbidität senken	NYHA-Klasse III/IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 120 ms	II a	C	—
CRT-Pacemaker/ CRT-Defibrillator könnten die Morbidität senken	NYHA-Klasse III/IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 120 ms	II b	C	—

- (a) Klassifizierung der Empfehlungen
- (b) Grad der Gewissheit
- (c) Literaturangabe
- (d) Erwartete Überlebensdauer mit gutem funktionellem Ergebnis von über einem Jahr mit CRT-Defibrillator; Patienten mit sekundärer Vorsorgeindikation für einen Kardioverter-Defibrillator sollten einen CRT-Defibrillator erhalten
- (e) Häufige Impulsgebung ist definiert als Schrittmacheraktion zu \geq 95%

2.5 Echokardiographische Dyssynchroniediagnostik

Seit der Einführung der CRT wurden verschiedene echokardiographische Methoden zur Dyssynchroniediagnostik entwickelt. Die größte Untersuchung zu diesem Thema war die PROSPECT-STUDIE (6). Die multizentrische PROSPECT-Studie wurde an 489 Patienten in 52 Zentren Europas, Chinas und den USA durchgeführt mit Standard-CRT-Indikation (Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, LVEF \leq 35%, QRS \geq 130 ms, optimale medikamentöse Therapie). Das Ziel der Studie bestand darin, die echokardiographischen Dyssynchronieparameter herauszufinden, die als Prädiktor für einen positiven Response nach CRT geeignet sind. 12 Dyssynchronieparameter wurden evaluiert. Bei einem Follow-up von sechs Monaten war keiner der untersuchten Dyssynchronieparameter geeignet, die klinische Verbesserung des Patienten unter CRT bei einer

Sensitivität von 6% bis 74% und einer Spezifität von 35% bis 91% vorherzusagen. Aufgrund dieser enttäuschenden Ergebnisse ist die echokardiographische Dyssynchroniemessung zur Auswahl der Patienten für eine CRT nicht evidenzbasiert und ist entsprechend in den aktuellen Leitlinien als Auswahlkriterium für eine CRT nicht erwähnt.

Ein Hauptproblem der untersuchten Parameter in der PROSPECT-Studie ist die hohe Intra- und Interobservervariabilität, die die klinische Anwendbarkeit einschränkt.

Zwei Methoden der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik sind das TDI (Tissue Doppler Imaging) und das TSI (Tissue Synchronization Imaging).

Bei dem **TDI** handelt es sich um ein Ultraschall-Messverfahren, bei dem nach dem echokardiographischen Doppler-Prinzip Myokardgeschwindigkeiten **quantitativ** gemessen werden können. Im Zusammenhang mit der Dyssynchroniediagnostik interessiert dabei vor allem der Zeitpunkt der maximalen Kontraktion der jeweiligen Region des linken Ventrikels.

Bei dem **TSI** wird der Zeitpunkt der maximalen regionalen myokardialen Kontraktion farblich kodiert. Somit erlaubt diese Methode eine **qualitative** intraventrikuläre Dyssynchroniediagnostik.

TSI und TDI wurden in einer Vielzahl von Publikationen im Rahmen der Dyssynchroniediagnostik untersucht (7, 8, 9, 10, 11).

Der Vorteil des TDI ist die Möglichkeit der exakten quantitativen Dyssynchroniediagnostik. Allerdings ist es in der klinischen Praxis häufig schwierig, den genauen Messpunkt festzulegen, was die hohe Interobservervariabilität erklärt. Der Vorteil des TSI besteht darin, dass durch die vom Ultraschallgerät generierten Farbkodierungen nur eine geringe Interobservervariabilität möglich ist. Ein Nachteil der Methode besteht darin, dass nur eine qualitative Analyse und keine quantitative Dyssynchroniemessung möglich ist.

Vor diesem Hintergrund entschlossen wir uns dazu, beide Methoden zu verbinden und somit durch eine umgehende Plausibilitätskontrolle der Ergebnisse, die hohe Interobservervariabilität zu reduzieren.

In allen Guidelines zur CRT wird betont, dass die Rationale der CRT die Beseitigung einer intra- bzw. interventrikulären Dyssynchronie ist.

Allerdings wird die Dyssynchroniemessung bei der Indikation zur CRT in den aktuellen Guidelines nicht gefordert (siehe Tabellen). Aus diesem Grund halten wir es nach wie vor für sinnvoll, zumindest zu versuchen, die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik zu verbessern.

Deshalb war es das Ziel unserer Studie, ein neues, zuverlässiges und unkompliziertes Vorgehen vorzuschlagen, um die intraventrikuläre Dyssynchronie mittels zweier etablierter Methoden (TSI und TDI) zu bestimmen und auf ihre Tauglichkeit in der klinischen Anwendung zu untersuchen.

3. Methoden

3.1 Studienpopulation

100 gesunde Probanden und 33 stationär behandelte Patienten mit Linksschenkelblock (QRS-Dauer ≥ 120 ms) wurden in die Studie eingeschlossen. Die genauen Charakteristika sind der Tabelle 3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3-1: Charakteristika der Studienpopulation

	Kontrollgruppe	LSB
Anzahl	100	33
Männlich, abs. (prozentual %)	64 (64,0%)	24 (72,7%)
Alter, [Jahre]	52,5 \pm 16,9	69,1 \pm 8,8
QRS, [ms]	82,4 \pm 4,2	149 \pm 15,27
LVEF (%)	59,4 \pm 4,0	34,6 \pm 12,12
Herzfrequenz, [1/min.]	72,0 \pm 10,8	69,3 \pm 11,3
Kardiomyopathie		
▪ ischämische, abs. (%)	—	17 (51,5%)
▪ dilatative, abs. (%)	—	10 (30,3%)
▪ hypertensive, abs. (%)	—	2 (6,1%)
▪ valvuläre, abs. (%)	—	1 (3,0%)

3.2 Echokardiographie

Für die echokardiographischen Untersuchungen wurde ein „Vivid 7 Ultraschall-System“ der Firma GE Medical Systems, Horton, Norwegen genutzt.

3.2.1 Bestimmung der LVEF

Zunächst wurde bei jedem Patienten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) im Vierkammerblick durch die Flächen-, Längen- und Scheibensumptionsmethode nach Simpson bestimmt. Hierbei wird monoplan durch Umfahren der Endokardgrenzen im gespeicherten Bild enddiastolisch und endsystolisch die LVEF errechnet.

3.2.2 Festlegung des zeitlichen Messfensters für die TSI-Messung

Im Fünfkammerblick legten wir den PW-Doppler in den aortalen Fluss und markierten den Beginn des aortalen Flusses (AVO) und das Ende des aortalen Flusses (AVC), als Messzeitraum für die TSI-Analyse.

3.2.3 TSI-Messung

Gemessen werden bei diesem Ultraschallverfahren die regionalen myokardialen Maximalgeschwindigkeiten und die Peak-Geschwindigkeiten im linken Ventrikel. Durch die farbliche Kodierung der Maximalgeschwindigkeiten ist eine qualitative Dyssynchroniediagnostik möglich.

Die TSI-Messung erfolgte während des aortalen Flusses, definiert anhand von AVO und AVC.

Folgende farbliche Kodierung wurde definiert:

- Grün: Maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im ersten Drittel des Flusses über der Aortenklappe.
- Gelb / Orange: Maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im zweiten Drittel des Flusses über der Aortenklappe.
- Rot: Maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im dritten Drittel des Flusses über der Aortenklappe.

3.2.4 TDI-Messung

Das TDI ist eine echokardiographische Technik, bei der nach dem Doppler-Prinzip Myokardgeschwindigkeiten gemessen werden können. Die Myokardgeschwindigkeiten können im Vorhof und in den Kammern gemessen werden sowie in der Systole und in der Diastole. Unsere Messungen erfolgten in den basalen linksventrikulären Arealen. Bestimmt wurde jeweils die Zeit zwischen dem Beginn des aortalen Flusses (AVO) und der maximalen myokardialen Kontraktionsgeschwindigkeit (S'). Anhand dieser gemessenen Zeit ist eine quantitative Dyssynchroniediagnostik möglich.

3.2.5 Plausibilitätskontrolle

Im klinischen Alltag ist es oftmals schwierig, den exakten zeitlichen Wert für die systolische Spitzengeschwindigkeit (S') zu definieren, da die TDI-Kurve häufig schwer zu interpretieren ist.

