

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Die Auswirkungen verschiedener Stimulationsmodi auf das Herzzeitvolumen bei  
biventrikulärer Schrittmachertherapie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marcel Elster

geboren am 11.01.1979 in Cottbus

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. K. M. Heinroth

Gutachter/Gutachterin:

Prof. Dr. med. K. Werdan

Prof. Dr. med. A. Bauer

Priv.-Doz. Dr. med. R. Surber

Eröffnungsdatum: 04.11.2014

Datum der Verteidigung: 09.09.2015



## Referat

Die biventrikuläre Schrittmachertherapie (CRT) ist seit den 90er Jahren eine etablierte Therapieform bei fortgeschrittener, symptomatischer Herzinsuffizienz mit begleitendem Linksschenkelblock und daraus resultierender Asynchronie der elektrischen und mechanischen Herzaktion.

Trotz einhergehender Verbesserungen dieser Therapieform und strenger Indikationsstellung nach den entsprechenden Leitlinien, wird die Rate der Therapieversager in der internationalen Fachliteratur mit über 30% angegeben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es im Rahmen der CRT und mit Hilfe einer nicht invasiven Methode zur Bestimmung hämodynamischer Parameter, u.a. des Herzzeitvolumens (HZV), eine Optimierung der biventrikulären Schrittmachertherapie zu erreichen.

Nach Leitlinien- gerechter Implantation eines CRT-Gerätes konnten initial 83 Patienten optimiert werden, von denen sich nach 3 Monaten noch 48/83 und nach 6 Monaten 41/83 Patienten einer Optimierung der CRT unterzogen. Dazu wurden mit Hilfe der Thoraximpedanzkardiografie Bestimmungen des HZV bei verschiedenen Stimulationsmodi und unter simultaner atrioventrikulärer und ventrikuloventrikulärer Optimierung, jeweils zu den drei Zeitpunkten innerhalb des 6 Monats-Intervalls vorgenommen.

Als Referenzwerte der gemessenen Parameter galten jeweils HZV-Messungen derselben Untersuchung mit deaktiviertem CRT-Gerät. Eine impedanzkardiografisch ermittelte HZV-Erhöhung ab 10% gegenüber dem Referenzwert galt als Therapieerfolg. Der Stimulationsmodus mit dem höchsten HZV wurde als optimaler Modus bei jeder Sitzung im Intervall programmiert.

Es konnten eindeutige HZV-Veränderungen in Abhängigkeit eines jeweils Patienten-individuellen Stimulationsmodus mittels der Thoraximpedanzkardiografie ermittelt werden.

In der Auswertung der vorhandenen Daten unserer Untersuchung ergab sich eine Senkung der Rate an Therapieversagern um 20% gegenüber den bisher veröffentlichten Literaturangaben.

Die Thoraximpedanzkardiografie erwies sich dafür als geeignete, nicht invasive Methode zur Messung kardialer Funktionsparameter und zur Optimierung der CRT-Therapieergebnisse.

Mit dieser Methode und der simultanen atrioventrikulären- und ventrikuloventrikulären Optimierung der CRT mittels Patienten-individuellem Stimulationsmodus, konnte eine flächendeckend anwendbare Methode zur Senkung der Rate an Therapieversagern bei der biventrikulären Schrittmachertherapie ermittelt werden.

Marcel Elster: Die Auswirkungen verschiedener Stimulationsmodi auf das Herzzeitvolumen bei biventrikulärer Schrittmachertherapie, Halle (Saale), Med. Fak.; Diss., 80 Seiten, 2014



## **Inhalt**

<b>0 Zeichen, Einheiten und Benennung .....</b>	<b>III</b>
<b>Griechische Zeichen.....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungen.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Herzinsuffizienz .....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Einteilung.....	1
1.1.3 Epidemiologie.....	3
1.1.4 Prognose .....	5
1.1.5 Ätiologie .....	6
1.1.6 Dilatative Kardiomyopathie .....	7
1.1.7 Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz.....	8
1.1.8 Etablierte Therapiekonzepte der Herzinsuffizienz .....	11
1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) .....	15
1.2.1 Hintergrund.....	15
1.2.2 Studien zur CRT .....	17
1.2.3 Indikation zur CRT .....	20
1.2.4 Optimierung der biventrikulären Stimulation.....	22
<b>2 Zielstellung .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Methodik .....</b>	<b>27</b>
3.1 Patientenrekrutierung .....	27
3.2 Implantation der CRT-Geräte .....	28
3.3 Impedanzkardiographie.....	30
3.4 Stimulationsprotokoll.....	32
3.4.1 Standardeinstellung .....	35
3.4.2 VV- Zeit Optimierung .....	36
3.4.3 AV- Zeit Optimierung .....	37
3.5 Statistik.....	37
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
4.1 Kardiale Resynchronisationstherapie.....	38
4.2 Programmierte Stimulationsmodi im Rahmen der Optimierung .....	39
4.3 Einfluss des Stimulationsmodus auf das Herzzeitvolumen .....	41

4.3.1	Keine Stimulation (no pace) .....	41
4.3.2	Initiale biventrikuläre Stimulation (initial) .....	41
4.3.3	Optimierte biventrikuläre Stimulation .....	42
4.4	Ergebnisse im Rahmen der CRT .....	44
4.4.1	Rate des Therapieerfolges bei initialer Stimulation .....	44
4.4.2	Rate des Therapieerfolges bei optimaler Stimulation .....	45
4.4.3	Vergleich zwischen initialer vs. optimaler Stimulation .....	46
4.5	Weitere Einflussfaktoren im Rahmen der Therapie .....	53
4.5.1	Entwicklung des HZV über die Zeiträume im Intervall .....	53
4.5.2	Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg .....	54
4.5.3	Anteil der Patienten bei denen im Verlauf die Programmierung geändert werden musste.....	57
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
5.1	Rechtfertigung einer repetitiven Optimierung.....	59
5.2	Steigerung des Therapieerfolges durch Optimierung des HZV .....	60
5.3	Bewertung der optimalen biventrikulären Stimulation: weitere Verfahren .....	61
5.4	Steigerung des Therapieerfolges durch wiederholte Optimierung im Intervall .....	63
5.5	Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Geschlecht.....	64
5.6	Thoraximpedanzmessung als alternative Methode zur Echokardiografie.....	65
5.7	Stellenwert der kombinierten Optimierung .....	66
5.8	Vor- und Nachteile der Methode .....	67
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
	<b>Thesen der Dissertation .....</b>	<b>80</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>I</b>
	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>II</b>
	<b>Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>III</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>IV</b>

## 0 Zeichen, Einheiten und Benennung

### Griechische Zeichen

$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta

### Abkürzungen

ACE	angiotens converting enzyme
AHA	American-Heart-Association
a.p.	Röntgenprojektion anterior-posterior
AT1	Angiotensin1
AV	Atrioventrikulär
AV- Delay	atrio-ventricular delay = Zeitintervall vom Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Ventrikelregung
BMI	Body-Mass-Index
CRT	Cardiac-Resynchronization-Therapy
CS	Coronarsinus
DCMP	dilatative Kardiomyopathie
DDD	Schrittmachermodus: Stimulation und Wahrnehmung in Vorhof und Ventrikel
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
dP/dt	Druckänderung / Zeiteinheit (Kontraktilität)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IVMD	interventricular-mechanical-delay echokardiografischer Asynchronieparameter
KHK	koronare Herzkrankheit
l/min	Liter pro Minute
LPEI	Echokardiografieparameter (linksventrikuläres Präejektionsintervall)
LLWC	left-lateral-wall-contraction echokardiografischer Asynchronieparameter
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel
LVDd	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVDs	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVFT/RR	Echokardiografieparameter Verhältnis linksventrikuläre Füllungszeit/ RR-Abstand

M0	Zeitpunkt 0 Monate nach CRT-Implantation
M3	Zeitpunkt 3 Monate nach CRT-Implantation
M6	Zeitpunkt 6 Monate nach CRT-Implantation
min	Minute
ml	Milliliter
MLHFQ	Minnesota-Living-with-Heart-Failure Score
mm/m <sup>2</sup>	Millimeter je Quadratmeter
mm/m	Millimeter je Meter
M-Mode	Dopplersonografiemodus
m/s	Meter pro Sekunde
NO	chemisches Zeichen für Stickstoff
no pace	keine Stimulation
NYHA	New-York-Heart-Association
PQ-Zeit	Atrioventrikuläre Erregungsüberleitung im EKG
QRS-Breite	Breite des QRS-Komplex im EKG
QRS-Komplex	Intraventrikuläre Erregungsausbreitung im EKG
RV	rechter Ventrikel
RVDd	rechtsventrikulärer Durchmesser in der Diastole
RVDs	rechtsventrikulärer Durchmesser in der Systole
ST-Strecke	Intraventrikuläre Erregungsrückbildung im EKG
SPWMD	septal-posterior-wall-motion-delay echokardiografischer Asynchronieparameter
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTE	transthorakale Echokardiografie
VDD	Schrittmachermodus: Stimulation im Ventrikel, Wahrnehmung in Vorhof und Ventrikel
VV-Delay	ventricular-ventricular delay = Zeitintervall (Differenz zwischen links- und rechtsventrikulärer Stimulation)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)





# **1 Einleitung**

## **1.1 Herzinsuffizienz**

### **1.1.1 Definition**

Unter einer Herzinsuffizienz ist nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer nachweisbaren kardialen Funktionsstörung zu verstehen [1]. Das Herz ist auch bei ausreichendem venösem Rückstrom nicht in der Lage, die für die Versorgung des Körpers erforderliche Pumpleistung zu erbringen. Dabei ist das geförderte Volumen pro Minute- dass Herzzeitvolumen (HZV) vermindert und der Organismus wird in Ruhe und/oder unter Belastung nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn beispielsweise Dyspnoe und periphere Ödeme als Ausdruck einer Flüssigkeitsretention und Müdigkeit als Folge der verminderten zerebralen Perfusion durch ein verringertes HZV als typische Symptome bestehen, denen eine kardiale Einschränkung zugrunde liegt [1].

