

Dyssynchronopathy and the role of cardiac resynchronization therapy

Citation for published version (APA):

Vernooy, K. (2006). *Dyssynchronopathy and the role of cardiac resynchronization therapy*. Datawysse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2006

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Synchronous, coordinate ventricular contraction is an important determinant of cardiac pump function. The coordinate ventricular contraction is achieved by ventricular activation through the specialized ventricular rapid-conduction system, the Purkinje fibers. Conduction through these Purkinje fibers is approximately 4 times faster than in the normal myocardium.

Abnormal ventricular impulse conduction, such as left bundle branch block (LBBB), Wolff-Parkinson-White syndrome or ventricular pacing, results in asynchronous ventricular activation and contraction, because the Purkinje system is largely bypassed, and activation spreads by slow conduction through the myocardium. The resulting asynchronous ventricular activation and dyscoordinate contraction leads to adverse hemodynamic effects and abnormal distribution of myocardial workload and blood flow. Animal studies have shown that long-term LV pacing induces LV remodeling, including LV dilatation and asymmetric hypertrophy, processes that predispose for heart failure. Various clinical studies indicate that long-term right ventricular (RV) pacing as well as LBBB are associated with LV dilatation, and increased morbidity and mortality. In **chapter 2**, the literature on the contribution of the effect of asynchronous ventricular activation to the development of heart failure is discussed.

Chapter 3 reviews the literature on cardiac resynchronization therapy (CRT). During the last decade, CRT has emerged as a new therapeutic option for patients with advanced systolic heart failure in combination with ventricular conduction disturbances, mainly LBBB. CRT restores a synchronous ventricular activation and contraction using combined right ventricular and LV pacing, also referred to as biventricular (BiV) pacing. Large clinical trials in thousands of patients have shown that CRT improves symptoms, quality of life, and exercise tolerance and lowers mortality in patients with refractory heart failure. Despite the clear evidence for the benefits of CRT in the majority of patients with heart failure and ventricular conduction disturbances, about one-third of the patients do not respond to this therapy. Clearly, more insight is required about the cause of lack of response to CRT as well as about how to improve patient selection, positioning of pacing electrodes and timing of RV and LV stimulation.

In **chapter 4**, we investigated to what extent LBBB alone leads to regional and global structural changes. LV dilatation, hypertrophy, and septal perfusion defects are frequently observed in patients with LBBB. However, patients with LBBB often suffer from co-morbidity, such as hypertension, myocardial infarction, and valvular insufficiencies, making it impossible to study the effects of LBBB in patients. Therefore, we investigated whether isolated LBBB causes dyssynchronopathy in healthy canine hearts. To this purpose, LBBB was induced in eight dogs by radio frequency ablation. Echocardiography showed that 16 weeks of LBBB decreased LV ejection fraction and induced LV dilatation and hypertrophy. In addition, LBBB resulted in maintained regional differences in myocardial workload and blood flow. Myocardial workload and blood flow

increased in the LV lateral wall and decreased in the septum. This redistribution in myocardial workload coincided with regional differences in LV wall mass. After several weeks, hypertrophy was more pronounced in the late-activated LV lateral wall as compared to the early-activated septum. The derangements in regional workload and blood flow as well as ventricular remodeling, found in this study, were similar to those found during ventricular pacing. Therefore, we think it is justified to refer to this combination of derangements as *dyssynchronopathy*. The observed changes in our study, in combination with recent evidence from other laboratories, make us believe that dyssynchronopathy puts the myocardium at risk for development of heart failure.

