

Aus dem
Charité Centrum für Innere Medizin mit Kardiologie,
Gastroenterologie und Nephrologie
Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

Habilitationsschrift

Diagnostik und Therapiemonitoring der Herzinsuffizienz: Gewebedoppler-, 2D-Strain-Echokardiografie und kardiale Biomarker

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Fabian Knebel
geboren am 7. Dezember 1970 in Aachen

Eingereicht: Januar 2010

Dekanin: Frau Professor Dr. Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. G. Hasenfuß, Göttingen

Gutachter: 2. Herr Prof. Dr. Ch. Bode, Freiburg

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Der kardiale Biomarker NT-proBNP bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz	7
1.2. Gewebedoppler-Echokardiografie und NT-proBNP in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz	8
1.3. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Radialer, longitudinaler 2D-Strain in der Prädiktion des Therapieerfolges	10
1.4. Kardiale Resynchronisationstherapie: Zirkumferentieller 2D-Strain in der Prädiktion des Therapieerfolges	12
1.5. Implementierung von 7 echokardiografischen Parametern der Asynchronie zur Verbesserung des Erfolg der CRT	12
1.6. 2D Strain und Gewebedoppler-Echokardiografie in der Diagnostik der Rechtsherzfunktion bei pulmonal-arterieller Hypertonie	13
1.7. Zielstellung	14
2. Ergebnisse	15
2.1. NT-proBNP bei akuter Herzinsuffizienz	15
2.1.1. Korrelation von NT-ProBNP mit invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern bei der Rekompensation von akut kardial dekompensierten Patienten	15
2.1.2. Die hämodynamische Verbesserung akut kardial dekompensierter Patienten geht mit einer Abnahme der NT-proBNP Spiegel einher	20

2.2. Myokardiale Gewebe-Doppler Echokardiografie und NT-proBNP bei diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz	25
2.3. Longitudinaler und radialer 2D-Strain und Gewebe-Doppler Echokardiografie für die Prädiktion des Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie	34
2.4. Zirkumferentielle 2D Strain Echokardiografie für die Prädiktion des langfristigen Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie	42
2.5. Die Anwendung von sieben echokardiografischen Asynchronie-Parametern zur Verbesserung des langfristigen Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie	50
2.6. Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels 2D-Strain Echokardiografie bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie	61
3. Diskussion	67
3.1. Akute Herzinsuffizienz: Verlaufskontrolle von NT-proBNP und Korrelation mit hämodynamischen Parametern	67
3.2. Diastolische Herzinsuffizienz: Diagnostische Differenzierung mittels Gewebe-Doppler-Echokardiografie und NT-proBNP	68
3.3. Chronische Herzinsuffizienz: Prädiktion des Therapieerfolgs der CRT mit 2D-Strain Echokardiografie	69
3.4. Chronische Herzinsuffizienz: Patientenselektion für CRT mit neuen echokardiografischen Parametern	70
3.5. Rechtsherzinsuffizienz: Diagnostik mittels 2D Strain und Geweb-Doppler-Echokardiografie bei pulmonal-arterieller Hypertonie	72
3.6. Neue Methoden in der Diagnostik der Herzinsuffizienz: Ausblick	72

4. Zusammenfassung	75
5. Literaturverzeichnis	77
Danksagung	86
Eidesstattliche Erklärung	87

Abkürzungsverzeichnis

AFI	Automated Function Imaging
BMI	Body Mass Index
CI	Cardiac Index
cMRT	Kardiale Magnet-Resonanz-Tomografie
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
DLC	Delayed Longitudinal Contraction
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
IMD	Interventrikuläres elektromechanisches Delay
LVEMD	Linksventrikuläres mechanisches Delay
LVMI	Left Ventricular Mass Index
NPV	Negative Predictive Value
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PPV	Positive Predictive Value;
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
ROC	Receiver Operator Characteristic
SPWMD	Septal-to-posterior Wall Motion Delay
SVR	System Vascular Resistance
TDI	Tissue Doppler Imaging
TDId	Delay of the septal and basal time-to-peak velocity
Ts	Time-to-peak systolic velocity
Ts-12	Maximal difference in the time-to-peak velocities of 12 myocardial segments
Ts-12-SD	Standard deviation of time-to-peak velocities of 12 myocardial segments
TSI	Tissue Synchronization Imaging

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Trotz der Erfolge der medikamentösen Therapie der systolischen Herzinsuffizienz ist die Mortalität sowohl der systolischen als auch der diastolischen Herzinsuffizienz weiterhin hoch.

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz umfasst neben der Anamnese und klinischen Untersuchung die nicht-invasive bildgebende (Echokardiografie, kardiale MRT und CT), laborchemische Diagnostik (kardiale Biomarker) sowie die invasive Diagnostik (Koronarangiografie, Rechtsherzkatheter, Myokardbiopsie).

Auf den Gebieten der Echokardiografie und der laborchemischen Diagnostik wurden in den zurückliegenden Jahren neue Methoden entwickelt. Diese Methoden umfassen zum einen die natriuretischen Peptide und neue Methoden der Echokardiografie, dabei besonders der Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging, TDI) und der auf 2D-Grauwert-Analyse beruhende 2D-Strain.

Ziel dieser Arbeit ist es, den diagnostischen Stellenwert dieser neuen Parameter methodisch zu überprüfen, in verschiedenen klinischen Fragestellungen zu evaluieren und miteinander zu vergleichen.

1.1. Der kardiale Biomarker NT-proBNP bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz

Die akute dekompensierte Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten Gründen der Hospitalisierung in der westlichen Welt [1-4]. Die exakte Beurteilung der hämodynamischen Situation eines Patienten ist oft schwierig. Mit einem Einschwemmkatheter (Swan-Ganz-Katheter), der in die Pulmonalarterie eingebracht wird und dort Druck und Widerstandsmessungen ermöglicht, lässt sich die hämodynamische Situation des Patienten beurteilen. Allerdings existieren keine anerkannten Leitlinien zur Beurteilung der Messwerte und zur Therapiesteuerung anhand der erhobenen Messwerte. Ferner ist das Einbringen von Einschwemmkathetern gelegentlich mit Infektionen, Gefäßverletzungen und Rhythmusstörungen assoziiert [5, 6]. Es gibt derzeit kein zuverlässiges nicht-invasives Mittel zur Beurteilung der hämodynamischen Situation dieser Patienten.

Seit einigen Jahren stehen natriuretische Peptide (BNP und NT-proBNP) für die Diagnostik der Herzinsuffizienz zur Verfügung. Bei Herzinsuffizienz wird im Kardiomyozyten vermehrt das pro-Hormon proBNP gebildet. Das intra-kardiomyozytäre proBNP wird in BNP und das N-terminale und hormonell inaktive NT-proBNP gespalten und in einem 1:1-stöchiometrischen Verhältnis in die Blutbahn freigesetzt [7]. Der adäquate Reiz für die Freisetzung natriuretischer Peptide ins Blut ist neben der erhöhten Wandspannung auch die Ischämie. NT-proBNP ist deshalb ein Marker für die Erkennung der chronischen Herzinsuffizienz. Auch für den Ausschluss von Herzinsuffizienz kann der Marker aufgrund des hohen negativ-prädiktiven Wertes sowie für die Prognose eingesetzt werden [8, 9]. Zuletzt wurden die natriuretischen Peptide in den Leitlinien im diagnostischen Algorithmus zur Diagnostik der Herzinsuffizienz der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften implementiert [10].

