

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universitäres Herzzentrum

Aus der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems

**Quantifizierung der inter- und intraventrikulären mechanischen
Dyssynchronie mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Katharina Elisabeth Koopmann
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 10. Februar 2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stephan Willems

Prüfungsausschuss, 2. Gutacher/in: Prof. Dr. Gunnar Lund

Prüfungsausschuss, 3. Gutacher/in: PD Dr. Thomas Mir

Meiner Großmutter
Alexia Fernandez Jaramillo de Armijos

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Einführung in die Thematik	1
1.1.1	Chronische Herzinsuffizienz	1
1.1.2	Störungen der kardialen Erregungsleitung bei Herzinsuffizienz.....	3
1.1.3	Kardiale Resynchronisationstherapie	3
1.1.4	Elektrische und mechanische Dyssynchronie	5
1.1.5	Bildgebende Verfahren zur Erfassung kardialer Dyssynchronie	6
1.2	Ziele der Arbeit.....	8
2	MATERIAL UND METHODEN.....	9
2.1	Patienten.....	9
2.1.1	Patientenauswahl.....	9
2.2	Echokardiographie	10
2.2.1	Gepulste Doppler-Echokardiographie	10
2.2.2	Gewebe-Doppler-Echokardiographie.....	10
2.2.3	M-Mode-Echokardiographie	11
2.2.4	Untersuchungsprotokoll	11
2.2.5	Auswertung	11
2.3	Magnetresonanztomographie	14
2.3.1	Pulssequenzen	14
2.3.2	Parallele Bildgebung	16
2.3.3	EKG- und Atemsynchronisation	16
2.3.4	Cine-Magnetresonanztomographie	17
2.3.5	Phasenkontrast- Magnetresonanztomographie	17
2.3.6	Untersuchungsprotokoll	18
2.3.7	Auswertung	21
2.4	Statistik.....	24

3	ERGEBNISSE	25
3.1	Patienten	25
3.1.1	Kollektivbeschreibung	25
3.2	Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie	29
3.3	Untersucherabhängigkeit und Untersuchungsdauer in der MRT	32
3.4	Vorhersage eines Therapieerfolgs mittels Magnetresonanztomographie	34
4	DISKUSSION	40
4.1	Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie	40
4.1.1	Doppler-Echokardiographie vs. Phasenkontrast-MR-Angiographie.....	40
4.1.2	M-Mode-Echokardiographie vs. Cine-Magnetresonanztomographie	41
4.1.3	Gewebedoppler-Echokardiographie vs. Cine-Magnetresonanztomographie	43
4.2	Vorhersage eines Therapieerfolgs mittels Magnetresonanztomographie	44
4.2.1	Definition eines Therapieerfolgs	45
4.2.2	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie	45
4.2.3	Cine-Magnetresonanztomographie	47
4.2.4	Phasenkontrast- und Cine-Magnetresonanztomographie	49
4.3	Ausblick	50
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	52
7	LITERATURVERZEICHNIS	54
8	DANKSAGUNG	65
9	LEBENS LAUF	66
10	ERKLÄRUNG	67

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Thematik

1.1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist durch ein strukturelles oder funktionelles Unvermögen des Herzens gekennzeichnet, eine adäquate bedarfsgerechte Perfusion und damit Sauerstoffversorgung der peripheren Organsysteme bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu gewährleisten (McMurray et al. 2012). Im Jahr 2011 verstarben 45.428 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Herzinsuffizienz, was 5,3% aller Todesfälle ausmachte (Statistisches Bundesamt 2012). Die Prognose ist ausgesprochen schlecht, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Rahmen der Datenerhebung der Framingham-Studie für Männer 25%, für Frauen 38% (Ho et al. 1993). Die Prävalenz beträgt in den entwickelten Ländern 1-2% und ist stark altersabhängig: während in der Altersgruppe der unter 55-jährigen weniger als 1% erkrankt ist, sind nahezu 10% der über 70-jährigen betroffen (Mosterd et al. 2007). Die Inzidenz ist in den letzten Jahren konstant geblieben und bewegt sich in einem Rahmen von 2/1000 Neuerkrankungen pro Jahr in der Altersgruppe der unter 54-jährigen und bis zu 40/1000 Neuerkrankungen pro Jahr in der Altersgruppe der über 85-jährigen Patienten (McMurray et al. 2000, Roger et al. 2011).

Das klinische Syndrom Herzinsuffizienz kann prinzipiell Folge jeder strukturellen oder funktionellen kardiovaskulären Erkrankung sein. Die häufigste Ursache in westlichen Ländern ist die koronare Herzkrankheit, die in bis zu der Hälfte der Fälle von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist (McMurray et al. 2000, Cleland et al. 2003). Weitere Ursachen sind z.B. die isolierte arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen und Myokarditiden (Ho et al. 1993). Unabhängig von der Ursache der Erkrankung führt die eingeschränkte ventrikuläre Funktion durch eine erhöhte Wandspannung, die damit verbundene Aktivierung von Barorezeptoren, sowie durch Minderperfusion des Gewebes zu einer Aktivierung lokaler und systemischer neurohumoraler Systeme (sympathisches Nervensystem, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Zytokine). Diese Kompensationsmechanismen ermöglichen durch periphere Vasokonstriktion, erhöhte Inotropie und Chronotropie, Anstieg des extrazellulären Volumens und resultierender erhöhter Vordehnung des Herzens kurzfristig eine Aufrechterhaltung der Ventrikelfunktion mit weitgehend stabiler Hämodynamik. Auf lange Sicht

EINLEITUNG

tragen diese Mechanismen jedoch durch Flüssigkeitsretention, zunehmende Nachlast aufgrund des erhöhten peripheren Widerstandes, Arrhythmieeigung sowie ventrikuläres *remodeling* zur Progression der chronischen Herzinsuffizienz bei (Bonow et al. 2011).

Die New York Heart Association (NYHA) unterteilt die Herzinsuffizienz anhand der kardialen Belastbarkeit in vier Klassen (s. Tab.1) (The Criteria Committee of the New York Heart Association 1994).

Tabelle 1: Klassifikation der kardialen Belastbarkeit nach der New York Heart Association (The Criteria Committee of the New York Heart Association 1994).

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitationen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine Luftnot, inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Starke körperliche Belastung, wie z.B. Treppensteigen, verursacht Luftnot, Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung, wie z.B. Gehen in der Ebene, verursacht Luftnot, Erschöpfung, Rhythmusstörungen oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

An erster Stelle der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz stehen, wenn möglich, entsprechend der zugrundeliegenden Erkrankung, kausale Therapieansätze. Ferner werden nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wie Gewichtsnormalisierung, Flüssigkeits- und Kochsalzrestriktion empfohlen. Ziel der medikamentösen Therapie ist es der übersteuerten neurohumoralen Aktivierung entgegenzuwirken sowie die Vor- und Nachlast zu senken. Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollte die Medikation als Stufentherapie orientierend an der NYHA-Klassifikation erfolgen (Hoppe et al. 2009). In den letzten Jahren sind insbesondere durch den therapeutischen Einsatz von ACE-Inhibitoren bzw. AT₁-Rezeptor-, Beta-Adrenozeptor- und Aldosteron-Antagonisten erhebliche Fortschritte mit einer deutlichen Verbesserung der Prognose erzielt worden. Darüber hinaus sind bei schweren Formen der chronischen systolischen Herzinsuffizienz apparative Therapiemöglichkeiten, wie z.B. die primär- oder sekundärpräventive Implantation eines Defibrillators (ICD) zu erwägen (The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators 1997, Moss et al. 2002, Bardy et al. 2005).

1.1.2 Störungen der kardialen Erregungsleitung bei Herzinsuffizienz

Besteht neben der myokardialen Funktionseinschränkung eine elektrische Reizleitungsstörung, verschlechtert sich sowohl die kardiale Leistungsfähigkeit als auch die Prognose. Bei etwa 30% der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten lassen sich elektrische Leitungsverzögerungen nachweisen (Farwell et al. 2000). Korrelat ist eine Verbreiterung des QRS-Komplexes im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG), meist in Form eines Linksschenkelblockes (LSB). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines LSB mit einer schlechteren Prognose herzinsuffizienter Patienten einhergeht (Xiao et al. 1996, Shamim et al. 1999, Baldasseroni et al. 2002). In einer italienischen Studie mit 5517 chronisch herzinsuffizienten Patienten z.B. wiesen 25% einen LSB auf, was in einem Jahr mit einer 1,7-fach höheren Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe ohne LSB assoziiert war (Baldasseroni et al. 2002). Bei Vorliegen eines LSB erfolgt die Fortleitung der Erregung durch das Arbeitsmyokard von rechtsventrikulär über das interventrikuläre Septum, so dass die posterolaterale linksventrikuläre Wand verspätet erreicht und aktiviert wird. Wenn diese sich kontrahiert, sind der rechte Ventrikel und das Septum bereits relaxiert. Die Folgen sind ein verspäteter unkoordinierter systolischer Kontraktionsablauf mit einer paradoxen Septumbewegung, konsekutiver Abnahme der enddiastolischen Füllungsphase und Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz durch dyssynchrone Papillarmuskelaktivierung. Als interventrikuläre Dyssynchronie bezeichnet man die im Vergleich zum rechten Ventrikel verspätete Aktivierung des linken Ventrikels, als intraventrikuläre Dyssynchronie die verzögerte Aktivierung einiger, meist posterolateraler, linksventrikulärer Segmente im Vergleich zu anderen, meist septalen, linksventrikulären Arealen.

1.1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat das Ziel, den aus der Reizleitungsstörung resultierenden unkoordinierten Kontraktionsablauf des linken Ventrikels durch gezielte vorzeitige Stimulation der verzögert erregten Myokardareale zu korrigieren. Das CRT-System ist ein Herzschrittmacher (CRT-P) mit oder ohne Funktion als Defibrillator (CRT-D), der zusätzlich zu einer rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode mit einer linksventrikulären Elektrode, die über den Sinus coronarius in einer posterolateralen Koronarvene platziert wird, ausgestattet ist (s. Abb. 1). Ziel der dadurch ermöglichten simultanen biventrikulären Stimula-

tion ist das Aufheben der inter- und intraventrikulären Dyssynchronie (Auricchio et al. 1999, Kass et al. 1999). Das Zusammenspiel der rechtsatrialen und -ventrikulären Elektrode gewährleistet, wie bei konventionellen Zwei-Kammer-Herzschrittmachern, zudem eine Optimierung der AV-Überleitungszeit.

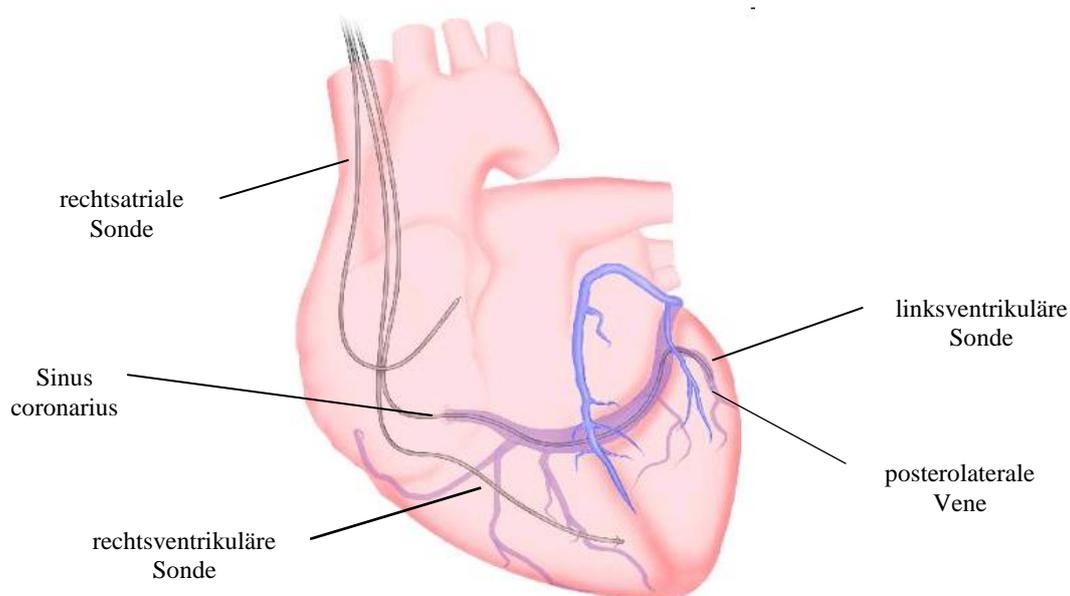


Abbildung 1: Positionierung der CRT-Elektroden. Die rechtsatriale Sonde befindet sich im rechten Vorhof, die rechtsventrikuläre Sonde an der Herzspitze. Die linksventrikuläre Sonde wird über den Sinus coronarius in einer posterolateralen Vene platziert (mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach einer Abbildung der Medtronic Inc.).

In den neunziger Jahren wurde der Einsatz solcher biventrikulärer Systeme von Bakker et al. und Cazeau et al. erstmalig beschrieben (Bakker et al. 1994, Cazeau et al. 1994). Kleine Studien zeigten schon kurze Zeit nach Einführung dieser neuen Therapieoption einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik (Auricchio et al. 1999, Kass et al. 1999, Nelson et al. 2000). Die ersten kontrolliert randomisierten Untersuchungen wie die MUSTIC-Studie, die PATHCHF-II-Studie und die MIRACLE-Studie konnten anhand verschiedener Parameter, wie z.B. der NYHA-Klasse, der 6-Minuten-Gehstrecke, der maximalen Sauerstoffaufnahme und Lebensqualitätsindizes, eine signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit sowie der Lebensqualität nach CRT-Implantation nachweisen (Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002, Auricchio et al. 2003). 2004 gelang es in der großen prospektiv randomisierten COMPANION-Studie eine signifikante Senkung der Rehospitalisationsrate sowie der Mortalität bei Patienten mit einem CRT-D nachzuweisen (Bristow et al. 2004). Die Care-HF-Studie

konnte schließlich auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem CRT-P gegenüber einer rein medikamentösen Therapie dokumentieren (Cleland et al. 2005). Auf der Grundlage dieser Studien hat sich die CRT mittlerweile zu einer etablierten Therapieoption bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelt. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology besteht für Patienten, die auch unter optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch sind, mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$, Sinusrhythmus, NYHA-Klasse III-IV und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von >120 ms eine Evidenzklasse 1 (Evidenzgrad A) Indikation (McMurray et al. 2012). Diese Kriterien treffen auf etwa 30% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu (Farwell et al. 2000). Für Patienten mit den oben genannten Kriterien, aber einem verbreiterten QRS-Komplex ohne LSB-Konfiguration besteht eine Evidenzklasse IIa (Evidenzgrad A) Indikation (McMurray et al. 2012). Bei 30-40% der anhand der Leitlinien für die CRT ausgewählten Patienten wurde in mehreren prospektiv randomisierten Studien jedoch ein mangelndes Ansprechen auf die Therapie verzeichnet (Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005), wobei die Kriterien für ein Therapieversagen bislang nicht standardisiert sind und je nach Studie klinische und/oder echokardiographische Parameter enthalten. Vor dem Hintergrund der Invasivität und Kostenintensität der CRT ist eine hohe Erfolgsrate anzustreben.

1.1.4 Elektrische und mechanische Dyssynchronie

Die Indikation zur CRT-Implantation wird leitlinienkonform vor allem anhand klinischer und elektrokardiographischer Kriterien gestellt. Es hat sich aber gezeigt, dass nicht jeder Patient mit einer elektrischen Leitungsverzögerung auch tatsächlich eine, durch die CRT korrigierbare, relevante mechanische Dyssynchronie aufweist (Bax et al. 2004, Kashani et al. 2005). Einem morphologisch deformierten QRS-Komplex können verschiedene Schädigungen der Erregungsleitung zugrunde liegen. Läsionen auf unterschiedlichen Höhen des His-Bündels können ebenso wie z.B. dyssynchrone Myokardareale des Ventrikels im Oberflächen-EKG einen LSB erzeugen (Ghio et al. 2004). Umgekehrt kann eine Dyssynchronie zwischen bestimmten Segmenten des Ventrikels vorliegen, ohne einen kompletten Linksschenkelblock zur Folge zu haben (Beshai et al. 2007). Hieraus erklärt sich die Annahme, dass die mechanische Dyssynchronie durchaus unterschiedlich ausgeprägt sein kann und nicht zwingend mit

einer elektrischen Dyssynchronie gleichgesetzt werden kann. In Ergänzung zur EKG wurden daher, unter der Vorstellung, dass die Detektion mechanischer Dyssynchronie eine zentrale Rolle in der Verbesserung der Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten zukommen könnte, zunehmend bildgebende Verfahren auf Ihre Eignung untersucht.

1.1.5 Bildgebende Verfahren zur Erfassung kardialer Dyssynchronie

Das meist verwendete Verfahren für die Detektion mechanischer Dyssynchronie ist die transthorakale Echokardiographie. Dabei werden neben konventionellen Methoden wie der M-Mode-, 2D- und Doppler-Echokardiographie neuere Verfahren wie z.B. die farbcodierte Gewebe-Doppler-Echokardiographie oder die Gewebe-Doppler-basierte Deformationsanalyse (*strain rate imaging*, SRI) verwendet.

Für die Quantifizierung der interventrikulären mechanischen Dyssynchronie (IVMD), wird vorrangig die konventionelle gepulste Doppler-Echokardiographie eingesetzt (Cleland et al. 2001, Rouleau et al. 2001, Pitzalis et al. 2002). Zwei multizentrische Studien ergaben, dass die Bestimmung der zeitliche Differenz zwischen transaortalem und transpulmonalem Fluss zu einer optimierten Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten beitragen kann (Achilli et al. 2006, Richardson et al. 2007).

Die intraventrikuläre Dyssynchronie wird in der Echokardiographie meist mittels M-Mode-Echokardiographie und unterschiedlicher Gewebe-Doppler-Methoden bestimmt. Eine weit verbreitete Methode ist die Messung der Zeitdifferenz zwischen der maximalen Einwärtsbewegung des Septums und der posterolateralen Wand des linken Ventrikels (*septal to posterior wall motion delay*, SPWMD) (Pitzalis et al. 2002, Kass 2003, Anderson et al. 2008, Chung et al. 2008) im M-Mode. Ein *septal flash* (SF) als vorzeitige Kontraktion des Septums während der isovolumetrischen Phase der Systole lässt sich ebenfalls im M-Mode detektieren. Dieser Parameter zur Diagnostik intraventrikulärer Dyssynchronie wurde 2009 erstmalig in einer multizentrischen Studie beschrieben (Parsai et al. 2009). In der Gewebedopplerechokardiographie werden mittels gepulstem oder farbkodiertem Gewebe-Doppler, je nach Modell, in zwei bis zwölf verschiedenen Regionen des linken Ventrikels systolische Geschwindigkeitsmaxima gemessen und die Zeitdifferenz bis zur maximalen Kontraktion erhoben (Bax et al. 2004, Notabartolo et al. 2004, Penicka et al. 2004, Yu et al. 2006).

