

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie der
Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

**„Die Rolle des rechten Herzens bei der kardialen
Resynchronisationstherapie: Eine echokardiographische
Beobachtungsstudie“**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Fabian Thomas Wengler
Berlin
23.04.2020

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Wengler, Fabian Thomas:

„Echokardiografische Parameter der Rechtsherzfunktion und Herzinsuffizienz-Symptomatik bei Patienten unter kardialer Resynchronisationstherapie“ – 2019 – 73 Blatt, 21 Abbildungen, 12 Tabellen

Kurzreferat:

Bei der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) handelt es sich um eine etablierte Therapie bei systolischer Linksherzinsuffizienz und Linksschenkelblock. Ein Therapieansprechen in Sinne eines „reverse remodeling“ des linken Ventrikels (LV) (Responder) findet sich nur in 50 – 70 % der behandelten Patienten. In dieser Arbeit wurde im Rahmen einer single-center Beobachtungsstudie bei 101 Patienten der Einfluss der CRT auf das rechte Herz in Abhängigkeit vom Responder-Status (reverse remodeling: Reduktion linksventrikuläres end-systolisches Volumen (LVESV) ≥ 15 % nach 6 Monaten) sowie der prädiktive Wert der rechtsventrikulären (RV) Morphologie und Funktion auf die LV-Response untersucht. Zum Ausgangszeitpunkt ließ sich bei den späteren Respondern (55,5 %) im Vergleich zu den Non-Respondern (44,5 %) kein Unterschied in der Linksherzfunktion, aber eine signifikant bessere Rechtsherzfunktion feststellen. Der proximale end-diastolische rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) Diameter und der rechtsventrikuläre Druck (RVP) konnten als unabhängige Prädiktoren für eine spätere LV Response vs. Non-Response herausgearbeitet werden. Im 2. Teil der Arbeit untersuchten wir den Einfluss der CRT auf die Rechtsherzfunktion und Morphologie. Sowohl spätere LV-Responder als auch Non-Responder zeigten eine verbesserte RV Morphologie und Funktion nach 6 Monaten, deren Ausmaß am ehesten durch Unterschiede der RV Nachlastbedingungen zum Ausgangszeitpunkt und deren Änderung durch die CRT erklärt werden können. Die Ergebnisse unterstreichen, dass RV Größe und Funktion über die enge Nachlastkopplung und eventuelle LV-RV-Interaktion die linksventrikuläre Funktionsstörung vor und nach der CRT sehr sensitiv widerspiegeln. Zur Festigung der Ergebnisse sind aber weitere Studien erforderlich.

Widmung

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung	1
1.1 Chronische Linksherzinsuffizienz	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathophysiologie	2
1.1.4 Sekundäre pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Linksherzinsuffizienz	3
1.2 Therapie der Linksherzinsuffizienz	7
1.2.1 Medikamente	8
1.2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	9
1.3 CRT und Rechtsherzfunktion	13
1.3.1 Einfluss CRT auf Rechtsherzfunktion.....	13
1.3.2 RV Funktion als Prädiktor der CRT Response	14
1.4 Zielsetzung der Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung	16
2.2 Ethik-Kommission	16
2.3 Studiendesign.....	16
2.4 Einschlusskriterien.....	17
2.5 Ausschlusskriterien	17
2.6 Stationärer Ablauf und Eingangsuntersuchung	18
2.7 Schrittmacherimplantation und klinische Nachkontrolle	18
2.8 Studienendpunkt	19
2.9 Bestimmung der linksventrikulären Dimensionen und Funktion.....	19
2.10 Bestimmung und Auswertung der rechts-ventrikulären Dimensionen und Funktion.....	20
2.10.1 Echokardiografische Parameter.....	21
2.11 Statistik	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Studienpopulation	26
3.2 Patientenkollektiv	26

3.3	Deskriptive Statistik.....	27
3.3.1	Klinische Charakteristika zum Ausgangszeitpunkt.....	27
3.3.2	Medikation.....	27
3.3.3	Echokardiografische und RHK-Parameter zum Ausgangszeitpunkt	28
3.4	Echokardiografie des rechten Herzens	30
3.4.1	Vergleich der LV-Responder und Non-Responder nach 6 Monaten CRT hinsichtlich ihrer RV-Ausgangsparameter	30
3.4.2	Analyse und Vergleich der Rechtsherzparameter von Baseline zu 6 Monaten CRT	34
3.4.3	Vergleich der Rechtsherzparameter nach CRT zum Zeitpunkt 6 Monate	41
3.5	Prädiktoren der Response nach CRT	45
3.5.1	Prädiktoren der LVESV-Response.....	45
4.	Diskussion	47
4.1	Ansprechen des linken Herzens auf die CRT	47
4.1.1	Responder-Rate	47
4.1.2	Änderung der LV Funktion	47
4.2	Unterschiede der RV-Funktion und Dimension zum Ausgangszeitpunkt.....	48
4.3	Die pulmonale Hämodynamik +/- RV Funktion als Prädiktor für die LV Response nach CRT	51
4.4	Einfluss CRT auf die RV Dimensionen und Funktion	54
5.	Zusammenfassung.....	58
6.	Literaturverzeichnis.....	59
7.	Danksagung.....	71
8.	Ehrenerklärung	72
9.	Darstellung des Bildungsweges	73

Abkürzungsverzeichnis

6-mFU	6-Monats-Follow-Up
6 MWT	6-Minuten-Gehtest
ACE-I	Angiotensin Converting Enzym Hemmer
ARB	Angiotensinrezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor/Neprilysin-Hemmer
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
CARE-HF	The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity
Ccp	Kombinierte post- und prä-kapilläre pulmonale Hypertonie
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiales Resynchronisationstherapie-Gerät
DPG	Diastolischer Druck-Gradient
End-dia	End-diastolisch
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
End-sys	End-systolisch fractional area change
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IVC	Untere Hohlvene
Ipc	Isolierte post-kapilläre pulmonale Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LAE	Vergrößerung des linken Vorhofs
LHI	Linksherzinsuffizienz
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel

LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVEDV	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres end-systolisches Volumen
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MI	Mitrale Insuffizienz
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretische Peptide
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PAC	Pulmonalarterielle Compliance
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PASP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PAWP	Pulmonalarterieller Wedge-Druck
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RA	Rechter Vorhof
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAFT	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RHI	Rechtsherzinsuffizienz
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	Rechter Ventrikel
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVP	Rechtsventrikulärer Druck
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion = Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene
TI	Trikuspidale Insuffizienz

1. Einleitung

1.1 Chronische Linksherzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Bei der Linksherzinsuffizienz (LHI) handelt es sich um ein komplexes klinisches Syndrom, welches durch typische Symptome (z.B. Luftnot, geschwollene Knöchel und Müdigkeit) gekennzeichnet ist und von klinischen Anzeichen (z.B. erhöhter Jugularvenendruck, pulmonales Rasselgeräusch und periphere Ödeme) begleitet werden kann. Ursache sind kardiale Strukturdefekte und/oder Funktionsstörungen, die zu einem reduzierten kardialen Auswurf und/oder einem erhöhten interkardialen Druck in Ruhe oder bei körperlicher Anstrengung führen (73).

Ein breites Spektrum umfassend, reicht die HI von Patienten mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (HFpEF) zu solchen mit verringerter LVEF (HFrEF). Patienten mit einer LVEF von 40-49 % stellen eine „Grauzone“ dar, die neuerdings dem Begriff „HFmrEF“ zugeordnet wird (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (73)

HI-Typ	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
	1 Symptome ± Zeichen ^a	1 Symptome ± Zeichen ^a	1 Symptome ± Zeichen ^a
Kriterien	2 LVEF < 40 %	2 LVEF 40-49 %	2 LVEF > 50 %
	3	1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ^b 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. diastolische Dysfunktion	1. erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ^b 2. mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. diastolische Dysfunktion

HI= Herzinsuffizienz; HFrEF= Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HFmrEF= Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF= Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion;
 LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; BNP= B-Typ natriuretisches Peptid; NT-proBNP= N-terminales pro BNP; LAE= Vergrößerung des linken Vorhofs; LVH= linksventrikuläre Hypertrophie^a Zeichen evtl. fehlend in frühen Phasen der HF (vor allem bei HFpEF) und bei Patienten mit Diuretika-Behandlung
^b BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml

1. Einleitung

1.1.2 Epidemiologie

Auch wenn die Prävalenz der Herzinsuffizienz von der Definition abhängt, liegt sie in den Industrienationen bei circa 1-2 % der erwachsenen Bevölkerung. Ab einem Alter von über 70 Jahren steigt diese sogar auf ≥ 10 %. Insgesamt beträgt das Lebenszeitrisko der Herzinsuffizienz ab einem Alter von 55 Jahren deshalb 33 % in der männlichen und 28 % in der weiblichen Bevölkerung (73).

1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der HI ist noch nicht komplett verstanden, kann aber anhand von Modellen teilweise erklärt werden (30).

Die HI beginnt zumeist nach einem Bezugsereignis, welches entweder abrupt (z.B. Herzinfarkt) oder schleichend (z.B. Hypertonie) stattfindet. Durch ein solches Ereignis wird der Herzmuskel durch den Verlust von Herzmuskelzellen geschädigt oder in der Kraftentwicklung beeinträchtigt. Unabhängig vom Bezugsereignis sinkt ab einem gewissen Zeitpunkt das Schlagvolumen bzw. die LVEF, auch wenn die Patienten in den meisten Fällen zu Beginn asymptomatisch bleiben (30). Der Grund für die nicht vorhandenen Symptome sind eine Reihe von Kompensationsmechanismen wie dem adrenergen System, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und/oder dem Zytokin-System. Diese Mechanismen sind am Anfang in der Lage, die kardiovaskuläre Funktion so zu modulieren, dass die funktionelle Kapazität erhalten bleibt oder nur minimal verringert ist. Über längere Zeit kann die Aktivierung dieser Kompensationsmechanismen allerdings zu einem sekundären Schaden im Ventrikel (Hypertrophie, Nekrose, Apoptose und Fibrose) und Umbau des linken Ventrikels (LV) führen (62). Dieser Umbau beinhaltet klassischerweise eine Dilatation des LV teilweise mit zusätzlicher Ausdünnung. Neben dieser Dilatation verändert sich die länglich/elliptische Form des LV und er wird sphärischer (61).

Durch diese Vorgänge wird der Mitralklappenschluss beeinträchtigt und es kommt zu einer funktionellen mitralen Insuffizienz (MI).

Insgesamt führen diese Entwicklungen zu einer weiteren Krankheitsprogression bis hin zur kardialen Dekompensation. Als Resultat wird aus einer asymptomatischen eine symptomatische HI (63).

1.1.4 Sekundäre pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Dysfunktion bei LHI

1.1.4.1 Pathophysiologie und Einteilung

Dem aus der HI resultierenden Sinken der LVEF folgt ein erhöhtes end-diastolisches Volumen. Dieses geht gleichzeitig mit einer Erhöhung der Nachlast (max. ventrikuläre Wandspannung) des LV, des ventrikulären Füllungsdruckes und eventuell einer zusätzlichen Insuffizienz der Mitralklappe einher (63). Der erhöhte Füllungsdruck des LV wird passiv in den linken Vorhof (LA) übertragen und von dort in die pulmonale Zirkulation, wo es zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) kommt (111).

Unabhängig vom Ursprung wird ab einem mittleren PAP von ≥ 25 mmHg von einer pulmonalen Hypertonie (PH) gesprochen, wobei diese weiter differenziert wird (Tabelle 2) (2015). Beträgt zusätzlich zum erhöhten PAP der pulmonalarterielle Wedge-Druck (PAWP; indirekt gemessener Druck im LA) ≤ 15 mmHg, so handelt es sich per Definition um eine prä-kapilläre PH. Bei einem PAWP > 15 mmHg liegt eine post-kapilläre PH vor. Bei der Linksherzinsuffizienz handelt es sich daher in aller Regel um eine post-kapilläre PH.

Die post-kapilläre PH wird mit Hilfe des diastolischen Druckgradienten (DPG= diastolischer PAP – PAWP) und des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) weiter eingeteilt. Zum einen in eine isolierte post-kapilläre PH (Ipc; DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU) und zum anderen in eine kombinierte post- und prä-kapilläre PH (Cpc; DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU) (83). Die mit Abstand häufigste Form der PH ist die mit LHI assoziierte. Bei 65-80 % der PH-Fälle liegt eine LHI vor und ist demnach eine häufige Komplikation (42, 45, 82). Die mit LHI assoziierte PH ist eine post-kapilläre PH und zählt zur Nizza-Gruppe 2 (Tabelle 2). Die Einteilung einer vorliegenden PH in die korrekte Gruppe ist im klinischen Alltag allerdings nicht ganz einfach und deshalb oft uneindeutig. Dies liegt beispielsweise daran, dass die PAWP-Messung anfällig für signifikante Fehler ist.

Da eine nicht-korrekte Diagnose/Einteilung aber zu falschen Behandlungsentscheidungen führt, sind die Folgen weitreichend (83). Bei der mit LHI assoziierten PH wird als Folge des erhöhten LA Druckes (passiv aus dem LV übertragen) ein erhöhter PAWP gemessen (97). Die chronische Druckerhöhung wird über Rückwärtstransmission in den Lungenkreislauf weitergeleitet. Dadurch wird neben der Erhöhung des PAP zum Teil ein reaktiver Umbau getriggert, welcher zu einer pulmonalen Restriktion und Obstruktion sowie einer verminderten pulmonalarteriellen Compliance (PAC) beiträgt (45, 48, 50).

1. Einleitung

Der Anstieg von PAP und PVR spricht für eine fortgeschrittene pulmonale Gefäßerkrankung und repräsentiert eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast (45). Als dünnwandiger Flussgenerator ist der rechte Ventrikel (RV) nicht in der Lage, eine schnelle Erhöhung des PAP bzw. der Nachlast zu bewältigen und ist dementsprechend prädisponiert für eine frühe Dekompensation (45, 65). Bei langsam ansteigendem PAP kann sich der RV allerdings an die erhöhte Nachlast anpassen, indem die Kontraktilität und die Wanddicke erhöht wird (116).

Tabelle 2: Häodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie^a (35)

Definition	Charakteristika ^a	Klinische Gruppen (Nizza-Gruppe)
Pulmonale Hypertonie (PH)	PAPm \geq 25 mmHg	Alle
Prä-kapilläre PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Post-kapilläre PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	
Isoliert post-kapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU	2. PH infolge von Linksherzinsuffizienz
Kombiniert post- und prä-kapilläre PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WU	5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; PAWP = pulmonalarterieller Wedge-Druck; DPG = diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – PAWP); PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; WU = Wood units

^a alle Werte werden in Ruhe gemessen

Da zwischen beiden Herzen, durch gemeinsame Fasern im interventrikulären Septum, eine Interaktion und wechselseitige Abhängigkeit existiert, ist der LV in der Lage den RV bei der Kontraktion zu unterstützen. Es werden so ca. 20-40 % des rechtsventrikulären Druckes von der LV Kontraktion generiert (86). Die Adaptation an einen stetig steigenden PAP ist auf Dauer zumeist trotzdem insuffizient. Das Herz verändert sich infolgedessen progressiv über ein Spektrum mit anormaler LV Funktion und normaler RV Funktion (linksventrikulärer Phänotyp) zu einem Zustand mit dilatiertem und funktionell geschädigten RV (rechtsventrikulärer Phänotyp) (38, 83). Der rechte Ventrikel verändert hierbei morphologisch von einer sichelförmigen zu einer sphärischen Form. Darüber hinaus erhöht sich die trikuspidale Insuffizienz (TI) und als Konsequenz der rechte Vorhofdruck. Schlussendlich führt die Gesamtheit dieser Vorgänge zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion und einer Rechtsherzinsuffizienz (RHI) (38).

1. Einleitung

1.1.4.2 Prognose

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist generell als schlecht einzustufen (73, 80).

Die HI ist darüber hinaus häufig mit einer sekundären pulmonalen Hypertonie und einer daraus resultierenden rechtsventrikulären Dysfunktion assoziiert (45). Beide haben eine wichtige Auswirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung und führen, u.a. durch Entwicklung eines rechtsventrikulären Phänotyps, zu einer geringeren Belastbarkeit, einem Anstieg der Mortalität und einer schlechteren Prognose (38, 46, 53, 83).

Parameter einer schlechten Rechtsherzfunktion sind beispielsweise eine geringe Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene (TAPSE), welche mit einer schlechteren Prognose einhergeht (43).

Als unabhängiger Prädiktor eines schlechten Outcomes bei einer HI gilt darüber hinaus eine verringerte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF), weshalb die Erhaltung der RV Funktion relevant für die Prognose der HI ist (109). Ebenfalls für ein schlechtes Outcome bei HI sprechen ein erhöhter PAP, PAWP, PVR sowie eine erniedrigte PAC. Auch die funktionelle mitrale Insuffizienz als einer der Hauptgründe für die Entwicklung einer PH, führt durch einen Anstieg der Mortalität zu einer schlechteren Prognose (7, 13). Ob ein erhöhter DPG hingegen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, bleibt umstritten (36, 106).

1.1.4.3 Probleme der Messung der RV Funktion

Da der Funktion des rechten Ventrikels eine wichtige Rolle bei der Beurteilung und Behandlung der HI und PH bei HI zukommt, ist eine adäquate Darstellung des RV vonnöten. Der rechte Ventrikel besitzt im Gegensatz zum linken allerdings eine sehr komplexe Geometrie. Diese ist wesentlich schwieriger als beim LV zu bestimmen, weshalb verlässliche Messungen der Morphologie und der rechtsventrikulären Funktion ebenfalls eine größere Herausforderung darstellen (100).

Da der rechte Ventrikel sehr nachlastabhängig ist, kann die Funktion nur gut beurteilt werden, wenn diese gleichzeitig mit der Nachlast bestimmt wird. Es herrscht deshalb Uneinigkeit über die optimale Messung der RV Funktion und es existiert bisher keine optimale Methode (65).

Als Goldstandard zur Beurteilung der ventrikulären Kopplung des RVs an die pulmonal vaskuläre Strombahn sowie der RV Funktion (mit Nachlast) gilt die invasive Konduktanzkathetermessung, da hier eine gleichzeitige Volumen- und Druckmessung möglich ist (18, 55, 100, 117). Diese ist bis heute zumindest im tierexperimentellen Bereich von den non-invasiven Messmethoden unübertroffen (12, 65).

1. Einleitung

Da diese Art der Messung aber sehr aufwendig und invasiv und dementsprechend nur in experimentellen Studien durchführbar ist, werden andere nicht-invasive Methoden bevorzugt. Hier besteht allerdings die Problematik, dass sie von der Vorlast (Kraft, die zur Dehnung der Herzkammerfasern am Ende der Diastole führt, enddiastolisches Volumen) und der Nachlast abhängig sind, welche sich bei Herzinsuffizienz im Verlauf verändern (100).

Goldstandard für die non-invasive RV Messung ist die Magnetresonanztomografie (MRT), mit welcher Volumenänderungen sehr gut messbar sind. Allerdings ist die MRT teuer und aufwendig durchzuführen (87). Hinzu kommt, dass die meisten Herzinsuffizienz-Patienten einen implantierten Defibrillator besitzen, was aufgrund des Magnetismus eine Kontraindikation für diese Bildgebungsmethode ist. Die außerdem allgemein schlechte Verfügbarkeit verhindert die hauptsächliche Verwendung (87).

Trotz der komplexen Geometrie ist die Echokardiografie das am häufigsten verwendete Verfahren zur Bestimmung der rechtsventrikulären Größen, da es eine schnelle, einfache, kosteneffektive und fast überall verfügbare Methode zum Erhalten von zuverlässigen Markern der RV Funktion bei kardiopulmonalen Störungen ist (43, 87).

Eine Schwäche ist allerdings, dass es nicht möglich ist, Volumen durch die zweidimensionale Echokardiografie zu messen. Es braucht deshalb zur Abschätzung der Volumina Surrogat-Parameter wie Flächen und Diameter, welche insgesamt aber weniger akkurat und reproduzierbar sind als durch die Bestimmung durch MRT (112).

Für die Abschätzung der Rechtsherzfunktion durch beispielsweise die RVEF werden Parameter wie die TAPSE und die prozentuale Flächenänderung des rechten Ventrikels (FAC) verwendet (14).

Die TAPSE beschreibt die Längenänderung der baso-apikalen (freien Wand) des RV, welche ab einem Wert von < 17 mm prognostisch relevant ist (58).

Aus dieser zweidimensionalen Messung wird dann die Veränderung einer komplexen dreidimensionalen Struktur abgeschätzt, weshalb nur eine mäßige Korrelation zur durch MRT bestimmten EF besteht (6).

Da die TAPSE nur ein grober Indikator der Rechtsherzfunktion ist, wird neuerdings empfohlen, den Quotienten TAPSE/PASP zu verwenden, da er die Kopplung zwischen kontraktile Funktion und Nachlast beschreibt und mehr Information liefert als jeder der beiden Parameter alleine (39, 41, 43, 109).

Eine globalere Messung der RV Funktion stellt die FAC dar. Der Normwert liegt hier bei einer $FAC < 35$ % (58, 87). Im Gegensatz zur TAPSE korreliert die durch FAC beschriebene RVEF gut mit dem MRT Wert (6).

1. Einleitung

Ein bleibendes Problem ist allerdings, dass die Grenzwerte für Abnormalität (auch von TAPSE und FAC) auf der Basis von Standardabweichungen definiert wurden. Dieser Ansatz ist fehlerhaft, da nicht alle echokardiografischen Parameter normalverteilt sind (77).