Bislang unklar ist, ob NT-proBNP mit den invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern korreliert und damit einen Stellenwert in der Therapiesteuerung der akuten Herzinsuffizienz hat. Es wurde postuliert, dass NT-proBNP mit der hämodynamischen Situation des Patienten korreliert und es im Falle einer erfolgreichen hämodynamischen Rekompensation zu einem Abfall des NT-proBNP kommen müsste.

1.2. Gewebedoppler-Echokardiografie und NT-proBNP in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz

Etwa die Hälfte der Patienten, die sich mit Symptomen der Herzinsuffizienz vorstellen, hat eine normale linksventrikuläre systolische Funktion und haben eine isolierte diastolische Herzinsuffizienz [11]. Die Mortalität sowohl der systolischen als auch der diastolischen Herzinsuffizienz ist vergleichbar hoch [3, 4, 12]. Während die Diagnose der systolischen Herzinsuffizienz mittels Echokardiografie und kardialer Biomarker etabliert ist, gibt es keinen Konsens über den besten Algorithmus in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz.

Medizinhistorisch ist die Diastole erst vor Kurzem in den Interessensfokus der Kardiologen gekommen. Erst seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurden die aktiven, also energieverbrauchenden, und passiven diastolischen Eigenschaften des Herzens beschrieben. Erst in den letzten 30 Jahren erlaubte die Etablierung der Echokardiografie in der

kardiologischen Diagnostik die Diagnose der Entität „diastolische Dysfunktion“ und die Zuordnung der gestörten diastolischen Funktion zu den Symptomen der Herzinsuffizienz.

Während der Diastole füllt sich der linke Ventrikel mit Blut. Diese Füllung besteht aus mehreren Phasen. Während der Frühdiastole strömt das Blut trans-mitral entlang dem Druckgradienten in den linken Ventrikel (trans-mitrale E-Welle; E = „early“), während in der zweiten Phase die Füllung durch die aktive Vorhofkontraktion geschieht (A-Welle; A = „atrial“). Dem Blutfluss entgegengesetzt ist während der Diastole die myokardiale Bewegung. Hierbei kann die frühe (E') von der spät-diastolischen Bewegung (A') abgegrenzt werden. [13]. Der Quotient E/E' beschreibt das frühdiastolisch einströmende Blutvolumen in Bezug zur Myokard-Relaxation. Nimmt z.B. durch linksventrikuläre Hypertrophie oder Fibrosierung die Relaxation ab (d.h. die „Steifigkeit“ nimmt zu), kommt es zu einer Abnahme des E' und damit zu einer Zunahme des E/E'-Verhältnisses. E/E' ist in den aktuellen Konsensuspapier zur Diagnose „Diastolische Herzinsuffizienz“ [14] neben dem NT-proBNP zentraler Parameter im diagnostischen Algorithmus. Neben E/E' sind auch die isovolumetrische Relaxation (IVRT) und die Dezelerationszeit des E (DT) weitere Parameter, welche die diastolische Funktion beschreiben.

Die Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz sind im Vergleich zu denen mit systolischer Herzinsuffizienz älter, adipöser, haben häufiger arteriellen Hypertonus und Vorhofflimmern, haben seltener eine koronare Herzerkrankung und sind häufiger weiblich [3].

Es ist konzeptuell unklar, ob die diastolische und systolische Herzinsuffizienz eine Entität in unterschiedlicher Ausprägung darstellt oder ob es sich um zwei explizit unterschiedliche Entitäten handelt. In Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen wurde gezeigt, dass die maximalen systolischen myokardialen Gewebegeschwindigkeiten bereits bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF) und klinischen Zeichen der diastolischen Dysfunktion reduziert sind [15, 16]. Daraus wurde abgeleitet, dass die diastolische und systolische Herzinsuffizienz ein Syndrom in unterschiedlicher Ausprägung darstellt. Andererseits weisen ultrastrukturelle Analysen des Kardiomyozyten darauf hin, dass die diastolische und systolische Herzinsuffizienz zwei isoliert unterschiedliche Erkrankungen darstellen [14, 17], deren klinische Symptome jedoch ähnlich sein können.

Neben der akut dekompensierten Herzinsuffizienz stellt sich auch bei der chronischen systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz die Frage nach dem optimalen diagnostischen Algorithmus. Nach den aktuellen Leitlinien der internationalen kardiologischen Fachgesellschaften sind die natriuretischen Peptide die Echokardiografie neben der Klinik integrale Bestandteile der Diagnosestellung [10, 14]. So nimmt neben den natriuretischen Peptiden der echokardiografische Parameter E/E' eine Schlüsselstellung ein. E/E' ist das Verhältnis aus dem maximalen frühen transmitralen Einstrom-Geschwindigkeit und der frühdiastolischen myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit. E/E' gilt als Surrogat-Parameter für den linksventrikulären end-diastolischen Füllungsdruck [18]. Ein $E/E' < 8$ schließt eine relevante diastolische Funktionsstörung aus, während bei einem $E/E' > 15$ mit hoher Wahrscheinlichkeit ein pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP) > 15 mmHg vorliegt und damit eine diastolische Funktionsstörung vorliegt. In der Grauzone ($E/E' 8-15$) wird nach den aktuellen Leitlinien die echokardiografische Diagnostik der diastolischen Funktion um weitere Parameter erweitert (E/A-Verhältnis, Dezelerationszeit von E, linksatrialer Volumenindex, linksventrikulärer Massenindex, Lungenvenenflussprofil).

Nach der Etablierung von neuen Empfehlungen zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz im Jahr 2007 haben wir uns die Frage gestellt, ob neuere echokardiografische Parameter der systolischen Funktion (systolischer Strain und „longitudinal displacement“) und der Biomarker NT-proBNP einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen bei der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz haben und ob die neuen Empfehlungen an einem großen Patientenkollektiv unserer Klinik eine ausreichende Trennschärfe haben, um die verschiedenen Ausprägungen der Herzinsuffizienz zu differenzieren.

1.3. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Radialer, longitudinaler 2D-Strain in der Prädiktion des Therapieerfolges

Die kardiale Resynchronisation (CRT) ist eine etablierte Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) bei Patienten mit Linksschenkelblock. Durch eine über den venösen Koronarsinus eingebrachte Elektrode, die das linksventrikuläre laterale Myokard synchron mit dem rechtsventrikulären und septalen Myokard zusätzlich stimuliert, kann eine Resynchronisation der myokardialen Kontraktion erreicht werden. Funktionelle

Veränderungen, die durch CRT erreicht werden können, sind eine Zunahme der linksventrikulären systolischen Funktion, Verminderung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, das sogenannte „reverse remodelling“ (d.h. Reduktion der linksventrikulären end-systolischen und enddiastolischen Diameter) und letztendlich eine Verbesserung der klinischen Situation des Patienten (Abnahme des NYHA-Stadiums) [19-25].

In den großen CRT-Studien, die eine signifikante Abnahme der Mortalität, Morbidität und eine klinische Verbesserung der Patienten dokumentiert haben, ist der Anteil der Patienten, die von CRT profitiert haben, gering. Die sog. „Responder-Raten“ liegen nur bei ca. 50-60%. Da es sich bei CRT um eine teure, invasive Therapie mit vielen potentiellen Komplikationen handelt (z.B. Gefäßverletzungen, Pneumothorax, Elektrodeninfektion, Elektrodendislokation) ist eine prospektive Patientenselektion entscheidend, um CRT-Systeme bei den Patienten zu implantieren, die auch von dieser Therapie profitieren.

