

# **Stellenwert der myokardialen 2D-Speckle Tracking Deformationsanalyse bei der Patientenauswahl für eine biventrikuläre Resynchronisationstherapie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Felix Kaiser**

aus Düsseldorf

2020

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl
2. Gutachter: Prof. Dr. Sven Wehner

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.08.2020

Aus der Medizinischen Klinik II (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

**Meiner Familie**



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>1. Einleitung</b> .....	10
1.1 Herzinsuffizienz .....	10
1.1.1 Epidemiologie .....	10
1.1.2 Definition und Einteilung .....	11
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie .....	15
1.1.4 Symptomatik .....	19
1.1.5 Diagnostik .....	20
1.1.6 Prävention der Herzinsuffizienz .....	21
1.1.7 Therapie der Herzinsuffizienz nach Stadium .....	22
1.1.7.1 Medikamentöse Therapie bei HFrEF .....	25
1.1.7.2 Medikamentöse Therapie bei HFmrEF und HFpEF .....	28
1.1.7.3 Primär-und Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes und Device-Therapie bei HFrEF .....	28
1.2 Echokardiographie .....	36
1.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE) .....	36
1.2.1.1 A-Modus (A-Mode) .....	37
1.2.1.2 M-Modus (1-D-Echokardiographie) .....	37
1.2.1.3 B-Modus (2-D-Echokardiographie) .....	37
1.2.1.4 Dopplerechokardiographie .....	38
1.2.2 Interpretation der Echokardiographie .....	40
1.2.3 Myokardiale Deformationsanalyse .....	43
1.2.3.1 Gewebedoppler (TDI) .....	46
1.2.3.2 2D-Speckle Tracking .....	46
<b>2. Grundlagen und Ziel der Studie</b> .....	49
2.1 Methode: Patientenauswahl und Baseline-Charakteristika .....	52
2.2 Echokardiographische Analyse .....	54

2.2.1	2D-Speckle Tracking Analyse der linksventrikulären Deformationsfähigkeit.....	55
2.2.2	Segmental Dyssynchronicity Index (SDI) .....	58
2.2.3	Statistik.....	61
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>62</b>
3.1	Überblick .....	62
3.1.1	Baseline-Ergebnisse echokardiographische Responder/ NonResponder.....	65
3.1.2	Postprozedurale Ergebnisse echokardiographische Responder/ Non-Responder .....	69
3.1.2.1	Ergebnisse der longitudinalen „Segmental Synchronicity“ .....	69
3.1.2.2	Ergebnisse der radialen „Segmental Synchronicity“ .....	73
3.2	Baseline-Ergebnisse klinische Responder/ Non-Responder .....	78
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>84</b>
4.1	Methodik Echokardiographie und Speckle Tracking.....	84
4.2	Limitationen der Studie.....	88
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>89</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>91</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation (Stiftung des Amerikanischen Kardiologen-Verbandes)
ACEI/ACEH	Angiotensin converting- enzyme Inhibitor/Hemmer
AHA	American Heart Association (Amerikanische Herz-Vereinigung)
A-Mode	Amplituden- Modus (amplitude mode)
ARB	Angiotensin II Typ I Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin- Rezeptor- Nephilysin- Inhibitor
ASE	American Society of Echocardiography (Amerikanische Echokardiographie-Gesellschaft)
ATP	antitachykarde Stimulation (antitachykardia pacing)
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BL	Messbasis (baseline)
BNP	b- natriuretisches Peptid (brain natriuretic peptide)
B-Mode	Helligkeits-Modus (brightness mode)
CHF	kongestive Herzinsuffizienz (congestive heart failure)
CV	Kammerblick (chamber view)
cw-Doppler	kontinuierlicher Doppler (continuous wave doppler)
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronisation Therapy)
CRT-P	Schrittmacher mit kardialer Resynchronisationsfähigkeit (pacemaker with Cardiac Resynchronisation Therapy)
CRT-D	Defibrillator mit kardialer Resynchronisationsfähigkeit (defibrillator with Cardiac Resynchronisation Therapy)
DCM	dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging (Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel- Agentur)
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
ESV	Endsystolisches Volumen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HI	Herzinsuffizienz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter- defibrillator)
ICM	ischämische Kardiomyopathie (ischemic cardiomyopathy)
KHK	Koronare Herzerkrankung
LBBB	Linksschenkelblock (left bundle branch block)
LV	linksventrikulär (left ventricular)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LSB	Linksschenkelblock
MI	Myokardinfarkt
M-Mode	Bewegungs-Modus (motion mode)
MRA	Mineralcorticoid/ Aldosteron-Rezeptor-Antagonist
MW	Mittelwert
NP	natriuretisches Peptid (auch mit Ergänzung A-/ B- NP)
NR	Non-Responder

NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
OMT	optimale medikamentöse Therapie
pw-Doppler	gepulster Doppler (pulsed wave doppler)
R	Responder
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	interessierender Bereich (region of interest)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDI	Segmentaler Dyssynchronizitäts Index (Segmental Dyssynchronicity Index)
SIRS	generalisierte systemische Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SR	Verformungsgeschwindigkeit (Strain rate) (= Verkürzung pro Zeiteinheit, beschrieben mit $s^{-1}$ )
SSD	Segmentale Synchronizitäts-Differenz (Segmental Synchronicity Difference)
ST	Speckle Tracking
TDI	Gewebedoppler (tissue doppler imaging)
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TTE	transthorakale Echokardiographie
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie (ventricular tachycardia)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

# 1. Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Epidemiologie

In Europa stellt die Herzinsuffizienz (HI) eine der bedeutendsten Erkrankungen des internistischen Spektrums dar. Es wird eine Anzahl von bis zu 10 Millionen Erkrankten innerhalb Europas vermutet, dazu noch einmal eine ähnlich hohe Zahl von Menschen mit systolischer Dysfunktion, aber ohne Symptome einer HI (Hoppe et al., 2005).

Bei der Prävalenz und Inzidenz spielt das Alter der Betroffenen eine bedeutende Rolle.

In der Altersgruppe 45-55 Jahre leiden weniger als 1 % der Menschen an der Erkrankung, in der Gruppe 65-75 Jahre schon 2-5 % und bei den über 80-jährigen 10 % (McMurray, Stewart, 2000).

In der Geschlechterrelation sind Männer mit einem Faktor von 1,5: 1 etwas häufiger betroffen als Frauen (Hoppe et al., 2005). Zudem zeigte sich, dass in höherem Alter die diastolische HI häufiger auftritt, bei Männern sind dies 30 %, bei Frauen sogar 40 % der insgesamt betroffenen Personen (Hogg et al., 2004).

Zusammenfassend wird die Prävalenz der HI in den industrialisierten Ländern auf ca. 1-2 % der adulten Bevölkerung geschätzt, während sich die Inzidenz an 5-10 pro 1000 Personen pro Jahr annähert (Mosterd und Hoes, 2007, Ponikowski et al., 2016).

Aktuell beträgt das Lebenszeitprävalenz einer HI für eine Person im Alter von 40 Jahren ungefähr 20 % (McMurray, Pfeffer, 2005) in Alter von 55 bereits 30 % (Männer: 33 %, Frauen: 28 %) (Ponikowski et al., 2016).

Die an die Lebenszeit angepasste Inzidenz der Erkrankung ist in dem Zeitraum 1985 bis 2005 stabil geblieben, während die Prävalenz anzusteigen scheint. Gleichzeitig steigt das Alter der Patienten mit erstmals diagnostizierter HI und auch das Alter, in dem die Erkrankung zum Tod führt. Dies könnte ein Indikator dafür sein, dass präventive Maßnahmen die Entwicklung und Auswirkungen der HI verringern. (McMurray, Pfeffer, 2005).

Mortalität: In der Zeit vor der "modernen" Ära der HI-Behandlung (Beginn ca. 1990) starben 60-70 % der Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren nach Diagnosestellung. Es kam in vielen Ländern zu einer nahezu epidemiehaften Hospitalisierung. In den letzten Jahren konnte eine relative Reduktion der Hospitalisierung von 30- 50 % erreicht werden. Auch die Mortalität konnte vermindert werden, zwar auf kleinerem, aber signifikantem Niveau (McMurray et al., 2012).

Dennoch bleiben gerade bei HFrEF (HI mit reduzierter Ejektionsfraktion) im Vergleich zu HFpEF (HI mit erhaltener Ejektionsfraktion) die Gesamtmortalität auf einem erschreckend hohen Niveau. In der aktuellen ESC-HF pilot study zeigte sich bei hospitalisierten Patienten mit HFrEF eine 12-Monats-Mortalität von 17 %, bei stabilen bzw. ambulant behandelten Patienten eine von 7 % (Maggioni et al., 2013).

Volkswirtschaftliche Bedeutung:

Weltweit betroffen von HI sind aktuell über 23 Millionen Menschen, in Europa und Nordamerika kostet die Behandlung der Erkrankung 1-2 % der gesamten jährlichen Ausgaben des Gesundheitssystems (Halade et al., 2018).

### **1.1.2 Definition und Einteilung**

Es existieren Definitionen mit verschiedenen pathophysiologischen Schwerpunkten:

Laut einer Definition der WHO wird die HI als das Unvermögen des Herzens bezeichnet, das zum Erreichen einer adäquaten Sauerstoffversorgung notwendige Herzzeitvolumen (HZV) in Ruhe und unter Belastung zu fördern (Hoppe et al., 2005 nach: WHO, 1995).

Bei einer erweiterten und konkretisierten Version, die das American College of Cardiology Foundation (ACCF) und die American Heart Association (AHA) in ihren aktuellen Leitlinien verwenden, wird die HI als komplexes klinisches Syndrom beschrieben. Dieses kann aus jeder strukturellen oder funktionalen Beeinträchtigung resultieren, die die Fähigkeit des Ventrikels vermindert, Blut aufzunehmen oder auszuwerfen.

Die kardialen Manifestationen seien Dyspnoe und Erschöpfung, was die körperliche Belastbarkeit einschränke, sowie Flüssigkeitsretention, die zu pulmonaler und splanchnischer Kongestion sowie peripheren Ödemen führen könne (Hunt et al., 2009 und Yancy et al., 2013).

Hierbei wird auch der langfristige bzw. chronische Prozess beschrieben, der letztlich zum Umbau der Herzstruktur selbst, dem kardialen Remodeling führt (Hunt et al., 2009).

Der Begriff beschreibt die initiale Hypertrophie und folgend Fibrosierung der Herzmuskulatur.

Der Begriff des „Syndroms“ lässt bereits erkennen, dass Entstehung und Entwicklung der Krankheit, die Pathogenese, zumindest nur teilweise geklärt sind.

In der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 wird HI definiert als ein klinisches Syndrom. Es wird von typischen Symptomen (z.B. Dyspnoe, Erschöpfung, Knöchelödeme) und evtl. klinischen Anzeichen (z.B. pulmonale Rasselgeräusche) begleitet. Dieses Syndrom hat eine strukturelle und/ oder funktionelle kardiale Abnormalität als Ursache und führt zu einer reduzierten Auswurfleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken unter Belastung oder bei Ruhe (Ponikowski et al., 2016).

### **Klinische Definition:**

Laut WHO besteht dann eine HI, wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention vorhanden sind (WHO, 1995).

Es hat verschiedene Einteilungsversuche gegeben, um die HI zu charakterisieren:

### **Einteilung nach dem Herzzeitvolumen (HZV):**

- |   |
|---|
| 1) Bei einem Vorwärtsversagen mit verringertem HZV spricht man von "low- output- failure"   |
| 2) Bei erhaltener bzw. erhöhter Pumpleistung des Herzens und gleichzeitig pathologischverstärkter Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie spricht man von "high-output-failure", z.B. bei Anämie, Hyperthyreose, AV-Fistel sowie Sepsis/SIRS |

### **Einteilung nach hauptsächlich betroffener Kammer:**

- |   |
|---|
| ○ Linksherzinsuffizienz ○ Rechtsherzinsuffizienz ○ Globalherzinsuffizienz |
|---|

### Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf:

1) akute HI: diese entwickelt sich innerhalb von Stunden bis Tagen und geht von einem akuten Ereignis, wie z.B. Myokardinfarkt (MI), Rhythmusstörungen oder Lungenembolie in eine akute Klinik mit kardialer Dysfunktion über. Einige Autoren empfehlen konkretere Begriffe wie akutes Lungenödem oder kardiogener Schock (Remme WJ und Svedberg K., 2001).
2) chronische HI: entwickelt sich innerhalb von Monaten bis Jahren

### Einteilung nach Symptomatik:

Auch hier existieren verschiedene Klassifizierungen, die klinisch wohl geläufigste ist hierbei die der New York Heart Association (NYHA):

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

**Abb. 1:** Beschreibung der Herzinsuffizienz-Stufen nach Symptomatik (Hoppe et al., 2005 nach The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994)

Die Klassifikation wurde erstmalig 1928 von der New York Heart Association aufgestellt, nach Kritik an der Objektivität aber noch mehrfach modifiziert und mit weiteren Parametern ergänzt, zuletzt 1994 (s.o.).

Eine weitere verbreitete Form ist die der American Heart Association (AHA):

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. HTX, iv-Inotropika, assist device)

**Abb. 2:** Herzinsuffizienz-Klassifikation nach Ätiologie und Symptomatik (Hoppe et al., 2005, nach Hunt et al., 2001)

### Einteilung nach Pathophysiologie:

<p>1) systolische Herzinsuffizienz, "heart failure with reduced ejection fraction" (HFrEF) In den meisten großen Studien wird so eine HI mit einer EF von <math>\leq 35</math> % definiert. Neuere Studien nennen auch <math>&lt; 40</math> bis maximal 45 %, allerdings ohne weitere kausale kardiale Abnormalität wie Klappen- oder Perikarderkrankungen (McMurray et al., 2012).</p>
<p>2) diastolische Herzinsuffizienz, "heart failure with preserved ejection fraction" (HFpEF), generell bei Patienten mit einer EF <math>&gt; 50</math> %, aber mit struktureller Herzerkrankung und/oder diastolischer Dysfunktion (Füllungsstörung) (McMurray et al., 2012). Die Definition der HFpEF ist allerdings nicht völlig eindeutig, einige große Studien nehmen eine EF von <math>&gt; 40</math> % als Grenzwert (Lewis et al., 2007).</p>

Um den „Graubereich“ bei Patienten mit einer EF von 40-49 % klarer zu definieren, wurde in den aktuellen Leitlinien des ESC von 2016 die neue Einteilung mit einer HI mit mittlerer Ejektionsfraktion (HFmrEF/ heart failure with mid-range ejection fraction) vorgestellt.

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>	Symptome ± Zeichen <sup>a</sup>
	2	LVEF <40 %	LVEF 40–49 %	LVEF ≥50 %
	3	–	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>	1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide <sup>b</sup> 2) Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b. Diastolische Dysfunktion <sup>c</sup>
<small>LAE Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex [LAVI] &gt; 34 ml/m<sup>2</sup>); LVH linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Muskelmassenindex [LVMI] ≥ 115 g/m<sup>2</sup> für Männer und ≥95 g/m<sup>2</sup> für Frauen)  <sup>a</sup>Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen  <sup>b</sup>BNP &gt; 35 pg/ml und/oder NT-proBNP &gt; 125 pg/ml  <sup>c</sup>E/e'-Quotient ≥ 13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit &lt; 9 cm/s</small>				

**Abb. 3:** Definition der HI nach ESC, 2016 (Laufs et al., 2017 nach: Yancy et al., 2016)  
 NP= B-Typ natriuretisches Peptid, HF= Herzinsuffizienz, HFmrEF= HI mit mittlerer Ejektionsfraktion, HFpEF= HI mit erhaltenener Ejektionsfraktion, LAE= linksseitige Vorhof-Vergrößerung, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion,  
 a) klinische Zeichen können bei Patienten mit früher HI (besonders HFpEF) und bei Patienten mit Diuretika fehlen  
 b) BNP > 35 pg/ml und/ oder NT- proBNP > 125 pg/ml

### 1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

**Ätiologie:** Bei 80-90 % der Patienten beruht die Symptomatik auf einer ventrikulären Funktionsstörung. Hierbei ist auffällig, dass bei den betroffenen Patienten ca. 60 % an einer systolischen Dysfunktion mit einer EF ≤ 40 % leiden (Senni und Redfield, 2001). Bei Patienten, die zwar an Symptomen leiden, bei denen die systolische Ventrikelfunktion aber ansonsten erhalten ist, spricht man von einer diastolischen HI (Gandhi, 2001).

- Koronare Herzerkrankung
- Arterielle Hypertonie
- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Vitien
- Perikarderkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen (z. B. Myokarditis)
- Stoffwechselstörungen (z. B. Hyperthyreose)
- Toxische Wirkungen (z. B. Chemotherapeutika)
- Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
- Andere

**Abb. 4:** Ätiologie der Herzinsuffizienz (Hoppe et al., 2005, nach Hunt et al., 2001)

**Ischämische Ursachen:**

Die ätiologische Grundlage der meisten HI-Patienten der westlichen Welt ist die koronare Herzerkrankung (KHK) mit 54-70 %. (McMurray, 2000)

Dazu muss allerdings ergänzt werden, dass in den letzten Jahren mehr und mehr der Faktor MI in den Vordergrund rückt. Möglicherweise kann der Faktor KHK ohne klares ischämisches Ereignis nicht als Hauptursache einer systolischen Dysfunktion bezeichnet werden, dies konnte noch nicht eindeutig geklärt werden. (McMurray und Pfeffer, 2005)

**Nichtischämische Ursachen:**

Bei 35-52 % dieser Patienten besteht zusätzlich zur KHK eine arterielle Hypertonie (Cleland et al., 2003 und McMurray, 2000), bei ca. 9-20 % wird arterielle Hypertonie als isolierte Ursache angegeben (McMurray, 2000).

Weitere Ursachen sind dilatative- (DCM) sowie alkoholische Kardiomyopathie und degenerative Klappenerkrankungen. In einigen Teilen der Welt sind auch rheumatische Klappenerkrankungen, Chagas-Krankheit oder endomyokardiale Fibrose von Bedeutung (McMurray und Pfeffer, 2005 und Mosterd und Hoes, 2007).

**Pathophysiologie:**

Betrachtet man die Pathophysiologie der HI aus medizingeschichtlicher Sicht, so wurden im Verlaufe des letzten Jahrhunderts verschiedene Modelle entwickelt. Eine Übersicht zu diesen Modellen beschrieb Milton Packer in einem Review (1993) mit folgender Einteilung:

**1. Herzinsuffizienz als kardio-renale Funktionsstörung**

Das erste HI-Modell, welches in den 1940-1960er Jahren genutzt wurde, war ein kardio-renales Modell, in dessen Mittelpunkt pathophysiologische Natrium-Retention und Volumenbelastung des Gefäßsystems standen.

Dieses Modell behandelte die HI als ein akutes klinisches Problem mit Ödemen, nicht aber als eine chronische Funktionsstörung mit physischer Einschränkung und Tod als Folge (Packer M, 1993).

### **Therapeutische Konsequenzen:**

In diesem Zeitraum v.a. zwei Medikamentenklassen angewandt:

Digitalis wurde genutzt, um die Kontraktionskraft des Herzens zu stärken und dieses somit zum vermehrten Blutvolumen-Auswurf zu befähigen. Kardiale Füllungsdrücke sollten vermindert, renale Blutdrücke und somit Natrium-Exkretion aber erhöht werden.

Den Durchbruch brachte allerdings erst die Einführung der Diuretika in den 1950er Jahren, mit denen Ödeme dann mittels Elektrolyt- und Flüssigkeitsexkretion effektiv behandelt werden konnten.

## **2. Herzinsuffizienz als kardio-zirkulatorisches Modell**

In den 1960 bis 1980er Jahren wurde HI mehr und mehr als Funktionsstörung betrachtet, bei der die Interaktion von verminderter kardialer Kontraktilität sowie peripherer Vasokonstriktion eine Hauptrolle bei der Symptomatik und körperlicher Erschöpfbarkeit spielte. Als Auslöser der Funktionsstörung wurde kardialer Stress bzw. eine Schädigung des Herzens angesehen. Die HI wurde als chronische Erkrankung erfasst, die auch körperliche Aktivitäten des täglichen Lebens stark einschränken kann. Die alleinige Behandlung von Ödemen wurde als nicht mehr ausreichend erachtet, da hämodynamische Funktionsstörungen, aber auch Dyspnoe und Erschöpfung trotz Behandlung weiter bestanden.

### **Therapeutische Konsequenzen:**

Das neue Modell führte zu einer weitverbreiteten Nutzung von Vasodilatoren.

Gerade oral verabreichbare Vasodilatoren produzierten kurzzeitig günstige hämodynamische Effekte, einige Präparate verbesserten langfristig Symptome, körperliche Belastbarkeit und Überleben. Trotzdem konnten bei vielen Patienten die Symptome der HI nicht bedeutend reduziert werden

In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass manche Vasodilatoren wie die Kalziumkanalblocker Verapamil, Nifedipin oder Diltiazem das Risiko der HI und kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu unbehandelten Patienten eher erhöhte (Elkayam et al., 1990, Goldstein et al., 1991, Moss, 1988).

### 3. Herzinsuffizienz als neurohormonale Funktionsstörung

Durch klinische Beobachtungen sowie Experimente wurde in den 1980er und 90er Jahren ein weiteres Modell entwickelt, das eine neurohormonale Funktionsstörung als Ursache postulierte. Immer deutlicher setzte sich zudem die Erkenntnis durch, dass die HI eine lebensbedrohliche Erkrankung mit lebensverkürzenden Folgen darstellt.

#### **Therapeutische Konsequenzen:**

Die Verbreitung des neurohormonalen Modells führte in den 1980 und 1990er Jahren zu einem weit verbreiteten Gebrauch von Convertizing-Enzyme Inhibitoren.

Als wichtigstes Ergebnis stellte sich heraus, dass die Langzeiteffekte in Bezug auf Symptome und körperliche Belastbarkeit deutlich besser waren als mit Vasodilatoren (Bayliss et al.; 1985, Mettauert et al., 1986, Agostoni et al., 1986). Ebenso konnte eine verringerte Krankheitsprogression und verlängerte Lebenserwartung demonstriert werden (The CONSENSUS Trial Study Group, 1987, The SOLVD Investigators, 1991, Pfeffer et al., 1988, 1992).

#### **Fazit:**

Letztlich kann man so die Schlussfolgerung ziehen, dass mittels eines Modells allein die HI nicht erklärbar ist. Vielmehr scheint es so zu sein, dass man die drei bisherigen Modelle, das kardio- renale, das kardio-zirkulatorische und das neuro-hormonale bei der Behandlung als interagierende Systeme betrachten muss.

Eine HI scheint sich also nach einer Schädigung des Myokards (z.B. MI, KHK) bzw. eingeschränkter ventrikulären Funktion (z.B. DCM, Klappenerkrankungen) zu entwickeln. Betroffen sind in Sinne einer Multisystemerkrankung neben dem Herz auch u.a. die Skelettmuskulatur, Nieren-, Lungen- sowie Leberfunktion.

#### **Weitere Erkenntnisse:**

Über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird kurzfristig eine Erhöhung der kardialen Auswurfleistung über eine Frequenzerhöhung sowie verstärkte Herzkontraktilität und periphere Vasokonstriktion erreicht (Jackson et al., 2000). Mittels Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) erfolgt ebenso eine Vasokonstriktion (Angiotensin), zusätzlich Erhöhung des Blutvolumens, Rückhaltung von

Salzen und Wasser (Aldosteron). Die Konzentration von Vasopressin und natriuretischen Peptiden steigt parallel an.

Über diese für eine Kompensation kurzfristig effektiven Mechanismen kommt es langfristig zu einer Manifestation und Progression der HI. Weiterhin können die veränderten Hormon-Kaskaden, v.a. im Rahmen ischämischer Ereignisse bzw. Infarzierung des Myokards, Ursache für kardiale Strukturveränderungen und das sogenannte Remodeling mit Hypertrophie und Fibrosierung sein (Jackson et al., 2000).

#### **1.1.4 Symptomatik**

Obwohl multiple (bisher 23) Symptome der HI nachgewiesen wurden, beschränkt sich im klinischen Alltag die Anamnese zumeist auf zwei Hauptsymptome: Dyspnoe und körperliche Erschöpfung. Wahrscheinlich werden aufgrund der vorherrschenden NYHA-Klassifikation kaum andere Symptome, wie z.B. Palpitationen, Angina pectoris, verminderte Konzentrationsfähigkeit und körperlicher Schmerz (abweichend von Angina pectoris) erfasst (Ekman et al., 2005).

In der COMET-Studie (2005) wurde ermittelt, inwiefern der von Patienten selbst anhand einer Skala eingeschätzte Schweregrad der Symptome Dyspnoe, Erschöpfung und Angina mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung über 5 Jahre korreliert.

Hierbei zeigte sich, dass Schweregrad von Atemnot mit der Mortalität sowie der Hospitalisierung korrelierte, während ein hoher Grad von physischer Erschöpfung mit einer Aggravierung der bestehenden HI einherging (Ekman et al., 2005).

Es ist allerdings anzumerken, dass viele Symptome der HI unspezifisch sind, was die Festlegung auf die Diagnose HI erschwert. Beispielhaft kann das Symptom Dyspnoe auch durch Anämie und/oder Pneumonie ausgelöst werden.