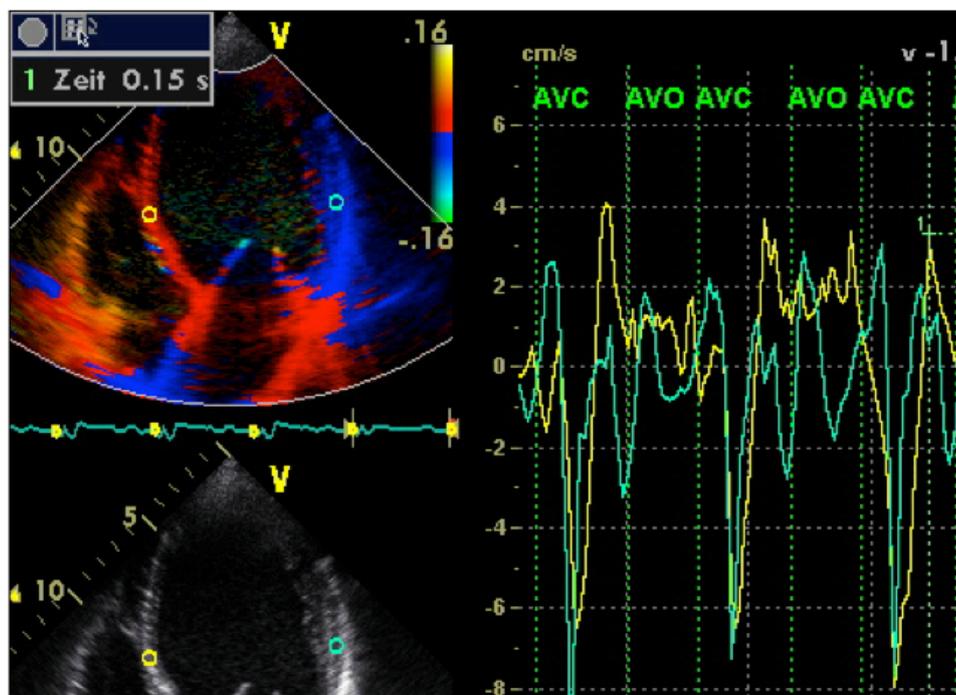


Abbildung 1: Beispiel für die Schwierigkeit, bei TDI die richtige Zacke für den korrekten Messpunkt (S') zu bestimmen

Deshalb implementierten wir in unser Messverfahren eine Plausibilitätskontrolle.

Dabei wurde der angenommene zeitliche Wert für S' mit der TSI-Analyse verglichen. Nur wenn eine Übereinstimmung vorhanden war, wurde die TDI-Messung durchgeführt.

Denn wenn S' z.B. im ersten Drittel des aortalen Flusses angenommen wird, dann muss diese Region im TSI grün kodiert worden sein. Sollte der vermutete Messpunkt für S' im ersten Drittel des aortalen Flusses liegen, im TSI der myokardiale Abschnitt sich allerdings rot färben, d.h. die maximale Myokardgeschwindigkeit liegt im letzten Drittel des aortalen Flusses, dann sind die Messungen nicht plausibel und es muss eine erneute Messung durchgeführt werden.

3.2.6 Dyssynchroniediagnostik: Untersuchte Regionen

Es wurden jeweils die basalen linksventrikulären Areale analysiert. Folgende Untersuchungsreihenfolge wählten wir dabei:

- apikaler Vierkammerblick: septale und laterale Region
- apikaler Zweikammerblick: anteriore und inferiore Region
- apikaler Dreikammerblick: anteroseptale und posteriore Region

Die Untersuchungstechnik der verschiedenen linksventrikulären Areale ist identisch in den apikalen Einstellungen. Im Folgenden werden exemplarisch der Vier- und Dreikammerblick erläutert.

3.2.7 Beispiele

3.2.7.1. TSI Vierkammerblick (TSI 4-Chamber-View)

Darstellung des Vierkammerblicks im TSI-Modus: Die septale Region wird grün kodiert, so dass die maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im ersten Drittel des aortalen Flusses stattfindet. Im Vergleich dazu wird die laterale Region rot kodiert; demzufolge findet die maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im letzten Drittel des aortalen Flusses statt.

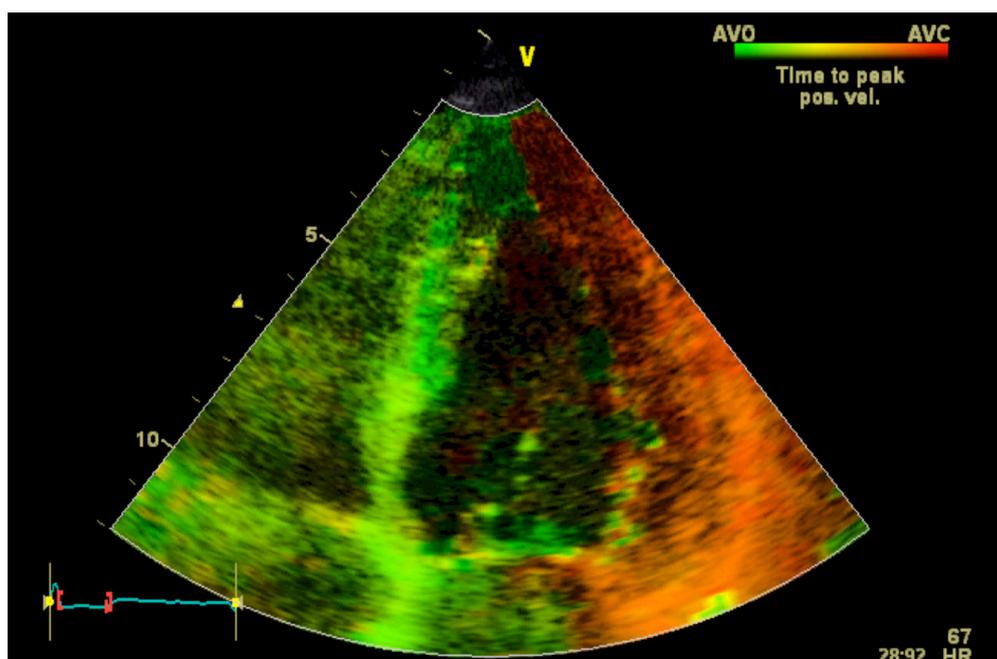


Abbildung 2: TSI 4-Chamber-View

3.2.7.2. TDI Vierkammerblick (TDI 4-Chamber-View)

Darstellung des Vierkammerblicks im TDI-Modus: Für die septale Region beträgt das Zeitintervall zwischen Aortenklappenöffnung und maximaler Gewebedopplergeschwindigkeit 50 ms sowie für die laterale Region 180 ms.

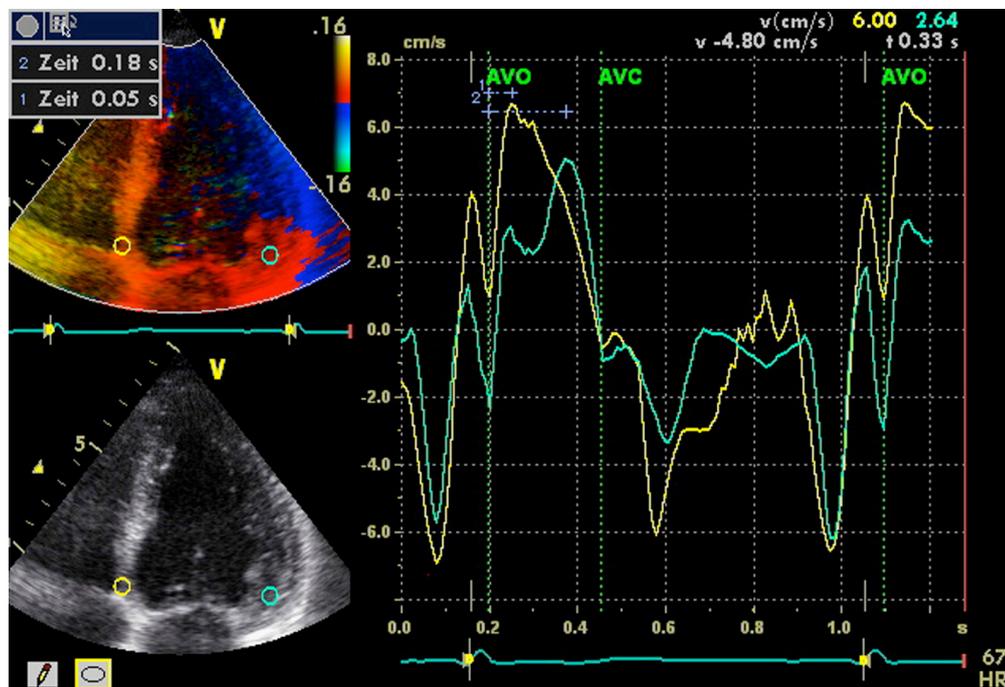


Abbildung 3: TDI 4-Chamber-View

3.2.7.3. TSI Dreikammerblick (TSI 3-Chamber-View)

Darstellung des Dreikammerblicks im TSI-Modus: Die anteroseptale Region wird grün kodiert, so dass die maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im ersten Drittel des aortalen Flusses stattfindet. Im Vergleich dazu wird die posteriore Region rot kodiert; demzufolge findet die maximale Tissue-Dopplergeschwindigkeit im letzten Drittel des aortalen Flusses statt.