Die Aussagekraft der Echokardiographie als Methode für die direkte Erfassung der mechanischen Dyssynchronie wurde jedoch durch die 2008 veröffentlichte PROSPECT-Studie in Frage gestellt. Chung et al. untersuchten bei 426 Patienten 12 verschiedene echokardiographische Parameter mit dem Ergebnis einer hohen Untersucherabhängigkeit und einer unzureichenden Genauigkeit der einzelnen Messungen, um im klinischen Alltag für die Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten eingesetzt zu werden (Chung et al. 2008). Ein alternatives bildgebendes Verfahren für die Erfassung mechanischer Dyssynchronie ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Sie wird zunehmend in der morphologischen und funktionellen Diagnostik des Herzens eingesetzt. Vorteile dieses bildgebenden Verfahrens sind die frei wählbare räumliche Orientierung, die hohe Reproduzierbarkeit und die gute Gewebecharakterisierung (Lardo et al. 2005).

Auf dem Gebiet der Diagnostik mechanischer Dyssynchronie mittels MRT sind in den letzten Jahren verschiedene Ansätze publiziert worden. Die erste tierexperimentell und klinisch-experimentell untersuchte Methode war das sogenannte *tagging* (Zerhouni et al. 1988). Beim *tagging* werden sehr detailliert lokale Myokardbewegungen während des Kontraktionsablaufes erfasst, um ein umfassendes Bild der Ventrikelkontraktion zu erstellen. Hierzu wird mit schnellen Sättigungsimpulsen ein Gitter- oder Linienmuster auf die zu untersuchende Schicht gelegt. Anhand der Verformung des Musters wird die Translations- und Rotationsbewegung des Ventrikels während des Herzzyklus erfasst und anschließend quantitativ berechnet (Lardo et al. 2005). Da jeder Gitterpunkt in jeder Schicht erfasst und das Bewegungsmuster mittels einer speziellen Nachbearbeitungssoftware ausgewertet werden muss, erfordert dieses Verfahren einen großen Zeitaufwand. Weiterentwicklungen des *tagging* sind u.a. das *harmonic-phase-imaging* (HARP), das *displacement-encoding* (DENSE) und das *strain-encoded-imaging* (SENC) (Osman et al. 1999, Garot et al. 2000, Feng et al. 2009). Die neueren Methoden ermöglichen eine durch Automatisierung schnellere, jedoch weiterhin umfangreiche und zusätzlich abstrakte Auswertung. Auch die Phasenkontrast-MRT und *tissue-synchronization*-MRT wurden bereits zur Detektion intraventrikulärer Dyssynchronie eingesetzt (Westenberg et al. 2006, Chalil et al. 2007). Gemein ist den bislang verfügbaren Methoden die zeitaufwendige, komplexe Auswertung, die einer hohen Untersucherexpertise bedarf. Wünschenswert wären daher einfache, reproduzierbare und für die klinische Routine zugänglichere Methoden.

1.2 Ziele der Arbeit

1: Quantifizierung inter- und intraventrikulärer mechanischer Dyssynchronie - Der Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie

Der erste Teil der vorliegenden Studie vergleicht die Echokardiographie und Magnetresonanztomographie als Methoden für die Quantifizierung inter- und intraventrikulärer mechanischer Dyssynchronie. Das Ziel war, eine Methode zu entwickeln, die in einer möglichst einfachen und leicht reproduzierbaren Form die Bestimmung echokardiographischer Parameter mittels kardialer Magnetresonanztomographie erlaubt. Die Ergebnisse der Messungen wurden im Anschluss mit denen der konsekutiven Messungen des Referenzstandards Echokardiographie verglichen.

2: Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie in der Optimierung der Patientenselektion für die kardiale Resynchronisationstherapie

In dem zweiten Teil wurde untersucht, ob diese MRT-Methoden zur Quantifizierung mechanischer Dyssynchronie zur Patientenselektion für die CRT geeignet sind. Hierfür wurde an einer Subpopulation der Studie, bestehend aus Patienten, die im Verlauf ein CRT-System erhielten, analysiert inwieweit der Therapieerfolg anhand der Parameter vorhergesagt werden konnte. Zusätzlich wurde die SDt-16, die Standardabweichung der Zeit bis zur maximalen regionalen Wanddicke in 16 verschiedenen Segmenten, als vielversprechendes, extern validiertes Verfahren untersucht (Marsan et al. 2009).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenauswahl

Für diese Studie wurden im Zeitraum von Januar bis Dezember 2008 45 Patienten, die sich zur Evaluation der Therapieoptionen bei chronischer Herzinsuffizienz stationär oder ambulant im Universitären Herzzentrum Hamburg vorstellten, eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Einschlusskriterien waren eine chronische Herzinsuffizienz gemäß NYHA II-III, eine mittel- bis hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion, sowie die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten nach einer umfangreichen Studienaufklärung. Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Unfähigkeit, die Einverständniserklärung zu geben

Alter jünger als 18 oder älter als 80 Jahre

Bekannte Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung:

Das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder implantierbaren Defibrillators, ferromagnetischer- oder intrakranieller Clips, Granatsplitter, Endoprothesen aus Metall, Cochleaimplantate

Schwangerschaft

Bekannte konsumierende Grunderkrankung

Akuter Myokardinfarkt

Herzinsuffizienz NYHA >III

Die 45 Studienteilnehmer erhielten bei Einschluss ein EKG, eine Echokardiographie und eine Magnetresonanztomographie. Bei 20 der 45 Patienten bestand zudem entsprechend der aktuellen Empfehlungen die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (Dickstein et al. 2008). Diese Patienten erhielten im Verlauf unabhängig vom Einschluss in die vorliegende Studie ein implantierbares CRT-D-System.

Für den zweiten Teil der vorliegenden Studie wurden die 20 mit einem CRT-D-System versorgten Patienten nachuntersucht. Sechs Monate nach CRT-Implantation erfolgte anhand des sogenannten *composite clinical score* (CCS) eine Einteilung in zwei Subgruppen der Studie:

Die erfolgreich therapierten *responder* und die therapieversagenden *non-responder*. Der CCS, als Instrument zur Beurteilung einer erfolgreichen Therapie, beinhaltet die NYHA-Klasse, eine globale Bewertung des Patientenstatus und das Auftreten klinischer Ereignisse wie z.B. Hospitalisation, Dekompensation und Tod (Packer 2001). Zusätzlich wurde eine Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) um $\geq 15\%$ berücksichtigt (Pitzalis et al. 2002, Yu et al. 2003, Chung et al. 2008). Anhand der zuvor erhobenen magnetresonanztomographischen Daten wurde analysiert, inwieweit durch Messung der inter- und intra-ventrikulären Dyssynchronie ein Therapieerfolg vorhergesagt werden konnte.

2.2 Echokardiographie

2.2.1 Gepulste Doppler-Echokardiographie

Basierend auf dem Dopplerprinzip, das die Änderung von Schallfrequenzen bei Bewegung der Schallquelle oder des Reflexionsortes beschreibt, wird die Doppler-Echokardiographie zur Messung von Blutflussrichtungen und -geschwindigkeiten verwendet. Bei der gepulsten Dopplerechokardiographie fungiert ein Quarzkristall gleichzeitig als Sender und Empfänger. Über die Laufzeit des reflektierten Dopplersignals wird die Tiefenlokalisierung bestimmt und so eine ortsselektive Flussgeschwindigkeitsmessung ermöglicht. Dafür wird im konventionellen B-Mode der zu messende Bereich durch ein Messfenster (*sample volume*) festgelegt. Die ortsselektiven Geschwindigkeiten können jedoch nur bis zu einer bestimmten Grenzfrequenz gemessen werden, da die Signale aus dem Bereich der maximalen Eindringtiefe den Empfänger erreichen müssen, bevor der nächste Sendeimpuls abgegeben wird. Die Grenzfrequenz ist von der Häufigkeit der Sendepulse pro Sekunde, der Pulsrepetitionsfrequenz, abhängig.

2.2.2 Gewebe-Doppler-Echokardiographie

Die Gewebe-Doppler-Echokardiographie basiert auf denselben Prinzipien wie die konventionelle Doppler-Echokardiographie, misst aber statt der Blutflussgeschwindigkeit die Geschwindigkeit der myokardialen Wandbewegungen. Da das Gewebe dichter ist und sich lang-

samer bewegt als das Blut, wird das niedrigamplitudige, hochfrequente Signal des Blutflusses mit entsprechenden Filtern unterdrückt und das hochamplitudige, niedrigfrequente Myokardsignal farbcodiert oder als Spektraldopplerkurve dargestellt.

2.2.3 M-Mode-Echokardiographie

Die M-Mode-Echokardiographie eignet sich für lineare Messungen. Der Schallkopf erzeugt einen einzigen Schallstrahl mit einer hohen Pulsrepetitionsfrequenz (1000-5000/s) und einer sehr hohen zeitlichen Auflösung (≤ 1 ms). Der Herzquerschnitt wird in einer Dimension dargestellt. Die im Ultraschallbündel hintereinander liegenden Strukturen und deren Bewegungen werden registriert und gegen die Zeit aufgetragen.

2.2.4 Untersuchungsprotokoll

Die transthorakale echokardiographische Untersuchung wurde an einem Vivid 7 Ultraschallgerät (General Electric Vingmed Ultrasound, Horton, Norwegen) im Echolabor des Universitären Herzzentrums in Hamburg an allen Patienten durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage nach den Leitlinien für Echokardiographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie unter Verwendung von Standardeinstellungen und -schnittebenen sowie zeitsynchroner EKG-Aufzeichnung (Erbel R 1997). Von apikal wurden die Vier-, Drei- und Zweikammerblicke, von parasternal die Lang- und Kurzachsenschnitte aufgenommen. Die M-Mode-Aufzeichnung erfolgte auf Höhe der Papillarmuskeln. Mittels gepulsten Dopplers wurde der Fluss über der Aorten- und Pulmonalklappe gemessen. Im Zwei- und Vierkammerblick erfolgten farbcodierte Gewebe-Doppler-Aufnahmen mit einer Bildrate von 100/s. Sämtliche Einstellungen, Schnittebenen sowie Messungen wurden digital aufgezeichnet und gespeichert. Zur Offline-Auswertung wurden Bildschleifen mindestens dreier konsekutiver Herzzyklen gespeichert.

2.2.5 Auswertung

Die Analyse der echokardiographischen Bilder erfolgte auf einer Standardbenutzeroberfläche (Echopac 7.1.2, General Electric Vingmed Ultrasound, Horton, Norwegen). Das linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen wurde bestimmt und die Ejektionsfraktion nach der modifizierten Simpson-Formel errechnet. Für die Quantifizierung der inter- und intraventrikulären mechanischen Dyssynchronie wurden folgende Messungen durchgeführt:

MATERIAL UND METHODEN

für die interventrikuläre mechanischen Dyssynchronie (IVMD) wurde mittels gepulsten Dopplers der Fluss über der Aorten- und Pulmonalklappe gemessen. Das Intervall zwischen Beginn des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG und der systolischen Klappenöffnung wurde jeweils über Aorten- und Pulmonalklappe gemessen und als links- (LV-) und rechtsventrikuläre (RV-) Präejektionszeit (PEP) definiert. Die IVMD wurde nach der Methode von Richardson et al. als Differenz zwischen RV-PEP und LV-PEP berechnet (s. Abb. 2) (Richardson et al. 2007).

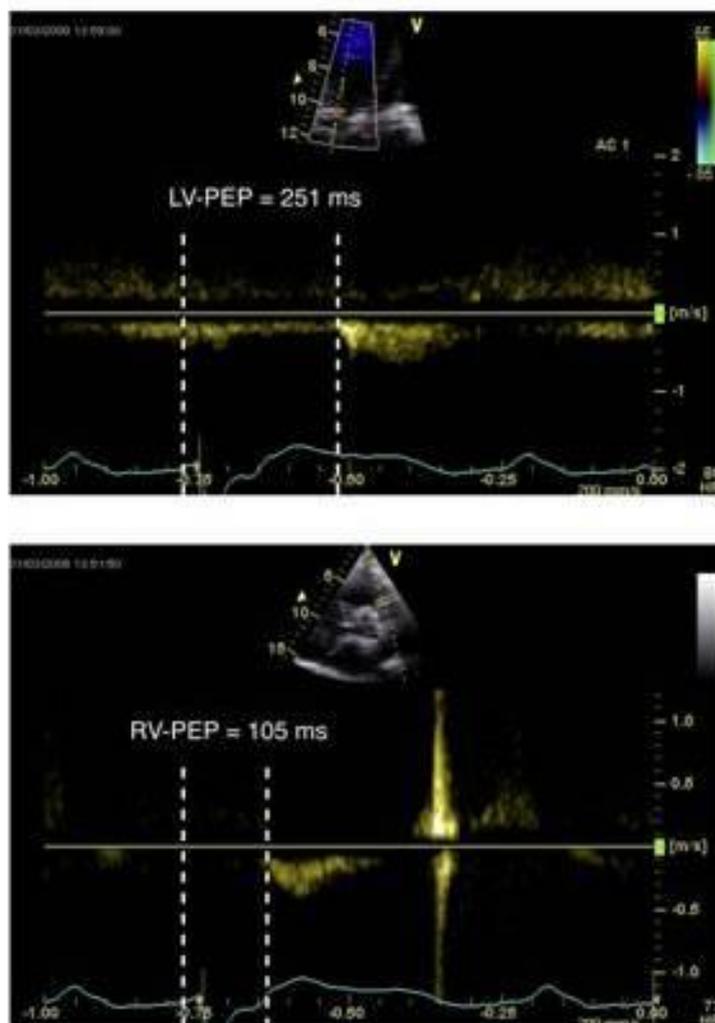


Abbildung 2: LV-PEP und RV-PEP in der gepulsten Doppler-Echokardiographie. Bei diesem Patienten errechnet sich eine IVMD von 146 ms ($\Delta\text{PEP} = 251 \text{ ms} - 105 \text{ ms}$)

Für die intraventrikuläre mechanischen Dyssynchronie wurden folgende Messungen durchgeführt: Nach Pitzalis et al. wurde im M-Mode der Parameter SPWMD (*septal-to-posterior wall*

motion delay) als zeitliche Differenz zwischen der maximalen Einwärtsbewegung des Septums und der posterolateralen Wand gemessen (Pitzalis et al. 2002). Um das Vorliegen eines *septal flash* (SF) zu untersuchen, wurde der Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung markiert und überprüft, ob die Kontraktion des Septums vorzeitig erfolgte (s. Abb. 3) (Parsai et al. 2009).

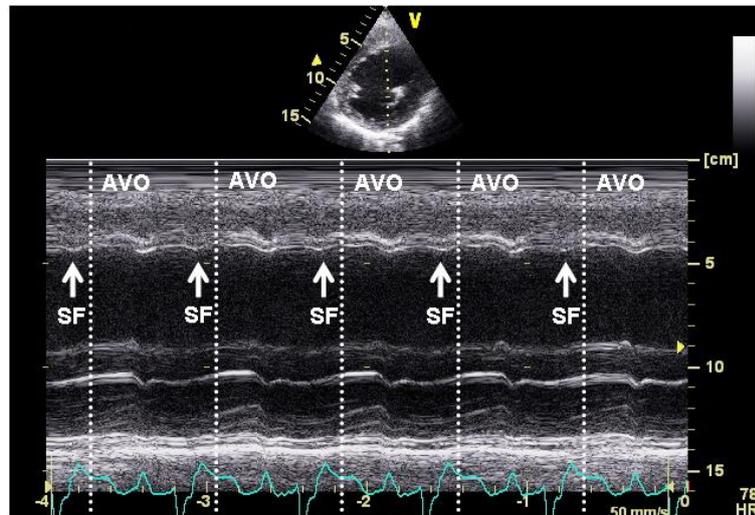


Abbildung 3: SF in der M-Mode-Echokardiographie (Pfeile). AVO: Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung.

Für die linksventrikuläre mechanischen Dyssynchronie (LVMD) erfolgte eine farbcodierte Gewebe-Doppler-Darstellung im apikalen Zwei- und Vierkammerblick mit einer Bildrate von 100/s. Zur Auswertung wurde nach der Methode von Bax et al. von den basalen Segmenten der septalen, lateralen, inferioren und anterioren linksventrikulären Wand durch Setzen von Messfenstern Geschwindigkeitsprofile erstellt und als Kurvenverläufe dargestellt (Bax et al. 2004). Die Zeit zwischen Beginn des QRS-Komplexes im EKG und der maximalen systolischen Kontraktionsgeschwindigkeit (*time to peak velocity*, TPV) wurde in allen vier Regionen gemessen und die maximale Verzögerung zwischen zwei gegenüberliegenden Regionen als LVMD errechnet (s. Abb. 4).

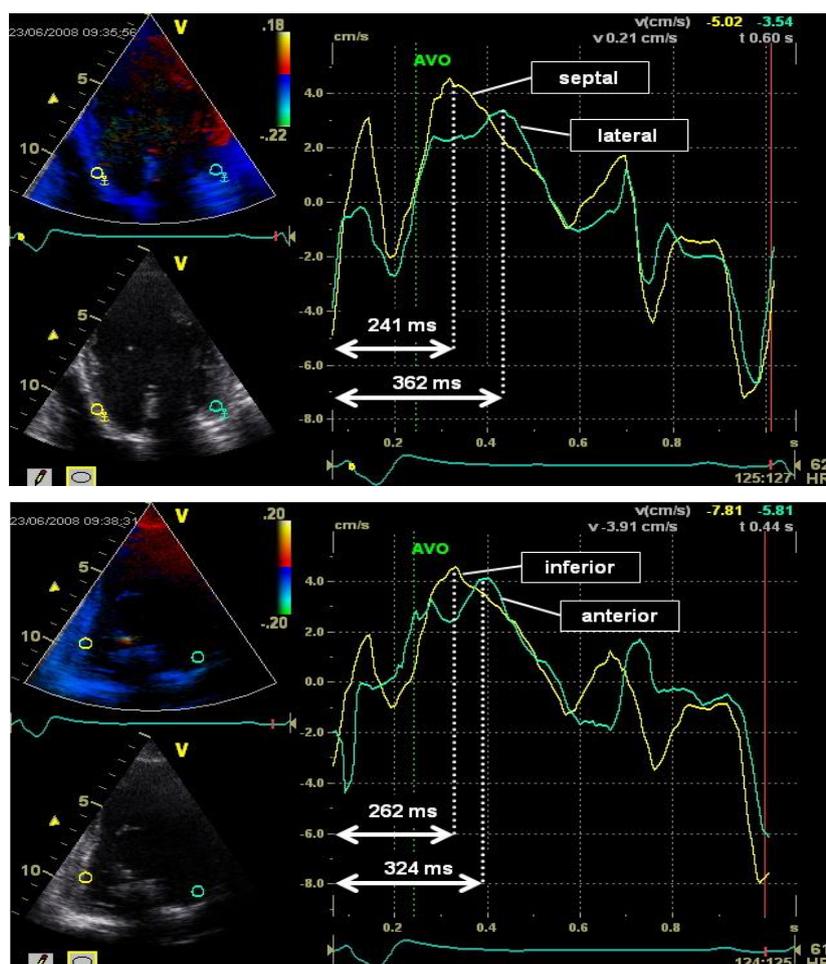


Abbildung 4: Links: Positionierung von Messfenstern in den basalen Anteilen der septalen und lateralen Wand (oben) sowie der inferioren und anterioren Wand (unten) in der Gewebe-Doppler-Darstellung. Rechts: Geschwindigkeitskurven und TPV für den jeweiligen Wandabschnitt. Die LVMD als maximale Differenz zwischen zwei gegenüberliegenden Abschnitten betrug in diesem Beispiel 62 ms (324 ms – 262 ms). AVO: Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung.