Zudem sind sie nicht konstant und für den Beobachtenden schwer zu erfassen. Bei akut aufgetretener HI können sich periphere Ödeme und Lungenödem mit Symptom Dyspnoe manifestieren, nach Diuretikagabe aber vollständig regredient sein.

### 1.1.5 Diagnostik

Wie bereits beschrieben, existieren weltweit je nach medizinischer Fachgesellschaft und pathophysiologischem Schwerpunkt verschiedene Definitionen der HI. (s. Abb. 1-3)

Folgt man den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), so müssen zumindest zwei Grundlagen erfüllt sein:

1) klinische Symptome (und ggf. Zeichen), die typisch sind für eine HI
2) objektive Evidenz für eine ursächliche kardiale Dysfunktion (EF) oder Struktur (s. Abb. 3)

Hierbei wird Punkt 1 durch Anamnese und klinische Untersuchung erfasst, Punkt 2 in erster Linie durch eine 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiographie.

Im EKG wird der Herzrhythmus ebenso wie die elektrische Konduktion erfasst. Es können beispielsweise sinuatriale Erkrankungen, ein atrioventrikulärer Block (AV-Block) oder abnorme intraventrikuläre Konduktion diagnostiziert werden. Das EKG kann auch im Hinblick auf die weitere Therapie wegweisend sein, so z.B. bei dem Thema Antikoagulation und Frequenzkontrolle unter VHF, eine Schrittmacher-Therapie bei vorliegender Bradykardie oder kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Linksschenkelblock (LSB) (McMurrey et al., 2012).

Weiterhin kann mittels Echokardiographie nichtinvasiv, ohne Strahlenbelastung und innerhalb von kürzester Zeit eine Bewertung von Vorhof- und Ventrikelvolumen, Wanddicke, systolischer und diastolischer Pumpfunktion sowie der Herzklappenfunktion vorgenommen werden (McMurrey et al., 2012).

Ergänzend sollte eine ausführliche Labordiagnostik erfolgen, welche die Parameter Natrium, Kalium, Kalzium, Harnstoff, Kreatinin/glomeruläre Filtrationsrate, Leber-Enzyme und Bilirubin, Ferritin sowie Schilddrüsenwerte und ein Blutbild enthält. (McMurrey et al., 2012).

Die Laborwerte können genutzt werden, um weitere Ursachen wie Anämie oder Nierenversagen als Ursache für die bestehende Symptomatik auszuschließen

Zudem wurde die Bestimmung des natriuretischen Peptids Typ B (Brain natriuretic peptide, BNP) als wichtiger Laborparameter in die Basisdiagnostik aufgenommen. BNP hilft eine

Arbeitsdiagnose festzulegen und solche Patienten zu identifizieren, die weitere Diagnostik in Form einer TTE benötigen. Ein normwertiges BNP von  $< 35$  pg/ml bzw. ein NT-pro BNP von  $< 125$  pg/ml schließen eine HI nahezu aus. Allerdings hat das BNP einen niedrigen positiv-prädiktiven Wert, sollte also nicht ohne weitere Diagnostik wie Echokardiographie zur Festlegung der Diagnose HI genutzt werden (Ponikowski et al., 2016).

Weitere Untersuchungen wie eine Koronarangiographie oder Myokardbiopsie sollten nur bei unklarer Diagnose durchgeführt werden.

### **1.1.6 Prävention der Herzinsuffizienz**

Um eine ausufernde Beschreibung von Prävention zu vermeiden, werden im Folgenden nur die medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien vorgestellt, die in den ESC-Leitlinien von 2016 einen hohen Empfehlungsgrad bzw. Evidenzlevel bzgl. der Verhinderung des Fortschritts der HI einnehmen.

Lebensstil:

Es besteht ein von der amerikanischen Behörde für Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung (Office of Disease Prevention and Health Promotion) für Erwachsene empfohlenes Mindestmaß an körperlicher Aktivität, dies sind 500-1000 metabolische Äquivalent-Minuten pro Woche (metabolic equivalent of task/wk bzw. MET-min/wk). Hierüber hinausgehende Aktivität korreliert mit einem verringerten Risiko für HI (Pandey et al, 2015, Physical Activity Guidelines for Americans, 2008).

Genussmittel:

Es besteht für den Konsum von Alkohol eine U-förmige Kurve. Das niedrigste Risiko für die Entwicklung eines HI besteht bei einem moderaten Alkohol-Konsum einer Getränkeinheit/Tag (1 Getränkeinheit = 12 g Alkohol). Bei höherem Alkohol-Konsum besteht das Risiko einer toxischen Kardiomyopathie (Dorens et al., 2015, Goncalves et al., 2015, Larsson et al., 2015). Bei der Beendigung von bestehendem Konsum von Tabakwaren konnte bisher kein positiver Effekt auf die Verhinderung einer HI nachgewiesen werden. Bei eindeutiger epidemiologischer Verbindung zwischen Tabakwarenkonsum und der Entwicklung einer KHK wird die Beendigung des Konsums aber empfohlen (Suskin et al., 2001).

Hypertonus:

Hier konnte die kürzlich veröffentlichte SPRINT-Studie für nicht-diabetische Patienten zeigen, dass auch für ältere (> 75 Jahre) oder hypertensive Hochrisiko-Patienten eher ein systolischer Blutdruck von < 120 mmHg als von < 140 mmHg angestrebt werden sollte. Dies reduziert das Risiko sowohl für KHK als auch für Tod und Hospitalisierung im Rahmen einer HI (Wright et al., 2015).

Hypercholesterinämie:

Statine reduzieren die Rate von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität. Mittlerweile gibt es auch begründete Evidenz, dass sie eine HI verhindern bzw. verlangsamen können (Afilalo et al., 2007, Kjekshus et al., 1997, Protection et al., 2007, Scirica et al., 2006).

Neben der Modifikation des Lebensstils ist in klinischem Alltag für Prävention und Progressionsverminderung v.a auch die medikamentöse Therapie ausschlaggebend.

### **1.1.7 Therapie der Herzinsuffizienz nach Stadium**

Die Therapie der HI sollte leitliniengerecht und nach Stadien-Einteilung erfolgen.

Hier ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachgesellschaften, z.B. zwischen der Europäischen (ESC) und den Amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie (ACCF/AHA).

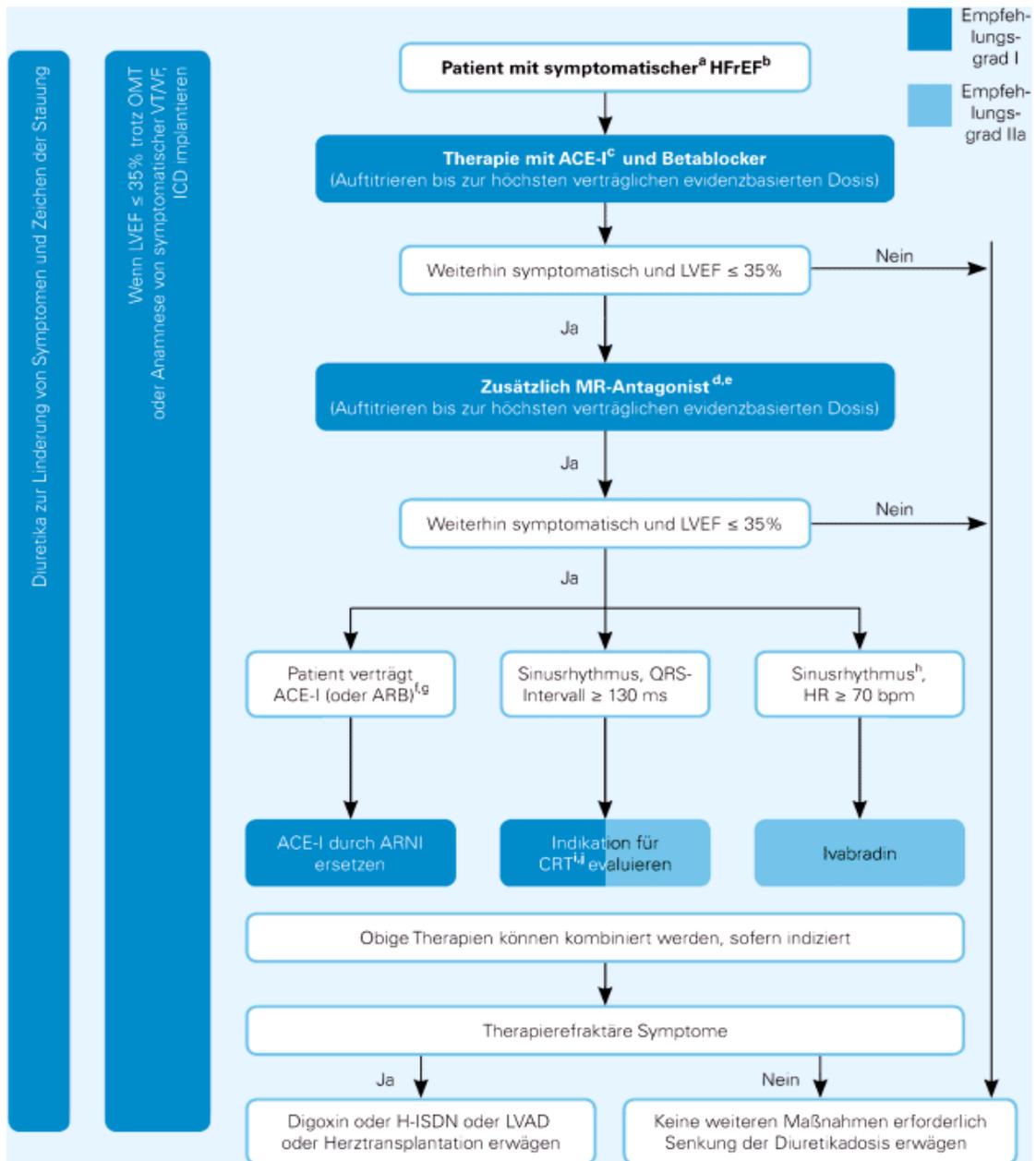
Die amerikanischen Kollegen nutzen zur Stadieneinteilung eine funktionelle HI-Einteilung mit den Stadien A-D (s. Abb. 2). Ergänzend wird die NYHA-Klassifikation eingesetzt. Die ESC hat in der aktuellen Leitlinie von 2016 HI-Patienten nach neuem Schema in drei Subgruppen eingeteilt.

Symptomatische Patienten mit

- a) reduzierter EF (HFrEF),
- b) mittlerer reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF) sowie
- c) erhaltener Pumpfunktion (HFpEF).

Jede der Subgruppen (a-c) wird durch drei Kriterien definiert (vgl. Abb. 3).

Bezüglich der weiteren medikamentösen bzw. Device- Therapie der HI (ICD/CRT) wurde von der ESC 2016 ein Leitschema aufgestellt (Abb. 5), das hier zum besseren Verständnis abgebildet wird.



**Abb. 5:** Empfehlungen ESC zur Therapie bei HFrEF (Erklärung siehe nächste Seite) Laufs, U., Anker, S.D., Falk, V. et al., 2017, Kurzfassung nach: Ponikowski et al., 2016

Dunkelblau: Empfehlungsgrad I; hellblau: Empfehlungsgrad IIa

ARNI: Angiotensinrezeptor- Nephilysin- Hemmer;

H-ISDN: Hydralazin- Isosorbiddinitrat; MR: Mineralokortikoidrezeptor;

VF: Kammerflimmern; VT: Kammertachykardie.

OMT: optimale medikamentöse Therapie

a: Symptomatisch = NYHA-Klasse II-IV;

b: HFrEF = LVEF <40 %;

c: Wenn ACE-Hemmer nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden;

d: Wenn MRA nicht vertragen/kontraindiziert, ARB verwenden;

e: Sofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 6 Monate oder erhöhte natriuretische Peptide (BNP >250 pg/ml oder NTproBNP >500 pg/ml bei Männern und 750 pg/ml bei Frauen);

f: Sofern erhöhter Plasmaspiegel natriuretischer Peptide (BNP ≥ 150pg/ml oder NT-pro BNP ≥ 600pg/ml, oder bei HF-bedingtem Krankenhausaufenthalt binnen der letzten 12 Monate –BNP ≥ 100pg/ml oder NT-proBNP 400 pg/ml);

g: Dosierungsäquivalent zu Enalapril 10 mg 2-mal täglich;

h: Sofern HF-bedingter Krankenhausaufenthalt im Vorjahr;

i: CRT wird empfohlen bei DRS ≥ 130 msec und LBBB (mit Sinusrhythmus);

j: CRT sollte/ kann erwogen werden bei QRS ≥ 130 msec mit non- LBBB (mit Sinusrhythmus) oder bei Patienten mit Vorhofflimmern, vorausgesetzt es besteht eine Strategie zur Gewährleistung eines hohen ventrikulären Stimulationsanteils (individualisierte Entscheidung).

Da die Symptomatik bei HI laut den ESC-Leitlinien nicht genau definiert ist, wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie in Deutschland eine ergänzende Darstellung mit NYHA-Klasse festgelegt. (Abb. 6; für NYHA-Definition: s. Abb. 1)

Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (nur in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz	bei ACE-Hemmer Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralkortikoidrezeptorantagonisten		indiziert	indiziert	indiziert
	Ivabradin		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik*	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik*	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik*
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)
	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				

\* trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten

**Abb. 6:** Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen (Bundesärztekammer, Nationale Versorgungs-Leitlinie chronische HI, 2017)

Bzgl. der medikamentösen und Device-Therapie der HI werden zunächst die Patientengruppe mit HFrEF (Abb. 3) vorgestellt, die Gruppen HFmrEF sowie HFpEF werden im darauffolgenden Anteil behandelt.

### 1.1.7.1 Medikamentöse Therapie bei HFrEF

Als Basis-Therapie wird bei der symptomatischen HFrEF neben Diuretika (Symptomatik) eine Therapie mit Beta-Blockern und ACEI empfohlen. Bei ACEI-Intoleranz kann ein ARB alternativ eingesetzt werden (Empfehlungsgrad I).

Laut Deutscher Nationaler Versorgungsleitlinie 2017 sind ab NYHA-Klasse I ACEI/ARB zugelassen, ab NYHA-Klasse II alle in der ESC-Leitlinie 2016 empfohlenen Medikamentenklassen.

Folgend werden die letzten Erkenntnisse zur Medikation zusammengefasst.

**Angiotensin converting-Emzyme-Inhibitoren (ACEI):**

Es konnte nachgewiesen werden, dass ACEI bei allen Patienten mit HFrEF die Mortalität und Morbidität reduzieren können (The CONSENSUS Trial Study Group 1987, Garg und Yusuf, 1995, The SOLVD Investigators 1991 & 1992, Packer et al., 1999).

**Beta-Blocker:**

In Kombination mit ACEI, in den meisten Fällen auch mit Diuretika, können Beta-Blocker als Basismedikation der HI angesehen werden. Ein Benefit in Bezug auf Hospitalisierung und Mortalität konnte trotz bereits bestehender Therapie mit ACEI nachgewiesen werden. (CIBIS-II Investigators and Committees, 1999, Hjalmarson et al., 2000, Packer et al., 2001, MERIT-HF Study Group, 1999).

**Diuretika:**

Diuretika werden klar empfohlen zur Reduktion der klinischen Zeichen und Symptome bei Kongestion, allerdings gibt es bisher keine randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) zum Effekt auf Morbidität und Mortalität. In einer Cochrane Metaanalyse wurden Hinweise darauf gefunden, dass ein vermindertes Risiko von Tod und Verschlechterung der HI bei gleichzeitig gebesserter physischer Leistungsfähigkeit erreicht werden kann. (Faris et al., 2002 & 2012). Eine Euvolämie des Patienten sollte angestrebt werden.

**Unverträglichkeit für ACE-Inhibitoren:**

**Angiotensin II Typ I Rezeptor-Blocker (ARB):**

Der Einsatz von ARB ist aktuell nur bei Patienten empfohlen, die eine Unverträglichkeit für ACEI aufweisen (Empfehlungsgrad I).

**Persistenz der Symptomatik unter ACEI, Betablockern und Diuretika:**

Bei weiter persistierenden Symptomen unter Therapie kann ein ARB eingesetzt werden (Empfehlungsgrad I).

**Mineralcorticoid/Aldosteron-Rezeptor-Antagonist (MRA):**

Neben der Behandlung mit Beta-Blockern und ACEI wird bei allen symptomatischen Patienten mit HFrEF der Einsatz von Eplerenon bzw. Spironolakton empfohlen. Eine Reduktion von Hospitalisierung und Tod konnte belegt werden (Pitt et al., 1999, Zannad et al., 2011).

## **Weitere Symptompersistenz**

### **Option 1:**

#### **Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI):**

Eine relativ neue therapeutische Option ist ein ARNI, der bisher als Fixkombination aus einem ACEI (Valsartan) sowie einem Nepriylisin-Inhibitor (Sacubitril) besteht. Über erhöhte Spiegel von cGMP wird Diurese, Natriurese, myokardiale Relaxation und Anti-Remodeling vermittelt, ANP und BNP inhibieren Renin- und Aldosteron-Sekretion.

Die durch Valsartan ausgeübte AT1-Rezeptor-Blockade reduziert die Vasokonstriktion, Natrium- und Wasser-Retention sowie myokardiale Hypertrophie (King et al., 2015, Mangiafico et al., 2013).

In der kürzlich durchgeführten PARADIGM-HF-Studie zeigte sich die ARNI-Therapie gegenüber der Therapie mit ausschließlich Valsartan überlegen (McMurrey et al., 2014). Langzeit-Studien fehlen bisher, es bestehen Hinweise auf Hypotension und cerebrale beta-Amyloid-Ablagerungen (Vepsalainen et al., 2009, Vodovar et al., 2015, Yasojima et al., 2001). Eine Kombination von ACEI/ARB mit ARNI ist kontraindiziert.

### **Option 2:**

#### **If- Kanal-Inhibitoren:**

Ivabradin verlangsamt die Herzfrequenz durch Inhibierung des If-Kanals im Sinusknoten und sollte somit nur bei Patienten mit Sinusrhythmus genutzt werden. In der SHIFT-Studie von 2010 konnte gezeigt werden, dass Ivabradin den kombinierten Endpunkt von Tod oder Hospitalisierung bei Patienten mit einer symptomatischen HFrEF mit einer Sinusfrequenz von  $\geq 70$ /min unter vorbestehendem Einsatz von Beta-Blockern, ACEI und MRA reduzieren konnte (Swedberg et al., 2010). Auch die EMA (European Medicines Agency) schloß sich nach einer eigenen retrospektiven Subgruppen-Analyse diesen Ergebnissen größtenteils an und ließ Ivabradin für Patienten mit einer HFrEF (und Herzfrequenz von  $\geq 75$ /min) zur Therapie der HI zu (Böhm et al., 2013).

Weitere Medikation:

Für bisher nicht genannte, aber durchaus gebräuchliche Medikamente wie Digitalis-Präparate oder Calcium-Antagonisten konnte in der aktuellen Leitlinie des ESC nach Studienlage keine eindeutige Empfehlung zur Therapie der HI abgegeben werden.

**Option 3:**

Sofern die medikamentösen Therapien bei HFrEF nicht anwendbar sind oder keinen Effekt haben, kann eine dritte Option evaluiert werden: Die Implantation eines CRT-Devices. Ausführlicher soll allerdings erst nach Abhandlung der optimalen medikamentösen Therapie (OMT) auf den Nutzen und Indikation der Geräte eingegangen werden.

**1.1.7.2 Medikamentöse Therapie bei HFmrEF und HFpEF**

Angeht die relativ neue Aufteilung der Patienten in Gruppen HFmrEF und HFpEF (s. Abb. 3) gibt es noch keine größeren Studien zu den Gruppen. Es liegen vor allem Daten zu HFpEF vor, die Gruppe HFmrEF ist bisher hier eingeschlossen.

Im klinischen Alltag erhalten symptomatische Patienten zumeist die gleiche Therapie wie Patienten mit HFrEF, häufig auch aufgrund kardiovaskulärer Begleiterkrankungen (Maggioni et al., 2013). HFmrEF und HFpEF scheinen von der Grunderkrankung insgesamt deutlich heterogener zu sein als HFrEF (Ponikowski et al., 2016).

Die ESC legt sich aufgrund mangelnder Daten für Patienten mit HFmrEF/HFpEF nicht auf eindeutige Therapieschemata fest, sondern gibt neben einer Ib-Empfehlung (symptomatische Behandlung) für Diuretika vor allem die Empfehlung für Symptomkontrolle und vorsichtige körperliche Aktivität. Bei pectanginösen Beschwerden soll die gleiche Therapie wie bei HFrEF angewandt werden (Windecker et al., 2014).

**1.1.7.3 Primär- und Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes und Device-Therapie bei HFrEF****Primärprävention des plötzlichen Herztodes:**

In der Primärprävention des plötzlichen Herztodes haben sich Medikamente bewährt, die auch bei der Therapie der HI an sich eingesetzt werden. So wurde in Studien eine OMT zur Prävention des plötzlichen Herztodes unter Einsatz von ACEIs, Beta-Blockern, MRAs sowie der neuen Substanzkombination Sacubitril/Valsartan vorgeschlagen (Cleland et al., 1999, Desai et al., 2015, Kotecha et al., 2014, Pitt et al., 1999). Auch Schrittmacher mit Resynchronisationsfähigkeit (CRT-P) reduzieren das Risiko des plötzlichen Herztodes (Ponikowski et al., 2016).

## 1) Ansatz: Primär- und sekundärprophylaktischer Schutz vor malignen Rhythmusereignissen mittels ICD

Der von den Ärzten Mirowski sowie Mower 1969 entwickelte und 1980 erstmals implantierte ICD (implantierbarer Cardioverter-Defibrillator) hat drei Hauptfunktionen:

- |   |
|---|
| a) <u>Schockabgabe</u> (erfolgt z.B. bei VF oder inadäquater Überstimulation durch den ICD)   |
| b) <u>Überstimulation</u> (ATP= antitachykardes pacing bzw. Stimulation)<br>zur Terminierung ventrikulärer Tachykardien (VT), die u.a. durch kreisende Erregungen (reentry) ausgelöst werden können |
| c) <u>Schrittmacher-Stimulation</u> bei Bradykardien<br>(bei CRT-Devices auch zur Resynchronisationstherapie)   |

Bei mäßig symptomatischen Patienten mit HI kommt es überproportional zu Rhythmusereignissen mit plötzlichem Herztod. Viele dieser Ereignisse basieren auf elektrischen Turbulenzen, wie VTs, Bradykardien oder Asystolie. Ein geringerer Teil der Ereignisse ist auch Gefäßkomplikationen zerebral, im Koronar- oder Aortenbereich zuzuschreiben (Ponikowski et al., 2016).

Behandlungen, die auf einer Verlangsamung der Progression einer KHK ausgelegt sind, können zwar die jährliche Anzahl von Rhythmusereignissen reduzieren, helfen aber nicht im Akutfall. Ähnlich sieht es bei der OMT aus, die Mortalität wird zudem nicht abgesenkt, sondern je nach Medikation noch erhöht.

ICDs hingegen sind effektiv in der Akutbehandlung von Bradykardien und in der Korrektur von potentiell letalen ventrikulären Arrhythmien (Ponikowski et al., 2016).

Für den Einsatz eines ICD bei Patienten mit HFrEF spricht, dass in Studien die Reduktion von plötzlichem Herztod durch Arrhythmien nachgewiesen werden konnte (Cook und Ridker, 2009, Theuns et al., 2010). Hierbei muss beachtet werden, dass dies vor allem auf HI-Patienten mit milder Symptomatik (NYHA II) zutrifft: hier würden pro 100 implantierten ICDs 2 Todesfälle pro Jahr vermieden (Bardy et al., 2015).

Bei Patienten moderater oder schwerer HI wird dagegen der positive Effekt eines verhinderten arrhythmischen Herztodes nahezu komplett durch eine erhöhte Todesrate aufgrund einer fortschreitenden Verschlechterung der HI aufgehoben (Bardy et al., 2015). Betrachtet man die Ätiologie der HI genauer, so fällt auf, dass Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) häufiger an einem plötzlichen Herztod versterben als Menschen mit einer DCM. Aus diesem Grund ist der absolute Benefit, bei ausgeglichenem relativem Benefit, für Menschen mit ICM größer (Theuns et al., 2010).

Patienten mit einer EF  $\geq 35\%$  profitieren nicht von einem ICD. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass vor ICD-Implantation bei einer EF  $\leq 35\%$  zunächst über 3 Monate mit einer OMT versucht werden sollte, die EF auf  $\geq 35\%$  zu steigern (Ponikowski et al., 2016).

Neue Entwicklungen könnten zusätzlich periinterventionelle Risiken im Rahmen der Implantation verringern. So zeigten subkutan implantierbare ICDs in zwei Studien ein geringeres Risiko bei der Implantation als die aktuell gebräuchliche operative transvenöse Implantation (Burke et al., 2015, Olde et al., 2012).