Der Echokardiografie wird eine wichtige Rolle bei der Patientenselektion zugeschrieben [26-29]. Dabei wurden etablierte konventionelle echokardiografische Methoden (m-Mode, 2D-Echokardiografie, pw- und cw-Doppler) sowie der neuere Gewebedoppler angewandt. Der Vorteil der Gewebe-Doppler-Echokardiografie besteht in der hohen Bildrate und damit der Möglichkeit, verschiedene Phasen der myokardialen Kontraktion zu analysieren. Die 2D-Strain-Analyse ist ein neues Verfahren, das durch eine Grauwert-Bildanalyse der 2D-Echo-Bilder über den Verlauf eines Herzzyklus („Speckle Tracking“) die Bestimmung des regionalen Strain ermöglicht [30]. Im Unterschied zum Gewebe-Doppler-basierten Strain sind winkelunabhängige Analysen möglich [31, 32]. Des Weiteren ermöglicht diese Methode die Analyse der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen systolischen Kontraktion. Es besteht eine gute Korrelation zwischen 2D-Strain und der Sonomikrometrie [33].

Wir haben an einem CRT-Patientenkollektiv untersucht, ob es durch CRT zu einer Verbesserung der longitudinalen und radialen myokardialen Funktion kommt und ob die Analyse des longitudinalen und radialen 2D-Strain eine erfolgreiche CRT vorhersagen kann.

1.4. Kardiale Resynchronisationstherapie: Zirkumferentieller 2D-Strain in der Prädiktion des Therapieerfolges

Mittels konventioneller Echokardiografie wird bei der Bestimmung der LVEF mit der Simpson-Methode vor allem die longitudinale systolische Myokardfunktion gemessen. Die systolische Myokardbewegung ist jedoch ein komplexer dreidimensionaler Vorgang, der sich aus radialer, longitudinaler und zirkumferentieller Kontraktion sowie Torsion (Twisting) zusammensetzt [34, 35]. Deshalb besteht die Notwendigkeit mittels neuer bildgebender Verfahren neben der longitudinalen auch die radialen und zirkumferentiellen sowie Torsions-Anteile zu analysieren.

Es besteht eine Mehrdimensionalität der myokardialen Kontraktion und es besteht eine Interaktion zwischen den unterschiedlichen Kontraktionsebenen. So ist bekannt, dass bei systolischer Herzinsuffizienz eine Beeinträchtigung der longitudinalen Funktion initial durch eine Zunahme der radialen und der zirkumferentiellen Kontraktion kompensiert werden kann [36]. Die positiven Effekte der CRT wurden bislang anhand vor allem anhand der Verbesserung der longitudinaler Kontraktion beurteilt. Durch die 2D-Strain Echokardiografie ist jetzt auch die Analyse der zirkumferentiellen Myokardbewegung möglich. Wir haben postuliert, dass eine erfolgreiche CRT neben der longitudinalen und radialen auch eine Änderung der zirkumferentiellen Kontraktion bewirken kann.

1.5. Implementierung von 7 echokardiografischen Parametern der Asynchronie zur Verbesserung des Erfolg der CRT

In der Literatur wurde eine Vielzahl von Parametern der Asynchronie evaluiert. Einige dieser Parameter wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes der Vorhersage eines Ansprechens auf CRT evaluiert. Anhand von Kandidaten für eine CRT haben wir die in den großen Studien angewandten Parameter untersucht und postuliert, dass Patienten, bei denen mehr als zwei Parameter positiv sind, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von CRT profitieren.

Folgende Parameter wurden initial und prospektiv bestimmt: (1) Das interventrikuläre elektromechanische Delay (IMD, Grenzwert ≥ 40 ms) [24], (2) das septal-posteriore Delay im M-mode in der parasternalen langen Achse gemessen (SPWMD, Grenzwert ≥ 130 ms) [37, 38], (3) die maximale Differenz der „time-to-peak velocities“ (=Zeit vom Beginn des QRS-

Komplexes bis zum Erreichen der maximalen systolischen Geschwindigkeit) zwischen den 12 linksventrikulären Segmenten ($Ts-12 \geq 104$ ms), (4) die Standardabweichung der „time-to-peak velocities“ ($Ts-12-SD, \geq 34.4$ ms) [39], (5) Differenz der septalen und lateralen „time-to-peak velocities“ im apikalen Vierkammerblick ($TDId, \geq 60$ ms) [40], (6) das linksventrikuläre elektromechanische Delay (LVEMD, > 140 ms) [24] und (7) der Nachweis von verzögerter longitudinaler Kontraktion in mehr als 2 Segmenten des linken Ventrikels (DLC, Grenzwert > 2 Segmente) [41].

Sechs Monate nach CRT-ICD Implantation erfolgte die echokardiografische Kontrolle. Als Kontrollgruppe wurde eine historische Kontrolle gewählt, die bei gleichen Einschlusskriterien CRT, jedoch ohne echokardiografisch gesteuerte prospektive Selektion ein CRT-ICD erhalten hat.

1.6. 2D Strain und Gewebe-Doppler-Echokardiografie in der Diagnostik der Rechtsherzfunktion bei pulmonal-arterieller Hypertonie

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist mit einer hohen Mortalität assoziiert [42]. Des Weiteren ist bekannt, dass konventioneller Gewebe-Doppler-Strain und -Strain Rate mit der Rechtsherzfunktion korrelieren [43, 44]. Die 2D Strain Echokardiografie hingegen wurde bislang nur für die Linksherzfunktion beschrieben; für die Rechtsherzfunktion liegen noch keine Untersuchungen vor. Durch Anwendung der 2D-Strain-Auswerte-Software (EchoPac), die für die Analyse des linken Herzens entwickelt wurde, auf das rechte Herz ist technisch eine Analyse der rechtsventrikulären Funktion möglich.

Prinzipiell hat die 2D Strain Analyse des rechten Herzens methodische Vorteile, da sie winkelunabhängig ist und damit bei dilatierten rechten Herzen mit komplexer Anatomie gut anwendbar ist [30]. Zusätzlich ist die gute Korrelation von 2D Strain und TDI-Strain im Tierexperiment gut belegt.

In einer Studie haben wir untersucht, ob 2D Strain Analysen des rechten Herzens bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie möglich sind und ob sich unter Vasodilatatorentherapie die Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion mittels 2D Strain Echokardiografie beurteilen lässt.

1.7. Zielstellung

Die Zielstellung dieser Arbeit besteht in der Evaluierung neuer nicht-invasiver Methoden zur Beurteilung der myokardialen Dysfunktion. Insbesondere die Gewebe-Doppler und 2D-Strain Echokardiografie sowie der kardiale Biomarker NT-proBNP wurde in dieser Arbeit untersucht.

Nullhypothesen:

- a) Der Biomarker NT-proBNP korreliert bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz mit invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern.
- b) Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist bereits eine Einschränkung von Parametern der systolischen Herzinsuffizienz zu beobachten. In der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz verbessert die Integration von Gewebe-Doppler-Parametern und NT-proBNP die Sensitivität und Spezifität.
- c) Neben dem longitudinalen kann auch der radiale 2D Strain nach kardialer Resynchronisations-Therapie beeinflusst werden.
- d) Die zirkumferentielle Dimension der systolischen Myokardkontraktion wird durch die CRT beeinflusst.
- e) Durch die Implementierung von sieben echokardiografischen Parametern der Asynchronie kann prospektiv die Rate von erfolgreicher CRT erhöht werden.
- f) Die 2D Strain Echokardiografie des rechten Ventrikels ist zur Einschätzung der Rechtsherzbelastung bei pulmonaler Hypertonie möglich.