### **1.1.2 Einteilung**

#### Schweregrad

Nach dem Schweregrad unterscheidet man eine Belastungsinsuffizienz von einer Ruheinsuffizienz.

#### NYHA-Stadien [2]

Die Einteilung der New York Heart Association ( NYHA ) richtet sich nach den Schweregraden I – IV.

#### Grad I:

Beim Grad I nach NYHA besteht eine normale körperliche Belastbarkeit ohne Beschwerden.

#### Grad II:

Schweregrad II ist definiert durch Beschwerden bei stärkerer Belastung.

#### Grad III:

Auftretende Beschwerden bei geringer Belastung entsprechen NYHA Grad III.

#### Grad IV:

Beim Schweregrad IV kommt es zu Ruhebeschwerden, eine körperliche Belastbarkeit ist kaum möglich.

### AHA-Stadien [3]

Die American Heart Association (AHA) berücksichtigt bei der Klassifikation der Herzinsuffizienz eher die Entstehung und Progredienz der Erkrankung. Die Einteilung erfolgt dabei in Stadium A-D.

#### Stadium A:

Im Stadium A besteht ein hohes Erkrankungsrisiko für die Herzinsuffizienz trotz Symptomfreiheit.

#### Stadium B:

Stadium B ist durch eine strukturelle Herzerkrankung ohne Symptomatik charakterisiert.

#### Stadium C:

Im Stadium C traten bereits früher Beschwerden auf oder sind aktuell vorhanden.

#### Stadium D:

Die schwerste Ausprägung der Herzinsuffizienz im Stadium D nach AHA, ist mit einer fortgeschrittenen strukturellen Herzerkrankung vergesellschaftet. Es kommt zu einer schweren Symptomatik mit Ruhebeschwerden trotz optimaler medikamentöser Therapie.

### Zeitlicher Verlauf

Eine weitere Einteilung der Herzinsuffizienz unterscheidet zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz im zeitlichen Verlauf. Die akute Herzinsuffizienz wird als ein plötzliches Auftreten bzw. eine rapide Verschlechterung einer Herzinsuffizienzsymptomatik definiert, welche dringend therapiebedürftig ist [4]. Eine akute Herzinsuffizienz entwickelt sich innerhalb von Stunden bis Tagen. Zu Grunde liegen können hierbei ein myokardiales Pumpversagen z.B. im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms bis hin zum Myokardinfarkt oder einer Myokarditis. Eine akut auftretende Insuffizienz im Bereich der Herzklappen im Rahmen eines Infarktgeschehens, beispielsweise mit Papillarmuskelabriss und nachfolgender Mitralklappeninsuffizienz, Shuntvitien wie ein Ventrikelseptumdefekt, oder Klappenläsionen infolge bakterieller Endokarditis sind ebenfalls mögliche Ursachen einer akuten Herzinsuffizienz. Weitere Erkrankungen welche ätiologisch zur akuten Herzinsuffizienz führen können, sind bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen. Eine mechanische Behinderung der Ventrikelfüllung zeigt sich bei einer Perikardtamponade, was ebenfalls zur akuten Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock führen kann.

Eine chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich im Verlauf von mehreren Monaten bis Jahren. Hierbei muss zwischen der kompensierten und der dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz unterschieden werden. Die Einteilung der Stadien einer chronischen Herzinsuffizienz nach der New-York-Heart-Association (NYHA) sind bereits erwähnt worden. Nach der zugrunde liegenden Funktionsstörung sowohl bei akuter als auch bei chronischer Herzinsuffizienz, wird die systolische Ventrikelfunktionsstörung als Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards von der diastolischen Ventrikelfunktionsstörung, als Folge der verminderten Dehnbarkeit (Compliance) und Relaxation des linken Ventrikels abgegrenzt. Häufig zeigt sich auch eine kombinierte systolische und diastolische Dysfunktion. Die systolische Ventrikelfunktionsstörung kann durch eine Kontraktionsschwäche des Myokards oder bei erhöhter Wandspannung der Ventrikel auftreten. Im Rahmen der Kontraktionsschwäche wird ätiologisch von einer koronaren Herzkrankheit als weitaus häufigste Ursache, gefolgt von einer Hypertonie, seltener einer Kardiomyopathie, oder sehr selten einer Myokarditis als Grunderkrankung welche zur kontraktiven Dysfunktion führt, ausgegangen. Eine erhöhte Wandspannung der Ventrikel zeigt sich bei steigender Volumenbelastung (preload) oder zu hoher Druckbelastung (afterload). Ursächlich können Vitien der Herzklappen, langjährige arterielle Hypertonie, oder eine pulmonale Hypertonie sein. Der diastolischen Ventrikelfunktionsstörung liegt pathophysiologisch meist eine Herzhypertrophie oder eine Behinderung der Ventrikelfüllung zu Grunde. Hier sind als auslösende Grunderkrankungen ebenfalls zuerst eine arterielle Hypertonie, sowie eine Perikarditis, restriktive Kardiomyopathie oder Herzbeutelamponade zu nennen.

### **1.1.3 Epidemiologie**

#### Prävalenz und Inzidenz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ähnlich wie die koronare Herzkrankheit oder die arterielle Hypertonie eine Volkskrankheit. Ungefähr 4,9 Millionen Amerikaner haben die Diagnose Herzinsuffizienz [5] (=Prävalenz). Etwa 550.000 US-Bürger erkranken pro Jahr [6][5] (=Inzidenz). Mehr als 100000 Patienten im Vereinigten Königreich und über 2,5 Millionen US-Amerikaner werden jährlich aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt [7]. In der REACH-Studie im Jahre 1999 ergab sich im Rahmen einer Untersuchung an 29686 Patienten im US-Bundesstaat Michigan eine Prävalenz von 14,5 von 1000 Männern (=1,45%) und 14,3 von 1000 Frauen (=1,43%) für die Diagnose Herzinsuffizienz im mittleren Alter von 64 Jahren [8].

Eine weitere ausführliche Studie wurde zwischen 1999 und 2000 in Schottland an 307.741 Teilnehmern durch die betreuenden Hausärzte in 53 Praxen durchgeführt [9]. Es zeigte sich eine Prävalenz von 4,3 unter 1000 Männern (=0,43%) in der Altersgruppe zwischen 45-64 Jahren und 134 von 1000 Männern (=13,4%) in der Altersgruppe über 85 Jahre. Unter den Frauen

waren 3,2 von 1000 (=0,32%) in der Altersgruppe zwischen 45-65 Jahren erkrankt und bei den über 85-jährigen bereits 85,2 von 1000 Frauen (=8,5%). Es zeigt sich somit der Trend der Zunahme der Erkrankung mit fortgeschrittenem Lebensalter und zusätzlich bei Patienten männlichen Geschlechts, wie u. a. die Framingham-Studie belegt [9] [10][11].

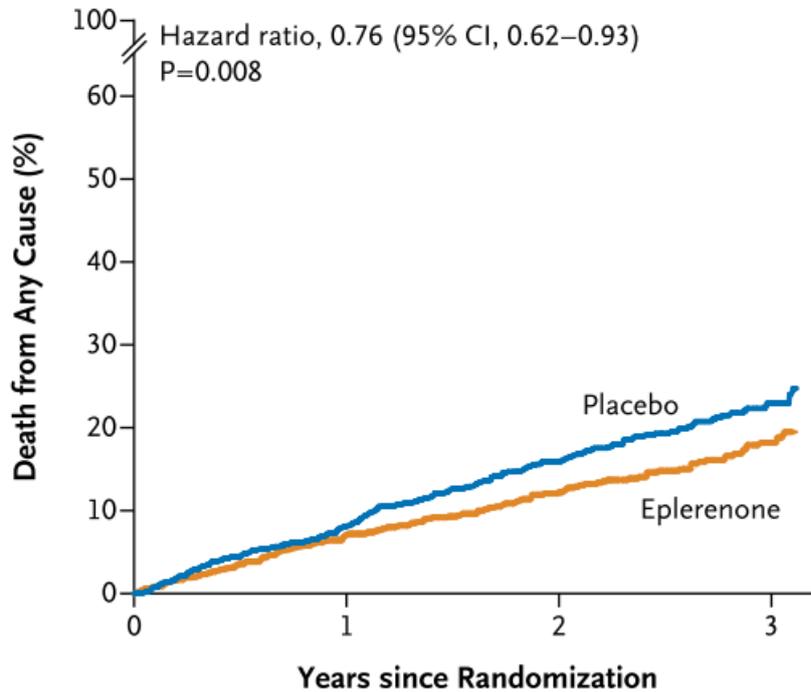
In Europa schätzt man die Zahl der herzinsuffizienten Patienten auf etwa 10 Millionen Menschen. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit, dass weniger als 1% unter den 45-55-jährigen, in der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz leiden, während es bei den 65-75-jährigen bereits zwischen 2-5% sind und ab dem 80. Lebensjahr teilweise mehr als jeder Zehnte [10][11].

In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 1,8 Millionen Menschen an der chronischen Herzinsuffizienz erkrankt [12]. Diese Erkrankung gehört bei vollstationären Patienten in Deutschland zu einem der vorrangigen Gründe für einen Krankenhausaufenthalt (464,7 Krankenhauseinweisungen pro 100000 Einwohner im Jahr 2011), auch wenn zufolge des Deutschen Herzberichtes 2013 die Sterblichkeit in den letzten Jahren auf ca. 45000 Patienten im Jahr 2011 abnahm [12].