Patienten, deren LVEF voraussichtlich nur intermittierend eingeschränkt ist, so z.B. kurz nach einem MI oder vor anstehender Herztransplantation, profitieren von externen ICDs. Diese können in Form einer Weste getragen werden und sind mittels Elektroden mit der Körperoberfläche verbunden. Sie können ähnlich wie ein implantierbarer ICD agieren und v.a. VTs und VF terminieren. (Chung et al., 2010, Opreanu et al., 2015, Priori et al., 2015, Zishiri et al., 2015). Prospektive randomisierte Studien stehen allerdings aktuell noch aus.

### **Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes:**

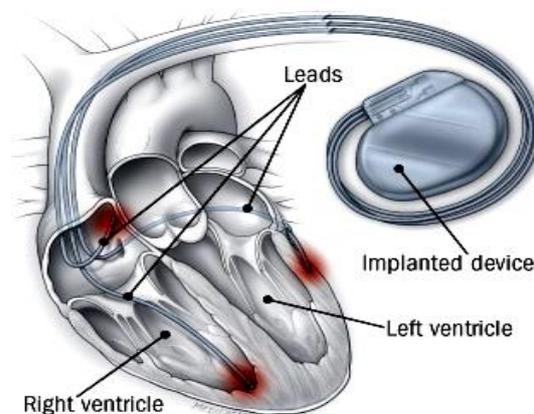
Bei Patienten, die eine Asystolie oder anhaltende symptomatische VTs bzw. VF erlebt haben, ist die Therapie mittels ICD der medikamentösen Therapie mit Amiodaron in der Reduktion der Mortalität überlegen.

Eine ICD-Implantation ist sekundärprophylaktisch empfohlen, wenn die Überlebenszeit bei einem Patienten mit einer EF  $\leq 35\%$  und bei Z.n. überlebten plötzlichen Herztod erhöht werden soll.

Es sollten keine weiteren Erkrankungen vorhanden sein, die die zu erwartende Lebenszeit auf weniger als ein Jahr verkürzen (Connolly et al., 2000, Wyse et al., 1997).

## 2) Ansatz: Verbesserung der Herzleistung (LVEF) sowie primär- und sekundärprophylaktischer Schutz vor malignen Rhythmusereignissen mittels CRT

Die Technik der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) basiert auf dem Prinzip, dass ein ICD mit zusätzlicher Elektrode und erweiterter Funktion eingesetzt wird. Hierzu wird neben den beiden üblichen Elektroden in rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel zusätzlich eine dritte Elektrode venös über den Koronarvenensinus in Höhe der linken Seitenwand (posterolateral) eingebracht.



**Abb. 7:** Schematisch dargestellt ist ein biventrikuläres CRT- Implantat. (Drei- Kammer-System). Right ventricle = rechter Ventrikel, Left ventricle = linker Ventrikel, Leads = Kabel, Implanted device = implantiertes Gerät.

Je nach Messverfahren und Studie besteht bei bis zu 85 % der Patienten mit symptomatischer HI NYHA III-IV ein asynchroner kardialer Kontraktionsablauf, infolge dessen ein LSB besteht (Hara et al., 2012). Da sich in dem Zustand zunächst das Septum kontrahiert und erst im Verlauf die Posterolateralwand, kommt es häufig zu einem ineffektiven Pendelfluss mit herabgesetzter EF. Zusätzlich bestehen eine erhöhte LV-Wandspannung und erhöhte enddiastolische Volumina, im Verlauf entwickelt sich eine Mitralinsuffizienz. Ziel ist, durch vorzeitige Stimulation der verspätet erregten Posterolateralwand erneut eine synchrone Herzaktion zu erzeugen.

Mittels Studien konnte belegt werden, dass CRT in selektierten Patientenkollektiven Symptome und Lebensqualität (QoL: Quality of life) steigert (Cleland et al., 2009, Sohaib et al., 2015). Weiterhin wird Morbidität und Mortalität reduziert (Cleland et al., 2013).

Bei der Frage, ob CRT für bestimmte Patientenkollektive sinnvoll ist, wurden verschiedene Ansätze gewählt. So verglichen die COMPANION- (Bristow et al., 2004) und CARE-HF-Studien (Cleland et al., 2005, 2006) den Einsatz von CRT-D mit der leitliniengestützten OMT, die meisten anderen Studien zu dem Thema suchten dagegen den Vergleich zwischen ICD und CRT-D.

In der CARE-HF-Studie hatten in der Bestandsaufnahme 25 % der Patienten Herzfrequenzen von  $\leq 60$ /min. Stellt die Prävention von Bradykardien also einen relevanten Faktor dar, so schneidet eine CRT besser in Studien ab, in denen ein Vergleich mit einer rein OMT stattfindet (Cleland et al., 2005, 2006).

In einem Großteil der Studien wurde dargelegt, dass die Implantation eines CRT-D erst ab einer EF von  $\leq 35$  % sinnvoll ist. Einzelne Studien ermittelten allerdings andere Werte, so ermittelten z.B. RAFT (Tang et al., 2010) und MADDIT-CRT (Moss et al., 2009, Goldenberg et al., 2014) jeweils eine EF von  $\leq 30$  %, andere Studien dagegen (BLOCK-HF) höhere EF-Werte bis  $\leq 50$  % (Curtis et al., 2013).

Aus den genannten Gründen wurde in den europäischen Leitlinien von 2016 bzgl. Breite des QRS-Komplexes die folgenden Empfehlungen festgelegt.

**Tab. 1:** Empfehlung CRT nach Evidenz durch die ESC 2016 nach: Ponikowski et al., 2016

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-Level
CRT wird empfohlen für symptomatische Patienten mit HI im Sinusrhythmus mit QRS-Dauer $\geq 150$ ms und LSB-Morphologie mit LVEF $\leq 35$ % trotz OMT um Symptome zu verbessern und Morbidität wie Mortalität zu reduzieren	I	A
CRT sollte in Betracht gezogen werden für symptomatische Patienten mit HI im Sinusrhythmus mit QRS-Dauer $\geq 150$ ms ohne LSB-Morphologie mit LVEF $\leq 35$ % trotz OMT um Symptome zu verbessern und Morbidität wie Mortalität zu reduzieren	II a	B
CRT wird empfohlen für symptomatische Patienten mit HI im Sinusrhythmus mit QRS-Dauer 130-149 ms mit LSB-Morphologie mit LVEF $\leq 35$ % trotz OMT um Symptome zu verbessern und Morbidität wie Mortalität zu reduzieren	I	B
CRT sollte in Betracht gezogen werden für symptomatische Patienten mit HI im Sinusrhythmus mit QRS-Dauer 130-149 ms ohne LSB-Morphologie mit LVEF $\leq 35$ % trotz OMT um Symptome zu verbessern und Morbidität wie Mortalität zu reduzieren	II b	B
CRT wird unabhängig von der NYHA-Klasse eher empfohlen als rechtsventrikuläre Schrittmacher-Stimulation für Patienten mit HFrEF und Notwendigkeit zur ventrikulären Stimulation sowie einem hochgradigen AV-Block um die Morbidität zu reduzieren. Patienten mit VHF sind hierbei eingeschlossen.	I	A
CRT wird empfohlen für symptomatische Patienten mit HI mit LVEF $\leq 35$ % trotz OMT um Symptome zu verbessern und Morbidität wie Mortalität zu reduzieren, wenn die Patienten im VHF sind und eine QRS-Dauer von $\geq 130$ ms aufweisen, vorausgesetzt es besteht eine Strategie zum biventrikulären „Capture“ (Erfassung) oder es wird hierdurch eine Rückkehr zum Sinusrhythmus erwartet.	II a	B
Bei Patienten mit HFrEF, die einen konventionellen Schrittmacher oder ICD erhalten haben, folgend eine Verschlechterung der HI trotz OMT erleiden sowie einen hohen Grad an rechtsventrikulärer Stimulation aufweisen, sollten für ein „Upgrade“ (Höherstufung) auf CRT in Betracht gezogen werden. Dies betrifft Patienten mit stabiler HI nicht.	II b	B
CRT ist kontraindiziert bei einer QRS-Breite von $\leq 130$ ms	III	A

Zusammenfassend:

Eine EF von  $\leq 35\%$  wurde als Grenzwert für eine Therapie festgelegt. Bzgl. des QRS-Komplexes ist unter 130 ms ein CRT kontraindiziert. Die Empfehlungsstärke steigt dann mit

- a) der Verbreiterung des QRS-Komplexes und
- b) dem Linksschenkelblock (LSB).

Die stärkste Evidenz für CRT besteht somit bei EF  $\leq 35\%$ , einem LSB und QRS-Komplex  $\geq 150$  ms (Empfehlungsklasse I, Grad A). (s. Tab. 1)

Ein ungeklärtes Problem ist, dass nicht alle Patienten auf CRT-D überhaupt angemessen reagieren (Sohaib et al., 2015). Laut Marwick (2008) sind dies je nach Studie 30-40 % der Patienten. Hierfür scheinen verschiedene Ursachen zu bestehen:

1) Eine der bisherigen Haupterklärungen ist die, dass der Effekt der CRT vor allem auf einem reversen Remodeling beruht. Bei Patienten mit einer ICM besteht überproportional viel Narbengewebe, welches kein Remodeling durchläuft. Somit bestände eine Erklärung, warum Patienten mit HI aufgrund einer ICM weniger von CRT profitieren als andere, sich die EF zudem weniger verbessert (Cleland et al., 2015).

2) Ein weiterer Faktor scheint das Geschlecht zu sein, so sprechen Frauen besser auf CRT an als Männer. Als mögliche Erklärung wird bisher vor allem die geringere Körper- und Herzgröße angegeben (Linde et al., 2015, Woods et al., 2015, Zusterzeel et al., 2014).

3) Als dritter Hauptfaktor werden Breite und Morphologie des QRS-Komplexes gesehen. Sowohl eine verlängerte QRS-Dauer als auch eine veränderte Morphologie (z.B. LSB) scheinen das Ansprechen auf CRT zu erhöhen. Aus diesem Grund herrscht auch noch Uneinigkeit darüber, ob nun QRS-Dauer oder Morphologie die Hauptprädiktoren für ein Ansprechen sind (Ponikowski et al., 2016).

Immerhin existieren zwei individual participant data (IPD)-Metaanalysen, in denen gezeigt werden konnte, dass nach Verrechnung der QRS-Länge die Morphologie kein weiteres Kriterium für ein Ansprechen darstellt (Cleland et al., 2013, Woods et al., 2015).

Bezüglich der QRS-Länge konnte in der Echo-CRT-Studie sowie einer Individual participant data (IPD)-Metaanalyse eine mögliche Schädigung durch CRT bei einem QRS-Komplex  $\leq 130$  ms dargelegt werden (Cleland et al., 2016, Ruschitzka et al., 2013, Steffel et al., 2015).

In den ESC- Leitlinien von 2016 wird deshalb bei QRS zwischen 130-149 ms empfohlen einen CRT-D in Betracht zu ziehen, bei QRS  $\geq 150$  ms wird klar zu einem CRT-D geraten (Ponikowski et al., 2016, s.a. Tab. 1).

Bezüglich der Frage nach CRT-D oder CRT-P gibt es keine eindeutige Studienlage und eine große Varianz zwischen den verschiedenen Ländern Europas, es kann somit keine klare Empfehlung ausgesprochen werden.

Es scheint aber immerhin laut Datenlage die Tendenz zu geben, dass bei NYHA II eher CRT-D überlegen ist, bei NYHA III-IV eher CRT-P.

Im direkten Vergleich zwischen CRT-D und einfachem Schrittmacher wird zumindest bei Patienten mit HFREF und Indikation für eine ventrikuläre Schrittmacher-Stimulation unabhängig vom NYHA-Stadium zu CRT-D geraten, allerdings ist auch hier die Datenlage schwach (Ponikowski et al., 2016).

Die bisher aufgeführten Ergebnisse zur CRT betreffen Patienten mit einem Sinusrhythmus. Bei Patienten mit VHF bestehen bisher nur zwei kleine Studien, die einen CRT-Einsatz mit OMT vergleichen, hier bestehen leider divergierende Ergebnisse (Ponikowski et al., 2016).

Im Vergleich von CRT-D mit ICD-Therapie bei Patienten mit VHF zeigte sich kein Vorteil für CRT-D, obgleich in der RAFT-Studie knapp die Hälfte der Patienten  $> 90$  % biventrikuläre Stimulation zeigten (Leclercq et al., 2002).

Beobachtungsstudien gaben zudem Hinweise darauf, dass eine biventrikuläre Stimulationsrate von unter 98 % bei CRT-Trägern auf eine Verschlechterung der Prognose hinweist (Stavrakis et al., 2012). Die Ursache hierfür ist bisher unklar, sie könnte zu einem durch eine suboptimale Programmierung des Gerätes oder eine schlechte Elektrodenlage bedingt sein, ebenso aber durch eine schlechte Stimulierbarkeit von schwer betroffenem Myokard. Randomisierte Studien hierzu fehlen bisher (Ponikowski et al., 2016).

Bildgebende Verfahren konnten bisher in der Auswahl von Patienten für CRT keinen Vorteil zeigen (Chung et al, 2008).

Bei enttäuschendem Ergebnis nach CRT-D Implantation kann unter elektrokardiographischer, echokardiographischer oder Blutdruckkontrolle versucht werden, das atrio-ventrikuläre (AV) oder ventrikulär-ventrikuläre (VV) Intervall anzupassen (Kosmala et al., 2014, Whinnett et al., 2013).

## **1.2 Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist ein standardisiertes sonographisches Verfahren zur Beurteilung von Herz und Perikard, es liefert detaillierte Informationen über Herzwände und Klappen, sowie Volumina von Herzhöhlen und LVEF des Herzens. In unserer Studie dient das Verfahren zur Patientenselektion (u.a. EF), zudem wird es in Kombination mit Speckle Tracking (ST) angewandt.

### **1.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Das Prinzip der Echokardiographie beruht auf der Ortung von akustischen Grenzflächen durch Messung der Laufzeit von Schallwellen. Hierzu muss Senden und Empfangen von Schallwellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden, da sonst die Laufzeit des Schalls zum Ort der Reflexion nicht bestimmt werden könnte (Flachskampf, 2007).

Die Aussendung der Schallwellen erfolgt durch Schallköpfe („Transducer“), in denen piezoelektrische Kristalle nach Stimulation durch elektrische Impulse akustische Signale aussenden. Beim Empfangen der reflektierten Schallwellen wiederum werden durch die piezoelektrischen Kristalle nun elektrische Impulse erzeugt.

Im Echogerät wird das „Rohsignal“ nun detektiert, umformatiert und nachverarbeitet (Flachskampf, 2007).

### **1.2.1.1 A-Modus (A-Mode)**

Eine ältere, aktuell nicht mehr gebräuchliche Form der Echokardiographie ist der A-Modus (Amplitude Mode). Hierbei wird ein „eindimensionaler“ Schallstrahl ausgesandt und die Reflexion gemessen. Die unterschiedlichen Signale werden auf einer vertikalen Achse aufgetragen, wodurch auf dieser Achse einzelne helle Punkte entstehen. Die Punkte entsprechen hierbei den angetroffenen kardialen Strukturen, z.B. Perikard, freie Wand des rechten Ventrikels, Ventrikelseptum etc. Die einzelnen Punkte bewegen sich synchron zur Herzaktion. Der Modus diente der Ausmessung des Durchmessers von z.B. Atrium - und Ventrikelwand sowie des zugehörigen Kavums (Flachskampf, 2007).

### **1.2.1.2 M-Modus (1-D-Echokardiographie)**

Die aktuell gebräuchliche Methode ist der M-Modus (Motion Mode).

Dieser ist im Prinzip der Ausschrieb des A-Modus über eine Zeitachse. Die Y-Achse ist wie beim A-Modus durch Punkte charakterisiert, die durch die Aufzeichnung über eine Zeitachse (X-Achse) ein eindimensionales Bild ergeben. Die Amplitude des jeweiligen Reflektors wird im M-Modus durch unterschiedliche Helligkeit im Bereich von Schwarz bis Weiß angegeben.

Der Nutzen des M-Modus ist wie beim A-Modus die Erfassung des Durchmessers von Atrium- bzw. Ventrikelwand mit zugehörigem Kavum, durch die zusätzlich „Zeitkomponente“ können aber die Veränderungen von Durchmessern während des Herzzyklus erfasst werden, so z.B. zwischen Systole und Diastole (Flachskampf, 2007).

### **1.2.1.3 B-Modus (2-D-Echokardiographie)**

Diese Methode, die auch als B-Mode (brightness mode) oder Schnittbildverfahren bezeichnet wird, kann als simultane Darstellung vieler einzelner M-Modi („Scanline“) aufgefasst werden.

Die multiplen M-Modes werden in sehr kurzer Zeit durch elektronische oder mechanische Schwenkung zu einem kegelförmigen Bildsektor mit einer Breite von 60-90° zusammengefasst. Dieser kann zweidimensional (2D) die angetroffenen kardialen Strukturen wiedergeben. Somit eignet sich das 2-D-Verfahren u.a. zur Beurteilung von Durchmesser sowie Volumen von Atrium bzw. Ventrikel (Flachskampf, 2007).

### 1.2.1.4 Dopplerechokardiographie

Der Dopplereffekt ist benannt nach dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler und beschreibt die Wirkung der Relativbewegung einer Welle auf die vom Empfänger wahrgenommene Frequenz der Welle. Bewegt sich der Sender einer Welle auf den Empfänger zu, so ist die vom Empfänger wahrgenommene Frequenz höher, bewegt sich der Sender dagegen von Empfänger fort, ist die Frequenz niedriger.

Diese Eigenschaft wird durch die sogenannte „Dopplergleichung“ beschrieben:

$$v = \frac{1}{2} c \times \frac{f_d}{f_0}$$

v: Geschwindigkeit(skompone)nt in Richtung des Schallstrahls

c: Schallgeschwindigkeit im entsprechenden Medium

f<sub>d</sub>: Frequenzverschiebung

f<sub>0</sub>: Grundfrequenz des Ultraschalls

(Flachskampf, 2007)

Klinisch kommen drei Arten der Dopplerechokardiographie zum Einsatz:

#### **Kontinuierlicher Doppler (cw-Doppler)**

Beim kontinuierlichen Doppler (continuous wave) wird ein einzelner, linearer und kontinuierlich ausgesendeter Ultraschallstrahl durch die kardialen Strukturen geschickt. Besonders an diesem Verfahren ist, dass sowohl sendendes wie auch empfangenes Schallkopfelement kontinuierlich arbeiten. Das ausgesendete Signal trifft die sich bewegenden Erythrozyten, welche das Signal reflektieren. Folgend wird die Differenz zwischen der ausgesendeten und reflektierten Frequenz gemessen, hieraus kann dann die Geschwindigkeit der Erythrozyten und indirekt die Flussgeschwindigkeit des zirkulierenden Blutes gemessen werden.

Da sowohl Aussendung des Schalls wie auch Messung der Reflektion kontinuierlich erfolgen, kann hieraus keine Aussagen zur Lokalisation erfolgen.

Neben der optischen „Spektraldarstellung“ kann auch eine akustische Darstellung der Dopplerverschiebefrequenz erfolgen. So kann der kontinuierliche Doppler optisch wie akustisch genutzt werden, um beispielsweise die höchste Flussgeschwindigkeit über

einer Stenose zu messen. Im Bereich der Echokardiographie wird dieser Effekt vor allem genutzt, um Hämodynamik und Klappenvitien zu beurteilen (Flachskampf, 2007).

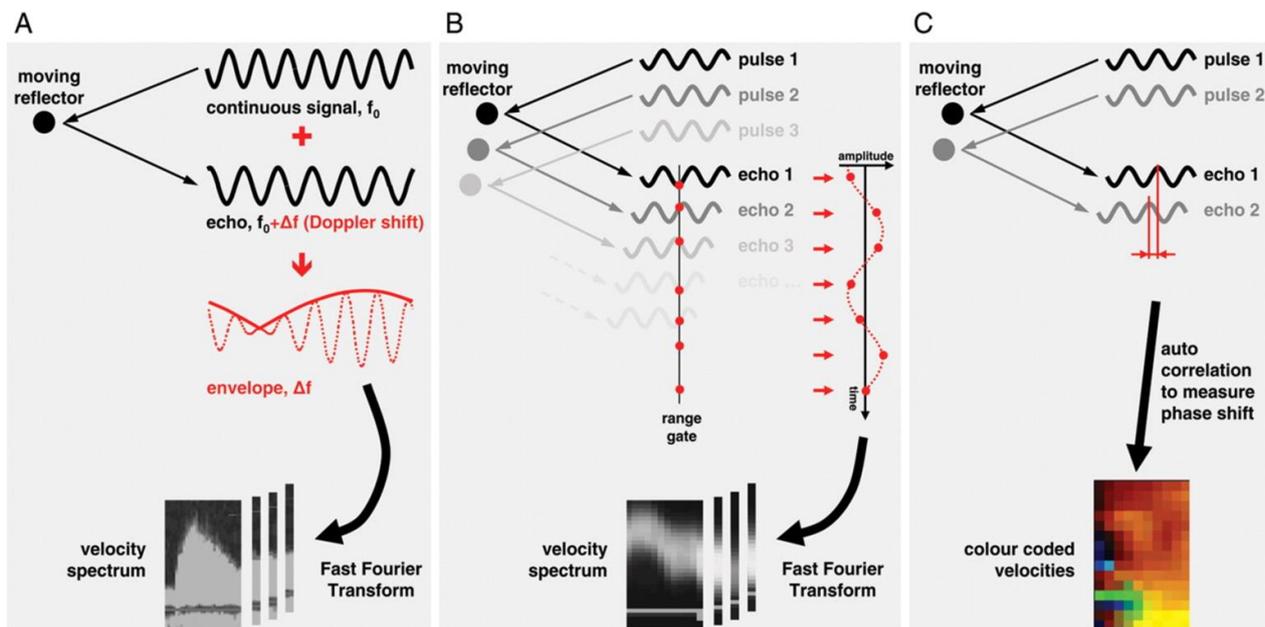
### Gepulster Doppler (pw-Doppler):

Im Vergleich zum kontinuierlichen Doppler wird bei der gepulsten Betriebsart die Aussendung des Schalls in Form von Pulsen oder „Wellenpaketen“ (pulsed wave). Der Vorteil gegenüber dem kontinuierlichen Doppler ist der, dass nun eine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeiten ermöglicht wird. Zudem ist ein einzelner Kristall für die Betriebsart des gepulsten Dopplers ausreichend (Flachskampf, 2007).

### Farbdoppler:

Der Farbdoppler ist eine Unterform des gepulsten Dopplers, bei dem simultan multiple „Messzellen“ über ein zweidimensionales Schnittbild gelegt werden.

Der Effekt ist, dass eine räumliche Verteilung von Geschwindigkeiten in Echtzeit wiedergegeben werden kann, so können beispielsweise unterschiedlich Flussgeschwindigkeiten innerhalb eines Gefäßes oder einer Herzhöhle, z.B. die Differenz zwischen Zentrum und wandnahen Bereichen genau erfasst werden (Flachskampf, 2007).



**Abb. 8:** Differenzierung von Doppler-Arten (Abb. und Legende -siehe nächste Seite- nach Mor-Avi et al., 2011)

A) Beim continuous-wave Doppler (cw-Doppler) werden kontinuierlich mit der Frequenz  $f_0$  ausgesandte Ultraschall-Wellen mit der Frequenz  $f_0 + \Delta f$  wieder aufgenommen, sofern sie von einem bewegten Objekt reflektiert werden. Der resultierende „Umschlag“ (envelope) ist eine Mischung aus versandtem und wieder empfangenem Signal und hat eine Frequenz mit der Verschiebung (shift)  $\Delta f$ . Im Kontrast hierzu analysieren pulsed-wave Doppler (pw-Doppler) und Farbdoppler die Phasen-Verschiebung (phase shift) zwischen aufeinander folgenden Ultraschall-Pulsen, die Frequenz-Verschiebung (frequency shift) wird hierbei nicht beachtet.

B) Beim pulsed-wave Doppler (pw-Doppler) wird der gesamte Phasen-Shift analysiert, indem alle Echo-Proben (samples) zum gleichen Zeitpunkt nach der Emission auf einer Skala (range gate) ausgewertet werden. Die Amplituden der Echos formen im Zeitverlauf ein Signal, welches in ein Geschwindigkeits-Spektrum konvertiert wird. Hierzu wird die „Fast Fourier“- Transformation eingesetzt.

C) Beim Farbdoppler wird die Phasen-Verschiebung (phase shift) zwischen konsekutiven Pulsen durch Autokorrelation gemessen, es resultieren Geschwindigkeiten, die in farbkodierten Überlagerungen (colour coded velocities) dargestellt werden.

## 1.2.2 Interpretation der Echokardiographie

### Globale systolische Funktion

Die globale Pumpfunktion erfasst die Fähigkeit des Herzens, ein für die Bedürfnisse des Körpers ausreichend großes Blutvolumen auswerfen zu können. Ein wichtiger Parameter dieser „systolischen Pumpfunktion“ ist die EF:

$$EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

EF: Ejektionsfraktion (%) LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (ml)  
LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen (ml)  
(nach Flachskampf, 2007)

Weitere Parameter sind die absoluten Ventrikel-Volumina, sie geben Hinweise auf

- a) eine Erhöhung der Vorlast, so vor allem bei einer Volumenbelastung oder Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus bei HI angezeigt über ein erhöhtes enddiastolisches Volumen.
- b) eine Erhöhung der Nachlast bzw. Verminderung der myokardialen Kontraktilität, so z.B. bei einem erhöhten peripheren Widerstand, angezeigt durch ein erhöhtes endsystolisches Volumen (Flachskampf, 2007).