2. Ergebnisse

2.1. NT-proBNP bei akuter Herzinsuffizienz

2.1.1. Korrelation von NT-ProBNP mit invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern bei der Rekompensation von akut kardial dekompensierten Patienten

Originalarbeit:

NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation.

Knebel F, Schimke I, Pliet K, Schattke S, Martin S, Borges AC, Baumann G. Journal of Cardiac Failure. 2005; 11(5 Suppl):S38-41.

In dieser Pilotstudie wurden akut kardial dekompensierte Patienten der kardiologischen Intensivstation eingeschlossen, bei denen ein invasives Therapiemonitoring mit einem Swan-Ganz Katheter durchgeführt wurde. Untersucht wurde, ob eine Korrelation zwischen einzelnen hämodynamischen Parametern und dem kardialen Biomarker NT-proBNP in den ersten 32 Stunden nach Therapiebeginn besteht. Es konnte gezeigt werden, dass nur der Schlagvolumenindex als Ausdruck der Kontraktilität mit NT-proBNP korreliert. Die übrigen hämodynamischen Einzel-Parameter korrelieren nicht mit NT-proBNP. Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass die Patienten, bei denen es innerhalb der ersten 32 Stunden zu einer hämodynamischen Verbesserung kommt, einen signifikanten Abfall des NT-proBNP-Spiegels haben. Diese Ergebnisse legen nahe, dass relative Änderungen des NT-proBNP mit der hämodynamischen Situation akut kardial dekompensierter Patienten korrelieren.

2.1.2. Die hämodynamische Verbesserung akut kardial dekompensierter Patienten geht mit einer Abnahme der NT-proBNP Spiegel einher.

Originalarbeit:

Hemodynamic improvement of acutely decompensated heart failure patients is associated with decreasing levels of NT-proBNP.

Knebel F, Schimke I, Diaz Ramirez I, Schattke S, Eddicks S, Borges AC, Baumann G. International Journal of Cardiology. 2009; 134(2):260-263.

Aufbauend auf die Pilotstudie wurde in dieser Arbeit untersucht, nach welcher Zeit es bei akut kardial dekompensierten Patienten zu einer signifikanten Änderung des NT-proBNP-Spiegels kommt und ob diese Veränderung mit einer hämodynamischen Verbesserung einhergeht. Es bestätigte sich, dass Patienten mit hämodynamischer Besserung (sog. „Responder“) einen signifikanten NT-proBNP Abfall haben. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein Abfall auf <80% des Ausgangs-NT-proBNP innerhalb der ersten 24 Stunden zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ diskriminiert.

2.2. Myokardiale Gewebe-Doppler Echokardiografie und NT-proBNP bei diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz

Originalarbeit:

Myocardial tissue Doppler echocardiography and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in diastolic and systolic heart failure.

Knebel F, Eddicks S, Schimke I, Bierbaum M, Schattke S, Beling M, Raab V, Baumann G, Borges AC. Cardiovascular Ultrasound. 2008; 6:45.

Es ist bekannt, dass NT-proBNP bei systolischer Herzinsuffizienz erhöht ist. Bei Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Funktion (= diastolischer Herzinsuffizienz) gibt es Hinweise, dass NT-proBNP erhöht ist. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Korrelation von verschiedenen neueren echokardiografischen Parametern (inkl. Gewebe-Doppler) mit NT-proBNP vor dem Hintergrund der Integration von NT-proBNP in den diagnostischen Algorithmus der diastolischen Herzinsuffizienz. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits eine Reduktion des basalen Strain (d.h. prozentuale myokardiale Verkürzung) aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass bereits bei der diastolischen Dysfunktion Einschränkungen der systolischen Funktion nachweisbar sind. Des Weiteren konnten gezeigt werden, dass bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP und E/E' (als echokardiografischem Surrogat-Parameter für den linksventrikulären Füllungsdruck) besteht. Allerdings ist NT-proBNP nicht geeignet, Patienten in der „Grauzone“ mit einem E/E' zwischen 8 und 15 zu differenzieren. Schlussfolgernd kann abgeleitet werden, dass die Diagnose „Diastolische Dysfunktion“ komplex ist und auf einer Integration von echokardiografischen, klinischen Parametern und Biomarkern beruht.

2.3. Longitudinaler und radialer 2D-Strain und Gewebe-Doppler Echokardiografie für die Prädiktion des Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie

Originalarbeit:

Evaluation of longitudinal and radial two-dimensional strain imaging versus Doppler tissue echocardiography in predicting long-term response to cardiac resynchronization therapy.

Knebel F, Schattke S, Bondke H, Walde T, Eddicks S, Reibis R, Baumann G, Borges AC. Journal of the American Society of Echocardiography. 2007; 20(4):335-341.

CRT führt zu einer Verbesserung der myokardialen Funktion bei symptomatischen Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und einem Linksschenkelblock. Jedoch ist der Anteil der Patienten, die von dieser sehr teuren Therapie nicht profitieren oder Komplikationen erleiden, recht hoch. Ziel dieser Studie war die Untersuchung von longitudinalem und radialem 2D-Strain in der Vorhersage des CRT-Erfolgs. Dazu wurde die Methode des 2D-Strains angewandt. 2D Strain ist eine neue Methode, bei der anhand der Graupunkt-Analyse („Speckle Tracking“) aus dem 2D-Bild die Analyse der regionalen Kontraktilität winkelunabhängig möglich ist. Wir konnten zeigen, dass es bei den Patienten, die hämodynamisch von CRT profitieren, zu einer Verbesserung der radialen und longitudinalen linksventrikulären Funktion kommt. Jedoch sind die Delays der Kontraktionsmaxima gegenüberliegender Segmente in der 2D-Strain- und Gewebe-Doppler Analyse nicht in der Lage, den CRT-Erfolg vorherzusagen.

2.4. Zirkumferentielle 2D Strain Echokardiografie für die Prädiktion des langfristigen Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie

Originalarbeit:

Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy.

Knebel F, Schattke S, Bondke H, Eddicks S, Grohmann A, Baumann G, Borges AC. Cardiovascular Ultrasound. 2008; 6:28.

Die systolische myokardiale Bewegung ist ein komplexer dreidimensionaler Vorgang und umfasst neben der longitudinalen und radialen auch die zirkumferentielle Kontraktion. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Änderungen der zirkumferentiellen Komponente der Kontraktion bei Patienten, die eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten. Die zirkumferentielle Kontraktion lässt sich mit der 2D-Echokardiografie aus der parasternalen kurzen Achse analysieren. Im Langzeit-Verlauf nach erfolgreicher CRT kommt es zu einer signifikanten Abnahme der „time-to-peak-Delays“ des zirkumferentiellen 2D-Strain. Dies deutet darauf hin, dass CRT auch zu einer Verbesserung der zirkumferentiellen Funktion führt. Damit induziert CRT eine Verbesserung in allen drei Ebenen der Kontraktion. Allerdings ist der prädiktive Wert der zirkumferentiellen den radialen oder longitudinalen 2D Strain Delays nicht überlegen.

2.5. Die Anwendung von sieben echokardiografischen Asynchronie-Parametern zur Verbesserung des langfristigen Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie

Originalarbeit:

Implementation of seven echocardiographic parameters of myocardial asynchrony to improve the long-term response rate of cardiac resynchronization therapy (CRT)

Knebel F, Schattke S, Bondke H, Richter C, Melzer C, Dreger H, Grohmann A, Baumann G, Borges AC. Cardiovascular Ultrasound. 2008; 6:58.