Allgemein wird bei einer schlechten Rechtsherzfunktion durch Echokardiografie eine Dilatation des rechten Herzens gemessen. Diese äußert sich durch vergrößerte Flächen und Durchmesser des RA, des RV und des RVOT. Auch die Durchmesser der unteren Hohlvene (IVC untere Vena cava) sind vergrößert.

Die TAPSE und die FAC verringern sich bei einer schlechten Rechtsherzfunktion, ebenso wie die RVEF. Darüber hinaus steigt der maximale Druck im rechten Ventrikel (RVP) und die Geschwindigkeit der trikuspidalen Insuffizienz nimmt zu (V_{max}/TI) (84).

Da die so beschriebene Rechtsherzfunktion nicht durch einen einzelnen Parameter zu bestimmen ist, wird noch immer die kombinierte Vorgehensweise mit mehreren Parametern empfohlen, um eine verlässliche Aussage treffen zu können (84, 87). Problematischerweise wird dies von den meisten Studien allerdings nicht berücksichtigt.

1.2 Therapie der Linksherzinsuffizienz

Die Ziele bei der Therapie der Herzinsuffizienz sind zum einen ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern und gleichzeitig eine Verbesserung des klinischen und funktionellen Status sowie eine Senkung der Sterblichkeit bei höherer Lebensqualität (73).

Dabei beinhaltet die Therapie eine medikamentöse (1.2.1) und teilweise eine interventionelle Komponente (CRT, interventionelle Reduktion der funktionellen Mitralinsuffizienz), die zusammen helfen können, ein reverse remodeling des linken Ventrikels zu erreichen, was idealerweise mit einer Verminderung der linksseitigen Füllungsdrücke vergesellschaftet ist. Neben der pharmakologischen und interventionellen Therapie ist ein essentieller Bestandteil Komorbiditäten, wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz, zu behandeln. Eine Analyse und Reduktion von Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und schwerer körperlicher Arbeit ist zusätzlich wichtig, da auch diese neben den Komorbiditäten die Krankheitsprogression bzw. eine kardiale Dekompensation fördern (103). Sowohl bei HFrEF als auch bei HFmrEF und HFpEF sollten deshalb eine Patientenschulung und eine entsprechende Diät durchgeführt werden. Für eine Verbesserung der Lebensqualität wird außerdem leichtes bis moderates körperliches (Ausdauer-)Training empfohlen, dies jedoch nur, wenn in den letzten 6 Wochen kein HI-basiertes Ereignis (z.B. Myokardinfarkt) stattgefunden hat (70). Aufgrund der prognostischen Auswirkungen der PH bei LHI stellt die Behandlung dieser eine potenzielle zusätzliche Therapieoption dar.

1. Einleitung

Problematisch ist allerdings, dass für die PH bei LHI kein etablierter Behandlungsansatz existiert, da die Medikamente der PH der Nizza-Gruppe 1 (Tabelle 2) in Studien keine Verbesserung bzw. sogar eine Verschlechterung gezeigt haben. Die Therapie der PH bei LHI besteht deshalb aus einer Optimierung der LHI-Therapie durch Medikamente (1.1.5) oder die CRT (1.1.6) (83).

1.2.1 Medikamente

Die Basis der medikamentösen Therapie beruht auf der neurohumoralen Blockade des RAAS und des sympathischen Nervensystems. Das pharmakologische Schema der HFrEF besteht deshalb bei allen Patienten aus einem beta-Blocker und einem Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-I), um das Risiko einer Hospitalisierung und eines vorzeitigen Todes zu reduzieren. Bei Unverträglichkeit des ACE-Hemmers sollte als Ersatz ein Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) gegeben werden (73).

Bei Patienten, die weiterhin symptomatisch bleiben und die LVEF $\leq 35\%$ beträgt, sollte die Dosis bis zur höchsten verträglichen evidenzbasierten Dosis auftitriert werden. Im Anschluss sollte das Schema dann zusätzlich durch Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA) erweitert werden (49).

Bestehen beim Patienten noch immer Symptome, wird neuerdings der Ersatz des ACE-I durch einen Angiotensin-Rezeptor/Nepriylisin-Hemmer (ARNI) zur Modulation des BNP-Stoffwechsels (B-Typ natriuretisches Peptid) empfohlen (66, 73). Im Anschluss sollte bei weiterhin bestehenden Symptomen oder einer LVEF $\leq 35\%$ dann die Implantation eines Schrittmachers (ICD) erwogen werden.

Im Gegensatz zu HFrEF konnte bisher bei HFmrEF und HFpEF durch keine Therapie eine überzeugende Senkung der Morbidität und Mortalität erreicht werden. Aus diesem Grund sind die Empfehlungen lückenhaft und die medikamentösen Behandlungsoptionen bleiben limitiert (72). Es sollte allerdings unabhängig vom Herzinsuffizienz-Typ zur Linderung bzw. Behandlung einer begleitenden Stauungssymptomatik ein Diuretikum verwendet werden. Zusätzlich sind für den Therapieerfolg ein enges pharmakologisches Follow-Up und eine gute Patienten-Compliance vonnöten (73).

1.2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.2.2.1 Pathophysiologie der HI mit LSB

Eine wichtige und mit 30 % häufig vorkommende Komorbidität der Herzinsuffizienz ist der Linksschenkelblock (LSB) (26). Beim LSB handelt es sich um eine Störung des Erregungsleitungssystems, welche aus einer Überleitungsverzögerung bzw. aus einem Block innerhalb des intraventrikulären Leitungssystems resultiert (28, 101). Die Diagnose wird mittels EKG gestellt, in dem Veränderungen wie eine QRS-Dauer von ≥ 120 ms zu messen sind. Diese sind das Resultat einer umfangreichen Reorganisation der Erregungsausbreitung (114). Es kommt hierdurch zu einer deutlich verspäteten Aktivierung der linksventrikulären Hinterwand, welche dadurch nach dem Septum kontrahiert. Dies führt zu einer dyssynchronen Kontraktion innerhalb des linken Ventrikels, welche außerdem ineffektiv ist und das ohnehin schon insuffiziente Herz mechanisch weiter verschlechtert.

Unter anderem führt die Leitungsstörung auch zu einer suboptimalen ventrikulären Füllung, Reduktion der Kontraktilität und verlängerten Dauer der mitralen Insuffizienz (durch Papillarmuskeldysfunktion) (60, 88, 118). Insgesamt ist die Effektivität der kardialen Pumpfunktion deshalb bei einem dyssynchronen Herzen um ungefähr 30 % niedriger und Patienten mit LSB haben eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (28, 67, 93, 110).

1.2.2.2 Prinzip der CRT

Bei der kardialen Resynchronisationstherapie handelt es sich um eine verhältnismäßig neue Schrittmachertherapie bei Herzinsuffizienz, welche in den 1990ern aufkam (115). Es ist inzwischen eine etablierte, effektive Behandlungsmethode bei Herzinsuffizienz-Patienten mit LSB (QRS ≥ 130 ms) oder breitem QRS-Komplex ≥ 150 ms (ohne LSB), die trotz der optimalen pharmakologischen Therapie noch immer symptomatisch sind (23, 33). Zumeist (36-78 %) weisen diese Patienten außerdem eine PH auf (17).

Bei der CRT wird ein Schrittmacher verwendet, welcher im Gegensatz zu anderen Schrittmacher-Typen sowohl im rechten Ventrikel als auch in der postero-lateralen Vene des Koronarsinus eine Schrittmacherelektrode besitzt.

Durch diese zusätzliche Elektrode wird die Aktivierung der Hinterwand mit der des Septums synchronisiert und es wird eine Abschwächung der intraventrikulären Verzögerung durch den LSB erreicht (40, 78). Der biventrikuläre Schrittmacher wird deshalb verwendet, um eine Resynchronisation der elektrischen und mechanischen Herzfunktion bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion zu ermöglichen (52).

1. Einleitung

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Patientenselektion primär auf der Basis der elektrischen Dyssynchronität durch die QRS-Dauer und Morphologie (10, 73). Etablierte klinische Kriterien für die CRT sind deshalb (49):

1. QRS-Dauer ≥ 130 ms
2. NYHA-Klasse II-IV
3. LVESV ≤ 35 % trotz optimaler pharmakologischer Therapie ≥ 3 Monate

Abweichend von diesen Kriterien kann trotzdem die Indikation für die CRT gestellt werden, wobei dann Empfehlungs- und Evidenzgrad geringer sind (10).

1.2.2.3 Problematik der Response

Trotz inzwischen 20 Jahre langer klinischer Erfahrung ist es bis heute nicht gelungen, eine übereinstimmende Definition von Response und Non-Response auf die CRT zu finden. Eine einheitliche Definition ist allerdings wichtig, um Studienergebnisse übergreifend miteinander vergleichen zu können (26).

Es lassen sich allgemein zwei Arten der Response bei der CRT messen:

1. LVESV-Response: Bei dieser Art der Response wird das Ansprechen anhand des sog. reverse remodeling, also einem Rückumbau der morphologischen und funktionellen HI-Veränderungen des Herzens beurteilt. Eine signifikante Verkleinerung der LV Dimensionen mit oder ohne Anstieg der EF definiert eine positive Response mit einem Grenzwert der LVESV-Reduktion von 15 - 25 %.
2. Klinische Response: Die klinische Response wird durch die Lebensqualität der Patienten sowie durch Symptome und/oder die NYHA-Klasse beurteilt. Eine erhöhte Lebensqualität sowie ein Sinken der NYHA-Klasse und/oder der Mortalität sind Faktoren für eine Response. Diese Faktoren können mit Hilfe von Scores auch zusammenfassend beurteilt werden.

Allerdings sind sowohl klinische als auch LVESV-Response nicht eindeutig definiert und bisher konnte zwischen beiden Arten keine Korrelation gezeigt werden. Der generelle Konsens ist allerdings die Response nach ≥ 6 Monaten zu bewerten, nachdem sich der Änderungsprozess etwas stabilisiert hat (26).

Da neben der Response dementsprechend auch die Non-Response nicht klar definiert ist, schwankt die Non-Responder-Rate der meisten Studien zwischen 20-40 % (22, 69, 78, 96, 115).

1. Einleitung

Die Non-Responder-Rate der CRT ist damit vergleichsweise hoch, weshalb die Prävention essentiell ist, um die generellen Ergebnisse dieser Behandlungsmethode zu verbessern und das Risiko-Nutzen-Verhältnis zu optimieren (26).

Die Prävention beinhaltet unter anderem die Optimierung der Elektroden-Position, eine perfekte (Re)Programmierung der CRT-Gerätes (auf ultimative 100 % biventrikuläre Stimulation), Ersatz der ambulanten Kontrollen durch Fernkontrolle (remote control), Patientenschulungen und körperliches Training. Die beste Versorgung gelingt deshalb über ein multidisziplinäres Programm. Insgesamt machen die Beobachtungen neben der Prävention der Non-Response die Dringlichkeit eines Konsens über die Definition von Response und Non-Response deutlich (26).

1.2.2.4 Bisherige Studienergebnisse

Abhängig von der Definition der Response konnten in mehreren großen, randomisierten und kontrollierten Studien positive Auswirkungen der CRT auf das linke Herz gezeigt werden mit Responder-Raten von 60 – 80 % (3, 11, 16, 20, 119).

Bei der großen CARE-HF Studie von 2005 konnte im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine geringere Morbidität und Mortalität bei HI festgestellt werden. Das LVESV konnte reduziert werden und die Lebensqualität verbesserte sich unter CRT (21). Die MADIT-CRT Studie von 2009 bestätigte ein Sinken der LVESV sowie ein reduziertes Sterberisiko aufgrund von HI (67). Ein Jahr später wurden die Ergebnisse der RAFT-Studie veröffentlicht. Hier wurde eine Reduktion der Mortalität der HI und eine geringe Hospitalisierungsrate gezeigt (107). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Pumpfunktion unter CRT rapide durch eine Korrektur der dyssynchronen Kontraktion des linken Ventrikels verbesserte (9). Diese ermöglichte einen gleichmäßigen Blutfluss und steigerte dadurch die myokardiale Effizienz (67). Die CRT war assoziiert mit einer signifikanten Verringerung des LA-Volumens und der Durchmesser des LV (16, 23). Es kam unter CRT zu einer Reduktion des linksventrikulären end-systolischen Volumens (LVESV) und zusätzlich zeigte sich eine reduzierte mitrale Insuffizienz (14,77).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vergrößerte sich durch die CRT (2,14). Zusätzlich zu den Verbesserungen durch die CRT scheint sogar eine Umkehrung des pathologischen Umbaus in den insuffizienten Herzen möglich (99).

Das Spektrum der Auswirkungen durch die CRT reicht neben diesen positiven Auswirkungen allerdings auch über Ergebnisse ohne Veränderung der linksventrikulären Funktion bis hin zu

1. Einleitung

einer Verschlechterung (77). Zusätzlich zu den Auswirkungen auf die Funktion und Morphologie des linken Herzens, zeigten sich auch klinisch positive Veränderungen (2).

Unter CRT kam es häufig zu einem Anstieg der subjektiven Lebensqualität der Patienten und einer Verbesserung klinischer Testergebnisse, wie die im 6-Minuten-Gehtest (6 MWT) absolvierte Strecke (2, 21).

Die NYHA-Klasse, als Maß für die subjektive körperliche Leistungsfähigkeit, wurde im Verlauf der CRT kleiner, was für eine Steigerung der Leistungsfähigkeit spricht (2, 21, 119). Insgesamt verringerte sich im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Therapie unter CRT außerdem die Morbidität, Mortalität und Hospitalisierungsrate der Herzinsuffizienz-Patienten (2, 11, 21, 115).

Die ventrikuläre Resynchronisation bewirkt eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und der linksventrikulären Funktion (2, 11, 16, 20, 22).

Auch wenn in großen Studien ein gleichmäßiger positiver Effekt der CRT gezeigt werden konnte, so bleiben die Resultate individuell variabel und mit 20-40 % trotzdem eine verhältnismäßig hohe Non-Responder-Rate (21, 69, 78, 115).

1.2.2.5 Prädiktoren für LVESV Response

Um die hohe Non-Responder-Rate zu senken und die Auswahlkriterien für die CRT zu optimieren, ist die Suche nach Prädiktoren für die LVESV-Response auf die CRT und das reverse remodeling eines der wichtigsten Ziele der aktuellen Forschung.

Eine QRS-Dauer von ≥ 150 ms vor der Behandlung mit CRT zeigte sich als starker Prädiktor für ein Ansprechen auf die Therapie (59, 78, 115). In einzelnen Studien waren die positiven Effekte fast ausschließlich bei Patienten mit LSB zu beobachten (107, 121). Es gibt Hinweise, dass das Vorhandensein einer PH mit einem erhöhten PAP ein Prädiktor für ein negatives Outcome ist (92, 108). Auch die Lage der Schrittmacherelektroden scheint einen prädiktiven Wert zu haben.

So zeigte sich in Studien eine höhere Response bei Patienten mit postero-lateraler Elektrodenlage im Vergleich zur anterioren Lage (51, 120). Bei anderen zeigte sich die höhere Response bei einer basalen Lage im Vergleich zu einer apikalen Lage (98). Allerdings waren die Ergebnisse der unterschiedlichen Elektrodenlagen in anderen Studien nicht zu beobachten (24, 27, 32, 89). In einem systematischen Review zeigte sich außerdem, dass das Alter, eine chronische Nierenerkrankung und der Body-Mass-Index (BMI) hingegen keine guten Prädiktoren zu sein scheinen (78).

1. Einleitung

Da es echokardiografisch bisher keinen alleinigen Parameter gibt, der genug prädiktive Vorhersagekraft zur Patientenselektion besitzt, zumindest nicht in einem Grad, welcher klinisch wichtig wäre, bleibt das EKG eines der wichtigsten Instrumente zu Selektion der Patienten (19, 85).

1.3 CRT und Rechtsherzfunktion

1.3.1 Einfluss CRT auf Rechtsherzfunktion

Auch wenn die CRT primär designt wurde, um die Kontraktilität und intraventrikuläre Asynchronität des LV zu verbessern, so lassen einige Studien zusätzlich positive Auswirkungen auf das rechte Herz vermuten (41). Bisher ist allerdings wenig über den Einfluss der CRT auf die rechtsventrikuläre Funktion bekannt (71). Es existieren nur wenige prospektive Daten und widersprüchliche Ergebnisse, weshalb der Effekt der CRT auf die RV Funktion immer noch unklar ist (14).

Es zeigte sich bei einigen Patienten unter der CRT eine Verbesserung der RV Funktion, beispielsweise in Form einer vergrößerten TAPSE und FAC (14, 29). Auch eine Verkleinerung der RA Fläche und RV Wanddicke war zu beobachten (56). Teilweise kam es außerdem zu einer Reduktion des RVP, PAP und sogar eine Umkehr des RV Umbaus war unter CRT zu beobachten (8, 64, 75). Im Gegensatz dazu gab es aber auch einige Studien, die keine positiven Veränderungen des rechten Herzens unter CRT im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Therapie zeigten (25).

Sowohl bei den morphologischen Parametern als auch bei der TAPSE und FAC als funktionelle Parameter waren teilweise keine Änderungen zu beobachten (56, 92). Auch der PAP blieb zum Teil unverändert (54). Auffälligerweise war trotz einer positiven Veränderung der LV Funktion unter CRT gleichzeitig keine Änderung der RV Morphologie und Funktion zu beobachten (25, 54, 92). Da die bisherigen Ergebnisse widersprüchlich bezüglich des Effektes der CRT auf die RV Funktion sind und außerdem wenig über langzeitige Effekte der CRT auf die Rechtsherzfunktion bekannt ist, bedarf es weiterer Forschung (41, 77).

1.3.2 RV Funktion als Prädiktor der CRT Response

Neben den teils positiven Auswirkungen der CRT auf das rechte Herz wird außerdem eine Prädiktor-Funktion der Rechtsherzfunktion für das Outcome bei CRT-Patienten vermutet.

Die RV Funktion zeigte sich in einigen Studien als ein starker Prädiktor des Outcomes bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz (4, 37, 47, 104). Dabei war die anfängliche RV Funktion sowohl bei den späteren klinischen als auch bei den späteren LVESV-Respondern der CRT signifikant häufiger beeinträchtigt (17, 92). Ein erhöhter PAP zeigte einen Trend zu einem schlechteren klinischen Ansprechen auf die CRT (105).

Im Gegenzug zeigten Patienten mit einer besseren RV Funktion zum Beginn der CRT auch ein besseres Ansprechen auf die Therapie im Sinne eines Reverse Remodeling (56). Darüber hinaus war die RV Funktion, beschrieben durch FAC und TAPSE, ein unabhängiger Prädiktor des Langzeitüberlebens nach CRT (92, 105).

Im Gegensatz hierzu kamen andere Studien zu dem Ergebnis, dass die RV Funktion nicht als unabhängiger Prädiktor des Ansprechens auf CRT bestätigt werden kann und zwar weder bei der klinischen noch bei der LVESV-Response (14, 25, 37). Es zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen Baseline FAC, PAP und der Effektivität der CRT (14).

In einer Meta-Analyse zeigte sich außerdem keine Assoziation zwischen der Veränderung der LVEF vor und nach CRT und der anfänglichen RV Funktion.

Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die RV Funktion mit der TAPSE, FAC, RVEF oder den RV Durchmessern beschrieben wurde (94). Bei den meisten der bisher bestimmten Prädiktoren handelt es sich zudem um Ergebnisse von kleinen single-center Beobachtungsstudien, welche fast immer retrospektiv sind und bei denen die externe Validität fragwürdig ist (78). Sie können nicht zwischen „Ergebnis mit“ und „Ansprechen auf“ unterscheiden (77). Die prädiktiven Parameter konnten aber abgesehen davon auch in einer prospektiven multi-center Studie (von denen es bisher noch zu wenige gibt) nicht bestätigt werden (19).

Die Frage, wieso bestimmte Patientengruppen besser auf CRT ansprechen als andere, bleibt also offen und die Suche nach weiteren Prädiktoren für die klinische und/oder LVESV-Response eine wichtige Aufgabe für zukünftige Forschung (57, 78).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich auch heute noch um eine wichtige und schwere Erkrankung in den Industrienationen.

Die CRT ist bei dieser Erkrankung eine verhältnismäßig neue, aber trotzdem gut etablierte Therapieoption, deren volles Potenzial allerdings noch nicht ausgeschöpft ist. Dies gilt vor allem in Hinblick auf die Auswirkungen auf das rechte Herz, welche bisher unterschätzt und deshalb wenig untersucht worden sind.

Auch wenn die CRT insgesamt gute Ergebnisse zeigt, sind die Non-Responder-Raten mit 20 – 40 % weiterhin hoch, ebenso wie die Todesraten (1, 22, 79). Deshalb soll im Rahmen dieser Arbeit herausgefunden werden, ob die kardiale Resynchronisationstherapie, die eigentlich eine Linksherztherapie ist, positive Auswirkungen auf das rechte Herz bzw. die Rechtsherzfunktion hat. Dies soll in Abhängigkeit von der LVESV-Response überprüft werden.

Darüber hinaus ist ein weiteres Ziel, einen Rechtsherzparameter zu finden, mit dem sich eine positive LVESV-Response auf die CRT vorhersagen lässt.

