



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Non-pharmacological heart failure therapies : evaluation by ventricular pressure-volume loops

Tulner, Sven Arjen Friso

Citation

Tulner, S. A. F. (2006, March 8). *Non-pharmacological heart failure therapies : evaluation by ventricular pressure-volume loops*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4328>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4328>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 12

Summary and conclusions

SHORT INTRODUCTION

The number of patients with chronic heart failure is rapidly increasing as a result of an aging population and advanced medical therapy leading to a substantial number of patients who survive a myocardial infarction. Despite improvement of pharmacological treatment, drug-refractory end-stage heart failure is a challenging problem. Although successful, cardiac transplantation is limited and consequently alternative invasive therapies have been developed. Currently, most widely applied are cardiac resynchronization therapy (CRT), surgical ventricular restoration (SVR) and restrictive mitral annuloplasty (RMA). Despite promising clinical results of these therapies, the working mechanisms are still partly unknown. In this thesis, we investigated the acute and chronic hemodynamic effects of these therapies in patients with end-stage heart failure. Quantification of these effects may provide further insight in the working mechanisms of these therapies and may help to explain clinical improvement in heart failure patients treated with these therapies.

Chapter 2. In this chapter we evaluated the application of the conductance catheter technique in the operating room. Peri-operative quantification of systolic and diastolic load independent left ventricular (LV) function by pressure-volume relations is advantageous since loading conditions are varying during cardiac surgery induced by anesthesia, cardiopulmonary bypass (CPB) and the surgical procedure itself. In 8 patients undergoing elective CABG, complete hemodynamic data was derived within 15 minutes before and after CPB without any complications. Load-dependent and load-independent indices of systolic function were unchanged after CPB. However, diastolic function changed significantly after CPB with a significant increase of end-diastolic pressure and the diastolic chamber stiffness constant. Active relaxation, quantified by the active relaxation time constant (τ), decreased significantly. We conclude that the conductance catheter method provides detailed data on peri-operative LV function. Therefore, this method may be used to evaluate the acute effects of new surgical procedures and the data acquired in the group of elective CABG-patients may serve as reference data.

Chapter 3. In this chapter new parameters of LV mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure were introduced, which were derived from online segmental conductance catheter signals obtained during diagnostic cardiac catheterization. We

determined cardiac function and LV mechanical dyssynchrony in heart failure patients with intraventricular conduction delay and a group of patients with coronary artery disease and relatively preserved LV function. The heart failure patients showed depressed systolic and diastolic function. However, the most marked hemodynamic differences between the groups were found for mechanical dyssynchrony indicating a high sensitivity and specificity of the new indices. Comparison of conductance catheter derived indices of mechanical dyssynchrony with septal-to-lateral dyssynchrony derived by tissue-Doppler velocity imaging showed highly significant correlations. We concluded that the proposed indices provide additional, new and quantitative information on temporal and spatial aspects of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure. They may refine diagnosis of cardiac dysfunction and evaluation of interventions.

Chapter 4. In this chapter, the baseline and chronotropic effects of normothermic CABG with intermittent antegrade warm blood cardioplegia on LV function were quantified. This on-pump approach has been applied in all heart failure patients who underwent SVR and/or RMA in this thesis and thus quantification of these effects in a control group was warranted. Our findings indicate that on-pump normothermic CABG with intermittent antegrade warm blood cardioplegia preserves systolic function, increases diastolic stiffness, and improves systolic and diastolic chronotropic responses. Normalization of the chronotropic responses after CPB is likely due to the effects of successful revascularization and subsequent relief of ischemia. The baseline effects on LV function reported in this chapter are used as reference data to interpret baseline effects on LV function after SVR and RMA in patients with heart failure.

Chapter 5. In this study we quantified the acute effects of RMA on LV systolic and diastolic function by pressure-volume analysis using the conductance catheter. In 10 patients with end-stage heart failure and concomitant severe mitral regurgitation, stringent RMA (two sizes under) effectively restored mitral valve competence (leaflet coaptation 8.0 ± 0.2 mm) without inducing significant acute changes in LV systolic or diastolic function. This study shows that undersizing the mitral annulus has no adverse effects on intrinsic systolic and diastolic LV function, and this procedure can be safely applied in patients with severe heart failure.