As mentioned above, cardiac resynchronization therapy (CRT) improves LV pump function in patients with heart failure and LBBB, supposedly due to ventricular resynchronization. However, the relation between LV pump function and measures of asynchrony was not well established. Therefore, in **chapter 5**, we explored to what extent intra- and inter-ventricular resynchronization determine LV function in canine LBBB hearts during ventricular pacing. To this purpose, canine LBBB hearts were paced at the RV apex, four LV sites (anterior, lateral, posterior, apex), and simultaneously at the RV and LV apex (BiV pacing), at a large number of AV-delays. The results showed that induction of LBBB increased values of both intra- and inter-ventricular asynchrony, while $LVdP/dt|_{max}$ and LV stroke work, measures of LV pump function, decreased. Many configurations of LV and BiV pacing immediately improved LV pump function. However, optimal improvement in LV function during ventricular pacing occurred consistently when intra-ventricular asynchrony was minimal. Normalization of intra-ventricular asynchrony required AV-delays shorter than baseline PQ-time during LV apex and BiV pacing thus excluding endogenous LV activation, but AV-delays virtually equal to baseline PQ-time during pacing at lateral LV sites in order to obtain fusion between pacing induced and endogenous activation. This study showed that intra-ventricular asynchrony around the LV circumference is an important determinant of LV pump function during LBBB and ventricular pacing, and that the pacing strategy for intra-ventricular resynchronization depends on pacing site and on baseline PQ time.

BiV pacemakers have the option to adjust not only timing between atrium and ventricles, the AV-delay, but also the time interval between RV and LV stimulation, the VV-interval. Currently, finding of the optimum combination of AV-delay and VV-interval requires extensive hemodynamic testing and is therefore often not feasible for clinical practice. In chapter 5, we showed that during LV pacing in canine LBBB hearts, LV pump function is determined by intra-ventricular asynchrony, irrespective of the source of RV activation (RV pacing or intrinsic conduction through the right bundle). For the purpose of the study, described in **chapter 6**, we hypothesize that the same holds true for BiV pacing at any AV-delay and VV-interval. We investigated the relation between

AV-delay, VV-interval and the improvement of LV pump function in canine LBBB hearts. We showed that the AV-delay is important for fusion of endogenous activation via normal conduction through the right bundle with activation from the pacing electrodes. To correct for the timing of ventricular activation for the intrinsic activation, we calculated, the effective VV-interval. Intrinsic conduction time was derived from measurements of surface ECG during BiV pacing at various AV-delays. Calculation of this effective VV-interval enabled to estimate the combination(s) of AV-delay and VV-interval leading to the best hemodynamic effect in a non-invasive way.

In chapter 5 and 6 we showed that CRT can improve LV pump function immediately in the canine LBBB heart. We hypothesized that the dyssynchronopathy, induced by LBBB as described in chapter 4, can be restored by ventricular resynchronization. In order to test this hypothesis, in eight dogs with chronic (eight weeks) LBBB BiV pacing was applied for another eight weeks. CRT immediately and persistently improved LV pump function and restored the regional differences in myocardial blood flow and myocardial contraction almost completely. Moreover, the LV dilatation and asymmetric hypertrophy that were present after 8 weeks of LBBB, largely disappeared after eight weeks of BiV pacing. The most pronounced reduction in hypertrophy was observed in the LV lateral wall, the region that was hypertrophied most due to LBBB. These results indicate that CRT is able to “cure” dyssynchronopathy, even in hearts without overt heart failure.

As mentioned above, dyssynchronopathy can be induced by LBBB, but also by ventricular pacing. So far, no study has investigated the consequences of long-term ventricular pacing in patients on ventricular remodeling. Because conventional RV apex pacing results in a ventricular activation pattern, similar to LBBB, we hypothesized the presence of dyssynchronopathy after long-term RV pacing in these patients. **Chapter 8** describes a retrospective echocardiographic analysis on data from patients during long-term RV pacing following His bundle ablation for atrial arrhythmias. We sought to gain insight into the balance between adverse effects of long-term RV pacing and beneficial hemodynamic effects of heart rate regularization by His bundle ablation and tried to identify those patients who deteriorate as a consequence RV pacing. In patients with normal cardiac function and normal LV dimensions, RV pacing resulted in dilatation and decreased cardiac function within 2-5 years. This data is consistent with the remodeling mentioned above in dogs with LBBB. However, in patients with decreased cardiac pump function at the time pacemaker implantation, cardiac function and structure did not change during long-term RV pacing. A possible explanation for the lack of changes in the latter group is that in this group cardiac function had already been decreased by the atrial arrhythmias and that the positive effects of appropriate rate control counterbalanced the negative effects of RV pacing. Therefore, we conclude that in patients with structurally

normal heart and normal cardiac function, His bundle ablation should be avoided in healthy subjects in order to prevent development of dyssynchronopathy.