Die Volumina des linken Ventrikels können mit verschiedenen Verfahren berechnet werden. Von den Fachgesellschaften wird aktuell die „Scheibchensummationsmethode“ („modified Simpson's rule“) empfohlen. Diese kann monoplan im apikalen

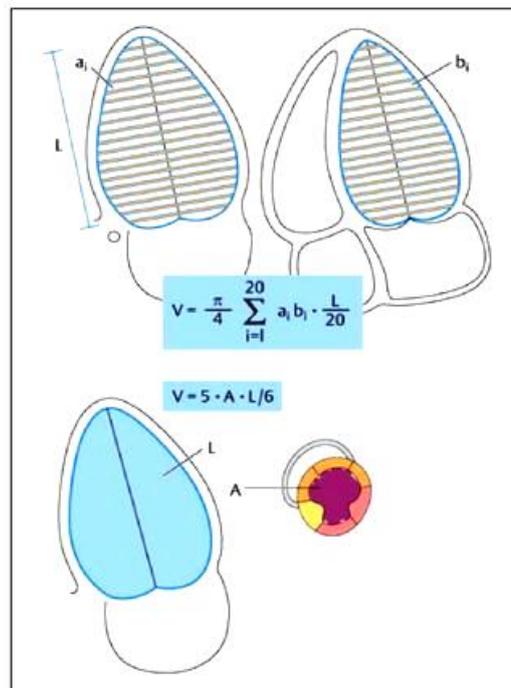
Vierkammerblick (4CV) genutzt werden oder auch biplan mittels apikalem Vier- (4CV) sowie Zweikammerblick (2CV). Bei dem Modus werden die erfassten Kammerflächen in „Scheibchen“ aufgeteilt, typischerweise 20 Stück. (s.a. Abb. 9)

Sollte die Endokardstruktur schlecht zu erkennen sein, kann auch die sogenannte „Flächen-Längen-Methode“ eingesetzt werden. Hierbei nutzt man zum einen die Querschnittsfläche in Papillarmuskelhöhe im parasternalen Kurzachsenschnitt (A), zum anderen im apikalen 4CV die Länge der langen Achse des linken Ventrikels von Mitralingebene bis zum Apex (L).

Die resultierende Formel lautet:

$$\text{Volumen} = 5 \times A \times L / 6$$

A: Querschnittsfläche in Papillarmuskelhöhe im parasternalen Kurzachsenschnitt  
L: Länge der langen Achse des linken Ventrikels von Mitralingebene bis zum Apex  
(Flachskampf, 2007)



**Abb. 9:** Verfahren zur Volumen- und Ejektionsfraktionsberechnung: biplane Scheibchensummutationsmethode (oben) und monoebene Flächen- und Längen-Methode (unten); (Bild und Text aus: Flachskampf, 2007)

Eine weitere Methode wurde von C. Tei entwickelt und auch nach ihm benannt: der sogenannte Tei-Index (Myocardial Performance Index). Hierbei wird die systolische und diastolische Funktion berechnet, indem dopplersonographisch zum einen der transmitrale Einstrom sowie der transaortale Ausstrom berechnet wird.

Mittels Tei-Index kann aus diesen Daten bei zusätzlicher Kenntnis von Mitraleinstromprofil und Ausflusstraktprofil ein dimensionsloser Parameter bestimmt werden, der normalerweise bei  $< 0,49$  liegt. Bei Erkrankungen des Myokards, wie sie beispielsweise durch eine KHK entstehen, steigt der Parameter auf  $> 0,49$  an. Dies liegt in der pathologischen Veränderung von isovolumetrischer Kontraktions- wie auch Relaxationszeit begründet. Einschränkungen der Aussagekraft der Methode ergeben sich durch Vor- wie auch Nachlastabhängigkeit der Messungen (Flachskampf, 2007).

Auch mittels Gewebedoppler (TDI) können wichtige Aussagen zur globalen systolischen Pumpfunktion gemacht werden. So kann neben der zirkumferentiellen Verkürzung des Ventrikels, also der Verkürzung des Querdurchmessers, ebenfalls eine Aussage zur longitudinalen Verkürzung des Ventrikels gemacht werden. Obwohl die zirkumferentielle Verkürzung mit etwa 25 % deutlicher ausgeprägt ist als die longitudinale Verkürzung mit 12 %, leistet die longitudinale Verkürzung einen wichtigen Beitrag zu Ejektion.

Bei der longitudinalen Verkürzung verschiebt sich die Mitralklappe bei der Systole Richtung Apex, bei der Diastole zurück zur Herzbasis. Aus der Bewegungsamplitude und Geschwindigkeit der Bewegung kann relativ gut eine Abschätzung der EF vorgenommen werden. Der Normalwert der Amplitude liegt bei  $12 \pm 2$  mm (Flachskampf, 2007).

### **Diastolische Funktion:**

Wenn von der „diastolischen Funktion“ gesprochen wird, so ist zumeist das Druckniveau gemeint, bei dem die Füllung des linken Ventrikels abläuft. Eine diastolische Dysfunktion kann demnach vorliegen, wenn erhöhter linksatrialer und damit pulmonalkapillärer Druck aufgebracht werden muss, um den linken Ventrikel adäquat zu füllen.

Gemessen werden sollte mit Doppler optimalerweise an den Spitzen der Mitralsegel. Hierbei werden zwei Wellen erfasst, die eine Bewertung der Situation möglich machen, die „E“ und die „A“-Welle.

**E-Welle:**

Die frühdiastolisch gemessene „E-Welle“ hängt maßgeblich vom atrioventrikulären Druckgefälle ab und somit direkt vom Ausmaß der Relaxation des linken Ventrikels sowie dem Druckniveau im linken Atrium.

So kann ein hoher linksatrialer Druck, z.B. bei Mitralsuffizienz, oder auch eine rasche Relaxation zu einer hohen maximalen E-Geschwindigkeit führen. Eine erniedrigte Vorlast, z.B. bei Volumenmangel, oder auch eine langsame Relaxation reduzieren die Höhe der E-Welle.

**A-Welle:**

Die spätdiastolische A-Welle ist in Höhe und Länge maßgeblich abhängig von der Kontraktilität des linken Vorhofs sowie dem Druckniveau des linken Ventrikels. Bei hoher Vorlast im linken Ventrikel verkürzt sich die A-Wellendauer. Zusätzlich kommt es mit steigendem Alter sowie zunehmender Herzfrequenz zu einer Reduktion der E-Welle zugunsten der A-Welle.

**1.2.3 Myokardiale Deformationsanalyse**

Die myokardiale Deformationsanalyse ist eine nicht-invasive Technik zur Bewertung der myokardialen Funktion.

Die Sarkomere als Grundstruktur des Myokards bewirken durch Kontraktion und somit Verkürzung, dass das Herz seine Funktion als Hohlmuskel wahrnehmen kann und eine Ejektion des Blutes erfolgt.

Mittels myokardialer Deformationsanalyse kann zwischen aktiver und passiver Verformung unterschieden werden, was den entscheidenden Unterschied zur konventionellen Echokardiographie ausmacht.

**Strain:**

Strain beschreibt die Deformation eines Objektes in Korrelation zu seiner ursprünglichen Länge.

Für ein eindimensionales Objekt, wie z.B. eine unendlich dünne Linie, gilt:

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

$\epsilon$  = Strain, L= augenblickliche Länge bei Messung,  $L_0$ = Basislänge  
(Dandel et al., 2009)

Der Begriff „Strain“ wird im Rahmen der Echokardiographie als „Deformation“ interpretiert. In einem dreidimensionalen Objekt wie dem Herzen bzw. den einzelnen Myokardsegmenten bestehen drei Strains entlang einer imaginären x-, y- und z-Achse plus jeweils drei weitere Strains durch Scherkräfte (Dandel et al., 2009). Klinisch entspricht Strain der regionalen Verkürzung oder Verlängerung eines Herzmuskelabschnittes (Flachskampf, 2007).

Der Strain bzw. die Deformation wird normalerweise in % angegeben und ist eine absolute Größe. Eine Verdickung ergibt einen positiven Strain, eine Verkürzung einen negativen Strain, bezogen auf die originale Größe des myokardialen Segments.

### **Langrarian Strain:**

Hierbei wird eine einzige Referenz-Länge definiert, gegen die alle folgenden Deformationen des Objektes aufgerechnet werden.

### **Natürlicher Strain:**

Beim natürlichen Strain wird ebenfalls eine Referenzlänge genutzt. Diese verändert sich allerdings, wenn sich das Objekt deformiert. Diese Variante beschreibt also die augenblickliche Längen-Veränderung.

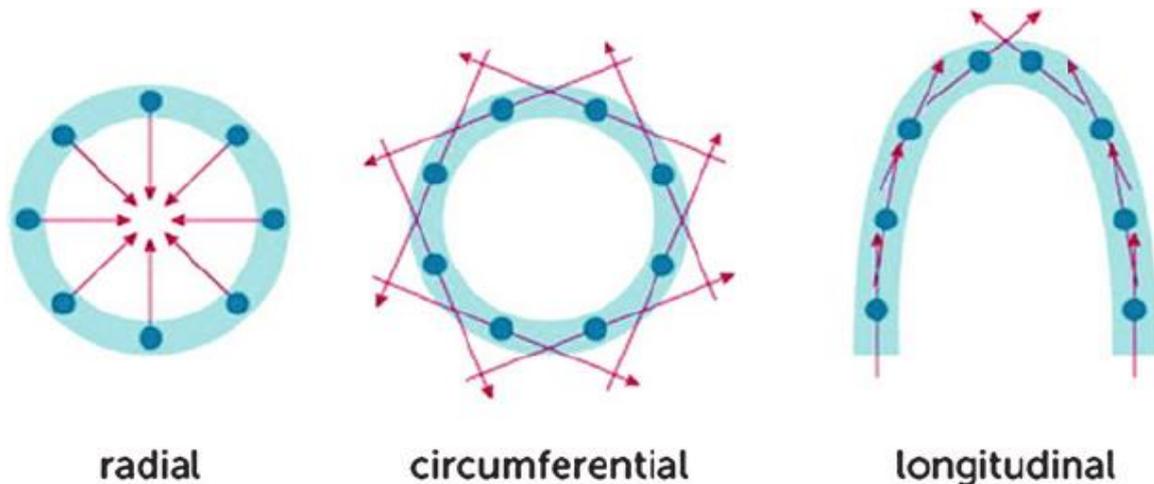
Laut der aktuellen Konsensus-Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Echokardiographie-Gesellschaften sowie Vertretern der Industrie (EACVI/ASE/Industry Task Force) von 2015 sollte für Doppler-Messungen eher der „Natürliche Strain“ eingesetzt werden, da z.B. im Gewebe-Doppler zu jedem Mess-Zeitpunkt auch eine andere Referenz besteht.

Im Rahmen von ST sollte dagegen eher der „Langrarian Strain“ genutzt werden, da hier die Basislänge zu jedem Zeitpunkt bekannt ist und einfach als Referenz benutzt werden kann (Voigt et al., 2015).

**Strain rate:**

Bei der kardialen Kontraktion kommt es zu einer radialen Wandverdickung (positiver Strain) sowie zu einer longitudinalen Verkürzung (negativer Strain) und einer zirkumferentiellen Verkürzung (negativer Strain).

Die SR ist die Verkürzung pro Zeiteinheit, beschrieben mit  $s^{-1}$  (Dandel et al., 2009).



**Abb. 10:** Dargestellt sind verschiedene Arten des myokardialen Strains (Blessberger, Binder, 2010)

Ventrikuläre Wandbewegung (Geschwindigkeit und Verschiebung) ist abhängig von der gemessenen Stelle.

Durch eine relative Fixierung des Herz-Apex im Thorax ist bei der Herzkontraktion nur scheinbar das gesamte Myokard in Bewegung. Die Herz-Basis wird aktiv Richtung Apex gezogen, so dass einzelne myokardiale Wandabschnitte komplett passiv bleiben können, aber dennoch eine Bewegung Richtung Apex erfolgt.

Myokardiale Deformation ist entlang der ventrikulären Wand regelmäßiger und positionsunabhängig, soweit der Geschwindigkeitsgradient gleichmäßig verteilt ist.

Aktuell kann myokardiale Deformationsanalyse mittels zweier Ultraschall- Messverfahren ausgeübt werden, zum einem TDI und 2D-ST (Dandel et al., 2009).

### **1.2.3.1 Gewebedoppler (TDI)**

Gewebedoppler (TDI= Tissue Doppler Imaging) ist eine akzeptierte echokardiographische Methode für die quantitative Bewertung der kardialen Funktion. Zusätzlich zu Geschwindigkeit und Verschiebung von Geweben (tissue tracking) erlaubt TDI auch die Berechnung von Strain (und SR) sowie farbkodierter Bilder.

Leider zeigt die TDI-Nutzung im klinischen Gebrauch viele relevante Nachteile, so wird die Berechnung aus eindimensionaler Geschwindigkeitsmessung des Myokards hergeleitet. Das Myokard allerdings verformt sich, wie bereits erwähnt, simultan in drei Dimensionen.

Es kommen hierbei die Grenzen der räumlichen Auflösung bei hohen zeitlichen Auflösungen hinzu, teilweise besteht ein hoher „Rauschanteil“ (Dandel et al., 2009 und Flachskampft, 2007). Weiterhin ist die Datenerfassung sehr zeitintensiv, die Auswertung muss von eingearbeiteten Experten übernommen werden.

Zuletzt ist die Messung mittels TDI stark vom angelegten Winkel des Schallkopfes abhängig, schon geringe Abweichungen verändern die Messungen erheblich.

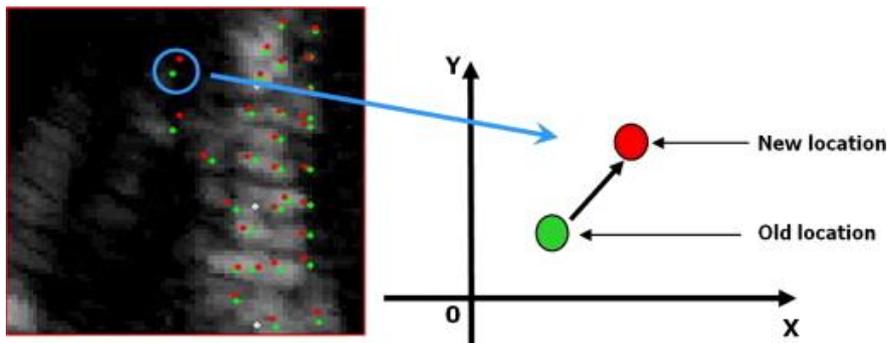
So verwundert es nicht, dass Messungen mittels TDI eine Interobserver-Variabilität von über 10-15 % ausmachen, was die Aussagekraft der Messungen erheblich einschränkt (Dandel et al., 2009).

### **1.2.3.2 2D-Speckle Tracking**

2D-ST zählt wie TDI zu den neueren echokardiographischen Methoden, mit denen Strain und SR gemessen werden kann.

Bewegung wird durch sogenannte „speckles“ (speckles = Flecken) im 2D-Ultraschall erfasst. Der Begriff beschreibt hierbei natürliche akustische Marker, welche statistisch gleichmäßig verteilt im Myokard vorkommen. Die Größe der Marker beträgt 20 bis 40 einzelne Pixel oder Bildpunkte. Zusammengefasst werden sie auch als „Block“ oder „Kernel“ beschrieben (Mor-Avi et al., 2011).

Die Marker werden in den einzelnen Bildern (auch „Rahmen“ oder „frames“) des 2D-Ultraschalls nachverfolgt (= tracking). Die geometrische Bewegung der Speckles repräsentiert somit lokale Bewegung von Gewebe. Ist die Frequenz der Bilder bzw. Frames bekannt, so kann hierüber die Geschwindigkeit der Speckles und indirekt die Geschwindigkeit des kardialen Gewebes erfasst werden. Somit können Strain und SR berechnet werden (Dandel et al., 2009).



**Abb.11:** Darstellung Speckles

Myokardiale Speckles (Position 1= grüne Punkte) werden auf einer Grau-Skala von Bild (Rahmen/frame) zu Bild erfasst (Position 2 = rote Punkte) um myokardiale Deformation in verschiedenen Ebenen aufzulösen (aus: Bansal et Kaslival, 2013).

Die Speckles können entlang der Wandbewegung in zwei Dimensionen erfasst werden und sind somit vom Schallwinkel unabhängig, was ein deutlicher Vorteil gegenüber dem Gewebedoppler ist. Zudem kann, wie bereits in Abschnitt 1.2.3 erwähnt, die radiale Wandverdickung (positiver Strain) sowie die longitudinale Verkürzung (negativer Strain) und die zirkumferentielle Verkürzung (negativer Strain) im zweidimensionalen Bild gemessen werden (Dandel et al., 2009).

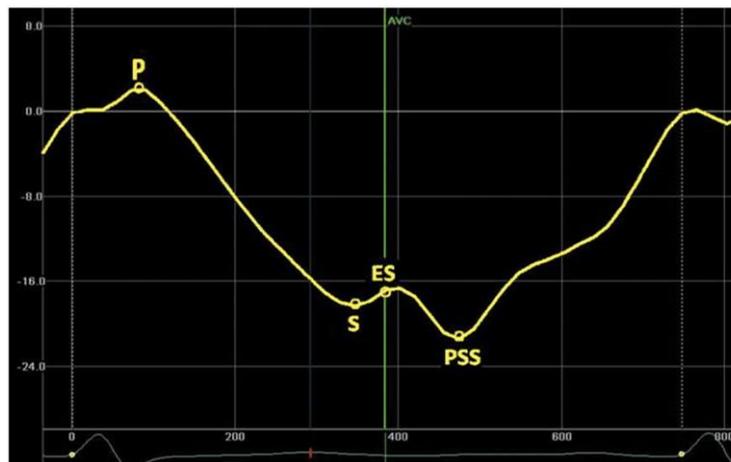
Wann der Spitzen-Strain („Peak Strain“) genau gemessen wird, ist nicht eindeutig festgelegt und hängt u.a. von der genauen Fragestellung ab.

So kann der Strain

- 1) als systolischer Spitzen-Strain (Peak Systolic Strain) gemessen werden
- 2) als endsystolischer Spitzen-Strain (End-Systolic Peak Strain) bei Aortenklappenschluss
- 3) oder als Spitzen-Strain ohne genaue Begrenzung in Systole oder früher Diastole gemessen werden (Mor-Avi et al., 2011).

Die parasternal und apikal aufgezeichneten Bildschleifen müssen zur Auswertung lediglich einen Herzzyklus umfassen.

Limitierend ist allerdings, dass die SR nur bei hoher Auflösungsqualität und schneller Bild- bzw. Rahmenfolge berechnet werden kann.



**Abb. 12:** Longitudinale Strain-Kurve mit einer Selektion von relevanten Strain Werten zu klinisch relevanten Zeitpunkten: P: maximaler positiver Strain (peak positive strain), S: maximaler systolischer Strain (peak systolic strain), ES: endsystolischer Strain (end-systolic strain), PSS: post-systolischer Strain (post-systolic strain) (aus Voigt et al., 2015)

Für die LV-Funktion zeigte sich bezüglich Strain und SR eine Überlegenheit des 2D-ST gegenüber TDI. Die Intra- sowie Interobserver- Variabilität lag laut Perk et al. (2007) bei 3,6 % bis 5,3 % bzw. 7 % bis 11,8 % und somit niedriger als bei der TDI-Messung.

Ingul et al. (2005) konnten zudem zeigen, dass die Messung von Strain und SR mit 2D-ST deutlich schneller erfolgt als mit TDI.

## 2. Grundlagen und Ziel der Studie

In den letzten Jahrzehnten konnten auf dem Gebiet der Kardiologie große Fortschritte erzielt werden. Viele Erkrankungen, die lange Zeit ohne relevante therapeutische Möglichkeiten in hohem Maße letal endeten, wurden durch Forschung besser verständlich und häufig therapierbar. Ein Beispiel ist der akute MI, der durch die Koronarangiographie mit ggf. Stentimplantation und folgender dualer Plättchenaggregationshemmung bei rechtzeitigem Therapiebeginn eine deutlich verbesserte Prognose aufweist.

Die Kehrseite der Errungenschaften ist allerdings die, dass ein überlebter MI, aber auch die Folgen des arteriellen Hypertonus, Klappenerkrankungen, Myokarditis und weitere Faktoren zu einer chronischen Schädigung des Herzens mit Folge einer HI akkumulieren. Die Pathogenese der HI wird, wie im Abschnitt 1.1.3 beschrieben, nur sehr langsam und stückweise verstanden, dementsprechend langsam entwickeln sich Therapieansätze. Auch bleibt gerade bei HFrEF im Vergleich zu HFpEF die Gesamtmortalität auf erschreckend hohem Niveau. In der aktuellen ESC-HF pilot study zeigte sich bei hospitalisierten Patienten mit HFrEF eine 12-Monats-Mortalität von 17 %, bei stabilen/ambulant behandelten Patienten von 7 % (Maggioni et al., 2013).

Neben der OMT hat sich in den letzten Jahren die Therapie mit kardialen Devices hervorgetan, im Falle der linksventrikulären HI besonders CRT mittels Drei-Kammer-Schrittmacher (CRT-P) bzw. Defibrillator (CRT-D).

Eine ausführliche Erläuterung des Prinzips und seiner Limitationen wird bereits im Kapitel 1.1.7.3 vorgenommen. Die CRT ist ein vielversprechendes Instrument bei schwerer HI, allerdings lassen bisherige Daten noch viele Fragen offen. So konnte festgestellt werden, dass nicht alle Patienten mit CRT von der Therapie auch in Bezug auf Überleben profitieren, laut Marwick je nach Studie 30- 40 % der Patienten (Marwick, 2008). In der großen MIRACLE- Studie von 2002 waren ca. 34 % der Patienten Non-Responder (NR) (Abraham et al., 2002).

Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die verschiedenen Studien auch sehr verschiedene Definitionen für Responder (R)/ Non-Responder (NR) setzen, was eine Standardisierung erschwert.

So wird teilweise die NYHA-Klassifizierung verwendet, aber auch prozentual gemessene Verbesserung in körperlicher Belastbarkeit wie der Clinical Composite Score (CCF). Ebenso stellen Reduktion des LV-Volumens oder auch Anstieg der LVEF aktuell genutzte Zielpunkte dar (Marwick, 2008).

Wie in der PROSPECT-Studie beschrieben, konnte zur Indikation einer CRT für den jeweiligen Patienten vor Implantation des entsprechenden CRT-Devices bisher kein eindeutiges echokardiographisches Verfahren festgelegt werden. Es wird also zunächst weiter mit dem Minimalkonsens NYHA-Status III-IV,  $EF \leq 35\%$  und QRS-Dauer  $\geq 130$  ms (Chung et al., 2008, Ponikowski et al., 2016) gearbeitet werden.

Allerdings ist in der PROSPECT-Studie ST nicht als diagnostisches Mittel eingesetzt worden, und es gibt mittlerweile viele Studien, die die noch junge Technik als vielversprechend für die Bewertung einer CRT sehen.

So merkt auch Marwick in Bezug auf die PROSPECT-Studie an, dass Strain in Bezug gerade auch auf schaukelnde Bewegungen und durch seine Unabhängigkeit von der Schallkopfposition TDI deutlich überlegen ist (Marwick, 2008).

Er verweist hierbei auf eine Studie von Miyazaki, bei der die Prädiktion von geeigneten Patientenkollektiven für eine CRT mittels zwei Verfahren getestet wurde: TDI und Strain-Messung.

Das Ergebnis der Studie mit 120 Probanden (eingeschlossen: kardiale gesunde Patienten sowie Patienten mit  $EF \leq 35\%$  mit/ohne LSB) war, dass bei der Messung mittels TDI auch viele kardial gesunde Patienten bei vermeintlich auffälligen Asynchronizitäts-Indices als CRT-Kandidaten klassifiziert wurden.

Bei der Strain-Analyse dagegen zeigten sich vor allem bei den Patienten auffällige Asynchronizitäts-Indices, bei denen zuvor eine  $EF < 35\%$  und ein LSB festgestellt worden waren. Somit ergeben sich deutliche Hinweise, dass Strain-Analyse ein besseres Messinstrument darstellt als der TDI (Miyazaki et al., 2008).

In der prospektiven, multizentrischen STAR-Studie mit 120 Probanden (Tanaka et al., 2010) wurde die Frage gestellt, ob mittels ST die kardiale Reaktion auf eine CRT vorausgesagt werden kann.

Folgendes Ergebnis präsentieren die Autoren: Wird bei der Messung (radialer Strain) eine kardiale Asynchronie festgestellt, so kann mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 67 % eine signifikante Verbesserung der EF ( $\geq 15$  %) vorausgesagt werden, sofern eine CRT folgt (Tanaka et al., 2010).

### **Ziel der Studie:**

In den oben genannten Studien konnte bisher kein überzeugendes bildgebendes Verfahren gefunden werden, mit dem vor einer geplanten CRT eine geeignete Kandidatenauswahl erfolgt. Ob ein Patient ein R oder NR ist, zeigt sich bisher erst nach Implantation des biventrikulären Schrittmachers.