Zusammengefasst ist das Ziel der vorliegenden Arbeit:

1. Einfluss der CRT auf die echokardiographisch bestimmte RV-Morphologie und -Funktion in Abhängigkeit von dem Responder Status (reverse remodeling = LVESV-Reduktion \geq 15 %)
2. Prädiktiver Wert der Ausgangs-RV Größe kombiniert mit der Funktion und der geschätzten RV Nachlast auf die LV-Response (reverse remodeling) nach CRT

2. Material und Methoden

2.1 Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung

Diese Arbeit wurde im Rahmen der Gesamt-Studie (Studienregisternummer DRKS00011133) von Schmeißer et al. durchgeführt (90). Die in der Gesamt-Studie erhobenen Patientendaten, klinischen Daten, Labordaten, EKG-Daten, die Daten der echokardiografischen Bestimmung des linken Herzens, sowie die Rechtsherzkatheter-Daten (PAWP und PAP mittel) wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet und ausgewertet.

Die Erhebung und Auswertung der echokardiografischen Daten des rechten Herzens wurden vollständig im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt und sind das zentrale Ergebnis dieser Dissertation. Teilergebnisse vorliegender Arbeit wurden in folgenden Aufsatz vorab publiziert:

Schmeisser et al.: **Right heart function interacts with left ventricular remodeling after CRT. A pressure volume loop study.** *Int. J. Cardiol.* 268. pp. 156–161 (2018).

2.2 Ethik-Kommission

Die Gesamt-Studie wurde der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke Universität an der medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg unter dem Titel „Einfluss der Funktion des rechten Herzens sowie des Bluthochdrucks in der Lungenvene auf das Ansprechen einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT-Responder) bei Patienten mit Funktionsstörungen und Dyssynchronie der linken Herzkammer“ (Zeichen 03/10) vorgelegt. Nach der Überprüfung erfolgte bei der Sitzung vom 19.01.2010 eine zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission.

2.3 Studiendesign

Bei der Gesamt-Studie handelt sich um eine prospektive, single-center Beobachtungsstudie. Alle geeigneten Patienten, die die Voraussetzungen für den Einschluss erfüllten, wurden in der kardiologischen Ambulanz des Uni-versitätsklinikums Magdeburg im Zeitraum von 2010 bis 2013 ausgewählt. Nach der schriftlichen Zustimmung der Patienten erfolgte dann eine Aufnahme in die Studie.

2.4 Einschlusskriterien

Bei den Einschlusskriterien der Gesamt-Studie handelte es sich um die Standard-Indikationen der CRT. Demnach wurden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- chronische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) trotz stabiler und evidenz-basierter, leitliniengerechter medikamentöser Therapie
- echokardiografisch gemessene LVEF $\leq 35\%$
- QRS-Dauer von ≥ 130 ms
- Alter ≥ 18 Jahren
- schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie

2.5 Ausschlusskriterien

Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen einer oder mehrere der folgenden Punkte zutrafen:

- Lebenserwartung < 12 Monaten
- chronisches Vorhofflimmern
- Rechtsschenkelblock
- QRS-Dauer < 130 ms
- Herzinsuffizienz, die eine ständige intravenöse Therapie nötig macht
- Auftreten eines akuten Koronarsyndroms oder Durchführung einer koronaren Revaskularisation im Zeitraum von 3 Monaten vor Implantation des CRT-D
- Schwangerschaft

Da die Reduktion des LVESV nach 6 Monaten das Hauptkriterium für die Bestimmung der Response darstellt und für diese Bestimmung sowohl ein Ausgangsecho als auch ein Echo nach 6 Monaten notwendig war, wurden Patienten, bei denen eines von beiden fehlte, aus der Studienanalyse zum primären Endpunkt ausgeschlossen.

2.6 Stationärer Ablauf und Eingangsuntersuchung

Nach Einschluss in die Gesamt-Studie fand innerhalb von 7 Tagen nach stationärer Aufnahme die Eingangsuntersuchung zur Baseline statt. Diese beinhaltete die Bestimmung von klinischen Daten, Labordaten, die Anfertigung eines EKG, die Bestimmung der Lebensqualität mit Hilfe des Minnesota Living with Heart Failure Fragebogens (MLHFQ) sowie die Durchführung des 6 Minuten-Gehtests.

Es fand eine Links- und Rechtsherzkatheterisierung statt. Im Rahmen der Rechtsherzkatheterisierung erfolgte außerdem eine RV-Konduktanz-Katheterisierung, bei der in Echtzeit die Druck- und Volumenänderung im rechten Ventrikel gemessen wurde. Mithilfe eines Swan-Ganz Katheters, welcher perkutan über eine zentrale Vene durch den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in den Stamm der Pulmonalarterie vorgeschoben wurde, wurden end-expiratorisch der pulmonalarterielle Wedge-Druck (PAWP) sowie der mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP mittel) bestimmt.

Zur Eingangsuntersuchung der Gesamt-Studie gehörte ebenfalls die echokardiografische Bestimmung morphologischer und funktioneller Links- und Rechtsherzparameter (siehe 2.10). Für diese Arbeit wurden von der Eingangsuntersuchung der Gesamt-Studie die klinischen Daten, die Labordaten, die EKG-Daten, die Daten der echokardiografischen Bestimmung des linken Herzens sowie die Rechtsherzkatheter-Daten (PAWP und PAP mittel) verwendet und ausgewertet. Die echokardiografischen morphologischen und funktionellen Rechts-herzparameter wurden hingegen vollständig im Rahmen dieser Promotionsarbeit erhoben und ausgewertet.

2.7 Schrittmacherimplantation und klinische

Nachkontrolle

Innerhalb eines Monats nach der Eingangsuntersuchung wurde in der Gesamt-Studie die Implantation des CRT-D durchgeführt. Hierfür erfolgte drei Tage vor der Implantation eine erneute stationäre Aufnahme. Am vierten Tag des Aufenthaltes fand die Implantation des CRT-D statt.

Die Implantation wurde nach den Standard-Implantations-Richtlinien der ESC durchgeführt. Bei dem implantierten CRT Geräte-Typ handelte es sich um den B/S COGNIS 100 (Boston Scientific®, Medizintechnik GmbH, Ratingen, Germany) mit Verwendung verschiedener Sonden. Am Tag der Implantation sowie am darauffolgenden Tag fanden die Wundkontrolle und die Einstellung des Systems statt.

3. Ergebnisse

Nach 6 Monaten unter der CRT (6-mFU) erfolgte die erneute echokardiografische Bestimmung der morphologischen und funktionellen Links- und Rechtsherzparameter (wie schon zum Ausgangszeitpunkt). Im Rahmen der statistischen Auswertung der Gesamt-Studie wurden die Patienten anhand der Untersuchungsergebnisse rückwirkend in die Kollektive der Responder und der Non-Responder eingeteilt. Die Einteilung geschah auf Grundlage des primären Endpunktes (LVESV-Reduktion $\geq 15\%$).

Für diese Arbeit wurden von der klinischen Nachkontrolle der Gesamt-Studie die echokardiografischen Daten des linken Herzens zum 6-mFU verwendet und ausgewertet. Die echokardiografischen morphologischen und funktionellen Rechtsherzparameter zum 6-mFU wurden hingegen wie zum Ausgangszeitpunkt vollständig im Rahmen dieser Promotionsarbeit erhoben und ausgewertet.

2.8 Studienendpunkt

Primärer Endpunkt der Gesamt-Studie ist die Bestimmung des prädiktiven Wertes der Baseline RV Funktion sowie der korrespondierenden RV-Lungen-Kopplung für die LV reverse remodeling Response (LVESV-Reduktion $\geq 15\%$) unter CRT. In dieser Arbeit wurde eine echokardiografische Subanalyse der Gesamt-Studie mit der Zielsetzung durchgeführt:

1. Einfluss der CRT auf die echokardiographisch bestimmte RV-Morphologie und -Funktion in Abhängigkeit vom LV Responder Status (reverse remodeling = LVESV-Reduktion $\geq 15\%$)
2. Prädiktiver Wert der Ausgangs-RV Größe kombiniert mit der Funktion und der geschätzten RV Nachlast auf die LV-Response nach CRT

2.9 Bestimmung der linksventrikulären Dimensionen und Funktion

Bei der in der Gesamt-Studie verwendeten echokardiografischen Bildgebung handelte es sich um die transthorakale Echokardiografie (TTE).

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden von zwei unabhängigen Spezialisten mithilfe eines IE33-Systems (Phillips, San Jose, USA) mit einem Standard-TTE-Schallkopf (S5-1, bis 3,6 MHz) durchgeführt. Die Untersuchung fand in Linksseitenlage statt.

Die Bestimmung des Volumens des linken Ventrikels (sowohl end-systolisch als auch end-diastolisch) sowie des linken Vorhofs (end-systolisch) erfolgte jeweils im Standard apikalen Vierkammerblick (a4CH-View) (Abb.1 (A)) mithilfe der Simpsonregel.

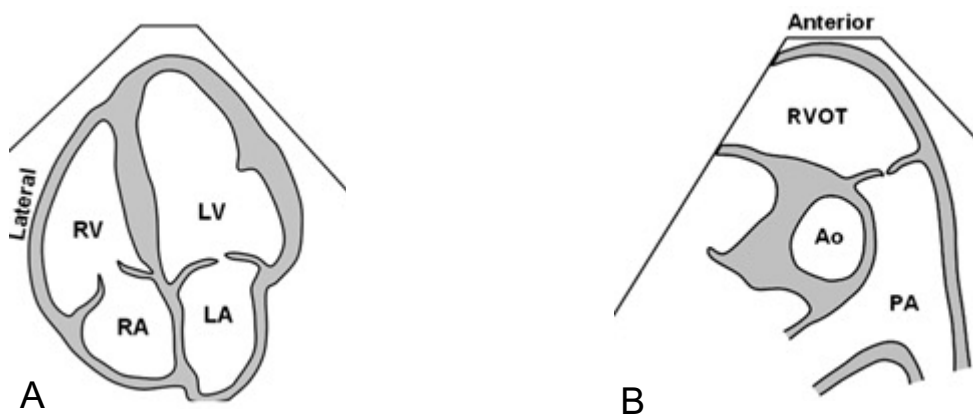
3. Ergebnisse

Der Schweregrad der mitralen Insuffizienz (MI) wurde mit farbkodierter Doppler-Sonographie nach den Kriterien der funktionellen MI quantifiziert (7). Diese Daten des linken Herzens und der MI wurden im Rahmen der Gesamt-Studie erhoben und für diese Arbeit verwendet.

2.10 Bestimmung und Auswertung der rechtsventrikulären Dimensionen und Funktion

Alle Aufnahmen der Rechtsherzmorphologie erfolgten im a4CH-View. Die Parameter des RVOT wurden in der parasternalen kurzen Achse (pSAX-View) enddiastolisch bestimmt (Abb.1 (B)). Bei den Parametern der unteren Hohlvene wurde eine subcostale Echoanlotung verwendet (Abb.5 (B)). Diese Daten wurden im Rahmen dieser Arbeit erhoben und ausgewertet.

Die für diese Arbeit durchgeführte Erhebung und Auswertung der erhaltenen echokardiografischen Aufnahmen erfolgte später, nach der Untersuchung, sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch zum 6-mFU. Verwendet wurde hierfür das Software-Programm DICOM-Viewer Xcelera® (Philips, Best, The Netherlands, Version 3.2.1.520).



Schematische Darstellung A = apikaler Vier-Kammer-Blick; B = parasternal kurze Achse des RVOT;
LA = linker Vorhof; LV = linker Ventrikel; RA = rechter Vorhof; RV = rechter Ventrikel; RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; Ao = Aorta; PA = Pulmonalarterie

Abb. 1 – Schematische Darstellung Echolotungen (modifiziert nach (84))

2.10.1 Echokardiografische Parameter

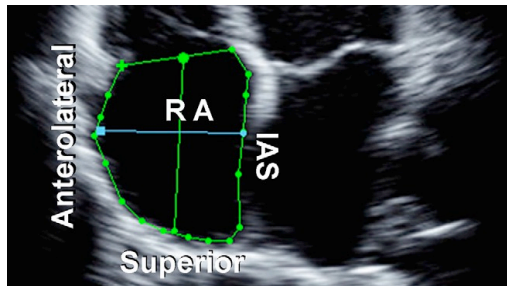
Bei den in dieser Promotionsarbeit erhobenen und ausgewerteten echokardiografischen morphologischen und funktionellen Rechtsherzparameter handelt es sich um die folgenden:

2.10.1.1 Morphologische Rechtsherz-Parameter

RA Fläche: maximale Fläche des end-systolischen rechten Vorhofs. Bestimmt wurde diese im a4CH-View (Abb.2).

RV Fläche: maximale Fläche des rechten Ventrikels. Diese wird sowohl end-systolisch (end-sys) als auch end-diastolisch (end-dia) im a4CH-View bestimmt (Abb.5 (A)).

RV diameter: maximaler Durchmesser des rechten Ventrikels. Dieser wurde sowohl auf Höhe der Segelklappenebene (**basal**) als auch auf Höhe des mittleren Drittels des Ventrikels (**mid-ventrikulär**) gemessen (Abb.3 (A)). Die Bestimmung erfolgte im a4CH-View.



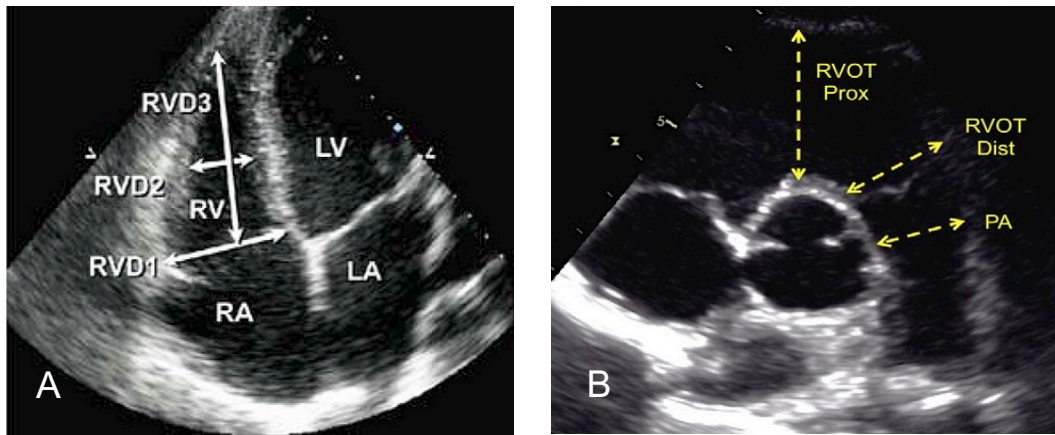
Echokardiografische Darstellung der Fläche des rechten Vorhofs (RA); IAS = interatriales Septum

Abb. 2 – Echokardiogr. Darstellung der rechten Vorhoffläche (modifiziert nach 84)

RVOT proximal: maximaler Durchmesser des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Dieser wurde sowohl end-systolisch (end-sys) als auch end-diastolisch (end-dia) bestimmt (Abb.3 (B)). Die verwendete Echoanlotung war hier der pSAX-View.

RVOT distal: maximaler Durchmesser des distalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Dieser wurde sowohl end-systolisch (end-sys) als auch end-diastolisch (end-dia) bestimmt (Abb.3 (B)). Wie schon beim proximalen wurde auch hier der pSAX-View als Echoanlotung verwendet.

3. Ergebnisse



Echokardiografische Darstellung der (A) Durchmesser des rechten Ventrikels (RVD1 \triangleq RV basal und RVD2 \triangleq RV mid-ventrikulär) und (B) RVOT; LA = linker Vorhof; LV = linker Ventrikel; RA = rechter Vorhof; RV = rechter Ventrikel; RVD = rechtsventrikulärer Durchmesser; RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; Prox = proximal; Dist = distal; PA = Pulmonalarterie

Abb. 3 – Echokardiografische Darstellung a4CH-View und RVOT (modifiziert nach 84, 102)

2.10.1.2 Funktionelle Rechtsherz-Parameter

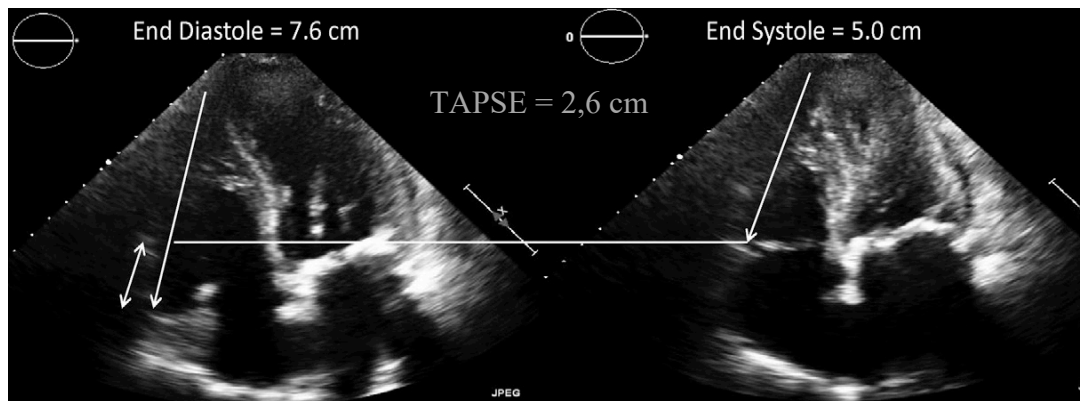
TAPSE (tricuspid annular plain systolic excursion): beschreibt die maximale Distanz der Bewegung des Trikuspidalanulus von der Enddiastole in Richtung des RV Apex (Abb.4). Zur Bestimmung wurde hier der a4CH-View verwendet.

FAC (fractional area change): beschreibt die prozentuale Flächenänderung des RV während einer Herzaktion (Abb.5 (A)) und wurde folgendermaßen berechnet:

$$FAC (\%) = 100 \times \frac{\text{enddiastolische Fläche RV} - \text{endsystolische Fläche RV}}{\text{enddiastolische Fläche RV}}$$

TAPSE/RVP und **FAC/RVP:** Quotient aus der TAPSE bzw. dem FAC und dem RVP. Mit TAPSE und FAC als Parameter der Rechtsherzfunktion und RVP als Surrogate für den systolischen pulmonalarteriellen Druck (PASP), beschreiben diese Quotienten die Kopplung zwischen RV und pulmonal vaskulärem Kreislauf (42).

3. Ergebnisse



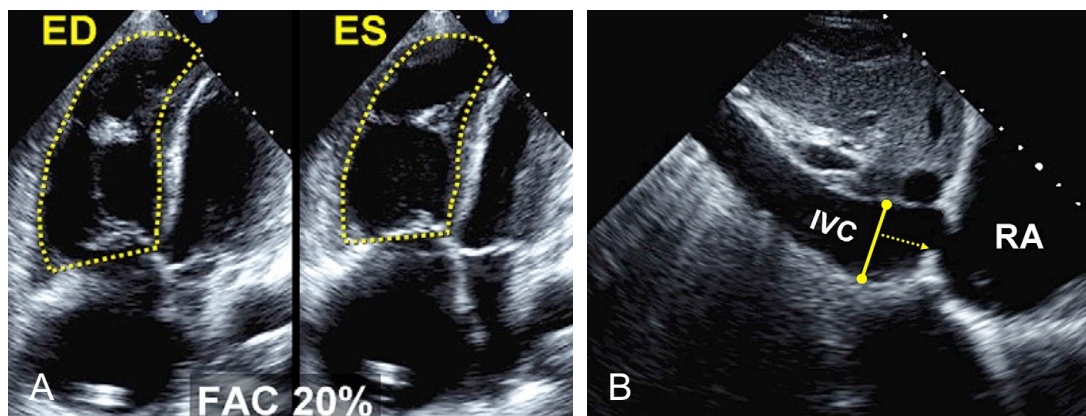
Echokardiografische Darstellung der TAPSE; Einzelfeile stellt jeweils die Entfernung des RV Apex zum Trikuspidalanulus (Pfeilspitze) dar; Doppelfeile stellt die TAPSE dar, welche sich aus der Subtraktion von end-diastolischer Strecke – end-systolischer Strecke errechnet

Abb. 4 – Echokardiografische Darstellung der TAPSE (modifiziert nach 74)

Verkürzung RVOT: beschreibt die maximale Verringerung des Durchmessers des RVOT während einer Herzaktion. Diese wurde sowohl für den proximalen als auch für den distalen RVOT bestimmt und folgendermaßen berechnet:

$$\text{Verkürzung RVOT (\%)} = 100 \times \frac{\text{enddiastolischer RVOT} - \text{endsystolischer RVOT}}{\text{enddiastolischer RVOT}}$$

IVC (inferior vena cava): Durchmesser der unteren Hohlvene (vena cava inferior). Es wurde sowohl der maximale (**IVC max**) als auch der minimale Durchmesser (**IVC min**) bestimmt (Abb.3 (B)). Die IVC wurde subcostal (IVC-View) angelotet.



Echokardiografische Darstellung der (A) prozentualen Veränderung des rechten Ventrikels (FAC) und (B) der unteren Hohlvene (IVC); ED = end-diastolisch; ES = end-systolisch; FAC = fractional area change; IVC = inferior vena cava; RA = rechter Vorhof.

Abb. 5 – Echokardiografische Darstellung ausgewählter funkt. Parameter (modifiziert nach 84)

3. Ergebnisse

RVP (right ventricular pressure): maximaler Druck im rechten Ventrikel, mit dem der PASP abgeschätzt werden kann.