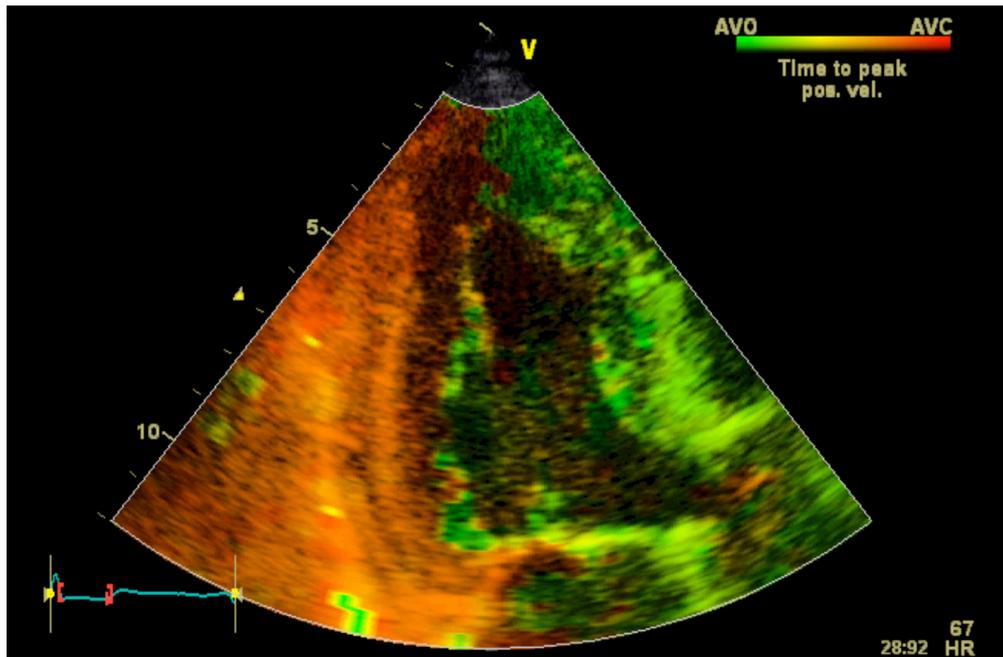


Abbildung 4: TSI 3-Chamber-View

3.2.7.4. TDI Dreikammerblick (TDI 3-Chamber-View)

Darstellung des Dreikammerblicks im TDI-Modus: Für die anteroseptale Region beträgt das Zeitintervall zwischen Aortenklappenöffnung und maximaler Gewebedopplergeschwindigkeit 60 ms sowie für die posteriore Region 170 ms.

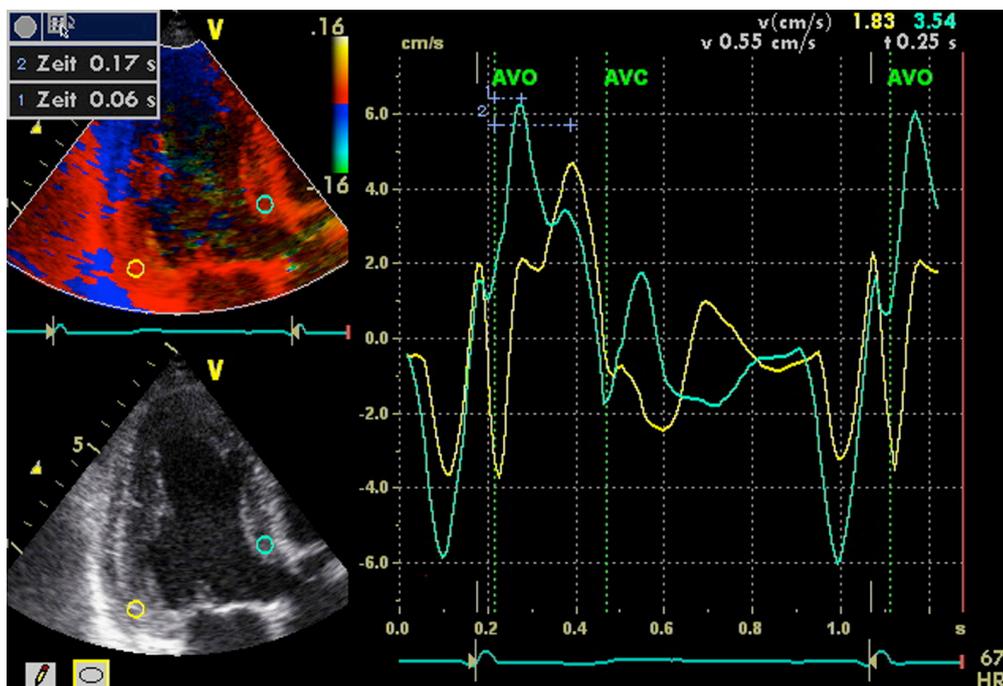


Abbildung 5: TDI 3-Chamber-View

3.3 Berechnung der Obergrenzen der Normalverzögerungen der maximalen Kontraktion innerhalb des linken Ventrikels

Unter Zugrundelegung der AVO-S'-Intervalle berechneten wir die Verzögerungen zwischen allen analysierten Segmenten in der Kontrollpopulation.

Die Obergrenzen der Normalverzögerungen wurden als Mittelwert plus 2 Standardabweichungen (SD) der Verzögerungen definiert (Tabelle 4-3).

3.4 Festlegung dyssynchroner Regionen

Um die dyssynchronen Regionen bei den Patienten mit LSB zu definieren, bestimmten wir zunächst das Segment mit dem kürzesten AVO-S'-Intervall.

Da dieses Segment meistens intaktes und vitales Myokard repräsentiert, dient es als Referenz für die übrigen Segmente. Danach berechneten wir die Verzögerungen aller anderen Segmente zu diesem Referenzsegment. Als dyssynchron wurden diejenigen Segmente definiert, bei denen die Verzögerung der maximalen Kontraktion jenseits der Obergrenze der normalen Verzögerungen der Kontrollpopulation lag.

3.5 Intra- und Interobservervariabilität

Zur Analyse der Intra- und Interobservervariabilität wurden zehn nach dem Zufallsprinzip ausgewählte gesunde Probanden durch den ursprünglichen Untersucher und durch einen Zweituntersucher überprüft.

Die Variabilität wurde durch Berechnung der bereinigten Variationskoeffizienten (VC) definiert und als das Verhältnis der Standardabweichung (Unterschiede zwischen den wiederholten Messungen) zum Mittelwert der absoluten AVO-S'-Werte beschrieben.

Die Intraobservervariabilität wird bestimmt durch die unterschiedlichen Ergebnisse eines Untersuchungs- bzw. Beobachtungsverfahrens bei Einsatz des gleichen Untersuchers zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Sie ist das Maß für die Abhängigkeit eines klinischen Untersuchungsverfahrens von der momentanen Einschätzung des Untersuchers.

Ist die Variabilität hoch, sind die Sensivität des Verfahrens und die Spezifität des Befundes stark von der momentanen Einschätzung des Untersuchers abhängig.

Die Interobservervariabilität wird bestimmt durch die unterschiedlichen Ergebnisse eines Untersuchungs- bzw. Beobachtungsverfahrens bei Einsatz verschiedener Untersucher.

Sie ist das Maß für die Abhängigkeit eines klinischen Untersuchungsverfahrens von der Person des Untersuchers.

Ist die Variabilität hoch, sind die Sensivität des Verfahrens und die Spezifität des Befundes stark vom Untersucher abhängig.

3.6 Statistik

Die statistische Signifikanz wurde berechnet durch die Anwendung der Mann-Whitney-Rank-Summe und des Z-Tests (SigmaStat 3,0; SPSS, Inc.).

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) wurden durch SPSS 17,0 berechnet (SPSS, Inc.).

Die Untersuchung entspricht den geltenden universitären Ethik-Richtlinien und der Deklaration von Helsinki.

4. Ergebnisse

4.1 Probanden

4.1.1 Kontrollgruppe

Die Charakteristika der Kontrollgruppe sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4-1: Kontrollgruppe

Anzahl der Teilnehmer	100
Männlich	64 (64%)
Weiblich	36 (36%)
Alter [Jahre]	52,5 ± 16,9
LVEF (%)	59,4 ± 4,0

Die Übersicht über die gesunde Kontrollpopulation zeigt 100 Teilnehmer beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 52,5 ± 16,9 Jahren.

4.1.2 Patienten mit LSB

Die Charakteristika der Patienten mit LSB sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4-2: LSB-Patientengruppe

Anzahl der Patienten	33
Männlich	24 (72,7%)
Weiblich	9 (27,3%)
Alter [Jahre]	69,1 ± 8,8
KHK	17 (51,5%)
LVEF (%)	34,6 ± 12,12
QRS [ms]	149 ± 15,27

Bei der Gruppe der Patienten mit LSB handelt es sich um 33 Personen, beiderlei Geschlechts, mit einem Durchschnittsalter von 69,1 ± 8,8 Jahren. 17 Personen wiesen außerdem eine ischämische Kardiomyopathie (KHK) auf. Die LVEF war deutlich reduziert.

