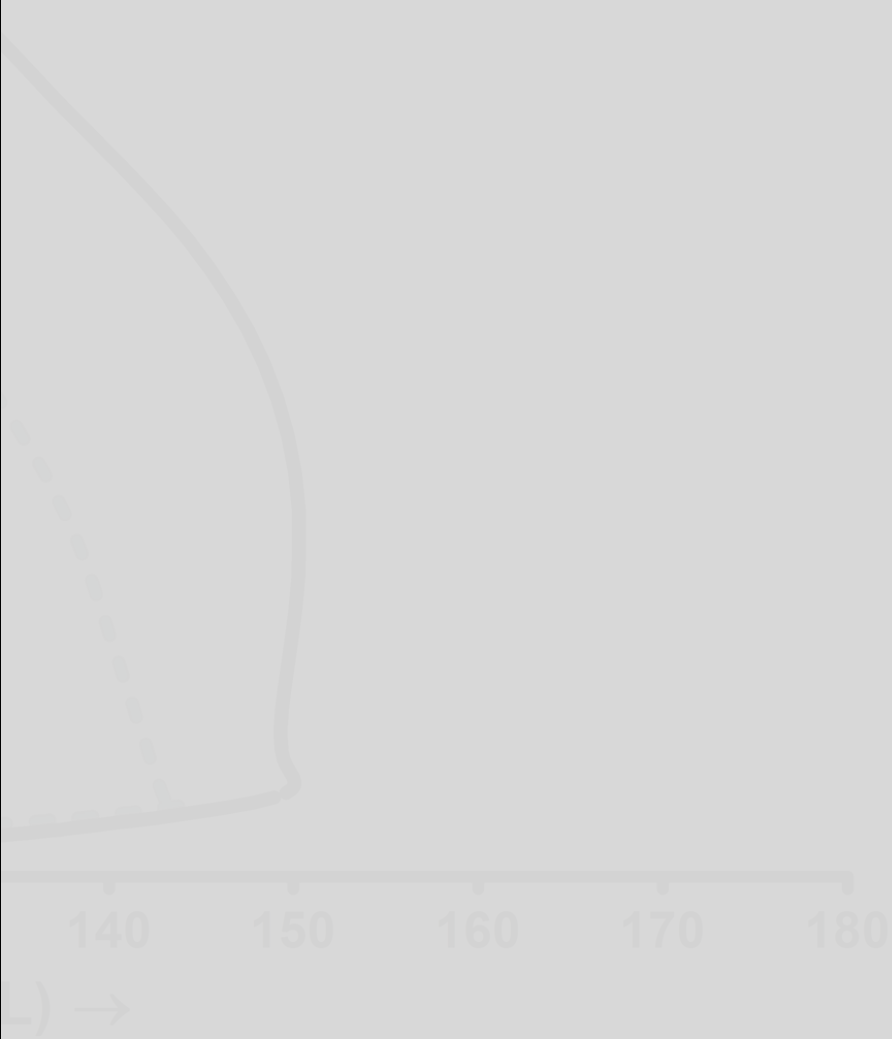


Samenvatting



Hartfalen is een combinatie van klachten en verschijnselen die direct of indirect het gevolg zijn van een tekortschietende pompfunctie van het hart. Als gevolg van deze verminderde pompfunctie krijgen veel organen onvoldoende aanbod van zuurstof. Dat leidt tot snelle vermoeidheid en tot kortademigheid bij geringe inspanning. Er is een groep patiënten met hartfalen waarvan de geleiding van het hart is gestoord, er is sprake van het zogenaamde linker bundeltakblok (LBTB). Dit heeft tot gevolg dat de wanden van de linker hartkamer niet gelijktijdig samentrekken. Dit resulteert in een inefficiënte pompfunctie van het hart.

Voor deze groep patiënten behoort biventriculaire stimulatie of Cardiale Resynchronisatie Therapie (CRT) tot de mogelijkheden bovenop de al bestaande medicamenteuze therapie. CRT bestaat uit het implanteren van een uitgebreide pacemaker die de wanden van de linker hartkamer tegelijk kan stimuleren. Hierdoor wordt het 'asynchroon' samentrekken van het hart hersteld tot weer synchroon samentrekken. Dit verbetert in principe de efficiëntie en de functie van het hart dat kan resulteren in vermindering van de klachten van de patiënt.