Alle Auswertungen erfolgten getrennt und geblendet durch zwei Personen.

2.3 Magnetresonanztomographie

2.3.1 Pulssequenzen

Spin-Echo-Sequenz

Die Spin-Echo-Sequenz ist die am häufigsten eingesetzte MRT-Sequenz. Sie besteht aus einem 90°-Impuls, gefolgt von einem 180°-Impuls. Nach Einstrahlung des 90°-Impulses kommt es durch statische Feldinhomogenitäten und Spin-Spin-Interaktionen zu dem so genannten T_2^* -Effekt; die Spins werden dephasiert. Durch Einstrahlung eines schichtselektiven 180°-Refokussierungspulses nach Durchführung eines Phasenkodierschrittes wird die Dephasie-

rung invertiert. Hierdurch kommt es zu einer allmählichen Rephasierung und folglich einer erneuten Zunahme des Signals. Dieses Signal wird als Spin-Echo bezeichnet. Die Zeit zwischen dem 90° -Impuls und dem Maximum des Spin-Echo-Signals ist die Echozeit (TE). Der Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden 90° -Impulsen bezeichnet man als Repetitionszeit (TR). Durch die Refokussierung werden die fluktuierende Feldinhomogenitäten durch T_2 -Effekte nicht beeinflusst, daher lassen sich durch geeignete Wahl von TR und TE T_2 - und T_1 -gewichtete Bilder erzeugen.

Gradienten-Echo-Sequenz

Im Gegensatz zu der Spin-Echo-Sequenz beträgt der Anregungswinkel $<90^\circ$ und es wird kein 180° -Impuls angewandt. Da durch den kleineren Flipwinkel des Anregungspulses nicht die gesamte Längsmagnetisierung ausgelenkt wird, ist die Relaxationszeit deutlich kürzer und die Wahl kürzerer TR-Zeiten möglich. Das Signal entsteht durch Anlage eines bipolaren Gradienten. Durch eine initiale negative Polarität kommt es zu einer Dephasierung der Spins. Ein positiver Gradient bewirkt anschließend eine Rephasierung, die das Gradienten-Echo erzeugt. Die Wichtung ist bei der Gradienten-Echo-Sequenz neben TR und TE vom Flipwinkel abhängig. Durch Fehlen des 180° -Impulses werden Magnetfeldinhomogenitäten bei der Gradienten-Echo-Sequenz nicht kompensiert, es entstehen T_2^* -gewichtete Bilder.

Steady-state-free-precession-Sequenz

Im Gegensatz zu den klassischen Gradienten-Echo-Sequenzen wird bei der *steady-state-free-precession*-Sequenz (SSFP, z.B. trueFISP) die gradienteninduzierte Dephasierung durch Rephasierungsgradienten vollständig rückgängig gemacht. Die transversale Magnetisierung ist dadurch vor jedem neuen Impuls in Phase (*steady-state*) und es entsteht bei kurzer TR bei großem Flipwinkel ein maximales, höher dem der nicht balancierten SSFP-Sequenzen, Spin-Echo-Signal. Die Signalintensität ist bei SSFP-Sequenzen vom T_2/T_1 -Quotienten abhängig: mit Größe des Quotienten steigt die Signalintensität. Flüssigkeiten haben aufgrund ihres hohen T_2/T_1 -Verhältnisses eine hohe Signalintensität und der Kontrast der Sequenz ist relativ unempfindlich gegenüber Fluss. Da die Sequenz mit einer hohen Effizienz des Signal-Rausch-Verhältnisses (*signal-to-noise ratio*, SNR) auch bei kleinen Flipwinkeln einen sehr guten Kontrast zwischen Myokard und Blut und eine hohe zeitliche Auflösung aufweist, eig-

net sie sich besonders für die funktionelle Beurteilung des Herzens und wird unter anderem für die Cine-Magnetresonanztomographie verwendet.

2.3.2 Parallele Bildgebung

Die parallele Bildgebung ermöglicht eine deutliche Verkürzung der Bildmesszeit durch gleichzeitige Aufnahme mehrere Einzelspulenbilder durch nebeneinander platzierte, parallel betriebene Hochfrequenzspulen unterschiedlicher räumlicher Sensitivität (*phased-array-technology*) und folgende Rekonstruktion der entstandenen Teilbilder zu einem Gesamtbild. Die Beschleunigung der Bildakquisition wird durch Erhöhung der Schrittweite der Phasenkodierung erreicht. Daraus resultiert zunächst eine Einschränkung des Gesichtsfeldes (*field of view*, FOV) in den Einzelspulenbildern und eine Überlagerung verschiedener Bildanteile durch Faltung. Bei der Rekonstruktion zum Gesamtbild ermöglichen die unterschiedlichen räumlichen Empfindlichkeiten der Spulen jedoch ein faltenfreies Bild im ganzen FOV. Es gibt verschiedene Bildrekonstruktionsverfahren: das k-Raumverfahren, das Bildraumverfahren und das Hybridverfahren. Ein Bildraumverfahren ist z.B. das *sensitivity encoding* (SENSE). Die Bildeinfaltungen werden hier unter Ausnutzung der unterschiedlichen räumlichen Sensitivität der einzelnen Spulen mittels pixelweiser Matrixinversion entfaltet und so das gesamte Bild rückgerechnet. Die parallele Bildgebung lässt sich mit allen bekannten Sequenzen kombinieren. Der Geschwindigkeitsgewinn geht allerdings mit einem Verlust des SNR einher.

2.3.3 EKG- und Atemsynchronisation

Um Artefakte durch die schnelle Bewegung des Herzmuskels zu minimieren, erfolgt die Bildakquisition in der kardialen MRT durch Segmentierung eines Einzelbildes auf mehrere Herzschläge. Anhand des zeitgleich abgeleiteten EKG kann die Bewegungsunterdrückung entweder durch prospektive EKG-Triggerung oder retrospektives EKG-Gating erreicht werden. Bei der prospektiven EKG-Triggerung wird die Datenaufnahme mit dem Herzzyklus synchronisiert. Die Bildakquisition erfolgt konsekutiv in mehreren Herzzyklen mit einer gewählten konstanten Verzögerung nach der R-Zacke, die Bildinformation wird also sukzessiv gewonnen. Die Daten werden anschließend rekonstruiert und in Form einer Cine-Bildschleife dargestellt. Bei dem retrospektiven EKG-Gating erfolgt zunächst eine kontinuierliche Datenaufnahme mit simultaner EKG-Registrierung. Für jedes Bild wird registriert zu welchem Zeitpunkt nach der R-Zacke es akquiriert wurde. Im Anschluss an die Messung werden dann

die Daten entsprechend dieser zeitlichen Informationen zusammengefügt, sortiert und phasenkorrekt in der Cine-Bildschleife zugeordnet.

Zur Eliminierung der Artefakte durch die Atemexkursionen des Patienten eignet sich für Messungen mit kurzer Akquisitionszeit besonders die Atemanhaltetechnik. Anhand eines auf dem Bauch des Patienten befestigten Atemkissens wird die Atmung am Monitor registriert und der Patient in der gewünschten Atemlage gebeten den Atem zu halten. Der Großteil der Messungen wird in endexpiratorischer Lage durchgeführt, da diese sich als am besten reproduzierbare Atemlage erwiesen hat. Die Messzeiten betragen hier jeweils ca. 10-20 s.

2.3.4 Cine-Magnetresonanztomographie

Bei der Cine-MRT werden mit oben genannten Methoden Bilddaten des gesamten Herzzyklus gewonnen und zu einem Film zusammengestellt. So können ähnlich wie in der Echokardiographie Bewegungsabläufe der Herzaktion dargestellt werden. Als optimale Sequenz für die Cine-Bildgebung hat sich die bSSFP-Sequenz durchgesetzt. Die Cine-Bildgebung mit bSSFP-Sequenzen gilt für die Messung der links- und rechtsventrikulären Volumina und Funktion aufgrund ihrer Genauigkeit mittlerweile als Referenzmethode (Rumberger et al. 1997, Barkhausen et al. 2001, Carr et al. 2001, Fuchs et al. 2003, Hendel et al. 2006).

2.3.5 Phasenkontrast- Magnetresonanzangiographie

Die Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographie (PC-MRA) ermöglicht eine Aussage zur Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit von Blut durch die Schichtebene. Das Prinzip der PC-MRA beruht auf der Messung der flussbedingten Phasenänderung des MRT-Signals. Der bipolare Gradientenpuls wird zwischen der Hochfrequenz-Anregung und der Signalaufnahme angelegt. Die erste Impulshälfte führt zu einer Phasenverschiebung der Spins. Die zweite Impulshälfte hat ein umgekehrtes Vorzeichen und invertiert die Phase der am Ort verbliebenen Spins. Die ursprüngliche Phasenlage der Spins, die sich während des Gradientenimpulses bewegt haben, kann wiederum auf Grund der Lageänderung nicht vollständig kompensiert werden; die Phasenverschiebung des fließenden Blutes wird also nicht gänzlich rückgängig gemacht. Die verbleibende Phasenverschiebung, der Phasenwinkel, ist proportional zu der Wegstrecke, die die Spins entlang der Gradientenrichtung zurückgelegt haben, und damit auch proportional zu der Geschwindigkeit der Spins. Durch Aneinandersetzen zweier bipolarer Gradienten wird ein flussunempfindliches Bild aufgenommen. Die Subtraktion der fluss-

empfindlichen Aufnahmen von der flussunempfindlichen Aufnahme ermöglicht eine vollständige Unterdrückung des statischen Gewebes und ergibt damit das Angiogramm. Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit wird anhand des Phasenwinkels ermöglicht, da dieser proportional zur Lageänderung der Spins im Raum und somit zur Flussgeschwindigkeit des Blutes ist. Die gemessene Geschwindigkeit wird als Grauwertbild über eine zur Verfügung stehende Grauwertskala von ganz weiß nach ganz schwarz dargestellt. Fluss parallel zu dem bipolaren Gradienten erscheint hell. Mit Hilfe einer Auswertungssoftware kann eine Quantifizierung der Flussgeschwindigkeit erfolgen. Ist die Phasenänderung jedoch größer als $+180^\circ$ oder kleiner als -180° wird die Flussgeschwindigkeit inkorrekt interpretiert. Dieses Phänomen wird als *aliasing* bezeichnet. Durch Optimierung der Sequenz auf die zu erwartende Flussgeschwindigkeit, die sogenannte Geschwindigkeitskodierung, kann das *aliasing* vermieden werden.

2.3.6 Untersuchungsprotokoll

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem 1,5-Tesla Tomographen (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande), ausgestattet mit einer aus vier Elementen bestehenden *phased-array*-Oberflächenspule. Die Messungen wurden in Rückenlage, mit paralleler EKG-Aufzeichnung und in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Zu Beginn der Untersuchung wurden mit schnellen single-shot-SSFP-Sequenzen Übersichtsaufnahmen in axialer, koronarer und sagittaler Schnittführung angefertigt (s. Abb. 5).

MATERIAL UND METHODEN

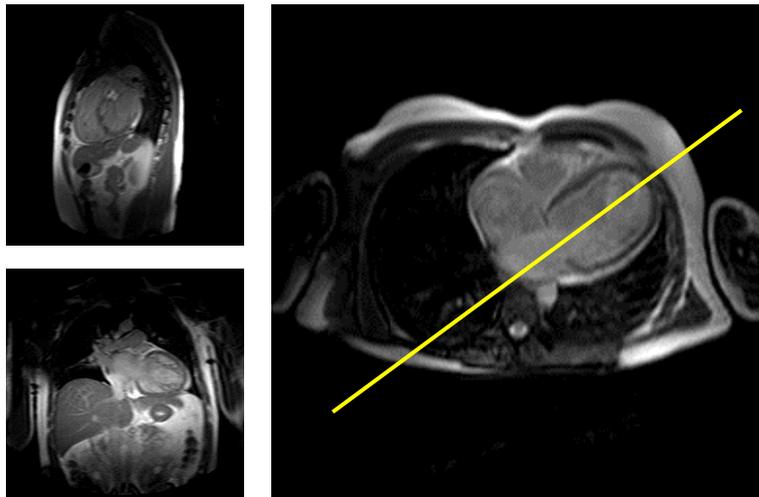


Abbildung 5: Übersichtsaufnahmen in sagittaler (links oben), koronarer (links unten) und axialer (rechts) Schnittführung. Eingezeichnet die Ebene der vertikalen Langachse auf die axiale Schicht.

Für die folgenden Cine-MRT-Aufnahmen wurde eine retrospektiv EKG-gegate SSFP-Sequenz unter Einsatz paralleler Bildgebung (SENSE) und der *view-sharing*-Technik verwendet. So konnten 100 Bilder/RR-Intervall mit einer zeitlichen Auflösung von 9 ± 2 ms erreicht werden. Typische Sequenzparameter finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Typische Sequenzparameter in der Cine-MRT. TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

Sequenztyp	bSSFP
TR (ms)	3,3
TE (ms)	1,7
Flipwinkel	60°
Pixelgröße (mm ²)	1,53 x 1,53
Schichtdicke (mm)	6
Zeitliche Auflösung (ms)	9 ± 2
Bilder/RR-Intervall	100

Anhand eines axialen Übersichtsscans erfolgte durch die Mitte der Mitralklappe und die Spitze des linken Ventrikels die Planung einer Suchschicht („Pseudo-Zwei-Kammer-Blick“). Anschließend wurde anhand des entstandenen „Pseudo-Zwei-Kammer-Blickes“, ebenfalls durch die Mitte der Mitralklappe und die linksventrikuläre Spitze, eine weitere Suchschicht, der „Pseudo-Vier-Kammer-Blick“ geplant (s. Abb. 6).

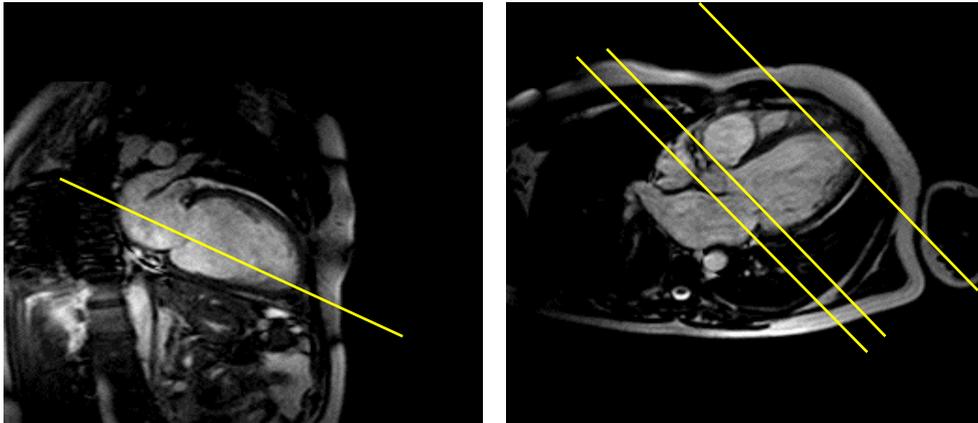


Abbildung 6: Links: Suchschicht „Pseudo-Zwei-Kammer-Blick“. Eingezeichnet die Ebene der horizontalen Langachse. Rechts: Suchschicht „Pseudo-Vier-Kammer-Blick“. Eingezeichnet die Ebenen einiger Schichten in der kurzen Herzachse.

Im 90°-Winkel zum „Pseudo-Vier-Kammer-Blick“ wurde parallel zur AV-Klappenebene, ca. 1 cm apikal, ein Kurzachsen-Schnitt erzeugt. Mit Hilfe dieses Kurzachsenschnittes wurde durch die größte Längsausdehnung sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels die Schnittebene für den Vier-Kammerblick geplant. Senkrecht zur Längsachse des Herzens erfolgte im Zwei- und Vier-Kammer-Blick die Planung der Kurzachsenschnitte. Diese wurden von der Basis bis zum Apex angefertigt und dienten später als Grundlage für die Volumetrie des linken Ventrikels sowie für die Messung der intraventrikulären Dyssynchronie. Im Vier-Kammer-Blick wurde dann eine Suchschicht durch die Mitralklappe und die linksventrikuläre Spitze gesetzt, die zudem in einem basalen Kurzachsenschnitt den linksventrikulären Ausflusstrakt mittig schnitt. Der entstandene Drei-Kammer-Blick wurde anschließend für die Planung der Phasenkontrastangiographie der Aorta verwendet. Anhand dieses Drei-Kammer-Blickes und des linksventrikulären Ausflusstraktes erfolgte auf Ebene der Aortenklappe die Planung für die aortale Flussmessung. Die Planung für die Flussmessung der Pulmonalarterie erfolgte an einer sagittalen und einer axialen Übersichtsaufnahme. Die Flussmessungen wurden mit einer retrospektiv EKG-gegateten, flusssensitiven Phasenkontrast-Gradientenecho-Sequenz durchgeführt. Typische Sequenzparameter der Phasenkontrast-MRA finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Typische Sequenzparameter in der Phasenkontrast-MRA. TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

Sequenztyp	bSSFP
TR (ms)	4,1
TE (ms)	2,5
Flipwinkel (°)	15
Pixelgröße (mm ²)	1,64 x 1,64
Schichtdicke (mm)	10
Zeitliche Auflösung (ms)	16 – 28
Geschwindigkeitskodierung (cm/s)	150 – 250

2.3.7 Auswertung

Die Analyse der Bilder erfolgte mit der View Forum Workstation R5.1 Software (Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Für die Messung der Flussgeschwindigkeit über der Aorten- bzw. Pulmonalklappe in der PC-MRA wurde jeweils die Klappenöffnungsfläche als Untersuchungsgebiet markiert (*region of interest*, ROI, s. Abb. 7) und anschließend der Fluss durch die gewählte Messebene bestimmt. Aus den über das gesamte RR-Intervall akquirierten Phasenkontrastsequenzen wurden dann die Flusskurven errechnet. LV-PEP und RV-PEP wurden jeweils als zeitliches Intervall zwischen Beginn der Bildakquisition und dem Beginn des transaortalen- bzw. transpulmonalen Flusses bestimmt. In Analogie zur gepulsten Doppler-Echokardiographie wurde dann die IVMD als Differenz zwischen der LV-PEP und RV-PEP errechnet (s. Abb. 8)

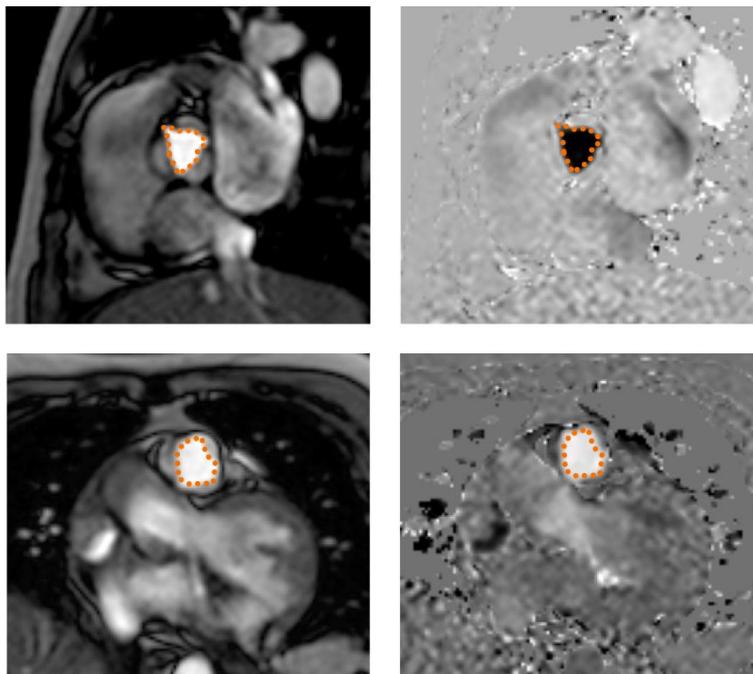


Abbildung 7: ROI Aortenklappe (oben) und Pulmonalklappe (unten). Jeweils links die bSSFP-Sequenz und rechts das Phasenkontrastbild.