4.2 Durchschnittliche Verzögerungen der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit (S') zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten in der Kontrollpopulation

Tabelle 4-3 zeigt die durchschnittlichen Verzögerungen zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten in der Kontrollpopulation bezogen auf den Zeitpunkt der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit (S'). Angegeben wurde der Mittelwert \pm der Standardabweichungen. Die Maßeinheit sind Millisekunden [ms].

Tabelle 4-3: Durchschnittliche Verzögerungen [ms] zwischen den angezeigten basalen LV-Segmenten in der Kontrollpopulation

	septal	antero-septal	anterior	lateral	posterior	inferior
septal		9,3 \pm 8,5	12,5 \pm 13,3	12,3 \pm 11,6	12,6 \pm 14,1	14,1 \pm 14,0
antero-septal	9,3 \pm 8,5		11,0 \pm 14,3	11,4 \pm 11,0	11,7 \pm 13,0	12,0 \pm 12,7
anterior	12,5 \pm 13,3	11,0 \pm 14,3		12,2 \pm 13,1	11,9 \pm 13,5	12,0 \pm 14,1
lateral	12,3 \pm 11,6	11,4 \pm 11,0	12,2 \pm 13,1		9,5 \pm 8,2	8,6 \pm 9,5
posterior	12,6 \pm 14,1	11,7 \pm 13,0	11,9 \pm 13,5	9,5 \pm 8,2		8,7 \pm 9,2
inferior	14,1 \pm 14,0	12,0 \pm 12,7	12,0 \pm 14,1	8,6 \pm 9,5	8,7 \pm 9,2	

Bei herzgesunden Menschen (Kontrollgruppe) gibt es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der zeitlichen Verzögerung der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten. Die zeitliche Verzögerung ist selten größer als 14 ms.

4.3 Obere Normgrenzen der zeitlichen Verzögerungen zwischen den jeweiligen basalen LV-Segmenten

Als Obergrenzen der normalen Verzögerungen wurden diejenigen Werte definiert, die bei der Kontrollgruppe gemessen wurden. Die Obergrenzen ergeben sich aus dem berechneten Durchschnittswert zuzüglich zweier Standardabweichungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Obere Normgrenzen der Verzögerungen [ms] zwischen den basalen LV-Segmenten abgeleitet bei der Kontrollpopulation

	septal	antero-septal	anterior	lateral	posterior	inferior
septal		26	39	35	41	42
antero-septal	26		40	33	38	37
anterior	39	40		38	39	40
lateral	35	33	38		26	28
posterior	41	38	39	26		27
inferior	42	37	40	28	27	

Die obere Normgrenze mit dem größten Wert für die zeitliche Verzögerung der maximalen Kontraktion zweier basaler LV-Segmente beträgt 42 ms und bezieht sich auf den Vergleich zwischen der septalen und der inferioren Region.

4.4 Durchschnittliche Verzögerungen der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten (S') zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten bei Patienten mit LSB

Tabelle 4-5 veranschaulicht die mittleren Verzögerungen zwischen den jeweiligen basalen linksventrikulären Segmenten bei Linksschenkelblock-Patienten.

Tabelle 4-5: Mittlere Verzögerungen zwischen den basalen LV-Segmenten bei LSB-Patienten

	septal	antero-septal	anterior	lateral	posterior	inferior
septal		36,3 ±33,3	52,5 ±35,7	65,2 ±27,3	58,1 ±30,8	45,6 ±28,6
antero-septal	36,3 ±33,3		25,2 ±33,9	48,1 ±35,7	46,9 ±36,1	52,5 ±35,1
anterior	52,6 ±35,7	25,2 ±33,9		38,1 ±27,0	41,9 ±36,9	50,3 ±36,6

	septal	antero-septal	anterior	lateral	posterior	inferior
lateral	65,2 ±27,3	48,1 ±35,7	38,1 ±37,0		23,8 ±23,7	32,5 ±31,8
posterior	58,1 ±30,8	46,9 ±36,1	41,9 ±36,9	23,8 ±23,7		22,5 ±25,6
inferior	45,6 ±28,6	52,5 ±35,1	50,3 ±36,6	32,5 ±31,8	22,5 ±25,6	

Erwartungsgemäß ist die zeitliche Verzögerung der maximalen Kontraktion bei Patienten mit LSB im Vergleich zur Kontrollgruppe größer. Die größten zeitlichen Verzögerungen bestehen zwischen folgenden basalen LV-Segmenten: septal – lateral 65,2 ± 27,3 ms, septal – posterior 58,1 ± 30,8 ms, septal – anterior 52,6 ± 35,7 ms und antero-septal – inferior 52,5 ± 35,1 ms.

4.5 Prävalenz der dyssynchronen LV-Segmente

In Tabelle 4-6 ist die Prävalenz der dyssynchronen LV-Segmente, sowohl der Kontrollgruppe als auch der LSB-Patienten, dargestellt. Ein Segment wurde dann als dyssynchron definiert, wenn der zeitliche Abstand zwischen Aortenklappenöffnung und S' größer als der obere Normwert war (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-6: Prävalenz der dyssynchronen Segmente

	Kontrollgruppe	LSB-Pat.	p-Wert
septal, n (%)	7 (7%)	24 (73%)	< 0,001
anteroseptal, n (%)	6 (6%)	11 (33%)	< 0,001
anterior, n (%)	2 (2%)	2 (6%)	0,551
lateral, n (%)	4 (4%)	10 (30%)	< 0,001
posterior, n (%)	5 (5%)	14 (42%)	< 0,001
inferior, n (%)	8 (8%)	17 (52%)	< 0,001

Erwartungsgemäß war die Prävalenz von dyssynchronen LV-Segmenten in der Kontrollgruppe gering. Am häufigsten waren die inferiore Region (8%) und die septale

Region (7%) dyssynchron. Im Vergleich dazu war die Anzahl von dyssynchronen LV-Segmenten bei den LSB-Patienten ungleich höher. Am häufigsten waren die septale Region (73%), die inferiore Region (52%) und die posteriore Region (42%) dyssynchron. Bei dem Vergleich der Prävalenz der dyssynchronen LV-Segmente zwischen der Kontrollgruppe und den LSB-Patienten besteht in Bezug auf das jeweilige LV-Segment bei allen Segmenten ein signifikanter Unterschied bis auf die anteriore Region.

4.6 Anzahl dyssynchroner Segmente pro Patient

Anhand der in Tabelle 4-4 definierten oberen Normwerte wurde für jeden Patienten der Kontrollgruppe sowie der LSB-Gruppe die individuelle Anzahl der dyssynchronen Segmente bestimmt (Tabelle 4-7). Innerhalb der Kontrollgruppe waren bei 82% der gesunden Probanden alle LV-Segmente synchron. Bei 9% der Probanden war eine LV-Region dyssynchron. Im Vergleich dazu hatten alle Patienten mit einem LSB mindestens ein dyssynchrones LV-Segment. Am häufigsten waren 2 (36%) und 3 (39%) LV-Regionen dyssynchron.

Tabelle 4-7: Anzahl dyssynchroner Segmente je Proband

Anzahl dyssynchroner Segmente	Kontrollgruppe	LSB-Pat.	p-Wert
0	82 (82%)	0 (0%)	< 0,001
1	9 (9%)	6 (18%)	0,271
2	6 (6%)	12 (36%)	< 0,001
3	2 (2%)	13 (39%)	< 0,001
4	0 (0%)	1 (3%)	0,568
5	1 (1%)	1 (3%)	0,995
>0	18 (18%)	33 (100%)	< 0,001

4.7 Intra- und Interobservervariabilität notiert als Variationskoeffizient

Es konnte gezeigt werden, dass nach Mittelung aller in der Studie gemessenen Segmente die Intra- und die Interobservervariabilität mit 7% bzw. 7,7% relativ gering waren (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Intra- und Interobservervariabilität notiert als Variationskoeffizient

	Intraobserver	Interobserver
septal	6,0%	6,0%
anteroseptal	7,4%	7,9%
anterior	7,1%	7,1%
lateral	8,3%	9,1%
posterior	5,5%	9,1%
inferior	7,7%	6,7%
Mittel	7,0%	7,7%

Die von verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander erhobenen Befunde zeigten nur geringe und somit akzeptable Unterschiede.

5. Diskussion

Die biventrikuläre Stimulationstherapie zielt darauf ab, eine dyssynchrone linksventrikuläre Kontraktion zu synchronisieren. Durch ein dadurch induziertes reverse remodeling verbessert sich die linksventrikuläre Funktion. Konsekutiv erhöht sich die linksventrikuläre EF und der LVEDD wird kleiner.