CRT führt zu einer klinischen Verbesserung und Reduktion der Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock. Der Anteil der Patienten, die von CRT nicht profitieren, ist sehr hoch. Das kann an der Auswahl der Patienten nach NYHA-Stadium, EKG und LVEF alleine liegen. Der Linksschenkelblock im 12-Kanal-EKG ist nur ein möglicher Ausdruck der myokardialen Asynchronie. Mittels Echokardiografie lassen sich verschiedene Parameter der intra- und interventrikulären Asynchronie messen. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass einzelne Echo-Parameter einen CRT-Erfolg nicht vorhersagen können. Wir haben deshalb untersucht, ob der Nachweis mehrerer Echo-Parameter der Asynchronie bei einem Patienten die CRT-Erfolgsquote verbessern kann. Es wurden bei jedem Patienten sieben etablierte Asynchronie-Parameter bestimmt. Abhängig davon erhielten die Patienten ein CRT-System, die mindestens zwei positive Parameter hatten. Dadurch konnte in dieser Pilotstudie die CRT-Erfolgsrate signifikant gesteigert werden. Diese Daten zeigen an, dass es neben den klinischen und elektrokardiografischen Kriterien zusätzlich eine Indikation für eine echokardiografische Untersuchung der myokardialen Asynchronie bei der Selektion von CRT-Kandidaten gibt.

2.6. Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels 2D-Strain Echokardiografie bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie

Originalarbeit:

Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy.

Borges AC, **Knebel F**, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, Baumann G. American Journal of Cardiology. 2006; 98(4):530-534.

Die Methode der 2D-Strain Echokardiografie wurde für die Analyse der linksventrikulären Funktion entwickelt. 2D Strain ist eine neue Methode, bei der anhand der Graupunkt-Analyse („Speckle Tracking“) aus dem 2D-Bild die Analyse der regionalen Kontraktilität winkelunabhängig möglich ist. Dies erlaubt auch bei vergrößerten rechten Herzen eine zuverlässige regionale Analyse der regionalen Kontraktion. In dieser Studie wurde erstmals die rechtsventrikuläre Funktion mittels 2D-Strain untersucht – bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die eine pulmonal-arteriell vasodilatierende Medikation erhielten und bei gesunden Kontrollen. Mittels 2D-Strain Echokardiografie konnte eine Dysfunktion des rechten Herzens zuverlässig erkannt und eine Verbesserung der Rechtsherzfunktion durch medikamentöse vasodilatierende Therapie dokumentiert werden. Aus diesen Daten leitet sich ab, dass die 2D Echokardiografie ein geeignetes Mittel der rechtsventrikulären Funktionsanalyse ist.

3. Diskussion

Die Beurteilung diagnostischer Methoden kann in Bezug auf die untersuchte Krankheit oder in Bezug auf das Ziel, die Genauigkeit und die technischen Grenzen der Parameter hin untersucht werden. Grundsätzlich wird Diagnostik mit unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt:

- Diagnose („rule in“, d.h. Bestätigung einer Verdachtsdiagnose oder „rule out“, d.h. Ausschluss einer Verdachtsdiagnose, Bestimmung des Schweregrads einer Erkrankung)
- Patientenselektion für bestimmte Therapien
- Verlaufskontrolle
- Prognoseabschätzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit neueren diagnostischen Methoden bei Patienten mit verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz: akut dekompensierte Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, diastolische Herzinsuffizienz und Rechtsherzinsuffizienz. Die diagnostischen Methoden umfassen Laborparameter (kardialer Biomarker NT-proBNP) und neuere bildgebende Verfahren der Echokardiografie. Diese wurden in den hier vorgelegten Arbeiten für die Verlaufskontrolle bei akuter Herzinsuffizienz, die Diagnose („rule in, „rule out“ und Schweregradabschätzung) der unterschiedlichen Formen der Herzinsuffizienz und die Patientenselektion und die Prädiktion des Erfolges einer CRT eingesetzt.

Insgesamt konnte in den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien gezeigt werden, dass durch die Analyse des Biomarkers NT-proBNP und die neuen echokardiografischen Methoden die Diagnostik bei allen untersuchten Formen der Herzinsuffizienz einen inkrementellen Nutzen hat.

3.1. Akute Herzinsuffizienz: Verlaufskontrolle von NT-proBNP und Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen an akut dekompensierten Herzinsuffizienz-Patienten haben ergeben, dass eine Korrelation zwischen dem relativen Abfall des NT-proBNP und der Verbesserung der hämodynamischen Parameter besteht. Bei den Patienten, die sich hämodynamisch nicht stabilisieren lassen, ist auch keine signifikante Beeinflussung des NT-proBNP zu beobachten.

Damit stellt sich die Frage, ob auf eine invasive hämodynamische Testung verzichtet werden kann. NT-proBNP kann als globaler Parameter der myokardialen Funktion auf Intensivstationen eingesetzt werden und reflektiert die hämodynamische Gesamtsituation des Patienten. Nach unseren Untersuchungen kommt es zu signifikanten Veränderungen innerhalb von 24 Stunden, so dass sich häufigere Messungen (z.B. alle 8 Stunden) nicht anbieten. Allerdings unterliegen die NT-proBNP Messwerte Schwankungen, die es unverzichtbar machen neben den hämodynamischen Daten des Patienten auch die klinische Situation des Patienten in der Einschätzung des Gesamtzustandes zu berücksichtigen.

3.2. Diastolische Herzinsuffizienz: Diagnostische Differenzierung mittels Gewebe-Doppler-Echokardiografie und NT-proBNP

Bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Strain (basale Segmente septal und lateral) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei Patienten, die bei normaler linksventrikulärer Funktion ($LVEF > 55\%$) erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke ($E/E' > 15$) haben, zeigt sich eine signifikante Abnahme des „longitudinal displacement“ zusammen mit einer signifikanten Zunahme des kardialen Biomarkers NT-proBNP.

Unsere Daten zeigen eine diagnostische Grauzone bei einem E/E' zwischen 8 und 15. Bei diesen Patienten bringt die Bestimmung von NT-proBNP keine zusätzlichen diagnostisch relevanten Informationen. Im Unterschied zu den kürzlich publizierten diagnostischen Algorithmen der Fachgesellschaften [14], legen unsere Daten nahe, dass die Bestimmung von E/E' und NT-proBNP allein für die Diagnose „Diastolische Herzinsuffizienz“ nicht ausreichend ist, sondern die Integration mehrerer echokardiografischer Parameter der diastolischen Funktion sowie die Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion wichtig ist [45].

Mehrere Faktoren könnten erklären, weshalb unsere Ergebnisse die der Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diastolischen Herzinsuffizienz nicht reproduzieren können. Zum einen ist bekannt, dass im Alter physiologisch höhere NT-proBNP-Spiegel auch bei Herzgesunden nachweisbar sind [45]. Der im Positionspapier vorgeschlagene altersunabhängige Grenzwert von 220 pg/ml NT-proBNP zur Erkennung der

Diastolischen Herzinsuffizienz für alle Patienten führt zu einer verminderten Spezifität des Parameters vor allem bei älteren Patienten. Genau diese Gruppe der älteren Menschen hat eine höhere Prävalenz von diastolischer Funktionsstörung.

Des Weiteren hatten verschiedenen Studien zur diastolischen Herzinsuffizienz unterschiedliche Grenzwerte für eine normale linksventrikuläre Funktion. So reichen die Grenzwerte für eine normale LVEF von $> 40\%$ bis $> 55\%$ [46, 47]. Diese unterschiedlichen Grenzwerte können erklären, weshalb die Studien zur diastolischen Herzinsuffizienz unterschiedliche Ergebnisse geliefert haben, weil in der Gruppe der Diastolischen Herzinsuffizienz bereits Patienten mit geringgradiger systolischer Funktionsstörung befinden.