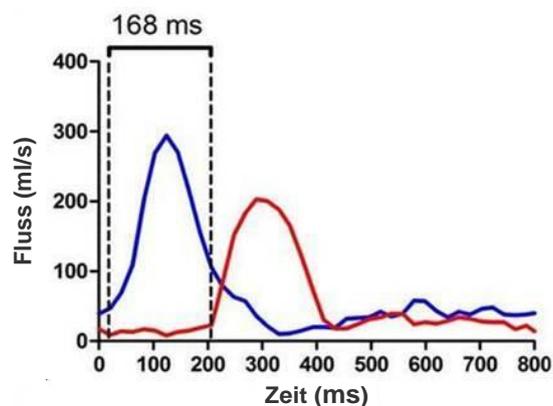


Abbildung 8: Bestimmung der IVMD in der PC-MRA. Die Flusskurven stellen den transaortalen (rot) und transpulmonalen (blau) Fluss dar. Bei diesem Beispielpatienten errechnet sich eine IVMD von 168 ms.

In den Cine-Filmschleifen der Kurzachsenschnitte wurde visuell die maximale Kontraktion der septalen, lateralen, anterioren und inferioren Wand des linken Ventrikels bestimmt und jeweils die Zeit von der Enddiastole bis dahin gemessen (*time-to-peak contraction*, TPC). Die Differenz zwischen der TPC der septalen und der posterolateralen Wand wurde in Analogie zu der M-Mode-Echokardiographie als SPWMD definiert. Wenn die maximale Kontraktion des Septums vor Beginn der Auswurfphase registriert wurde, wurde dies als SF dokumentiert.

MATERIAL UND METHODEN

Die maximale Differenz der TPC zwischen zwei gegenüberliegenden Segmenten wurde wie in der Gewebe-Doppler-Echokardiographie als LVMD definiert (s. Abb. 9).

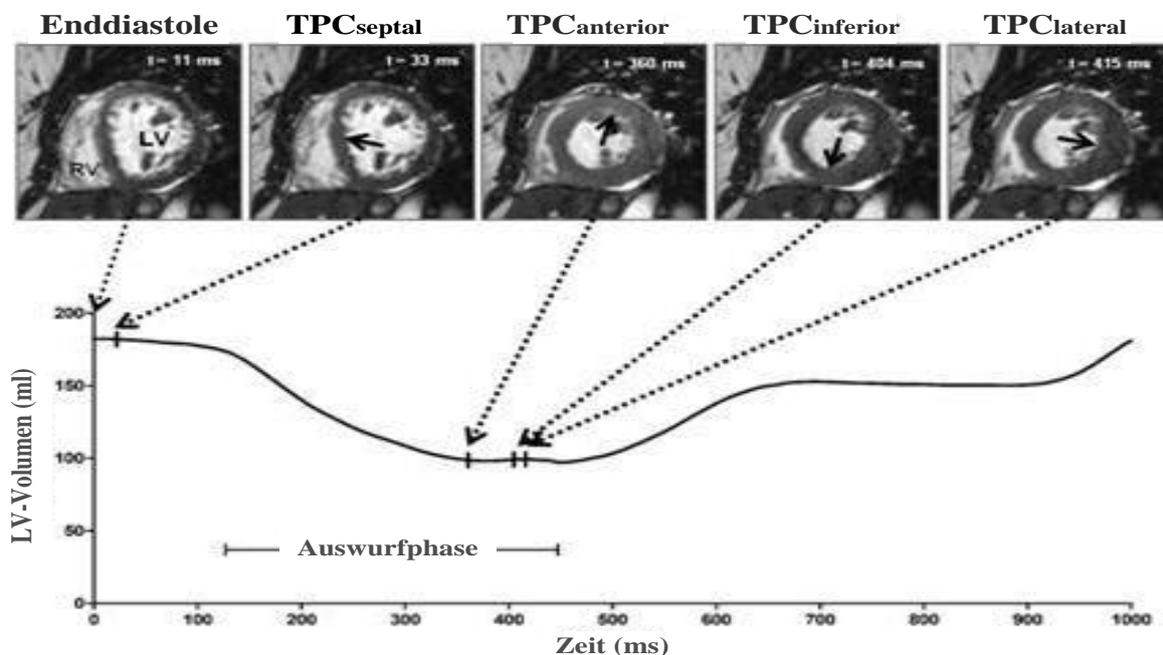


Abbildung 9: Cine-MRT eines Patienten mit LSB. Kurze Herzachse. Die schwarzen Pfeile zeigen die jeweilige Wand des linken Ventrikels. Die TPC der septalen, anterioren, inferioren und lateralen Wand wurde ermittelt (Pfeile gepunktet). LVMD als maximale Δ TPC betrug in diesem Beispiel zwischen der lateralen TPC (415 ms) und der septalen TPC (33 ms) 382 ms. SPWMD war in diesem Beispiel identisch mit LVMD. Die TPC des Septums während der isovolumetrischen Phase der frühen Systole belegt einen SF.

Zusätzlich zu den von der Echokardiographie abgeleiteten Methoden wurde eine weitere verwendet: Ebenfalls in den Cine-Kurzachsenschnitten wurde das zeitliche Intervall bis zur Ausbildung der maximalen Wandverdickung des Septums und der lateralen Wand bzw. von 16 Segmenten (jeweils vier apikale, septale, anterolaterale und inferolaterale Segmente) des linken Ventrikels registriert und als Kurvenverläufe dargestellt. Hierzu wurden im Vorfeld mit Hilfe der semiautomatischen Konturerkennungssoftware Segment v1.702 (<http://segment.heiberg.se>) die endo- und epikardialen Konturen definiert. Wie von Marsan et al. beschrieben, wurde die Standardabweichung der Messungen in den 16 Segmenten (SDt-16) berechnet (s. Abb. 10) (Marsan et al. 2009).

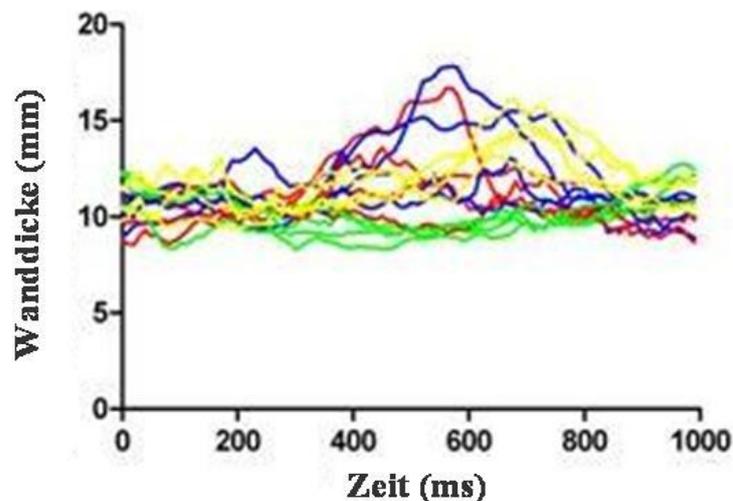


Abbildung 10: Bestimmung der SDt-16 in der Cine-MRT. Die Abbildung zeigt die Wandverdickung anterolateraler (rot), inferolateraler (blau), septaler (grün) und apikaler (gelb) Segmente als Kurvenverlauf. Die Berechnung der SDt-16 ergab bei diesem Patienten 190 ms.

2.4 Statistik

Alle gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL archiviert und mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und der Graph Pad Prism Software Version 5.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) ausgewertet. Für die deskriptive Darstellung der quantitativen, kontinuierlichen Merkmale wurden der Medianwert und der Interquartilbereich, für den Vergleich dieser Daten der ungepaarte Mann-Whitney-U-Test verwendet. Qualitative, kategoriale Daten wurden als absolute Werte bzw. in Prozent angegeben und anhand des exakten Tests nach Fisher verglichen. Korrelationen zwischen den jeweiligen Methoden wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman beschrieben. Für die Ermittlung der Intra- und Inter-Untersucher-Übereinstimmung wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) verwendet. Für die Untersuchung der Übereinstimmung von Methoden und Untersuchern wurde die Bland-Altman-Analyse bzw. Kappa-Koeffizient nach Cohen verwendet. Die diagnostische Aussagekraft der Parameter wurde mit Hilfe der Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurvenanalyse bestimmt und die Fläche unter der Kurve („area under the curve“, AUC) errechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten

3.1.1 Kollektivbeschreibung

Es wurden 45 Patienten, davon 9 Frauen (9/45; 20%) und 36 Männer (36/45; 80%), in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns klinisch stabil, hatten einen Sinusrhythmus und erhielten eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Median bei 60 (47- 69) Jahren. Der mediane *body mass index* (BMI) betrug 25 (23-29). 14 Patienten (14/45; 31%) litten an einer ischämischen Kardiomyopathie, 31 Patienten (31/45; 69%) an einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Die mittlere QRS-Dauer betrug 120 (100-160) ms. Weitere Patientencharakteristika zeigt Tabelle 5. Bei allen Patienten wurde sowohl eine transthorakale Echokardiographie als auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens durchgeführt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation (n=45), IQR= Interquartilsabstand

Patientencharakteristika	Wert
Alter	
Median (ICR)	60 (47-69)
Geschlecht	
n (%)	
weiblich	9 (20)
männlich	36 (80)
BMI	
kg/m ² Median (ICR)	25 (23-29)
KHK	
n (%)	14 (31)
NYHA-Klasse	
Median (ICR)	2,5 (2,0-3,0)
EF	
%, Median (ICR)	25 (21-32)
LVEDV	
ml, Median (ICR)	271 (216-334)
QRS	
ms, Median (ICR)	120 (100-160)

ERGEBNISSE

Bei 20 der 45 Patienten bestand entsprechend der aktuellen Empfehlungen die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie. Diese Patienten erhielten im Verlauf unabhängig vom Einschluss in die vorliegende Studie ein implantierbares CRT-D-System. Diese Subpopulation bestand aus 17 Männern und 3 Frauen mit einem medianen Alter von 67 (57-73) Jahren und einer QRS-Dauer von 160 (140-160) ms. 8 Patienten (8/20; 40%) litten an einer ischämischen Kardiomyopathie. Detaillierte Patientencharakteristika vor Implantation finden sich in Tabelle 6. Die Implantationen erfolgten leitliniengerecht, die linksventrikuläre Sonde wurde bei allen Patienten über den Sinus coronarius in einer posterolateralen Vene positioniert.

Tabelle 6: Patientencharakteristika der CRT-Kandidaten vor Implantation (n=20), IQR= Interquartilsabstand

Patientencharakteristika	Wert
Alter <i>Median (ICR)</i>	67 (57-73)
Geschlecht <i>n (%)</i>	
weiblich	3 (15)
männlich	17 (85)
BMI <i>kg/m², Median (ICR)</i>	26 (22-29)
KHK <i>n (%)</i>	8 (40)
NYHA-Klasse <i>Median (ICR)</i>	3 (3,0-3,0)
EF <i>%, Median (ICR)</i>	24 (18-28)
LVEDV <i>ml, Median (ICR)</i>	278 (231-294)
LVESV <i>ml, Median (ICR)</i>	218 (183-308)
QRS <i>ms, Median (ICR)</i>	160 (140-160)

Im weiteren Verlauf der Studie wurden die Patienten jeweils sechs Monate nach Erhalt des CRT-D-Systems für eine Nachuntersuchung einbestellt. Ein Patient war vor dem Nachuntersuchungstermin im Rahmen einer Dekompensation der Herzinsuffizienz verstorben. In der Nachuntersuchung erfolgte anhand des sogenannten *composite clinical score* (CCS) eine Einteilung in zwei Subgruppen der Studie: die erfolgreich therapierten *responder* und die therapieversagenden *non-responder*.

ERGEBNISSE

Von den 20 Patienten, die ein CRT-D-System erhalten haben, wurden 14 Patienten (14/20, 70%) im Rahmen der Nachuntersuchung anhand des CCS als *CRT-responder* eingestuft. Die Gruppe der *non-responder* setzt sich zusammen aus drei Patienten, die keine Verbesserung der NYHA-Klasse zeigten, zwei Patienten, die aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz im Verlauf stationär aufgenommen werden mussten, und dem im Vorfeld der Nachuntersuchung verstorbenen Patienten.

Die Subpopulation der *responder* zeigte eine Verbesserung der NYHA-Klassifikationsstufe, von 3,0 auf 2,0 ($p = 0,04$) nach sechs Monaten. Das linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) war in der Gruppe der *responder* um 54 (23 - 92) ml verringert, während die Subpopulation der *non-responder* nur eine Reduktion des LVESV von 8 (0 - 41) ml aufwies ($p = 0,05$). Die Analyse der vor Implantation erhobenen klinischen Parameter, inklusive der QRS-Dauer, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. (s. Tab. 7).

ERGEBNISSE

Tabelle 7: Charakteristika des *responder*- und *non-responder*- Kollektivs im Vergleich, IQR=Interquartilsabstand

	CRT-Kandidaten n = 20	<i>responder</i> n = 14	<i>non-responder</i> n = 6	p-Wert
Alter				
<i>Median (ICR)</i>	67 (57-73)	64 (65-75)	51 (58-74)	0.62
Geschlecht				
<i>n (%)</i>				
weiblich	3 (15)	2 (14)	1 (17)	1,00
BMI				
<i>kg/m², Median (ICR)</i>	26 (22-29)	25 (22-29)	27 (23-29)	0.62
KHK				
<i>n (%)</i>	8 (40)	7 (50)	1 (17)	0.32
QRS-Dauer				
<i>ms, Median (ICR)</i>	160 (140-160)	160 (140-165)	140 (120-160)	0.11
NYHA-Klasse vor CRT				
<i>Median (ICR)</i>	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	1.00
NYHA-Klasse nach CRT				
<i>Median (ICR)</i>	2.0 (2.0-2.5)	2.0 (2.0-2.0)	2.5 (2.0-3.0)	0.12
ΔNYHA-Klasse				
<i>Median (ICR)</i>	-1.0 (-1.0--0.5)	-1.0 (-1.0- -1.0)	-0.5 (-1.0-0.0)	0.04
EF vor CRT				
<i>%, Median (ICR)</i>	24 (18-28)	25 (19-28)	22 (18-25)	0.41
EF nach CRT				
<i>%, Median (ICR)</i>	37 (28-51)	38 (30-54)	30 (22-36)	0.09
ΔEF				
<i>%, Median (ICR)</i>	11 (5-22)	15 (7-28)	8 (6-19)	0.30
LVEDV vor CRT				
<i>ml, Median (ICR)</i>	278 (231-294)	187 (156-269)	179 (148-226)	0.48
LVEDV nach CRT				
<i>ml, Median (ICR)</i>	191 (126-269)	148 (120-269)	202 (144-320)	0.53
ΔLVEDV				
<i>ml, Median (ICR)</i>	-37 (-74-18)	-47 (-83- -6)	32 (-27-54)	0.07
LVESV vor CRT				
<i>ml, Median (ICR)</i>	218 (183-308)	142 (117-178)	151 (118-212)	0.84
LVESV nach CRT				
<i>ml, Median (ICR)</i>	139 (67-171)	63 (27-80)	109 (99-140)	0.40
ΔLVESV				
<i>ml, Median (ICR)</i>	-37 (-74-18)	-54 (-92- -23)	-8 (-41-0)	0.05

3.2 Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie

Für den Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie wurden die Ergebnisse der Messung aller 45 primär in die Studie eingeschlossener Patienten verwendet.

Die Messung der interventrikulären mechanischen Dyssynchronie (IVMD), als Differenz zwischen der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode (LV-PEP bzw. RV-PEP), ergab eine starke Korrelation zwischen der gepulsten Echokardiographie und der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PC-MRA) mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,92$ ($p < 0,0001$; s. Abb. 11). Auch die Übereinstimmung der beiden Methoden erwies sich mit einer mittleren Differenz von -6 ± 16 ms in der Bland-Altman-Analyse als sehr gut (s. Abb. 12).

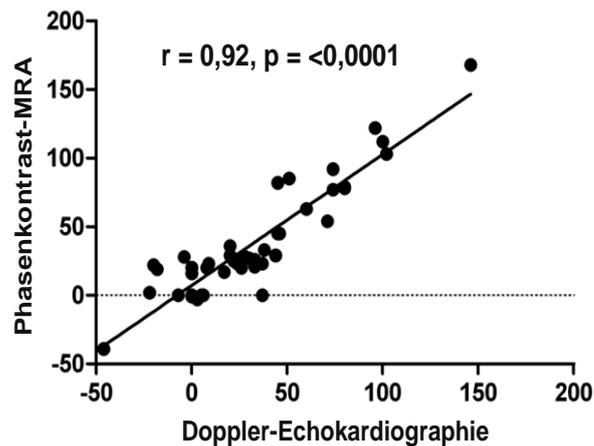


Abbildung 11: Korrelation von gepulster Doppler-Echokardiographie und Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie für die Messung interventrikulärer mechanischer Dyssynchronie. Bei Patienten mit $RV-PEP > LV-PEP$ war die IVMD negativ.

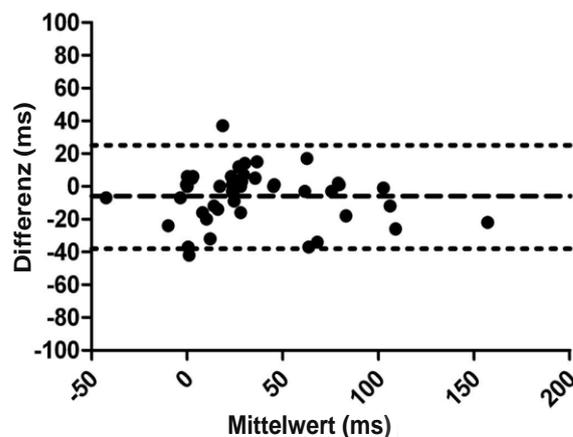


Abbildung 12: Übereinstimmung von Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie und gepulster Doppler-Echokardiographie für die interventrikuläre mechanische Dyssynchronie in der Bland-Altman-Analyse.

ERGEBNISSE

Für die LV-PEP konnte nur eine mäßige Korrelation zwischen der PC-MRA und der gepulsten Doppler-Echokardiographie aufgezeigt werden ($r = 0,65$, $p < 0,0001$). Die mittlere Differenz betrug in der Bland-Altman-Analyse 77 ± 32 ms. Die Messung der RV-PEP ergab eine schlechte Korrelation zwischen den beiden Methoden ($r = 0,30$, $p < 0,05$). Die mittlere Differenz in der Bland-Altman-Analyse betrug hier 83 ± 29 ms.