Chapter 6. In this chapter, we described the acute effects of SVR on LV systolic and diastolic function in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. The results show that SVR achieves normalization of LV volumes, improves systolic function and decreases LV wall stress and mechanical dyssynchrony. At the expense of a higher diastolic pressure resulting from altered diastolic properties, cardiac pump function indexed by stroke work and cardiac output was not importantly altered while the pressure-volume area was significantly reduced after SVR. Therefore, mechanical efficiency was significantly improved, presumably resulting from reduced wall stress and reduced mechanical dyssynchrony. Interestingly, the diastolic chamber stiffness constant was not more altered after SVR than after the surgical procedures in the other groups, suggesting that this effect was importantly related to procedure-induced myocardial edema and may be partially transient.

Chapter 7. This chapter gives an overview of the potential applications of pressure-volume measurements by the conductance catheter during cardiac catheterization. This review showed that, in the context of CRT, pressure-volume measurements by conductance catheter have been mainly applied to study the basic mechanisms of dyssynchronous and resynchronized cardiac contraction. In this field important new insights were obtained from pressure-volume measurements. There are certainly possibilities and distinct advantages in the field of patient selection but this application will remain limited by the invasive character of the conductance method. Currently, ongoing studies apply pressure-volume measurements to optimize CRT in individual patients and evaluate the chronic hemodynamic effects of CRT. The possibility to assess cardiac function and mechanical dyssynchrony during implantation and the possibility to study the immediate effects of changes in lead position, AV and VV-delay, in an on-line and quantitative fashion makes this a promising tool to optimize CRT. Load-independent quantitative parameters of systolic and diastolic function derived from pressure-volume relations should provide more insight in the working mechanisms of chronic CRT.

Chapter 8. In this chapter the chronic effects of CRT on LV hemodynamics were reported. Acute hemodynamic improvements of CRT have been studied previously, but detailed invasive studies showing hemodynamic consequences of chronic CRT are not available. We demonstrated that hemodynamic improvements previously shown in acute studies are maintained mid-term. In addition, ventricular-arterial coupling,

mechanical efficiency, and chronotropic responses are improved after 6 months CRT. These findings may help to explain the improved functional status and exercise tolerance in heart failure patients treated with cardiac resynchronization.

Chapter 9. In this chapter clinical efficacy was evaluated 6 months after surgery in a cohort of patients with end-stage heart failure who underwent combined SVR and RMA, isolated SVR or isolated RMA. Clinical parameters, including NYHA classification, Minnesota Quality of Life questionnaire, and 6-minute walking distance, were assessed at baseline and 6 months after surgery. Mortality at 6 months was 12% and was associated with highly significant improvements in clinical parameters. We concluded that surgical treatment of end-stage heart failure by SVR and RMA seems relatively safe with a clear clinical benefit at 6-months follow-up.

Chapter 10. In this chapter, a comprehensive analysis of SVR and if indicated mitral and/or tricuspid annuloplasty on mid-term hemodynamic and clinical status was performed. In a selected group of 21 patients who had complete echocardiographic follow-up including tissue Doppler imaging at 6 months, clinical and echocardiographic parameters were assessed. In particular, the effects of this surgical approach on LV volumes, LV dyssynchrony, right ventricular (RV) reverse remodeling and RV functional parameters (severity of tricuspid regurgitation and pulmonary artery pressure) were studied. It was demonstrated that this approach resulted in significant improvements of clinical status and heart failure symptoms, combined with a reduction in LV volume and LV dyssynchrony with minimal residual mitral regurgitation. In addition, a decrease in pulmonary artery pressure, RV reverse remodeling and reduced tricuspid regurgitation was observed. Therefore, this approach proved to have beneficial mid-term effects in terms of clinical and hemodynamic status.

Chapter 11. In this chapter, chronic effects of SVR on pressure-volume relations were evaluated. Hemodynamic data showed significantly improved LVEF, sustained LV volume reduction and significantly improved intrinsic systolic function. In addition, mechanical efficiency significantly improved with significant reduction of mechanical dyssynchrony. Interestingly, parameters of diastolic function remain unchanged 6 months after surgery. From these results, we conclude that SVR leads to improved LV systolic function with unchanged diastolic function at 6 months follow-up. The

improved LV systolic function after 6 months may be related to reduced LV mechanical dyssynchrony and improved LV efficiency.