Grundsätzlich können Parameter der frühen, aktiven Relaxation und der späteren, passivem Compliance echokardiografisch bestimmt werden. Im Positionspapier wurden vor allem Parameter der frühen Diastole gewählt. Es ist bekannt, dass eine isolierte Relaxationsstörung mit normalem linksventrikulären end-diastolischen Füllungsdruck einhergehen kann. Es kann also bei normalem PCWP und E/E' eine Relaxationsstörung vorliegen, die dem diagnostischen Algorithmus des Positionspapier entgeht.

Kürzlich wurden die verschiedenen Parameter des Positionspapiers prospektiv evaluiert und es zeigte sich, dass das transmitrale E/A-Verhältnis, die Dezelerationszeit des frühen transmitralen Eintroms (E) und die Pulmonalvenenfluß-Analyse keinen Beitrag zur Diagnosesicherung der Diastolischen Herzinsuffizienz leistet [48]. Diese Studie deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studien, die vor allem in der Grauzone (E/E' 8-15) keine Trennschärfe des kardialen Biomarkers NT-proBNP und der verschiedenen untersuchten Echoparameter finden konnte.

3.3. Chronische Herzinsuffizienz: Prädiktion des Therapieerfolges der CRT mit 2D-Strain Echokardiografie

In dem von uns im Langzeit-Verlauf untersuchten Patientenkollektiv ist der Anteil, der von CRT profitiert nach hämodynamischen Kriterien 47,4 %. Das entspricht in etwa den Ergebnissen der großen CRT-Studien. Die maximalen Delays des maximalen systolischen longitudinalen und radialen und zirkumferentiellen 2D-Strain vermindern sich signifikant bei den Patienten, die von CRT profitieren. Daraus ist zu schließen, dass 2D-Strain

Echokardiografie in der Beurteilung der linksventrikulären Asynchronie eingesetzt werden kann. Der prädiktive Wert der 2D-Strain Delays ist der konventionellen Gewebe-Doppler-basierten Delays jedoch nicht überlegen.

Des Weiteren unterstreichen die Daten dieser Arbeit, dass die myokardiale Asynchronie in allen räumlichen Ebenen der Kontraktion (radial, longitudinal und zirkumferentiell) messbar und nach CRT positiv beeinflussbar ist.

Einige technische Aspekte des 2D-Strains bei der Messung der Asynchronie wurden untersucht: Trotz der niedrigen Bildraten bei 2D-Strain Echokardiografie [30] im Vergleich zur Gewebedoppler-Echokardiografie (80-100/min vs. 100-170/min) kann diese Methode die systolischen Maxima ausreichend gut darstellen. Zum Vergleich kann bei der kardialen Magnet-Resonanz-Tomografie (cMRT) und dem für die Asynchronie angewandten Verfahren des Taggings nur eine Bildrate von 20-70/min erreicht werden [49]. Damit ist 2D-Strain grundsätzlich für die Detektion der myokardialen Asynchronie geeignet.

Des Weiteren ist die Intra- und Inter-Untersucher Variabilität der 2D-Strain Messungen recht gering. Dieses Ergebnis unterstützt die Bestrebungen, die 2D-Strain Analyse als robustes und objektives Werkzeug zur Beurteilung der myokardialen Funktion zu etablieren.

Neuere Studien zeigen, dass die 2D-Strain Echokardiografie in seiner diagnostischen Genauigkeit robust genug ist. Neben der Beurteilung der Asynchronie auch zur Bestimmung des geeigneten Segments für Implantation der linksventrikulären Sonde eingesetzt zu werden. [50].

3.4. Chronische Herzinsuffizienz: Patientenselektion für CRT mit neuen echokardiografischen Parametern

In einer kleinen monozentrischen Studie konnten wir zeigen, der Nachweis von mindestens zwei Parametern der myokardialen Asynchronie zu einer Erhöhung der CRT Erfolgsrate führt. Diese Ergebnisse sind deshalb klinisch relevant, weil CRT eine teure und komplikationsbehaftete Therapie ist. Aus diesem Grunde ist eine Patientenauswahl wichtig. Wir haben mehrere Parameter der intra- und interventrikulären Asynchronie beurteilt.

Die verbesserte CRT-Erfolgsrate kann auch durch das monozentrische Studiendesign erklärt werden, bei dem wenige geübte Untersucher die Messungen vorgenommen haben. Denn in der PROSPECT-Studie hat sich gezeigt, dass die echokardiografischen Asynchronie-Parameter einer hohen Inter-Untersucher Variabilität unterliegen.

Durch die Integration mehrerer Asynchronie-Parameter kann auch bei Patienten, deren echokardiografische Schallbarkeit eingeschränkt ist, die Selektion für CRT verbessert werden [26].

In unserer Studie wurde myokardiale Narbe anhand von mindestens zwei myokardialen Segmenten mit entweder Akinesie (Anhalt für Narbe) oder linksventrikulärem Aneurysma diagnostiziert. In neueren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass eine Korrelation zwischen CRT Erfolg und dem Ausmaß von myokardialem Narbengewebe besteht. Die Myokardnarben lassen sich mittels MRT am besten quantifizieren. Durch Integration von MRT zusätzlich zu den echokardiografischen Parametern kann die CRT Erfolgsquote noch weiter verbessert werden [51].

Frühere Studien haben gezeigt, dass auch herzinsuffiziente Patienten mit schmalen QRS-Komplex häufig eine relevante intra- und interventrikuläre Asynchronie haben. Daraus wurde abgeleitet, dass Patienten mit schmalen QRS-Komplexen auch von CRT profitieren könnten. In der ReThinQ-Studie wurde gezeigt, dass die Patienten mit schmalen QRS-Komplexen nicht von einer CRT profitieren [52]. Allerdings wurde in dieser Studie als primärer Endpunkt die spiroergometrisch gemessene Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme gewählt. In den meisten anderen großen CRT-Studien wurde als Endpunkt die echokardiografische Verbesserung (Zunahme der LVEF und Abnahme der linksventrikulären end-diastolischen Diameter, sog. „Reverse Remodelling“) als Endpunkt gewählt. Damit wurde mit der ReThinQ-Studie nicht definitiv ausgeschlossen, dass auch Patienten mit schmalen QRS-Komplexen von CRT profitieren könnten. Diese Frage müsste analog zu unserer Studie, die eine prospektive Analyse von mehreren Parametern der linksventrikulären Asynchronie vornahm, anhand von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) geklärt werden.

Die Daten unserer Studien zur CRT weisen darauf hin, dass die Analyse der myokardialen Asynchronie mittels Echokardiografie in der Selektion der Patienten vor CRT einen wichtigen

Stellenwert hat. Die aktuellen Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz [10] und ein Positionspapier der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie [53] sehen aufgrund der Ergebnisse der PROSPECT und ReThinQ Studien keine gesicherte Rolle der Echokardiografie in der Patientenselektion [54].

Eine erst kürzlich publizierte Studie, die allerdings eine größere Anzahl von Patienten als in unserer Studie untersucht hat, hat unseren Ansatz bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass der multiparametrische Ansatz in der Selektion von Patienten für CRT die Erfolgsrate erhöhen kann [55].