Da in der Echokardiographie aber keine Drücke gemessen werden können, sondern nur Flüsse/Flussgeschwindigkeiten, wird der Druck errechnet. Hierfür wird er mithilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung aus der maximalen Geschwindigkeit der trikuspidalen Insuffizienz (V_{max}) und dem Druck im rechten Vorhof (RAP) folgendermaßen berechnet:

$$PASP = (V_{max}^2 \times 4) + RAP$$

Der RAP wiederum wird mithilfe des Durchmessers der unteren Hohlvene (IVC) und der Atemvariabilität (prozentuales Ausmaß in dem die untere Hohlvene während der Atmung kollabiert) abgeschätzt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Abschätzung des rechten Vorhofdruckes (RAP) anhand des Durchmessers und der Atemvariabilität der unteren Hohlvene (IVC) (modifiziert nach 81)

IVC-Durchmesser (cm)	Atemvariabilität (%)	RAP (mmHg)
< 1,5	100	< 5
1,5 – 2,5	> 50	5 – 10
1,5 – 2,5	< 50	10 – 15
> 2,5	< 50	15 – 20
> 2,5 + dilatierte Lebervenen	0	> 20

2.11 Statistik

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde das Programm „Statistical Package for Social Science Software“ (IBM®, SPSS®, Version 21.0.0.0, Armonk, USA) verwendet.

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, nicht-normalverteilte Daten als Median und Interquartilsabstand (IQR). Zur statistischen Berechnung der Unterschiede zwischen Respondern (Reduktion LVESV ≥ 15 %) und Non-Respondern zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Für den Vergleich von Baseline zu 6-mFU innerhalb der Kollektive der Responder und Non-Responder wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben verwendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Für die Bestimmung der Prädiktoren der LVESV-Response nach CRT wurde eine binäre, logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Parameter, die einen p-Wert $< 0,1$ in der univariaten Analyse aufwiesen, wurden anschließend in ein multivariates Modell eingeschlossen. Parameter, die nach Einschluss in das multivariate Modell einen p-Wert $\leq 0,05$ aufwiesen, wurden als unabhängige Parameter der LVESV-Response angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Untersuchungszeitraum der Studie wurden von 2010 bis 2013 insgesamt 144 Patienten gescreent. Bei 10 dieser Patienten wurde die CRT verschoben, bei 8 Patienten war die QRS-Dauer < 130 ms und 12 Patienten verweigerten die CRT-Implantation unter Studienbedingungen. Letztendlich wurden 114 Patienten am Universitätsklinikum Magdeburg für die Studie rekrutiert. Nach der Rekrutierung schieden 3 Patienten aus, da die LV-Elektrode nicht platziert werden konnte und ein Patient starb vor der Implantation des CRT-Device (CRT-D). Den verbleibenden 110 Patienten wurde ein CRT-D implantiert. Von diesen starben innerhalb der ersten 6 Monate 7 Patienten (3 durch plötzlichen Herztod, 2 durch eine Pneumonie und 2 aufgrund von Herzversagen). Bei einem Patienten waren keine echokardiografischen Ausgangswerte und bei einem Patienten kein echokardiografisches 6 Monats-Follow-Up (6 mFU) verfügbar.

Für die Auswertung des primären Endpunktes der Gesamtstudie, sowie der in dieser Dissertation beschriebenen Subanalyse waren deshalb die Werte von 101 Patienten verfügbar.

3.2 Patientenkollektiv

Die Einteilung der 101 Patienten in die Kollektive der Responder und der Non-Responder erfolgte anhand der Veränderung des echokardiografisch gemessenen linksventrikulären end-systolischen Volumens (LVESV). Die Kollektive entstanden rückwirkend 6 Monate nach der CRT-D Implantation. Als Responder galten die Patienten, bei denen sich nach 6 Monaten unter CRT das LVESV um ≥ 15 % im Vergleich zum Ausgangswert reduzierte. Patienten, bei denen dies nicht zutraf, wurden als Non-Responder eingestuft.

Anhand der LVESV-Veränderung erfolgte eine Einteilung der Patienten in 56 Responder (55,5 %) und 45 Non-Responder (44,5 %). Die Responder setzten sich aus 9 Frauen (16,1 %) und 47 Männern (83,9 %) zusammen und wiesen eine durchschnittliche Reduktion des LVESV von $29,0 \pm 12,8$ % auf.

Das Kollektiv der Non-Responder setzte sich aus 5 Frauen (11,1 %) und 40 Männern (88,1 %) zusammen. Die durchschnittliche Reduktion des LVESV lag hier bei $4,3 \pm 5,4$ %. Das Volumen betrug bei den Respondern nach 6 Monaten CRT dementsprechend im Durchschnitt $71,0 \pm 12,8$ % des Ausgangswertes und bei den Non-Respondern $95,7 \pm 5,4$ %. Die Abbildung 6 stellt grafisch die prozentuale Veränderung des LVESV der beiden Kollektive dar.

3. Ergebnisse

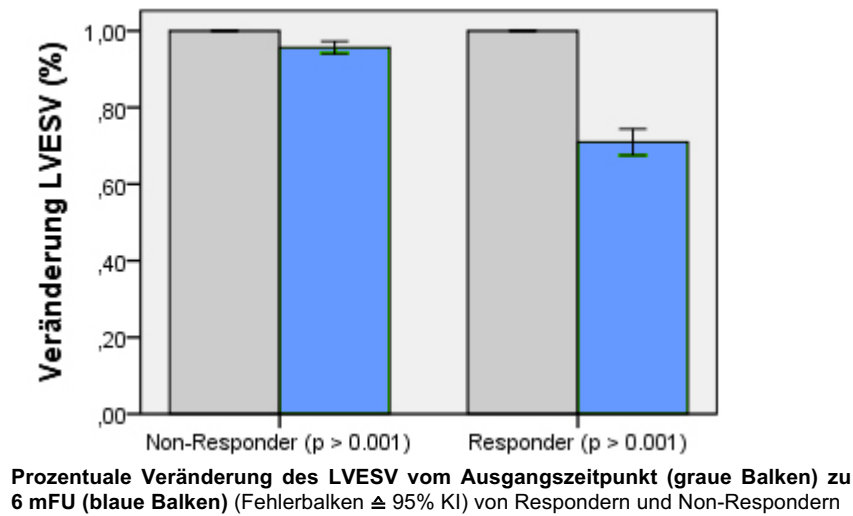


Abb. 6 - Veränderung Mittelwerte LVESV vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

3.3 Deskriptive Statistik

3.3.1 Klinische Charakteristika zum Ausgangszeitpunkt

Das mittlere Alter der 56 Responder lag bei 66 ± 9 Jahren. Bei den 45 Non-Respondern lag dieses bei 67 ± 10 Jahren. Während sich bei der NYHA-Klasse und dem Vorhandensein einer ischämischen Herzerkrankung kein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven feststellen ließ, war der mittlere Kreatininwert bei den Respondern mit $98,0 \pm 34 \mu\text{mol/l}$ niedriger als bei den Non-Respondern mit $123,3 \pm 50 \mu\text{mol/l}$.

Die QRS-Dauer zeigte bei den Non-Respondern mit $157,3 \pm 23$ ms durchschnittlich kleinere Werte als die Responder mit $166,5 \pm 23$ ms. Einen umfassenden Überblick über die Patientencharakteristika liefert Tabelle 4.

3.3.2 Medikation

Am häufigsten verwendete Medikamente waren die Gruppe der Beta-Blocker mit jeweils 98 % bei den Respondern und Non-Respondern. Darüber hinaus erhielten 52 Responder (93 %) und 44 Non-Responder (98 %) einen ACE-Hemmer. Ein Aldosteronantagonist wurde bei 50 % der Responder und bei 63 % der Non-Responder verwendet. In der Medikation gab es zwischen Respondern und Non-Respondern dementsprechend keine Unterschiede (Tabelle 4).

3.3.3 Echokardiografische Parameter und pulmonale Hämodynamik zum Ausgangszeitpunkt

Der durch einen Rechtsherzkatheter (RHK) bestimmte pulmonalarterielle Wedge-Druck (PAWP), welcher ein Maß für den Druck im linken Vorhof und dementsprechend ein Maß für die Füllungsdrücke des LV ist, zeigte mit $p=0.095$ einen Trend zu größeren Drücken bei den Non-Respondern. Der ebenfalls mit RHK bestimmte mittlere pulmonalarterielle Druck (PAP mittel) zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied ($p=0.007$) zwischen den Kollektiven mit geringeren Drücken bei den Respondern. Beim echokardiografisch bestimmten Volumen des linken Vorhofs konnte kein Unterschied zwischen den Respondern und Non-Respondern vor der CRT festgestellt werden.

Beim end-diastolischen und end-systolischen linksventrikulären Volumen war vor der Therapie kein Unterschied zu messen. Bei der LVEF lag zwar ebenfalls kein Unterschied vor, es zeigte sich aber mit $p=0.074$ ein Trend zu größeren Werten bei den späteren Respondern. Die mitrale Insuffizienz war mit einem durchschnittlichen Grad von $0,61 \pm 0,85$ bei den Respondern weniger ausgeprägt als bei den Non-Respondern mit $1,2 \pm 1,12$ (Tabelle 4).

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Allgemeine Patientencharakteristika zum Ausgangszeitpunkt

	Responder (n=56)	Non-Responder (n=45)	p Wert
Klinisch			
Alter (y)	66 ± 9	67 ± 10	0.596
Männlich (%)	84	88	0.48
NYHA	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,3	0.11
Ischämische Herzkrankheit (%)	62,5	64	0.842
Kreatinin (µmol/l)	98 ± 34	123,3 ± 50	0.006
QRS Dauer (ms)	166,5 ± 23	157,3 ± 23	0.049
ACE Hemmer (%)	93	98	0.26
Beta-Blocker (%)	98	98	0.88
Aldosteron Antagonist (%)	50	62	0.22
Hämodynamik			
PAP mittel (mmHg)	25,5 (21 – 31)	33 (25 – 42)	0.007
Rechtsherzkatheter			
PAWP (mmHg)	18,5 ± 10,1	21,7 ± 8,9	0.095
Echokardiografisch			
LA diastolisches Volumen (ml)	85,8 ± 29,1	90,0 ± 31,4	0.469
LV ESV (ml)	152,7 ± 56,9	168,8 ± 64,9	0.188
LV EDV (ml)	221,1 ± 63,8	236,2 ± 69,2	0.257
LV EF (%)	32 ± 7	30 ± 7	0.074
MI (Grad 1-3)	0,61 ± 0,85	1,2 ± 1,12	0.004
TI (Grad 1-3)	0,34 ± 0,61	0,91 ± 1,18	0.005

NYHA = New York Heart Association Klassifikation; ACE= Angiotensin converting Enzym Inhibitor; PAP= pulmonalarterieller Druck; PAWP = pulmonalarterieller Wedge-Druck; LA = Linker Vorhof; LV = Linker Ventrikel; ESV = End-systolische Volumen; EDV = End-diastolisches Volumen; EF = Ejektionsfraktion; MI = mitrale Insuffizienz; TI = trikuspidale Insuffizienz

3.4 Echokardiografie des rechten Herzens

Die Qualität der Aufnahmen dieses Bildgebungsverfahren ist aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren sehr unterschiedlich. Teilweise lag eine für die Auswertung zu schlechte Bildqualität vor, weshalb sich bei einzelnen Parametern die Anzahl der untersuchten Patienten von der absoluten Anzahl innerhalb der Kollektive unterscheidet.

3.4.1 Vergleich der LV-Responder und Non-Responder nach 6 Monaten CRT hinsichtlich ihrer RV-Ausgangsparameter

3.4.1.1 Morphologische Rechtsherzparameter

Bei der echokardiografisch bestimmten Fläche des rechten Vorhofs konnte zum Ausgangszeitpunkt bei den Respondern mit $22,0 \text{ cm}^2$ ($21,0 - 24,9 \text{ cm}^2$) eine durchschnittlich kleinere Fläche gemessen werden als bei den Non-Respondern mit $24,5 \text{ cm}^2$ ($22,0 - 27,0 \text{ cm}^2$) ($p=0.015$). Dieser Unterschied ist in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

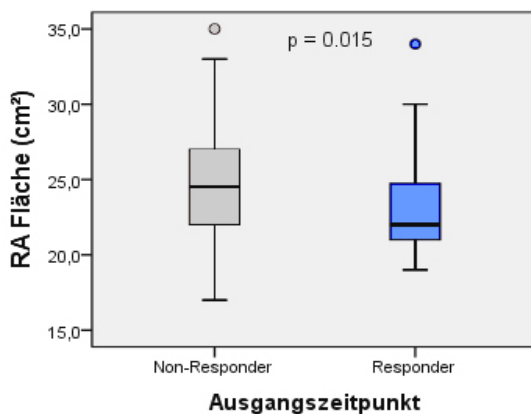


Abb. 7 – Vergleich Fläche des rechten Vorhofs zum Ausgangszeitpunkt

Beim rechten Ventrikel war sowohl end-diastolisch ($p=0.023$) als auch end-systolisch ($p=0.015$) ein signifikanter Unterschied in der Fläche festzustellen mit jeweils kleineren Werten bei den Respondern. End-diastolisch lag der Median bei den Respondern bei $28,0 \text{ cm}^2$ ($24,0 - 31,5 \text{ cm}^2$) vs. $30,0 \text{ cm}^2$ ($26,0 - 36,0 \text{ cm}^2$) bei den Non-Respondern ($p=0.023$).

Die Abbildung 8 stellt zur Verdeutlichung den signifikanten Unterschied der end-diastolischen RV Fläche grafisch dar.

3. Ergebnisse

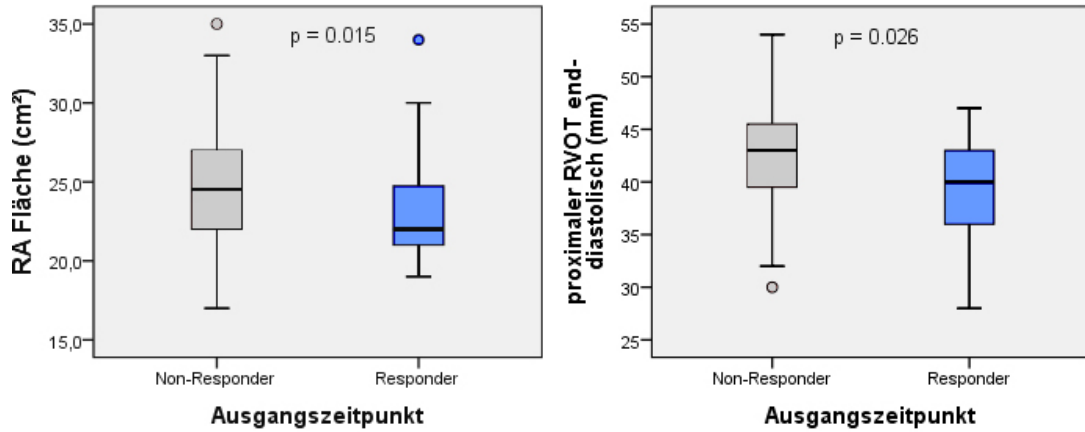


Abb. 8 – Vergleich Fläche des rechten Ventrikels zum Ausgangszeitpunkt

Abb. 9 - Vergleich Durchmesser des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) end-diastolisch zum Ausgangszeitpunkt

3.4.1.2 Funktionelle Rechtsherzparameter

Die prozentuale Flächenänderung des rechten Ventrikels (FAC) war zum Ausgangszeitpunkt bei den Respondern mit 29,0 % (24,4 – 32,0 %) signifikant größer als bei den Non-Respondern mit 25,0 % (23,0 – 31,0 %) ($p=0.037$). Der Unterschied der FAC ist in Abbildung 10 dargestellt.

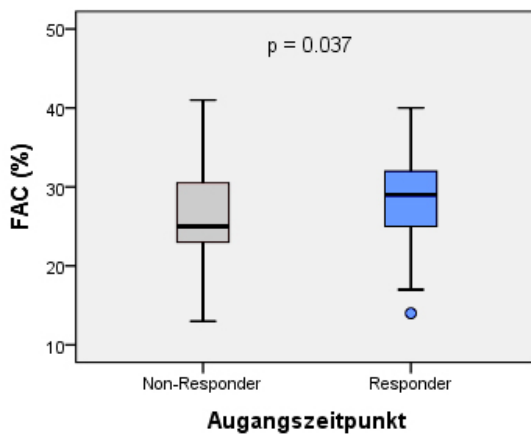


Abb.10 - Vergleich der prozentualen Flächenänderung des rechten Ventrikels (FAC) zum Ausgangszeitpunkt

3. Ergebnisse

Beim maximalen Druck im rechten Ventrikel (RVP) konnten mit 27,5 mmHg (21,0 – 38,3 mmHg) vs. 42,0 mmHg (34,8 – 57,8 mmHg) niedrigere Ausgangswerte bei den späteren LV-Respondern gemessen werden.

Bei den Quotienten des rechtsventrikulären Druckes mit der prozentualen Flächenänderung des rechten Ventrikels (FAC/RVP) und mit der Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene (TAPSE/RVP) war ebenfalls ein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die Abbildung 11 verdeutlicht den Unterschied bei TAPSE/RVP und die Abbildung 12 bei FAC/RVP grafisch.

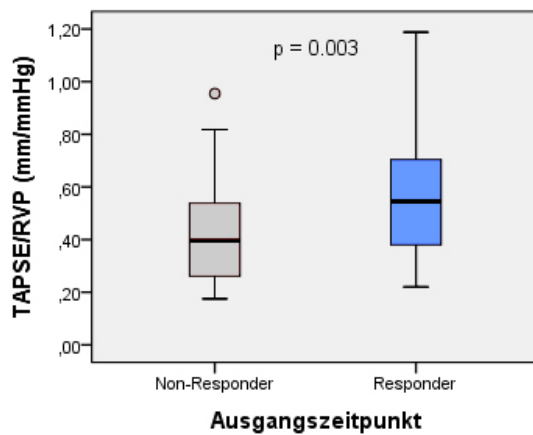


Abb.11 - Vergleich Quotient TAPSE/RVP zum Ausgangszustand

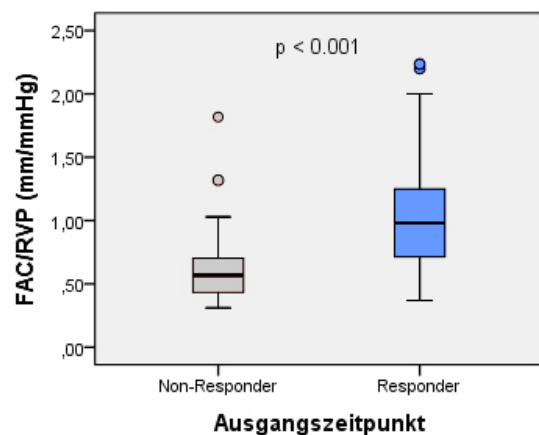


Abb.12 - Vergleich Quotient FAC/RVP zum Ausgangszeitpunkt

Im Gegensatz hierzu war bei der TAPSE und den funktionellen Parametern des RVOT kein Unterschied zwischen den Kollektiven zu beobachten. Insgesamt ließ sich bei der Analyse der funktionellen Rechtsherzparameter allerdings ein Trend zu einer besseren Rechtsherzfunktion bei den LVESV-Respondern erkennen. Eine detailliertere Darstellung der funktionellen Rechtsherzparameter zum Ausgangszeitpunkt zeigt Tabelle 6.

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Ausgangswerte morphologische Rechtsherzparameter LVESV-Response

	Responder	Non-Responder	p Wert
RA Fläche (cm ²)	22,0 (21,0 – 24,9) n=52	24,5 (22,0 – 27,0) n=42	.015
RV Fläche end-dia (cm ²)	28,0 (24,0 – 31,0) n=53	30,0 (26,0 – 36,0) n=43	.023
RV Fläche end-sys (cm ²)	19,0 (17,0 – 24,0) n=53	23,0 (18,0 – 27,0) n=43	.015
RV basal (mm)	44,0 (40,3 – 48,0) n=53	47,0 (42,3 – 53,0) n=43	.128
RV mid-ventrikulär (mm)	31,0 (28,3 – 33,0) n=53	33,5 (30,0 – 37,8) n=43	.065
RVOT prox. end-dia (mm)	40,0 (36,0 – 43,0) n=43	43,0 (39,5 – 45,5) n=35	.026
RVOT prox. end-sys (mm)	29,0 (26,0 – 34,0) n=43	33,0 (27,0 – 36,0) n=35	.157
RVOT distal end-dia (mm)	27,0 (25,0 – 29,0) n=41	28,0 (26,0 – 30,8) n=34	.363
RVOT distal end-sys (mm)	21,5 (20,0 – 23,8) n=41	22,5 (20,0 – 24,8) n=34	.406

Vergleich Mediane (Interquartilbereich; IQR) zum Ausgangszeitpunkt zwischen LVESV-Respondern und Non-Respondern; RA= rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-dia= end-diastolisch; end-sys= end-systolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

Tabelle 6: Ausgangszeitpunkt funktionelle Rechtsherzparameter LVESV-Response

	Responder	Non-Responder	p Wert
TAPSE (mm)	16,0 (14,0 - 18,0) n=53	16,0 (14,0 – 18,5) n=44	.873
FAC (%)	29,0 (24,4 – 32,0) n=53	25,0 (23,0 – 31,0) n=43	.037
TAPSE/RVP (mm/mmHg)	0,55 (0,38 – 0,72) n=42	0,40 (0,26 – 0,55) n=36	.003
FAC/RVP (%/mmHg)	0,98 (0,71 – 1,27) n=42	0,58 (0,43 – 0,74) n=36	<.001
Verkürzung RVOT prox.(%)	22,5 (16,1 – 31,6) n=43	21,8 (15,1 – 32,4) n=35	.598
Verkürzung RVOT distal (%)	21,4 (15,8 – 23,1) n=41	20,0 (17,1 – 21,3) n=34	.647
RVP (mmHg)	27,5 (21,0 – 38,3) n=42	42,0 (34,8 – 57,8) n=36	<.001
IVC max (mm)	17,0 (14,0 – 21,0) n=42	21,0 (16,0– 24,0) n=40	.009
IVC min (mm)	13,0 (10,0 – 16,0) n=42	17,0 (13,0 – 21,0) n=40	.002

Vergleich Mediane (Interquartilbereich; IQR) zum Ausgangszeitpunkt zwischen LVESV-Respondern und Non-Respondern; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des rechten Ventrikels; RVP= rechtsventrikulärer Druck; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; IVC=Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal; min= minimal

3.4.2 Analyse und Vergleich der Rechtsherzparameter von Baseline zu 6 Monaten CRT

3.4.2.1 Verlauf bei den Respondern

Im Verlauf der 6 Monate CRT zeigte sich bei der rechten Vorhoffläche der Responder eine signifikante Verkleinerung um durchschnittlich $1,5 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$). Bei der Fläche des rechten Ventrikels war end-systolisch und end-diastolisch ebenfalls eine Verkleinerung festzustellen. Morphologisch war beim basalen und mid-ventrikulären Durchmesser eine mediane Verringerung von $4,0 \text{ mm}$ (basal) und $2,0 \text{ mm}$ (mid-ventrikulär) zu messen. Der RVOT zeigte bei allen Parametern eine signifikante Verkleinerung des Durchmessers. Bei den funktionellen Parametern war bei der TAPSE eine mediane Vergrößerung um $3,5 \text{ mm}$ zu messen (Abb.13). Auch die FAC zeigte eine signifikante Vergrößerung, ebenso wie die Quotienten mit dem RVP. Die Abbildung 14 stellt die Veränderung des Quotienten FAC/RVP grafisch dar. Der RVP reduzierte sich im Verlauf im Median um $9,0 \text{ mmHg}$ ($p=0.001$). Beim maximalen Durchmesser der unteren Hohlvene war eine mediane Reduktion um $4,0 \text{ mm}$ zu messen ($p=0.015$) (Abb.15).