Allerdings stellte sich eine Strain-Analyse mittels ST in vorangegangenen Studien weniger störanfällig dar als andere echokardiographische Methoden, so beispielsweise der TDI (Miyazaki et al., 2008). Zudem gibt die oben angeführte STAR-Studie Hinweise auf eine gute Prädiktion durch ST (Tanaka et al., 2010).

In der aktuellen Analyse sollte deshalb der Stellenwert der myokardialen 2D-ST-Deformationsanalyse bei der Patientenauswahl für eine biventrikuläre CRT evaluiert werden.

Es wurde der prädiktive Wert eines neuen, auf 2D-ST basierten Parameters (Segmental Dyssynchronicity Index, SDI) zur Identifikation von CRT- Respondern untersucht.

Es wurde analysiert, ob

- |  |
|--|
| 1) mittels myokardialer 2D-ST- Deformationsanalyse unter Verwendung des in der Arbeitsgruppe entwickelten Segmental Dyssynchronicity Index (SDI) der kardiale Effekt bzw. klinischer Nutzen einer CRT für den einzelnen Probanden prognostiziert werden kann |
| 2) die Messung der Asynchronie vor und nach Beginn einer CRT mit der klinischen Entwicklung (NYHA) des Probanden korreliert  |
| 3) der radiale oder der longitudinale myokardiale Strain die sinnvollere Option zur Strain-Auswertung darstellt  |

## 2.1 Methode: Patientenauswahl und Baseline-Charakteristika

Für die Studie wurden Probanden ausgewählt, bei denen zu dem Zeitpunkt des Einschlusses aktuellen Leitlinien der ESC eine Indikation für eine CRT mittels biventrikulärem Schrittmacher bestand. Die entsprechenden CRT-Devices waren im Universitätsklinikum Bonn implantiert worden.

Die grundlegenden Einschlusskriterien waren somit eine fortgeschrittene HI mit

1. Einschränkung der klinischen Belastbarkeit nach NYHA-Stadium III- IV
2. einer EF von $\leq 35\%$
3. sowie einem elektrokardiographisch nachweisbarem komplettem LSB mit einer QRS-Breite von $> 120$ ms.
4. Die Patienten sollten zudem vor Studieneinschluss einer stabilen und nach Leitlinie OMT folgen.

Die klinische Belastbarkeit wurde in einem mittleren Follow-up  $12 \pm 2,4$  Monate nach CRT-Beginn erneut im Rahmen einer standardisierten ärztlichen Untersuchung geprüft und wiederum nach NYHA-Klasse eingeteilt. Im gleichen Zeitrahmen wurde eine standardisierte transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren:

– prä- oder postprozedural nicht abrufbares TTE oder für ST unzureichende Qualität des Bildmaterials
– fehlende echokardiographische Daten
– Tod/ Abwesenheit der Patienten vor Erfassung der postprozeduralen Daten

Als primärer Endpunkt wurde die echokardiographische Verbesserung 12 Monate nach CRT-Beginn festgelegt. Sekundärer Endpunkt war die klinische Verbesserung (NYHA) im gleichen Zeitraum. In dem Rahmen wurde Vorhersagbarkeit von echokardiographischer Response durch ST unter CRT erfasst.

**Definition echokardiographischer Responder:**

CRT-Response wurde definiert als

- |  |
|--|
| a) Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 15\%$  |
| b) und/oder Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen <u>und</u> endsystolischen Volumens (LVEDV, LVESV) um $\geq 15\%$ 12 Monate nach CRT-Beginn. |

Die Werte sind laut aktueller Literatur anerkannte Parameter, die eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und des reversen Remodeling anzeigen, u.a. verwendet in der PROSPECT- Studie (Chung et al., 2010) und STAR-Studie (Tanaka et al., 2010).

**Definition klinischer Responder:**

Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens eine Stufe (z.B. von Stufe III auf II) 12 Monate nach CRT-Beginn.
--

Nach Evaluation von ursprünglich 104 Patienten konnten nach Prüfung der vorliegenden Daten 78 Patienten in die Auswertung der Studie aufgenommen werden. Bei 26 Patienten waren relevante klinische/echokardiographische Parameter nicht abrufbar oder echokardiographische Bilder nicht geeignet für eine ST-Analyse.

Alle Patienten erhielten im Zeitraum 2005-2010 ein biventrikuläres Implantat für eine CRT. Die Betreuung der Patienten fand in der Medizinischen Klinik II (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) des Universitätsklinikums Bonn statt.

Es wurden demographische, klinische sowie echokardiographische Informationen erhoben. Dies beinhaltet kardiale sowie extrakardiale Vorerkrankungen und aktuelle Medikation. Die Daten wurden mit einer kommerziellen Datenbank verarbeitet (FileMakerPro5, Version: 5ODv3, FileMaker, Inc.).



Linksatriale Volumina wurden mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode nach Simpson („modified Simpson's rule“) im apikalen 2CV- und 4CV berechnet.

Die LVEF wurde berechnet als Differenz zwischen dem maximalen LV-Volumen in der Diastole und dem minimalen LV-Volumen in der Systole auf Grundlage der folgenden Formel:

$$EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$$

EF: Ejektionsfraktion (%)

LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (ml)

LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen (ml)  
(Flachskampf, 2007)

Siehe hierzu auch Kapitel 1.2.2.

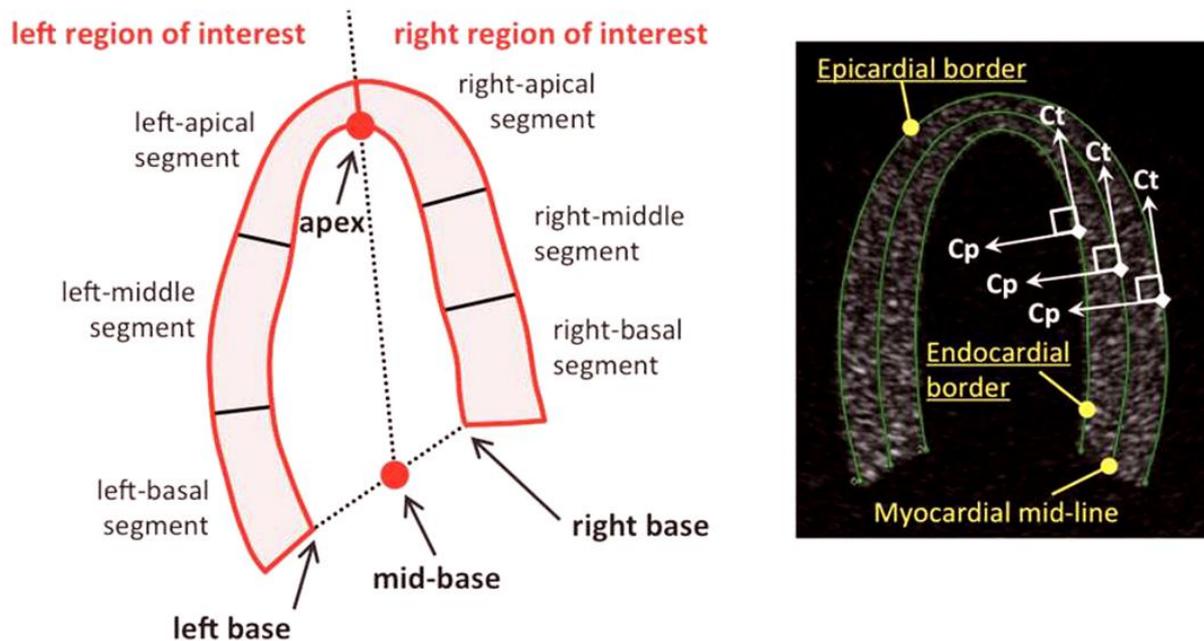
Die transthorakale echokardiographische Untersuchung wurde mit hochauflösenden Ultraschallgeräten vorgenommen (Vivid 7, General Electric Medical Health, Waukesha, WI, USA; iE 33, Phillips Medical Systems, Koninklijke, Netherlands), ausgestattet mit einem 2,5 MHz Linearschallkopf.

Das gewonnene Bildmaterial wurde digitalisiert und auf einem echokardiographischen Imaging Server (XCELERER R3.3L1, Philips Medical Systems) gespeichert.

### **2.2.1 2D-Speckle Tracking Analyse der linksventrikulären Deformationsfähigkeit**

Die Deformationsanalyse erfolgte mit einer kommerziell erwerblichen Auswertungssoftware (Image Arena<sup>®</sup>, Version 4.3, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) für das 2D-Speckle Tracking.

Das zu analysierende Myokard wurde im Folgenden zunächst manuell erfasst, hierzu werden im Bereich der Endokardgrenze mittels Mausclick mehrfach Markierungspunkte gesetzt. Sie laufen vom lateralen Mitralanulus zur Herzspitze und von dort wieder zurück zum medialem Mitralanulus. Auf diese Weise kann die „Region of interest“ (ROI) erfasst werden.



**Abb. 14:** Region of interest (ROI)

**Rechte Abbildung:** Aus ST erhaltene Parameter werden errechnet in Referenz auf die endo-epikardiale oder mittig-myokardiale Wand oder auch zu der kompletten Wand, unabhängig von der Art wie sie erfasst werden. Die longitudinale oder circumferentielle Komponente ist dann direkt tangential zu der respektiven Linie (Ct), während die radiale Komponente senkrecht dazu verläuft (Cp).

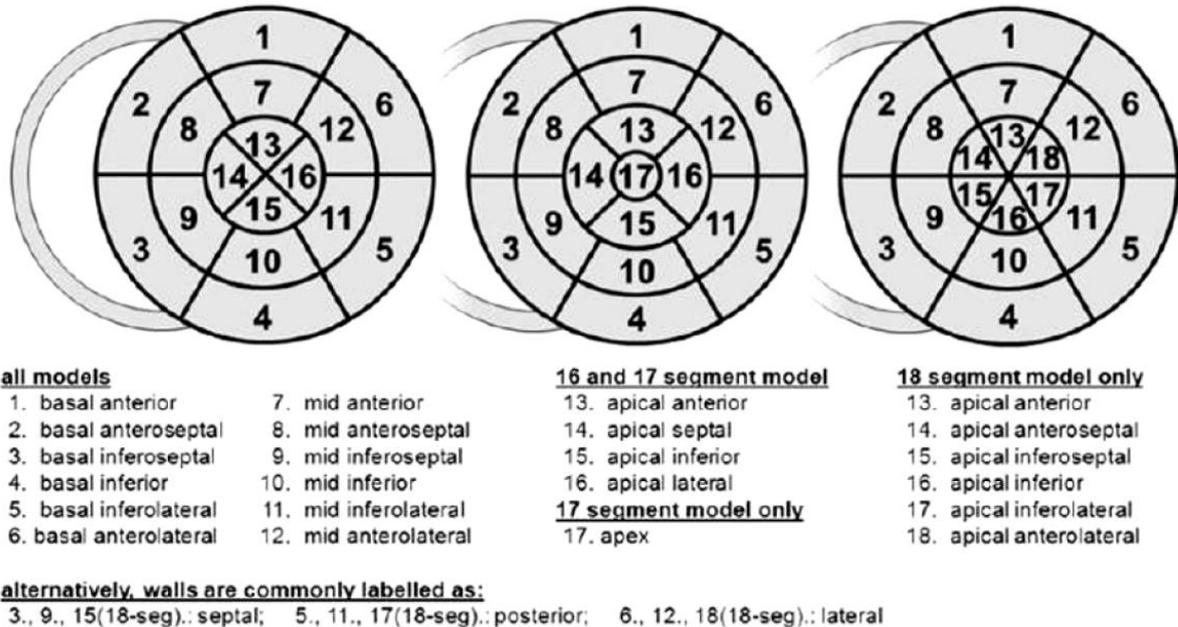
**Linke Abbildung:** Segmentierung der Region of interest (ROI) aus apikalem Blickwinkel, geeignet für ein 16- oder 18-Segment-Modell (Voigt et al., 2015).

Die Methode kann im 2-, 3- und 4-CV angewendet werden und erfolgt am Ende der Diastole. Nach erfolgter Markierung der ROI erfolgt durch die Software (Image Arena®) der automatische Erkennungsprozess („Tracking“) im Rahmen der ST- Deformationsanalyse. Dies geschieht im Offline-Modus.

Es existieren, je nach klinischer Fragestellung, verschiedene mögliche Messpunkte (siehe auch Abschnitt 1.2.3.2 bzw. Abb. 12). In unserer Gruppe wurde der maximale systolische Strain („peak systolic strain“) als Referenzmesspunkt festgelegt.

Der über die zwei gespeicherten Herzzyklen ablaufende Prozess wird im Real-time Modus nachverfolgt. Für den Fall, dass die markierte ROI nicht genau der Wandbewegung folgt, wird manuell nachjustiert. So sollen fehlerhafte Messungen vermieden werden (Voigt et al., 2015).

Für den einzelnen Patienten kann somit im 2-,3- und 4-CH der longitudinale und radiale Strain berechnet werden, zusätzlich werden automatisiert die zugehörigen Kurven erstellt. Für die Analyse wurde die linksventrikuläre Herzoberfläche anhand des 18-Segment-Modells eingeteilt.



**Abb. 15:** Modelle der linksventrikulären Herzoberfläche

Links das 16-Segment-Modell, in der Mitte das 17-Segment-Modell und rechts das 18-Segment-Modell. Zusätzlich ist die genaue Bezeichnung der einzelnen Segmente abgebildet (Aus: Voigt et al., 2015).

Zur Archivierung der im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Daten und Informationen diente ein individuell programmiertes Datenbankmanagementsystem (Filemaker Pro 5.0, FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA).

### 2.2.2 Segmental Dyssynchronicity Index (SDI)

Ziel des in der Studiengruppe entwickelten SDI war es, die bisher wissenschaftlich genutzten Indices aus longitudinalem und radialem Strain

- a) in der Bewertung der kardialen Resynchronisationstherapie zu vergleichen.
- b) einen Vergleich der Prädiktion der beiden Indices zur kardialen Resynchronisationsfähigkeit des individuellen Patienten zu machen.

#### Theoretische Aufbau des Segmental Dyssynchronicity Index (SDI):

Der Grundgedanke des SDI liegt darin begründet, dass eine asynchrone kardialen Bewegung immer zwei gegenüberliegende, bewegliche Wände betrifft.

Das unterschiedliche Ausmaß der Kontraktion der betroffenen Seiten sowie der zeitliche Zusammenhang bestimmen das Ausmaß der Asynchronie.

Mit diesem Grundgedanken wollte die Arbeitsgruppe einen Maßstab für die Erfassung der Asynchronie schaffen.

Zur Berechnung des SDI werden zwei gegenüberliegende kardiale Segmente (z.B. posterior und anteriorseptal) ausgewählt. Das 18-Segment-Modell (siehe auch Abb. 15) diene als Grundlage mit den Unterteilungen:

<b>3-Kammerblick :</b>	analysiert	analysiert	<u>nicht analysiert</u>
Posterior	basal	medial	apikal
Anterior-septal	basal	medial	apikal
<b>2-Kammerblick:</b>			
Inferior	basal	medial	apikal
Anterior	basal	medial	apikal
<b>4-Kammerblick:</b>			
Septal	basal	medial	apikal
Lateral	basal	medial	apika

Bei der weiteren Berechnung wurden sämtliche apikale Anteile (in Abb. 15: Segment 13-18) nicht analysiert.

Dies liegt darin begründet, dass eine asynchrone kardiale Bewegung nur durch Messpunkte in zwei parallel liegenden und beweglichen Herzwänden erfasst werden kann. Aufgrund des anatomischen Aufbaus existiert für die apikalen Anteile keine parallel liegende Wand, da in dem betroffenen Bereich die Klappenebene liegt. Die apikalen Anteile tragen somit keine relevanten Informationen bei.

Für die weitere Berechnung mit Hilfe des SDI war in erster Linie die Synchronicity relevant.

### **Strain und Synchronicity:**

Die zuvor ausgewählten Sequenzen der Echokardiographie (2-,3- und 4- CV) wurden elektronisch in das Programm Image Arena® importiert. Über eine Funktion des Programms wurde der sogenannte „Strain“ berechnet. Der Begriff beschreibt die Deformation eines Objektes in Korrelation zu seiner ursprünglichen Länge.

Die SR ist die Verkürzung pro Zeiteinheit, beschrieben mit  $s^{-1}$  (Dandel et al., 2009).

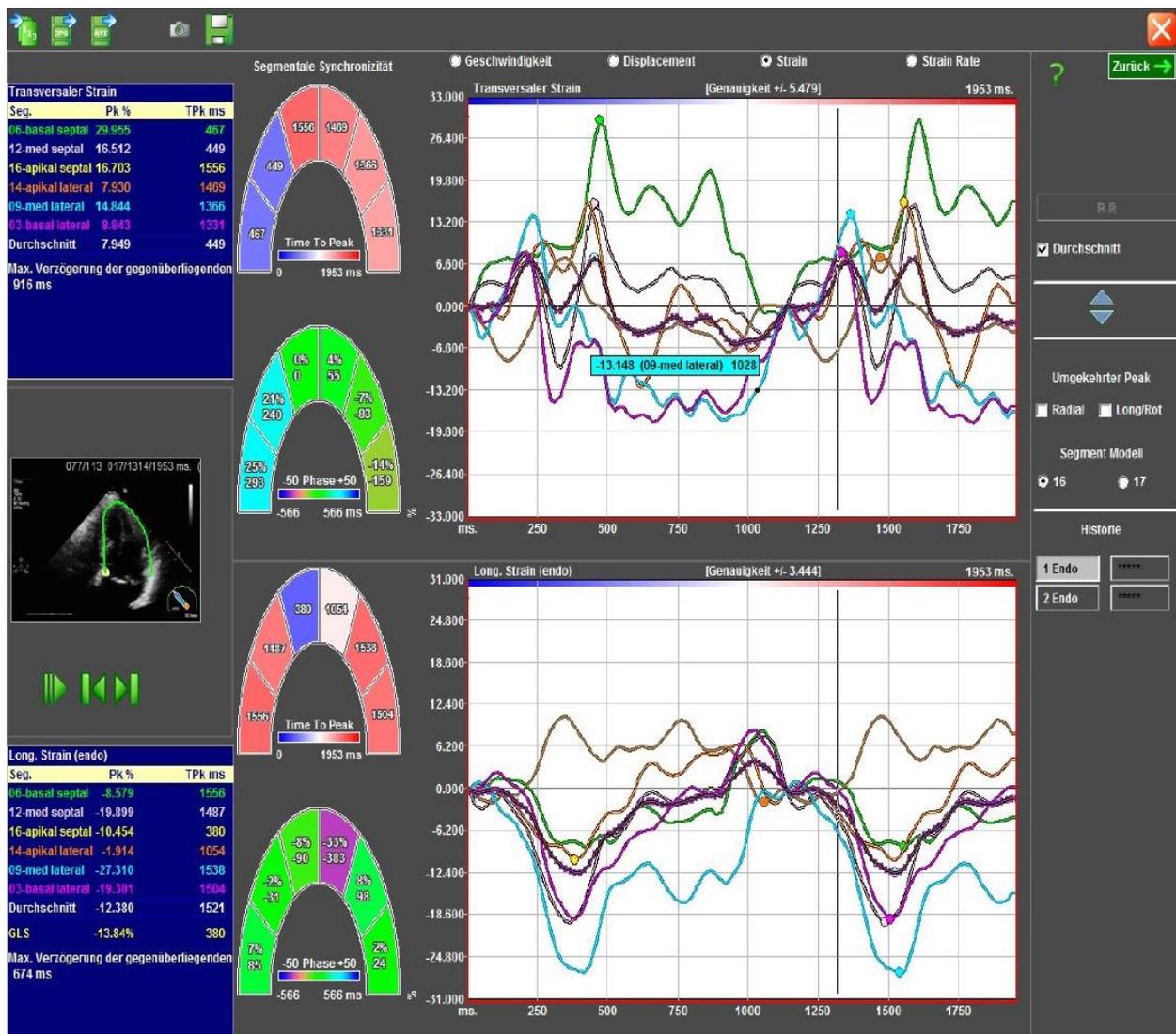
Der Strain wird normalerweise in % angegeben und ist eine absolute Größe. Eine Verdickung ergibt einen positiven Strain, eine Verkürzung einen negativen Strain, bezogen auf die originale Größe des myokardialen Segments. Bei der kardialen Kontraktion kommt es zu einer radialen Wandverdickung sowie zu einer Verkürzung, die sich longitudinal und zirkumferentiell manifestiert.

Der Strain wurde laut „Manual TomTecArena 1.1“ berechnet auf dem Grundsatz der Formel:

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

$\epsilon$  = Strain, L= augenblickliche Länge bei Messung,  $L_0$ = Basislänge (Dandel et al., 2009, siehe auch Definition Strain in 1.2.3)

Durch das Programm ImageArena® berechnet wurden time-to-peak-Werte des systolischen Strains für jedes einzelne kardiale Segment. Folgend wurde hieraus für 6 sich gegenüberliegenden kardiale Segmente (3 vs. 3) die Synchronizität (Synchronicity) berechnet.



**Abb. 16:** Beispielhafter Screenshot nach Tracking durch die Software im apikalen 4-Kammerblick (aus: Lang CP, 2016)

Folgend wird die Synchronicity der medialen und basalen Abschnitte berechnet und der Mittelwert (MW) gebildet. Somit erhält man bei zwei Segmenten zwei MW. Aus den beiden MW wird die Differenz errechnet.

Die Differenz ist das angegebene Ergebnis des SDI (ohne Einheit).

Beispiel-Rechnung:

3-Kammerblick, durch Image Arena® berechnete Synchronicity (in %):

1) Posterior basal: 11 %	Posterior medial: -13 %
Mittelwert (Posterior basal/medial): -1 (Messwert A)	
2) Anterioseptal basal: 28 %	Anterioseptal medial: 41 %
Mittelwert (Anterioseptal basal/medial): 34,5 (Messwert B)	

Differenz von Messwert A (-1) und Messwert B (+34,5) = 35,5 (= Wert des SDI)

Aus den ermittelten Differenzen aller echokardiographischen R und NR wurde wiederum der MW ermittelt, jeweils vor und nach CRT-Beginn.

**Segmental Synchronicity- Differenz (SSD):**

Werden nun mittels SDI ermittelte Ergebnisse (Posterior basal/medial vs. Anterior septal basal) zwischen zwei Gruppen (z.B. R/NR) verglichen, so haben wir dies als „Segmental Synchronicity- Differenz (SSD)“ bezeichnet.

Durch das Programm ImageArena® wurden Peak Strain, Segmental Strain (beides ohne Einheit) und Synchronicity (in %) berechnet.

**2.2.3 Statistik**

Die statistische Auswertung der erhobenen Ergebnisse erfolgte mit der Analysesoftware SPSS (PASW Statistics, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und mit Microsoft Excel (Microsoft Coporation, Redmond, Washington, USA).

Von den Daten der einzelnen Messreihen wurden arithmetische Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) berechnet. Mit dem Leven-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Im Folgenden werden die Daten angegeben als MW ± SD.

Der Vergleich von zwei Gruppen mit Normalverteilung erfolgte bei stetigen Variablen (Intervallskala) mit dem Student's t-Test. Der Chi-Quadrat-Test bei nominalskalierten (kategorische) Variablen angewendet. Unabhängige und gepaarte t-Tests wurden durchgeführt und ein 95 % Signifikanzniveau festgelegt. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Überblick**

In die Studie wurden initial 102 Patienten eingeschlossen. 24 Patienten mussten bei für das 2D-ST qualitativ unzureichenden Echobildern oder für das Follow-up fehlenden echokardiographischen bzw. klinischen Daten aus der weiterführenden Analyse ausgeschlossen werden.

Somit wurden 78 Patienten, denen nach Leitlinie zwischen 2005 und 2010 ein biventrikulärer Schrittmacher CRT implantiert wurde, in die resultierende Studie eingeschlossen.

**Baseline- Charakteristika (Gesamt-Kollektiv, n= 78)****Tab. 2:** Baseline- Charakteristika Gesamtkollektiv

	<b>Gesamt-Kollektiv</b>
Alter, Jahre	68,42 ( $\pm$ 11,74)
Männl. Geschlecht, %	85,90
BL-NYHA III, %	76,92
BL-NYHA IV, %	23,08
BL-EF, %	24,18 ( $\pm$ 9,28)
LVESV, ml	170,01 ( $\pm$ 68,75)
LVEDV, ml	230,19 ( $\pm$ 82,80)
BL-Medikamente:	
Beta-Blocker, %	96,15
ACE/ARB, %	93,59
Diuretika, %	94,87
Spirolakton, %	19,23
Ischämische KHK, %	55,13
1-G-KHK, %	12,82
2-G-KHK, %	7,69
3-G-KHK, %	34,62
Myokardinfarkt, %	56,41
DCM, %	38,46
Art. Hypertonus, %	51,28
Hyperlipidämie, %	44,87
Diabetes mellitus Typ II	39,46
pAVK, %	10,26
Vorhofflimmern, %	48,72
BMI	27,20 ( $\pm$ 4,76)
Nikotin, %	15,38
Fam. Anamnese, %	11,54

Erhobene grundlegende  
Messdaten der Studie/  
Baseline-Charakteristika.  
SD in Klammern.