3.5. Rechtsherzinsuffizienz: Diagnostik mittels 2D Strain und Geweb-Doppler-Echokardiografie bei pulmonal-arterieller Hypertonie

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie mittels 2D-Strain die Rechtsherzfunktion gut beurteilt werden kann. Unter medikamentöser vasodilatatorischer Therapie kommt es vor allem in den basalen Segmenten des rechten Herzens zu einer Verbesserung der Kontraktilität, gemessen anhand einer Zunahme des 2D Strain. Der longitudinale 2D Strain des rechten Herzens korreliert schwach mit dem invasiv gemessenen pulmonal-vaskulären Widerstand, jedoch stark mit dem TDI-Strain.

Besonders interessant ist, dass die apikale rechtsventrikuläre Dysfunktion unter Therapie der pulmonal-arteriellen Therapie länger erhalten bleibt als die basale Dysfunktion, die sich früher verbessert [43, 44]. Diese Studie hat die Anwendbarkeit von 2D Strain des rechten Herzens auch unter dem Aspekt der Beurteilung von Therapieerfolg dokumentiert. Durch die geringe Inter- und Intra-Observer-Variabilität der Methode ist sie zuverlässig anwendbar.

3.6. Neue Methoden in der Diagnostik der Herzinsuffizienz: Ausblick

Die Herzinsuffizienz bleibt auch nach den neuesten epidemiologischen Studien trotz der verbesserten Therapie eine Erkrankung mit einer hohen Mortalität [56]. Auch der Goldstandard der Herzinsuffizienztherapie, die Herztransplantation, hat nur unbefriedigende Langzeitergebnisse und steht nur einer geringen Anzahl von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zur Verfügung [57]. Aus diesen Gründen ist eine frühzeitige Diagnostik mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit vonnöten. Verschiedene neuere Entwicklungen in der

Bildgebung und auf dem Gebiet der kardialen Biomarker werden die frühe und akkurate Diagnosestellung in Zukunft erleichtern.

Neben der Gewebe-Doppler-Echokardiografie haben in den letzten Jahren neue Bildgebungsverfahren in der Echokardiografie Einzug gehalten. In der vorliegenden Arbeit wurde die myokardiale linksventrikuläre Funktion durch „Speckle tracking“ (2D-Strain) untersucht. Die Auswertung der Daten erfolgt off-line und ist noch zeitaufwändig. Eine neue Entwicklung ist die online-Analyse der 2D-Strain Parameter des linken Ventrikels, das sogenannte Automated Function Imaging (AFI). Dabei werden aus den apikalen Langachsen, Vierkammer und Zweikammerblicken der regionale und globale 2D-Strain mittels semiautomatischer Konturerkennung analysiert. Vorteil dieser Methode ist die rasche Erkennung von pathologischer myokardialer Kontraktilität (z.B. bei Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Speichererrankungen) sowie regionalen Hypokinesien (z.B. bei koronarer Herzerkrankung). Es ist absehbar, dass die 2D-Strain Analyse zukünftig durch die vereinfachte Anwendbarkeit Einzug in die Routine-Untersuchungen finden wird.

Des Weiteren ist die Einführung der drei-dimensionalen (3D) Echokardiografie ein Fortschritt in der Bildgebung bei verschiedenen Fragestellungen. Die Bestimmung der linksventrikulären Funktion in der 2D-Echokardiografie hat eine unbefriedigende diagnostische Variabilität und unterliegt einer Gesamtvariabilität von immerhin ca. 15%. [58]. Die 3D-Echokardiografie erlaubt eine Untersucher-unabhängigere Bestimmung der LV-Funktion aus einem Herzzyklus. Die Korrelation zwischen 3D-Echo und Volumetrie mittels MRT ist hoch [59]. Aus diesem Grunde wird die 3D-Echokardiografie einen Stellenwert in der Bestimmung der systolischen LV-Funktion erlangen. Die online-3D-Echokardiografie erlaubt neben der zuverlässigen Bestimmung der LV-Funktion auch die triplanare myokardiale Asynchronie-Diagnostik. Diese Methode wurde bereits in der vorliegenden Arbeit eingesetzt.

Weitere Anwendungsgebiete der 3D-Echokardiografie sind die morphologische Erfassung von kongenitalen Vitien (z.B. Mitralklappenprolaps) in der Vorbereitung von Mitralklappen-Rekonstruktions- und –Ersatz-Operationen. Methodische Nachteile der 3D Echokardiografie umfassen die geringere zeitliche und räumliche Auflösung, gelegentlich Probleme mit der automatischen Konturerkennung, und die geringe diagnostische Genauigkeit bei Arrhythmien.

Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) bietet die Möglichkeit einer zuverlässigen morphologischen und funktionellen Beurteilung myokardialer Strukturen. Allerdings ist die MRT durch eine geringe zeitliche Auflösung limitiert. Dadurch entgehen kurze Anschnitte des Herzzyklus, z.B. die iso-volumetrische Kontraktion und die iso-volumetrische Relaxation. Des Weiteren ist die MRT bei Patienten mit Schrittmacher- und ICD-Aggregaten derzeit nicht anwendbar und ist dadurch für viele herzinsuffiziente Patienten keine diagnostische Option.

Auf dem Gebiet der kardialen Biomarker haben die natriuretischen einen festen Platz. Jedoch ist deren Einsatz bei einigen Patientengruppen limitiert. So sind erhöhte Spiegel natriuretischer Peptide bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz nur eingeschränkt zu verwenden. Aus diesem Grunde liegt die Stärke der natriuretischen Peptide in der Ausschluss-Diagnostik einer Herzinsuffizienz. In Zukunft ist eine Integration verschiedener Biomarker denkbar, wie es bereits beim akuten Koronarsyndrom beschrieben wurde (sog. Multi-Marker-Approach), der eine bessere diagnostische Genauigkeit und eine bessere prognostische Aussage erlauben wird [60].

Sowohl die natriuretischen Peptide als auch die Gewebe-Doppler-Parameter unterliegen alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten [45, 61]. Um die diagnostische Genauigkeit vor allem in der Diagnostik von geringen Veränderungen wie der diastolischen Dysfunktion mit diesen Parametern zu erhöhen, wird zukünftig die Anwendung der adaptierten Normwerte, zum Standard werden.

Die vorliegende Arbeit hat verschiedene neuere echokardiografische Methoden und den kardialen Biomarker NT-proBNP auf ihre diagnostische Genauigkeit bei kardiologischen Fragestellungen untersucht. Da die pathophysiologischen Prozesse in der chronischen Herzinsuffizienz komplex sind, wird die diagnostische und prognostische Einordnung in Zukunft aus einer Integration von bildgebenden Verfahren, funktioneller Beurteilung des Herzens sowie Bestimmung von kardialen Biomarkern bestehen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden neue nicht-invasive diagnostische Parameter zur Beurteilung der Herzinsuffizienz untersucht. Es wurde NT-proBNP, ein kardialer Biomarker, bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. Dabei zeigte sich, dass die relativen Änderungen von NT-proBNP bei der akuten Herzinsuffizienz gut mit den invasiven hämodynamischen Parametern korrelieren. Des Weiteren besteht bei stabilen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz eine gute Korrelation von NT-proBNP und Gewebe-Doppler-Parametern. Anhand von NT-proBNP allein gelingt jedoch bei Patienten mit echokardiografisch dokumentierter diastolischer Herzinsuffizienz keine eindeutige Zuordnung zu dieser Diagnose.