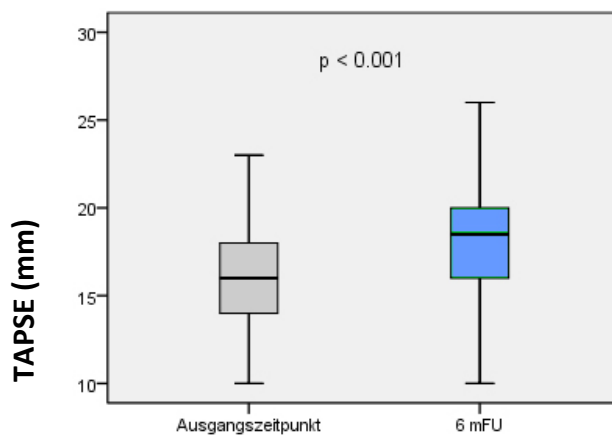


Abb.13 – Veränderung der Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene (TAPSE) bei Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

3. Ergebnisse

Bei der Verkürzung des distalen RVOT und beim minimalen Durchmesser der unteren Hohlvene war im Zeitraum der 6 Monate funktionell bei den Respondern keine Veränderung zu messen.

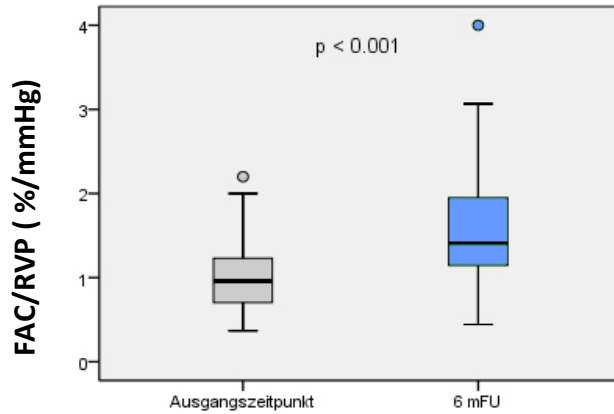


Abb.14 – Veränderung des Quotienten FAC/RVP bei Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

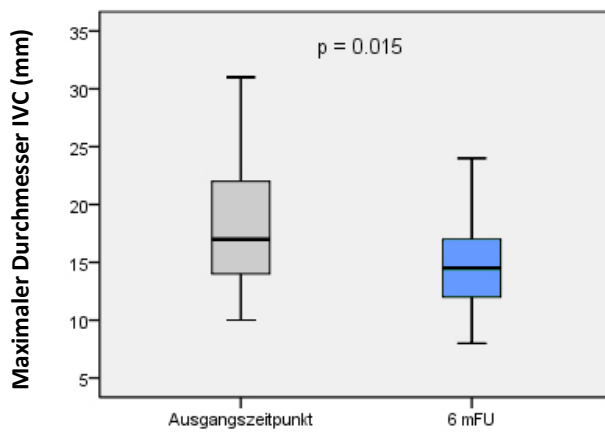


Abb.15 – Veränderung des maximalen Durchmessers der unteren Hohlvene (IVC) bei Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

3. Ergebnisse

Einen umfassenden Überblick über die Veränderung der Rechtsherzparameter der Responder vom Ausgangszeitpunkt zum 6-mFU liefert Tabelle 7.

Tabelle 7: Veränderung Rechtsherz-Parameter Ausgangszeitpunkt zu 6 mFU bei LVESV-Respondern

	Anzahl	Median Veränderung (IQR)	p Wert
RA Fläche (cm ²)	46	-1,5 (-3,0 – (-0,5))	<.001
RV Fläche end-dia (cm ²)	47	-1,0 (-2,0 – 1,0)	.045
RV Fläche end-sys (cm ²)	47	-2,0 (-4,0 – 0,0)	<.001
RV basal (mm)	47	-4,0 (-8,0 – 0,0)	<.001
RV mid-ventrikulär (mm)	47	-2,0 (-5,0 – 0,0)	<.001
RVOT proximal end-dia (mm)	34	-2,0 (-5,0 – 1,0)	.004
RVOT proximal end-sys (mm)	34	-3,0 (-6,0 – 1,0)	.001
RVOT distal end-dia (mm)	33	-2,0 (-3,0 – 1,0)	.004
RVOT distal end-sys (mm)	33	-2,0 (-3,0 – 0,0)	.001
TAPSE (mm)	48	3,5 (1,3 – 5,0)	<.001
FAC (%)	47	6,5 (3,8 – 13,8)	<.001
TAPSE/RVP (mm/mmHg)	31	0,16 (0,04 – 0,51)	<.001
FAC/RVP (%/mmHg)	31	0,51 (0,08 – 1,02)	<.001
Verkürzung RVOT proximal (%)	34	4,0 (-2,9 -9,4)	.026
Verkürzung RVOT distal (%)	33	1,1 (-2,5 – 6,2)	.210
RVP (mmHg)	31	-9,0 (-12,0 – 0,0)	.001
IVC max (mm)	30	-4,0 (-9,5 – (-1,3))	.015
IVC min (mm)	34	-2,5 (-9,5 – (-0,3))	.060

Mediane (Interquartilbereich; IQR) der Veränderung vom Ausgangszeitpunkt zu 6 mFU bei LVESV-Respondern; RA = rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-dia= end-diastolisch; end-sys= end-systolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des RV; RVP= rechtsventrikulärer Druck; IVC=Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal; min= minimal

3.4.2.2 Verlauf bei den Non-Respondern

Im Verlauf der 6 Monate CRT zeigte sich bei den Non-Respondern beim basalen Durchmesser des rechten Ventrikels mit im Median 1,0 mm ($p=0.006$) eine signifikante Verkleinerung. Im Gegensatz dazu war bei der end-diastolischen Fläche und beim mid-ventrikulären Durchmesser keine signifikante Verkleinerung im Verlauf der Therapie festzustellen. Bei letzterem zeigte sich mit $p=0.064$ allerdings ein Trend zu einer Verringerung des Durchmessers. Beim rechtsventrikulären Ausflusstrakt konnte mit einer Verringerung von 3,0 mm ($p=0.012$) lediglich beim proximalen end-diastolischen RVOT eine Verkleinerung des Durchmessers gemessen werden.

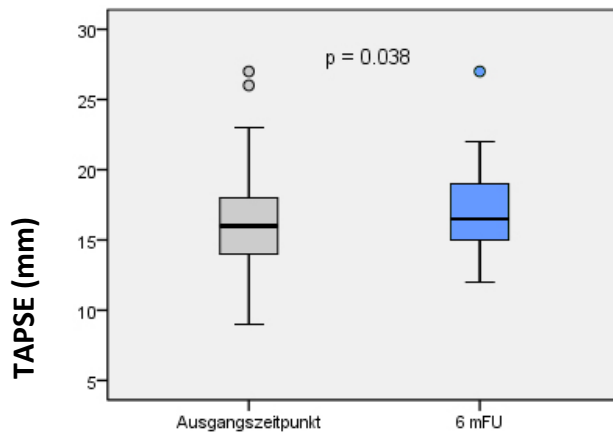


Abb.16 – Veränderung der Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene (TAPSE) bei Non-Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

Funktionell war bei der TAPSE mit 1,0 mm (Abb.16) und bei der FAC mit 4,0 % eine Verbesserung im Laufe der Therapie festzustellen ($p=0.038$ und $p < 0.001$). Auch die Quotienten mit dem rechtsventrikulären Druck zeigten eine Verbesserung. Abbildung 17 stellt die Veränderung von FAC/RVP grafisch dar. Der maximale Durchmesser der unteren Hohlvene zeigte mit einer medianen Reduktion von 2,0 mm ($p=0.039$) ebenfalls eine signifikante Verbesserung im Verlauf (Abb.18). Bei der Verkürzung des proximalen und distalen RVOT sowie beim minimalen Hohlvenendurchmesser war keine Veränderung zu messen. Eine detailliertere Darstellung der Veränderung der Rechtsherzparameter der Non-Responder vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up präsentiert Tabelle 8.

3. Ergebnisse

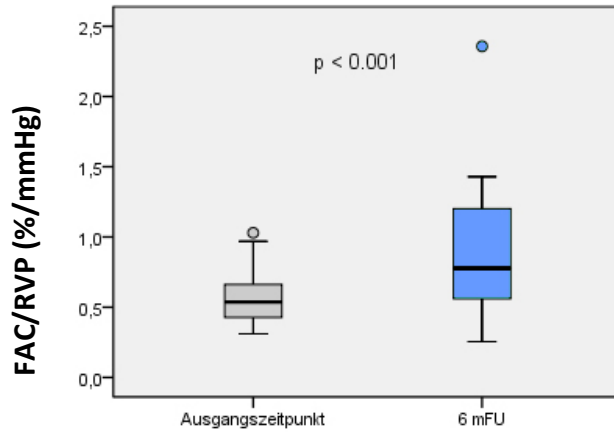


Abb.17 – Veränderung des Quotienten FAC/RVP bei Non-Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

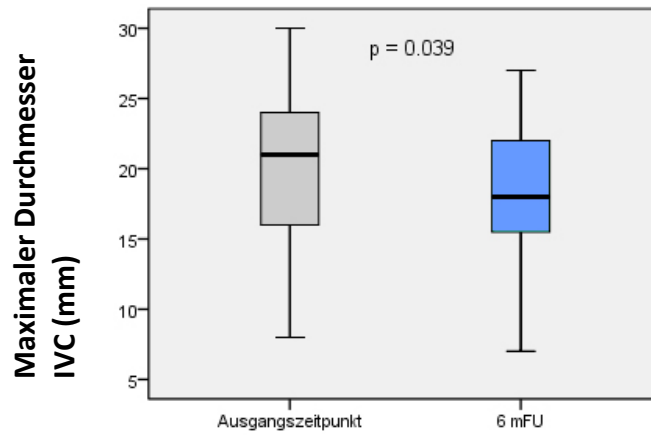


Abb.18 – Veränderung des maximalen Durchmessers der unteren Hohlvene (IVC) bei Non-Respondern vom Ausgangszeitpunkt zum 6-Monats-Follow-Up (6 mFU)

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Veränderung Rechtsherz-Parameter Baseline zu 6 mFU bei LVESV-Non-Respondern

	Anzahl	Median Veränderung (IQR)	p Wert
RA Fläche (cm ²)	40	-0,5 (-2,5 – 1,0)	.051
RV Fläche end-dia (cm ²)	41	-1,0 (-6,0 – 1,0)	.365
RV Fläche end-sys (cm ²)	41	-4,0 (-6,0 – 0,0)	.017
RV basal (mm)	41	-1,0 (-7,0 – 0,0)	.006
RV mid-ventrikulär (mm)	41	-1,0 (-5,0 – 1,0)	.064
RVOT proximal end-dia (mm)	27	-3,0 (-4,0 – 0,0)	.012
RVOT proximal end-sys (mm)	27	-1,0 (-4,0 – 2,0)	.537
RVOT distal end-dia (mm)	24	-1,0 (-2,0 – 1,0)	.174
RVOT distal end-sys (mm)	24	0,0 (-3,0 – 1,0)	.160
TAPSE (mm)	42	1,0 (-2,0 – 2,0)	.038
FAC (%)	41	4,0 (3,0 – 7,0)	<.001
TAPSE/RVP (mm/mmHg)	33	0,08 (-0,02 – 0,23)	.001
FAC/RVP (%/mmHg)	33	0,29 (0,07 – 0,58)	<.001
Verkürzung RVOT proximal (%)	27	-3,2 (-8,1 – 3,0)	.107
Verkürzung RVOT distal (%)	24	0,8 (-2,9 – 3,4)	.498
RVP (mmHg)	31	-7,0 (-14,5 – 0,0)	.004
IVC max (mm)	35	-2,0 (-6,0 – 1,0)	.039
IVC min (mm)	35	-1,0 (-6,0 – 1,0)	.113

Mediane (Interquartilbereich; IQR) der Veränderung vom Ausgangszeitpunkt zu 6 mFU bei LVESV-Non-Respondern; RA = rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-dia= end-diastolisch; end-sys= end-systolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des RV; RVP= rechtsventrikulärer Druck; IVC=Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal; min= minimal

3.4.2.3 Vergleich des Verlaufs zwischen Respondern und Non-Respondern

Die Rechtsherzparameter, die sich im Verlauf der 6 Monate CRT sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern signifikant veränderten, wurden gesondert miteinander verglichen.

Morphologisch traf dies neben dem basalen RV Durchmesser auf die Fläche des RA, die Fläche des end-systolischen RV und den Durchmesser des end-diastolischen proximalen RVOT zu. Funktionell veränderten sich im Verlauf in beiden Kollektiven die TAPSE, die FAC, die beiden Quotienten mit dem RVP, der maximale Durchmesser der unteren Hohlvene (IVC max) und der rechtsventrikuläre Druck (RVP). Beim Vergleich der Mediane der Differenzen zwischen Respondern und Non-Respondern konnte zwischen keinem der betrachteten Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Der basale RV Durchmesser zeigte mit $p=0.133$ als einziger morphologischer Parameter allenfalls einen Trend zu einem signifikanten Unterschied mit einer größeren Verringerung der RV Fläche bei den Respondern.

Funktionell war ein solcher Trend bei der TAPSE ($p=0.110$) und beim Quotienten TAPSE/RVP ($p=0.058$) festzustellen.

Einen Überblick über den Vergleich der Veränderung zwischen Ausgangszeitpunkt und 6-Monats-Follow-Up zwischen Respondern und Non-Respondern liefert die Tabelle 9.

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Vergleich Veränderung vom Ausgangszeitpunkt zu 6 mFU zwischen Respondern und Non-Respondern

	Responder	Non-Responder	p Wert
RA Fläche (cm ²)	-2,5 (-4,3 – (-1,5)) n=46	-0,75 (-3,0 – 1,0) n=40	.173
RV Fläche end-sys (cm ²)	-3,0 (-5,0 – 0,0) n=47	-2,0 (-6,0 – 0,3) n=41	.850
RV basal (mm)	-6,0 (-8,5 – (-0,5)) n=47	-1,0 (-6,03 – 0,3) n=41	.133
RVOT prox. end-dia (mm)	-3,0 (-5,0 – 0,5) n=34	-2,0 (-4,0 – 1,0) n=27	.896
TAPSE (mm)	3,0 (0,5 – 5,0) n=48	2,0 (-2,0 – 3,3) n=42	.110
FAC (%)	6,0 (3,0 – 13,5) n=48	4,0 (2,0 – 8,3) n=42	.532
TAPSE/ RVP (mm/mmHg)	0,26 (0,06 – 0,59) n=31	0,18 (0,00 – 0,24) n=33	.058
FAC/RVP (%/mmHg)	0,58 (0,23 – 1,24) n=31	0,31 (0,01 – 0,71) n=33	.193
RVP (mmHg)	-9,0 (-12,0 – 0,0) n=31	-7,0 (-14,5 – 0,0) n=33	.643
IVC max (mm)	-5,0 (-10,5 – (-1,5)) n=30	-2,0 (-4,5 – 1,3) n=35	.575

Vergleich Mediane (Interquartilbereich; IQR) der Veränderung zwischen LVESV-Respondern und Non-Respondern RA= rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-sys= end-systolisch; end-dia= end-diastolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des RV; RVP= rechtsventrikulärer Druck; IVC= Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal

3.4.3 Vergleich der Rechtsherzparameter nach CRT zum Zeitpunkt 6 Monate

3.4.3.1 Morphologische Rechtsherz-Parameter

Nach 6 Monaten CRT fand eine erneute Bestimmung der echokardiografischen Rechtsherzparameter zum 6-Monats-Follow-Up (6-mFU) bei den Patienten statt. Die Analyse der morphologischen Parameter zeigte im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt einen deutlicheren Unterschied zwischen den Kollektiven.

Nach 6 Monaten zeigten bis auf den end-diastolischen proximalen und den distalen RVOT sämtliche morphologischen Parameter einen signifikanten Unterschied.

Im Gegensatz zum Ausgangszeitpunkt galt dies nun auch für den basalen (41,0 mm vs. 42,5 mm; p=0.03) (Abb.19) und den mid-ventrikulären (29,0 mm vs. 33,0 mm; p=0.05) Durchmesser des rechten Ventrikels.

3. Ergebnisse

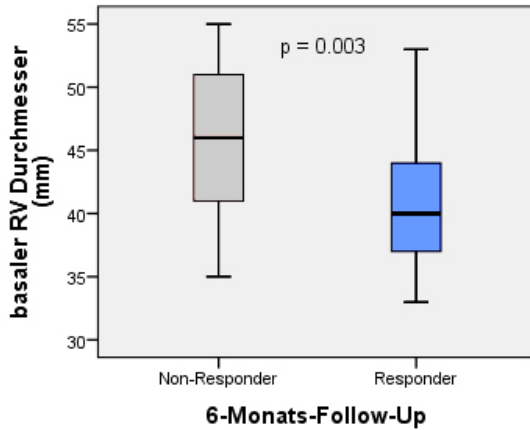


Abb. 19 - Vergleich des basalen Durchmessers des rechten Ventrikels zum 6-Monats-Follow-Up

Zu beiden Zeitpunkten wiesen die Responder einen kleineren Durchmesser als die Non-Responder auf. Der anhaltend signifikante Unterschied ($p=0.003$) zwischen der durchschnittlichen RA Fläche der Responder und Non-Responder wird zur Verdeutlichung in Abbildung 20 grafisch dargestellt. Einen umfassenden Überblick der morphologischen Rechterzparameter zum 6-mFU präsentiert die Tabelle 10.

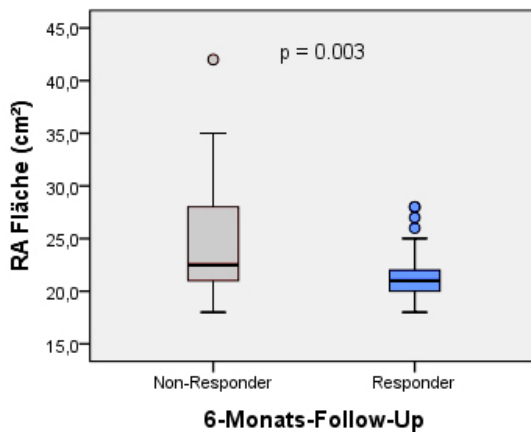


Abb. 20 – Vergleich Fläche des rechten Vorhofs zum 6-Monats-Follow-Up

3. Ergebnisse

Tabelle 10: 6 mFU morphologische Rechtsherzparameter LVESV-Response

	Responder	Non-Responder	p Wert
RA Fläche (cm ²)	21,0 (20,0 – 22,0) n=48	22,3 (21,0 – 28,0) n=42	.003
RV Fläche end-dia (cm ²)	27,0 (25,0 – 31,0) n=50	29,0 (24,8 – 36,0) n=43	.007
RV Fläche end-sys (cm ²)	18,0 (16,0 – 21,0) n=50	22,5 (15,0 – 26,0) n=43	.003
RV basal (mm)	40,0 (37,0 – 44,0) n=50	46,0 (41,0 – 50,5) n=43	.003
RV mid-ventrikulär (mm)	29,0 (26,0 – 31,0) n=50	33,0 (26,0 – 36,0) n=43	.005
RVOT proximal end-dia (mm)	38,0 (35,0 – 40,0) n=41	40,0 (34,8 – 44,3) n=32	.069
RVOT proximal end-sys (mm)	26,0 (24,0 – 32,0) n=41	30,5 (26,0 – 38,0) n=32	.014
RVOT distal end-dia (mm)	26,0 (24,0 – 27,0) n=40	27,0 (24,0 – 29,3) n=30	.195
RVOT distal end-sys (mm)	20,0 (19,0 – 22,0) n=40	22,0 (19,0 – 24,0) n=30	.077

Vergleich Mediane (Interquartilbereich; IQR) zum 6 Monate Follow-Up (6 mFU) zwischen LVESV-Respondern und Non-Respondern; RA= rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-dia= end-diastolisch; end-sys= end-systolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

3.4.3.2 Funktionelle Rechtsherz-Parameter

Die funktionellen Rechtsherzparameter wurden ebenfalls nach 6 Monaten CRT erneut bestimmt. Zu diesem Zeitpunkt war lediglich bei der Verkürzung des distalen RVOT kein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven zu messen. Die TAPSE wies im Median mit 19,0 mm vs. 17,0 mm nun ebenfalls signifikant größere Werte bei den Respondern auf (p=0.038). Die FAC, welche zu beiden Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied zeigte, lag mit 36,0 % (30,0 – 39,0 %) bei Respondern jetzt über dem Normwert von FAC \geq 35 %. Die Quotienten von TAPSE und FAC mit dem RVP zeigten, wie schon zum Ausgangszeitpunkt, jeweils einen signifikanten Unterschied mit größeren Werten bei den Respondern. Die Abbildung 21 stellt den Unterschied von FAC/RVP zwischen den beiden Kollektiven grafisch dar.