Vorausgegangene Untersuchungen an großen Patientenkollektiven, wie die MUSTIC-Studie (1), die COMPANION- (2), die CARE-HF- (3) und die MADIT-CRT-Studie (4) belegen den klinischen Nutzen für herzinsuffiziente Patienten.

Die große Herausforderung in der CRT besteht darin, die bisher erreichte Responder-Rate von ca. 70% weiter zu erhöhen, das heißt, weitere robuste Prädiktoren für einen positiven Response auf eine CRT zu finden (12). Insbesondere die hohen Kosten der Therapie sowie die relativ hohe Komplikationsrate (bis 29%) bekräftigen diese Forderung (13).

Die in der PROSPECT-Studie (6) untersuchten echokardiographischen Dyssynchronieparameter erwiesen sich nicht als aussagekräftig genug, um eine zuverlässige Vorhersagbarkeit über die positive Wirkung der CRT garantieren zu können. Weiterhin war sowohl die Intra- als auch die Interobservervariabilität zu groß, um die jeweiligen Echo-parameter robust im klinischen Alltag anwenden zu können.

Obwohl die pathophysiologische Rationale der CRT in der Beseitigung der intra- bzw. interventrikulären Dyssynchronie besteht, spielt die Diagnostik der Dyssynchronie, insbesondere die echokardiographische, in den aktuellen Leitlinien keine Rolle (aktuelle Guidelines (14)).

Im Gegensatz zu dieser nahezu kompletten Infragestellung der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik konnten einige weitere Studien zeigen, dass das Ergebnis einer CRT-Behandlung umso besser wird, je näher die linksventrikuläre Elektrode an dem Segment mit der spätesten Kontraktion liegt (15, 16, 17, 18, 19, 20), das überwiegend echokardiographisch diagnostiziert wurde.

Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass es trotz der Ergebnisse der PROSPECT-Studie (6) sinnvoll ist, die intra- bzw. interventrikuläre Dyssynchronie zu diagnostizieren, wenn wir an dem Paradigma festhalten wollen, dass das Target der CRT die Beseitigung einer ventrikulären Dyssynchronie ist.

In unserer Arbeitsgruppe entwickelten wir deshalb eine echokardiographische Methode der intraventrikulären Dyssynchroniemessung unter Einbeziehung der TSI- und TDI-Messung mit interner Plausibilitätskontrolle.

In der vorliegenden Studie wollten wir die Methode an herzgesunden Probanden validieren. Weiterhin sollte eine Dyssynchroniemessung bei Patienten mit LSB durchgeführt werden.

In die Studie wurden 100 herzgesunde Probanden und 33 Patienten mit Linksschenkelblock eingeschlossen. Bei den Patienten mit einem LSB war die LVEF reduziert (EF $34,6 \pm 12,12$).

Bei den zeitlichen Verzögerungen der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten in den basalen LV-Segmenten unterschieden sich die Kontrollpersonen nicht (Tabelle 4-3). Bei herzgesunden Menschen, wie in unserer Kontrollgruppe, wird bei einem intakten Reizleitungssystem der linke Ventrikel homogen depolarisiert und konsekutiv kontrahieren alle linksventrikulären Areale nahezu zeitgleich. Die dabei zu beobachtenden Differenzen sind minimal. Dass wir dieses allgemein bekannte Prinzip in unseren Messungen nachvollziehen konnten, interpretierten wir als einen Hinweis auf die Messgenauigkeit unseres Verfahrens.

Die oberen Normgrenzen der zeitlichen Verzögerungen der regionalen Kontraktionen definierten sich aus den berechneten Durchschnittswerten zuzüglich zweier Standardabweichungen. Die Werte lagen trotz zweier Standardabweichungen relativ nahe beieinander mit 26 ms bis 42 ms (Tabelle 4-4).

Bei einem Linksschenkelblock ist die linksventrikuläre Kontraktion nicht mehr homogen. Normalerweise wird die elektrische Erregung aus den Vorhöfen über den AV-Knoten, das His-Bündel, den rechten, bzw. den linken Schenkel in die Purkinje-Fasern weitergeleitet. Die einzelnen Purkinje-Fasern haben direkten Kontakt zu den Myokardzellverbänden. Durch eine Fortführung der Depolarisation auf das Myokardgewebe entsteht

eine homogene linksventrikuläre Kontraktion. Bei einem Linksschenkelblock kann der linke Ventrikel nur über den rechten Schenkel erregt werden. Der Übertritt der Depolarisation aus dem rechten in den linken Ventrikel erfolgt gewöhnlich über das Septum. Konsekutiv entsteht eine dyssynchrone linksventrikuläre Kontraktion. In der Echokardiographie wird dieses Phänomen zutreffend als „rocking heart“ bezeichnet.

In Übereinstimmung mit den pathophysiologischen Konsequenzen des Linksschenkelblocks waren die von uns gemessenen durchschnittlichen Verzögerungen der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeiten zwischen den verschiedenen basalen LV-Segmenten bei der Patientengruppe mit LSB signifikant größer als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Werte lagen zwischen $22,5 \pm 25,6$ und $65,2 \pm 27,3$ (Tabelle 4-5).

Das Auftreten dyssynchroner LV-Segmente war in der Kontrollgruppe gering. Demgegenüber war die Anzahl der dyssynchronen Segmente bei den Patienten mit Linksschenkelblock in fast allen Bereichen des linken Ventrikels erhöht.

Die inferiore und die septale Region waren am häufigsten dyssynchron. Signifikante Unterschiede gab es auch in allen übrigen Regionen, bis auf die anteriore Region (Tabelle 4-6).

Während bei 82% der herzgesunden Probanden keine dyssynchronen Segmente vorhanden waren, hatten alle Patienten mit LSB dyssynchrone Segmente. Am häufigsten zeigten sich zwei (36%) bzw. drei (39%) dyssynchrone Segmente pro LSB-Patient. (Tabelle 4-7).

In der Literatur gibt es viele Arbeiten, die sich mit dem Auftreten bzw. mit der Diagnostik dyssynchroner Regionen innerhalb des linken Ventrikels bei Patienten mit Indikation zur CRT beschäftigen. Ypenburg et al. (19) führte bei 244 Patienten im Vorfeld einer CRT-Implantation eine echokardiographische Dyssynchroniediagnostik mit Hilfe der speckle-tracking-radial-strain-Analyse durch. 70% dieser Patienten hatten einen Linksschenkelblock. Am häufigsten dyssynchron war die posteriore Region (36%), gefolgt von der lateralen Region (33%) und der inferioren Region (13%). Fung et al. (21) untersuchte an 101 Patienten, die eine CRT erhielten, die Relevanz einer konkordanten Elektrodenimplantation für das reverse remodeling. Bei den konkordant implantierten 46 Patienten war bei 78% der Patienten die dyssynchrone Region lateral, bei 11% posterior und bei ebenfalls 11% anterior.

Ansalone et al. (22) definierte an 31 Patienten mit fortgeschrittener nicht-ischämischer CMP und Linksschenkelblock mit Hilfe des TDI das linksventrikuläre Areal mit der spätesten Kontraktion. Bei 35,5% der Patienten war das die laterale Region, gefolgt von der anterioren (25,8%), der posterioren (22,6%) und der septalen / inferioren Region (16,1%). Damit war bei 43% der Patienten der Bereich der spätesten Kontraktion nicht die laterale / posterolaterale Region.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zitierten Studien war bei unseren 33 Patienten mit Linksschenkelblock die Verteilung der dyssynchronen Areale nicht einheitlich. Am häufigsten war die septale Region (73%) dyssynchron, gefolgt von inferior (52%) und posterior (42%).

Bei unseren Patienten mit Linksschenkelblock zeigte sich außerdem, dass häufig mehrere linksventrikuläre Regionen dyssynchron sind. Bei 39% der Patienten waren drei Regionen dyssynchron, bei 36% zwei Areale und bei 18% war nur ein linksventrikulärer Abschnitt dyssynchron. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Murphy et al. (23) bei 54 Patienten mit Indikation zur CRT und einer QRS-Breite von 157 ms. Die linksventrikuläre Dyssynchronie wurde mit Hilfe des TSI bestimmt. Bei 24% der Patienten war eine Region dyssynchron, bei 39% zwei Abschnitte und bei 28% drei Regionen. Das Auftreten von mehreren dyssynchronen linksventrikulären Arealen ist die Rationale für die Implantation von zwei linksventrikulären Elektroden, die in verschiedenen Abschnitten implantiert werden. Dieses Prinzip wird als „multisite pacing“ bezeichnet (24).

Alle diesbezüglichen Studien zeigen somit übereinstimmend, dass die individuelle Verteilung der linksventrikulären Dyssynchronie bei Patienten mit Indikation zur CRT stark variiert und kein einheitliches Muster hat (6, 7).