Für die Stadt Halle/Saale zeigen sich im Rahmen der von Tiller et al. Durchgeführten CARLA-Studie ebenso eindeutige Zahlen [13]. Im Beobachtungszeitraum zwischen Dezember 2002 und Januar 2006 ergab sich eine Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz von 7,7% der Männer und 9,0% der Frauen bei 1779 untersuchten Personen im Alter von 45-83 Jahren. Danach steigt die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz bei Frauen und Männern in der Stadt Halle/Saale von 3,0% im Alter von 45-54 Jahren auf 22,0% der 75- bis 83-Jährigen [13].

Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass die chronische Herzinsuffizienz eine der Erkrankungen ist, welche am häufigsten eine stationäre Behandlung notwendig machen und mit einem erheblichen Recourcenverbrauch einhergehen.

### 1.1.4 Prognose



#### No. at Risk

Placebo	1373	947	587	242
Eplerenone	1364	972	625	269

Zannad, Eplerenone in Patient with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms, NEJM 2011; 364: 11-21

Abb. 1 Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Prognose (siehe Abb. 1) der Erkrankung wird maßgeblich bestimmt durch die Ausprägung der Pumpfunktionsstörung und bestehende Begleiterkrankungen [14]. Alarmierend hoch ist die Mortalität der schweren Herzinsuffizienz, was bereits die zwischen 1980 und 1989 durchgeführte Framingham Studie bestätigt [10]. Die mittlere Überlebenszeit bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) wurde hier mit 1,7 Jahren bei den Männern und 3,2 Jahren bei den Frauen angegeben. Innerhalb der ersten fünf Jahre ergab sich eine Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit von lediglich 25% der Männer und 38% der Frauen ohne adäquate Therapie. Vergleichbare Überlebensraten unter Männern und Frauen in den USA bei Krebserkrankungen jeglicher Art innerhalb des gleichen Zeitraumes lagen über 50% [10].

Seit Einführung neuer medikamentöser Therapieprinzipien: ACE-Hemmer, AT1-Blocker,  $\beta$ -Blocker und Spironolacton konnte die hohe Sterblichkeit, auch der dekompensierten Herzinsuffizienz, deutlich gesenkt werden (siehe 1.1.8).

In mehreren Studien ergaben sich durch eine optimale medikamentöse Therapie eine signifikant

geringere Morbidität und Mortalität unter Patienten der NYHA-Klassen II-IV und eine Verbesserung der Lebensqualität [14][15][16][17][18][19]. Beispielsweise in der 1987 veröffentlichten CONSENSUS-Studie konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV belegt werden für die Gabe des ACE-Hemmers Enalapril in Kombination mit Diuretika und Digitoxin [15]. Unter medikamentöser Therapie mittels des AT1-Blockers Valsartan wurde im Zuge der an 5010 Patienten (NYHA II-IV) durchgeführten Val-HeFT-Studie ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und ein LV-Remodeling (Verbesserung der Pumpfunktion) echokardiografisch nachgewiesen [18]. Die 2004 publizierte Untersuchung zum AT1-Blocker Candesartan im Rahmen der CHARM-Studie zeigte ebenfalls den Effekt einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität bei 4576 herzinsuffizienten Patienten mit geringer LVEF [19]. Dies sind nur einige Beispiele für erfolgreiche medikamentöse Therapiestrategien zur Beeinflussung der Progredienz und konsekutiv der Prognose einer Herzinsuffizienz (siehe 1.1.8). Trotz moderner Therapiestrategien und geringerer Sterblichkeit und Hospitalisierungen, sind die Erfolge in der medikamentösen Behandlung chronisch herzinsuffizienter Patienten nach wie vor unbefriedigend. Wegen des demografischen Wandels mit steigender Lebenserwartung in den Industrienationen und Überalterung der Bevölkerung sowie besseren Überlebenschancen bei akuten und chronischen kardialen Erkrankungen aufgrund einer guten medizinischen Versorgung, wird die Zahl der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz in Zukunft noch zunehmen [6][11]. Die Herzinsuffizienz gehört somit in den Industrienationen zu einer der häufigsten Volkskrankheiten mit zunehmender Prävalenz und anhaltend hoher Mortalität.

### **1.1.5 Ätiologie**

Als Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz kommen verschiedene Erkrankungen in Betracht. In etwa 80-90% der Fälle beruhen die klinischen Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, davon etwa 60% auf einer systolischen Dysfunktion mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion  $< 40\%$  [11][20]. Sekundär tritt die chronische Form der Erkrankung als Spätfolge einer koronaren Herzkrankheit ( KHK ), beziehungsweise nach vielen kleineren Infarkten durch Abnahme des funktionsfähigen Myokards und konsekutiver Überlastung der verbleibenden Herzmuskelanteile auf. Bei 54-70% aller Erkrankten in westlichen Industrieländern ist die KHK die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz und wird in 35-52% von einer arteriellen Hypertonie begleitet [10][11][20]. In diesem Zusammenhang geht man in 9-20% der Fälle davon aus, dass der Bluthochdruck als alleinige Ursache der Erkrankung gilt. Als weitere Faktoren zur Entstehung der Herzinsuffizienz können eine Reihe Grunderkrankungen gezählt werden, welche über kurz oder lang zu einer Pumpfunktionsstörung führen. Zu den kardialen Ursachen zählt man beispielsweise Klappenerkrankungen,

Arrhythmien, Kardiomyopathien, Perikarderkrankungen oder Entzündungen. Nicht kardiale Ursachen können Stoffwechselstörungen wie Hyperthyreose oder Noxen beispielsweise langjähriger Alkoholabusus sein (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Ursachen einer Herzinsuffizienz [21][22][23]

Koronare Herzkrankheit	Perikarderkrankungen
Arterielle Hypertonie	Entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis)
Dilatative Kardiomyopathie	Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose)
Hypertrophe Kardiomyopathie	Toxische Noxen (z.B. Chemotherapie)
Restriktive Kardiomyopathie	Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
Vitien	

### 1.1.6 Dilatative Kardiomyopathie

Unter primär nicht ischämischen Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Myokards zu verstehen, die nicht durch eine koronare Herzerkrankung bedingt sind. Es wird die primäre idiopathische von der sekundären Kardiomyopathie unterschieden. Hierbei sind spezifische Herzmuskelerkrankungen bekannter Ursache wie Entzündungen, toxische Schädigungen des Myokards oder Stoffwechselerkrankungen zu nennen. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten werden die dilatative, die hypertrophische und restriktive Formen unterschieden. Die häufigste Form ist die dilatative Kardiomyopathie, von welcher überwiegend Männer betroffen sind. Zunächst ist im Verlauf der Erkrankung das linke Herz, später auch das rechte Herz stark dilatiert. Es imponiert eine Kardiomegalie, die röntgenologisch mit einer deutlichen Vergrößerung der Herzsilhouette, Stauungszeichen und einem Pleuraerguss einhergehen kann (siehe Abb. 2). Klinisch steht eine verminderte Pumpleistung mit der Folge einer Herzinsuffizienz im Vordergrund. Infolge der ausgeprägten Erweiterung der Ventrikel kommt es häufig zu relativen Insuffizienzen der Atrioventrikularklappen sowie zu Erregungsleitungsstörungen (meist Linksschenkelblock). Die Prognose der dilatativen Kardiomyopathie ist schlecht und abhängig vom Grad der Herzinsuffizienz (siehe 1.1.4). Bei NYHA III und IV sowie einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 20% wird die 10-Jahresüberlebensrate mit 10-20% angegeben, bei einer Mortalität von etwa 10% pro Jahr [9].



Abb. 2 Röntgen Thorax bei dilatativer Kardiomyopathie

### **1.1.7 Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz**

Am gesunden Herzen erfolgt die Erregungsbildung autonom im Sinusknoten und wird von dort über die beiden Vorhöfe zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) weitergeleitet. Die Erregung gelangt vom AV-Knoten über das His-Bündel mit seinen beiden Tawara-Schenkeln zu den Purkinje-Fasern, welche die Erregung auf das Arbeitsmyokard übertragen. Das ventrikuläre Erregungsleitungssystem wird elektrophysiologisch in ein trifaszikuläres System gegliedert. Hierbei wird der Tawara-Schenkel im Bereich des rechten Ventrikels von einem linksventrikulären Tawara-Schenkel unterschieden. Der linksventrikuläre Schenkel gliedert sich nach peripher in einen linksanterioren und einen linksposterioren Faszikel. Unter einem Linksschenkelblock (LSB) versteht man eine elektrokardiografisch quantifizierbare, intra-ventrikuläre Erregungsleitungsstörung des linken Ventrikels. Im Rahmen verschiedener Krankheitsprozesse kommt es zur Leitungsverzögerung bis hin zur Unterbrechung der Leitungsbahnen des Erregungsleitungssystems im Bereich der Faszikel. Dies kann ischämisch bedingt sein, beispielsweise als Folge eines Herzinfarktes. Größere Bedeutung erlangt der Linksschenkelblock aber durch sein Auftreten infolge dilatativer Erkrankungen des Herzens (siehe 1.1.6). Je nach Lokalisation der Unterbrechung dieser Leitungsbahnen resultieren daraus unterschiedliche Blockbilder im EKG. Bei Unterbrechung der Erregungsleitung in einem der beiden Tawara-Schenkel resultiert daraus ein Rechts- bzw. Linksschenkelblock. Die Unterbrechung im Bereich eines der beiden linksventrikulären Faszikel ergibt einen links-

anterioren, oder linksposterioren Hemiblock im EKG. Die Unterbrechung beider Faszikel wiederum führt ebenfalls zu einem kompletten Linksschenkelblock.