CONCLUSIONS

This thesis demonstrates the feasibility and value of LV pressure-volume measurements by conductance catheter during cardiac surgery. Besides assessment of load-dependent and load-independent parameters of systolic and diastolic LV function, the conductance catheter can quantify LV mechanical dyssynchrony, which is an important determinant of cardiac (dys)function and a new sensitive parameter in patients with chronic heart failure.

Prior to our studies in heart failure patients, we evaluated our methodology in patients with relatively normal LV function who underwent elective normothermic CABG. Like the heart failure patients, these patients were operated during intermittent antegrade warm blood cardioplegia. Our peri-operative measurements showed no significant changes in LV systolic function. However, diastolic chamber stiffness significantly increased, while active relaxation (τ) improved. These effects are probably related to effects of cardiopulmonary bypass, cardioplegic arrest, and the revascularization. In general, such effects should be taken into consideration when evaluating peri-operative hemodynamic measurements in patients with heart failure who undergo surgery with the same on-pump approach.

With regard to surgical therapies, we focused on SVR and RMA in patients with end-stage heart failure. Earlier studies have suggested that correction of mitral regurgitation may decrease LV systolic function in the acute phase. In addition, with regard to diastolic function, mitral valve repair by RMA might potentially impair filling. These concerns have caused hesitation to apply these procedures in patients with advanced heart failure. However, we have demonstrated by pressure-volume analysis that RMA did not affect systolic and diastolic function in the acute phase. Interestingly, our results show a clear tendency for a reduced mechanical dyssynchrony after RMA. These findings support the use of this approach even in patients with severely depressed LV function in view of beneficial long-term results.

SVR is increasingly applied in patients with ischemic dilated cardiomyopathy and anteroseptal dyskinesia or akinesia. However, limited data are currently available about the acute and chronic effects of this therapy on LV function. The present thesis provides

measurements of LV systolic and diastolic function and dyssynchrony by use of pressure-volume relationships. In addition, mid-term (6 months) effects of SVR on clinical status and biventricular function were provided by clinical parameters (6-min walk test, Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, NYHA classification) and echocardiography including tissue Doppler imaging. SVR resulted in significant acute improvement of systolic function, significant acute reduction of LV mechanical dyssynchrony, and significant reduction of LV wall stress. At the expense of a higher diastolic pressure resulting from altered diastolic properties, cardiac pump function indexed by stroke work and cardiac output was not importantly altered while the pressure-volume area was significantly reduced after SVR. Therefore, mechanical efficiency was significantly improved, presumably resulting from reduced LV wall stress and reduced mechanical dyssynchrony. The changes in diastolic stiffness were relatively limited and were comparable with the changes in patients with preserved LV function who underwent elective CABG suggesting that this effect was importantly related to procedure-induced myocardial edema and may be partially transient.

These acute beneficial effects on systolic function are largely maintained chronically with no significant effects on diastolic function at mid-term follow-up. The pressure-volume data at 6 months follow-up showed significantly improved LVEF, sustained LV volume reduction and significantly improved intrinsic systolic function. In addition, mechanical efficiency was improved with a reduction of mechanical dyssynchrony. Clinical and echocardiographic data at 6 months follow-up showed improvement of clinical status and a significant LV volume reduction and reduced LV dyssynchrony. In addition, RV reverse remodeling after SVR and, if indicated, mitral or tricuspid annuloplasty was noted with reduction in tricuspid regurgitation and pulmonary artery pressure. These data indicate that SVR improves LV global and intrinsic systolic function by reducing mechanical dyssynchrony and LV wall stress without inducing diastolic dysfunction. In addition, SVR leads to additional beneficial effects at mid-term follow-up such as reduced pulmonary artery pressure and RV reverse remodeling. The beneficial hemodynamic effects described in this thesis can explain the improved clinical status and survival of patients after SVR at long-term follow-up.

A third important new technique to treat patients with end-stage heart failure is CRT, which is highly effective in patients with left bundle-branch block and severe heart failure. Previous studies showed long-term clinical benefit, improved LV function and reverse LV remodeling. Acute hemodynamic effects, previously described, consist of increased LV ejection fraction and stroke volume, accompanied by increased systolic

pressure, dP/dt_{MAX} , and stroke work, reduced mechanical dyssynchrony and reduced diastolic pressure. In the present thesis, we obtained invasive hemodynamics by pressure-volume loops at baseline and after 6 months of CRT and showed that these improvements are still present at 6 months follow-up. Moreover, our results show improved ventricular-arterial coupling and improved mechanical efficiency, which constitute a more optimal energetic condition. In addition, we demonstrated improved responses to increased heart rate, which may partly explain the enhanced exercise capacity of patients treated with CRT. However, despite conversion to a more physiological chronotropic response, the capacity to increase cardiac output remains limited. The latter presumably is partly due to an abnormal relaxation reflected by a relatively long isovolumic relaxation time (τ), which did not improve after CRT. These effects of CRT help to explain the improved functional status and exercise tolerance in heart failure patients treated with CRT.