Zusammenfassend waren unsere Ergebnisse konform zu der Physiologie des gesunden Herzens (Kontrollgruppe) bzw. zur Pathophysiologie des Linksschenkelblocks (LSB-Patienten). Wie oben erwähnt, interpretierten wir das als Hinweis auf die Messgenauigkeit unseres Verfahrens.

Aufgrund der internen Plausibilitätskontrolle war die Intra- und Interobservervariabilität akzeptabel.

Die TDI und TSI wurden in vielen Studien als Methode der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik im Rahmen einer CRT untersucht. Einige Studien werden im Folgenden vorgestellt.

G. Ansalone et al. (22) setzte das TDI erfolgreich zur Diagnostik der linksventrikulären Region mit der zeitlich spätesten Kontraktion ein. In die Studie wurden 31 Patienten mit überwiegend ischämischer Herzkrankheit eingeschlossen. Anhand der echokardiographischen Diagnostik wurden die linksventrikulären Elektroden in die Region mit der spätesten Kontraktion implantiert. Es zeigte sich sowohl eine Verbesserung der echokardiographischen als auch der klinischen Parameter.

C.M. Yu et al. (25) untersuchte an 54 CRT-Patienten den prädiktiven Wert der TDI unter zusätzlicher Anwendung von Strain Rate Imaging (SRI). Bei den Patienten mit echokardiographisch nachgewiesener Dyssynchronie führte die CRT zu einer Verbesserung des endsystolischen und enddiastolischen Volumens sowie der EF.

M. Penicka et al. (26) führte an 49 Patienten eine intraventrikuläre Dyssynchroniediagnostik mittels TDI durch. In der Studie zeigte sich, dass je größer die intraventrikuläre Dyssynchronie ist, umso mehr profitieren die Patienten von einer CRT.

J. Gorcsan et al. (27) setzte das TSI erfolgreich zur Diagnostik der linksventrikulären Dyssynchronie bei 29 CRT-Patienten ein. Die erhobenen echokardiographischen Werte hatten hinsichtlich des prädiktiven Wertes einen positiven Response auf die CRT mit einer Sensivität von 87% und einer Spezifität von 100%.

K. Dohi et al. (17) konnte das TSI zur sicheren Bestimmung der linksventrikulären Region mit der spätesten Kontraktion nutzen. Bei einer Platzierung der linksventrikulären Elektrode in diese Region zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung echokardiographischer als auch klinischer Parameter.

C.M. Yu et al. (28) konnte an 56 Patienten das TSI schnell und effizient zur echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik nutzen. Im Follow-up zeigte sich, dass die Patienten mit dem höchsten Ausmaß an Dyssynchronie, am meisten von einer CRT profitierten.

Auch R.T. Murphy et al. (23) nutzte das TSI zur Bestimmung des linksventrikulären Areals mit der spätesten Kontraktion, um dort die linksventrikuläre Elektrode zu platzieren.

Die Untersuchung erfolgte an 54 Patienten. Bei den Patienten, bei denen dieses Konzept gelang, zeigte sich nach einem Follow-up von sechs Monaten ein deutlich verbessertes linksventrikuläres reverse remodeling.

Über die kombinierte Anwendung von TDI und TSI ist uns nur eine Studie bekannt.

N.R. Van de Veire et al. (29) untersuchte an 60 CRT-Patienten mit einem Follow-up von sechs Monaten die echokardiographische Dyssynchroniemessung sowohl mit TSI als auch mit TDI. Das Ausmaß der jeweils bestimmten Dyssynchronie wurde mit dem klinischen und echokardiographischen outcome nach sechs Monaten korreliert. Die Werte hinsichtlich der linksventrikulären Dyssynchronie korrelierten sehr gut zwischen TDI und TSI.

Im Vergleich zu unserem Konzept erfolgte in dieser Studie keine konsequente Triggerung auf die AVO und AVC. Weiterhin wurde das TSI nicht im Sinne einer internen Plausibilitätskontrolle für die TDI-Messungen genutzt.

Seit den enttäuschenden Ergebnissen der PROSPECT-Studie (6) wird keine echokardiographische Methode der Dyssynchroniemessung in den aktuellen CRT-Guidelines empfohlen (14).

In den letzten Jahren wurde vor allem die speckle-tracking-Analyse zur echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik genutzt. Bei dem speckle tracking wird die relative Bewegung von benachbarten grauen Punkten (speckle) im 2D-Bild über den RR-Zyklus analysiert. Die Bewegung dieser Punkte wird als „strain“ bezeichnet und in Prozent angegeben. Der normale strain beträgt ca. 20%. Weiterhin kann der Zeitpunkt der maximalen Bewegung definiert werden und somit in der Dyssynchroniediagnostik angewendet werden.

Insbesondere bei den beiden wichtigen kürzlich publizierten TARGET- (30) und STARTER-Studien (31) wurde das speckle tracking angewendet (30, 31).

In diesen Studien wurde der Effekt einer LV-Elektrodenimplantation anhand der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik (speckle tracking) untersucht.

Trotz der häufigen Anwendung des speckle trackings in der aktuellen echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik halten wir eine weiterführende Anwendung unseres Vorschlags zur Dyssynchroniediagnostik für gerechtfertigt.

Zunächst wird in den aktuellen CRT-Guidelines keine der verschiedenen Methoden der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik, z.B. speckle tracking, besonders präferiert (14, 32).

Im Vergleich zum TDI ist das speckle tracking winkelunabhängig und erlaubt damit exakte Ergebnisse auch bei einem schlechten Anschallwinkel ($> 20^\circ$).

Ein großer Vorteil des TDI ist seine hohe zeitliche Auflösung, was bedeutend für eine exakte Dyssynchroniediagnostik ist. Weiterhin können sowohl das TDI als auch das TSI bei einem hohen Prozentsatz der Patienten angewendet werden. Das Problem ist die korrekte Interpretation der TDI-Kurven, was wir versucht haben, durch die interne Plausibilitätskontrolle zu lösen.

Im Vergleich dazu kann das speckle tracking bei einem schlechten Schallfenster (ca. 8-11% der Patienten) nicht angewendet werden (30, 31).

Im Folgenden soll auf das Phänomen eingegangen werden, dass sich die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik nicht bei der Diagnostik zur CRT etabliert hat, obwohl das Target der CRT die linksventrikuläre Dyssynchronie ist und somit eigentlich eine Messung dieser erfolgen sollte. In den aktuellen CRT-Guidelines (14) sind nur folgende pathologische Veränderungen als Indikation zur CRT implementiert. Dazu gehören reduzierte LVEF ($\leq 35\%$), QRS-Breite ≥ 120 ms, Linksschenkelblock bzw. Non-Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz (NYHA II-IV). Eine Bildgebung der Dyssynchronie jedweder Art ist nicht aufgenommen. Wie schon oben erwähnt, ist die Ursache dafür in den enttäuschenden Ergebnissen der PROSPECT-Studie (6) zu suchen. Eine ähnlich ambitionierte große multizentrische Studie zur Relevanz neuerer echokardiographischer Parameter der Dyssynchroniediagnostik hat es seitdem nicht mehr gegeben, so dass verständlich ist, warum die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik umstritten bleibt.

Innerhalb unserer Arbeitsgruppe diskutieren wir folgende Erklärungsversuche für das bisherige Versagen der echokardiographischen Dyssynchronieparameter als Prädiktor

für einen positiven Response auf die CRT. Dabei sind nach unserer Auffassung zwei grundsätzlich verschiedene Ursachen zu betrachten. Einerseits liegt ein methodisches Versagen der in der PROSPECT-Studie (6) untersuchten Parameter vor: Wenn die Intra- und Interobservervariabilität so inakzeptabel hoch war, wie in dieser Studie, sind diese Parameter nicht für den klinischen Alltag als robustes Messinstrument der linksventrikulären Dyssynchronie geeignet. Wir hoffen mit unserer Kombination zweier Parameter mit interner Plausibilitätskontrolle zu besseren Ergebnissen zu kommen, können dazu allerdings noch keine Aussage treffen, da wir unser Verfahren der Dyssynchroniediagnostik noch nicht im Rahmen einer multizentrischen CRT-Studie mit externem Referenzlabor untersucht haben.

Neben dieser methodischen Erklärung für das Versagen der echokardiographischen Dyssynchronieparameter gibt es andererseits noch prinzipielle Erklärungsversuche, die in der komplexen Wirkung der biventrikulären Stimulation zu suchen sind. Innerhalb unserer Arbeitsgruppe (Charité-CRT-Register (33)) haben wir dazu folgende theoretische Gedanken bzw. Erklärungsmodelle entwickelt.