Chapter 9 is the general discussion, where results of the previous chapters are discussed in a broader perspective. Moreover, current and future research topics, initiated by this thesis work, are mentioned. First of all, a prospective randomized clinical trial has been performed our hospital. It is the aim of this study to investigate whether biventricular pacing can reverse or prevent the possible adverse effects of single right ventricular pacing in patients with indications for chronic ventricular pacing therapy. This single (patient) blinded randomized crossover trial is designed to investigate BiV versus RV pacing in patients with class I or II indications for permanent pacing therapy. We hypothesize that ventricular asynchrony predicts the positive effects of BiV pacing, independent of the severity heart failure. Patients were eligible for the study if having class I or II indications for permanent pacemaker indications resulting in >70% RV paced beats. Furthermore, echocardiographic signs of systolic LV dysfunction were required: LV ejection fraction <40% or LV end-diastolic diameter > 55mm, independent of heart failure symptoms. All patients received a BiV pacing device, randomized to either BiV or RV pacing for 6 months, followed by 6 months of pacing in the other pacing setting. At the beginning of the study and after each period of 6 months, the patients will undergo the following investigations: clinical status, echocardiogram, electrocardiogram, exercise test, blood sample and heart failure questionnaire. 37 patients have been included in the study. So far, 12 patients have finished the complete study protocol. Another 18 patients have finished their first half year after randomization. The study is supposed to finish in august 2007.

In addition, a study has been initiated on the possibility of using vectorcardiography for optimization of cardiac resynchronization therapy in animals and patients. Also, speckle tracking is currently being studied for measurements of circumferential regional myocardial strain. Echocardiography has the advantage of being relatively cheap and suitable for follow-up after BiV pacemaker implantation as compared to MRI. However, before clinical implementation of speckle tracking, proper validation versus MRI-tagging analysis is needed.

Samenvatting

Voor een goede pompfunctie van het hart is het van belang dat de hartspiercellen goed samenwerken. Deze samenwerking wordt gemedieerd door het geleidingssysteem in het hart. Het geleidingssysteem bestaat uit een aantal banen waarlangs de elektrische prikkel in het hart snel voortgeleid wordt, waardoor de hartspiercellen in de hartkamers bijna overal tegelijkertijd elektrisch geactiveerd worden en daardoor ook gelijktijdig samentrekken.

In het geval van een geleidingsstoornis, is de geleiding langs een van de snelle geleidingsbanen geblokkeerd. Bij het linker bundeltak blok (LBTB) is de geleiding over de linker bundeltak, naar de linker hartkamer, geblokkeerd. De elektrische prikkel kan dan nog wel in de linker kamer terecht komen, maar dit vindt dan plaats via de veel tragere cel-op-cel geleiding vanuit de rechter hartkamer. Door deze trage prikkelgeleiding naar en binnen de linker hartkamer zal de activatie van de linker kamer en daarmee de duur van totale activatie van het hart toenemen.

Trage geleiding met verlengde activatietijd van het hart is ook aanwezig bij elektrische stimulatie van de hartkamers door middel van een pacemaker (ventriculair pacen). Tijdens ventriculair pacen vindt geen prikkel geleiding plaats via de snelle geleidingsbanen, maar wordt de elektrische activatie vanuit de pacemaker-electrode door middel van cel-op-cel geleiding doorgegeven door de hartkamers. Tijdens een pacemaker implantatie worden de pacemaker draden door de aders opgeschoven in de rechter boezem en rechter hartkamer. Activatie van de hartkamers vindt dan plaats vanuit de rechter hartkamer naar de linker hartkamer, een volgorde van activatie, die veel lijkt op het eerder beschreven activatie tijdens LBTB.