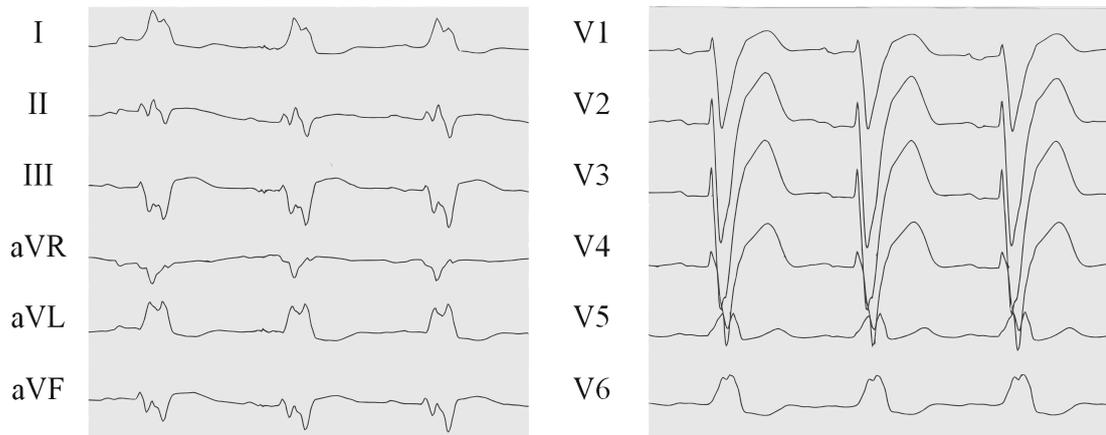


Abb. 3 EKG bei Linksschenkelblock

Elektrokardiografisch imponiert der komplette Linksschenkelblock durch eine Verbreiterung der Kammerkomplexe ( $QRS \geq 120$  ms) mit M-förmiger Konfiguration in den Extremitätenableitungen I und aVL und den Brustwandableitungen V5 – V6, entsprechend den Ableitungen für den linken Ventrikel (siehe Abb. 3). In V1 und V2 hingegen liegt typischerweise ein QS-Komplex vor mit diskordanter ST- Elevation. Die Breite des QRS- Komplexes spielt bei der Indikation zur CRT eine besondere Rolle [22][23][24][25] (siehe 1.2.3). Pathophysiologisch lassen sich die breiten Kammerkomplexe durch die Verzögerung der Erregung des linken Ventrikels erklären. Hierbei erfolgt die Erregung der rechten Kammer meist regelrecht. Durch die Unterbrechung der Leitungsbahnen im Bereich des linken Herzens muss das Arbeitsmyokard hier exzentrisch über die Fortleitung der Erregung des rechten Ventrikels erfolgen, welche verzögert vonstatten geht, da das Myokard langsamer leitet als die Faszikel (Leitungsgeschwindigkeiten: Myokard 1,0 m/s; His-Bündel 1,5 m/s, Purkinje-Fasern 3-3,5 m/s) [26]. Beide Kammern schlagen also nicht synchron: während im Bereich des rechten Ventrikels die Erregung weit fortgeschritten ist und sich elektrokardiografisch bereits eine absteigende R-Zacke bildet, erreicht die linke Kammer erst einige Millisekunden später das Maximum ihrer R-Zacke, woraus im EKG die M- förmige Konfiguration der QRS- Komplexe in I und aVL entsteht. Umfangreiche elektrophysiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass es sich um eine komplexe und heterogene Störung der elektrischen Aktivität des Herzens handelt, welche wesentlichen Einfluss auf die kardiale Funktion sowie eine bestehende Herzinsuffizienz hat. [27][28][29][30][31][32]. Es kann eine systolische von einer diastolischen Funktionsstörung im Rahmen des Linksschenkelblocks unterschieden werden. Die systolische Dysfunktion resultiert aus der unkoordinierten Kontraktion, welche der Unterbrechung der linksventrikulären Leitungsbahnen und der Erregungsleitung über den rechten Ventrikel anzulasten ist. Weil dadurch nicht das gesamte Arbeitsmyokard des linken Herzens zeitgleich für die Kontraktion

zur Verfügung steht (Bei ausgeprägtem LSB lässt sich echokardiographisch zeigen, dass Teile des linken Ventrikels erst nach dem Aortenklappenschluss kontrahieren und somit nicht mehr zum systolischen Auswurf beitragen können), sinkt die Ejektionsfraktion infolge des unkoordinierten linksventrikulären Auswurfs. Hierdurch bedingt verbleibt ein größeres Restvolumen in der linken Kammer, was die diastolische Funktionsstörung bedingt. Durch die Füllung des linken Ventrikels während der Diastole bei verbleibendem erhöhten Restvolumen steigt somit der enddiastolische Druck, und es kommt zu einer Volumenbelastung der linken Kammer mit Überdehnung der Kammerwand und Ausbildung eines dilatierten Ventrikels. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus bestimmt die Vordehnung des Myokards das Schlagvolumen [26]. Das gesunde Myokard ist demnach physiologisch in der Lage, eine erhöhte Wandspannung mit einer höheren Auswurfleistung durch steigende Kontraktilität zu kompensieren. Eine erhöhte Ventrikelfüllung bzw. Vorlast (preload) bei einer Herzinsuffizienz bzw. bei dilatativer Kardiomyopathie mit Linksschenkelblock mit erhöhter Wandspannung führt letztlich zu einer Überdehnung der Myokardfasern und somit zur Abnahme der Kontraktilität. Daraus wiederum resultiert eine Verringerung des Schlagvolumens. Infolge dessen kommt es zu einer Verschiebung der Dehnungskurve bei Überdehnung der Myokardfasern und zur Abnahme der Kontraktilität. Der Linksschenkelblock selbst kann eine Ursache für eine dilatative Kardiomyopathie sein. Vorangegangene Erkrankungen des Myokards, in deren Folge es zu einer Dilatation des Herzens kommt, können eine Ursache für die Unterbrechung der intraventrikulären Leitungsbahnen sein. Wie bereits erwähnt steht dadurch nicht das gesamte Arbeitsmyokard des linken Herzens zeitgleich für die Kontraktion zur Verfügung. Sowohl hinsichtlich systolischer als auch diastolischer Funktionsstörung ist bei herzinsuffizienten Patienten mit Linksschenkelblock eine höhere Volumenbelastung nachgewiesen, als bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Erregungsleitungsstörung, woraus wiederum eine verringerte Ejektionsfraktion resultiert [29][30]. In einer groß angelegten, retrospektiven Studie an 21685 Patienten, konnten Tabrizi et. al. die herausragende, ungünstige Bedeutung des Linksschenkelblocks im Rahmen der Herzinsuffizienz herausstellen [31]. In ihren 2007 veröffentlichten Ergebnissen ergibt sich eine höhere Prävalenz kardialer Komorbiditäten bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock gegenüber Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Erregungsleitungsstörung. Insbesondere die Fünf-Jahres-Überlebensrate wird durch erhöhte Letalität bei herzinsuffizienten Patienten mit Schenkelblock um 8% gesenkt, was dessen Bedeutung im Rahmen der kardialen Grunderkrankung zusätzlich unterstreicht. Ein Zusammenhang zwischen der Breite des Linksschenkelblocks und der Mortalität konnte 1999 durch Shamin et al. belegt werden [32]. Insgesamt 241 Patienten mit Herzinsuffizienz wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 mit einer QRS-Breite von  $\leq 120$ ms
- Gruppe 2 mit LSB und QRS 120-160ms und
- Gruppe 3 mit LSB und QRS  $\geq 160$ ms.

Für den Zeitraum von 36 Monaten ergaben sich unterschiedliche Mortalitäten in den drei Gruppen: 27 von 141 Patienten (=19%) in Gruppe 1 mit QRS  $\leq 120$ ms, 18 von 52 Patienten (=35%) in Gruppe 2 mit LSB und QRS 120-160ms und in Gruppe drei starben 19 von 37 Patienten (51%) bei LSB und QRS  $\geq 160$ ms. Somit zeigte sich eine steigende Mortalität bei Herzinsuffizienz welche mit einem Linksschenkelblock einhergeht, abhängig von der Schenkelblockbreite [32]. Der Zusammenhang zwischen der Korrelation der Breite des QRS-Komplexes und der Mortalität ließ sich auch in der VEST-Studie nachweisen [33]. Es ergab sich ein fünfmal höheres relatives Risiko der Sterblichkeit im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz bei der Studiengruppe mit dem breitesten QRS-Komplex. ( $\geq 220$  ms). Der Linksschenkelblock gehört somit zu einem komplexen, heterogenen Krankheitsbild welches im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz die Prognose der Grunderkrankung wesentlich verschlechtern kann.

### **1.1.8 Etablierte Therapiekonzepte der Herzinsuffizienz**

Zu den vorrangigen Zielen in der Behandlung der Herzinsuffizienz gehören die Senkung der Mortalität, eine Verringerung der Hospitalisierungen und die Hemmung der Progression der Erkrankung. Ebenso soll eine Verbesserung des Beschwerdebildes erzielt und bestehende Komorbiditäten durch vorhandene Begleiterkrankungen behandelt werden. Um diese Ziele zu erreichen, orientiert sich die Therapie der Herzinsuffizienz u.a. an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), seit 2005 [22][34]. Selbstverständlich sollte in erster Linie eine mögliche kausale Therapie des zugrunde liegenden Leidens, wie zum Beispiel die Behandlung einer Hypertonie oder einer koronaren Herzerkrankung erfolgen. Zu den empfohlenen Allgemeinmaßnahmen nach DGK der nichtmedikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, gehören Gewichtsnormalisierung, Kochsalzrestriktion und Reduktion der Flüssigkeitszufuhr auf 1,5-2 Liter pro Tag bei schwerer Erkrankung mit Ödemneigung. Eine strikte Nikotinkarenz und eingeschränkter Alkoholkonsum sind anzustreben. Es wird auf die körperliche Schonung und Vermeidung von akuten physischen und psychischen Belastungen hingewiesen. Patienten mit symptomatischer Erkrankung, der NYHA-Klasse I-III, sollten ein moderates Training der Skelettmuskulatur betreiben, wobei der klinische Zustand stabil sein muss. Die leitliniengerechte, medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz beinhaltet ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorenblocker,  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, und Herzglykoside. Die aktuellsten Leitlinien zur medikamentösen Behandlung der symptomatischen, systolischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) richten sich nach den Empfehlungen der ESC aus dem Jahr 2012 (vgl. Tabelle 2) [34].