Unsere Theorie besteht in der Annahme, dass der Erfolg einer CRT von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist, von denen die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik nur ein Teil ist. Somit ist es nahezu unmöglich, nur anhand des Ausmaßes der präoperativen Dyssynchronie den Erfolg einer CRT vorherzusagen. Somit stellen wir die Auffassung in Frage, dass nur der echokardiographische Dyssynchronieparameter valide ist, der seine Effektivität als Prädiktor für einen positiven Response nachgewiesen hat. Nach unserer Auffassung besteht die einzige Forderung an die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik darin, das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie sicher und exakt zu messen.

Folgende wichtige Bausteine eines positiven Responses können nämlich von der präoperativen echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik nicht vorhergesagt werden. Zunächst ist die Anatomie des Coronarsinus zu nennen. Ist ein geeigneter Seitenast des Coronarsinus auf dem Bereich der spätesten linksventrikulären Kontraktion vorhanden? Gelingt es, die Elektrode dort zu platzieren, bzw. sind dort akzeptable Werte, z.B. in Form einer guten Reizschwelle vorhanden? Ist es intraoperativ aus technischen Gründen nicht möglich, die Elektrode in den gewünschten Seitenast zu platzieren, ist folgendes Szenario denkbar: In der präoperativen echokardiographischen Dyssyn-

chroniediagnostik konnte die Dyssynchronie gut detektiert werden. Aufgrund einer komplexen Anatomie des Coronarsinus konnte die LV-Elektrode nicht auf diesem Areal implantiert werden. Postoperativ ist die Dyssynchronie nur minimal reduziert, konsekutiv ist das reverse remodeling begrenzt und die präoperative echokardiographische Dyssynchroniediagnostik hat anscheinend versagt.

Ein weiterer wichtiger Baustein für einen guten Response auf die CRT sind die intramuralen Leitungsverhältnisse. Folgende Beobachtung ist darunter zu verstehen: In dem Charité-CRT-Register (33) unserer Arbeitsgruppe beobachteten wir Patienten, bei denen eine konkordante Operation durchgeführt wurde. Das bedeutet, dass die Elektrode auf dem dyssynchronen Areal implantiert werden konnte. Erstaunlicherweise jedoch zeigte sich in der postoperativen Dyssynchroniediagnostik, dass sich die intraventrikuläre Dyssynchronie unverändert nachweisen ließ. Die einzige Erklärung dafür ist aus unserer Sicht, dass die lokalen intramuralen elektrischen Leitungsverhältnisse in dem dyssynchronen Areal so langsam sind, dass die elektrische Erregung über die LV-Elektrode zu keiner signifikanten Homogenisierung der globalen linksventrikulären Kontraktion führt. Eine präoperative Diagnostik der intramuralen lokalen Leitungsverhältnisse wäre nur mit einer aufwendigen elektrophysiologischen Untersuchung möglich, und ist damit im klinischen Alltag nicht zu implementieren. Dieses Phänomen der prolongierten intramuralen Leitung kann somit das reverse remodeling negativ beeinflussen. Wenn trotz korrekter präoperativer echokardiographischer Dyssynchroniediagnostik die verzögerte intramurale Leitung ein reverse remodeling verhindert, ist damit nicht die Echokardiographie in Frage zu stellen.

Ein weiterer wichtiger Baustein für einen guten Response auf eine CRT ist die prinzipiell noch vorhandene Fähigkeit des linken Ventrikels für ein reverse remodeling. Aus einer Vielzahl von Studien (34, 35, 36) ist bekannt, dass die Ergebnisse durch eine CRT bei Patienten mit nicht-ischämischer CMP besser sind, als bei Patienten mit ischämischer CMP. Auch die CRT ist nicht in der Lage, insbesondere Narben wieder in vitales Gewebe umzuwandeln. Dadurch kann trotz konkordanter Operation ein reverse remodeling verhindert werden, unabhängig von der ggf. korrekten echokardiographischen Einschätzung der Dyssynchronie. Aber auch bei langjährig bestehender nicht-ischämischer CMP (37, 38) kann der myokardiale Fibrosegrad schon so hoch sein, dass eine Erholung des Ventrikels, d.h. reverse remodeling, unmöglich ist. Auch dieses Szenario, das

prinzipielle Unvermögen des linken Ventrikels zum reverse remodeling, kann insbesondere bei nicht-ischämischer CMP von der präoperativen echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik nicht sicher evaluiert werden.

Zusammengefasst gibt es neben der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik eine Vielzahl von gewichtigen Faktoren, die für einen guten Response auf eine CRT verantwortlich sind. Aus Sicht unserer Arbeitsgruppe erscheint es deshalb sehr schwierig, die Effektivität der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik allein in der Rolle als Prädiktor für ein reverse remodeling zu bewerten.

Wie schon oben erwähnt, stellen wir innerhalb unserer Arbeitsgruppe an die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik die alleinige Forderung, das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie exakt und robust zu messen. In dem Charité-CRT-Register unserer Arbeitsgruppe (33) konnten wir zeigen, dass insbesondere bei den Patienten ein reverse remodeling nach CRT auftritt, bei denen in der postoperativen echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik (1. postoperativer Tag) die Dyssynchronie beseitigt wurde bzw. größtenteils reduziert werden konnte. Das belegt aus unserer Sicht zwei Dinge:

1. Das Target der CRT ist die Dyssynchronie, deshalb erscheint eine Diagnostik dieser sinnvoll.
2. Die Effektivität der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik allein daran zu messen, ob die präoperative Dyssynchroniediagnostik als Prädiktor für einen guten Response auf die CRT geeignet ist, halten wir für methodisch fragwürdig.

Zusammengefasst haben wir in unserer Arbeitsgruppe versucht, eine echokardiographische Methode der Dyssynchroniediagnostik zu entwickeln, die so zuverlässig und robust ist, dass sie ohne einen hohen Zeitaufwand und mit einer internen Plausibilitätskontrolle in der klinischen Praxis eingesetzt werden kann. An Probanden konnten diesbezüglich Normwerte erhoben werden. Weiterhin konnte an Patienten mit einem Linkschenkelblock die Methode erfolgreich angewandt werden.

Damit sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen erfüllt, um diese Methode in einer prospektiven multizentrischen Studie mit externem echokardiographischen Referenzlabor an CRT-Patienten zur echokardiographischen Evaluation der intraventrikulären Dyssynchronie zu untersuchen. Dadurch kann evaluiert werden, ob unsere Methode wirklich zu einer Verbesserung und ggf. Erleichterung der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik führt.

Limitationen

Die entscheidende Limitation besteht darin, dass die von uns entwickelte Methode der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik noch nicht im Rahmen einer multizentrischen Studie bei CRT evaluiert ist. In einem ersten Schritt sollte die Methode zunächst an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Linksschenkelblock evaluiert werden, was Gegenstand der Doktorarbeit war. Dieses Vorgehen hielten wir für sinnvoll, da erst die gewonnenen Normwerte und erste praktische Erfahrungen mit der Methode die Voraussetzung für die Anwendung im Rahmen einer CRT ist.

Die zweite Limitation besteht darin, dass in der Mehrzahl der aktuellen Publikationen zur echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik das speckle tracking angewendet wird. Damit ist die Vergleichbarkeit zu unserer Methode eingeschränkt.

6. Zusammenfassung

Das an 100 herzgesunden Probanden evaluierte Konzept der echokardiographischen Dyssynchroniediagnostik bestehend aus TSI und TDI mit ihrer Plausibilitätskontrolle konnte erfolgreich bei Patienten mit Linksschenkelblock angewendet werden.

Damit ist die Voraussetzung gegeben, dieses Verfahren in einer multizentrischen Studie zu testen, um wissenschaftlich feststellen zu können, ob unser Konzept wirklich die echokardiographische Dyssynchroniediagnostik verbessert.

7. Literaturverzeichnis

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert J-C. **Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators.** N Engl J Med 2001; 344,12.
2. 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, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators.** N Engl J Med 2004; 350:2140-50, at www.NEJM.ORG.
3. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. **The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure, for the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.** N Engl J Med 2005; 352, 15, at www.NEJM.ORG.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes MNA III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. **Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events, for the MADIT-CRT Trial Investigators.** N Engl J Med 2009; 361, 14, at www.NEJM.ORG.
5. **2010 Focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure, developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association.** Eur Heart J 2010; 31:2677-2687.
6. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J III, St. John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. **Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial.** Circulation 2008; 117:2608-2616.
7. Ommen SR, et al. **Clinical utility of Doppler echocardiographie and TDI.** Am Heart Association, 2000, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023933>.
8. Killich M. **Tissue Doppler Imaging.** München 2007, at http://edoc.ub.uni-muenchen.de/6708/1/Killich_Markus.pdf.
9. Gorcsan J, et al. **Usefulness of echocardiographic TSI to predict acute response to CRT.** Am J Cardiol 2004; 93:1178-1181.