Doordat, tijdens ventriculair pacen of bij LBTB, de activatie van de hartkamers vertraagd is, trekken de verschillende gebieden van de hartkamer niet tegelijkertijd samen (asynchrone samentrekking). Uit eerdere studies is bekend dat asynchrone samentrekking een duidelijk nadelige invloed heeft op de pompfunctie van het hart, vandaar dat ook wel gesproken wordt over dyssynchronie.

Geleidingsstoornissen komen in verhouding veel voor bij patiënten met hartfalen. Een veel voorkomende geleidingsstoornis is het LBTB. Deze geleidingsstoornis komt voor bij ongeveer 25 procent van de patiënten met hartfalen. Het mag duidelijk zijn dat dyssynchronie in een toch al slecht hart extra nadelige gevolgen kan hebben. Het staat echter nog ter discussie of het LBTB oorzaak of gevolg van hartfalen is.

Sinds enkele jaren wordt een nieuwe behandeling gebruikt bij patiënten met hartfalen en LBTB. Deze therapie heet "cardiale resynchronisatie therapie (CRT)". Door het gelijktijdig stimuleren van zowel de linker als de rechter hartkamer worden de samentrekking van beide kamers gesynchroniseerd en wordt de pompfunctie van het hart verbeterd. Gedurende de laatste 10 jaar heeft onderzoek bij duizenden patiënten aangetoond dat deze therapie de symptomen van hartfalen vermindert, de kwaliteit van het leven verbetert en ook de prog-

nose van overleving verbetert. Er bestaan echter nog een groot aantal vragen rond deze therapie. Zo wordt onvoldoende begrepen waarom een aanzienlijk deel van de patiënten (20-30%) zich niet beter voelt met CRT. Ook lijkt CRT nog niet overal optimaal te worden toegepast, bijvoorbeeld met betrekking tot plaatsing van de pacemaker-electroden en de timing van stimulatie van de rechter en linker kamer. Hiertoe worden steeds geavanceerder technieken gebruikt.

Het onderzoek in dit proefschrift besteedt aandacht aan de pathofysiologie van de boven gedefinieerde dyssynchronopathie, de gevolgen van resynchronisatie en systematiek van het optimaal resynchroniseren.

Het is bekend een spier zich aanpast aan de mechanische belasting: spiergewicht neemt toe (hypertrofie) bij langdurig zware belasting en neemt af (atrofie) bij inactiviteit. Dit is ook bekend voor het hart: de hartspier wordt dikker wanneer, bijvoorbeeld door hoge bloeddruk, de belasting van de hartkamers hoog is. Bij aanvang van dit promotieonderzoek was de verwachting dat het hart zich zou aanpassen aan de veranderde elektrische activatie op grond van regionale verschillen in belasting. Hierbij worden laat-geactiveerde gebieden van het hart meer belast en worden vroeg geactiveerde gebieden minder belast. Daarnaast was de verwachting dat door de dyssynchrone activatie van de hartkamers, de pompfunctie van het hart achteruit zou gaan wat op de lange termijn zou kunnen leiden tot een vergroting van het hele hart (dilatatie). Omdat deze cascade uniek is voor een dyssynchrone activatie definiëren we het als *dyssynchronopathie*.