Tabelle 2 stadiengerechte Therapie systolischen Herzinsuffizienz nach ESC 2012 [34]

	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Empfehlung / Evidenzlevel
ACE-Hemmer (in Kombination mit $\beta$ - Blocker)	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	Klasse I/A
$\beta$ -Blocker (in Kombination mit ACE- Hemmer oder AT1-Blocker)	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	empfohlen bei EF $\leq$ 40%	Klasse I/A
Aldosteronantagonist (in Kombination mit ACE- Hemmer und $\beta$ -Blocker)	empfohlen bei persistierenden Symptomen und EF $\leq$ 35%	empfohlen bei persistierenden Symptomen und EF $\leq$ 35%	empfohlen bei persistierenden Symptomen und EF $\leq$ 35%	Klasse I/A

### ACE-Hemmer

Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) sind seit ihrer Einführung in den 80er Jahren als Medikament der Wahl aus der Herzinsuffizienztherapie nicht mehr wegzudenken. Sie wirken über die Blockade des Angiotensin-Konversions-Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II überführt. Mit diesem Mechanismus wird die Bildung von Angiotensin II verhindert, eine stark blutdrucksteigernde Substanz, was zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes führt. Das Myokard wird entlastet durch eine Senkung der Vorlast (preload) sowie der Nachlast (afterload). In den aktuellen Leitlinien der ESC zur medikamentösen Behandlung der symptomatischen, systolischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), wird der Einsatz von ACE-Hemmern in Kombination mit einem  $\beta$ -Blocker bei einer EF  $\leq$  40% empfohlen [34]. Eine Senkung der Sterblichkeit, verminderte Hospitalisierung, eine Verbesserung der Belastungstoleranz und der Symptomatik konnte in mehreren kontrollierten Studien zum Einsatz der ACE-Hemmer nachgewiesen werden [15][35][36][37][38][39]. Auch bei asymptomatischen Patienten mit einer EF  $\leq$  40%, konnte in der SOLVD-Präventionsstudie eine Verminderung der Hospitalisierungsrate und eine geringere Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz gezeigt werden [35][36]. Nach einem Myokardinfarkt verbessern ACE-Hemmer bei Patienten mit Herzinsuffizienzzeichen im Rahmen des Infarktes die Überlebensrate und die Reinfarktrate nachweisbar [37][38][39]. Dadurch zeigte sich auch eine verbesserte Langzeitprognose bei Patienten nach stattgefundenem Myokardinfarkt.

### AT1-Rezeptorenblocker

Eine Alternative bei den Konversionsenzymhemmstoffen sind AT1-Rezeptorenblocker, jedoch gelangen sie hauptsächlich bei durch ACE-Hemmern induziertem Husten zum Einsatz. In den ESC-Leitlinien von 2012 werden AT1-Rezeptorenblocker ebenfalls als Alternative zu ACE-Hemmern empfohlen [34]. Dies gilt für die Behandlung der symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II-IV und bei einer  $EF \leq 40\%$ . AT1-Rezeptorenblocker als Alternative zu ACE-Hemmern, sollten demnach in Kombination mit einem  $\beta$ -Blocker, oder bei persistierender Herzinsuffizienzsymptomatik in der Kombination mit  $\beta$ -Blocker und Aldosteronantagonisten zur Anwendung kommen [34].

In einer Studie zum AT1-Antagonist Candesartan gegenüber einem Placebo konnte eine signifikante Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen und der kardiovaskulären Sterblichkeit erreicht werden [40]. Im Vergleich von ACE-Hemmer und AT1-Antagonist zeigte sich in mehreren klinischen Untersuchungen kein wesentlicher Unterschied der Endpunkte „Mortalität“ und „Morbidity“ [41][42]. So waren in der ELITE-II Studie der AT1-Antagonist Losartan mit dem ACE-Hemmer Captopril verglichen worden, und es ergaben sich lediglich nicht signifikante Unterschiede hinsichtlich einer Senkung der Sterblichkeit und Morbidity [42].

### $\beta$ -Blocker

Eine weitere etablierte Wirkstoffklasse zur Herzinsuffizienztherapie sind  $\beta$ -Adrenozeptorenblocker. Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen  $\beta$ -Blocker zur medikamentösen Behandlung der symptomatischen, systolischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), in Kombination mit einem ACE-Hemmer, bei einer  $EF \leq 40\%$  [34]. In mehreren randomisierten Studien zeigte sich unter  $\beta$ -Blocker Therapie in Kombination mit einer ACE-Hemmer Basistherapie, eine Senkung der Mortalität. Dies wurde für die Substanzen Bisoprolol, Carvedilol, oder Metoprololsuccinat, in den NYHA-Klassen II-IV nachgewiesen [43][44][45][46][47][48]. Auch eine Senkung der Todesfälle durch plötzlichen Herztod oder aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz konnte erreicht werden. Die Belastbarkeit der Patienten verbesserte sich, und die stationären Aufnahmen waren vermindert. In der MERIT-HF-Studie wurde 1999 eine Senkung der Gesamtmortalität um 35%, an 3991 Patienten mit NYHA II-III nachgewiesen [47]. Ihre gewünschte Wirkung entfalten kardioselektive  $\beta$ -Blocker durch Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren, wodurch am Herzen die positiv inotrope und chronotrope Katecholaminwirkung gehemmt wird [49]. Für einzelne Substanzen aus der Gruppe der  $\beta$ -Adreno-Rezeptorenblocker besteht nachweislich der positive Effekt einer zusätzlichen Vasodilatation, was eine zugrunde liegende Herzinsuffizienz positiv beeinflussen kann. Zu den vasodilatierenden  $\beta$ -Blockern gehören Carvedilol und Nebivolol [49]. Die Effekte der Vasodilatation beruhen beispielsweise bei Carvedilol auf einer gleichzeitigen  $\alpha$ -Adrenozeptor-blockierenden Wirkung, wogegen Nebivolol

über eine indirekte NO Freisetzung zur Gefäßerschaffung führt. Weiterhin werden durch  $\beta$ -Blocker Stoffwechseleffekte der Katecholamine unterdrückt, beispielsweise die Apoptose von Kardiomyozyten durch hohe Konzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin. Dadurch kann die Progredienz der Herzinsuffizienz zusätzlich beeinflusst werden.

### Diuretika

Diuretika führen im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie in der Regel zu einer schnellen symptomatischen Besserung, mit Abnahme einer vorhandenen pulmonalen Stauung. Durch erhöhte Ausfuhr von Flüssigkeit kommt es zur Besserung der Stauungssymptome und zur Erniedrigung der Drücke im Herzen. Der periphere Widerstand nimmt ab und die Belastungstoleranz steigt [49]. Bei therapieresistenten Ödemen hat sich die Kombination aus Schleifendiuretikum und Thiazid als effektiv erwiesen. Diuretika werden symptomatisch verordnet, eine Letalitätssenkung konnte nicht gezeigt werden. In den aktuellen ESC-Leitlinien werden Diuretika nicht berücksichtigt [34].

### Aldosteronantagonisten

Einen besonderen Stellenwert in der Therapie der schweren systolischen Herzinsuffizienz nehmen die Aldosteronantagonisten ein. Nach den ESC-Empfehlungen von 2012, werden Aldosteronantagonisten bei persistierender Herzinsuffizienzsymptomatik trotz medikamentöser Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker, sowie bei einer  $EF \leq 35\%$  empfohlen [34]. In der RALES-Studie konnten bei einer Basistherapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika nach additiver Gabe von niedrigdosiertem Spironolacton deutliche Verbesserungen der Therapieerfolge verzeichnet werden [50][51]. In diesem Zusammenhang verringerte sich die Symptomatik bei schwer herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Stadien III-IV mit Abnahme der Hospitalisationen, Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Mortalität infolge akuten Pumpversagens.

### Digitalisglykoside

Herzglykoside spielen in der modernen Herzinsuffizienztherapie nur noch eine untergeordnete Rolle und sind in erster Linie bei tachykardem Vorhofflimmern indiziert [22]. Sie wirken über die Bindung, und die Hemmung der in der Zellmembran lokalisierten Natrium-Kalium-ATPase, mit resultierendem Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration und Abfall der Kaliumkonzentration. Die Folge ist eine verminderte Ausschleusung von Calcium aus der Zelle durch den membranständigen Natrium-Calcium-Austauscher, welcher unter physiologischen Bedingungen extrazelluläres Natrium gegen intrazelluläres Calcium austauscht. Den Kardiomyozyten steht somit mehr Calcium in intrazellulären Speichern zur Verfügung, welches eine positive Inotropie bewirkt. Des Weiteren wird die Schlagfrequenz verlangsamt und die Er-

regungsleitung verzögert [49]. In Kombination mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids die Symptomatik und Hospitalisierungsrate verbessern [52]. Dies gilt für erhaltenen Sinusrhythmus bei linksventrikulärer Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion von 35-40%. Jedoch zeigte sich in dieser Studie kein Einfluss auf die Überlebensrate. Im Gegenzug ergab eine retrospektive Analyse sogar eine Übersterblichkeit durch Herzglykoside gegenüber einem Placebo mit steigenden Digoxinspiegeln im Rahmen der Therapie [53].

Mit den oben genannten medikamentösen Therapiekonzepten stehen somit eine Reihe etablierter Pharmaka zur Verfügung, mit denen sich positiv in den Verlauf der Herzinsuffizienz eingreifen lässt.

## **1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)**

### **1.2.1 Hintergrund**

Die Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit begleitender Erregungsleitungsstörung ergab sich aus den funktionellen und pathophysiologischen Gesichtspunkten der Erkrankung. Eine kausale Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bzw. der dilatativen Kardiomyopathie mit z.B. bestehendem Linksschenkelblock ist nur eingeschränkt möglich, da Pharmaka auf die unterbrochene Erregungsleitung im Bereich des linken Ventrikels keine direkte Wirkung haben.