Darüber hinaus zeigten die beiden Parameter der unteren Hohlvene mit IVC max 15,0 mm (12,0 – 16,5 mm) vs. 20,0 mm (14,8 – 24,0 mm) (p=0.005) und IVC min mit 12,0 mm (9,0 – 14,0 mm) vs. 16,0 mm (11,5 – 21,0 mm) (p=0.005), wie schon zur Baseline, signifikant kleinere Durchmesser bei den Respondern.

3. Ergebnisse

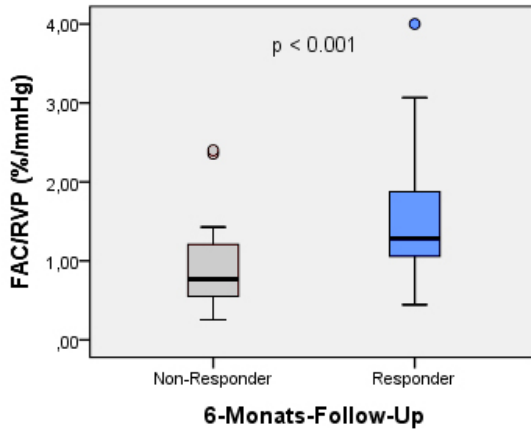


Abb. 21 - Vergleich des Quotienten FAC/RVP zum 6-Monats-Follow-Up

Insgesamt ließ sich bei den funktionellen Rechtsherzparametern ein deutlicher Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern feststellen. Einen detaillierten Überblick hierzu liefert die Tabelle 11.

Tabelle 11: 6 mFU funktionelle Rechtsherzparameter LVESV-Response

	Responder	Non-Responder	p Wert
TAPSE (mm)	18,5 (16,0 – 20,0) n=51	17,0 (14,8 – 20,0) n=43	.038
FAC (%)	36,0 (30,0 – 39,0) n=50	28,0 (24,3 – 35,3) n=43	.011
TAPSE/RVP (mm/mmHg)	0,76 (0,53 – 0,94) n=40	0,40 (0,31 – 0,66) n=36	<.001
FAC/RVP (%/mmHg)	1,35 (1,06 – 1,94) n=39	0,77 (0,55 – 1,22) n=36	<.001
Verkürzung RVOT prox. (%)	27,9 (21,5 – 34,3) n=41	17,9 (12,8 – 30,6) n=32	.007
Verkürzung RVOT distal (%)	21,4 (16,3 – 25,4) n=40	20,8 (17,8 – 25,8) n=30	.267
RVP (mmHg)	23,0 (18,3 – 33,5) n=40	39,5 (29,0 – 50,0) n=36	<.001
IVC max (mm)	15,0 (12,0 – 16,5) n=40	18,0 (15,5 – 22,0) n=39	.005
IVC min (mm)	12,0 (9,0 – 14,0) n=40	16,0 (11,5 – 21,0) n=39	.005

Vergleich Mediane (Interquartilbereich; IQR) zum 6 Monate Follow-Up (6 mFU) zwischen LVESV-Respondern und Non-Respondern; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des rechten Ventrikels; RVP= rechtsventrikulärer Druck; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflustrakt; IVC=Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal; min= minimal

3.5 Prädiktoren der Response nach CRT

3.5.1 Prädiktoren der LVESV-Response

Zur Identifikation von Prädiktoren der LVESV-Response nach CRT (LVESV-Reduktion $\geq 15\%$), wurde eine uni- und multivariate, binäre, logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Wichtige Parameter, die ein $p < 0.1$ in der univariaten Analyse aufwiesen, wurden in ein multivariates Modell eingeschlossen.

Eine univariate Assoziation mit der LVESV-Response zeigten von den allgemeinen Patientencharakteristika ein niedrigerer Kreatininwert sowie ein geringerer Grad der mitralen und trikuspidalen Insuffizienz.

Bei den morphologischen Parametern war eine univariate Assoziation bei einer kleineren rechten Vorhoffläche, einer kleineren end-systolischen RV Fläche, einem geringeren mid-ventrikulären RV Durchmesser sowie einem geringeren Durchmesser des proximalen RVOT (end-diastolisch und end-systolisch) festzustellen.

Bei den funktionellen Parametern wiesen eine größere FAC, ein geringerer RVP und geringere Durchmesser der unteren Hohlvene (IVC max und IVC min) eine univariate Assoziation mit der LVESV-Response auf. Größere Werte bei FAC/RVP und TAPSE/RVP zeigten ebenfalls eine univariate Assoziation (Tabelle 12).

Aufgrund einer zu hohen Korrelation untereinander wurden die end-systolische RV Fläche, der mid-ventrikuläre RV Durchmesser, der end-systolische proximale RVOT, TAPSE/RVP und der minimale Durchmesser der unteren Hohlvene nicht für die multivariate Regressionsanalyse verwendet.

Die verbliebenen Parameter wurden in das multivariate Modell eingeschlossen. Hier zeigte sich morphologisch ein geringerer Durchmesser des end-diastolischen proximalen RVOT als unabhängiger Prädiktor der LVESV-Response ($p=0.013$). Funktionell blieb ein geringerer maximaler rechtsventrikulärer Druck (RVP) als unabhängiger Prädiktor der LVESV-Response bestehen ($p=0.009$).

Einen umfassenden Überblick über die Parameter der uni- und multivariaten, binären, logistischen Regressionsanalyse zeigt die Tabelle 12.

3. Ergebnisse

Tabelle 12: Uni- und Multivariate Regressionsanalyse zur Identifizierung von Prädiktoren der LVESV-Response

	Univariate		Multivariate	
	Odds R. (95% KI)	p Wert	Odds R. (95% KI)	p Wert
Alter	0.988 (0.947 – 1.031)	0.592		
NYHA	0.397 (0.125 – 1.264)	0.118		
Ischämische HK	0.920 (0.407 – 2.079)	0.840		
QRS Dauer	1.013 (0.993 – 1.033)	0.211		
Kreatinin	0.985 (0.974 – 0.996)	0.009		
MI	0.544 (0.356 – 0.831)	0.005		
TI	0.499 (0.308 – 0.809)	0.005		
RA Fläche	0.876 (0.776 – 0.988)	0.031		
RV Fläche end-dia	0.916 (0.852 – 0.985)	0.017		
RV Fläche end-sys	0.886 (0.809 – 0.969)	0.008		
RV basal	0.958 (0.897 – 1.023)	0.203		
RV mid-ventrikulär	0.931 (0.857 – 1.011)	0.089		
RVOT proximal end-dia	0.901 (0.818 – 0.992)	0.034	0.828 (0.714 – 0.961)	0.013
RVOT proximal end-sys	0.934 (0.863 – 1.011)	0.090		
RVOT distal end-dia	0.925 (0.812 – 1.053)	0.239		
RVOT distal end-sys	0.917 (0.777 – 1.082)	0.305		
TAPSE	0.997 (0.885 – 1.124)	0.964		
FAC	1.069 (0.993 – 1.150)	0.074		
TAPSE/RVP	26.37 (2.572 – 270.4)	0.006		
FAC/RVP	24.22 (4.168 – 140.7)	<0.001		
Verkürzung RVOT prox.	4.338 (0.020 – 919.7)	0.591		
Verkürzung RVOT dist.	0.095 (0.000 – 1837)	0.640		
RVP	0.942 (0.905 – 0.979)	0.003	0.933 (0.886 – 0.983)	0.009
IVC max	0.896 (0.819 – 0.979)	0.015		
IVC min	0.865 (0.782 – 0.956)	0.005		

NYHA= New York Heart Association; HK= Herzerkrankung; MI= mitraler Insuffizienz; TI= trikuspidale Insuffizienz; RA= rechter Vorhof; RV= rechter Ventrikel; end-dia= end-diastolisch; end-sys= end-systolisch; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; TAPSE= Beweglichkeit der trikuspidalen Klappenebene; FAC= prozentuale Flächenänderung des RV; RVP= rechtsventrikulärer Druck; IVC= Durchmesser der unteren Hohlvene; max= maximal; min= minimal

4. Diskussion

4.1 Ansprechen des linken Herzens auf die CRT

4.1.1 Responder-Rate

Nach der Response-Definition (LVESV-Reduktion $\geq 15\%$) konnte das Patientenkollektiv dieser Arbeit nach 6 Monaten in 56 (55,5%) Responder und 45 (44,5 %) Non-Responder eingeteilt werden. Die Verteilung lag mit 44,5 % Non-Respondern höher als die in den meisten Studien beobachtete Rate von 20 – 40 % (21, 68).

Da eine einheitliche Definition der CRT-Response weiterhin fehlt, macht dies einen generellen Vergleich von Studien schwierig (26). In der Studie von Rapacciuolo et al. wurde die Response auf die CRT ebenfalls mit einer LVESV-Reduktion von $\geq 15\%$ definiert. Hier zeigte sich zum 6-mFU im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit eine mit 29 % niedrigere Non-Responder-Rate (76). Auch bei Capelli et al. wurde die gleiche Response-Definition und Follow-Up-Dauer verwendet. Mit einer Responder-Rate von 45 % war das Ansprechen auf die CRT in dieser Studie geringer (15).

4.1.2 Änderung der LV Funktion

Zum Ausgangszeitpunkt ließ sich in unserer Beobachtungsstudie zwischen den späteren Respondern und Non-Respondern echokardiografisch kein signifikanter Unterschied in der Linksherzfunktion feststellen. Dies wurde unter anderem an den fehlenden Unterschieden des end-systolischen ($p=0.188$) und des end-diastolischen ($p=0.257$) Volumens des LV sowie an einem fehlenden Unterschied bei der LVEF ($p=0.074$) deutlich. Trotzdem war zwischen den beiden Kollektiven zu diesem Zeitpunkt bereits ein Unterschied in der Schwere der MI ($p=0.004$) zu messen.

Nach den 6 Monaten CRT war eine bessere Linksherzfunktion bei den Respondern festzustellen. Diese wiesen eine signifikant größere Verbesserung der Linksherzfunktion in Form einer durchschnittlichen LVESV-Reduktion von $29,0 \pm 12,8\%$ auf.

Im Vergleich war die durchschnittliche Reduktion bei den Non-Respondern mit $4,3 \pm 5,4\%$ signifikant kleiner. Auch wenn dieses Ergebnis eine im Durchschnitt vorhandene Reduktion des LVESV bei den Non-Respondern beschreibt, so ist diese Verbesserung der Linksherzfunktion nach 6 Monaten CRT trotzdem gering.

Bei einem Teil der Non-Responder beschreibt dieses Ergebnis außerdem eine ausbleibende Verbesserung bzw. eine Verschlechterung der Linksherzfunktion unter CRT.

4. Diskussion

Bei Kusiak et al. reduzierte sich unter der CRT das LVESV im Durchschnitt um ca. 12,5 %. Diese im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie kleinere Reduktion mag aber mit der kürzeren Follow-Up-Dauer zusammenhängen, die mit 3 Monaten halb so lang war (56). Bei Campbell et al. reduzierte sich nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten das LVESV im Durchschnitt um $32,3 \pm 15,3$ %. Diese Reduktion galt nur für die CRT-Gruppe. In der Kontrollgruppe war die Reduktion des LVESV und damit die Verbesserung der Linksherzfunktion mit $10,2 \pm 8,9$ % signifikant kleiner (14). Allerdings wurden in diesen beiden Studien die Veränderungen im ganzen CRT-Kollektiv betrachtet und nicht wie in dieser Arbeit gesondert (Responder und Non-Responder). Dies erklärt den Umstand der kleineren Reduktion des LVESV nach der CRT, macht aber auch einen Vergleich schwieriger.

Die Ergebnisse einer Verbesserung der Linksherzfunktion unter CRT in dieser Arbeit stimmen mit den Ergebnissen von Abraham et al. überein, welche als eine der ersten den positiven Effekt der CRT auf das linke Herz zeigten. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit optimaler pharmakologischer Therapie (OMT) verbesserte sich die Linksherzfunktion hier in Form einer größeren LVEF und einer reduzierten mitralen Insuffizienz (MI). Außerdem zeigte sich hier eine verbesserte Lebensqualität (2). Auch Cleland et al. bestätigten in der CARE-HF Studie die positiven Auswirkungen auf die Linksherzfunktion in Form einer verbesserten LVEF und einer verringerten MI. Sie konnten in ihrer Studie außerdem eine reduzierte Morbidität und Mortalität unter CRT im Vergleich zur Kontrollgruppe (mit OMT) nachweisen (21).

Des Weiteren zeigten Moss et al. in der MADIT-CRT Studie, dass die CRT im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einem Nicht-CRT-Schrittmacher eine signifikant größere Verbesserung der Linksherzfunktion (beschrieben durch LVESV, LVEDV und LVEF) aufwies und das Risiko des Herzversagens reduzierten (68). Unterschiedlich waren allerdings die Follow-Up-Zeiträume, die mit 30 und 12 Monaten länger als in dieser Studie waren (21, 68).

4.2 Unterschiede der RV-Funktion und -Dimensionen zum Ausgangszeitpunkt

Bei der Betrachtung der Rechtsherzmorphologie zum Ausgangszeitpunkt zeigten unserer Untersuchungsergebnisse, dass sowohl bei den späteren LVESV-Respondern als auch bei den Non-Respondern bezüglich der RA Fläche, der end-systolischen und end-diastolischen RV Fläche, des basalen RV Durchmessers sowie des proximalen und distalen end-diastolischen RVOT größere Werte als normal gemessen wurden (84).

4. Diskussion

Obwohl die Rechtsherz-Dimensionen in beiden Kollektiven größer als normal waren, ließ sich zu diesem Zeitpunkt bereits ein Unterschied zwischen den späteren CRT-Respondern und Non-Respondern erkennen. Dieser war bei der rechten Vorhoffläche, den Flächen des rechten Ventrikels sowie beim proximalen end-diastolischen RVOT erkennbar.

Diese Parameter zeigten jeweils signifikant kleinere, das heißt näher am Normalbereich liegende, Werte bei den späteren Respondern.

Ein deutlicher Unterschied zum Ausgangszeitpunkt war bei den Parametern der Rechtsherzfunktion zu erkennen. Zum einen zeigte sich dieser Unterschied durch signifikant größere, das heißt bessere Werte beim FAC sowie bei den Quotienten TAPSE/RVP und FAC/RVP bei den Respondern. Zum anderen waren die Höhe des RVP sowie die Diameter der unteren Hohlvene bei den Respondern signifikant kleiner. Bei der TAPSE und den Verkürzungsparametern des RVOT war kein signifikanter Unterschied zu messen.

Insgesamt resultierten die gemessenen größeren Werte von FAC und den Quotienten sowie den kleineren Werten des RVP und den Parametern der unteren Hohlvene im Rückschluss in einer besseren RV Funktion der Responder zum Ausgangszeitpunkt.

Die Parameter TAPSE/RVP und FAC/RVP beschrieben darüber hinaus die Kopplung des RV an das pulmonal-vaskuläre Stromgebiet, indem sie die RV Funktion (beschrieben durch TAPSE oder FAC) und den Druck in den Pulmonalarterien (PA) (als Surrogat beschrieben durch RVP) in ein Verhältnis setzten. Da RV und pulmonal-vaskuläres Stromgebiet eng miteinander verknüpft sind, ist eine gemeinsame Betrachtung dieses Systems sinnvoller. Durch den steigenden Druck in der Lunge (PH) und eine sinkende TAPSE bzw. FAC (RV-Funktions-Verschlechterung) wird der Quotient kleiner und deutet auf eine Entkopplung hin (Guazzi et al. 2013). Die Ergebnisse ließen demnach auf eine signifikant bessere RV-PA-Kopplung der späteren Responder zum Ausgangszeitpunkt schließen, die assoziiert war mit einem kleineren rechten Herzen und einer signifikant besseren Funktion.

Der in beiden Kollektiven im Median erhöhte RVP (durch Echokardiografie abgeschätzter PASP) ist bei Patienten mit PH bei LHI im Wesentlichen eine Folge der mitralen Insuffizienz sowie erhöhter LV Füllungsdrücke und deutet auf eine zusätzliche diastolische Füllungsstörung des LV hin. Der mit 27,5 mmHg vs. 42,0 mmHg ($p < 0.001$) signifikant kleinere RVP bei den Respondern weist damit, trotz insgesamt fehlendem Unterschied in der Linksherzfunktion zwischen den Kollektiven, auf eine unterschiedliche diastolische Linksherzfunktion sowie den nachgewiesenen geringeren Grad der Mitralinsuffizienz der Responder zum Ausgangszeitpunkt hin.

4. Diskussion

Der invasive Rechtsherzkatheter bestätigte im Wesentlichen die echokardiographisch bestimmte unterschiedliche pulmonal-vaskuläre Last zwischen späteren Respondern und Non-Respondern. Es konnte gezeigt werden, dass der mittlere pulmonal-arterielle Druck (PAP mittel) zwischen den Kollektiven unterschiedlich war ($p=0.007$). Mit medianen 25,5 mmHg bei den Respondern und 33,0 mmHg bei den Non-Respondern war in beiden Kollektiven eine pulmonale Hypertonie (PH) bei LHI vorhanden (82).

Diese war bei den Non-Respondern signifikant stärker ausgeprägt. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) beschreiben außerdem, dass eine rechte Vorhoffläche von $> 18 \text{ cm}^2$ ein zusätzlicher Hinweis auf eine PH sein kann (35).

Die medianen Werte des rechten Vorhofs mit $22,0 \text{ cm}^2$ bei den Respondern und $24,5 \text{ cm}^2$ bei den Non-Respondern konnten die PH bei LHI demnach in beiden Kollektiven unterstützen.

Die signifikant größere Vorhoffläche der Non-Responder ($p=0.015$) ist hier Folge des signifikant größeren PAP mittel im RHK und des echokardiographisch gemessenen höheren RVP. Nach ESC Leitlinie kann der maximale Durchmesser der unteren Hohlvene ein zusätzlicher Hinweis auf das Vorhandensein einer PH mit sekundärer RV Dysfunktion sein (wenn $> 21 \text{ mm}$) (35). Mit $21,0 \text{ mm}$ im Median gab es diesen Hinweis allerdings nur bei den Non-Respondern.

Aufgrund dieser Ergebnisse lag bei den Respondern nur eine grenzwertig bis leicht ausgeprägte PH vor, während es bei den Non-Respondern eine leicht bis mäßiggradig ausgeprägte PH war.

Insgesamt scheint die bessere RV Funktion der Responder zum Ausgangszeitpunkt demnach eine Folge einer geringeren Nachlast, das heißt aufgrund einer geringer ausgeprägten pulmonalen Hypertonie, zu sein.

Die unterschiedlich ausgeprägte PH wiederum ist eine Folge der differenten LV Füllungsstörung in Verbindung mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten mitralen Insuffizienz, was die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen.

Die Daten dieser Arbeit ergänzen die Ergebnisse von Damy et. al (25). Diese zeigten in ihrer retrospektiven Studie, dass Patienten mit einer besseren Rechtsherzfunktion vor der CRT auch eine bessere Linksherzfunktion besaßen. In ihrer Studie teilten sie das Patientenkollektiv anhand der Rechtsherzfunktion (durch TAPSE bestimmt) in 3 Gruppen ein.

Die Patienten der Gruppe mit der besten Rechtsherzfunktion (größten TAPSE) wiesen neben der besseren Linksherzfunktion auch kleinere Rechtsherzdimensionen auf. Unterschiedliche Auswirkungen einer neunmonatigen CRT auf das linke Herz zwischen den Gruppen waren in ihrer Studie nicht zu beobachten (25).

4.3 Die pulmonale Hämodynamik +/- RV Funktion als Prädiktor für die LV Response nach CRT

In dieser Studie zeigten einige der echokardiografischen Parameter zum Ausgangszeitpunkt eine univariate Assoziation mit dem LV reverse remodeling nach 6 Monaten CRT.

Bei den morphologischen Parametern des rechten Herzens zeigte eine kleinere rechte Vorhoffläche und eine kleinere end-systolische RV Fläche eine univariate Assoziation mit der LVESV-Response. Beim mid-ventrikulären RV Durchmesser sowie dem proximalen RVOT war ein geringerer Durchmesser univariat assoziiert.