Für die Messung der intraventrikulären mechanischen Dyssynchronie wurde die Cine-Magnetresonanztomographie (Cine-MRT) anhand zweier Parameter mit der M-Mode-Echokardiographie und anhand eines Parameters mit der Gewebedopplerechokardiographie verglichen. Die Messung der Zeitdifferenz zwischen der maximalen Einwärtsbewegung des Septums und der posterolateralen Wand des linken Ventrikels (*septal to posterior wall motion delay*, SPWMD) zeigte mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,89$ ($p < 0,0001$) eine sehr gute Korrelation zwischen der M-Mode-Echokardiographie und Cine-Magnetresonanztomographie (Cine-MRT; s. Abb. 13). Die Bland-Altman-Analyse ergab eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden, aber eine deutliche Streuung der Differenzen. (Mittlere Differenz -4 ± 70 ms; s. Abb.14).

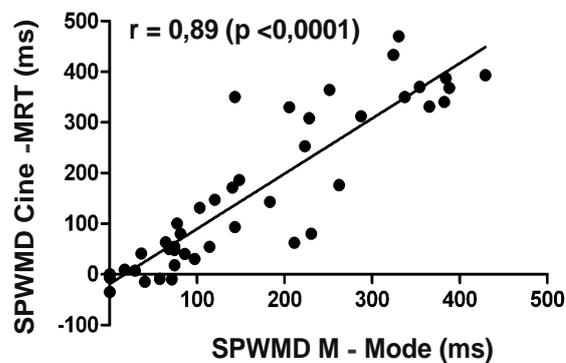


Abbildung 13: Korrelation von M-Mode-Echokardiographie und Cine-MRT für die Messung von SPWMD.

ERGEBNISSE

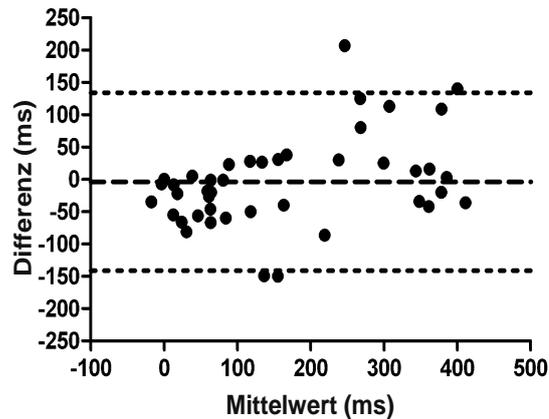


Abbildung 14: Übereinstimmung von M-Mode-Echokardiographie und Cine-MRT in der Bland-Altman-Analyse für den Parameter SPWMD.

Für den Nachweis eines *septal flash* (SF), als vorzeitige Einwärtsbewegung des Septums, zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen M-Mode-Echokardiographie und Cine-MRT (Cohens Kappa-Koeffizient 0,76). Die Echokardiographie identifizierte 15 Patienten, die Cine-MRT 18 Patienten mit einem SF (s. Tab. 8)

Tabelle 8: Konkordanz von M-Mode-Echokardiographie und Cine-MRT für den Nachweis eines SF

	MM-Echo: kein SF	MM-Echo: SF	<i>Insgesamt</i>
Cine-MRT: kein SF	26	1	27
Cine-MRT: SF	4	14	18
<i>Insgesamt</i>	30	15	45

Für die Messung der LVMD, als maximale Kontraktionsverzögerung zwischen zwei gegenüberliegenden Regionen des linken Ventrikels, ließ sich zwischen der Gewebe-Doppler-Echokardiographie und Cine-MRT eine sehr gute Korrelation mit einem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,81$ ($p < 0,0001$; s. Abb. 15) nachweisen. Jedoch zeigte sich in der Bland-Altman-Analyse eine mittlere Differenz von 132 ± 121 ms zwischen den beiden Methoden (s. Abb. 16).

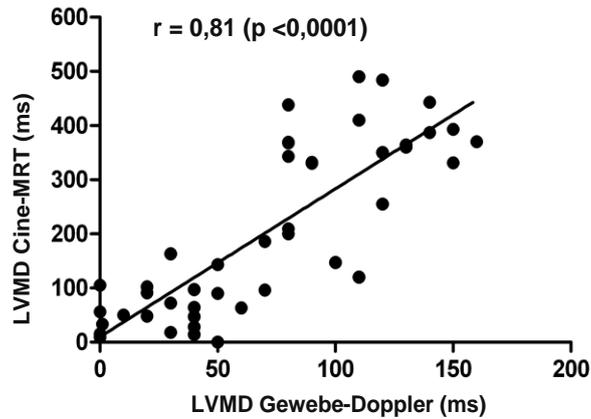


Abbildung 15: Korrelation von Gewebe-Doppler-Echokardiographie und Cine-MRT für den Parameter LVMD.

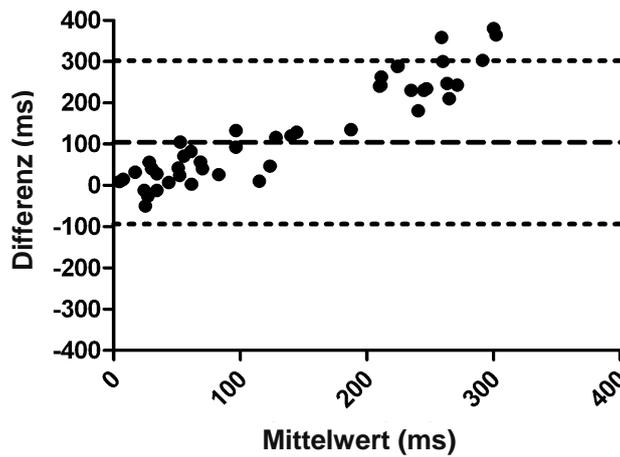


Abbildung 16: Übereinstimmung von Gewebe-Doppler-Echokardiographie und Cine-MRT in der Bland-Altman-Analyse für den Parameter LVMD.

3.3 Untersucherabhängigkeit und Untersuchungsdauer in der MRT

Die Messung der IVMD in der PC-MRA ergab sowohl eine sehr gute Übereinstimmung der beiden Untersucher als auch des einen Untersuchers zu zwei Zeitpunkten mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) von jeweils $r = 0,92$ ($p < 0,0001$, s. Abb. 9 u. 10).

Auch für die intraventrikulären Dyssynchronie in der Cine-MRT zeigte sich für die Parameter SPWMD und LVMD jeweils eine sehr gute, für die Messung von SDt-16 eine gute Inter- und Intra-Untersucherabhängigkeit. Die ICC sind in Tabelle 9 und 10 aufgelistet. Das Vorliegen

ERGEBNISSE

eines SF wurde in allen Fällen sowohl von beiden Untersuchern als auch durch einen Untersucher zu zwei Zeitpunkten übereinstimmend detektiert.

Tabelle 9: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die Inter-Untersucher-Übereinstimmung

	ICC	P
IVMD	r = 0,96	<0,0001
SPWMD	r = 0,97	<0,0001
LVMD	r = 0,98	<0,0001
SDt-16	r = 0,85	<0,0001

Tabelle 10: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die Intra-Untersucher-Übereinstimmung

	ICC	P
IVMD	r = 0,96	<0,0001
SPWMD	r = 0,97	<0,0001
LVMD	r = 0,99	<0,0001
SDt-16	r = 0,85	<0,0001

Für die Parameter IVMD und SDt-16 wurde zusätzlich die Untersuchungsdauer erhoben und miteinander verglichen. Für eine vollständige Analyse der Daten war die Untersuchungsdauer mit 1,69 min (1,66 – 1,88 min) pro Patient für den Parameter IVMD signifikant kürzer als mit 9,63 min für die SDt-16 (8,92 – 11,63 min; $p < 0,0001$; s. Abb. 17)

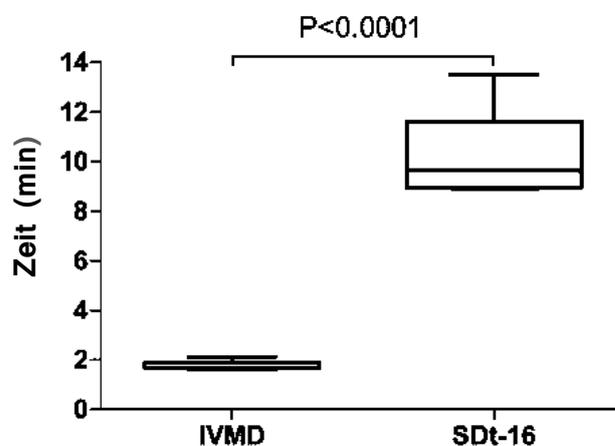


Abbildung 17: Untersuchungsdauer für die Parameter IVMD und SDt-16 im Vergleich.

3.4 Vorhersage eines Therapieerfolgs mittels Magnetresonanztomographie

Für die vor CRT-Implantation gemessenen Parameter zur Detektion inter-und intraventrikulärer mechanischer Dyssynchronie wurde in den Subpopulation der CRT-Kandidaten (n=20) untersucht, ob sich ein signifikanter Unterschied zwischen der im Rahmen der Nachuntersuchung anhand des CCS ermittelten Gruppe der *responder* und *non-responder* zeigte.

Die IVMD, als Maß für die interventrikuläre mechanische Dyssynchronie, war in der Subpopulation der *responder* mit 78 (25-105) ms deutlich ausgeprägter als mit 9 ms (0-31) in der *non-responder*-Gruppe ($p = 0,02$) war (s. Tab. 11, Abb. 18).

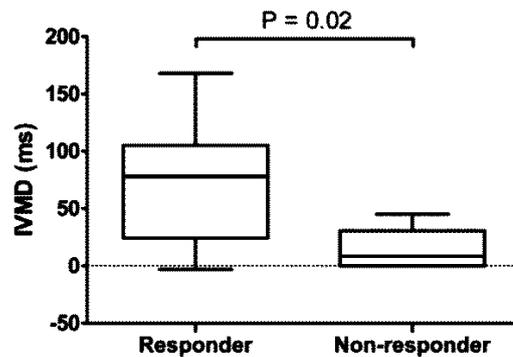


Abbildung 18: Vergleich des Parameter IVMD in der *responder*- und *non-responder*-Gruppe. Die IVMD betrug im Mittel 78 (25-105) ms in der Gruppe der *responder* und 9 (0-31) ms in der Gruppe der *non-responder*.

Für die Messung der intraventrikulären Dyssynchronie mittels Cine-MRT wurden die von der Echokardiographie abgeleiteten Parameter SPWMD, SF und LVMD und zusätzlich die Standardabweichung der Zeit bis zur maximalen regionalen Wanddicke in 16 verschiedenen Segmenten (SDt-16) untersucht.

Es zeigten sich signifikant größere SPWMD und SDt-16 in der Subpopulation der *responder* im Vergleich zu der *non-responder*-Gruppe (s. Abb. 19, 21 u. Tab 11). Für die LVMD war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (s. Abb. 20. u. Tab. 11).

ERGEBNISSE

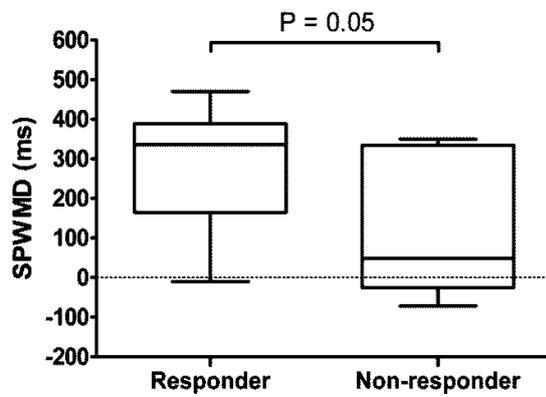


Abbildung 19: Verteilung von SPWMD in der *responder*- und *non-responder*-Gruppe .

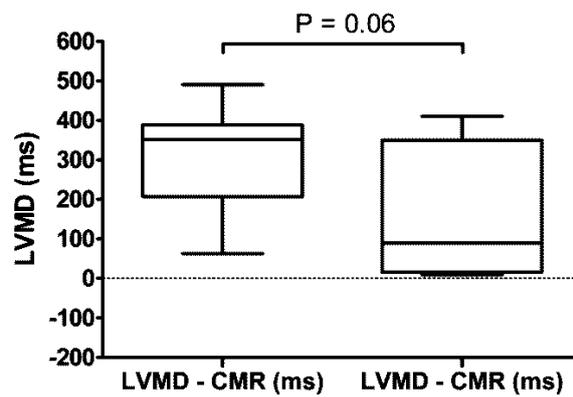


Abbildung 20: Verteilung von LVMD in der *responder*- und *non-responder*-Gruppe .

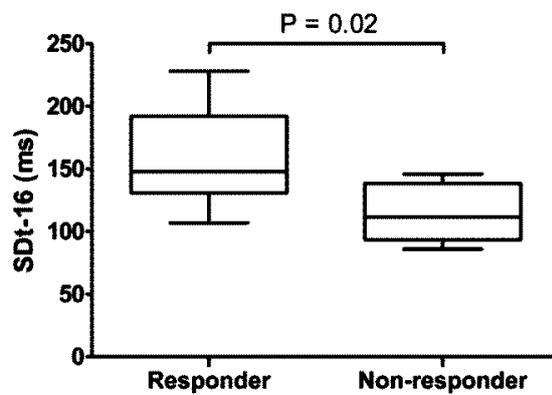


Abbildung 21: Verteilung SDt-16 in der *responder*- und *non-responder*-Gruppe.

ERGEBNISSE

Tabelle 11: Vergleich der Parameter im responder- und non-responder-Kollektiv

	<i>responder</i>	<i>non-responder</i>	P
IVMD			
<i>ms (IQR)</i>	78 (25-105) ms	9 (0-31) ms	= 0,02
SPWMD			
<i>ms (IQR)</i>	336 (165-389) ms	49 (-25 – 335) ms	= 0,05
SF			
<i>n (%)</i>	9/14 (64%)	2/6 (33%)	< 0,05
LVMD			
<i>ms (IQR)</i>	352 (207-389)	90 (16-350)	= 0,06
SDt-16			
<i>ms (IQR)</i>	148 (131-192) ms	112 (94-139) ms	= 0,02

Die ROC-Analyse ergab für die Messung der IVMD mittels PC-MRA eine Fläche unter der Kurve (*area under the curve*; AUC) von 0,83 (95% KI: 0,65 – 1,01) ms, in Abbildung 22 ist die zugehörige ROC-Kurven dargestellt.

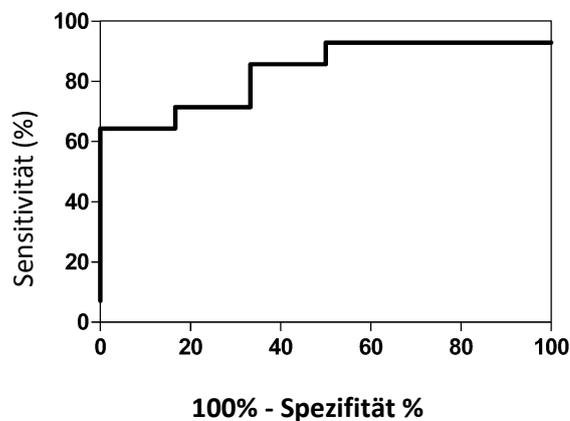


Abbildung 22: ROC-Analyse für den Parameter IVMD. Die AUC beträgt 0,83 (95% KI: 0,65 – 1,01).

Die ROC-Analyse ergab für die Messung des SPWMD mittels Cine-MRT eine AUC von 0,79 (95% KI 0,57-1,00), für die LVMD eine AUC von 0,77 (95% KI 0,51-1,03) und für die SDt-16 von 0,84 (95% KI 0,65-1,01). In Abbildung 23-25 sind die zugehörigen ROC-Kurven dargestellt.

ERGEBNISSE

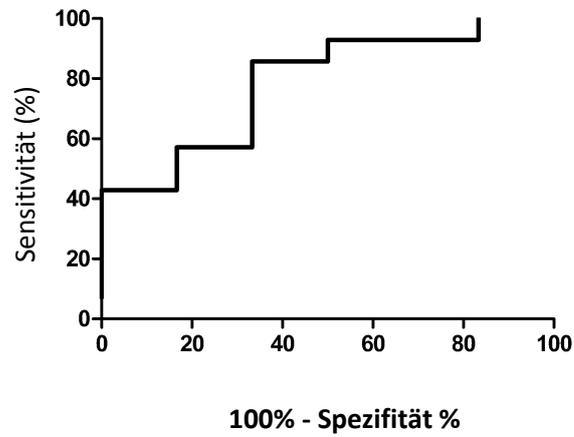


Abb 23: ROC-Analyse für SPWMD. Die AUC beträgt 0,79 (95% KI 0,57-1,00)

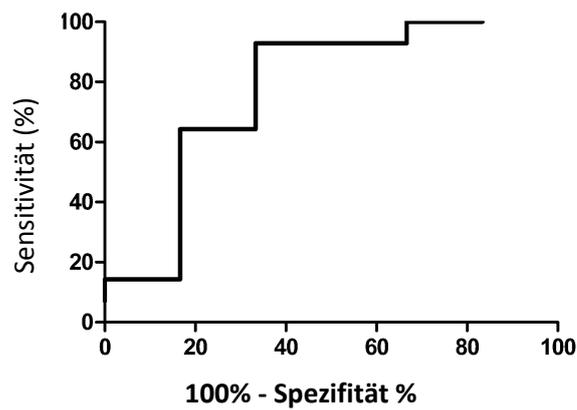


Abb 24: ROC-Analyse für LVMD. Die AUC beträgt 0,77 (95% KI 0,51-1,03)

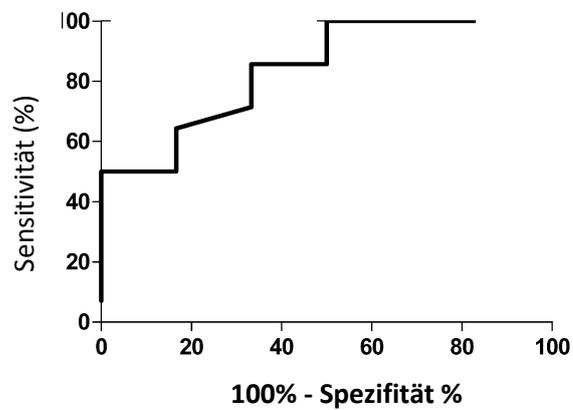


Abb 25: ROC-Analyse für SDt-16. Die AUC beträgt 0,84 (95% KI 0,65-1,01)

ERGEBNISSE

Anhand der ROC-Analyse wurden für die Cine-MRT die optimalen Schwellenwerte für alle fünf Parameter zur Diskriminierung zwischen einem potentiellen *responder* und *non-responder* für unseren Datensatz ermittelt. Diese sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Optimale Schwellenwerte für die MRT

Parameter	Optimaler Schwellenwert Cine-MRT
IVMD	≥ 30 ms
SPWMD	≥ 331 ms
LVMD	≥ 331 ms
SDt-16	≥ 137 ms

Die Sensitivität und Spezifität, mit der die Cine-MRT anhand der untersuchten Parameter Patienten, die als responder eingestuft wurden, identifizieren konnte, zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (PPW, NPW) für die Identifikation von *responder* und *non-responder* anhand der untersuchten Parameter

Parameter	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	PPW (95% KI)	NPW (95% KI)
IVMD	0,71 (0,42-0,92)	0,83 (0,36-1,00)	0,91 (0,59-1,00)	0,56 (0,21-0,86)
SPWMD	0,57 (0,28-0,82)	0,83 (0,36-1,00)	0,89 (0,52-1,00)	0,45 (0,17-0,77)
SF	0,64 (0,35-0,87)	0,67 (0,22-0,96)	0,81 (0,48-0,98)	0,44 (0,14-0,79)
LVMD	0,64 (0,35-0,87)	0,67 (0,22-0,96)	0,82 (0,48-0,98)	0,44 (0,14-0,79)
SDt-16	0,64 (0,35-0,87)	0,83 (0,36-1,00)	0,90 (0,56-1,00)	0,50 (0,19 – 0,81)

ERGEBNISSE

Zwischen dem Parameter IVMD für die interventrikuläre Dyssynchronie und den Parameter SPWMD und LVMD für die intraventrikuläre Dyssynchronie bestand eine ausreichende Korrelation ($r = 0,85$, $p < 0,0001$ bzw. $0,78$, $p < 0,0001$) Die Korrelation zwischen der IVMD und SDt-16 war mit $r = 0,52$ ($p = 0,02$) mäßig.