Om deze reden wilden we onderzoeken in hoeverre dyssynchronopathie optreedt als gevolg van LBTB. In patiënten is dit lastig te onderzoeken omdat veel patiënten met LBTB ook andere afwijkingen aan het hart hebben, zoals hypertrofie, klepproblemen, hartinfarcten en pompfunctiestoornissen. Dit was voor ons de reden om in **hoofdstuk 4** de gevolgen van linker bundeltak blok op de structuur en functie in het gezonde hondenhart te bestuderen. LBTB werd geïnduceerd door met behulp van een katheter in de linker hartkamer, de linker bundeltak “door te branden” met radiofrequente straling. De structuur en functie van het hart werd bij deze honden vervolgens gedurende 16 weken gevolgd met echo en MRI van het hart. We konden zien dat vrijwel onmiddellijk de pompfunctie van het hart afnam en er binnen enkele weken dilatatie van de linker hartkamer optrad. Ook ontstonden er regionale verschillen in belasting van de linker hartkamer, wat binnen enkele weken leidde tot een sterkere hypertrofie in de laat-geactiveerde vrije wand van de linker kamer ten op zichte van het vroeg-geactiveerde septum. In gezonde hondenharten leidde LBTB binnen 4 maanden niet tot hartfalen, maar wel tot dyssynchronopathie met afwijkingen die zouden kunnen bijdragen tot het ontstaan van hartfalen.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we of het mogelijk was om de pompfunctie van het hart in honden met linker bundeltak blok te verbeteren, alsmede welke

factoren verband houden met de verbetering van pompfunctie. Hiertoe werden er, bij de honden die een linker bundeltak blok hadden, pacemakerdraden geplaatst op verschillende plaatsen op de linker hartkamerwand. Door het plaatsen van een catheter met 64 elektroden in de linker kamer, werd de volgorde van elektrische activatie binnen de linker kamer gemeten (asynchronie binnen de linker kamer). Door het plaatsen van drukcatheters in de linker en rechter kamer werd het tijdsverschil in stijging van de bloeddruk in beide kamers gemeten (asynchronie tussen linker en rechter kamer). De pompfunctie van het hart werd gemeten door meting van druk en volume in de linker hartkamer. Het bleek dat onafhankelijk van de plaats van stimuleren, de verbetering van pompfunctie sterk gerelateerd was aan de asynchronie binnen de linker hartkamer. Steeds als de asynchronie binnen de linker hartkamer minimaal was, bleek de pompfunctie van de linker hartkamer optimaal.

Met moderne CRT pacemakers kan, naast het tijdverschil tussen boezems en hartkamers (AV-delay), ook een tijdverschil tussen de linker en rechter hartkamer (VV-interval) geprogrammeerd worden. Sommige studies suggereren dat de pompfunctie van het hart nog verder verbeterd kan worden door, bij CRT, de linker en rechter kamer elektrode niet gelijktijdig te stimuleren. Optimale instelling van zowel AV-delay als VV-interval vereist echter uitgebreide metingen, ook al omdat er tot nu toe geen logica te ontdekken is hoe AV-delay en VV-interval met elkaar samenhangen. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 6** systematisch de relatie tussen AV-delay, VV-interval en de verbetering in pompfunctie van het hart. Dit onderzoek in honden met LBTB toonde, dat AV-delay en VV-interval niet los van elkaar te zien zijn. Het AV-delay is van belang voor de mate van fusie van de elektrische activatie via de normale geleiding door de rechter bundeltak en de activatie vanuit de pacemaker elektroden in rechter en linker kamer. Om te corrigeren voor de normale geleiding door de rechter bundeltak hebben we met behulp van het hartfilmpje (elektrocardiogram= ECG), een effectief VV-interval berekend. Met behulp van dit effectief VV-interval, kon de optimale combinatie van AV-delay and VV-interval gemakkelijk en non-invasief (geen katheter nodig in de linker hartkamer) bepaald konden worden.