10. Flachskampf FA. **Praxis der Echokardiographie**. 2.Ed. 2007, S.69-71, S.83-84.
11. Armstrong WF, Ryan T. **Feigenbaum's Echocardiography**. 7th Ed. 2010, p.50-51.
12. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB, Daubert JP, Fischer WG, Gurley J, et al. **Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2000 patients from a multicenter study program**. J AmCollCardiol 2005; 46:2348-56.
13. Boriani G, Biffi M, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, Bertini M, et al. **Is cardiac resynchronization therapy cost-effective?** Europace 2009; 11(Suppl. 5): v93-7.
14. Vardas, et al. **CRT Guidelines**. Eur Heart J 2007; 28:2256-95. McMurray, et al. **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of Acute and chronic heart failure 2012**. Eur Heart J 2012; 33:1787-1847.
15. 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 remodeling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography**. Eur Heart J 2007; 28:1211-1220.
16. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, Hundemer A, Kuhl H, Schauerte P, Kelm M, Franke A. **Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to longterm benefit of cardiac resynchronization**. Am J Cardiol 2007; 100:1671-1676.
17. Dohi K, Suffoletto M, Ganz L, Zenati M, Gorcsan J 3rd. **Utility of echocardiographic tissue synchronization imaging to redirect left ventricular lead placement for improved cardiac resynchronization therapy**. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28:461-465.
18. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. **Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: where and how?** Europace 2009; 11:554-56.
19. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. **Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy**. J Am Coll 2008; 52:1402-1409.
20. Döring M, et al. **Individually tailored left ventricular lead placement: lessons from mulimodality integration between three-dimensional echocardiography and coronary sinus angiogram**. Europace 2013 May; 15(5):718-27, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388184>.

21. Fung JW, Lam YY, Zhang Q, Yip GW, Chan WW, Chan GC, Chan JY, Yu CM. **Effect of left ventricular lead concordance to the delayed contraction segment on echocardiographic and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy.** J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20:530-535.
22. 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 CollCardiol 2002; 39:489-499.
23. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, Wilkoff BL, Thomas JD, Grimm RA. **Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy.** Am J Cardiol 2006; 97:1615-1621.
24. Cazeau S. **Echocardiographic modelling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study.** Pace 2003; 26:137-43.
25. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zhang Y, Sanderson JE. **Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy.** Circulation 2004; 110:66-73.
26. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P. **Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronizatoin therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography.** Circulation 2004; 109:978-983.
27. Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. **Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy.** Am J Cardiol 2004; 93:1178-1181.
28. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE. **A novel tool to assess systolic dyssynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging.** J Am Coll Cardiol 2005; 45:677-684.
29. Van de Veire NR, Bleeker GB, De Sutter SJ, Ypenburg C, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. **Tissue synchronization imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy.** Heart 2007; 93:1034-1039.
30. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. **Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial.** J Am CollCardiol 2013; 59:1509-1518.

31. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J 3rd. **Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy: Results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region Trial (STARTER)**. *Circ Heart Fail* 2013; 6:427-34.
32. Yu CM, Hayes DL. **Cardiac resynchronization therapy: an update**. *Eur Heart J* 2013.
33. Poller W, Dreger H, Schwerg M, Bondke H, Melzer C. **Not left ventricular lead position, but the extent of immediate asynchrony reduction predicts long term response to cardiac resynchronization therapy**. *Clinical Research in Cardiology*, Jan 28, 2014. [Epub ahead of print]
34. Adelstein E, Saba S. **Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy**. *Am Heart J* 2007; 153:105-12.
35. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, Zimetbaum PJ, Gerritse B, Kristiansen N, Ghio S. **Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a Prospect (Predictors of Response to CRT) sub-analysis**. *Eur Heart J* 2009; 30:2470-2477.
36. 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.
37. Toprak G. **Fibrosis in heart failure subtypes**. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:2302-9.
38. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Coceani M, Chiappino S, Todiere G, Srebot V, Passino C, Aquaro GD, Emdin M, Lombardi M. **Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study**. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:790-9.

8. Abkürzungsverzeichnis

2D	zwei dimensional
abs.	Absolut
AV-...	atrioventrikular
AVC	Ende des aortalen Flusses (engl. aortic valve closing)
AVO	Beginn des aortalen Flusses (engl. aortic valve opening)
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CMP	Kardiomyopathie (engl. cardiomyopathy)
CRT	Biventrikuläre Stimulationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)
d.h.	das heißt
EF	Ejektionsfraktion
et al.	und andere (lat. et alii)
GF	Grundfrequenz
Ggf.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
His-Bündel	vom AV-Knoten ausgehendes Faserbündel des Erregungsleitungssystems
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IVMD	intraventrikuläres mechanisches delay
LBBB	Left bundle branch block (engl., Linksschenkelblock)
LSB	Linksschenkelblock
LV-...	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
min.	Minute(n)
ms	Millisekunden
n.	Anzahl, absolut (lat. numerus)

NYHA	New York Heart Association
p	p-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit / Signifikanzwert (Statistik)
Pat.	Patient(en)
PW	Pulswelle (engl. pulse wave)
QRS	Kammererregung im EKG
Ref.	Referenz
RR-...	Riva-Rocci
S'	systolische Spitzengeschwindigkeit
SPSS, SPSS, Inc.	SPSS bezeichnet eine Marke der Softwarefirma IBM, unter welcher Statistik- und Analyse-Software entwickelt und vertrieben wird (SPSS Incorporation). Das wichtigste Produkt der Marke ist die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics.
SRI	strain rate imaging
TDI	tissue Doppler imaging
TSI	tissue synchronization imaging
VC	Variationskoeffizient
VVI-...	ventrikulärer Stimulationsmodus bei Einkammerbetriebsart
z.B.	zum Beispiel

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für die Schwierigkeit, bei TDI die richtige Zacke für den korrekten Messpunkt (S') zu bestimmen	12
Abbildung 2: TSI 4-Chamber-View	13
Abbildung 3: TDI 4-Chamber-View	14
Abbildung 4: TSI 3-Chamber-View	15
Abbildung 5: TDI 3-Chamber-View	15

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse III / IV nach der NYHA	5
Tabelle 2-2: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA II.....	6
Tabelle 2-3: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz und permanentem Vorhofflimmern	6
Tabelle 2-4: Empfehlungen für Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlicher Klasse I-Schrittmacher-Indikation	7
Tabelle 3-1: Charakteristika der Studienpopulation.....	10
Tabelle 4-1: Kontrollgruppe	18
Tabelle 4-2: LSB-Patientengruppe	18
Tabelle 4-3: Durchschnittliche Verzögerungen [ms] zwischen den angezeigten basalen LV-Segmenten in der Kontrollpopulation	19
Tabelle 4-4: Obere Normgrenzen der Verzögerungen [ms] zwischen den basalen LV-Segmenten abgeleitet bei der Kontrollpopulation.....	20
Tabelle 4-5: Mittlere Verzögerungen zwischen den basalen LV-Segmenten bei LSB-Patienten.....	20
Tabelle 4-6: Prävalenz der dyssynchronen Segmente	21
Tabelle 4-7: Anzahl dyssynchroner Segmente je Proband	22
Tabelle 4-8: Intra- und Interobservervariabilität notiert als Variationskoeffizient	23

11. Anhang

- **Eidesstattliche Erklärung**

- **Tabellarischer Lebenslauf**

- **Danksagung**

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Gabriele von Hausen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

„Bedeutung der Kombination der echokardiographischen Methoden TDI und TSI bei der Bewertung kardialer Dyssynchronie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

.....
(Gabriele von Hausen)

Berlin, den

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Dank gebührt Herrn **Univ.-Prof. Dr. med. G. Baumann**, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Charité – Campus Mitte, Universitätsmedizin der Humboldt Universität zu Berlin, für die Überlassung des Themas.

Besonders dankbar bin ich meinem Mentor Herrn Oberarzt **PD Dr. med. C. Melzer** für seine ständigen Anregungen bei der Präzisierung der wissenschaftlichen Fragestellung im Verlauf der Bearbeitung des Themas und für seine sachlich-kritischen und anregenden Hinweise.

Herrn **PD Dr. med. H. Dreger** danke ich vielmals für die freundliche Bereitstellung des Bildmaterials.

Den **Mitarbeitern der Zentralbibliothek der Charité sowie der Bibliothek des Bundeswehrkrankenhauses** Berlin danke ich für das freundliche Entgegenkommen und die Sorgfalt bei der raschen Beschaffung und Ausleihe zitierter Quellen.

Sehr dankbar bin ich meinem Bruder Herrn H.-C. Mahl für äußerst engagiertes Formgeben, Korrigieren und Redigieren der vorliegenden Arbeit.

Besonders herzlich danke ich meinem Mann für fachliche Beratung und Ermutigung sowie meiner ganzen Familie für ihr großes Verständnis, um mir diese Studie zu ermöglichen.