In summary, recently several new therapies were introduced to treat patients with end-stage heart failure. These therapies, SVR, RMA and CRT have all demonstrated to have clinical benefit. In this thesis, we documented the acute and chronic effects of these therapies on LV function by pressure-volume analysis. Our findings provide insight in the underlying mechanisms and help to explain improved functional status achieved with these therapies.

Samenvatting en conclusies

KORTE INLEIDING

Het aantal patiënten met chronisch eindstadium hartfalen neemt snel toe als gevolg van de vergrijzing en de verbeterde medische behandeling van het acute myocardinfarct. Ondanks verbeterde medicamenteuze therapie blijft een substantieel deel van deze groep patiënten symptomatisch. Harttransplantatie, hoewel succesvol, blijft beperkt tot een kleine groep patiënten. Hierdoor zijn de afgelopen jaren een aantal alternatieve behandelingen ontwikkeld en toegepast, waaronder cardiale resynchronisatie therapie (CRT), aneurysmectomie volgens Dor (Dor procedure) en chirurgische mitralisklep-reparatie door middel van een restrictieve mitralisklep annuloplastiek (RMA). Ondanks de veelbelovende klinische resultaten van deze behandelingen zijn de werkingsmechanismen nog grotendeels onbekend. In dit proefschrift worden de acute en chronische hemodynamische en cardiovasculaire effecten van deze behandelingen gekwantificeerd o.a. door middel van ventriculaire drukvolume analyse met behulp van de conductantiecatheter. Het kwantificeren van deze effecten kan meer inzicht verschaffen in de werkingsmechanismen van deze interventies en daarmee de klinische verbetering, die doorgaans optreedt na de behandeling in patiënten met chronisch eindstadium hartfalen, wellicht verklaren. Bovendien geeft het mogelijk aangrijpingspunten voor het verder verbeteren van deze therapieën.

Hoofdstuk 2. In dit hoofdstuk beschrijven we de toepassing van de conductantiecatheter in de operatiekamer. Met deze techniek kunnen acute effecten van hartchirurgische behandelingen worden gekwantificeerd. Met name het meten van parameters van intrinsieke systolische en diastolische linker kamerfunctie tijdens hartoperaties is belangrijk, omdat tijdens deze operaties belastingscondities van het hart sterk kunnen variëren als gevolg van de anesthesie, cardiopulmonale bypass (CPB) en de chirurgische interventie zelf. Om de toepassing van deze meettechniek te testen en acute effecten van een controlegroep patiënten met normale hartfunctie te verkrijgen, zijn metingen verricht in 8 patiënten die een electieve CABG ondergingen. Complete hemodynamische gegevens zijn verkregen binnen 15 minuten voor en na CPB. Hierbij traden geen complicaties op. Uit de resultaten blijkt dat zowel de belastingsonafhankelijke als de belastingsafhankelijke parameters van systolische

functie onveranderd bleven na CPB. De parameters van diastolische functie waren echter wel veranderd na CPB, waarbij de einddiastolische druk en de diastolische kamerstijfheidsconstante significant waren toegenomen. Actieve relaxatie, gekwantificeerd door de relaxatie constante tau, verbeterde significant na CPB.

De resultaten in dit hoofdstuk laten zien dat de conductantiecatheter waardevolle informatie kan verschaffen over peri-operatieve linker kamerfunctie en dat deze methode kan worden toegepast om de acute effecten van nieuwe chirurgische procedures te kwantificeren. De gegevens in dit hoofdstuk zullen verderop in dit proefschrift worden gebruikt ter vergelijking met de acute hemodynamische effecten van chirurgische behandelingen in patiënten met ernstig hartfalen.

Hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk worden nieuwe parameters van mechanische dissynchronie van de linker hartkamer bij patiënten met chronisch hartfalen geïntroduceerd, die gemeten kunnen worden met behulp van segmentale volumesignalen van de conductantiecatheter. Tijdens diagnostische hartcatheterisaties werden conductantiemetingen verricht waarbij de hartfunctie en mechanische dissynchronie werd gemeten in een groep patiënten met chronisch hartfalen. Deze metingen werden vergeleken met metingen in een groep patiënten met coronairlijden en een relatief normale linker kamerfunctie. De patiënten met hartfalen hadden een sterk verminderde systolische en diastolische linker kamerfunctie. De duidelijkste verschillen tussen de beide groepen werden echter gevonden in de parameters van mechanische dissynchronie. Vergelijking van deze nieuwe parameters met echografische parameters van mechanische dissynchronie waaronder *septal-to-lateral delay* liet een sterke significante correlatie zien. Hieruit werd geconcludeerd dat deze nieuwe parameters verkregen met de conductantiecatheter nieuwe additionele en kwantitatieve informatie kunnen geven over temporele en ruimtelijke aspecten van mechanische dissynchronie bij patiënten met hartfalen. Deze parameters geven meer inzicht in linker kamerdysfunctie bij patiënten met hartfalen. Ook kan het effect van interventies op deze parameters inzicht verschaffen in de werkingsmechanismen van nieuwe behandelingen voor hartfalen.

Hoofdstuk 4. In dit hoofdstuk worden de acute effecten besproken van normotherme CABG met intermitterend antegrade warm bloed cardioplegie op de linker kamerfunctie. Naast de effecten op de hartfunctie bij een frequentie van 80 slagen per minuut, worden ook de effecten op de hartfunctie tijdens hogere hartfrequenties

(chronotrope respons) besproken. Aangezien dezelfde *on-pump* benadering wordt toegepast bij patiënten met hartfalen die een Dor procedure en/of een RMA ondergaan in de volgende hoofdstukken van dit proefschrift, is kwantificatie van de effecten van deze benadering allereerst zinvol in een controle groep. De bevindingen in deze controle groep laten zien dat *on-pump* normotherme CABG met intermitterend antegrade warm bloed cardioplegie geen systematisch effect heeft op de systolische linker kamerfunctie maar wel op de diastolische linker kamerfunctie. De diastolische linker kamerstijfheid neemt toe en de actieve relaxatie verbeterd. Bovendien verbetert zowel de systolische als diastolische chronotrope respons na CPB. De verbetering van actieve relaxatie en de normalisatie van de chronotrope respons is waarschijnlijk het gevolg van de succesvolle revascularisatie.

Hoofdstuk 5. In dit hoofdstuk beschrijven we de acute effecten van chirurgische mitralisklep reparatie door middel van RMA op de systolische en diastolische linker kamerfunctie door middel van drukvolume relaties verkregen met de conductantiecatheter. De resultaten verkregen bij 10 patiënten met eindstadium hartfalen laten zien dat RMA door middel van het inbrengen van een *undersized* ring, d.w.z. twee maten kleinere ring dan de maat die werd gemeten, de coaptatie van de mitralisklep kan herstellen (8.0 ± 0.2 mm). Hierbij werd de ernstige mitralis-insufficiëntie opgeheven en de metingen met de conductantiecatheter lieten geen veranderingen zien in de systolische en diastolische linker kamerfunctie na CPB. Dit toont aan dat RMA in patiënten met een verminderde linker kamerfunctie geen nadelige effecten heeft op de intrinsieke diastolische en systolische linker kamerfunctie en dat deze chirurgische techniek veilig kan worden toegepast bij deze groep ernstig zieke patiënten

Hoofdstuk 6. In dit hoofdstuk worden de acute effecten op de systolische en diastolische linker kamerfunctie beschreven van de Dor procedure, uitgevoerd bij patiënten met ischemische, gedilateerde cardiomyopathie met een anteroseptaal aneurysma. De gegevens laten zien dat de Dor procedure resulteert in normalisatie van de linker kamervolumina met een verbetering in systolische functie, een afname van de linker kamerwandspanning en mechanische dissynchronie. Ten koste van een hogere einddiastolische druk als gevolg van veranderende diastolische eigenschappen na de operatie blijft de cardiale pompfunctie weergegeven door de slagarbeid (oppervlakte van de drukvolume lus) en de cardiale output vrijwel onveranderd. Daarnaast neemt de

mechanische efficiëntie significant toe na de Dor procedure, waarschijnlijk als gevolg van een vermindering van de wandspanning en mechanische dissynchronie van de linker kamer. De diastolische kamerstijfheidsconstante neemt echter toe alhoewel deze toename vergelijkbaar is met die in de controlegroep (zie hoofdstuk 4,5).