Bei den Funktionsparametern wiesen sowohl ein kleinerer maximaler als auch ein kleinerer minimaler Durchmesser der unteren Hohlvene eine univariate Assoziation auf. Univariat assoziiert war außerdem ein geringerer RVP. Eine größere FAC sowie ein größerer Quotient FAC/RVP und TAPSE/RVP waren ebenfalls univariat assoziiert. Nach dem Einschluss in das multivariate Modell blieben ein kleinerer Durchmesser des end-diastolischen proximalen RVOT mit einem OR von 0.828 ($p=0.013$) sowie als Funktionsparameter für die pulmonale Hämodynamik ein geringerer RVP mit einem OR von 0.933 ($p=0.009$) jeweils unabhängige Prädiktoren der LVESV-Response.

Der RVP als Druck im rechten Ventrikel lässt Rückschlüsse auf den pulmonalen Widerstand und den systolischen PAP zu. Ein erhöhter RVP spricht bei Patienten mit PH bei LHI deshalb für erhöhte LV Füllungsdrücke durch Verschiebung der Druck-Volumenkurve nach rechts und/oder zusätzliche Mitralinsuffizienz. Dementsprechend ist der RVP in dieser Arbeit letztlich ein sekundäres Maß der LV Füllungsdrücke sowie der mitralen Insuffizienz.

Die LV Volumina als auch die systolische LV Funktion (EF) waren zum Ausgangszeitpunkt, im Gegensatz zum RVP, allerdings nicht unterschiedlich. Es lässt sich deshalb vermuten, dass die unterschiedliche pathologische Ausprägung des RVP in dieser Studie diskrete Unterschiede in der LV Funktion (u.a. LV/LA Füllungsdruck +/- MI) zwischen den Kollektiven zum Ausgangszeitpunkt aufzeigt, welche mit den einfachen Volumen- und EF-Bestimmungen dieser Arbeit nicht zu messen waren.

Im RHK konnte zumindest ein Trend in geringeren LV/LA-Füllungsdrücken (PAWP, $p=0.09$) bei den späteren Respondern gefunden werden. Außerdem zeigte sich bei den späteren Respondern zum Ausgangszeitpunkt eine signifikant weniger ausgeprägte MI, die zumindest univariat mit einer späteren LV Response assoziiert war.

4. Diskussion

Das heißt, der RVP zum Ausgangszeitpunkt als univariater Prädiktor für eine spätere LV Response beschreibt im Wesentlichen Unterschiede der LV Funktion (Füllungsdrücke, MI), die sich auf die pulmonal-vaskuläre Strombahn rückkoppeln.

Auch wenn sich in der multivariaten Analyse ein geringerer RV Druck als unabhängiger Prädiktor der LVESV-Response herausstellte, gibt die multivariate Assoziation eines kleineren proximalen end-diastolischen RVOT Hinweise darauf, dass auch die RV Morphologie möglicherweise als Kopplung zwischen RV und pulmonal-vaskulärem Stromgebiet eine Rolle spielt.

Die univariate Assoziation eines größeren Quotienten FAC/RVP und TAPSE/RVP mit der LVESV Response unterstützen als Kopplungsparameter diese Überlegung.

Die Annahme des RVP als unabhängiger Prädiktor geht einher mit den Ergebnissen von Scuteri et al. Sie stellten in ihrer Studie fest, dass Patienten mit einem höheren PAP zur Baseline eine Assoziation mit einem geringeren Ansprechen auf die CRT haben (92).

Bei Tedrow et al. zeigte sich ein höherer systolischer PAP zum Ausgangszeitpunkt als unabhängiger Prädiktor eines schlechten klinischen Outcomes und dies trotz einer verbesserten LV Morphologie und Funktion nach CRT (108).

Im Vergleich zu dieser Arbeit konnte der prädiktive Wert des proximalen end-diastolischen RVOT als Parameter der RV Morphologie bisher in keiner anderen Studie beobachtet werden. In der Studie von Tabereaux et al. zeigte sich die RV Dysfunktion beschrieben durch große RV Durchmesser und eine verringerte RVEF als unabhängiger Prädiktor der CRT Response (105). In der Studie von Altes et al. von 2018 zeigte sich hingegen ein vergrößerter rechter Vorhof als unabhängiger Prädiktor des Langzeitüberlebens bei Patienten unter CRT (5). Insgesamt bleibt die prädiktive Rolle der Dimensionen des rechten Herzens aber unklar. Die RV Funktion als Prädiktor der CRT Response wurde hingegen vermehrt untersucht.

Einige Beobachtungsstudien stimmten mit der Vermutung dieser Arbeit überein, dass die RV Funktion beschrieben durch verschiedene Parameter wie eine größere TAPSE oder RVEF ein Prädiktor der LV Response nach CRT ist (4, 15, 76). Unterstützend sind auch die Ergebnisse von Van Everdingen et al. Sie zeigten in ihrer Studie von 2017, dass die RV Funktion (beschrieben durch FAC) in Verbindung mit der mechanischen Dyssynchronie quantitativ mit dem LV Reverse Remodeling nach 6 Monaten CRT assoziiert ist und dementsprechend bei der Vorhersage der CRT Response berücksichtigt werden sollte (113).

In anderen Beobachtungsstudien konnte dieser prädiktive Wert der RV Funktion für die Response nicht gezeigt werden (25).

4. Diskussion

Bei einer nachträglichen Analyse der MADIT-CRT Studie, bei der echokardiografische Daten zur Baseline und nach einem Jahr verwendet wurden, konnte keine signifikante Beziehung zwischen Baseline FAC (RV Funktion), systolischem PAP und der CRT Effektivität nachgewiesen werden (14).

Dies wurde von Sharma et al. bestätigt, die in Ihrer Meta-Analyse von 2016 schlussfolgerten, dass die Baseline RV Funktion (bestimmt durch TAPSE, FAC oder RVEF) die Response nach CRT (gemessen durch LVESV-Veränderung) nicht vorhersagen kann (95).

Problematischerweise verwendeten all diese Studien im Gegensatz zu dieser Arbeit nur einen bis wenige Parameter um die RV Funktion zu beschreiben, statt einer multiparametrischen Beurteilung, welche genauer ist (77). Die Verwendung von wenigen echokardiografischen Parametern ist wahrscheinlich nicht suffizient genug, um die komplexe RV Funktion für einen Vergleich zu bestimmen.

Dies ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse zusätzlich zu ihrem Beobachtungscharakter zu beachten. Zumindest das allgemeine Problem der Beobachtungsstudien, nicht zwischen „Ergebnis mit“ und „Ansprechen auf“ unterscheiden zu können, findet sich bei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nicht. Kjaergaard et al. zeigten in ihrer RCT, dass eine größere TAPSE (als Maß für die RV Funktion) ein unabhängiger Prädiktor für die klinische Response und ein verbessertes Reverse Remodeling ist (54).

Damy et al. konnten in ihrer RCT zwar eine höhere Mortalität bei Patienten mit niedriger TAPSE zur Baseline nachweisen, darüber hinaus war aber kein Parameter der RV Morphologie oder Funktion als unabhängiger Parameter der LV Response nach CRT festzustellen. Der Effekt der CRT auf den LV war in dieser Studie unabhängig von der RV Funktion zur Baseline (25).

Im Kontrast zu den Ergebnissen von Kjaergaard et al. zeigte sich in der RCT von Campbell et al. keine signifikante Beziehung zwischen der Baseline FAC und dem Outcome nach CRT. Das Gleiche galt auch für den Baseline RVP. Darüber hinaus hatte keiner dieser Parameter einen prädiktiven Wert für die Response nach CRT (14).

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und in Anbetracht der bisherigen (sich teilweise widersprechenden) Studienergebnisse bleibt der prädiktive Wert der RV Funktion und Morphologie unsicher. Die pathologische Ausprägung des proximalen end-diastolischen RVOT sowie des RVP sind in dieser Studie aber am wahrscheinlichsten eine Folge der mitralen Insuffizienz und der LV/LA-Füllungsdrücke. Der RVP und der proximale end-diastolische RVOT Diameter scheinen aus diesem Grund am ehesten diskrete Unterschiede der LV Funktion zum basalen Zeitpunkt aufzuzeigen.

4. Diskussion

Wahrscheinlich ist es deshalb auch nicht so, dass die RV Funktion an sich die LV Response vorhersagt, sondern eher, dass die RV Funktion zusammen mit dem PA Stromgebiet sensible Indikatoren für Unterschiede in der LV Funktion sind.

Diese Hypothese müsste allerdings noch besser untersucht werden. Es sollte sich aber aufgrund der Ergebnisse hinsichtlich der Auswahl der potentiellen Patienten für die CRT zurzeit nicht auf einen einzigen Parameter verlassen werden (77).

4.4 Einfluss CRT auf die RV Dimensionen und Funktion

Im Verlauf der 6 Monate CRT war in beiden Kollektiven ein positiver Einfluss der CRT auf die Dimensionen des rechten Herzens zu beobachten. Während sich bei den Respondern alle morphologischen Parameter signifikant verkleinerten, war eine solche Veränderung bei den Non-Respondern nur bei der end-systolischen RV-Fläche, dem basalen RV Durchmesser und dem end-diastolischen proximalen RVOT zu beobachten. Zum 6-Monats-Follow-Up zeigte sich morphologisch, abgesehen vom proximalen end-diastolischen und vom distalen RVOT, in allen Parametern ein Unterschied mit kleineren Werten bei den Respondern.

Auch funktionell konnte im Verlauf der 6 Monate CRT in beiden Kollektiven ein positiver Einfluss der CRT auf das rechte Herz beobachtet werden. Bei den Respondern zeigte sich eine signifikante Vergrößerung von TAPSE, FAC, TAPSE/RVP, FAC/RVP sowie der Verkürzung des proximalen RVOT. Beim RVP und dem maximalen Durchmesser der unteren Hohlvene konnte eine signifikante Verkleinerung beobachtet werden. Lediglich bei der Verkürzung des distalen RVOT und dem minimalen Durchmesser der unteren Hohlvene war im Verlauf keine Veränderung festzustellen. Bei den Non-Respondern zeigte sich eine positive Veränderung in Form einer signifikanten Vergrößerung von TAPSE, FAC, TAPSE/RVP und FAC/RVP sowie in einer signifikanten Verkleinerung des RVP und des maximalen Durchmessers der unteren Hohlvene. Beim minimalen Durchmesser der unteren Hohlvene und den beiden Verkürzungsparametern des RVOT war bei den Non-Respondern hingegen keine Veränderung zu beobachten. Zum 6-Monats-Follow-Up konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Kollektiven festgestellt werden. Dies traf ebenfalls auf die TAPSE zu.

Bei den Ergebnissen der beiden Kopplungsparameter konnten auch nach 6 Monaten CRT mit TAPSE/RVP und FAC/RVP signifikant größere Werte bei den Respondern beobachtet werden. Hierdurch war bei den Respondern zum 6-mFU auf eine bessere Kopplung des RV an das pulmonal-vaskuläre Stromgebiet zu schließen.

Gleichwohl waren die zu beobachtenden medianen Verbesserungen in beiden Kollektiven gering und zeigten im Ausmaß der Veränderung keinen signifikanten Unterschied.

4. Diskussion

Wie kann dieser vermeintlich paradoxe Befund erklärt werden? Bei den Respondern lässt sich dieser Aspekt damit begründen, dass der PAP zum Ausgangszeitpunkt mit 25,5 mmHg (21,0 – 31,0) im Median nur leicht erhöht war.

Da davon ausgegangen werden muss, dass alle Veränderungen der Morphologie und der Funktion des RV mit dessen Nachlast assoziiert sind und der mittlere PAP bei den Respondern vor CRT Implantation nur gering oberhalb des Normbereichs lag, konnte keine hochgradige Verbesserung der Nachlast (mittlerer PAP) und dementsprechend der RV Morphologie und Funktion erwartet werden. Bei den Non-Respondern war mit einem mittleren PAP von 33,0 mmHg (25,0 – 42,0) im Median dagegen ein deutlich höheres Potential zur Verbesserung vorhanden. Da sich die LV Funktion und Größe der Non-Responder jedoch mit einer durchschnittlichen LVESV-Reduktion von $4,3 \pm 5,4$ % nur gering verbesserte, waren die RV-assoziierten Veränderungen zwar messbar, jedoch auch nur gering ausgeprägt, die sich dann in Ihrem Ausmaß nicht von den Respondern unterschieden.

Das heißt, bei der Analyse der RV Veränderungen müssen die Ausgangsbedingungen genau betrachtet werden. Was aber die gemessenen RV Veränderungen bei den LV Non-Respondern auch sehr eindrücklich aufzeigen ist, wie extrem sensitiv RV Morphologie und Funktion auf geringste Änderungen der LV Funktion reagieren.

Bemerkenswert ist, dass auch bei dem Teil der Patienten, welche eine normale bzw. gering erhöhte Nachlast aufwiesen, ebenfalls eine pathologische RV Morphologie und/oder RV Funktion beobachtet wurden. Das ist am ehesten dadurch zu erklären, dass neben den nachlastbedingten Veränderungen intrinsische RV Schäden bestanden haben. Grundsätzlich können die Ursachen der LV Schädigungen wie Myokardinfarkte oder Myokarditiden jederzeit den RV mit schädigen.

Eine spezifische Diagnostik eines intrinsischen RV Schadens ist derzeit mit den uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln nicht sicher möglich. Die Kardio-MRT sowie invasive Druck-Volumen Loop Messungen könnten hier einen diagnostischen Zugewinn bringen (91). Ob bei Patienten mit einer schlechten RV Morphologie und Funktion trotz normaler bzw. leicht erhöhter Nachlast letztendlich eine Schädigung vorliegt, lässt sich abschließend in der vorliegenden Studie nur vermuten.

Die in dieser Arbeit beobachtete Verbesserung der RV Funktion im Verlauf der 6 Monate CRT gehen mit den Ergebnissen von Kusiak et al. einher (56). In ihrer Studie zeigte sich im Verlauf von 3 Monaten CRT eine signifikante Verbesserung der Rechtsherzfunktion in Form von erhöhter TAPSE, FAC und einer Reduktion des systolischen PAP (in dieser Arbeit RVP).

4. Diskussion

Diese Veränderung war auch in der vorliegenden Studie in beiden Kollektiven im Verlauf zu erkennen. Bei Kusiak et al. ging der RV Funktionsverbesserung eine LV Funktionsverbesserung in Form eines reduzierten LVESV und einer vergrößerten LVEF voraus. Auch in dieser Arbeit war eine vorausgehende Funktionsverbesserung des linken Herzens zu beobachten. Im Gegensatz zu Kusiak et al. war die Verbesserung der RV Funktion zusätzlich von einer Verbesserung der RV Dimensionen begleitet.

Dieser Unterschied könnte aber dem kürzeren Beobachtungszeitraum ihrer Studie von nur 3 Monaten geschuldet sein. Die positive Auswirkung der CRT auf das rechte Herz deckt sich mit den Ergebnissen von Bleeker et al. (8). Diese zeigten in ihrer Beobachtungsstudie nach 6 Monaten CRT ein signifikantes reverse remodeling in Form einer Reduktion des basalen und longitudinalen RV Durchmessers. Diese Reduktion war allerdings mit einem signifikanten Sinken des PAP assoziiert.

Die positiven Veränderungen des RV traten hier nur sekundär bei den Patienten auf, welche zuvor eine LV Verbesserung zeigten, was sich auch anhand der Ergebnisse dieser Arbeit vermuten lässt. Auch Capelli et al. beobachteten nach 6 Monaten CRT ein reverse remodeling des RV, allerdings nur bei Patienten mit einer LVESV-Reduktion $\geq 15\%$ (15). In dieser Studie zeigte sich, dass sich die Dimensionen des rechten Herzens (ebenfalls) vor allem bei den späteren Respondern veränderten (definiert durch LVESV-Reduktion um $\geq 15\%$).

Dass in dieser Arbeit auch die Non-Responder mit einigen wenigen Parametern teilweise auf ein Reverse Remodeling hinwiesen, lässt sich mit der durchschnittlichen Reduktion des LVESV von 4,3 % erklären. Dies beschreibt, dass auch bei den Non-Respondern primär eine (geringe) Verbesserung bzw. reverse remodeling des LV stattgefunden hat, auf das dann sekundär eine Verringerung von RV Größe und Verbesserung von RV Funktion folgte.

Eine ebenfalls positive Wirkung der CRT auf die Funktion des rechten Herzens war in der Studie von Martens et. al. von 2018 zu beobachten (64). Hier zeigte sich im Verlauf von 6 Monaten CRT eine Verbesserung des systolischen PAP, TAPSE und TAPSE/RVP.

Allerdings zeigte sich in dieser Studie die Verbesserung der Parameter nur unter Belastung und nicht wie in dieser Arbeit in Ruhe. Darüber hinaus wurde in dieser Studie keine weiteren Parameter der Rechtsherzfunktion (wie FAC) oder Rechtsherzdimensionen betrachtet.

In Kontrast zu den Beobachtungen in der vorliegenden Studie nach 6 Monaten CRT stehen hier die Ergebnisse von Damy et al. Diese zeigten beim Vergleich der CRT-Gruppe gegenüber der OMT nach 25 Monaten CRT keine Verbesserung der Rechtsherz-Morphologie oder -Funktion (hier bestimmt durch TAPSE und FAC). Interessanterweise fand hier, trotz der nicht

4. Diskussion

vorhandenen Verbesserung des RV vorher, eine Verbesserung der Linksherzfunktion mit Reduktion von LVESV und LVEDV sowie einer vergrößerten LVEF statt (25).

Da in ihrer Studie aber keinerlei Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern stattgefunden hat, sondern nur eine Gesamtgruppe betrachtet wurde, besteht die Möglichkeit, dass sich Effekte auf den RV hierdurch aufgehoben haben. In ihrer Studie wurden mit TAPSE und FAC außerdem nur zwei Werte gemessen und nicht der PAP bzw. die Kopplung zwischen pulmonal-vaskulärem Stromgebiet und Herz beobachtet, weshalb die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu bewerten sind.

Die fehlenden Informationen erschweren eine Interpretation der Daten, da ein bekannter Wert (mit Veränderung) des PAP oder RVP eine ausbleibende Verbesserung des RV trotz Verbesserung des LV in der Gesamtgruppe hätte erklären können.

Eine nicht vorhandene Verbesserung der RV Funktion nach 12 Monaten CRT wiesen auch Kjaergaard et al. in ihrer Studie nach. Es zeigte sich bei den CRT-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikante Verbesserung der RV Funktion (beschrieben durch die TAPSE) (54). Abgesehen von den Limitationen des TAPSE-Parameters fehlte aber auch hier die Angabe des PAP zum Follow-Up-Zeitpunkt, was die Erklärung für die fehlende RV Verbesserung trotz einer primären LV Verbesserung erschwert (39, 43). Aufgrund dieser und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lässt sich allerdings vermuten, dass wahrscheinlich im Verlauf der CRT keine signifikante Verbesserung des PAP (und dementsprechend der Nachlast) stattgefunden hat, weshalb auch die Verbesserung der RV Funktion ausgeblieben ist. Die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit hinsichtlich einer Verbesserung nach 6 Monaten CRT stimmen mit den Ergebnissen der RCT von Campbell et al. überein. Diese zeigten eine signifikante Verbesserung der RV Funktion nach 12 Monaten CRT in Form einer gesteigerten FAC und TAPSE. Diese Verbesserung war allerdings von einer vorherigen Verbesserung des LV abhängig (14).

Dies unterstützt auch die Annahme, dass dem positiven Einfluss der CRT auf das rechte Herz ein positiver Effekt der CRT auf die Linksherzfunktion vorausgeht. Insgesamt bleiben die Auswirkungen der CRT auf das rechte Herz aber weiter unklar, wobei den positiven Veränderungen des RV in der Regel eine positive Veränderung des LV vorhergeht.

Auf der anderen Seite scheint die generelle Verbesserung des LV nicht zwingend zu einer Verbesserung des RV zu führen, sondern es kommt wahrscheinlicher auf die Art der LV-Besserung (z.B. Verbesserung der MI) an. Eine ausbleibende Verbesserung des RV könnte auch durch eine fehlende Reduktion von PAP und Nachlast erklärt werden, bedarf aber auf jeden Fall weiterer Forschung.

5. Zusammenfassung

Bei der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) handelt es sich um eine etablierte Therapie der systolischen Linksherzinsuffizienz mit Linksschenkelblock. Leider sind nur 50 – 70 % der Patienten sogenannte Therapie-Responder, definiert durch eine Reduktion des linksventrikulären end-systolischen Volumens (LVESV) ≥ 15 % nach 6 Monaten.