Durch Kombination der IVMD und der SDt-16 ließ sich mit einem PPW von $0,88$ (95% Konfidenzintervall $0,62 - 0,98$), einem NPW von $0,67$ (95% Konfidenzintervall $0,22 - 0,96$) und einem relativen Risiko von $2,7$ ($0,8 - 8,3$) mit einer größeren Genauigkeit ein CRT-Erfolg vorhersagen.

4 DISKUSSION

4.1 Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie

In dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit konnte für unser Patientenkollektiv gezeigt werden, dass sich die Magnetresonanztomographie (MRT) für die Messung von vier einfachen Dyssynchronie-Parametern eignet. Die Parameter wurden von der Echokardiographie abgeleitet und in möglichst einfacher Form für die MRT adaptiert. Die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie wurde für einen in der Dopplerechokardiographie verwendeten Parameter, die Cine-MRT für einen mittels Gewebedoppler- gemessenen und zwei mittels M-Mode-Echokardiographie gemessene Parameter eingesetzt. Im Folgenden werden die einzelnen Methoden diskutiert.

4.1.1 Doppler-Echokardiographie vs. Phasenkontrast-MR-Angiographie

Die interventrikuläre mechanische Dyssynchronie (IVMD) wurde als zeitliche Differenz zwischen transaortalem und transpulmonalem Fluss erfasst. Zwei multizentrische Studien ergaben, dass die Bestimmung dieses Parameters in der Echokardiographie zu der Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten beitragen kann (Achilli et al. 2006, Richardson et al. 2007). Die Ergebnisse der 2008 veröffentlichten PROSPECT-Studie führten jedoch unter anderem für die Quantifizierung der IVMD mittels Echokardiographie zu der Schlussfolgerung, dass dieser Parameter eine zu große Untersuchervarianz, und eine für die Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten im klinischen Alltag zu geringe Sensitivität und Spezifität vorweist. Aufgrund dieser unerwarteten Ergebnisse wurde die CARE-HF-Studie und die PROSPECT-Studie erneut analysiert. Die Subanalyse der CARE-HF-Studie zeigte ein *reverse remodeling* und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach CRT für Patienten mit einer im Vorfeld gemessenen IVMD ≥ 49 ms (Ghio et al. 2009), die Subanalyse der PROSPECT-Studie ergab eine signifikante Verbesserung des klinischen Status und der Lebensqualität nach CRT bei Patienten mit einer IVMD ≥ 40 ms (Chan et al. 2010). Daher kam der Messung der interventrikulären mechanischen Dyssynchronie erneut eine wichtige Bedeutung zu.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Subanalysen wurde in der vorliegenden Studie untersucht, inwieweit sich die PC-MRA für die Bestimmung dieses einfachen, aber guten Parameter eignet. In anderen Bereichen der kardiologischen Diagnostik haben sich Flussmessungen mittels

PC-MRA bereits bewährt (Beerbaum et al. 2003, Caruthers et al. 2003, Hendel et al. 2006, Pouleur et al. 2007, Marsan et al. 2009, Srichai et al. 2009). Die PC-MRA erlaubt im Gegensatz zur Echokardiographie Flussmessungen unabhängig von anatomischen Gegebenheiten und ohne eingeschränkte Schallfenster, und stellt bei korrekter Wahl der Scanebene und Kodiergeschwindigkeit ein robustes Verfahren dar (Lotz 2007, Srichai et al. 2009). Im Rahmen der CRT-Diagnostik wurde die PC-MRA von Westenberg et al. bereits für die intraventrikuläre mechanische Dyssynchronie im Vergleich zu der Gewebedoppler-Echokardiographie untersucht (Westenberg et al. 2006). Für die interventrikuläre Dyssynchronie wurde dieses Verfahren erstmalig im Rahmen dieser Arbeit verwendet.

Mit einer starken Korrelation und guten Übereinstimmung der beiden bildgebenden Verfahren ergaben die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit dass die PC-MRA äquivalent zur Doppler-Echokardiographie für die Quantifizierung der IVMD eingesetzt werden kann. Die mit 80 ms große mittlere Differenz der Messungen von LV-PEP und RV-PEP lässt sich durch die unterschiedliche Technik der beiden Methoden erklären: während in der Echokardiographie das EKG zeitgleich aufgezeichnet und die Präejektionszeit direkt als Intervall zwischen Beginn des QRS-Komplexes und der systolischen Klappenöffnung gemessen wurde, wurde die Präejektionszeit in der PC-MRA als zeitliches Intervall zwischen Beginn der Bildakquisition und des systolischen Flusses bestimmt. Der Beginn der Bildakquisition ist durch die R-Zacke des Vektor-EKG, nicht durch den Beginn des QRS-Komplexes getriggert, weshalb im Vergleich zur Echokardiographie kürzere Zeiten für LV- und RV-PEP resultierten. Da die IVMD aber als Differenz von LV- und RV-PEP definiert ist und sich für beide Werte in der PC-MRA kürzere Intervalle ergaben, blieb der Vergleich der IVMD hiervon unbeeinflusst.

4.1.2 M-Mode-Echokardiographie vs. Cine-Magnetresonanztomographie

Die initialen Ergebnisse von Pitzalis et al. zeigten für den Parameter *septal-to-posterior wall motion delay* (SPWMD) in der M-Mode-Echokardiographie eine gute Vorhersagekraft für eine erfolgreiche Resynchronisationstherapie. Andere Studien bemängelten ein unzureichendes parasternales Schallfenster bei über 30% der Patienten sowie, dass in bis zu 50% der M-Mode-Aufnahmen keine klare systolische Bewegung des Septums, der posterolateralen Wand oder beider nachzuvollziehen, und die SPWMD folglich nicht bestimmbar war (Marcus et al. 2005, Bleeker et al. 2007). Die PROSPECT-Studie ergab auch für diesen echokardiographi-

schen Parameter eine große Inter-Untersucher-Variabilität und geringe diagnostische Genauigkeit für die Vorhersage eines CRT-Erfolges (Chung et al. 2008). Da eine Limitation in der Darstellung der parasternalen kurzen Achse in der Echokardiographie lag, sahen wir in der Cine-MRT ein geeignetes alternatives bildgebendes Verfahren. Die sehr gute Korrelation der beiden Methoden in unserem Datensatz zeigt, dass sich die MRT für die Messung der SPWMD eignet. Die gute Übereinstimmung, aber deutliche Streuung der Differenzen in der Bland-Altman-Analyse könnte unter anderem auf den methodischen Unterschieden durch eindimensionale Messung im M-Mode und zweidimensionale Messung in der Cine-MRT beruhen.

Bilchick et al. verglichen 2007 in kleinem Rahmen den Parameter SPWMD mit MRT-*Tagging*-Verfahren für die Detektion intraventrikulärer Dyssynchronie und fanden, dass bei zehn Patienten mit intraventrikulärer Dyssynchronie in der MRT, echokardiographisch die SPWMD aufgrund septaler Hypo- oder Akinesie nicht messbar bzw. verwertbar war (Bilchick et al. 2007). In unserem Datensatz ließ sich, ähnlich wie in der Arbeit von Pitzalis et al., die SPWMD bei 96% der Patienten echokardiographisch, in der MRT bei allen Patienten bestimmen. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz zu den oben genannten Studien könnte in dem mit 30% in unserem Patientenkollektiv und 21% in dem von Pitzalis et al. geringeren Anteil von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, als in den Arbeiten von Markus et al. (72%) und Bleeker et al. (58%) liegen (Marcus et al. 2005, Bleeker et al. 2007). Regionale Hypo- oder Akinesien sind aufgrund myokardialer Narben insbesondere bei ischämischer Kardiomyopathie zu finden. Da diese die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz darstellt, sollte ein optimaler Parameter für die Detektion mechanischer Dyssynchronie unabhängig von der Genese der Erkrankung einsetzbar sein, insofern scheint dies eine entscheidende Limitation für diesen Parameter darzustellen.

Parsai et al. untersuchten 87 Patienten mit einem *septal flash* (SF) in der M-Mode-Echokardiographie und fanden bei 88% (77/87) dieser Patienten sechs Monate nach CRT-Implantation einen Rückgang der frühen Septumbewegung um $\geq 50\%$ sowie ein *reverse remodeling* (Parsai et al. 2009). Wir verglichen für diesen Parameter die M-Mode-Echokardiographie mit der Cine-MRT und fanden eine gute Übereinstimmung von Cine-MRT und M-Mode-Echokardiographie, so dass die MRT ebenfalls für die Messung dieses

Parameters geeignet zu sein scheint. Dass in der Cine-MRT mehr Patienten einen SF aufwiesen, lässt vermuten, dass dieses Verfahren aufgrund der guten Konturerkennung möglicherweise eine sensitivere Methode für die Detektion eines SF darstellt. Francone et al. zeigten bereits in einem anderen Zusammenhang die Fähigkeit der Cine-MRT abnorme septale Kontraktionsmechanismen nachweisen zu können (Francone et al. 2005).

4.1.3 Gewebedoppler-Echokardiographie vs. Cine-Magnetresonanztomographie

In zahlreichen Studien wurde die intraventrikuläre Dyssynchronie bereits mittels Gewebedoppler-Echokardiographie evaluiert (Bax et al. 2003, Bax et al. 2004, Penicka et al. 2004, Suffoletto et al. 2006, Yu et al. 2006, Van de Veire et al. 2007, Marsan et al. 2008). Bax et al. maßen die Zeit bis zur maximalen Geschwindigkeit (*time to peak velocity*, TPV) der septalen, lateralen, anterioren und inferioren Wand des linken Ventrikels und definierten die intraventrikuläre Dyssynchronie als maximale Differenz der TPV zwischen zwei gegenüberliegenden Regionen (LVMD). Im Rahmen der genannten Studie wurden 85 herzinsuffiziente Patienten vor und sechs Monate nach CRT-Implantation evaluiert, mit dem Ergebnis einer guten Vorhersagekraft für eine erfolgreichen Resynchronisationstherapie (Bax et al. 2004). Die Ergebnisse von Penicka et al. zeigten, dass mittels Gewebedoppler-Echokardiographie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion vorhergesehen werden kann (Penicka et al. 2004). Achilli et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den mittels Gewebedoppler-Echokardiographie erhobenen Parametern und einem Therapieerfolg der CRT (Achilli et al. 2006). Nachteil dieses Verfahrens ist die begrenzte Eindringtiefe, die Winkelabhängigkeit der Messung und die anschließend notwendige Offline-Analyse. Breithardt et al. kritisierten zudem, dass die maximale systolische Geschwindigkeit nicht mit der myokardialen Kontraktion gleichzusetzen ist, da insbesondere bei einem dyssynchronen Kontraktionsablauf passive Bewegungen linksventrikulärer Regionen zu beobachten sind (Breithardt et al. 2003). Aus diesen Gründen untersuchten wir in der MRT die Zeit bis zur maximalen Kontraktion (*time to peak contraction*, TPC) und verglichen die Ergebnisse mit denen der Gewebedoppler-Echokardiographie. Für die Messung der LVMD zeigte sich eine sehr gute Korrelation der beiden Methoden, aber eine große Streuung der Differenzen. Die Differenzen erwiesen sich als größer bei Patienten mit einer ausgeprägten LVMD. Eine ausgeprägte LVMD wiederum war mit dem Vorliegen eines SF assoziiert. Der SF ist ein Phänomen der isovolumentrischen Phase der Systole, die LVMD wurde in der Echokardiographie jedoch mit

Beginn des QRS-Komplexes, also nach Beginn der Auswurfphase gemessen (Bax et al. 2004, Anderson et al. 2008, Parsai et al. 2009). In der Cine-MRT hingegen wurde für die visuelle Bestimmung der maximalen Kontraktion auch die isovolumetrische Phase berücksichtigt. Ein weiterer methodischer Unterschied war, dass in der Gewebe-Doppler-Echokardiographie die Zeit bis zur maximalen Geschwindigkeit (TPV) des Gewebes, in der Cine-MRT die Zeit bis zur visuell maximalen Kontraktion (TPC) bestimmt wurde. Die maximale Geschwindigkeit lässt sich in der Midsystole messen, wohingegen die Kontraktion ihr Maximum in der Endsystole erreicht. Da die LVMD jedoch als maximale Differenz der TPV bzw. der TPC zweier Regionen errechnet wird, beeinflusste dieser Unterschied die Übereinstimmung nicht. Dennoch stellt die Messung der TPC in der Cine-MRT möglicherweise einen Vorteil gegenüber der TPV in der Gewebedopplerechokardiographie dar. Die TPC wurde visuell in den Kurzachsenschnitten, die TPV von apikal bestimmt. In der Echokardiographie wurde somit longitudinale Geschwindigkeiten aufgezeichnet. Helm et al. postulierten 2005 in Bezug auf MR-Tagging-Verfahren, dass der circumferentiellen, nicht der longitudinalen Kontraktion die wesentliche Bedeutung in der Diagnostik der kardialen Dyssynchronie zuzusprechen ist (Helm et al. 2005). Westenberg et al. verglichen erstmals die Gewebedoppler-Echokardiographie mit der MRT. Mittels PC-MRT wurde die longitudinale Gewebegeschwindigkeit gemessen (Westenberg et al. 2006). Durch Setzen von Messfenstern in 30 Phasen ist diese Methode zwar der Gewebedoppler-Echokardiographie ähnlicher, aber wesentlich zeitaufwendiger als die in dieser Arbeit verwendete. Trotz der methodischen Unterschiede konnten wir eine gute Übereinstimmung von Gewebedoppler-Echokardiographie und Cine-MRT für die Quantifizierung intraventrikulärer mechanischer Dyssynchronie mittels des Parameters LVMD nachweisen.

4.2 Vorhersage eines Therapieerfolgs mittels Magnetresonanztomographie

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit ergab, dass die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PC-MRA) und die Cine-Magnetresonanztomographie (Cine-MRT) anhand von zwei einfachen Parametern zu der Vorhersage eines Therapieerfolges der CRT beitragen könnten.

4.2.1 Definition eines Therapieerfolges

Die Einteilung der Patienten in *responder* und *non-responder* erfolgte in der vorliegenden Arbeit anhand des *composite clinical score* (CCS). Zusätzlich wurde die Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) erhoben. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der großen CRT-Studien ließen sich 70% (14/20) der Patienten unseres kleinen Kollektivs als *responder* einstufen (Butter et al. 2001, Cazeau et al. 2001, Bristow et al. 2004, Chung et al. 2008, Cleland et al. 2008). Wie in der CARE-HF-Studie zeigte sich in der Gruppe der *responder* eine Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens eine Klassifikationsstufe (Cleland et al. 2005). In der Literatur wird eine Reduktion des LVESV um >15% als echokardiographisch gemessener Therapieerfolg beschrieben (Stellbrink et al. 2001, Pitzalis et al. 2002, Yu et al. 2005). Das LVESV war bei 12 der 14 Patienten über 15% hinaus verringert, zwei Patienten zeigten eine deutliche klinische Verbesserung, aber keine signifikante Reduktion des LVESV. Bei einem Patienten war das LVESV um >15% reduziert, der CCS ergab jedoch eine Verschlechterung, sodass er dennoch als *non-responder* eingestuft wurde. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt keine einheitliche Definition eines Therapieerfolges vor (Bleeker et al. 2006). Während in vielen Studien ein Therapieerfolg anhand klinischer Parameter definiert wurde (Packer 2001, Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2008), galt in anderen ein *reverse remodeling* als entscheidend (Yu et al. 2005, Ypenburg et al. 2009).

4.2.2 Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

Durch Anwendung konventioneller Sequenzen und standardisierter Software wurden die Messungen und Auswertungsmodalitäten für die Phasenkontrast-MRA im Rahmen dieser Studie möglichst einfach konzipiert. Die klar definierte *region of interest* im Bereich der Aorten- und Pulmonalklappe erlaubt gut reproduzierbare und einfache Messungen. Insbesondere das Fehlen komplexer Datennachbearbeitung stellt im Vergleich zu anderen MRT-Methoden für den Nachweis mechanischer Dyssynchronie einen Vorteil dar.

Die in der PC-MRA vor CRT-Implantation gemessene IVMD erwies sich in unserer Studie als signifikant größer in der Subpopulation der *responder* als in der Gruppe der *non-responder*. Die von uns angewandte Methode zur Bestimmung der IVMD mittels PC-MRA

DISKUSSION

wurde bislang nicht untersucht, das Ergebnis korreliert jedoch mit denen anderer Studien, die die IVMD echokardiographisch bestimmten (Achilli et al. 2006, Chung et al. 2008, Cleland et al. 2008, van Bommel et al. 2009). Die Sensitivität und Spezifität für den von uns erhobenen Schwellenwert von ≥ 30 ms war mit 71% bzw. 83% höher als in den Arbeiten von Achilli et al. (66% Sensitivität, 55% Spezifität) und Chung et al. (55% Sensitivität und 56% Spezifität) (Achilli et al. 2006, Chung et al. 2008). Die Untersuchervariabilität stellte sich in unserem Datensatz als deutlich geringer als in der PROSPECT-Studie heraus (Chung et al. 2008). Diese Ergebnisse implizieren einen Vorteil der Messung mittels MRT, was jedoch in einem größeren Patientenkollektiv zu validieren wäre.

Die Messung der IVMD ergab einen guten positiv prädiktiven Wert aber einen unzureichenden negativ prädiktiven Wert. Der unzulängliche negativ prädiktive Wert für die Vorhersage eines Therapieerfolgs impliziert die dringende Notwendigkeit zur Kombination dieser Methode mit einem starken negativen Prädiktor. Einen solchen stellt z.B. die Detektion des Ausmaßes und der Lokalisation myokardialen Narbengewebes innerhalb des linken Ventrikels, die sogenannte Vitalitätsdiagnostik dar. Mehrere Studien zeigten, dass eine in der *delayed-enhancement*-MRT festgestellte ausgeprägte myokardiale Vernarbung ein schlechteres Ansprechen auf die CRT mit sich bringt (White et al. 2006, Chalil et al. 2007, Ypenburg et al. 2007). Die Vorhersage eines Therapieerfolgs durch die Kombination von Dyssynchronie-Messungen und Vitalitätsdiagnostik in der MRT gilt als vielversprechend und könnte die höheren Kosten im Vergleich zur Echokardiographie rechtfertigen (Bleeker et al. 2006, Chalil et al. 2007, Marsan et al. 2009).