Er is echter gebleken dat de CRT-behandeling niet bij alle patiënten het gewenste effect sorteert. Bij maar 50-70% van de behandelde patiënten verbetert de hartfunctie, nemen de klachten van kortademigheid af en neemt de inspanningstolerantie toe. Bij de overige patiënten, de zogenaamde 'non-responders', blijven de klachten gelijk of kunnen ze zelfs blijven toenemen na de implantatie van de CRT-pacemaker. Het aantal patiënten dat geen verbetering laat zien is dus aanzienlijk terwijl zij wel de implantatie ingreep hebben moeten ondergaan en vervolgens op regelmatige basis moeten worden gecontroleerd. Bovendien hangt er een behoorlijk prijskaartje aan de CRT-pacemaker zelf. Een goede patiënten selectie is dus van wezenlijk belang om bovengenoemde problemen te voorkomen. Afgelopen jaren is hard gezocht naar mogelijkheden om de patiënten die niet reageren op de CRT vooraf te kunnen selecteren. Deze zijn echter tot op heden nog niet gevonden. Om het asynchrone samentrekken van de hartkamer te bepalen zijn voornamelijk criteria onderzocht die gebaseerd zijn op echocardiografie en cardiale MRI- technieken.

Invasieve hemodynamische metingen kunnen de pompfunctie nauwkeurig bepalen. De hemodynamische studie wordt zelfs als de gouden standaard beschouwd voor de evaluatie van de pompfunctie van het hart en het effect van behandeling. Kleine hemodynamische studies toonden eerder het potentieel van druk-volume afgeleide metingen voor de beoordeling van response op CRT. Echter, de literatuur op het gebied van acute hemodynamische verbetering en de relatie met linker hartkamer geleidingsvertraging, de optimale plaats van therapieafgifte, met

weefselkenmerken van de hartkamer en de dyssynchrone hartkamer contractie is nog steeds erg beperkt. Bovendien is de relatie tussen de verschillende acute hemodynamische parameters en lange termijn respons op CRT nog onduidelijk. Dit is belangrijk aangezien de hemodynamische respons zou kunnen dienen als uitkomstmaat in klinisch wetenschappelijk onderzoek en mogelijk als klinisch hulpmiddel bij plaatsing van de linker hartkamer stimulatiedraad en bij optimalisatie van de pacemakerinstellingen.

In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar de acute hemodynamische gevolgen van CRT bij patiënten met eindstadium hartfalen met speciale aandacht voor LV geleidingsvertraging, LV stimulatieplaats, de met cardiale MRI bepaalde mechanische contractie en weefsel eigenschappen van de linker hartkamer, en de relatie met de lange termijn respons op CRT.

In **hoofdstuk 2** wordt de relatie tussen twee veelgebruikte hemodynamische parameters onderzocht. De acute veranderingen in dP/dt_{\max} (snelheid van druktoename) en Stroke Work (SW, arbeid per hartslag) ten gevolge van conventionele biventriculaire stimulatie werden geëvalueerd in 34 patiënten met eindstadium hartfalen. Er bleek geen significante correlatie tussen beide hemodynamische parameters te bestaan. Wanneer acute respons werd gedefinieerd als een toename van meer dan 10% ten opzichte van de uitgangswaarde voor beide parameters, toonden 16 patiënten een discongruente respons. We concludeerden dat hoewel beide parameters een gemiddelde stijging vertoonden tijdens biventriculaire stimulatie, de verandering van SW en dP/dt_{\max} ten opzichte van de uitgangswaarden niet gerelateerd was.

In **hoofdstuk 3** worden de acute hemodynamische effecten van CRT gerelateerd aan de lange termijn uitkomst. Zowel de acute hemodynamische respons werd beoordeeld en gerelateerd aan als de echocardiografische en klinische patiëntkenmerken. Er werd aangetoond dat lange termijn responders ($n = 29$, 71%) een significant hogere acute verbetering in SW lieten zien in vergelijking met niet-responders, terwijl acute toename van dP/dt_{\max} niet significant verschillend was tussen responders en niet-responders. Analyse gaf aan dat SW superieur was vergeleken met dP/dt_{\max} , QRS duur en LV dyssynchronie in voorspelling van respons op CRT. Een acute toename in SW van meer dan 20% voorspelde verbeterde pomp functie (reverse remodeling) na 6 maanden met een hoge nauwkeurigheid. We concludeerden dat invasieve bepaling van acute hemodynamiek een betrouwbaar hulpmiddel is om individuele respons op CRT te bepalen.

In **hoofdstuk 4** worden de QRS duur en op optimale locatie van de LV stimulatiedraad in relatie tot acute respons bestudeerd. Acute pompfunctie verbetering werd op individuele basis geëvalueerd in zevenenvijftig patiënten. Groepsanalyse toonde geen hemodynamische verbetering in de smalle QRS groep (<120ms), maar een aanzienlijke toename van respons in de tussen QRS groep (120-150ms) en sterk verlengde QRS groep (>150ms). CRT met anterolaterale linker hartkamerstimulatie toonde een consequent lagere respons in vergelijking met postero-laterale linker hartkamer stimulatie, hetgeen resulteerde in een significante hemodynamische verslechtering van de smalle QRS groep. Er werd aangetoond dat de acute hemodynamische respons op CRT over het algemeen in lijn was met de lange termijn resultaten uit de grote gerandomiseerde studies, maar er bleek dat de individuele variatie groot was. We concludeerden dat gezien de grote variatie in respons en optimale locatie, een tijdelijk stimulatie protocol zou kunnen helpen bij individuele selectie van patiënten en de verbetering van linker kamer pacemakerdraad positionering in de individuele patiënt.