Erläuterungen:

BL-NYHA-III:

Baseline- NYHA- Wert III,

BL-EF: Baseline

Ejektionsfraktion,

ESV: Endsystolisches Vol.,

EDV: Enddiastolisches Vol.,

Ischämische KHK:

Ischämisch bedingte koronare

Herzkrankheit,

BL-Medikamente:

Baseline-Medikamente,

ACE/ARB:

Angiotensin-Converting-

Enzyme-Hemmer,

Angiotensin II Typ I Rezeptor-

Blocker,

art.: arteriell,

pAVK: periphere arterielle

Verschlusskrankheit,

BMI: Body-Mass-Index,

Fam. Anamnese:

Positive Familien-Anamnese

auf kardiologische

Vorerkrankungen (v.a. MI)

**Baseline-Charakteristika (Responder n= 51, Non-Responder n= 27)****Tab. 3:** Baseline-Charakteristika Responder und Non-Responder

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>p-Wert</b>
Alter, Jahre	69 ( $\pm$ 13)	67 ( $\pm$ 10)	0,36
Männl. Geschlecht, %	86,27	85,19	0,89
BL-NYHA III, %	76,47	77,78	0,90
BL-NYHA IV, %	23,08	22,22	0,90
BL-EF, %	24 ( $\pm$ 10)	24 ( $\pm$ 7)	0,68
LVESV, ml	169 ( $\pm$ 61)	191 ( $\pm$ 91)	<b>0,049</b>
LVEDV, ml	219 ( $\pm$ 68)	257 ( $\pm$ 104)	<b>0,034</b>
BL-Medikamente:			
Beta-Blocker, %	96,08	96,30	0,96
ACE/ARB, %	94,12	92,59	0,79
Diuretika, %	98,04	96,30	0,64
Spirolakton, %	19,61	18,52	0,91
Ischämische KHK, %	56,86	55,56	0,91
1-G-KHK, %	13,73	11,11	0,74
2-G-KHK, %	9,80	3,70	0,34
3-G-KHK, %	33,33	37,04	0,40
Myokardinfarkt, %	23,53	22,22	0,90
DCM, %	33,33	48,15	0,20
Art. Hypertonus, %	52,94	48,15	0,69
Hyperlipidämie, %	45,10	44,44	0,30
Diabetes mellitus Typ II	39,21	37,04	0,85
pAVK, %	9,80	11,11	0,86
Vorhofflimmern, %	60,78	25,93	<b>0,003</b>
BMI	29,98 ( $\pm$ 4,51)	27,69 ( $\pm$ 5,24)	0,56
Nikotin, %	17,65	11,11	0,45
Fam. Anamnese, %	7,84	18,52	0,16

Erhobene grundlegende Messdaten der Studie/Baseline-Charakteristika. SD in Klammern. Erläuterungen:

BL-NYHA-III: Baseline- NYHA- Wert III, BL-EF: Baseline- Ejektionsfraktion ESV:, Endsystolisches Volumen, EDV: Enddiastolisches Volumen, Ischämische KHK: Ischämisch bedingte koronare Herzkrankheit, BL-Medikamente: Baseline- Medikamente, ACE/ARB: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Angiotensin II Typ I Rezeptor-Blocker, art.:arteriell, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI: Body-Mass-Index, Fam. Anamnese: positive Familien-Anamnese auf kardiologische Vorerkrankungen (v.a. MI)

Gemäß erwartetem Outcome der CRT-Studie erfolgte eine Differenzierung des Responder-Status in:

a) echokardiographische Responder (R) bzw. Non-Responder (NR)
b) klinische Responder (R) bzw. Non-Responder (NR)

Die folgenden Auswertungen erfolgten nach Responder-Status. Sie beziehen sich zunächst auf die echokardiographischen R/NR, die klinischen R/NR werden dann in Abschnitt 3.2 behandelt.

### 3.1.1 Baseline-Ergebnisse echokardiographische Responder/Non-Responder

#### Basis-Daten echokardiographische Responder/Non-Responder

(Definition: Verbesserung der LVEF um  $\geq 15\%$  und/oder Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens um  $\geq 15\%$ ):

Es konnten 51 Personen (65,38 %) als echokardiographische R ermittelt werden. Dagegen standen 27 (34,62 %) Personen als echokardiographische NR.

#### Alter:

Die Gruppe bestand aus aus 66 Männern (84,62 %) und 12 Frauen (15,38 %), das mittlere Alter lag bei 68,4 Jahren.

#### Kardiale Grunderkrankung:

Als maßgebliche Grunderkrankung der Gesamtheit der Patienten ist die ICM erfasst worden, ca. 55 % der behandelten Patienten sind betroffen (R: 56,86 %, NR: 55,56 %,

$p= 0,91$ ). Wenn man die KHK-Gruppen weiter differenziert in 1-, 2- und 3-Gefäß-Erkrankung, so sind sowohl bei R als auch bei NR ca. 1/3 der Patienten von einer 3-Gefäß-KHK betroffen. Dies zeigt das Ausmaß der vorherrschenden Diagnose einer schweren ICM. Eine 1- oder 2- Gefäßerkrankung besteht bei 4 – 15 % der Patienten in beiden Gruppen. (s. Tab. 3)

Neben KHK ist ein Drittel der R (33,3 %) von einer DCM betroffen, bei den NR sogar fast die Hälfte der Patienten (48,15 %). (s. Tab. 3) Signifikante Differenzen ergeben sich bei der kardialen Grunderkrankung nicht.

### **Kardiovaskuläres Risikoprofil und Begleiterkrankungen**

Es zeigte sich, dass die Gesamtheit der Patienten ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweist.

Der Body-Mass-Index liegt im Durchschnitt im Bereich der Präadipositas (Bereich Präadipositas: 25 bis <30, ab 30 Adipositas). Die R in unserer Gruppe befinden sich insgesamt fast im Bereich der Adipositas ( $29,98 \pm 4,51$ ), die NR liegen im Mittel leicht darunter ( $27,69 \pm 5,24$ ).

Etwa die Hälfte der Patienten tendiert zum metabolischen Syndrom, das neben der Adipositas laut den gängigen Definitionen auch den Hypertonus, eine diabetische Stoffwechsellage und Lipidstoffwechselstörung umfasst. Neben der Präadipositas besteht bei ca. 50 % aller Patienten ein arterieller Hypertonus (R: 52,94 %, NR: 48,15 %), fast genauso viele Patienten leiden an Hyperlipidämie (R: 45,10 %, NR: 44,44 %). Immerhin noch deutlich über ein Drittel aller Patienten sind an Diabetes mellitus erkrankt (R: 39,21 %, NR: 37,04 %).

Die weiteren Folgeerkrankungen weisen auf das Ausmaß der angegebenen Risikofaktoren hin, fast ein Viertel der Patienten hatte bei Studienbeginn bereits einen MI erlitten (R: 23,53 %, NR: 22,22 %). Eine pAVK wurde bereits bei jedem zehnten Patienten nachgewiesen (R: 9,8 %, NR: 11,11 %). Das Ausmaß der KHK wurde bereits bei den kardialen Grunderkrankungen erfasst. (s.o.)

Auffällig ist, dass kardiovaskulären Risiken bzw. Begleiterkrankungen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich sind, bis auf einen Faktor: das Vorhofflimmern (VHF).

Hier kann eine signifikante Differenz herausgearbeitet werden, da R deutlich häufiger an VHF erkrankt sind als NR (R: 60,78 %, NR: 25,93 %;  $p= 0,003$ ).

Dies könnte dadurch begründet sein, dass Patienten mit VHF eine z.B. durch Tachyarrhythmia absoluta (TAA) bedingte schlechte Pumpfunktion mit ausgeprägter Arrhythmie aufweisen, was durch die Rhythmisierung im Rahmen der CRT-Implantation korrigiert werden kann. Voraussetzung für die erfolgreiche Rhythmisierung sind initiale Bradykardien/AV-Block bzw. nach CRT-Beginn ein hohes Maß an Stimulation („Capture“). In den aktuellen CRT-Leitlinien der ESC wird bei hochgradig reduzierter EF, NYHA III- IV, QRS  $\geq 130$  ms bei VHF deshalb mit einer IIB- Empfehlung ein CRT-Device empfohlen, was das Ergebnis unserer Probanden wiedergeben könnte. (s.a. Tab. 1)

### **Echokardiographische Basis-Daten**

Die LVEF der Patienten ist vor CRT hochgradig reduziert bei deutlich unter 30% (R:  $24 \pm 10$  %, NR:  $24 \pm 7$  %,  $p= 0,68$ ). Bezüglich der kardialen Volumina fällt auf, dass R gegenüber NR ein deutlich geringeres LVEDV und auch LVESV aufweisen (R vs. NR: LVEDV:  $219 \pm 68$  vs.  $257 \pm 104$ ; LVESV:  $169 \pm 61$  vs.  $191 \pm 91$  ml). Nimmt man den maximalen Normbereich für Männer beim LVEDV von 155 ml als Standard (Flachskampf, 2007), dann weisen R (141,29 % der Norm) gegenüber den NR (165 % der Norm) über 24 % weniger Volumen auf ( $p= 0,034$ ). Beim LVESV (Normwert Männer: 58 ml) haben R (291 % der Norm) gegenüber NR (329 % der Norm) sogar einen um 38 % kleineres Volumen ( $p= 0,049$ ). (s.a. Tab. 3, Normwerte aus: Flachskampf, 2007)

### **Klinik**

Klinisch spiegeln sich die erhobenen echokardiographischen Daten in einer initialen NYHA-Klasse III bei ca.  $\frac{3}{4}$  der Patienten wider (R 76,47 %, NR 77,78 %,  $p= 0,9$ ). Circa  $\frac{1}{4}$  der Patienten weist demnach sogar eine NYHA-Klasse IV auf (s. Tab. 2 und 3).

### **Medikamentöse Therapie**

Bei nahezu allen Patienten ist eine OMT etabliert. Hierzu zählt die Therapie mit Beta-Blockern (R: 96,08 %, NR: 96,30 %,  $p= 0,96$ ), ACEI/ARB (R: 94,12 %, NR: 92,59 %,  $p= 0,79$ ) und Schleifendiuretika (R: 98,04 %, NR: 96,30 %,  $p= 0,64$ ).

Zusätzlich wird der Aldosteron-Antagonist Spironolakton von ca. 1/5 der Patienten eingenommen (R: 19,61 %, NR: 18,52 %,  $p=0,91$ ). (s.a. Tab. 3)

### **Zusammenfassung**

Kumulativ zeigen sich Alter, Geschlecht, Baseline-NYHA-Klasse, Baseline-EF, Genese der HI (ICM vs. DCM, inklusive Vergleich der 1-Gefäß-KHK bis 3-Gefäß-KHK) sowie Medikation in beiden Gruppen identisch.

Bezüglich der kardiovaskulären Begleiterkrankungen fällt auf, dass die Patientengruppe eine deutliche Tendenz zum metabolischen Syndrom aufweist, im Mittel besteht eine Präadipositas, bei ca. 50 % der Patienten ein arterieller Hypertonus. Deutlich über 40 % der Patienten leiden an Hyperlipidämie, mehr als 1/3 der Patienten an einem Diabetes mellitus Typ II.

Folgeerkrankungen wie MI sind bei Studienbeginn bereits bei ¼ der Patienten aufgetreten, 55 % leiden an einer KHK. Eine pAVK besteht bereits bei jedem zehnten Patienten. (s. Tab 2 und 3) Zwischen R und NR gibt es hierbei keine signifikanten Unterschiede, bis auf einen einzigen Faktor: das Vorhofflimmern (VHF).

Von den eingeschlossenen Patienten mit VHF erweisen sich deutlich mehr als R denn als NR (R: 60,78 %, NR: 25,93 %;  $p=0,003$ ). CRT trägt somit durch Rhythmisierung des VHF zur kardialen Stabilisierung und reversem Remodeling bei.

In den aktuellen CRT-Leitlinien der ESC 2016 wird bei hochgradig reduzierter EF, NYHA III-IV, QRS  $\geq 130$  ms bei VHF in dem Rahmen mit einer IIB- Empfehlung ein CRT-Device empfohlen.

Zusammenfassend werden reproduzierbare Daten zweier Patienten-Gruppen mit ausgeprägten kardialen Komorbiditäten erfasst (s.a. Tab. 1).

Nach dem Follow-up wurden 64,6 % der Patienten als echokardiographische R und 35,4 % als NR identifiziert. Dies liegt im Schnitt großer multizentrischer Studien.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht relevant hinsichtlich der klassischen TTE-Parameter vor CRT, außer dem LVEDV (R:  $219 \pm 68$  ml, NR:  $257 \pm 104$  ml;  $p < 0,05$ ) und LVESV (R:  $169 \pm 61$  ml, NR:  $191 \pm 91$  ml;  $p < 0,05$ ). Somit weist die Gruppe der NR deutlich höhere Volumina auf, möglicherweise als Hinweis auf eine weiter fortgeschrittene HI (s. Tab. 3).

### 3.1.2 Postprozedurale Ergebnisse echokardiographische Responder/ Non-Responder

Neben den erhobenen Basis-Daten wurden die oben beschriebenen echokardiographischen Messdaten vor und nach CRT-Beginn erhoben.

Alle Patienten wurden vor CRT und nach einem mittleren Follow-Up von  $12 \pm 2,4$  Monaten einer standardisierten klinischen Untersuchung und TTE zugeführt mit semi-automatischer Bestimmung des auf 2D-ST basierten SDI aus 12 sich gegenüberliegenden Myokard-Segmenten. Der SDI wurde jeweils berechnet aus Werten für longitudinalen und radialen myokardialen Strain.

#### 3.1.2.1 Ergebnisse der longitudinalen „Segmental Synchronicity“

Tab. 4: vor CRT-Implantation

Segment	Responder	Non-Responder	P-Wert
posterior	3,25 % ( $\pm 10,92$ )	0,59 % ( $\pm 6,49$ )	0,2509
anteroseptal	1,77 % ( $\pm 12,75$ )	2,22 % ( $\pm 10,78$ )	0,8761
inferior	0,64 % ( $\pm 11,43$ )	0,15 % ( $\pm 10,16$ )	0,8516
anterior	1,42 % ( $\pm 6,82$ )	-1,15 % ( $\pm 7,62$ )	0,1363
septal	- 0,70 % ( $\pm 10,43$ )	1,39 % ( $\pm 10,37$ )	0,4027
lateral	3,29 % ( $\pm 10,99$ )	4,30 % ( $\pm 8,79$ )	0,6836

Dargestellt sind die jeweiligen MW plus SD (in Klammern)

„Segmental Synchronicity“ = Segmentale Synchronizität

Die jeweiligen Segmente umfassen jeweils den medialen und basalen Anteil, z.B.: posterior = posterior medial und posterior basal (berechneter MW). Der apikale Anteil wurde bewusst nicht erfasst. Zur genaueren Erläuterung siehe auch 2.2.2

**Tab. 5:** nach CRT-Implantation

<b>Segment</b>	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>P-Wert</b>
<b>posterior</b>	0,83 % ( $\pm$ 9,26)	3,19 % ( $\pm$ 8,49)	0,2766
<b>anteroseptal</b>	2,54 % ( $\pm$ 10,16)	2,72 % ( $\pm$ 10,83)	0,9415
<b>inferior</b>	1,57 % ( $\pm$ 7,81)	0,33 % ( $\pm$ 12,78)	0,6059
<b>anterior</b>	0,87 % ( $\pm$ 7,66)	1,19 % ( $\pm$ 7,88)	0,8485
<b>septal</b>	-0,79 % ( $\pm$ 9,64)	2,39 % ( $\pm$ 10,23)	0,1807
<b>lateral</b>	2,94 % ( $\pm$ 8,18)	2,41 % ( $\pm$ 11,07)	0,8107

Dargestellt sind die jeweiligen MW plus SD (in Klammern)

„Segmental Synchronicity“ = Segmentale Synchronizität

Die jeweiligen Segmente umfassen jeweils den medialen und basalen Anteil, z.B.: posterior = posterior medial und posterior basal (berechneter MW). Der apikale Anteil wurde bewusst nicht erfasst. Zur genaueren Erläuterung siehe auch 2.2.2

Die segmentale Synchronizität wurde zunächst vor und nach Intervention mit ST-Analyse berechnet, sie wird in Prozent (%) angegeben und kann positiv oder negativ sein.

Zunächst wurde die Patienten in die beiden Gruppen der echokardiographischen R und NR unterteilt. Die beiden Gruppen wurden jeweils in der Situation vor und nach CRT-Beginn verglichen.

Es wurden hierbei die sechs kardialen Hauptsegmente (posterior vs. anteroseptal, inferior vs. anterior, septal vs. lateral) unter Einbeziehung der jeweiligen Subsegmente (basal und medial) auf die segmentale Synchronizität untersucht. (s.a. Abb. 15) Die apikalen Subsegmente wurden, wie bereits in Kapitel 2.2.2 erläutert, bewusst nicht erfasst.

In der Kalkulation mit longitudinalem Strain ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen R und NR in der Asynchronizität vor und nach CRT. Mittels longitudinalem Strain allein lässt sich keine Aussage zum Therapieerfolg ableiten.

## Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI)

**Tab. 6:** vor CRT-Implantation

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>P-Wert</b>
<b>post/anterosept</b>	14,92 ( $\pm$ 12,41)	9,81 ( $\pm$ 8,49)	0,0604
<b>inferior/anterior</b>	11,17 ( $\pm$ 10,09)	11,70 ( $\pm$ 9,21)	0,8218
<b>septal/lateral</b>	12,49 ( $\pm$ 12,81)	12,87 ( $\pm$ 8,74)	0,8906

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus „Respondern“ und „Non-Respondern“ berechnete p-Wert.

**Tab. 7:** nach CRT-Implantation

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>P-Wert</b>
<b>post/anterosept</b>	10,88 ( $\pm$ 7,30)	9,76 ( $\pm$ 6,52)	0,5069
<b>inferior/anterior</b>	9,34 ( $\pm$ 6,89)	10,13 ( $\pm$ 9,52)	0,6827
<b>septal/lateral</b>	10,96 ( $\pm$ 9,14)	12,39 ( $\pm$ 8,28)	0,5013

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus „Respondern“ und „Non-Respondern“ berechnete p-Wert.

Im Vergleich der segmentalen Synchronizitäts-Differenz mittels longitudinalem Strain plus SDI, also dem Vergleich der gegenüberliegenden Segmente posterior/anteroseptal, zudem inferior/anterior und septal/lateral, kann sowohl vor- (Tab. 6) als auch nach CRT (Tab. 7) keine Aussage zum Ergebnis nach Therapiebeginn gemacht werden.

Zwischen R und NR konnte mittels longitudinalem Strain trotz Einsatz des SDI kein signifikanter Unterschied bezüglich Asynchronität gemessen werden, weder vor noch nach Interventionsbeginn. Es kann so keine Prädiktion der Eignung von CRT-Kandidaten erfolgen.

## Vergleich vor und nach Implantation CRT

**Tab. 8:** bei Respondern

	<b>Vor Implant</b>	<b>Nach Implant</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Post/anterosept</b>	14,92 (± 12,42)	10,88 (± 7,30)	0,0501
<b>Inferior/anterior</b>	11,17 (± 10,09)	9,34 (± 6,89)	0,3032
<b>Septal/lateral</b>	12,49 (± 12,81)	10,96 (± 9,14)	0,4919

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus Werten „vor Implantation“ und „nach Implantation“ berechnete p-Wert.

**Tab. 9:** bei Non-Respondern

	<b>Vor Implant</b>	<b>Nach Implant</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Post/anterosept</b>	9,81 (± 8,49)	9,76 (± 6,52)	0,9785
<b>Inferior/anterior</b>	11,70 (± 9,22)	10,13 (± 9,52)	0,5447
<b>Septal/lateral</b>	12,87 (± 8,74)	2,41 (± 11,06)	0,8361

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus Werten „vor Implantation“ und „nach Implantation“ berechnete p-Wert.

Bzgl. der Vergleiche der segmentalen Synchronizitäts-Differenz innerhalb der R (Tab. 8) und NR (Tab. 9) vor bzw. nach CRT-Implantation lässt sich mit longitudinalem Strain kein signifikanter Zusammenhang ableiten.

Der longitudinale Strain lässt sich auch mit Einsatz des SDI nicht für die Beurteilung des Verlaufes einer CRT einsetzen.

### 3.1.2.2 Ergebnisse der radialen „Segmental Synchronicity“

**Tab. 10:** vor CRT-Implantation

Segment	Responder	Non-Responder	P-Wert
posterior	-1,43 % ( $\pm$ 14,17)	1,78 % ( $\pm$ 11,68)	0,3164
anteroseptal	0,72 % ( $\pm$ 19,77)	-6,46 % ( $\pm$ 14,48)	0,1004
inferior	-1,75 % ( $\pm$ 16,08)	3,56 % ( $\pm$ 13,06)	0,1440
anterior	2,97 % ( $\pm$ 13,31)	1,93 % ( $\pm$ 11,85)	0,7332
septal	-3,32 % ( $\pm$ 20,16)	0,91 % ( $\pm$ 16,43)	0,3522
lateral	0,75 % ( $\pm$ 11,75)	-0,07 % ( $\pm$ 11,15)	0,7638

Dargestellt sind die jeweiligen MW plus SD (in Klammern)

„Segmental Synchronicity“ = Segmentale Synchronizität

Die jeweiligen Segmente umfassen jeweils den medialen und basalen Anteil, z.B.: posterior = posterior medial und posterior basal (berechneter MW). Der apikale Anteil wurde bewusst nicht erfasst. Zur genaueren Erläuterung siehe auch 2.2.2

**Tab. 11:** nach CRT-Implantation

Segment	Responder	Non-Responder	P-Wert
posterior	0,83 % ( $\pm$ 9,26)	3,19 % ( $\pm$ 8,49)	0,2766
anteroseptal	2,54 % ( $\pm$ 10,16)	2,72 % ( $\pm$ 10,83)	0,9415
inferior	1,57 % ( $\pm$ 7,81)	0,33 % ( $\pm$ 12,78)	0,6059
anterior	0,87 % ( $\pm$ 7,66)	1,19 % ( $\pm$ 7,88)	0,8485
septal	-0,79 % ( $\pm$ 9,64)	2,39 % ( $\pm$ 10,23)	0,1807
lateral	2,94 % ( $\pm$ 8,18)	2,41 % ( $\pm$ 11,06)	0,8107

Dargestellt sind die jeweiligen MW plus SD (in Klammern)

„Segmental Synchronicity“ = Segmentale Synchronizität

Die jeweiligen Segmente umfassen jeweils den medialen und basalen Anteil, z.B.: posterior = posterior medial und posterior basal (berechneter MW). Der apikale Anteil wurde bewusst nicht erfasst. Zur genaueren Erläuterung siehe auch 2.2.2

Die segmentale Synchronizität (Segmental Synchronicity) wurde zunächst vor und nach Intervention mit ST-Analyse berechnet, sie wird in Prozent (%) angegeben und kann positiv oder negativ sein.

Zunächst wurde die Patienten in die beiden Gruppen der echokardiographischen R und NR unterteilt. Die beiden Gruppen wurden jeweils in der Situation vor und nach CRT-Implantation bzw Therapiebeginn verglichen. Es wurden hierbei die sechs kardialen Hauptsegmente (posterior vs. anteroseptal, inferior vs. anterior, septal vs. lateral) unter Einbeziehung der jeweiligen Subsegmente (basal und medial) auf die segmentale Synchronizität untersucht. (s.a. Abb. 15) Die apikalen Subsegmente wurden, wie bereits in Kapitel 2.2.2 erläutert, bewusst nicht erfasst.

Im direkten Vergleich der Synchronizität konnte kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden. Dies betrifft sowohl die Messungen vor als auch nach CRT-Beginn. (s. Tab. 10 und 11)

Fazit: Die Messung der segmentalen Synchronizität mit radialem Strain allein erlaubt somit vor wie auch nach Intervention keine Aussage über Therapieerfolg.

Anders sieht es aus bei dem Vergleich gegenüberliegender Segmente, wenn der SDI eingesetzt wird. Das Ergebnis des Vergleichs wird folgend als „Segmental Synchronicity-Differenz“ bezeichnet. (s.a. Kap. 2.2.2)

## Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI)

**Tab. 12:** vor CRT-Implantation

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>P-Wert</b>
<b>post/anterosept</b>	26,05 ( $\pm$ 13,19)	17,65 ( $\pm$ 8,65)	<b>0,0038</b>
<b>inferior/anterior</b>	25,09 ( $\pm$ 8,92)	18,56 ( $\pm$ 8,43)	<b>0,0024</b>
<b>septal/lateral</b>	25,77 ( $\pm$ 12,49)	17,24 ( $\pm$ 11,80)	<b>0,0045</b>

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus „Respondern“ und „Non-Respondern“ berechnete p-Wert.

**Tab. 13:** nach CRT-Implantation

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>P-Wert</b>
<b>post/anterosept</b>	18,49 ( $\pm$ 8,63)	16,17 ( $\pm$ 7,98)	0,2493
<b>inferior/anterior</b>	19,32 ( $\pm$ 8,34)	15,26 ( $\pm$ 9,44)	0,0541
<b>septal/lateral</b>	19,06 ( $\pm$ 8,27)	15,80 ( $\pm$ 9,13)	0,1140

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus „Respondern“ und „Non-Respondern“ berechnete p-Wert.