In der vorliegenden Studie wurden unter Berücksichtigung der Möglichkeiten herzinsuffizienter Patienten die in Atemanhaltetechnik aufgenommenen Sequenzen in einer möglichst kurzen Messzeit, mit dem Nachteil einer geringeren zeitlichen Auflösung, durchgeführt. Eine höhere zeitliche Auflösung durch parallele Bildgebung und Segmentierung könnte die Wertigkeit der Phasenkontrast-MRA für die Quantifizierung der IVMD verbessern.

Ein Nachteil des Parameters IVMD an sich, sowohl in der Echokardiographie als auch in der PC-MRA, ist die Beeinflussung der ventrikulären Ejektion durch viele Faktoren wie z.B. die Vorlast und Nachlast. Eine verlängerte RV-PEP beispielsweise bei pulmonaler Hypertonie

und rechtsventrikulärer Dysfunktion vermindert die Aussagekraft dieses Parameters (Ghio et al. 2004).

4.2.3 Cine-Magnetresonanztomographie

Die Cine-MRT mit *steady-state-free-precession*-Sequenzen gilt für die Erfassung der links- und rechtsventrikulären Volumina und Funktion aufgrund ihrer Genauigkeit mittlerweile als Referenzmethode (Bellenger et al. 2000, Pennell et al. 2004). Wir setzten dieses Verfahren erstmals für die visuelle Messung dreier echokardiographischer Parameter ein. Die Cine-MRT ergab im Vergleich der *responder* und *non-responder* für die erhobenen Parameter unterschiedliche Ergebnisse. Während sich der Parameter *septal-to-posterior wall motion delay* (SPWMD) und der *septal flash* (SF) mit einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen als mögliche Parameter für die Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten herausstellten, wobei die statistische Wertigkeit für die SPWMD grenzwertig war, stellte sich die linksventrikuläre mechanische Dyssynchronie (LVMD) hier als nicht geeignet heraus.

Die SPWMD wurde in der Cine-MRT bislang nicht untersucht. Die Sensitivität und Spezifität, mit der sich mittels echokardiographisch gemessener SPWMD ein Therapieerfolg vorher sagen lässt, variiert stark zwischen den veröffentlichten Studien. Während Pitzalis et al. eine Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 63% fanden, ergab die CONTAK-ICD-Studie eine Sensitivität von 24% und eine Spezifität von 66% (Pitzalis et al. 2002, Marcus et al. 2005). Die PROSPECT-Studie, die unter anderem diesem Parameter keine wichtige Rolle in der Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten zusprach, ergab eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 50% (Chung et al. 2008). Unsere Untersuchungen ergaben eine Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 83%, aber einen positiv prädiktiven Wert von 89% und einen negativ prädiktiven Wert von 45%. Diese gegensätzlichen Ergebnisse und die gute Korrelation und Übereinstimmung von Cine-MRT und Echokardiographie deuten darauf hin, dass, auch in der Cine-MRT gemessen, sich alleinig nicht für die Vorhersage eines Therapieerfolges eignet. Durch Kombination mit einem guten negativen Prädiktor wäre erneut die Vorhersagekraft der SPWMD in der Cine-MRT in einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen. Zu berücksichtigen ist allerdings auch in der Cine-MRT, dass die Beurteilung der SPWMD bei septaler oder posterolateraler Hypo- oder Akinesie eingeschränkt oder nicht möglich ist (Marcus et al. 2005, Bilchick et al. 2007, Bleeker et al. 2007). Auch wenn zum

jetzigen Zeitpunkt die SPWMD für die Erfassung der intraventrikulären mechanischen Dysynchronie keinen wichtigen Stellenwert zu haben scheint, besteht ein großer Vorteil der Cine-MRT im Gegensatz zur M-Mode-Echokardiographie: Die maßgeblich von Chung et al. an dem Parameter kritisierte ausgeprägte Inter- und Intra-Untersucher-Variabilität ließ sich in unserer Studie für die Cine-MRT nicht bestätigen (Chung et al. 2008). Sowohl für die Messungen durch zwei Untersucher, als auch durch einen Untersucher zu zwei Zeitpunkten war eine sehr gute Übereinstimmung festzustellen.

Der Vergleich von M-Mode-Echokardiographie und Cine-MRT für die Detektion eines SF in der vorliegenden Arbeit deuten an, dass die Cine-MRT möglicherweise durch ihre gute Konturerkennung eine sensitivere Methode als die M-Mode-Echokardiographie darstellt. Zudem ergaben die Messungen der SF in der Cine-MRT eine zu vernachlässigende Untersucherabhängigkeit. Der Vergleich des *responder*- und *nonresponder*-Kollektivs zeigte dann zwar ein signifikant häufigeres Vorkommen eines mittels Cine-MRT detektierten SF in der Gruppe der *responder*, jedoch war die Sensitivität deutlich geringer als in der Studie von Parsai et al (Parsai et al. 2009). Aufgrund der Annahme der besseren Detektion durch die Cine-MRT müsste dieser Parameter in einem größeren Patientenkollektiv erneut untersucht werden.

Die LVMD wurde in der Cine-MRT bislang nicht untersucht. Westenberg et al. verwendeten bereits die Phasenkontrast-MRT für die Detektion intraventrikuläre mechanische Dyssynchronie (Westenberg et al. 2006) und fanden eine gute Korrelation mit der Gewebedoppler-Echokardiographie. Nachteil der entwickelten Methode war jedoch der große Zeitaufwand für die Messungen. Der visuelle Nachweis für das Vorliegen einer LVMD in der Cine-MRT stellt eine sehr einfache Methode dar. Im Gegensatz zu den echokardiographischen Ergebnissen von Bax et al. ließ sich jedoch für unser Patientenkollektiv in der *responder*-Gruppe keine signifikant größere LVMD nachweisen (Bax et al. 2004). Mittels des aus unserem Datensatz ermittelten optimalen Schwellenwertes waren die Sensitivität und Spezifität ebenfalls deutlich geringer als von Bax et al. für die Echokardiographie beschrieben. Die PROSPECT-Studie ergab auch für die mittels Gewebedoppler-Echokardiographie erhobenen Parameter unzureichende Sensitivitäten und Spezifitäten (Chung et al. 2008). Trotz sehr guter Untersucher-Übereinstimmung scheint die mittels Cine-MRT erhobene LVMD nicht für die Vorhersage eines Therapieerfolgs der CRT geeignet zu sein.

Zusätzlich zu den von der Echokardiographie abgeleiteten Parametern untersuchten wir den Parameter SDt-16 in der Cine-MRT. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Marsan et al., die erstmalig die Quantifizierung intraventrikulärer Dyssynchronie anhand des Parameters SDt-16 in der Cine-MRT durchführten, fanden wir eine signifikant größere SDt-16 in der Gruppe der *responder* als in der Gruppe der *non-responder* (Marsan et al. 2009). Der Median der SDt-16 stellte sich jedoch in unserer Studie in der Gruppe der *responder* mit 148 (131-192) ms im Gegensatz zu den von Marsan et al. berichteten 97 (90-106) ms als größer heraus. Dies könnte auf unterschiedliche Auswertungs-Software und zeitliche Auflösung zurückzuführen sein. Die Messung der SDt-16 ergab in unserer Studie einen guten positiv prädiktiven, aber einen unzureichenden negativ prädiktiven Wert. Dies impliziert eine bessere Vorhersagekraft durch Kombination mit z.B. dem Nachweis myokardialen Narbengewebes (Bleeker et al. 2006, Ypenburg et al. 2007).

4.2.4 Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie und Cine-Magnetresonanztomographie

In unserem Studienkollektiv stellten sich die IVMD und SDt-16 als beste Parameter für die Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten heraus. Die mäßige Korrelation der beiden Parameter ließ vermuten, dass durch kombinierte Erfassung inter- und intraventrikulärer Dyssynchronie mit einer größeren Genauigkeit ein Therapieerfolg vorhergesagt werden kann. Die Kombination der beiden Parameter ergab einen positiv prädiktiven Wert von 88%, einen negativ prädiktiven Wert von 67%. Die für diese beiden Parameter erhobene Untersuchungsdauer zeigte eine signifikant kürzere Untersuchungszeit für die IVMD als für die SDt-16. Marsan et al. benötigten für die Messung der SDt-16 6-10 min, was sich mit unseren Ergebnissen deckte (Marsan et al. 2009). Beide Parameter stellen im Vergleich zu den anderen MRT-Methoden für die Erfassung mechanischer Dyssynchronie einfache Methoden dar. Beim *tagging* beispielsweise muss jeder Gitterpunkt in jeder Schicht erfasst und das Bewegungsmuster mittels einer speziellen Nachbearbeitungssoftware ausgewertet werden (Lardo et al. 2005). Die vom *tagging* abgeleiteten neueren Methoden ermöglichen zwar eine durch Automatisierung schnellere, jedoch weiterhin umfangreiche und abstrakte Auswertung (Osman et al. 1999, Garot et al. 2000, Feng et al. 2009). Insbesondere die IVMD ist aufgrund der kurzen Untersuchungsdauer leicht in die klinische Routine zu integrieren.

4.3 Ausblick

Zwei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter, die IVMD und SDt-16 könnten zu einer verbesserten Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten beitragen. Der Vergleich von Echokardiographie und Magnetresonanztomographie wurde allerdings in einem kleinen, die Vorhersagekraft der Magnetresonanztomographie für eine erfolgreiche CRT in einem noch kleineren Patientenkollektiv untersucht, so dass für eine klinische Relevanz die Reproduzierbarkeit der hier erzielten Ergebnisse in größeren Studien evaluiert werden müsste. Inwieweit eine Kombination mit der *delayed-enhancement*-MRT die Vorhersagekraft verbessern würde, könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

In der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie hat die Erfassung mechanischer Dyssynchronie für die Evaluation einer CRT keinen Stellenwert, was auf die Ergebnisse der PROSPECT-Studie zurückzuführen ist (Chung et al. 2008, McMurray et al. 2012). Für Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex sind bezüglich des Stellenwertes der Echokardiographie die Ergebnisse laufender Studien abzuwarten. Die Wertigkeit der MRT für die Vorhersage eines Therapieerfolges wurde in der vorliegenden Arbeit nur für Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex mit Linksschenkelblock-Konfiguration untersucht. Inwieweit die erhobenen Parameter bei Patienten mit schmalen QRS-Komplex oder Rechtsschenkelblock einsetzbar wären, müsste ebenfalls in Folgestudien evaluiert werden.

Bislang untersuchte keine multizentrischen Studien die Wertigkeit anderer bildgebender Verfahren für die Vorhersage eines Therapieerfolges der CRT. Die mangelnde Vorhersagekraft der Echokardiographie impliziert nicht zwangsläufig, dass die mechanische Dyssynchronie zu vernachlässigen ist. Einen Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern und *reverse remodeling* sowie höherer Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten Ghio et al. und van Bommel et al. (Ghio et al. 2009, Chan et al. 2010). Vor dem Hintergrund, dass die maßgeblichen Kritikpunkte an der Echokardiographie in der großen Untersuchervariabilität liegen, und die MRT der Echokardiographie in der Reproduzierbarkeit überlegen zu sein scheint, sollte dieses bildgebende Verfahren in der CRT-Diagnostik weiter verfolgt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie wird in den aktuellen Leitlinien anhand des NYHA-Stadiums, der Ejektionsfraktion und der QRS-Breite gestellt. Aufgrund der unzureichenden *responder*-Raten wurden unter der Vorstellung einer besseren Vorhersagekraft durch Messung der mechanischen, statt der elektrischen Dyssynchronie in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten über die Wertigkeit bildgebender Verfahren in der Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten publiziert. In der vorliegenden Arbeit wurden die Echokardiographie und Magnetresonanztomographie zur Detektion inter- und intraventrikulärer Dyssynchronie verglichen und anschließend die Vorhersagekraft der MRT für eine erfolgreiche Resynchronisationstherapie in einem kleinen Kollektiv untersucht. Vorteile dieses bildgebenden Verfahrens sind die frei wählbare räumliche Orientierung, die hohe Reproduzierbarkeit und die gute Gewebecharakterisierung. Im Gegensatz zu den bislang publizierten Ansätzen wurden einfache Messmethoden entwickelt, die keiner aufwendigen Nachbearbeitung und spezieller Software bedürfen. Die Ergebnisse zeigten, dass die MRT für die Messung der Parameter IVMD, SPWMD, SF und LVMD zur Detektion intraventrikulärer mechanischer Dyssynchronie trotz einiger methodischer Unterschiede analog zu der Echokardiographie eingesetzt werden kann. Zusätzlich wurde nur mittels MRT der extern etablierte Parameter SDt-16 erhoben. Die Untersucherabhängigkeit erwies sich in der MRT für alle Parameter, im Gegensatz zu den Daten großer Echokardiographie-Studien, als sehr gut. Um die Wertigkeit der in der MRT erhobenen Parameter zur Vorhersage eines Therapieerfolges zu untersuchen, erfolgte bei den Patienten sechs Monate nach Implantation eines CRT-Systems eine Nachuntersuchung. Es zeigte sich, dass in unserem Datensatz die Parameter IVMD und SDt-16 die beste Diskrimination zwischen *responder* und *non-responder* vorwiesen und damit das größte Potential für die Auswahl geeigneter CRT-Kandidaten besitzen. Vorteil der IVMD gegenüber der SDt-16 war die deutlich kürzere Untersuchungszeit und somit leichtere Integration in die klinische Routine. Allerdings war der negativ prädiktive Wert für beide Parameter niedrig, was die Notwendigkeit der Kombination mit einem starken negativen Prädiktor impliziert. Diesen könnte z.B. der Nachweis myokardialen Narbengewebes mittels *delayed-enhancement*-MRT in dem gleichen Untersuchungsgang darstellen. Inwieweit die Kombination dieser Methoden im klinischen Alltag ein einsetzbares Instrument für die Selektion möglicher *responder* darstellt, ist in zukünftigen Studien mit einer größeren Patientenzahl zu evaluieren.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AUC	<i>area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
AV	atrioventrikulär
BMI	<i>body mass index</i>
bSSFP-Sequenz	balancierte <i>steady-state-free-precession</i> -Sequenz
CCS	<i>composite clinical score</i>
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
CRT-P	kardiale Resynchronisationstherapie-Herzschrittmacher
DENSE	<i>displacement-encoding</i>
EKG	Elektrokardiogramm, -kardiographie
FOV	<i>field of view</i> (Sichtfeld)
HARP	<i>harmonic-phase-imaging</i>
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IVMD	interventrikuläre mechanische Dyssynchronie
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMD	linksventrikuläre mechanische Dyssynchronie
LVPEP	linksventrikuläre Präejektionszeit
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanzangiographie
ms	Millisekunden
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NYHA	New York Heart Association
PEP	Präejektionszeit
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RVPEP	rechtsventrikuläre Präejektionszeit

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ROI	<i>region of interest</i>
s.	siehe
SENC	<i>strain-encoding-imaging</i>
SENSE	<i>sensitivity encoding</i> (Empfindlichkeitskodierung)
SNR	<i>signal-to-noise ratio</i> (Signal-Rausch-Verhältnis)
SF	<i>septal flash</i>
SLMD	septolaterale mechanische Dyssynchronie
SPWMD	<i>septal-to-posterior wall motion delay</i>
SRI	<i>strain rate imaging</i> (Deformationsanalyse)
SSFP-Sequenz	<i>steady-state-free precession</i> -Sequenz
TPC	<i>time-to-peak contraction</i>
TPV	<i>time-to-peak velocity</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TrueFISP	<i>true fast imaging with steady-state-precession</i>

7 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 and Messenger, J (2002). "Cardiac resynchronization in chronic heart failure." N Engl J Med 346(24): 1845-1853.

Achilli, A, Peraldo, C, Sassara, M, Orazi, S, Bianchi, S, Laurenzi, F, Donati, R, Perego, GB, Spampinato, A, Valsecchi, S, Denaro, A and Puglisi, A (2006). "Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study." Pacing Clin Electrophysiol 29 Suppl 2: S11-19.

Anderson, LJ, Miyazaki, C, Sutherland, GR and Oh, JK (2008). "Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy." Circulation 117(15): 2009-2023.

Auricchio, A, Stellbrink, C, Block, M, Sack, S, Vogt, J, Bakker, P, Klein, H, Kramer, A, Ding, J, Salo, R, Tockman, B, Pochet, T and Spinelli, J (1999). "Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group." Circulation 99(23): 2993-3001.

Auricchio, A, Stellbrink, C, Butter, C, Sack, S, Vogt, J, Misier, AR, Bocker, D, Block, M, Kirkels, JH, Kramer, A and Huvelle, E (2003). "Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay." J Am Coll Cardiol 42(12): 2109-2116.

Auricchio, A, Stellbrink, C, Sack, S, Block, M, Vogt, J, Bakker, P, Mortensen, P and Klein, H (1999). "The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study." Am J Cardiol 83(5B): 130D-135D.

Bakker, P, Meijburg, M, N., dJ and al., e (1994). "Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure (abstract)." Pacing Clin Electrophysiol 17: 820.

Baldasseroni, S, Opasich, C, Gorini, M, Lucci, D, Marchionni, N, Marini, M, Campana, C, Perini, G, Deorsola, A, Masotti, G, Tavazzi, L and Maggioni, AP (2002). "Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure." Am Heart J 143(3): 398-405.

LITERATURVERZEICHNIS

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, Davidson-Ray, LD, Fraulo, ES, Fishbein, DP, Luceri, RM and Ip, JH (2005). "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure." N Engl J Med 352(3): 225-237.

Barkhausen, J, Ruehm, SG, Goyen, M, Buck, T, Laub, G and Debatin, JF (2001). "MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study." Radiology 219(1): 264-269.

Bax, JJ, Bleeker, GB, Marwick, TH, Molhoek, SG, Boersma, E, Steendijk, P, van der Wall, EE and Schalij, MJ (2004). "Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy." J Am Coll Cardiol 44(9): 1834-1840.

Bax, JJ, Marwick, TH, Molhoek, SG, Bleeker, GB, van Erven, L, Boersma, E, Steendijk, P, van der Wall, EE and Schalij, MJ (2003). "Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation." Am J Cardiol 92(10): 1238-1240.

Beerbaum, P, Korperich, H, Gieseke, J, Barth, P, Peuster, M and Meyer, H (2003). "Rapid left-to-right shunt quantification in children by phase-contrast magnetic resonance imaging combined with sensitivity encoding (SENSE)." Circulation 108(11): 1355-1361.

Bellenger, NG, Burgess, MI, Ray, SG, Lahiri, A, Coats, AJ, Cleland, JG and Pennell, DJ (2000). "Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?" Eur Heart J 21(16): 1387-1396.

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

Bilchick, KC, Helm, RH and Kessler, KL (2007). "Comparison of MRI Myocardial Tissue Tagging and Tissue Doppler Imaging for Assessment of Mechanical Dyssynchrony." Circulation 116(II): 601-602.