Hoofdstuk 7. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de mogelijke toepassingen van de conductantiecatheter tijdens hartcatheterisaties. Het laat zien dat drukvolume relaties kunnen worden toegepast in de context van CRT om de basale mechanismen van dissynchrone en geresynchroniseerde cardiale contractie te bestuderen. Op dit gebied zijn dan ook belangrijke nieuwe inzichten verkregen met drukvolume metingen. Deze meettechniek biedt o.a. voordelen op het gebied van patiëntselectie, al blijft de toepassing van de techniek relatief beperkt vanwege het invasieve karakter van de conductantiecatheter. Er zijn diverse studies uitgevoerd die drukvolume analyse toepassen om CRT te optimaliseren in individuele patiënten en de hemodynamische effecten van CRT te evalueren. De mogelijkheid om de hartfunctie en mechanische dissynchronie te kwantificeren gedurende implantatie van een biventriculaire pacemaker en de mogelijkheid om direct de effecten van de positie van de pacemakerdraad, de AV en VV *timing* te kunnen meten, maakt deze techniek aantrekkelijk om CRT te optimaliseren. Belastingsonafhankelijke kwantitatieve parameters van systolische en diastolische functie verkregen door middel van drukvolume relaties kan meer inzicht verschaffen in de werkingsmechanismen van CRT op de intrinsieke hartfunctie.

Hoofdstuk 8. In dit hoofdstuk worden de chronische effecten van CRT op de linker kamerfunctie beschreven. Acute hemodynamische verbeteringen van CRT zijn reeds bekend, maar gedetailleerde invasieve metingen van hemodynamische effecten op lange termijn zijn nog niet beschikbaar. De resultaten in dit hoofdstuk laten zien dat de acute gunstige effecten van CRT op de linker kamerfunctie ook op lange termijn aanwezig blijven. Daarnaast verbetert de ventriculaire-arteriële koppeling, vermindert de mechanische dissynchronie en is er sprake van een verbetering in de chronotrope respons na 6 maanden CRT. Deze bevindingen verklaren mede de verbetering van klinische parameters en de toename van de inspanningstolerantie in patiënten met hartfalen die worden behandeld met CRT.

Hoofdstuk 9. In dit hoofdstuk worden klinische parameters gebruikt om het effect van de gecombineerde Dor/RMA procedure, de geïsoleerde Dor procedure en de geïsoleerde

RMA te evalueren in een cohort patiënten met hartfalen. Klinische parameters, inclusief NYHA classificatie, de kwaliteit-van-leven-test en de 6 minuten looptest zijn bepaald vóór en 6 maanden na de operatie. De mortaliteit na 6 maanden was in deze selecte groep patiënten 12% en de klinische parameters verbeterde significant na 6 maanden. Hieruit werd geconcludeerd dat de chirurgische behandeling van eindstadium hartfalen door middel van de Dor procedure en/of de RMA relatief veilig is met een duidelijk klinische verbetering na 6 maanden.

Hoofdstuk 10. In dit hoofdstuk wordt een uitvoerige analyse verricht van de effecten van de Dor procedure en, indien geïndiceerd, RMA en/of tricuspidalisklepplastiek op de hemodynamische en klinische status van patiënten met eindstadium hartfalen. In een selecte groep patiënten met een complete echocardiografische follow-up, inclusief *tissue-Doppler imaging*, werden vóór en na 6 maanden klinische en echocardiografische parameters bepaald. Echocardiografische parameters die werden bepaald waren: het linker kamervolume, linker kamerdissynchronie, rechter kamerdimensies, de ernst van de tricuspidalis insufficiëntie en de pulmonale arteriële druk. Na 6 maanden werd een significante verbetering in klinische conditie van de patiënt gevonden, gecombineerd met een reductie in linker kamervolume en dissynchronie met een minimale residuele mitralis/tricuspidalis insufficiëntie. Bovendien werd een significante reductie in het volume van de rechter kamer gezien met een afname van de pulmonale arteriële druk. Deze gegevens tonen aan dat deze chirurgische benadering positieve klinische en hemodynamische effecten heeft op de middellange termijn.