Die 2D-ST-Analyse mit Bestimmung des auf den radialen Strain basierenden SDI vor CRT zeigte eine signifikant höhere Asynchronie aller gegenüberliegender Myokard-Segmente bei R im Vergleich zu NR vor der CRT-Therapie (s.a. Tab. 12,  $p < 0,05$ ).

Nach Beginn der CRT zeigte sich wie erwartet als Effekt der Intervention die höhere Asynchronie nicht mehr (s.a. Tab. 13,  $p > 0,05$ ).

Eine höhere Asynchronizität gegenüberliegender Myokardsegmente vor Therapiebeginn, berechnet mittels SDI bei radialem Strain, spräche also für einen positiven zu erwartenden Effekt einer CRT. Somit bestände eine gute Prädiktion bei Kombination des SDI mit radialem Strain.

### Vergleich vor und nach Implantation CRT

**Tab. 14:** bei Respondern

	<b>Vor Implant</b>	<b>Nach Implant</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Post/anterosept</b>	26,05 (± 13,19)	18,49 (± 8,63)	<b>0,0009</b>
<b>Inferior/anterior</b>	25,09 (± 8,92)	19,32 (± 8,43)	<b>0,0011</b>
<b>Septal/lateral</b>	25,77 (± 12,49)	19,06 (± 8,27)	<b>0,0018</b>

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus Werten „vor Implantation“ und „nach Implantation“ berechnete p-Wert.

**Tab. 15:** bei Non-Respondern

	<b>Vor Implant</b>	<b>Nach Implant</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Post/anterosept</b>	17,65 (± 8,65)	16,17 (± 7,97)	0,5159
<b>Inferior/anterior</b>	18,56 (± 8,43)	15,26 (± 9,43)	0,1817
<b>Septal/lateral</b>	17,24 (± 11,80)	15,80 (± 9,12)	0,6170

Dargestellt sind die jeweiligen MW der segmentalen Synchronizität (z.B. Ergebnisse „Posterior basal“ und „Posterior medial“ dividiert durch Ergebnisse „Anteroseptal basal“ und „Anteroseptal medial“, siehe zweite Zeile) plus SD (in Klammern). In der rechten Spalte der aus Werten „vor Implantation“ und „nach Implantation“ berechnete p-Wert.

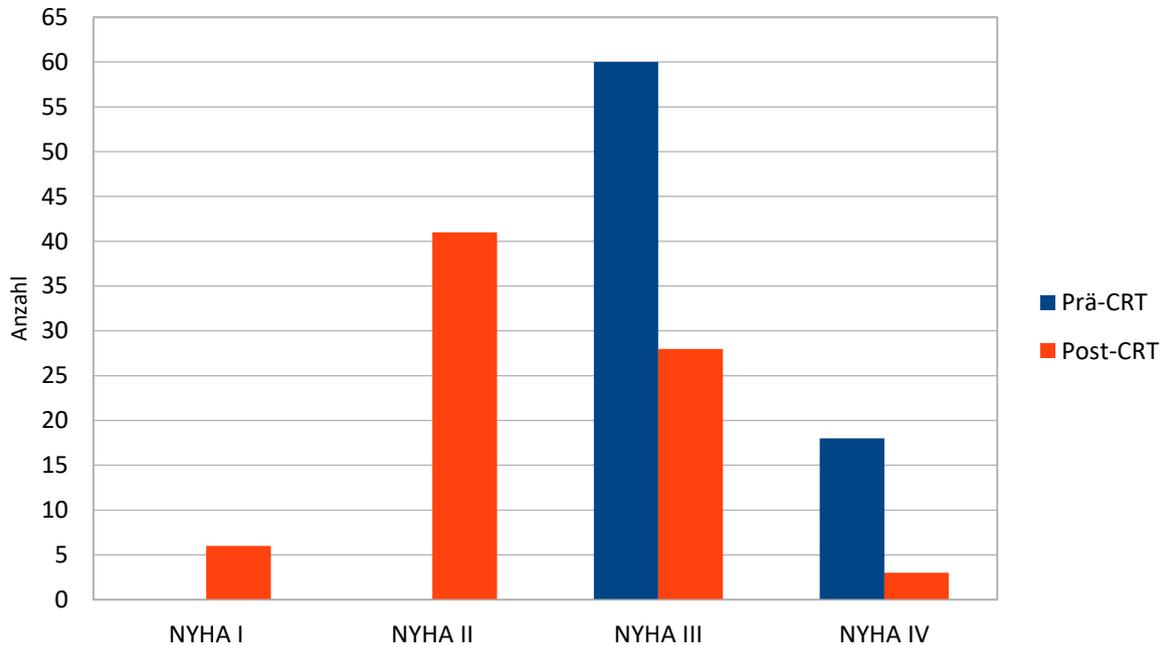
Nach CRT war der SDI signifikant reduziert bei echokardiographischen R (siehe Tab. 14,  $p < 0,05$ ), nicht jedoch bei NR (siehe Tab.15,  $p > 0,05$ ).

Das Absinken der gemessenen Asynchronie nach Therapie- gemessen mittels SDI in Kombination mit radialem Strain - untermauert somit die These, dass Patienten mit einer initial hohen Asynchronie von der Therapie profitieren. Der SDI in Kombination mit radialem Strain kann also auch als Verlaufsparemeter der CRT eingesetzt werden.

Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Ergebnisse postuliert werden, dass der longitudinale Strain weder für eine Patienten-Auswahl vor CRT, noch für die Bewertung des Therapieverlaufes sinnvoll eingesetzt werden kann. Auch mittels SDI zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse. Im Gegensatz hierzu stehen die Berechnungen unter Einsatz des radialen Strains. In Kombination mit dem SDI zeigt er sich in unseren Berechnungen als zielführend zur Patientenselektion vor CRT und zur Bewertung des Therapieverlaufes.

### 3.2 Baseline-Ergebnisse klinische Responder/ Non-Responder

#### NYHA-Klasse im Vergleich vor und nach CRT (Gesamtanzahl, n= 78)



**Abb. 17:** NYHA-Klasse des Gesamtkollektivs der Patienten im Vergleich vor CRT (blaue Säulen) und nach CRT (orange Säulen)

**Tab. 16:** NYHA-Klasse des Gesamtkollektivs im Vergleich vor und nach CRT

NYHA Klasse	Patienten vor CRT (n=78)	%	Patienten nach CRT (n=78)	%	p-Wert
I	0	0	6	7,69	<b>&lt;0,00001</b>
II	0	0	41	52,56	<b>&lt;0,00001</b>
III	60	76,92	28	35,9	<b>&lt;0,00001</b>
IV	18	23,08	3	3,85	<b>0,0076</b>
MW NYHA	≈ III (3,23)		≈ II (2,35)		

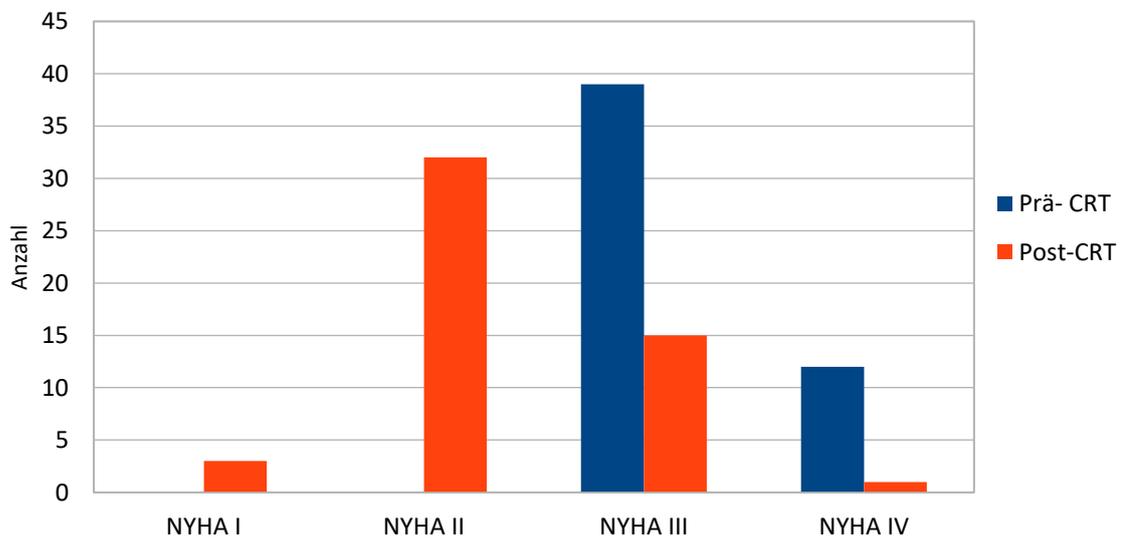
Während sich vor CRT alle Patienten definitionsgemäß in NYHA-Gruppe III oder IV befinden mussten (III: 76,92 %, IV: 23,08 %), zeigte sich nach begonnener CRT ein deutlich gebessertes Bild. Es befanden sich insgesamt ca. 60 % der Patienten in NYHA-Gruppe I und II (I: 7,69 %, II: 52,56 %), nur noch ca. 40 % in den Gruppen III und IV (III: 35,9 %, IV: 3,85 %).

Letztlich konnte der NYHA-Schnitt von III (MW 3,23) auf II (MW 2,35) im Rahmen der Therapie um nahezu eine NYHA-Klasse angehoben werden. Die Veränderung jedes einzelnen NYHA-Wertes ist hierbei statistisch signifikant.

Somit kann eine Verbesserung der physischen Belastbarkeit durch die CRT nachgewiesen werden.

(siehe Abb. 17 und Tabelle 16)

### Vergleich NYHA-Klasse von echokardiographischen Respondern mit Non-Respondern:



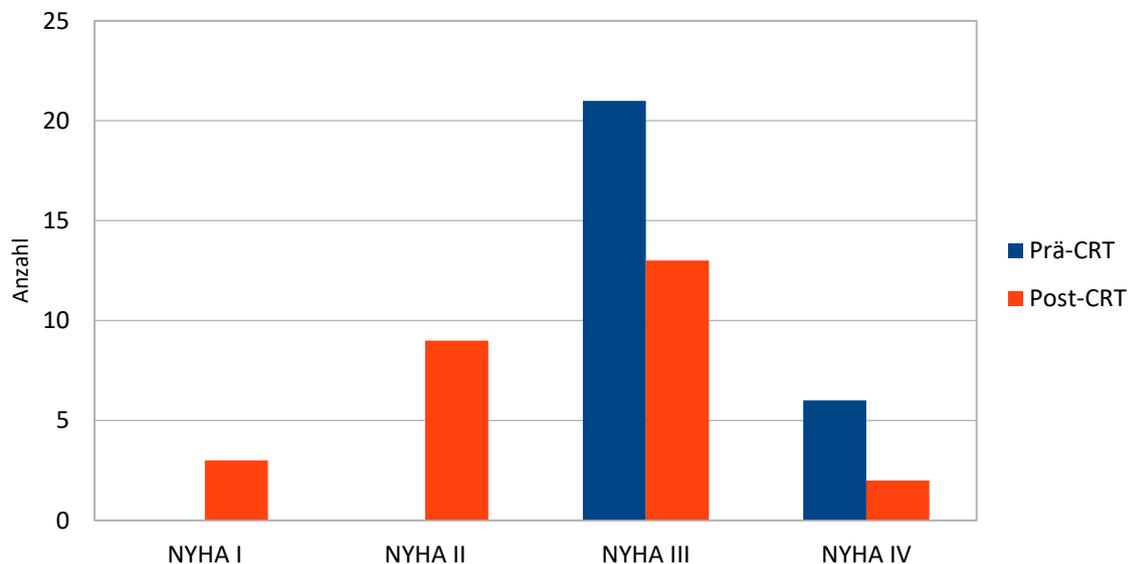
**Abb. 18:** NYHA-Klasse der echokardiographische Responder vor CRT (blaue Säulen) und nach CRT (orangene Säulen)

**Tab. 17:** NYHA-Klasse echokardiographischer Responder vor und nach CRT

NYHA-Klasse	Echo-Responder vor CRT (%)	Echo-Responder nach CRT (%)	p-Wert
I	0	3 (5,88 %)	<b>0,00547</b>
II	0	32 (62,75 %)	<b>&lt;0,00001</b>
III	39 (67,47%)	15 (29,41 %)	<b>0,00003</b>
IV	12 (23,53%)	1 (1,96 %)	<b>0,00539</b>

Die echokardiographischen R verbessern sich deutlich in der NYHA-Klasse nach Beginn der CRT. Statistisch gesehen ist jede einzelne NYHA-Klasse signifikant verbessert. Dies spricht für den positiven Effekt von CRT, der nun nicht nur echokardiographisch, sondern auch klinisch belegt werden kann. (siehe Abb. 18 und Tabelle 17)

### NYHA-Klasse echokardiographischer Non-Responder vor und nach CRT



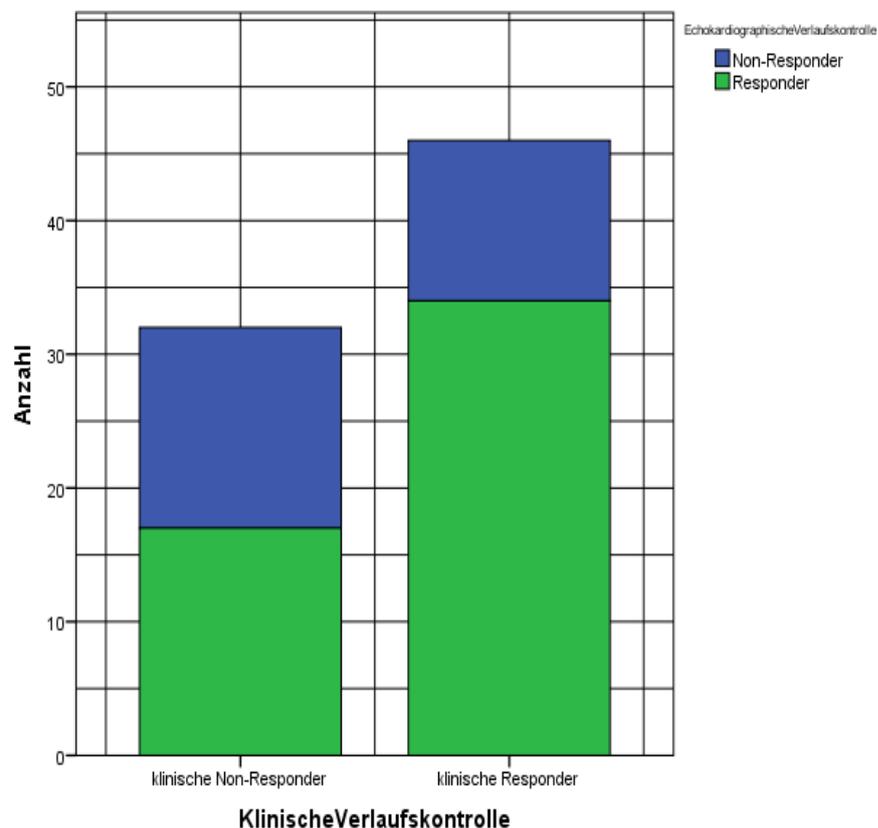
**Abb. 19:** NYHA-Klasse der echokardiographischen Non-Responder vor CRT (blaue Säulen) und nach CRT (orange Säulen)

**Tab. 18:** NYHA-Klasse der echokardiographischen Non-Responde vor und nach CRT

NYHA-Klasse	Echo-Non-Responder vor CRT (%)	Echo-Non-Responder nach CRT (%)	p-Wert
I	0	3 (11,11 %)	0,0547
II	0	9 (33,33 %)	<b>0,00000109</b>
III	21 (77,78 %)	13 (48,15 %)	0,05573
IV	6 (22,22 %)	2 (7,41 %)	0,28

Auch bei den echokardiographischen NR tritt eine Verbesserung der physischen Belastbarkeit (NYHA-Klasse) auf, allerdings ist dies nur bei NYHA-Klasse II statistisch signifikant. NYHA-Klasse I, III und IV sind nicht signifikant verbessert.

Im Gegensatz zu echokardiographischen R kann bei den NR insgesamt keine signifikante Verbesserung der Klinik (NYHA-Klassen) nachgewiesen werden.



**Abb. 20:** Klinik Responder und Non-Responder nach CRT

Dargestellt ist der klinische Effekt nach CRT (x-Achse), jeweils aufgeteilt in klinische NR (linker Balken) und R (rechter Balken). Die Anzahl der Patienten ist auf der y-Achse dargestellt. Innerhalb der klinischen R werden zudem die echokardiographischen NR erfasst (blauer Anteil des rechten Balkens), bei den klinischen NR dementsprechend die echokardiographischen NR (blauer Anteil des linken Balkens).

**Tab. 19:** Echokardiographische Verlaufskontrolle

Echokardiographisch	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl klinische NR (%)	Anzahl klinische R (%)	Übereinstimmung
Non-Responder	27	34,6	15 (19,2 %)	12 (15,4 %)	55,50 %
Responder	51	65,4	17 (21,8 %)	34 (43,6 %)	66,70 %
Summe	78	100,0	32 (41 %)	46 (59,0 %)	

Die %-Angabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtanzahl der R bzw. NR

### **Echokardiographische Verlaufskontrolle (s. Tab. 19)**

Echokardiographische R:

Ein Großteil der Probanden, insgesamt fast zwei Drittel, zeigte sich als echokardiographische R (51 Probanden, 65,4 %). Klinisch korrelierte diese Aussage gut, es zeigten sich von den 51 echokardiographischen R 34 (43,6 %) auch als klinische R. Es besteht somit bei den R eine Übereinstimmung von 66,7 %.

Echokardiographische NR:

Bei den echokardiographischen NR (27 Probanden, 34,6 %) zeigten sich 15 Probanden (19,2 %) auch als klinische NR. Allerdings zeigten sich auch 12 (19,4 %) unerwartet als klinische R. Bei den NR besteht somit eine Übereinstimmung von 55,5 %.

**Tab. 20:** Klinische Verlaufskontrolle

Klinisch	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl Echo- NR (%)	Anzahl Echo- R (%)	Übereinstimmung (%)
Non-Responder	32	41,0	15 (19,2 %)	17 (21,8 %)	46,90 %
Responder	46	59,0	22 (28,2 %)	24 (30,8 %)	52,20 %
Summe	78	100,0	37 (47,4 %)	41 (52,6 %)	

Die %-Angabe bezieht sich jeweils auf die Gesamtanzahl der R bzw. NR

### **Klinische Verlaufskontrolle (s. Tab. 20)**

Klinische Responder:

Unter den 46 klinischen R (59 % der Gesamt-Probanden) befanden sich 22 echokardiographische NR (28,2 %), somit ließ sich bei fast einem Drittel der Gesamt-Patienten die verbesserte Klinik nicht echokardiographisch nachweisen. Bezogen auf die klinische R-Gruppe von 46 Personen ist dies sogar fast die Hälfte (47,82 %).

Klinische Non-Responder:

Unter den 32 klinischen NR (41 %) befanden sich auch 15 echokardiographische NR (19,2 %), hier konnte also bei einem Fünftel der Patienten das negative klinische Ergebnis auch echokardiographisch nachvollzogen werden.

Bezogen auf die klinische NR-Gruppe waren dies 46,87 %, also fast die Hälfte.

Bei der Gesamtheit der klinischen R beträgt die Übereinstimmung mit der Echokardiographie 52,2 %, bei den NR von 46,9 %.

### **Fazit**

#### **Responder:**

Es besteht insgesamt eine gute Korrelation zwischen echokardiographischen und klinischen R (Übereinstimmung 66,7 %).

Interessanterweise finden sich unter den insgesamt 46 klinischen R 22 Patienten (= 47,82 % der klinischen R), die trotz echokardiographisch ausbleibendem Erfolg eine klinische Verbesserung angeben.

Die verbesserte Klinik lässt sich nicht adäquat erklären, möglicherweise besteht ein Placebo-Effekt nach Implantation eines CRT-Devices.

#### **Non-Responder:**

Die Vergleichbarkeit von echokardiographischen NR zum klinischen Outcome ist nur mäßig gegeben. So sind zwar unter den 27 echokardiographischen NR auch 15 (= 55 %) klinische NR, aber dementsprechend auch 12 (= 45 %) klinischen R ohne echokardiographisch signifikante Besserung.

Als Ursache vor allem die auch subjektive geprägte klinische NYHA-Angabe zu werten (Placebo-Effekt), während die Echokardiographie auch bei verschiedenen Untersuchern ein objektiveres und stabiles Kriterium darstellt.

## 4. Diskussion

In der aktuellen Studie zum 2D-ST wurden folgende Punkte dargelegt:

- 1) Bei Patienten mit schwerer HI (NYHA III- IV, EF  $\leq$  35 %, QRS  $\geq$  120) kann mittels 2D-ST-Analyse vor allem unter Einsatz des von der Arbeitsgruppe entwickelten Segmental Dyssynchronicity Index (SDI) eine Aussage über den Grad der Asynchronität der Herzmuskelbewegung getroffen werden.
- 2) Die unter Einsatz von 2D-ST erlangten Daten können ebenfalls unter Einbeziehung des SDI zur Aussage darüber genutzt werden, ob die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers für den individuellen Patienten zielführend ist.

Als Parameter wurde eine echokardiographische Verbesserung (Definition: Anstieg der LVEF um  $\geq$  15 % und/oder Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens um  $\geq$  15 %) herangezogen.

Als zweites Kriterium wurde die klinische Stabilisierung der Patienten (NYHA-Verbesserung um  $\geq$  1 Stufe) herangezogen. Die erlangten Ergebnisse zeigen, dass 2D-ST in Kombination mit SDI zur Vorhersage des Outcomes einer biventrikulären Schrittmachertherapie sinnvoll herangezogen werden kann.

Dies gilt für den radialen Strain, der longitudinale Strain ließ sich nicht adäquat für die genannte Aufgabe nutzen.

- 3) Die Kombination aus ST mit dem SDI kann zur Verlaufskontrolle der Effektivität einer CRT genutzt werden.

### 4.1. Methodik Echokardiographie und Speckle Tracking

Die Echokardiographie ist ein international etabliertes Verfahren zur kardialen Funktionsanalyse, ST hingegen ist ein relativ neues Verfahren und wird erst seit wenigen Jahren umfassend genutzt.

Bis zur Einführung des ST wurde vor allem TDI für eine Asynchronitätsmessung eingesetzt. Für die LV-Funktion zeigte sich im Vergleich bezüglich Strain und SR eine Überlegenheit des 2D-ST gegenüber TDI. Die Intra- sowie Interobserver-Variabilität lag laut Perk et al. (2007) bei 3,6 % bis 5,3 % bzw. 7 % bis 11,8 % und somit niedriger als bei TDI-Messung.

ST hat sich langsam klinisch etabliert. Daher erfolgte 2015 eine Konsensus-Erklärung der European Society of Cardiovascular imaging (EACVI) und der American Society of

Echocardiography (ASE) sowie weiteren Autoren für die korrekte Nutzung von ST und Vermeidung von Fehlerquellen bei Software-Programmen (Voigt et al., 2015).

ST ist ein semiautomatisches Verfahren, in dem manuelle Markierungen der „Region of Interest“ (ROI) am Ende der Diastole vorgenommen werden müssen.

Hier können verschiedene Ansatz-Punkte gewählt werden (Endokard-Grenze, Epikard-Grenze, mittlere Myokard-Grenze). Je nach Programm und eingesetzter Software-Version kann dies zu Mess-Differenzen führen (Voigt et al., 2015).

Bei der Strain-Messung ist international der genaue Messpunkt bisher nicht eindeutig definiert, in unserer Arbeitsgruppe wurde der „peak systolic strain“ eingesetzt. Weitere mögliche Messpunkte wären der „peak positive strain“, „end-systolic strain“, „post-systolic strain“. (s.a. Abb. 12)

Die Berechnung von sowohl Bewegung als auch Strain wird von kleinen Rechenfehlern begleitet, die in einer sogenannten „baseline drift“ resultieren können. Es besteht deshalb in vielen Programmen bereits eine (automatische) drift-Korrektur. Übermäßige drift-Korrektur kann schlechtes Tracking (Erfassung der kardialen Strukturen) überdecken (Voigt et al., 2015).

Das Ergebnis des Tracking ist als semi-automatisches Verfahren sehr von der manuellen Markierung und somit auch der Bildqualität abhängig. Ein insuffizientes Tracking kann auftreten, wenn Teile des Myokards schlecht visualisiert werden, durch Bildartefakte Reverberationen (Nachhall) auftreten und die zeitliche oder räumliche Auflösungsqualität unzureichend ist.

Als Reverberationen (Nachhall) bezeichnet man Reflexionen eines einzelnen Echos an mehreren Grenzflächen (Voigt et al., 2015). Weitere Ultraschallartefakte sind „out-of-plane motions“, wo sich Strukturen bzw. speckles aus dem erfassten Bildanteil herausbewegen, vom Radius des Schallkopfes also nicht mehr erfasst werden.

Dies kann z.B. die Herzbasis betreffen, wenn sie sich in der Systole Richtung Apex bewegt (Mor-Avi et al., 2011).