Uit hoofdstuk 5 en 6 werd duidelijk dat CRT, in het gezonde hondenhart met linker bundeltak blok, de pompfunctie van het hart onmiddellijk kan verbeteren. De vraag die we ons stelden in **hoofdstuk 7** was, in hoeverre CRT de structurele en functionele veranderingen van het hart ten gevolge van linker bundeltak blok (hoofdstuk 4) kan herstellen op de lange termijn. Kortom, in hoeverre CRT de dyssynchronopatie door het LBTB kan “genezen”. Hiertoe werd er bij honden met 8 weken LBTB een CRT pacemaker geïmplant. De structuur en functie van het hart werd bij deze honden vervolgens gedurende de 8 weken LBTB en 8 weken CRT vervolgd met echo en MRI van het hart. Na 8 weken CRT bleken de dilatatie en asymmetrische hypertrofie, veroorzaakt door

het LBTB, nagenoeg verdwenen. Dit alles ging gepaard met een nagenoeg compleet herstel van het patroon van samentrekking van de hartspier (gemeten met MRI, echo) en van de doorbloeding. Deze gegevens zijn een sterke aanwijzing dat CRT dyssynchronopathie, veroorzaakt door het LBTB, kan herstellen, zelfs in de afwezigheid van hartfalen.

Tot op heden heeft niemand systematisch de structurele en functionele aanpassingen van het hart ten gevolge van rechter hartkamer stimulatie onderzocht. Omdat bij rechter kamer stimulatie de activatie van het hart veel lijkt op die bij LBTB, achtten wij het mogelijk dat bij patiënten met een dergelijke pacemaker ook dyssynchronopathie voorkomt. Dit is de reden dat we in **hoofdstuk 8**, bij patiënten met een pacemaker, de gegevens van reeds gemaakte echo's van het hart na implantatie van de pacemaker, hebben bestudeerd. De patiënten in dit onderzoek kregen de pacemaker in verband met boezemritmestoornissen die niet goed onder controle gekregen konden worden met medicijnen. Bij deze patiënten wordt dan de verbinding tussen de boezems en hartkamers onderbroken en wordt het ritme van de hartkamers overgenomen door de pacemaker. Het onderzoek toonde dat, bij patiënten die bij implantatie een normale structuur en functie van het hart hadden, het rechter kamer stimuleren resulteerde in verminderde pompfunctie en dilatatie van het hart binnen 2-5 jaar. Dit zijn dus veranderingen die lijken op die gevonden in de hondenharten met LBTB. Echter, bij patiënten die ten tijde van de pacemaker implantatie reeds een verminderde pompfunctie van het hart hadden, nam de pompfunctie van het hart niet verder af en trad er geen dilatatie van het hart op. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat, bij de patiënten uit deze laatste groep, de pompfunctie van het hart al verminderd was door de boezemritmestoornissen. Mogelijk wegen de nadelen van asynchrone activatie van het hart door chronische hartstimulatie niet op tegen de voordelige effecten van het reguleren van het hartritme.

Naar aanleiding van bovengenoemde studies, zijn we in het academisch ziekenhuis Maastricht een prospectieve studie gestart. Het doel van deze studie is te onderzoeken in hoeverre CRT de dyssynchronopathie ten gevolge van chronische rechter kamer stimulatie kan voorkomen of zelfs kan herstellen. Hierbij is de hypothese dat het herstel van de dyssynchronopathie voorspeld kan worden door de mate van asynchronie tijdens rechter kamer stimulatie en dat het herstel onafhankelijk is van de ernst van hartfalen. Hiertoe zijn patiënten met een pacemaker een "upgrade" naar een biventriculaire pacemaker ondergaan. De patiënten werden deze studie geselecteerd op basis van aanwezigheid van verminderde pompfunctie van het hart en dilatatie van het hart, ongeacht klachten van hartfalen. De studie heeft een "cross-over" ontwerp. Dit houdt in dat de patiënt, na de upgrade naar de biventriculaire pacemaker, een half jaar rechter kamer stimulatie en een half jaar biventriculaire stimulatie zal ondergaan, of visa versa. De patiënt weet echter niet welke instelling de pacemaker gedurende de 2 perioden heeft. In het begin van de studie en na elk half jaar, zal

de patiënt geëvalueerd worden door middel van een echo van het hart, een vragenlijst, een inspanningstest, bloedonderzoek en gesprek met de cardioloog. Op dit moment zijn alle patiënten geïncludeerd en de eerste resultaten zullen in 2007 bekend worden.