Hoofdstuk 11. In dit hoofdstuk worden de chronische hemodynamische effecten van de Dor procedure geëvalueerd. De drukvolume relaties, gemeten tijdens hartcatheterisaties, tonen een verbetering in linker kamerejectiefractie, een reductie van linker kamervolume en een significante verbetering van de intrinsieke systolische linker kamerfunctie. Daarnaast neemt de mechanische efficiëntie significant toe na 6 maanden met een reductie van de linker kamerdissynchronie. Een belangrijk gegeven uit dit hoofdstuk vormen de onveranderende parameters van de diastolische functie na 6 maanden vergeleken met de parameters voor de operatie. Hieruit kunnen we concluderen dat de Dor procedure leidt tot een verbetering in globale en intrinsieke systolische linker kamerfunctie waarbij de diastolische functie na 6 maanden onveranderd blijft. De verbetering in systolische functie na 6 maanden is mogelijk

gerelateerd aan de reductie van linker kamerdissynchronie en de verbetering in linker kamerefficiëntie.

CONCLUSIES

In dit proefschrift wordt de haalbaarheid en het belang van drukvolume metingen tijdens hartchirurgische en cardiologische interventies aangetoond. Naast het verkrijgen van belastingsafhankelijke en belastingsonafhankelijke parameters van systolische en diastolische linker kamerfunctie, kan de conductantiecatheter parameters van mechanische dissynchronie bepalen. Deze parameters zijn sensitief en bepalen mede de mate van cardiale dysfunctie bij patiënten met chronisch hartfalen.

Voorafgaand aan onze studies in hartfalen patiënten, hebben we de conductantiecatheter methode geëvalueerd in patiënten met een relatief normale linker kamerfunctie die een electieve normotherme CABG ondergingen. Evenals bij de hartfalen patiënten, werden deze patiënten geopereerd met intermitterend antegrade warm bloed cardioplegie. Onze peri-operatieve metingen toonden geen significante veranderingen in systolische linker kamerfunctie. De diastolische linker kamerstijfheid in deze patiënten nam echter significant toe, terwijl de actieve relaxatie constante (τ) significant verbeterde. Deze effecten zijn hoogst waarschijnlijk het gevolg van de cardiopulmonale bypass, de cardioplegie en de revascularisatie. In het algemeen, moeten deze effecten in beschouwing worden genomen wanneer peri-operatieve metingen worden geïnterpreteerd van patiënten met hartfalen die worden geopereerd onder dezelfde omstandigheden.

In dit proefschrift hebben we onder andere de effecten chirurgische behandelingen zoals de Dor procedure en de RMA onderzocht. Op basis van vroegere studies bestaan aanwijzingen dat RMA in de acute fase na de operatie de linker kamerfunctie in patiënten met hartfalen verder kan verslechteren. Daarnaast zou RMA mogelijk een nadelig effect hebben op de diastolische vullingsfase. Deze vermoedens hebben geleid tot twijfel of deze operatie wel moet worden toegepast bij patiënten met hartfalen. In dit proefschrift wordt met drukvolume relaties echter aangetoond dat chirurgische mitralisklep-reparatie door middel van RMA (met een twee maten kleinere ring dan de ringmaat die werd gemeten) geen nadelig effect heeft op de intrinsieke systolische en diastolische linker kamerfunctie in patiënten met hartfalen. Daarnaast was er een trend

tot reductie van de linker kamerdissynchronie. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van RMA zelfs in patiënten met een sterk verminderde linker kamerfunctie.