Die kardiale Resynchronisation (CRT) ist eine neuere Therapie der chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit Linksschenkelblock. Die Responder-Rate in den großen CRT-Studien liegt nur bei ca. 50-60%. Bei chronisch herzinsuffizienten Patienten wurde vor CRT-Implantation die auf Grauwertanalysen beruhende 2D Echokardiografie, die eine Analyse aller drei Dimensionen der myokardialen Kontraktion erlaubt, auf Prädiktion eines CRT Erfolges untersucht. Es zeigte sich, dass die Delays des longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen 2D-Strains zwar durch CRT bei Respondern positiv beeinflusst werden, aber der prädiktive Wert des 2D-Strains den TDI-Delays nicht überlegen ist.

Darauf aufbauend wurde untersucht, ob die prospektive Implementierung verschiedener Parameter der linksventrikulären Asynchronie zu einer Verbesserung der Responder-Rate führt. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein von mindestens zwei Asynchronie-Kriterien zu einer Verbesserung der Responder-Rate führt.

Die 2D-Echokardiografie kann bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie zuverlässig die rechtsventrikuläre systolische Funktion beurteilen. Es gelingt durch diese winkelunabhängige Methode mit geringer Inter-Observer-Variabilität eine Dokumentation des Therapieerfolges mit vasodilatatorischer Therapie.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die nicht-invasive Diagnostik der Herzinsuffizienz mittels Echokardiografie und durch kardiale Biomarker zu einer

Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, zu einer individuellen Evaluierung von Therapieoptionen und zur Therapiesteuerung eingesetzt werden können.

5. Literatur

1. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J* 2001; 22(8): 676-683.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3(3): 315-322.
3. Owan TE, Redfield MM: Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005; 47(5):320-332.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355 (3):251-259.
5. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276 (11): 889-897.
6. Gnaegi A, Feihl F, Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? *Crit Care Med* 1997; 25(2): 213-220.
7. Maisel AS. Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2003; 8(4): 339-344.
8. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003; 362(9380): 316-322.
9. Wu AH, Smith A, Wiczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 92(5):628-631.

10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29 (19):2388-2442.
11. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006; 92(9):1259-1264.
12. Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(11):1097-1105.
13. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2421-2423.
14. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2539-2550.
15. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE: Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002;87(2):121-125.
16. Sanderson JE: Diastolic heart failure: fact or fiction? *Heart* 2003; 89(11):1281-1282.

17. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, Borbély A, van der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Niessen HW, Paulus WJ. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008; 117(1):43-51.

18. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102(15):1788-1794.

19. 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. Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators: cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.

20. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:111-118.

21. 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. (MIRACLE Study Group). Multicenter InSync Randomized Clinical evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002, 346:1845-1853.

22. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E (VIGOR Congestive Heart Failure Investigators). Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002; 105:1304-1310.

23. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Airaksinen KE, Bax JJ, Knuuti J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(6):1027-1033.
24. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15):1539-1549.
25. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure, *JAMA* 2003; 289: 2685–2694.
26. 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(20): 2608-2616.
27. 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.
28. 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.
29. Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, Ganz L, Pinsky MR, Gorcsan J. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 112-116.

30. 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; 10:1021-1029.
31. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005; 112(20): 3149-3156.
32. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4):789-793.
29. 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(5):461-465.
33. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(12):1234-1238.
34. Reese TG, Weisskoff RM, Smith RN, Rosen BR, Dinsmore RE, Wedeen VJ. Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1995; 34(6):786-791.
35. van Doorn A, Bovendeerd PH, Nicolay K, Drost MR, Janssen JD. Determination of muscle fibre orientation using Diffusion-Weighted MRI. *Eur J Morphol* 1996; 34(1):5-10. Erratum in: *Eur J Morphol* 199; 34(4):325.

36. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105(10):1195-1201.
37. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(9):1615-1622.
38. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):65-69.
39. 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(1):66-73.
40. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol.* 2003; 92(10):1238-1240.
41. 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(16):2078-84.
42. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn G; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126(1 Suppl):78S-92S.

43. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(10): 1172-1180.
44. Dambrauskaite V, Herbots L, Claus P, Verleden G, Van Raemdonck D, Delcroix M, Sutherland GR. Differential changes in regional right ventricular function before and after a bilateral lung transplantation: an ultrasonic strain and strain rate study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16(5): 432-436.
45. Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE. Reference interval determination for N-terminal-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a study in blood donors. *Clin Chim Acta* 2005; 360(1-2):187-193.
46. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pocock S, Pfeffer MA. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2004; 110(15):2180-2183.
47. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka, PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(12): 1440-1363.
48. Emery WT, Jadavji I, Choy JB, Lawrance RA. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9(5):685-691.
49. Zwanenburg JJ, Gotte MJ, Kuijer JP, Hofman MB, Knaapen P, Heethaar RM et al. Regional timing of myocardial shortening is related to prestretch from atrial contraction:

assessment by high temporal resolution MRI tagging in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H787-794.

50. 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(10):1211-1220.

51. 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(7):969-976.

52. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357(24): 2461-2471.

53. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MS, Yu CM; American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(3): 191-213.

54. Marwick TH. Hype and hope in the use of echocardiography for selection for cardiac resynchronization therapy: the Tower of Babel revisited. *Circulation.* 2008; 117(20):2573-2576.

55. Lafitte S, Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bougued H, Belghiti H, Bordachar P, Deplagne A, Chabaneix J, Franceschi F, Deharo JC, Santos PD, Clementy J, Roudaut R, Leclercq C, Habib G. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responders patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. *Eur Heart J.* 2009

56. Shafazand M, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Rosengren A. Survival trends in men and women with heart failure of ischaemic and non-ischaemic origin: data for the period 1987-2003 from the Swedish Hospital Discharge Registry. *Eur Heart J.* 2009; 30(6):671-678.
57. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27(9): 943-956.
58. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J.* 1997; 18(3): 507-513.
59. Kühl HP, Schreckenber M, Rulands D, Katoh M, Schäfer W, Schummers G, Bücker 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(11):2083-2090.
60. Möckel M, Danne O, Müller R, Vollert JO, Müller C, Lueders C, Störk T, Frei U, Koenig W, Dietz R, Jaffe AS. Development of an optimized multimarker strategy for early risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2008; 393(2):103-109.
61. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Schnohr P, Jensen JS. Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2009; 30(6):731-739.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte, Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann, unter dessen Anleitung ich meine Facharztausbildung und wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte.

Insbesondere Herrn PD Dr. med. Adrian Constantin Borges, dem Arbeitsgruppenleiter der kardialen Bildgebung, bin ich zu größtem Dank verpflichtet. Die inhaltliche Anleitung und die konstruktiven Diskussionen im Rahmen des Habilitationsprojekts haben in fruchtbarer wissenschaftlicher Zusammenarbeit und Freundschaft ihren Ausdruck gefunden.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Sebastian Schattke, der maßgeblich an den echokardiografischen Auswertungen beteiligt war. Herrn Prof. Ingolf Schimke danke ich für die Unterstützung der Biomarker-Arbeiten. Des Weiteren möchte ich mich bei den Doktoranden Herrn Mirko Tepper, Michael Bierbaum und Frau Kathleen Pliet für die gute Zusammenarbeit bedanken. Frau Christine Scholz bin ich zu Dank für die enge Zusammenarbeit und Unterstützung verpflichtet. Herrn Dr. Henryk Dreger danke ich für die technische Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Für die jahrelange Unterstützung bei der Durchführung der Statistik meiner Studien möchte ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und Frau Dr. Gerda Siebert danken.

Natürlich wäre diese Arbeit ohne den Rückhalt und das Verständnis durch meine Frau und unsere Kinder nicht möglich gewesen.

Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

13. Januar 2010

.....
Unterschrift