Wie im Kapitel 1.1.7 dargestellt handelt es sich bei einem Linksschenkelblock um eine wesentliche, komplexe Störung der elektrischen Aktivität des Herzens, mit einhergehender Erhöhung von kardialer Morbidität und Mortalität bei bestehender Herzinsuffizienz [27][28][29][30][31][32].

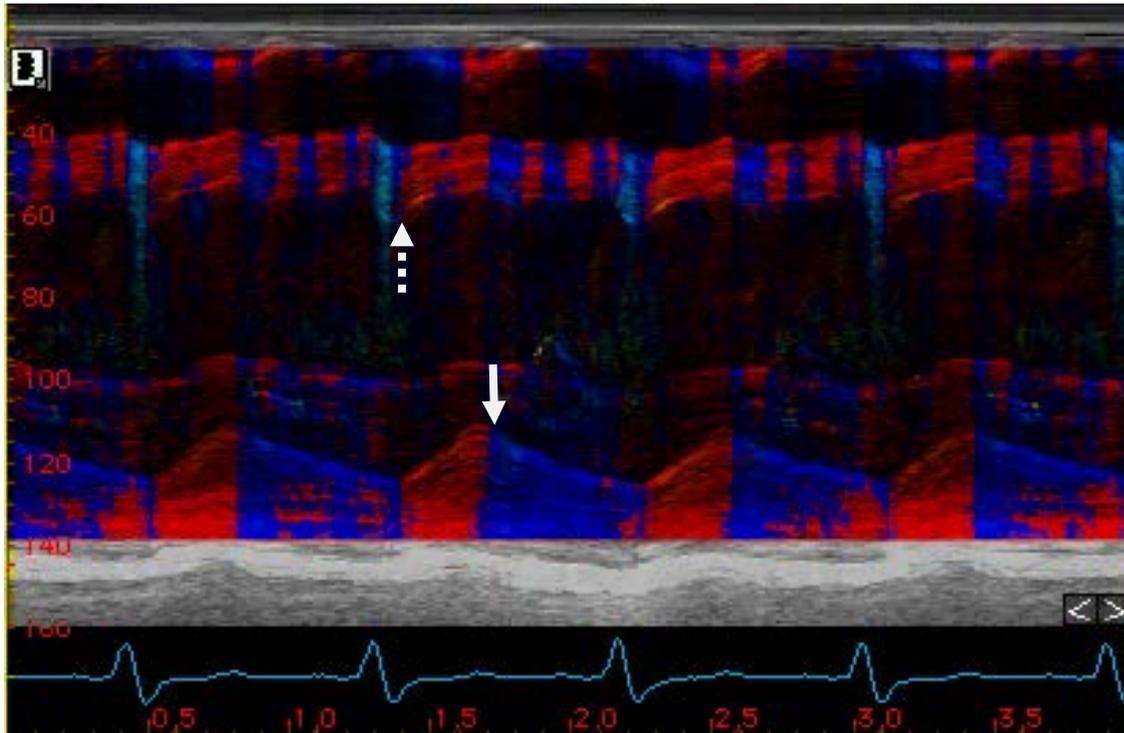


Abb. 4 Gewebedoppler bei Asynchronität (Erklärung siehe Text)

Wegen dieser komplizierenden Erregungsleitungsstörung lag der Einsatz einer Therapieform nahe, bei welcher die asynchrone Erregung des linken Ventrikels, verursacht durch den Linksschenkelblock, verbessert werden sollte. Das Ziel ist in diesem Zusammenhang möglichst eine elektrische Synchronisierung des kardialen Kontraktionsverlaufes und die Beseitigung der elektrischen und mechanischen Asynchronität. In Abbildung 4 zeigt sich diese Asynchronität, dargestellt mittels Gewebedoppler (M-Mode parasternal lange Achse), durch eine deutlich verspätete Kontraktion der posterolateralen Wand (weißer Pfeil) im Vergleich zum Septum (gestrichelter Pfeil).

Zum Verständnis dieser Vorgänge ist es notwendig, die kardialen Erregungsleitungsstörungen etwas näher zu erläutern: Es werden pathophysiologisch intraventrikuläre von interventrikulären Asynchronien unterschieden. Unter intraventrikulären Asynchronien bzw. Leitungsstörungen sind Rechts- und Linksschenkelblock, sowie Hemiblöcke zu verstehen. Grundsätzlich wird ein inkompletter von einem kompletten Linksschenkelblock unterschieden. Von Interesse für die kardiale Resynchronisationstherapie ist in erster Linie der komplette Linksschenkelblock. Es kann sich um eine proximale Unterbrechung oder deutliche Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit der intraventrikulären Leitungsbahnen handeln, oder um die Kombination aus linksanteriorem und linksposteriorem Hemiblock. Hierbei ist die Erregungsleitung distal der Verzweigung des Erregungsleitungssystems der linken Kammer unterbrochen. Die elektrophysiologischen und mechanischen Auswirkungen der intraventrikulären Erregungs-

leitungsstörung bzw. des Linksschenkelblocks sind in Kapitel 1.1.7 ausführlich beschrieben. Unter interventrikulärer Asynchronie versteht man in erster Linie die mechanische Asynchronität zwischen den Ventrikeln. Durch die bestehende Unterbrechung der myokardialen Leitungsbahnen im Bereich des linken Ventrikels muss die Erregung der linken Kammer über das erregte rechtsventrikuläre Myokard erfolgen. Die Folge ist eine asynchrone Kontraktion des Herzens (siehe Abb 4). Durch den Linksschenkelblock bedingt kontrahiert zunächst das interventrikuläre Septum (meist biphasisch). Die Kontraktion der lateralen Wand erfolgt aufgrund der im Vergleich zum spezifischen Erregungsleitungssystem (Tawara-Schenkel) langsameren Leitungsgeschwindigkeit des Myokards verspätet nach Abschluss der septalen Kontraktion. Dadurch wird der ohnehin stark beanspruchte volumenüberladene linke Ventrikel weiter in seiner Leistungsfähigkeit gemindert, was sich negativ auf das Herzzeitvolumen auswirkt und zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz führt. Letztlich führt die Erregungsleitungsstörung in Verbindung mit der Herzinsuffizienz zur weiteren mechanischen Funktionseinschränkung mit verminderter Pumpleistung. Die intraventrikuläre Erregungsleitungsstörung bedingt somit entscheidend die mechanische bzw. interventrikuläre Asynchronität. Pathophysiologisch kann auch die hohe Wandspannung bei Herzinsuffizienz zur Läsion der myokardialen Leitungsbahnen führen und somit die Insuffizienz entscheidend verstärken. Aufgrund dieser Zusammenhänge wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Funktion des linken Ventrikels zu verbessern und damit die klinische Symptomatik zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen.

### **1.2.2 Studien zur CRT**

Bereits 1971 wurden durch Gibson et al. im Rahmen der Schrittmachertherapie bei Herzinsuffizienz erste hämodynamische Effekte durch linksventrikuläre, rechtsventrikuläre, oder gleichzeitige Stimulation beider Kammern beschrieben [54]. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als solche begann jedoch erst im Jahre 1994 mit den ersten veröffentlichten Untersuchungen durch Cazeau und Kollegen in Frankreich. Hierbei wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne eindeutige Indikation zur konventionellen Schrittmachertherapie biventrikulär stimulierende Geräte implantiert [55]. Über ähnliche Forschungen berichteten Bakker et al. etwa zur selben Zeit in den Niederlanden, welche sie später publizierten [56]. In beiden Untersuchungen wurden die linksventrikulären Elektroden epikardial mittels Thorakotomie implantiert. Zu dieser Form der biventrikulären Stimulation waren allerdings zur damaligen Zeit zwei Schrittmacheraggregate erforderlich. Durch die transvenöse Platzierung der linksventrikulären Sonde über den Coronarsinus und in eine möglichst linksposterolaterale Vene über der lateralen linken Kammerwand ergab sich die Möglichkeit eines weniger invasiven Verfahrens mit deutlich reduzierter perioperativer Morbidität und Mortalität. Erstmalige Daten dazu lieferten Daubert und Kollegen im Jahre 1998 [57]. Seitdem wird dieses

Verfahren zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems standardisiert durchgeführt. Zur Messung hämodynamischer Parameter unter CRT sind seither die Ergebnisse zahlreicher Studien publiziert worden. Erste Daten lieferte Blanc 1997 im Rahmen einer kleinen Studie an 27 Patienten. Er wies eine Verbesserung des systolischen Blutdrucks und damit einen positiven Effekt der CRT nach [58].