Naast de RMA wordt ook de Dor procedure in toenemende mate toegepast bij patiënten met eindstadium hartfalen. Deze techniek wordt toegepast in patiënten met ischemisch gedilateerde cardiomyopathie met anteroseptale dyskinesie of akinesie. Er zijn momenteel nog weinig gegevens beschikbaar over de acute en chronische effecten van deze techniek op de linker kamerfunctie bij patiënten met hartfalen. In dit proefschrift worden met behulp van drukvolume relaties de acute en chronische effecten op de systolische en diastolische linker kamerfunctie en op de mechanische dissynchronie beschreven. Daarnaast worden de effecten van de Dor procedure na 6 maanden op de klinische status van de patiënt (6 minuten looptest, kwaliteit van leven test en NYHA classificatie), de biventriculaire functie en linker kamerdissynchronie, met behulp van echocardiografie en *tissue Doppler imaging* bestudeerd. De acute effecten van de Dor procedure, zoals beschreven in dit proefschrift, bestaan uit een verbetering in globale en intrinsieke systolische functie, een reductie van linker kamerdissynchronie en een significante afname van de linker kamerwandspanning. Ondanks veranderende diastolische eigenschappen (verhoogde einddiastolische druk en een toegenomen linker kamerstijfheidsconstante) na de operatie blijft de pompfunctie (cardiale output en slagarbeid) onveranderd. De *pressure-volume area* was significant verminderd na de Dor procedure hetgeen uiteindelijk leidt tot een verbetering in mechanische efficiëntie van de linker kamer. Dit effect is waarschijnlijk het gevolg van een reductie van linker kamerwandspanning en een reductie van mechanische dissynchronie. De toename in diastolische linker kamerstijfheid neemt toe na de Dor procedure, deze toename is echter vergelijkbaar met de toename in de controle CABG patiënten en waarschijnlijk het gevolg van tijdelijk oedeem dat ontstaat na de operatie. De positieve effecten op de systolische linker kamerfunctie, gemeten met drukvolume relaties, zijn na 6 maanden nog steeds aanwezig. Opmerkelijk is dat de diastolische functie na 6 maanden onveranderd is ten opzichte van voor de operatie. Kennelijk is de toename in linker kamerstijfheid, die direct na de operatie aanwezig is, tijdelijk van aard. De drukvolume gegevens na 6 maanden laten een significante verbetering zien in linker kamerejectiefractie, een significante reductie van het linker kamervolume en een significante verbetering in intrinsieke systolische functie. Daarnaast neemt de linker kamerefficiëntie toe met een reductie in mechanische dissynchronie. Ook de klinische parameters verbeterden 6 maanden na de Dor procedure. Daarnaast treedt *reverse remodeling* op van de rechter kamer en vindt een significante reductie plaats van de

pulmonale arteriële druk na de operatie. Deze resultaten tonen aan dat de Dor procedure, indien noodzakelijk met een tricuspidalisklepplastiek of een mitralisklepplastiek, de globale en intrinsieke systolische linker kamerfunctie verbetert door een reductie in mechanische dissynchronie en linker kamerwandspanning, zonder verandering in diastolische linker kamerfunctie. Bovendien treedt *reverse remodeling* op van de rechter kamer met een afname van de pulmonale arteriële druk. Al deze verbeteringen in functie verklaren mede de gunstige klinische lange termijn resultaten na de Dor procedure.

Een derde belangrijke behandelingstechniek voor patiënten met eindstadium hartfalen is CRT dat effectief is gebleken bij patiënten met een ernstig hartfalen en een linker bundeltak blok. Eerdere studies laten gunstige lange termijn effecten zien met een verbetering in overleving en symptomen en een verbetering in linker kamerfunctie met *reverse remodeling* van de linker kamer. De reeds bekende acute effecten na CRT zoals toename in ejectionfraction, slagvolume, systolische druk, dp/dt_{max} en slagarbeid, en reductie in mechanische dissynchronie en diastolische druk zijn volgens de resultaten van dit proefschrift nog steeds aanwezig na 6 maanden behandeling met CRT. Bovendien laten deze resultaten een verbetering in ventriculaire-arteriële koppeling en een verbetering in mechanische efficiëntie zien. Verder laten deze resultaten een verbetering in chronotrope response zien, dat mogelijk de verbetering in inspanningstolerantie na CRT in deze patiënten mede verklaart. Ondanks conversie naar een meer fysiologische chronotrope response werd echter een beperkte toename gezien van de cardiale output na toename van de hartfrequentie. Dit is mogelijk het gevolg van een abnormale relaxatie door de vertraagde isovolumetrische relaxatie die niet verbeterde na CRT. Deze hemodynamische verbeteringen na CRT verklaren voor een deel de toename van de inspanningstolerantie in hartfalen patiënten die worden behandeld met CRT.

In dit proefschrift zijn de acute en chronische hemodynamische effecten van de Dor procedure, RMA en CRT onderzocht met behulp van ventriculaire drukvolume analyse met de conductantiecatheter. De klinische effecten van deze behandelingen bij patiënten met hartfalen zijn over het algemeen gunstig. De bevindingen in dit proefschrift geven inzicht in de onderliggende werkingsmechanismen en kunnen de klinische verbeteringen in deze patiënten mede verklaren.