Zusätzlich können „Drop-outs“ auftreten, hierbei kommt es zu Ausfällen bei Bildanteilen, was eine Berechnung einschränkt.

In unserer Studie wurden deshalb die manuell gesetzten Markierungspunkte über den gesamten Herzzyklus nachverfolgt, um diese mögliche Fehlerquelle zu minimieren.

Das Tracking im 2D-Modus ist dadurch begrenzt, dass das Objekt nicht in drei Dimensionen betrachtet werden kann. Ein Objekt kann sich allerdings auch perpendikulär oder tangential verformen („shear strain“) (Yuan et al., 2014). Dies kann ggf. besser durch 3D-ST erfolgen.

Bezüglich der Vergleichbarkeit von 2D- und 3D-ST gibt es bisher differierende Angaben. In einigen Studien ist eine Vergleichbarkeit gegeben (Matsumoto et al., 2012), in anderen ist das 3D-ST überlegen. Zusätzlich werden, z.B. über einen Vergleich mittels MRT, dem 2D-ST Schwächen z.B. bei der Volumen-Messung und Inter- sowie Intraobserver-Vergleichbarkeit in Gegenüberstellung zum 3D-ST bescheinigt (Nesser et al., 2009, Schueler et al., 2012).

Die auf einer grau-Skala basierte Bildrate (frame-rate) sollte je nach Autor bei bei 30-70 bzw. 40-80 Bildern/s (frames/s) gehalten werden. Bei niedrigeren Bildraten kommt es zu einer räumlich zu großer Versetzung von Bildpunkten (speckles), so dass ein adäquates Tracking nicht mehr möglich ist. Andererseits verringert eine zu hohe Bildrate die räumliche Auflösung (Bansal und Kaslival, 2013, Costa et al., 2014).

Für unsere Untersuchungen wählten wir radialen und longitudinalen Strain. Insbesondere der radiale Strain hatte sich in bisherigen Studien bereits als ein robuster Messwert für intraventrikuläre mechanische Asynchronie und als ein verlässlicher Voraussagewert für den Effekt einer CRT dargestellt (Bansal et Kasliwal, 2013).

Ähnlich konzipierte Studien weisen auf den Vorteil von Strain bzw. vor allem radialem Strain in der Frage hin:

In einer Studie von Miyazaki, bei der die Prädiktion von geeigneten Patientenkollektiven für eine CRT mittels zwei Verfahren getestet wurde, setzte man TDI und Strain-Messung ein. Das Ergebnis der Studie mit 120 Probanden (eingeschlossen: kardiale gesunde Patienten sowie Patienten mit  $EF \leq 35\%$  mit/ohne LSB) war, dass bei der Messung mittels TDI auch viele kardial gesunde Patienten bei vermeintlich auffälligen Asynchronizitäts-Indices als CRT-Kandidaten klassifiziert wurden.

Bei der Strain-Analyse dagegen zeigten sich vor allem bei den Patienten auffällige Asynchronizitäts-Indices, bei denen zuvor eine EF <35 % und ein LSB festgestellt worden waren. Somit ergeben sich deutliche Hinweise, dass Strain-Analyse ein besseres Messinstrument darstellt als TDI (Miyazaki et al., 2008).

In der prospektiven, multizentrischen STAR-Studie mit 120 Probanden (Tanaka et al., 2010) wurde die Frage gestellt, ob mittels ST die kardiale Reaktion auf eine CRT-Therapie vorausgesagt werden kann.

Folgendes Ergebnis präsentieren die Autoren: Wird bei der Messung (radialer Strain) eine kardiale Asynchronie festgestellt, so kann mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 67 % eine signifikante Verbesserung der EF ( $\geq 15$  %) vorausgesagt werden, sofern eine CRT folgt (Tanaka et al., 2010).

Eine dritte Studie von Auger et al. (2014) mit 292 Patienten nutzte ebenfalls radialen Strain, um der Effekt von CRT zu bewerten. Die Definition eines R (177 Patienten) war ein um  $\geq 15$  % reduziertes LVESV nach 6 Monaten CRT. Asynchronie wurde parallel gemessen, indem die Zeitdifferenz zwischen dem radialen Spitzen-Strain der anteroseptalen und posterioren Segmente erfasst wurde. Verringerte sich die zeitliche Latenz und bestand somit eine frühere Aktivierung der posterioren Segmente, so wurde dies als eine geringere Asynchronie gewertet. Es bestand eine signifikante ( $p=0,001$ ) Verringerung der Latenz bei echokardiographischen R, nicht aber bei den NR.

Für andere Indikationen, wie Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik, wird mittlerweile der longitudinale Strain bevorzugt, da dieser Strain vor allem von subendokardialen Fasern erzeugt wird. Bei akuten Erkrankungen werden diese zuerst komprimiert, während der radiale und zirkumferentielle Strain zu dem Zeitpunkt noch erhalten oder sogar kompensatorisch verstärkt zu messen sind. Erst im längeren Verlauf einer kardialen Erkrankung, wie einer schweren HI, sind dann auch myokardiale und subepikardiale Schichten deutlich betroffen. Gerade der radiale, aber auch der zirkumferentielle Strain sowie Rotationen werden von den mittleren Myokardfasern wie auch subepikardialen Fasern erzeugt (Sengupta et al., 2007, Mor-Avi et al., 2011).

Für die Fragestellung zur Evaluation der CRT bei schwerer HI war deshalb aus unserer Sicht der Vergleich zwischen radialem und longitudinalem Strain am sinnvollsten.

## 4.2 Limitationen der Studie

Die Studie ist durch ihr Studiendesign in der Aussagekraft limitiert:

Sie ist als retrospektive, experimentelle Beobachtungsstudie angelegt, unizentrisch, nicht verblindet oder randomisiert.

Die Anzahl der Probanden ( $n = 78$ ) ist gering, befindet sich allerdings im Rahmen ähnlich konzipierter unizentrischer Studien. Die Gruppengröße und statistische Systematik scheinen ausreichend, um hier sinnvoll klinische Hypothesen zu generieren.

Eine weitere Limitation ist die Nutzung eines einzelnen Software-Programmes zur Strain-Analyse (Image Arena<sup>®</sup>, Version 4.3, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland).

Eine der zentralen Fragen in Bezug auf die relativ neue Methode des ST ist die, ob bei verschiedenen Herstellern mit unterschiedlichen Software-Algorithmen Untersuchungsergebnisse vergleichbar sind.

Unter Verwendung aktueller Software lagen die Abweichungen in einer Studie von Salvatore et al. (2014) zweier unterschiedlicher Anbieter niedrig (Intraobserver Variabilität bei einer Software 2-3 %, bei 2 Programmen 4 %, Interobserver Variabilität bei einer Software 3-5 %, bei zwei Programmen 5 %).

Für den klinischen Gebrauch kommt es seit 2010 zu einer verstärkten Standardisierung, so unter anderem durch die Konsensus-Erklärung der EACVI und der ASE von 2015.

## 5. Zusammenfassung

In Europa stellt die HI eine der bedeutendsten Erkrankungen des internistischen Spektrums dar. Wir führten eine experimentelle, retrospektive Beobachtungsstudie mit 78 Patienten durch, denen zwischen 2005 und 2010 im Universitätsklinikum Bonn ein biventrikulärer Schrittmacher/ICD für die CRT implantiert worden war. Für die Studie wurden Probanden ausgewählt, bei denen nach den Leitlinien der ESC eine Indikation für eine CRT mittels biventrikulärem Schrittmacher/ICD bestand. Die Einschlusskriterien waren somit eine fortgeschrittene HI mit: 1. Einschränkung der klinischen Belastbarkeit nach NYHA-Stadium III-IV, 2. einer EF von  $\leq 35\%$ , 3. sowie im EKG nachweisbarem komplettem LSB mit einer QRS-Breite von  $> 120$  ms. 4. Außerdem sollten die Patienten vor Studieneinschluss einer stabilen und nach Leitlinie OMT folgen. Die Bewertung erfolgte echokardiographisch (TTE) in einem mittleren Follow-up  $12 \pm 2,4$  Monate nach CRT-Beginn. Bei erwartetem differierendem Outcome wurde neben der Echokardiographie auch die Entwicklung der physischen Leistungsfähigkeit der Patienten (NYHA) in einer standardisierten ärztlichen Untersuchung erfasst. Der Zweck der Trennung von Echokardiographie und Klinik lag in der Frage nach Korrelation von echokardiographisch messbarem Verlauf und Veränderung der klinischen Symptomatik begründet. Wir wählten radialen und longitudinalen Strain als zentrale Parameter unserer Berechnungen, da sie sich in weiteren Studien bei Asynchronie- und Ischämiediagnostik bewährt hatten. Ziel der Studie war es, die Vorhersagbarkeit von R bzw. NR durch 2D-ST bei CRT zu erfassen. Dies sollte helfen,

- a) eine Aussage darüber machen zu können, ob die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers für den individuellen Patienten zielführend ist.
- b) zu evaluieren, ob durch Strain-Messung mittels ST eine Verlaufsbeurteilung der CRT erfolgen kann.

Für diese Ziele wurde der von der Arbeitsgruppe entwickelte Segmental Dyssynchronicity Index (SDI) eingesetzt. Die semi-automatische Bestimmung des auf 2D-ST basierten SDI erfolgt aus der Strain-Analyse von 12 gegenüberliegenden Myokard-Segmenten. Dies hat den Grund, dass nur eine gleichsinnig ausgerichtete Funktion vis-à-vis liegender, beweglicher Wandsegmente eine effektive kardiale Funktion ermöglicht. Asynchronie wird durch örtliche und/oder zeitliche Differenzen in der Myokardkontraktion verursacht.

Echokardiographischer CRT-Response wurde definiert als Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\geq 15\%$  und/oder Abnahme des LVEDV und LVESV um  $\geq 15\%$  12 Monate nach CRT-Beginn. Klinischer CRT-Response wurde definiert als Verbesserung der NYHA-Klasse um  $\geq 1$  nach 12 Monaten.

Es konnten 51 (65,38 %) echokardiographische R ermittelt werden. Dagegen standen 27 (34,62 %) echokardiographische NR. Dies liegt im Schnitt großer multizentrischer Studien. Kumulativ zeigen sich Alter, Geschlecht, Baseline-NYHA-Klasse, Baseline-EF, Genese der HI (ICM vs. DCM, inklusive Vergleich der 1-Gefäß-KHK bis 3-Gefäß-KHK) sowie Medikation bei R und NR identisch. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht relevant hinsichtlich der klassischen TTE-Parameter vor CRT, außer dem LVEDV (R:  $219 \pm 68\text{ml}$ , NR:  $257 \pm 104\text{ml}$ ;  $p < 0,05$ ) und LVESV (R:  $169 \pm 61\text{ml}$ , NR:  $191 \pm 91\text{ml}$ ;  $p < 0,05$ ). Somit weist die Gruppe der NR deutlich höhere Volumina auf, möglicherweise als Hinweis auf eine weiter fortgeschrittene HI. Es konnte 46 Personen (59 %) als klinische R ermittelt werden. Dagegen standen 32 Personen (41 %) als klinische NR.

Letztlich konnte der NYHA-Durchschnitt von III auf II um nahezu eine Klasse angehoben werden. Somit kann eine Verbesserung der physischen Belastbarkeit durch CRT dokumentiert werden.

Anhand unserer Ergebnisse lässt sich nachvollziehen, dass 2D-ST in Kombination mit dem SDI unter Analyse radialer Strain-Werte prädiktiv vor CRT eingesetzt werden kann. So kann bereits vor Beginn einer CRT der positive oder auch ausbleibende Effekt der Therapie vorhergesagt werden. Radialer Strain kann auch als Verlaufsparemeter unter CRT eingesetzt werden. In unserer Studie hatte der longitudinale Strain keinen prädiktiven Wert zur Beurteilung einer Response bei CRT, auch zur Verlaufsbeurteilung eignete er sich nicht. Limitiert ist die Beobachtungsstudie durch ihr Design (unizentrisch, retrospektiv), zudem hat sie eine geringe Anzahl von Probanden. Dementsprechend müssten weitere Studien mit prospektiver Ausrichtung folgen, um die gewonnenen Erkenntnisse zur elektromechanischen Entkopplung zu bestätigen und weitere therapeutische Konsequenzen hieraus zu ziehen. Hier müssten u.a. die genauen cut-off-Werte ermittelt werden, ab denen eine CRT gerechtfertigt ist.

Die gewonnenen Erkenntnisse bieten Optionen, Patienten mit einer schweren HI besser und gezielter behandeln zu können, zudem unnötige Operation mit entsprechenden Komplikationen und auch die damit verbundenen Kosten zu verringern.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Beschreibung der Herzinsuffizienz-Stufen nach Symptomatik.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Herzinsuffizienzklassifikation nach Ätiologie und Symptomatik.....	14
<b>Abbildung 3:</b> Definition der HI nach ESC, 2016.....	15
<b>Abbildung 4:</b> Ätiologie der Herzinsuffizienz.....	15
<b>Abbildung 5:</b> Empfehlungen ESC zur Therapie bei HFrEF.....	23
<b>Abbildung 6:</b> Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen.....	25
<b>Abbildung 7:</b> Schematisch dargestellt ist ein biventrikuläres CRT-Implantat (Drei- Kammer- System).....	31
<a href="http://www.health.harvard.edu/media/content/images/newsletter/W0511d-1.jpg">http://www.health.harvard.edu/media/content/images/newsletter/W0511d-1.jpg</a> (abgerufen am 28.04.2017)	
<b>Abbildung 8:</b> Differenzierung von Doppler-Arten.....	39
<b>Abbildung 9:</b> Verfahren zur Volumen- und Ejektionsfraktionsberechnung: biplane Scheibchensummationsmethode (oben) und monoplane Flächen- und Längen- Methode (unten).....	41
<b>Abbildung 10:</b> Dargestellt sind verschiedene Arten des myokardialen Strains.....	45
<b>Abbildung 11:</b> Darstellung Speckles.....	47
<b>Abbildung 12:</b> Longitudinale Strain-Kurve mit einer Selektion von relevanten Strain Werten zu klinisch relevanten Zeitpunkten.....	48
<b>Abbildung 13:</b> Screenshot der Vorlage für die Auswertung der Patienten-Daten, eigene Daten.....	54
<b>Abbildung 14:</b> Region of interest (ROI).....	56
<b>Abbildung 15:</b> Modelle der linksventrikulären Herzoberfläche.....	57
<b>Abbildung 16:</b> Screenshot nach Tracking durch die Software im apikalen 4-Kammerblick.....	60
<b>Abbildung 17:</b> NYHA-Klasse des Gesamtkollektivs der Patienten im Vergleich vor CRT und nach CRT; eigene Daten.....	78
<b>Abbildung 18:</b> NYHA-Klasse der echokardiographischen Responder vor CRT und nach CRT; eigene Daten.....	79

<b>Abbildung 19:</b> NYHA-Klasse der echokardiographischen Non-Responder vor CRT und nach CRT; eigene Daten.....	80
<b>Abbildung 20:</b> Klinik Responder und Non-Responder nach CRT; eigene Daten.....	81

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Empfehlung CRT nach Evidenz durch die ESC 2016.....	33
<b>Tabelle 2:</b> Baseline-Charakteristika Gesamtkollektiv, eigene Daten.....	63
<b>Tabelle 3:</b> Baseline-Charakteristika Responder und Non-Responder, eigene Daten.....	64
<b>Tabelle 4:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity“ – vor CRT-Implantation“; eigene Daten.....	69
<b>Tabelle 5:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity“ – nach CRT-Implantation“, eigene Daten.....	70
<b>Tabelle 6:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 1) vor CRT-Implantation“; eigene Daten.....	71
<b>Tabelle 7:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 2) nach CRT-Implantation“; eigene Daten.....	71
<b>Tabelle 8:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 3) Vergleich vor und nach Implantation CRT 1. bei Respondern“; eigene Daten.....	72
<b>Tabelle 9:</b> „Ergebnisse der Longitudinalen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 3) Vergleich vor und nach Implantation CRT 2. bei Non-Respondern“; eigene Daten.....	72
<b>Tabelle 10:</b> „Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity“ – vor CRT-Implantation“; eigene Daten.....	73
<b>Tabelle 11:</b> „Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity“ – nach CRT-Implantation“; eigene Daten.....	73
<b>Tabelle 12:</b> Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit Segmental Dyssynchronicity Index) vor Implantation; eigene Daten.....	75

<b>Tabelle 13:</b> Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit Segmental Dyssynchronicity Index) nach Implantation; eigene Daten.....	75
<b>Tabelle 14:</b> „Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 3) Vergleich vor und nach Implantation CRT 1. bei Respondern; eigene Daten.....	76
<b>Tabelle 15:</b> „Ergebnisse der Radialen „Segmental Synchronicity- Differenz“ (mit SDI) 3) Vergleich vor und nach Implantation CRT 2. bei Non-Respondern; eigene Daten.....	76
<b>Tabelle 16:</b> NYHA-Klasse des Gesamtkollektivs im Vergleich vor und nach CRT; eigene Daten.....	78
<b>Tabelle 17:</b> NYHA-Klasse der echokardiographische Responder vor und nach CRT; eigene Daten.....	79
<b>Tabelle 18:</b> NYHA-Klasse der echokardiographischen Non-Responder vor und nach CRT; eigene Daten.....	80
<b>Tabelle 19:</b> Echokardiographische Verlaufskontrolle; eigene Daten.....	82
<b>Tabelle 20:</b> Klinische Verlaufskontrolle; eigene Daten.....	82

## 8. Literaturverzeichnis

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, for MIRACLE Study Group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1845–1853

Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914–921

Agostoni PG, De Cesare N, Doria E, Polese A, Tamborini G, Guazzi MD. Afterload reduction: a comparison of captopril and nifedipine in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1986; 55: 391–399

Auger D, Hoke U, Thijssen J, Abate E, Yiu KH, Ewe SH, Witkowski TG, Leong DP, Holman ER, Ajmone Marsan N, Schaliij MJ, Bax JJ, Delgado V. Effect of cardiac resynchronization therapy on the sequence of mechanical activation assessed by two-dimensional radial strain imaging. *Am J Cardiol*. 2014; 113: 982–987

Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013; 65: 117–123

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–2150

Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290: 1861–1865

Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010; 96: 716–722

Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11–22

Buck, T, Breithardt, OA, Faber, L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel, T, Pething K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4: 3–51

Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Vereinigung (KBV). Nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz- Leitlinienreport, 2 Auflage. Version 2.2017

Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1605–1615

Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011; 306: 1669–1678

Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, StJohn Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117: 2608–2616

Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 194–203

CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13

Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 3547–3556

Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronisation therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*. 2009; 157: 457–466

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* 2006; 27: 1928–1932

Cleland J, Daubert J, 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* 2005; 352: 1539–1549

Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015; 36: 1948–1951  
Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 41–45

Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2: 123–132

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297–1302

Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–2078

Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009; 150: 795–802

Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 50–54

Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585–1593

Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5: 133–148

Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237

Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahimi A, Claggett B, Finn P V, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, Zile MR, Solomon SD. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1990–1997

Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, Hakansson N, Wolk A, Mittleman MA. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 422–427

Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547–1552

Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1695–1702

Ekman I, Cleland JGF, Andersson B and Swedberg K, Exploring symptoms in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2005; 7: 699–703

Ekman I, Cleland JCF, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors. Insights from COMET. *J Card Fail* 2005; 11: 288–292

Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990; 82: 1954–1961

Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149–158

Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003838

Flachskampf, A. *Praxis der Echokardiographie*. Stuttgart/NewYork: Thieme, 2007

Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17–22

Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456

Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, ZarebaW, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014; 370: 1694–1701

Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991; 83: 52–60

Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 939–945

Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003; 24: 442–463

Halade GV, Kain V, Ingle KA. Heart functional and structural compendium of cardiopulmonary and cardiorenal networks in acute and chronic heart failure pathology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 314: 255–267

Hara H, Oyenu OA, Tanaka H, et al. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2680–2691

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295–1302

Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317–327

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e.V. Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Z Kardiol*. 2005; 94: 488–509

Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2001; 104: 2996–3007

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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*. 2009; 119: 391–479

Inglis CB, Torp H, Aase SA. Automated analyses of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 411–418

Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure pathophysiology. *BMJ*. 2000; 320: 167–170

King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015; 35: 823–837

Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249–254

Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 113: 988–994

Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–2243

Lang CP, 2-dimensionales Speckle Tracking bei Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und MitraClip Prozedur, 2016, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Hohen medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 367–373

Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, Birner C. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe* 2017; 11: 183–192

Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert J-C. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780–1787

Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 83-91

Linde C, Stahlberg M, Benson L, Braunschweig F, Edner M, Dahlstrom U, Alehagen U, Lund LH. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace* 2015; 17: 424–431

Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–817

Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013; 34: 886–893

Marwick TH. Hype and Hope in the Use of Echocardiography for Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2008; 117: 2573–2576

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC., *Eur J Heart Fail.*, 2012; 14: 803–869

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004

McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365: 1877–1889

McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596–602

MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007

Mettauer B, Rouleau JL, Bichet D, Kortas C, Manzini C, Tremblay G, Chatterjee K. Differential long-term intrarenal and neurohormonal effects of captopril and prazosin in patients with chronic congestive heart failure: importance of initial plasma renin activity. *Circulation*. 1986; 73: 492–502

Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, Espinosa RE, Redfield MM, Miller FA, Hayes DL, Cha Y-M, Oh JK. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation*. 2008; 117: 2617–2625

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 167–205

Moss AJ, Abrams J, Bigger JT, Boden WE, Bodenheimer M, Case RB, Dagenais GR, Dwyer EM, Friday K, Gillespie J, Goldstein R, Greenberg H, Gregory J, Hager D, Kohn RM, Krone R, Lenkei S, Lesch M, Lichstein E, Marcus F, McCans J, Odoroff CL, Parker J, Spodick D, Strauss H, VanVoorhees L. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1988; 319: 385–392

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137–1146

Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Sugeng L, Lang RM. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1565–1573

Olde Nordkamp LRA, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LVA, Bos JS, Delnoy PPHM, van Dessel PFHM, Driessen AHG, de Groot JR, Herrman JPR, Jordaens LJLM, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JGP, Wilde AAM. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANTable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J* 2012;163: 753–760

Opreanu M, Wan C, Singh V, Salehi N, Ahmad J, Szymkiewicz SJ, Thakur RK. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1305–1309

Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71, 3–11

Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658

Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, Creager MA. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 65–72

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312–2318

Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, Mayo HG, de Lemos JA, Berry JD. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015; 132: 1786–1794

Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 49: 1903–1914

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327: 669–677

Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988; 319: 80–86

Physical Activity Guideline for Americans 2008: <https://health.gov/paguidelines/> (Zugriffsdatum: 14.11.2016)

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P., Authors/Task Force Members and Document Reviewers, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016, 18: 891–975

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekva TM, Spaulding C, VanVeldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867

Protection H, Collaborative S, Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 311–319

Remme WJ, Svedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1527–1560.

Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–1405

Schueler R, Sinning J, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, Nickenig G, Grube E, Hammerstingl C. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 827–834

Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326–2331

Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20: 539–551

Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277–1282

Sohaib SMMA, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 327–336

Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012; 14:1490–1497

Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1983–1989

Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1677–1682

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885

Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985; 55: 1037-42

Tanaka H, Nesser H-J, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, Saba S, Gorcsan, J 3rd; Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1690–1700

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* 2010; 363: 2385–2395

Tatsumi K, Tanaka H, Yamawaki K, Ryo K, Omar AM, Fukuda Y, Norisada K, Matsumoto K, Onishi T, Gorcsan J 3rd, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Utility of comprehensive assessment of strain dyssynchrony index by speckle tracking imaging for predicting response to cardiac synchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 439–446

The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429–1435

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253–256

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325: 293–302

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–691

Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010; 12: 1564–1570

Vepsalainen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttila T, Soininen H, Hiltunen M, Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1268–1270

Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart* 2015; 36: 902–905

Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliaas TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28: 183–193

Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, Willson K, Pascale P, Van Geldorp I, De Guillebon M, Ploux S, Ellenbogen K, Haissaguerre M, Ritter P, Bordachar P. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2228–2237

WHO (World Health Organization) (1995): Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J*. 2014; 35: 2541–2619

Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101: 1800–1806

Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116

Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576–1583

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: 1810–1852

Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001; 919: 115–121

Yuan LJ, Takenaka K, Uno K, Ebihara A, Sasaki K, Komuro T, Sonoda M, Nagai R. Normal and shear strains of the left ventricle in healthy human subjects measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 12: 7

Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21

Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, Roselli EE, Smedira NG, Gillinov AM, Glad JA, Tchou PJ, Szymkiewicz SJ, Chung MK. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 117–128

Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1340–1348

## **9. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl für die Überlassung des Themas meiner Promotion bedanken. Darüber hinaus für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und Materialien sowie natürlich die weiterführende Unterstützung und investierte Zeit u.a. mit Hinweisen und Korrekturen bei der Abfassung der Arbeit.

Ebenso danken möchte ich meinen Betreuern PD Dr. Robert Schueler für die Einarbeitung in die Methodik und Auswertung des Speckle Tracking sowie Dr. med. Diana Momcilovic für die Unterstützung bei Methoden der statistischen Auswertung.

Weiterhin möchte ich meiner Freundin Franziska Hageloch und meinen Eltern für kritische Hinweise, das Korrekturlesen und die unermüdliche persönliche Unterstützung danken.