Tabelle 3 Studien zur CRT

Studie/Jahr	n	Design	NYHA	LVEF	QRS (ms)	Endpunkte	Ergebnis
MUSTIC 2001 [59]	58	einfachblind randomisiert 6 Monate	III	≤ 35%	≥ 150	NYHA-Klasse, Mortalität, Hospitalisierg., Gehstrecke	Hospitalisierungen↓ verbesserte NYHA-Klasse, 6min Gehstrecke↑
PATH-CHF 2002 [24]	41	doppelblind randomisiert 12 Monate	III-IV	≤ 35%	≥ 150	Hospitalisierg., NYHA-Klasse	Hospitalisierungen↓ verbesserte NYHA-Klasse, 6min Gehstrecke↑
MIRACLE 2002 [60]	453	doppelblind randomisiert 6 Monate	III-IV	≤ 35%	≥ 130	NYHA-Klasse, Gehstrecke	verbesserte NYHA-Klasse, 6min Gehstrecke↑, reduzierter LVEDD, Anstieg LVEF
COMPANION 2004 [61]	1520	doppelblind randomisiert 15 Monate	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Mortalität, Hospitalisierg.	Hospitalisierungen↓ Mortalität↓
MADIT-CRT 2005 [63]	1820	einfachblind randomisiert 12 Monate	I-II	≤ 30%	≥ 130	Mortalität, LVESV	Hospitalisierungen↓ oder Mortalität↓ und LVESV↓

In nachfolgenden Studien mit größeren Patientenkollektiven konnten die Auswirkungen unter kardialer Resynchronisation bestätigt werden (siehe Tabelle 3). Die 2002 publizierte PATH-CHF-Studie belegt die herausragende Bedeutung der QRS-Komplexbreite >150ms für den positiven hämodynamischen Akuteffekt [24]. Diese doppelblinde, randomisierte Studie

untersuchte die akuten hämodynamischen Effekte bei rechtsventrikulärer, linksventrikulärer und biventrikulärer Stimulation. Bei 41 Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg von Pulsdruck ( $=dp/dt$ ) bei Verkürzung des AV-Delays, jedoch nur bei bi- und linksventrikulärer Stimulation. Bei rechtsventrikulärer Stimulation blieben diese Effekte aus ( $p < 0,01$ ) [24]. Die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten PATH-CHF II-Studie belegten eine signifikante Verbesserung der Belastungskapazität [25]. Insgesamt 86 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, NYHA II-IV, systolischer Dysfunktion, Sinusrhythmus und Linksschenkelblock ( $QRS \geq 120ms$ ) waren in zwei Gruppen eingeschlossen. Dabei unterschied man zwischen einer Gruppe mit breitem Kammerkomplex ( $\geq 150ms$ ) und einer Gruppe mit Linksschenkelblock bei einer QRS-Breite von 120-150ms und verglich die Ergebnisse über einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten: drei Monate unter biventrikulärer Stimulation und drei Monate ohne ventrikuläre Stimulation. Es ergab sich eine gestiegene Belastungstoleranz bei besserer Lebensqualität unter linksventrikulärer Stimulation bei Patienten mit breiten Kammerkomplexen ( $\geq 150ms$ ) [25].

In der 2001 durchgeführten MUSTIC-Studie (MULTIsite STimulation In Cardiomyopathy) mit 58 hochsymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA-Stadium III-IV), wurden die CRT-Effekte in Bezug auf Gehstrecke, Lebensqualität und Sauerstoffaufnahme geprüft und eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit unter CRT festgestellt, sowie eine verlängerte 6-Minuten Gehstrecke von durchschnittlich 74m ( $p=0,05$ ) [59]. Danach sind, gemessen mit dem Minnesota-Living-with-Heart-Failure Score (MLHFQ), die Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie unter biventrikulärer Stimulation in einer verlängerten Gehstrecke und einer verbesserten peripheren Sauerstoffaufnahme, sowie einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierungen unter den Probanden aufgrund der vorbestehenden Herzinsuffizienz zu sehen [59].

An der MIRACLE-Studie, welche doppelblind, randomisiert und kontrolliert zwischen 1998 und 2000 durchgeführt worden war, waren 453 Patienten beteiligt gewesen [60]. Einschlusskriterien waren Herzinsuffizienz, eine Ejektionsfraktion unter 35% und eine QRS-Breite  $> 130ms$ . Dabei verglich man die CRT-Gruppe ( $n=228$ ), mit der Kontrollgruppe unter optimaler medikamentöser Therapie ( $n=225$ ). Primäre Endpunkte waren die NYHA-Klasse, der MLHFQ und die 6-Minuten Gehstrecke. Patienten unter kardialer Resynchronisation wiesen einen signifikanten Anstieg des MLHFQ auf ( $p=0,001$ ), ebenso einen Anstieg der 6-Minuten Gehstrecke ( $p=0,005$ ) und eine Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome um eine NYHA-Klasse ( $p<0,001$ ), sowie einen Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion um durchschnittlich 4,6% ( $p<0,001$ ) [60].

Eine große Untersuchung zur kardialen Resynchronisationstherapie durch Bristow et al. erschien 2004 [61]. In die multizentrische, doppelblind randomisierte COMPANION-Studie

waren 1520 Patienten, mit dilatativer Kardiomyopathie, im NYHA-Stadium III-IV eingeschlossen. Untersucht wurden die primären Endpunkte Hospitalisation und Mortalität unter CRT. Gegenübergestellt waren optimierte Pharmakotherapie, kombinierte Pharmakotherapie plus biventrikuläre Stimulation und optimierte Pharmakotherapie plus biventrikulärer ICD. Der primäre Endpunkt ergab eine Reduktion der Hospitalisation von 34%. Alleinige kardiale Resynchronisation reduzierte das Sterblichkeitsrisiko um 24% ( $p=0,06$ ) und unter CRT mit ICD um 36% innerhalb des Beobachtungszeitraumes von ca. 12 bis 16 Monaten ( $p=0,03$ ). Die optimierte Pharmakotherapie plus biventrikulärer ICD erwies sich als am effektivsten hinsichtlich der Mortalitätsreduktion. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 11,9 bis 16,2 Monate und zeigte somit einen ersten Langzeiteffekt der CRT [61].

Weitere Langzeituntersuchungen zur CRT verfolgten Cleland et al. über einen Zeitraum von 29,4 Monaten an insgesamt 813 Patienten [62]. Untersucht wurden dabei im Rahmen der CARE-HF-Studie Auswirkungen allein der kardialen Resynchronisationstherapie auf Hospitalisierung, Mortalität und Morbidität, ohne ICD bzw. Defibrillation. Die 2005 veröffentlichten Ergebnisse ergaben eine Senkung der Sterblichkeit um 36% und die Verringerung der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Hospitalisierung um 37% ( $p<0,01$ ) [62]. Bereits 2002 war der klinische Nutzen der CRT in der MUSTIC-Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten, erstmals an einer größeren Patientengruppe bestätigt worden [59]. In jüngerer Vergangenheit ist im Rahmen der MADIT-CRT-Studie der Nutzen der kardialen Resynchronisationstherapie auch bei Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen I-II belegt worden [63]. Die multizentrische, randomisierte Studie umfasste 1820 Patienten in 14 Ländern. Es ergab sich eine verringerte Progression der Herzinsuffizienz der Klassen NYHA I und II. Im Zuge einer kombinierten CRT mit implantiertem Defibrillator gelang eine Senkung des relativen Risikos für kardiale Ereignisse um insgesamt 41% gegenüber einer alleinigen ICD-Therapie. Nach einem Jahr unter CRT-D Therapie konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion um 11% gesteigert werden, demgegenüber bei alleiniger ICD-Therapie eine Erhöhung der LVEF um lediglich 3% ermittelt werden konnte [63]. Durch die Vielzahl aussagekräftiger Untersuchungen zur CRT in den letzten Jahren hat sich somit der Nutzen dieser Therapieform gezeigt, womit sich eine neue Option in der Behandlung der Herzinsuffizienz, speziell der dilatativen Kardiomyopathie, mit verringerter Ejektionsfraktion und Linksschenkelblock etabliert hat.

### **1.2.3 Indikation zur CRT**

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) aus dem Jahre 2005, wurden die Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie nach Klassen I-III eingeteilt [22]. Im Rahmen unserer Untersuchung waren für die Indikationsstellung zur CRT die DGK-

Leitlinien 2005 maßgeblich, weshalb an dieser Stelle auf die Klasse I-Indikation näher eingegangen werden soll. Bei Klasse I liegt eine gesicherte Indikation vor, bei der die CRT erfolgen sollte. Eine Indikation der Klasse I nach DGK (2005), stellte sich bei symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $\geq 150$  ms, bei bestehendem Sinusrhythmus. Durch das Vorliegen mehrerer prospektiv-randomisierter Studien, bestand für die Klasse I- Indikation ein Evidenzgrad A [24][25][60][61][62][64][65][66].

Die im Jahr 2008 veröffentlichten, und 2010 modifizierten ESC-Leitlinien zur Schrittmachertherapie umfassen zur Indikationsstellung zur CRT neben dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz, der linksventrikuläre Ejektionsfraktion und linksventrikulären Dilatation, die Breite des QRS-Komplexes [4][67]. So wird nach ESC-Leitlinien die Anwendung der CRT bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie sowie bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  und bei linksventrikulärer enddiastolischer Dilatation (LVEDD)  $\geq 55$ mm empfohlen. Im Unterschied zu den deutschen DGK-Leitlinien empfiehlt sich laut ESC die Anwendung der CRT zusätzlich bei einem linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser (LVEDD)  $\geq 30$  mm/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche) oder einem LVEDD  $\geq 30$  mm/m Körperlänge. Die Breite des QRS-Komplexes über 120ms spielt als Einschlusskriterium zur kardialen Resynchronisationstherapie in den Empfehlungen der ESC ebenfalls eine Rolle, wobei jedoch nicht nach Rechts- oder Linksschenkelblock differenziert wird. Aufgrund einer verbesserten Langzeiterfahrung und bei verbesserter Studienlage hinsichtlich der CRT, werden in den ESC-Leitlinien 2010 zur Schrittmachertherapie bei Herzinsuffizienz auch Patienten der NYHA-Klassen I-II berücksichtigt und die Empfehlungen zur CRT um Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ergänzt. [67][68][69][70]

#### Klasse I-Indikation nach ESC [4][67]

Eine Klasse I-Indikation ergibt sich nach den ESC-Leitlinien für eine Herzinsuffizienz mit Sinusrhythmus, bei NYHA-Stadium III-IV bei Vorliegen einer QRS-Breite  $\geq 120$ ms im EKG, sowie einer LVEF  $\leq 35\%$ . Voraussetzung ist auch in diesem Fall eine optimale medikamentöse Basistherapie der Herzinsuffizienz. Es besteht hierbei der Evidenzgrad A. Es wird hier als Klasse I-Indikation die Implantation eines CRT-D-Gerätes, also eines Defibrillators empfohlen. Eine weitere Klasse I-Indikation wird zusätzlich bei Herzinsuffizienz NYHA II, Sinusrhythmus, einer LVEF  $\leq 35\%$ , sowie einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $\geq 150$ ms unter optimaler medikamentöser Basistherapie der Herzinsuffizienz gesehen. Es besteht infolge der verbesserten Studienlage der Evidenzgrad A [68][69][70].