Hoofdstuk 5 beschreef een studie waarin geëvalueerd wordt of de mate van linker kamer pompfunctiestoornis voorafgaand aan CRT geassocieerd was met een slechtere respons op CRT. Daartoe werd de relatie tussen invasieve hemodynamische parameters bij aanvang en acute hemodynamische respons op CRT bestudeerd. Uit multivariate logistische regressie analyse bleek dat de invasief en ook niet-invasief verkregen betere uitgangscontractiliteit (eind-systolische elastantie) van de linker hartkamer onafhankelijk geassocieerd was met acute pompfunctie verbetering. Deze resultaten kwamen overeen met verschillende eerdere studies waaruit bleek dat sterk verwijde harten een slechtere uitkomst hadden op CRT. Deze resultaten dragen bij aan het concept dat een deel van de non-respons mogelijk kan worden verklaard door de toepassing van CRT bij patiënten met een hartkamer die "te ver heen" is. Hiervan kan sprake van zijn bij patiënten met ernstige LV dilatatie of bijvoorbeeld in hartkamers met te uitgebreide verlittekening.

Hoofdstuk 6 evalueerde het belang van myocardiale verlittekening voor acute hemodynamische respons bij patiënten met ischemische cardiomyopathie. Tweeëndertig CRT kandidaten met myocardiale verlittekening zoals bepaald met cardiale MRI beeldvorming met contrast werden bestudeerd. Er werd aangetoond dat de hoeveelheid littekenweefsel omgekeerd gerelateerd was aan acute verbetering in pompfunctie bij CRT. Stimulatie ter plaatse van (transmuraal) littekenweefsel leidde tot een verslechterde pompfunctie. Echter, wanneer de linker hartkamer stimulatiedraad buiten het litteken werd geplaatst, leidde dit tot

aanzienlijke pompfunctie verbetering in vergelijking met stimulatie ter plaatse van littekenweefsel. Het lijkt daarom gunstig littekenweefsel te vermijden in de individuele patiënt wanneer de LV-lead wordt geplaatst tijdens CRT implantatie.

In **Hoofdstuk 7** worden verschillende strategieën om de stimulatiedraad te plaatsen vergeleken. Recente studies pleitten voor het toevoegen van een tweede linkerkamer stimulatiedraad om non-respons te vermijden, terwijl anderen voorstelden om de linker kamer stimulatiedraad op een specifieke optimale plaats te positioneren. De belangrijkste bevinding was dat de beste plaats om de linker hartkamer te stimuleren een beduidend hogere pompfunctie verbetering behaalde dan stimulatie met twee linker hartkamer stimulatiedraden (bifocale stimulatie). De beste stimulatieplaats viel samen met de plaats van laatste mechanische activering, zoals bepaald met MRI. Bifocale stimulatie leverde dezelfde pompfunctie verbetering op als conventionele postero-laterale stimulatie. Daarom lijkt het belangrijker de individuele patiënt te karakteriseren (LV activatiepatronen en kwantificering van litteken) om de linker hartkamer stimulatie draad te plaatsen, dan om bifocale stimulatie toe te passen.

Hoofdstuk 8 presenteerde een nieuwe aanpak voor de evaluatie van de relatie tussen cardiale mechanica en CRT respons. Er werd aangetoond dat het verlies van een tegengestelde basale en apicale rotatie van de linker hartkamer, gekwantificeerd door de correlatie tussen basale en apicale rotatie (d.w.z. BARC), gerelateerd was aan de acute hemodynamische respons op biventriculaire stimulatie. Daarom zou BARC een goed niet-invasief alternatief kunnen zijn voor het meten van acute respons op CRT. De bevindingen onderstrepen het belang van de wringende vervorming van het hart voor het effectief uitpompen van bloed.

In **hoofdstuk 9** wordt de linker hartkamerefficiëntie bestudeerd. Omdat, een dyssynchrone contractie en ook het verlies van een wringende beweging van de linker hartkamer kunnen leiden tot een afname van de pompefficiëntie, werd dit laatste gerelateerd aan acute pompfunctie verbetering. Er werd aangetoond dat de onbalans in de regionale myocardiale arbeid aanzienlijk varieerde binnen CRT kandidaten met een LBTB. Bovendien werd aangetoond dat de mate van onbalans in arbeid tussen het septum en de laterale wand significant gerelateerd was aan pomp functie verbetering tijdens CRT, waarbij een lagere bijdrage van het septum aan de externe arbeid van de linker ventrikel bij aanvang (en dus een hogere verspilling van septale arbeid) leidde tot een hogere acute pompfunctie verbetering. Met andere woorden, hoe meer inefficiëntie voor aanvang, hoe meer er te winnen valt met CRT.