Wenig bekannt ist ob die Morphologie und Funktion des rechten Herzens vor Therapie die Responderrate des linken Ventrikels (LV) nach CRT beeinflussen können. Uneinheitlich sind außerdem die Daten über den Einfluss der linksventrikulären CRT auf die Morphologie und Funktion des rechten Herzens (RV) im Verlauf. In dieser prospektiven, single-center Beobachtungsstudie wurde bei 101 Patienten der prädiktive Wert der RV-Morphologie, der RV-Funktion und der geschätzten RV Nachlast zum basalen Zeitpunkt auf die spätere LV-Response nach CRT bestimmt. Wir fanden, dass ein zum Ausgangszeitpunkt vergrößerter proximaler end-diastolischer rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT) Diameter und ein erhöhter rechtsventrikulärer Druck (RVP) unabhängige negative Prädiktoren für eine CRT-vermittelte LVESV-Response nach 6 Monaten FU sind. Ursächlich vermuten wir jedoch keinen direkten Einfluss des RV auf die LV-Response. Eher scheinen beide Parameter einen höheren Grad einer RV Nachlast-relevanten Mitralklappeninsuffizienz bzw. höhere linksventrikuläre/atriale Füllungsdrücke widerzuspiegeln. Im nächsten Schritt untersuchten wir den Einfluss der LV-Response vs. Non-Response auf das rechte Herz nach 6 Monaten CRT. Wir konnten zeigen, dass sich sowohl die RV Morphologie als auch die Funktion in beiden Kollektiven in Abhängigkeit von der Nachlastsenkung geringgradig, aber signifikant besserte. Der fehlende quantitative Unterschied zwischen den Kollektiven erklärt sich durch die nur geringe basale RV Nachlasterrhöhung bei den späteren LV Respondern mit nur wenig Verbesserungspotential. Andererseits zeigten auch die sogenannten Non-Responder eine geringgradig verbesserte linksventrikulären Funktion, was mit einer ebenfalls geringen aber signifikanten RV Nachlast Senkung und damit RV Funktionsverbesserung einherging. Unsere Untersuchungen zeigen dass Morphologie und Funktion des RV signifikant den Erfolg der CRT beeinflussen können. Andererseits kann eine CRT-vermittelte Verbesserung der LV Funktion, nachlastvermittelt, eine primär schlechtere RV Funktion signifikant im Verlauf verbessern. Weitere Studien sind notwendig um die komplexen RV-LV Interaktionen bei Indikation und Wirksamkeit der CRT aufzuklären.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraham T, Kass D, Tonti G, Tomassoni GF, Abraham WT, Bax JJ, Marwick TH: Imaging Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2. 486–497 (2009).
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 346. 1845–1853 (2002).
3. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR: Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 110. 2864–2868 (2004).
4. Alpendurada F, Guha K, Sharma R, Ismail TF, Clifford A, Banya W, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Cowie MR, McDonagh T, Prasad SK: Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 13. 68 (2011).
5. Altes A, Appert L, Delelis F, Guyomar Y, Menet A, Ennezat P-V, Guerbaai RA, Graux P, Tribouilloy C, Maréchaux S: Impact of Increased Right Atrial Size on Long-Term Mortality in Patients With Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 123. 936-941 (2018).
6. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD: Two-dimensional assessment of right ventricular function. An echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 24. 452–456 (2007).
7. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW: Secondary mitral regurgitation in heart failure. Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 65. 1231–1248 (2015).
8. Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, Steendijk P, Molhoek SG, van Erven L, Bootsma M, Holman ER, van der Wall, Ernst E, Bax JJ: Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 46. 2264–2269 (2005).
9. Boeck BWL de, Teske AJ, Meine M, Leenders GE, Cramer MJ, Prinzen FW, Doevendans PA: Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response. *Eur J Heart Fail*. 11. 863–871 (2009).

6. Literaturverzeichnis

10. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrland S, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, van Gelder IC, Wilson CM: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 34. 2281–2329 (2013).
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T de, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 350. 2140–2150 (2004).
12. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H: Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis. A guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 289. 501-512 (2005).
13. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, Leuzzi C, Ricci C, Piovaccari G, Branzi A, Modena MG: Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure. A long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 12. 382–388 (2010).
14. Campbell P, Takeuchi M, Bourgoun M, Shah A, Foster E, Brown MW, Goldenberg I, Huang DT, McNitt S, Hall WJ, Moss A, Pfeffer MA, Solomon SD: Right ventricular function, pulmonary pressure estimation, and clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail*. 6. 435–442 (2013).
15. Cappelli F, Cristina Porciani M, Ricceri I, Perrotta L, Ricciardi G, Pieragnoli P, Paladini G, Michelucci A, Padeletti L: Tricuspid annular plane systolic excursion evaluation improves selection of cardiac resynchronization therapy patients. *Clin Cardiol*. 33. 578–582 (2010).
16. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 344. 873–880 (2001).
17. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Singal G, Parks KA, Dec GW, Singh JP, Lewis GD: Pre-capillary pulmonary hypertension and right ventricular dilation predict clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *JACC Heart Fail*. 2. 230–237 (2014).

6. Literaturverzeichnis

18. Chesler NC, Roldan A, Vanderpool RR, Naeije R: How to measure pulmonary vascular and right ventricular function. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 177–180 (2009).
19. 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 J3, St John Sutton M, Sutter J de, Murillo J: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 117. 2608–2616 (2008).
20. Cleland JGF, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, Verboven Y, Tavazzi L: Predicting the Long-Term Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Mortality From Baseline Variables and the Early Response. *J Am Coll Cardiol*. 52. 438–445 (2008).
21. 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. *N Engl J Med*. 352. 1539–1549 (2005).
22. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase. *Eur Heart J*. 27. 1928–1932 (2006).
23. Cundrle I, JR, Johnson BD, Somers VK, Scott CG, Rea RF, Olson LJ: Effect of cardiac resynchronization therapy on pulmonary function in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 112. 838–842 (2013).
24. Daimee UA, Klein HU, Giudici MC, Zareba W, McNitt S, Polonsky B, Moss AJ, Kutyifa V: Right ventricular lead location, right-left ventricular lead interaction, and long-term outcomes in cardiac resynchronization therapy patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 52. 185–194 (2018).
25. Damy T, Ghio S, Rigby AS, Hittinger L, Jacobs S, Leyva F, Delgado JF, Daubert J-C, Gras D, Tavazzi L, Cleland JGF: Interplay Between Right Ventricular Function and Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 61. 2153–2160 (2013).
26. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C: Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy. A practical guide. *Eur Heart J*. 38. 1463–1472 (2017).
27. Dekker ALAJ, Phelps B, Dijkman B, van der Nagel T, van der Veen FH, Geskes GG, Maessen JG: Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. Optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 127. 1641–1647 (2004).
28. Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, Nam B-H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Vasan RS: Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 47. 861–867 (2006).

6. Literaturverzeichnis

29. Donal E, Thibault H, Bergerot C, Leroux PY, Cannesson M, Thivolet S, Barthelet M, Rivard L, Chevalier P, Ovize M, Daubert JC, Leclercq C, Mabo P, Derumeaux G: Right ventricular pump function after cardiac resynchronization therapy. A strain imaging study. *Arch Cardiovasc Dis.* 101. 475–484 (2008).
30. Douglas LM, Bristow MR: Mechanisms and Models in Heart Failure The Biomechanical Model and Beyond. In: E. Braunwald, R. O. Bonow (eds.): *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Vol. 1. pp. 487–488. Saunders. Philadelphia (2012).
31. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, Regoli F, Raffa S, Arora V, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A: Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block. A detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16. 112-119 (2005).
32. Foley PWX, Chalil S, Ratib K, Smith R, Prinzen F, Auricchio A, Leyva F: Fluoroscopic left ventricular lead position and the long-term clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 34. 785–797 (2011).
33. Foley PWX, Leyva F, Frenneaux MP: What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace.* 11 Suppl 5. 58-65 (2009).
34. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, Biaggi P, Hurlimann D, Kretschmar O, Buehler I, Bettex D, Felix C, Luscher TF, Falk V, Grunenfelder J, Corti R: Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair. Relation to mid-term outcomes. *Heart.* 98. 126–132 (2012).
35. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 46. 903-975 (2015).
36. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM: Diastolic pulmonary vascular pressure gradient. A predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest.* 143. 758–766 (2013).
37. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, MAGRINI G, Pasotti M, Shankar A, Cleland JGF, Tavazzi L: Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy. Results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 11. 480–488 (2009).
38. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L: Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 37. 183–188 (2001).

6. Literaturverzeichnis

39. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, Rossi A, Ciccoira M, Tarro Genta F, Dini FL: Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 15. 408–414 (2013).
40. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, Shinn T, Solomon S, Steinberg JS, Wilber D, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Klein H: Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 124. 1527–1536 (2011).
41. Groote P de, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, Lablanche JM: Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 32. 948–954 (1998).
42. Guazzi M: Use of TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension: An easy shortcut in a congested road. *Int J Cardiol.* 266. 242–244 (2018).
43. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, Temporelli PL, Arena R: Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure. An index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305. 1373-1381 (2013).
44. Guazzi M, Borlaug BA: Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 126. 975–990 (2012).
45. Guazzi M, Naeije R: Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 69. 1718–1734 (2017).
46. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, Labate V, Gaeta M, Sugimoto T, Bandera F: Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure. Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *JACC Heart Fail.* 4. 625–635 (2016).
47. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA: Right ventricular function in cardiovascular disease, part II. Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 117. 1717–1731 (2008).
48. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI: A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest.* 59. 82–94 (1971).
49. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW: 2009 focused update. ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 119. 1977–2016 (2009).

6. Literaturverzeichnis

50. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW, Gau GT: Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 117. 321–332 (2000).
51. Kandala J, Upadhyay GA, Altman RK, Parks KA, Orencole M, Mela T, Kevin Heist E, Singh JP: QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 34. 2252–2262 (2013).
52. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, Nevo E: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. In: E. Braunwald, R. O. Bonow (eds.): *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Vol. 1. pp. 746–748. Saunders. Philadelphia (2012).
53. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C: Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 9. 610–616 (2007).
54. Kjaergaard J, Ghio S, St. John Sutton M, Hassager C: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Response to Cardiac Resynchronization Therapy. Results From the REVERSE Trial. *J Card Fail*. 17. 100–107 (2011).
55. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, Weber O, Higgins CB, Ewert P, Fleck E, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P: Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops. In vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 110. 2010–2016 (2004).
56. Kusiak A, Wilinski J, Wojciechowska W, Jastrzebski M, Sondej T, Kloch-Badelek M, Czarnecka DM: Echocardiographic assessment of right ventricular function in responders and non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Arch Med Sci*. 11. 736–742 (2015).
57. Kusiak A, Wiliński J, Wojciechowska W, Jastrzębski M, Sondej T, Bacior B, Kloch-Badełek M, Czarnecka D: Effects of biventricular pacing on right ventricular function assessed by standard echocardiography. *Kardiol Pol*. 70. 883–888 (2012).
58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 16. 233–270 (2015).
59. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, Sherfese L, Hudnall JH, Fagan DH, Cleland JG: Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 19. 1056–1063 (2017).

6. Literaturverzeichnis

60. Littmann L, Symanski JD: Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol.* 33 Suppl. 115–121 (2000).
61. Mann DL: Left ventricular size and shape. Determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev.* 10. 95–100 (2005).
62. Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure. The biomechanical model and beyond. *Circulation.* 111. 2837–2849 (2005).
63. Mann DL: Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. In: E. Braunwald, R. O. Bonow (eds.): *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Vol. 1. pp. 502–503. Saunders. Philadelphia (2012).
64. Martens P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Verhaert D, Vandervoort P, Dupont M, Tang WHW, Janssens S, Mullens W: Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise-Induced Pulmonary Hypertension and Right Ventricular-Arterial Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 11. e007813 (2018).
65. McCabe C, White PA, Rana BS, Gopalan D, Agrawal B, Pepke-Zaba J, Hoole SP: Right ventricle functional assessment. Have new techniques supplanted the old faithful conductance catheter? *Cardiol Rev.* 22. 233–240 (2014).
66. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Zile MR. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 371. 993–1004 (2014).
67. Mills RW, Cornelussen RN, Mulligan LJ, Strik M, Rademakers LM, Skadsberg ND, van Hunnik A, Kuiper M, Lampert A, Delhaas T, Prinzen FW: Left ventricular septal and left ventricular apical pacing chronically maintain cardiac contractile coordination, pump function and efficiency. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2. 571–579 (2009).
68. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W: Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 361. 1329–1338 (2009).
69. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, Tang WHW: Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol.* 53. 765–773 (2009).
70. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL: Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 301. 1439–1450 (2009).
71. Ogunyankin KO, Puthumana JJ: Effect of cardiac resynchronization therapy on right ventricular function. *Curr Opin Cardiol.* 22. 464–468 (2010).

6. Literaturverzeichnis

72. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G de, 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.* 28. 2539–2550 (2007).
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 18. 891–975 (2016).
74. Raina A, Forfia P: Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Differentiating a Pulmonary Vascular From a Pulmonary Venous Origin of Pulmonary Hypertension. *Adv Pulm Hypertens.* 10. 24-32 (2011).
75. Rajagopalan N, Suffoletto MS, Tanabe M, Miske G, Thomas NC, Simon MA, Bazaz R, Gorcsan J, López-Candales A: Right ventricular function following cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 100. 1434–1436 (2007).
76. Rapacciuolo A, Maffè S, Palmisano P, Ferraro A, Cecchetto A, D'Onofrio A, Solimene F, Musatti P, Paffoni P, Esposito F, Parravicini U, Agresta A, Botto GL, Malacrida M, Stabile G: Prognostic Role of Right Ventricular Function in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Clin Cardiol.* 39. 640–645 (2016).
77. Ricci F, Mele D, Bianco F, Bucciarelli V, Caterina R de, Gallina S: Right heart-pulmonary circulation unit and cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* 185. 1–16 (2017).
78. Rickard J, Michtalik H, Sharma R, Berger Z, Iyoha E, Green AR, Haq N, Robinson KA: Predictors of response to cardiac resynchronization therapy. A systematic review. *Int J Cardiol.* 225. 345–352 (2016).
79. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J, Kazakevicius T, Zabiela V, Sileikis V, Puodziukynas A, Jurkevicius R: Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 14. 55 (2014).
80. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama.* 292. 344-350 (2004).
81. Rosenkranz S: Pulmonale Hypertonie. Klassifikation, Pathophysiologie und nicht-invasive Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 131. S295-9 (2006).

6. Literaturverzeichnis

82. Rosenkranz S: Pulmonary hypertension 2015. Current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clin Res Cardiol.* 104. 197–207 (2015).
83. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, Marco T de, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery J-L: Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 37. 942–954 (2016).
84. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 23. 685-713 (2010).
85. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J3, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J: Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 369. 1395–1405 (2013).
86. Santamore WP, Dell'Italia LJ: Ventricular interdependence. Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 40. 289–308 (1998).
87. Sanz J, Conroy J, Narula J: Imaging of the right ventricle. *Cardiol Clin.* 30. 189–203 (2012).
88. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, Schiller NB, Shinbane JS, Lesh MD, Merrick SH: Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 9. 13–21 (1998).
89. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR: Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 20. 764–768 (2009).
90. Schmeisser A, Rauwolf T, Ghanem A, Groscheck T, Adolf D, Grothues F, Fischbach K, Kosiek O, Huth C, Kropf S, Lange S, Luani B, Smid J, Schäfer MH, Schreiber J, Tanev I, Wengler F, Yeritsyan NB, Steendijk P, Braun-Dullaeus RC: Right heart function interacts with left ventricular remodeling after CRT. A pressure volume loop study. *Int J Cardiol.* 268. 156–161 (2018).
91. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JAC, Wu KC: Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 115. 2006–2014 (2007).

6. Literaturverzeichnis

92. Scuteri LEA, Rordorf R, Marsan NA, Landolina M, Magrini G, Klersy C, Frattini F, Petracci B, Vicentini A, Campana C, Tavazzi L, Ghio S: Relevance of Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 32. 1040–1049 (2009).
93. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ: Intraventricular conduction delay. A prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 70. 171–178 (1999).
94. Sharma A, Bax JJ, Vallakati A, Goel S, Lavie CJ, Garg A, Mukherjee D, Lichstein E, Lazar JM: Effect of cardiac resynchronization therapy on right ventricular function. *Int J Cardiol.* 209. 34–36 (2016).
95. Sharma A, Bax JJ, Vallakati A, Goel S, Lavie CJ, Kassotis J, Mukherjee D, Einstein A, Warriar N, Lazar JM: Meta-Analysis of the Relation of Baseline Right Ventricular Function to Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* (2016).
96. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J, Carr-White G, Rinaldi CA: Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 24. 41–54 (2019).
97. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 54. S43-54 (2009).
98. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannon D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ: Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 123. 1159–1166 (2011).
99. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA: Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation.* 108. 929–932 (2003).
100. Steendijk P: Right ventricular function and failure. Methods, models, and mechanisms. *Crit Care Med.* 32. 1087–1089 (2004).
101. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H: AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. In: E. Braunwald, R. O. Bonow (eds.): *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Vol. 1. pp. 145–146. Saunders. Philadelphia (2012).

6. Literaturverzeichnis

102. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP: The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol.* 214. 54–69 (2016).
103. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon J-L, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. In: E. Braunwald, R. O. Bonow (eds.): *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Vol. 1. pp. 549–551. Saunders. Philadelphia (2012).
104. Szulik M, Streb W, Lenarczyk R, Stabryla-Deska J, Kowalski O, Kalarus Z, Kukulski T: The incremental value of right ventricular indices for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 24. 170-179 (2011).
105. Tabereaux PB, Doppalapudhi H, Kay GN, Mcelderry HT, Plumb VJ, Epstein AE: Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 21. 431–435 (2010).
106. Tampakakis E, Leary PJ, van Selby N, Marco T de, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ: The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 3. 9–16 (2015).
107. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL: Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med.* 363. 2385–2395 (2010).
108. Tedrow UB, Kramer DB, Stevenson LW, Stevenson WG, Baughman KL, Epstein LM, Lewis EF: Relation of right ventricular peak systolic pressure to major adverse events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 97. 1737–1740 (2006).
109. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, Seeger W, Gall H, Richter MJ: Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 266. 229–235 (2018).
110. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV: Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 54. 147–152 (1984).
111. Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, Marco T de, Galie N, Ghio S, Gibbs JSR, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W: Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 62. D100-8 (2013).

6. Literatuurverzechnis

112. van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW: Right ventricular quantification in clinical practice. Two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 12. 656–664 (2011).
113. van Everdingen WM, Walmsley J, Cramer MJ, van Hagen I, Boeck BWL de, Meine M, Delhaas T, Doevendans PA, Prinzen FW, Lumens J, Leenders GE: Echocardiographic Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response Requires Analysis of Both Mechanical Dyssynchrony and Right Ventricular Function. A Combined Analysis of Patient Data and Computer Simulations. *J Am Soc Echocardiogr.* 30. 1012-1020 (2017).
114. Varma N, Jia P, Rudy Y: Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol.* 40. S174-8 (2007).
115. Vernooy K, van Deursen CJM, Strik M, Prinzen FW: Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat Rev Cardiol.* 11. 481–493 (2014).
116. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM: Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. *Physiology and pathobiology.* *J Am Coll Cardiol.* 62. D22-33 (2013).
117. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N: Describing right ventricular function. *Eur Respir J.* 41. 1419–1423 (2013).
118. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG: Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 68. 403–407 (1992).
119. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K: Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 289. 2685–2694 (2003).
120. 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 Cardiol.* 52. 1402–1409 (2008).
121. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ: Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 123. 1061–1072 (2011).

7. Danksagung

Nachfolgend möchte ich den Menschen großen Dank aussprechen, die mir über die Zeit der Erstellung der vorliegenden Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu nennen ist hier als Erstes mein Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Alexander Schmeißer, dem ich für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit in der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie Magdeburg promovieren zu können danke.

Vielen Dank für die vielen Anregungen, schnellen Korrekturen und die ein oder andere Lebensweisheit.

Mein Dank gilt auch meinem Betreuer Thomas Groscheck, der mit seiner Unterstützung und fachlichen Kompetenz zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg für den professionellen Rat in statistischen Fragestellungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Luisa Doßow, die mich auf die Promotionsstelle aufmerksam machte und mich vor allem in der Anfangsphase sehr unterstützt hat. Ich danke Susanne Marquenie für ihren Beistand. Durch ihre Unterstützung gab sie mir viel Kraft und Motivation.

Ich danke Jan Oltmer für seine Ratschläge und die Hilfe in Fragen Formatierung und Layout.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für das vorhandene Verständnis in Phasen, in denen ich gedanklich und zeitlich schwer erreichbar war.

Ich widme diese Arbeit meiner Familie und vor allem meinen Eltern Monika und Herbert Wengler, die mir diesen Lebensweg ermöglichten. Sie standen mir in sämtlichen Lebenslagen und bei allen Entscheidungen zur Seite.

Vielen Dank für euer Vertrauen und eure Unterstützung!

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die Rolle des rechten Herzens bei der kardialen Resynchronisationstherapie: Eine echokardiographische Beobachtungsstudie“

in der Klinik für Kardiologie und Angiologie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Alexander Schmeißer ohne sonstige Hilfe durchgeführt und für die Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 23.04.2020

Fabian Wengler

9. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Angaben

Name: Fabian Thomas Wengler
Geburtsdatum: 05.07.1990
Geburtsort: Berlin

Schulbildung

08/1996 – 07/2003 Grundsule, Paul-Moor-Schule, Berlin
08/2003 – 07/2007 Mittelstufe, Herder-Gymnasium, Berlin
08/2007 – 06/2008 Twin Cedars High School, Bussey, IA, USA
09/2008 – 06/2010 Gymnasiale Oberstufe, Herder-Gymnasium, Berlin (Allgemeine Hochschulreife)

Studium

10/2011 – 03/2012 Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2012 – 11/2018 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Praktisches Jahr

11/2017 – 03/2018 Innere Medizin, Spital Zofingen, Schweiz
03/2018 – 07/2018 Urologie, Universitätsklinikum Magdeburg
07/2018 – 10/2018 Chirurgie, AMEOS Klinikum Schönebeck

Berufliche Laufbahn

06/2019 – 12/2019 Innere Medizin, Klinikum Pfeiffersche Stiftungen, Magdeburg
Seit 01/2020 Innere Medizin, Lungenklinik Lostau, Lostau

Magdeburg, den 23.04.2020

Fabian Wengler