Bleeker, GB, Bax, JJ, Fung, JW, van der Wall, EE, Zhang, Q, Schalij, MJ, Chan, JY and Yu, CM (2006). "Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy." Am J Cardiol 97(2): 260-263.

Bleeker, GB, Kaandorp, TA, Lamb, HJ, Boersma, E, Steendijk, P, de Roos, A, van der Wall, EE, Schalij, MJ and Bax, JJ (2006). "Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy." Circulation 113(7): 969-976.

LITERATURVERZEICHNIS

Bleeker, GB, Schalij, MJ, Boersma, E, Holman, ER, Steendijk, P, van der Wall, EE and Bax, JJ (2007). "Relative merits of M-mode echocardiography and tissue Doppler imaging for prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy." The American journal of cardiology 99(1): 68-74.

Bonow, RO, Mann, DL, Zipes, DP, D., EBM and Libby, P (2011). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Elsevier - Health Sciences Division.

Breithardt, OA, Stellbrink, C, Herbots, L, Claus, P, Sinha, AM, Bijnens, B, Hanrath, P and Sutherland, GR (2003). "Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block." J Am Coll Cardiol 42(3): 486-494.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De Marco, T, Carson, P, DiCarlo, L, DeMets, D, White, BG, DeVries, DW and Feldman, AM (2004). "Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure." N Engl J Med 350(21): 2140-2150.

Butter, C, Auricchio, A, Stellbrink, C, Fleck, E, Ding, J, Yu, Y, Huvelle, E and Spinelli, J (2001). "Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients." Circulation 104(25): 3026-3029.

Carr, JC, Simonetti, O, Bundy, J, Li, D, Pereles, S and Finn, JP (2001). "Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession." Radiology 219(3): 828-834.

Caruthers, SD, Lin, SJ, Brown, P, Watkins, MP, Williams, TA, Lehr, KA and Wickline, SA (2003). "Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography." Circulation 108(18): 2236-2243.

Cazeau, S, Leclercq, C, Lavergne, T, Walker, S, Varma, C, Linde, C, Garrigue, S, Kappenberger, L, Haywood, GA, Santini, M, Bailleul, C and Daubert, JC (2001). "Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay." N Engl J Med 344(12): 873-880.

Cazeau, S, Ritter, P, Bakdach, S, Lazarus, A, Limousin, M, Henao, L, Mundler, O, Daubert, JC and Mugica, J (1994). "Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy." Pacing Clin Electrophysiol 17(11 Pt 2): 1974-1979.

Chalil, S, Foley, PW, Muyhaldeen, SA, Patel, KC, Yousef, ZR, Smith, RE, Frenneaux, MP and Leyva, F (2007). "Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy." Europace 9(11): 1031-1037.

LITERATURVERZEICHNIS

Chalil, S, Stegemann, B, Muhyaldeen, S, Khadjooi, K, Smith, RE, Jordan, PJ and Leyva, F (2007). "Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging." J Am Coll Cardiol 50(3): 243-252.

Chan, PS, Khumri, T, Chung, ES, Ghio, S, Reid, KJ, Gerritse, B, Nallamothu, BK and Spertus, JA (2010). "Echocardiographic Dyssynchrony and Health Status Outcomes From Cardiac Resynchronization Therapy: Insights From the PROSPECT Trial." JACC: Cardiovascular Imaging 3(5): 451-460.

Chung, ES, Leon, AR, Tavazzi, L, Sun, JP, Nihoyannopoulos, P, Merlino, J, Abraham, WT, Ghio, S, Leclercq, C, Bax, JJ, Yu, CM, Gorcsan, J, 3rd, St John Sutton, M, De Sutter, J and Murillo, J (2008). "Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial." Circulation 117(20): 2608-2616.

Cleland, J, Freemantle, N, Ghio, S, Fruhwald, F, Shankar, A, Marijanowski, M, Verboven, Y and Tavazzi, L (2008). "Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial." J Am Coll Cardiol 52(6): 438-445.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, Klein, W and Tavazzi, L (2001). "The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points." Eur J Heart Fail 3(4): 481-489.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L and Tavazzi, L (2005). "The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure." N Engl J Med 352(15): 1539-1549.

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 and Mason, J (2003). "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 24(5): 442-463.

Dickstein, K, Cohen-Solal, S and A Filippatos, G (2008). "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008." Eur Heart J 29: 2388-2442.

Erbel R, KG, Schweizer P et al (1997). "Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie." Z Kardiol 86: 387-403

Farwell, D, Patel, NR, Hall, A, Ralph, S and Sulke, AN (2000). "How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization?" Eur Heart J 21(15): 1246-1250.

LITERATURVERZEICHNIS

Feng, L, Donnino, R, Babb, J, Axel, L and Kim, D (2009). "Numerical and in vivo validation of fast cine displacement-encoded with stimulated echoes (DENSE) MRI for quantification of regional cardiac function." Magn Reson Med 62(3): 682-690.

Francone, M, Dymarkowski, S, Kalantzi, M and Bogaert, J (2005). "Real-time cine MRI of ventricular septal motion: a novel approach to assess ventricular coupling." J Magn Reson Imaging 21(3): 305-309.

Fuchs, F, Laub, G and Othomo, K (2003). "TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications." Eur J Radiol 46(1): 28-32.

Garot, J, Bluemke, DA, Osman, NF, Rochitte, CE, McVeigh, ER, Zerhouni, EA, Prince, JL and Lima, JA (2000). "Fast determination of regional myocardial strain fields from tagged cardiac images using harmonic phase MRI." Circulation 101(9): 981-988.

Ghio, S, Constantin, C, Klersy, C, Serio, A, Fontana, A, Campana, C and Tavazzi, L (2004). "Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration." Eur Heart J 25(7): 571-578.

Ghio, S, Freemantle, N, Scelsi, L, Serio, A, Magrini, G, Pasotti, M, Shankar, A, Cleland, JG and Tavazzi, L (2009). "Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial." Eur J Heart Fail 11(5): 480-488.

Helm, RH, Leclercq, C, Faris, OP, Ozturk, C, McVeigh, E, Lardo, AC and Kass, DA (2005). "Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization." Circulation 111(21): 2760-2767.

Hendel, RC, Patel, MR, Kramer, CM, Poon, M, Carr, JC, Gerstad, NA, Gillam, LD, Hodgson, JM, Kim, RJ, Lesser, JR, Martin, ET, Messer, JV, Redberg, RF, Rubin, GD, Rumsfeld, JS, Taylor, AJ, Weigold, WG, Woodard, PK, Brindis, RG, Douglas, PS, Peterson, ED, Wolk, MJ and Allen, JM (2006). "ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology." J Am Coll Cardiol 48(7): 1475-1497.

Ho, KK, Anderson, KM, Kannel, WB, Grossman, W and Levy, D (1993). "Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects." Circulation 88(1): 107-115.

LITERATURVERZEICHNIS

Hoppe, UC, Boehm, M, Drexler, H and Hasenfuß, G (2009). "Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie." Z Kardiol 94: 488-509.

Kashani, A and Barold, SS (2005). "Significance of QRS complex duration in patients with heart failure." J Am Coll Cardiol 46(12): 2183-2192.

Kass, DA (2003). "Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders." Rev Cardiovasc Med 4 Suppl 2: S3-S13.

Kass, DA, Chen, CH, Curry, C, Talbot, M, Berger, R, Fetters, B and Nevo, E (1999). "Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay." Circulation 99(12): 1567-1573.

Lardo, AC, Abraham, TP and Kass, DA (2005). "Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: current and emerging concepts." J Am Coll Cardiol 46(12): 2223-2228.

Lotz, J (2007). "Flussmessungen in der kardialen MRT." Der Radiologe 47(4): 333-341.

Marcus, GM, Rose, E, Vitoria, EM, Schafer, J, De Marco, T, Saxon, LA and Foster, E (2005). "Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy." J Am Coll Cardiol 46(12): 2208-2214.

Marsan, NA, Bleeker, GB, Ypenburg, C, Ghio, S, van de Veire, NR, Holman, ER, van der Wall, EE, Tavazzi, L, Schalij, MJ and Bax, JJ (2008). "Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy." Journal of cardiovascular electrophysiology 19(4): 392-399.

Marsan, NA, Westenberg, JJ, Ypenburg, C, Delgado, V, van Bommel, RJ, Roes, SD, Nucifora, G, van der Geest, RJ, de Roos, A, Reiber, JC, Schalij, MJ and Bax, JJ (2009). "Quantification of functional mitral regurgitation by real-time 3D echocardiography: comparison with 3D velocity-encoded cardiac magnetic resonance." JACC Cardiovasc Imaging 2(11): 1245-1252.

Marsan, NA, Westenberg, JJ, Ypenburg, C, van Bommel, RJ, Roes, S, Delgado, V, Tops, LF, van der Geest, RJ, Boersma, E, de Roos, A, Schalij, MJ and Bax, JJ (2009). "Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue." Eur Heart J 30(19): 2360-2367.

LITERATURVERZEICHNIS

McMurray, JJ, Adamopoulos, S, Anker, SD, Auricchio, A, Bohm, M, Dickstein, K, Falk, V, Filippatos, G, Fonseca, C, Gomez-Sanchez, MA, Jaarsma, T, Kober, L, Lip, GY, Maggioni, AP, Parkhomenko, A, Pieske, BM, Popescu, BA, Ronnevik, PK, Rutten, FH, Schwitter, J, Seferovic, P, Stepinska, J, Trindade, PT, Voors, AA, Zannad, F, Zeiher, A, Bax, JJ, Baumgartner, H, Ceconi, C, Dean, V, Deaton, C, Fagard, R, Funck-Brentano, C, Hasdai, D, Hoes, A, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, McDonagh, T, Moulin, C, 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, Iung, B, Merkely, B, Mueller, C, Nanas, JN, Nielsen, OW, Orn, S, Parissis, JT and Ponikowski, P (2012). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail 14(8): 803-869.

McMurray, JJ and Stewart, S (2000). "Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure." Heart 83(5): 596-602.

Moss, AJ, Zareba, W, Hall, WJ, Klein, H, Wilber, DJ, Cannom, DS, Daubert, JP, Higgins, SL, Brown, MW and Andrews, ML (2002). "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction." N Engl J Med 346(12): 877-883.

Mosterd, A and Hoes, AW (2007). "Clinical epidemiology of heart failure." Heart 93(9): 1137-1146.

Nelson, GS, Berger, RD, Fetics, BJ, Talbot, M, Spinelli, JC, Hare, JM and Kass, DA (2000). "Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block." Circulation 102(25): 3053-3059.

Notabartolo, D, Merlino, JD, Smith, AL, DeLurgio, DB, Vera, FV, Easley, KA, Martin, RP and Leon, AR (2004). "Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy." Am J Cardiol 94(6): 817-820.

Osman, NF, Kerwin, WS, McVeigh, ER and Prince, JL (1999). "Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging." Magn Reson Med 42(6): 1048-1060.

Packer, M (2001). "Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure." J Card Fail 7(2): 176-182.

LITERATURVERZEICHNIS

Parsai, C, Bijnens, B, Sutherland, GR, Baltabaeva, A, Claus, P, Marciniak, M, Paul, V, Scheffer, M, Donal, E, Derumeaux, G and Anderson, L (2009). "Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms." Eur Heart J 30(8): 940-949.

Penicka, M, Bartunek, J, De Bruyne, B, Vanderheyden, M, Goethals, M, De Zutter, M, Brugada, P and Geelen, P (2004). "Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography." Circulation 109(8): 978-983.

Pennell, DJ, Sechtem, UP, Higgins, CB, Manning, WJ, Pohost, GM, Rademakers, FE, van Rossum, AC, Shaw, LJ and Yucel, EK (2004). "Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report." J Cardiovasc Magn Reson 6(4): 727-765.

Pitzalis, MV, Iacoviello, M, Romito, R, Massari, F, Rizzon, B, Luzzi, G, Guida, P, Andriani, A, Mastropasqua, F and Rizzon, P (2002). "Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony." J Am Coll Cardiol 40(9): 1615-1622.

Pouleur, AC, le Polain de Waroux, JB, Pasquet, A, Vancraeynest, D, Vanoverschelde, JL and Gerber, BL (2007). "Planimetric and continuity equation assessment of aortic valve area: Head to head comparison between cardiac magnetic resonance and echocardiography." J Magn Reson Imaging 26(6): 1436-1443.

Richardson, M, Freemantle, N, Calvert, MJ, Cleland, JG and Tavazzi, L (2007). "Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial." Eur Heart J 28(15): 1827-1834.

Roger, VL, Go, AS, Lloyd-Jones, DM, Adams, RJ, Berry, JD, Brown, TM, Carnethon, MR, Dai, S, de Simone, G, Ford, ES, Fox, CS, Fullerton, HJ, Gillespie, C, Greenlund, KJ, Hailpern, SM, Heit, JA, Ho, PM, Howard, VJ, Kissela, BM, Kittner, SJ, Lackland, DT, Lichtman, JH, Lisabeth, LD, Makuc, DM, Marcus, GM, Marelli, A, Matchar, DB, McDermott, MM, Meigs, JB, Moy, CS, Mozaffarian, D, Mussolino, ME, Nichol, G, Paynter, NP, Rosamond, WD, Sorlie, PD, Stafford, RS, Turan, TN, Turner, MB, Wong, ND and Wylie-Rosett, J (2011). "Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association." Circulation 123(4): e18-e209.

Rouleau, F, Merheb, M, Geffroy, S, Berthelot, J, Chaleil, D, Dupuis, JM, Victor, J and Geslin, P (2001). "Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy." Pacing Clin Electrophysiol 24(10): 1500-1506.

LITERATURVERZEICHNIS

Rumberger, JA, Behrenbeck, T, Bell, MR, Breen, JF, Johnston, DL, Holmes, DR, Jr. and Enriquez-Sarano, M (1997). "Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group." Mayo Clin Proc 72(9): 860-870.

Shamim, W, Francis, DP, Yousufuddin, M, Varney, S, Pieopli, MF, Anker, SD and Coats, AJ (1999). "Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure." Int J Cardiol 70(2): 171-178.

Srichai, MB, Lim, RP, Wong, S and Lee, VS (2009). "Cardiovascular applications of phase-contrast MRI." AJR Am J Roentgenol 192(3): 662-675.

Statistisches Bundesamt (2012) "Todesursachen in Deutschland 2011".

Stellbrink, C, Breithardt, OA, Franke, A, Sack, S, Bakker, P, Auricchio, A, Pochet, T, Salo, R, Kramer, A and Spinelli, J (2001). "Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances." J Am Coll Cardiol 38(7): 1957-1965.

Suffoletto, MS, Dohi, K, Cannesson, M, Saba, S and Gorcsan, J (2006). "Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy." Circulation 113(7): 960-968.

The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators (1997). "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 337(22): 1576-1583.

The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994). "Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels." 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown.

van Bommel, RJ, Bax, JJ, Abraham, WT, Chung, ES, Pires, LA, Tavazzi, L, Zimetbaum, PJ, Gerritse, B, Kristiansen, N and Ghio, S (2009). "Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis." Eur Heart J 30(20): 2470-2477.

Van de Veire, NR, Bleeker, GB, De Sutter, J, Ypenburg, C, Holman, ER, van der Wall, EE, van der Wal, EE, Schalij, MJ and Bax, JJ (2007). "Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy." Heart (British Cardiac Society) 93(9): 1034-1039.

LITERATURVERZEICHNIS

Westenberg, JJ, Lamb, HJ, van der Geest, RJ, Bleeker, GB, Holman, ER, Schalij, MJ, de Roos, A, van der Wall, EE, Reiber, JH and Bax, JJ (2006). "Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging." J Am Coll Cardiol 47(10): 2042-2048.

White, JA, Yee, R, Yuan, X, Krahn, A, Skanes, A, Parker, M, Klein, G and Drangova, M (2006). "Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony." J Am Coll Cardiol 48(10): 1953-1960.

Xiao, HB, Roy, C, Fujimoto, S and Gibson, DG (1996). "Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy." Int J Cardiol 53(2): 163-170.

Ypenburg, C, Roes, SD, Bleeker, GB, Kaandorp, TA, de Roos, A, Schalij, MJ, van der Wall, EE and Bax, JJ (2007). "Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy." Am J Cardiol 99(5): 657-660.

Ypenburg, C, van Bommel, RJ, Borleffs, CJ, Bleeker, GB, Boersma, E, Schalij, MJ and Bax, JJ (2009). "Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up." J Am Coll Cardiol 53(6): 483-490.

Yu, CM, Abraham, WT, Bax, J, Chung, E, Fedewa, M, Ghio, S, Leclercq, C, Leon, AR, Merlino, J, Nihoyannopoulos, P, Notabartolo, D, Sun, JP and Tavazzi, L (2005). "Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design." Am Heart J 149(4): 600-605.

Yu, CM, Bleeker, GB, Fung, JW, Schalij, MJ, Zhang, Q, van der Wall, EE, Chan, YS, Kong, SL and Bax, JJ (2005). "Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy." Circulation 112(11): 1580-1586.

Yu, CM, Fung, WH, Lin, H, Zhang, Q, Sanderson, JE and Lau, CP (2003). "Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy." Am J Cardiol 91(6): 684-688.

Yu, CM, Zhang, Q, Chan, YS, Chan, CK, Yip, GW, Kum, LC, Wu, EB, Lee, PW, Lam, YY, Chan, S and Fung, JW (2006). "Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodelling response after cardiac resynchronisation therapy." Heart (British Cardiac Society) 92(10): 1452-1456.

LITERATURVERZEICHNIS

Zerhouni, EA, Parish, DM, Rogers, WJ, Yang, A and Shapiro, EP (1988). "Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion." Radiology 169(1): 59-63.

8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Willems möchte ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die Begutachtung dieser Arbeit danken.

Dr. med. Kai Müllerleile, Dir danke ich sehr für die freundschaftliche Anleitung und Betreuung. Für die Geduld, Dein Vertrauen und dafür, dass Du mich für die Kardiologie begeistert hast.

Ein großer Dank gilt auch Dr. med. Loant Baholli und dem Team der Herzinsuffizienz-Ambulanz für die Unterstützung bei der Rekrutierung und in der Echokardiographie, sowie Dr. Michael Groth und dem ganzen Team für die Hilfe im MRT.

Sophia, danke! Dafür, dass Du immer ein Ohr für die Arbeit hattest, jederzeit zur Korrektur bereit warst und mich unermüdlich motiviert hast. Für die Tatsache, dass ich immer in jeder Hinsicht auf Dich zählen kann.

Meinen Eltern, meinem Bruder und Fabienne, vielen Dank für das Ermutigen und Bestärken und Eure immerwährende Unterstützung.

9 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Katharina Elisabeth Koopmann
Geburtsdatum/-ort: 31.07.1984 / Henstedt-Ulzburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung und Studium

Seit 01/2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrum Hamburg

07/2011 – 01/2012 Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie der Asklepios Klinik Nord

06/2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation
Note: 1,5

02/2010 – 01/2011 Praktisches Jahr

09/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Note: 3,0

10/2004 Immatrikulation an der Universität Hamburg, Fachbereich Humanmedizin

1996 - 2004 Gymnasium Othmarschen, Hamburg
Abiturnote: 1,8

2001 - 2002 Gibson Southern High School, Indiana/USA

1991 - 1996 Rudolf-Steiner-Schule Altona, Hamburg

10 ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzen Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzen Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: _____