### Klasse II-Indikation nach ESC [4][67]

Bei Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV mit einer LVEF  $\leq 35\%$  und einer QRS-Komplexbreite  $\geq 130\text{ms}$  sowie absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist laut ESC-Leitlinie die kardiale Resynchronisationstherapie angezeigt. Zusätzlich zu den o.g. Kriterien sollte eine Indikation zur AV-Knoten-Ablation vorliegen. Hier besteht der Evidenzgrad B. Eine weitere Klasse IIa-Indikation im Evidenzlevel C besteht bei Herzinsuffizienz NYHA III-IV mit Indikation zur Schrittmachertherapie zur permanenten Stimulation. Hierbei berücksichtigen die aktualisierten Leitlinien aus 2010 erstmals eine LVEF  $\leq 35\%$  sowie eine QRS-Komplexbreite von  $\geq 130\text{ms}$ .

Aufgrund der aktuellen Entwicklungen, unter anderem die Anwendung der CRT bei Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I und II sowie auf dem Gebiet der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, wurden die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2013 erneut aktualisiert [71][72][34][72]. Den aktualisierten DGK-Leitlinien liegen die "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012" zugrunde [34].

#### **1.2.4 Optimierung der biventrikulären Stimulation**

Zu den großen Problemen in der kardialen Resynchronisationstherapie gehört die mit bis zu über 30% bezifferte Rate an so genannten Non-Respondern [74][75][76][77][78]. Hierbei handelt es sich um Patienten, welche aus ungeklärter Ursache nicht oder nur unzureichend auf die kardiale Resynchronisationstherapie ansprechen, sich also keinerlei Verbesserungstendenzen hinsichtlich der klinischen, qualitativ und quantitativ zu erfassenden Herzinsuffizienzparameter unter CRT zeigen. Gesichert ist, dass die Platzierung der linksventrikulären Elektrode eine wesentliche Rolle für den Therapieerfolg spielen kann [76][77][78][79][80]. Mullens et al. konnten in einer Übersichtsarbeit bei 75 Patienten, welche trotz adäquater Indikationsstellung nach mehr als 6 Monaten Therapie nicht von der CRT profitierten, in 21% der Fälle eine ungenügende Sondenposition als Ursache für Non-Response ermitteln [79]. Eine optimale Positionierung im Bereich der linksposterolateralen Kammerwand sollte somit angestrebt werden. Abbildung 5 zeigt eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen (p.a. und lateral) mit implantiertem CRT-Gerät (CRT/ICD links clavipectoral) und Darstellung der drei Schrittmachersonden, eine im rechten Atrium, eine im rechten Ventrikel und eine CS-Sonde in optimaler, posterolateraler Position.

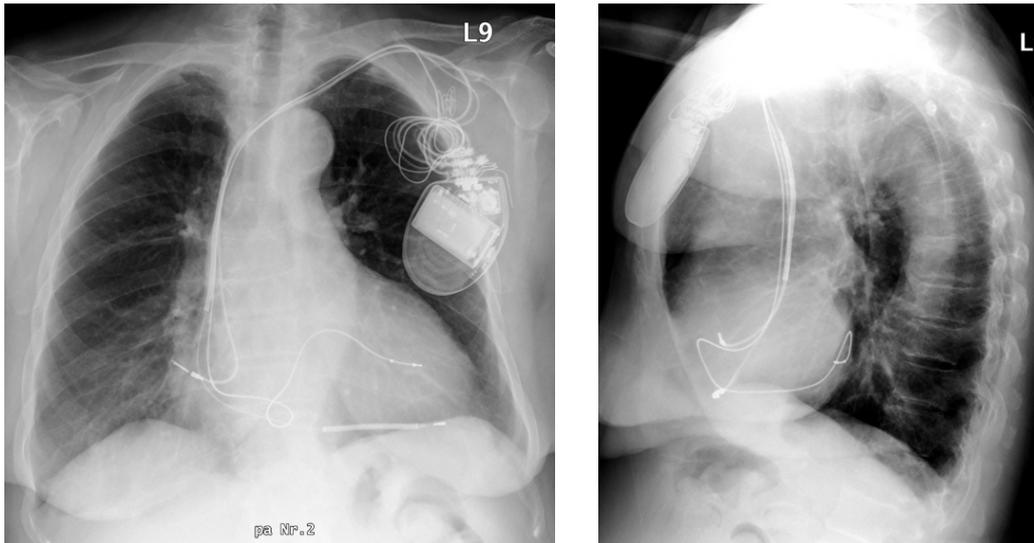


Abb. 5 Röntgen-Thorax p.a. und lateral mit implantiertem CRT-Gerät.

Vielfach ist eine optimale Sondenpositionierung aus anatomischen Gründen nicht möglich und die Platzierung erfolgt dann idealer Weise nahe der optimalen Position in einer benachbarten Vene [78][79]. Tritt durch die linksventrikuläre Sonde eine Stimulation des Zwerchfells (Phrenicusstimulation) auf und kann durch die elektrische Repositionierung diese nicht vermieden werden, kann in diesen seltenen Fällen eine epikardiale Implantation der entsprechenden Elektrode erfolgen.

### Echokardiografie

Ein weiterer Punkt zur Reduktion der Non-Responder ist die sorgfältige Auswahl der Patienten. So sollten möglichst viele Kriterien zur Behandlung mit der CRT erfüllt sein. Diesbezüglich wurde bereits in der Vergangenheit nach geeigneten Verfahren gesucht, um die Entscheidung zur adäquaten Therapie der Herzinsuffizienz zu erleichtern. Einen gewissen Stellenwert in der Diagnostik und Patientenrekrutierung zur CRT nimmt hierbei die Echokardiografie bereits seit den ersten erfolgreichen Implantationen ein [81][82]. In der PROSPECT-Studie wurden 498 Patienten hinsichtlich echokardiografisch quantifizierbarer Parameter zur Beurteilung der Asynchronität bei Herzinsuffizienz mit Linksschenkelblock untersucht, um den Therapieerfolg der CRT zu beurteilen [82]. Untersucht wurden Parameter die eine Dyssynchronie bestätigen: SPWMD (septal-posterior wall motion delay), IVMD (interventricular mechanical delay), LVFT/RR (Verhältnis linksventrikuläre Füllungszeit/ RR-Abstand), LPEI (linksventrikuläres Präejektionsintervall), LLWC (intraventricular dyssynchrony left lateral wall contraction), sowie 7 Parameter mittels Gewebedoppler (tissue Doppler imaging [TDI]). Die Sensitivität und Spezifität der insgesamt 12 untersuchten echokardiografischen Parameter variierte so stark, dass der Therapieerfolg der CRT mittels Echokardiografie aufgrund der großen Unterschiede der einzelnen Messungen nicht vorhergesagt werden konnte [82]. Die 2004 begonnene REVERSE-

Studie untersuchte an 610 Patienten mit medikamentös optimal vorbehandelter Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I-II, mit Linksschenkelblock und entsprechender QRS-Breite im EKG von 120ms oder mehr, sowie einer LVEF von 40% oder weniger und einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) ab 55mm, den Einfluss der CRT auf die Progredienz der Herzerkrankung [83]. Im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie konnte innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten nicht signifikant eine Reduktion der Hospitalisierungen um 53% erreicht werden gegenüber der Kontrollgruppe ohne CRT, was mithilfe echokardiografischer Parameter verifiziert wurde [83]. Insgesamt sollte in der REVERSE-Studie die Ausweitung der Indikationsstellung der kardialen Resynchronisationstherapie auf Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I-II unter anderem mit echokardiografisch erfassten Parametern bewertet werden, was nur unzureichend gelang. Zur Einschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges steht die Echokardiografie zusammenfassend gesagt nur eingeschränkt zur Verfügung, da die Methode stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängt und die kardial zu quantifizierenden Messparameter wie bspw. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) möglichst genau bestimmt werden sollten, um einen Therapieerfolg zu bewerten. Mittels entsprechender echokardiografischer Untersuchung scheint zumindest eine gewisse Senkung der Rate an Therapieversagern möglich, wenn entsprechende Parameter wie beispielsweise die Ejektionsfraktion, oder LVEDD berücksichtigt werden und zur Indikationsstellung zur CRT bei Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV beitragen [22][83][84].

#### Stimulationsmodus

Andere Untersuchungen zur Verbesserung der CRT konnten zeigen, dass während biventrikulärer Stimulation unter kurzer, atrioventrikulärer Überleitungszeit eine kardiale Funktionsverbesserung zu erzielen war [85][86]. Das konnte bereits 1989 durch Ronaszecki in Form der positiven Bedeutung einer optimalen AV-Überleitungszeit für die linksventrikulären Füllungsdrücke und eine bestehende Mitralregurgitation demonstriert werden [87].

Auf internationaler Ebene wird ebenfalls mittels Leitlinien versucht verlässliche Parameter zur Auswahl geeigneter Kandidaten für die kardiale Resynchronisationstherapie zu finden. Trotzdem konnte die Rate der Therapieversager in den letzten Jahren nur unwesentlich gesenkt werden. Aus diesem Grund wird nach wie vor versucht mittels CRT-Optimierung z.B. durch Echokardiografie oder Programmierung verschiedener Stimulationsmodi, möglichst gute Ergebnisse zu erzielen. Der Stellenwert einer Optimierung der CRT zur Senkung der Rate von Therapieversagern wird sich jedoch in Zukunft noch zeigen müssen.

## 2 Zielstellung

Die kardiale Resynchronisationstherapie hat sich erfolgreich seit den 90er Jahren in der Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bei entsprechender Indikationsstellung etabliert [55][56][57][58]. Seither sind zahlreiche Studien mit z.T. großen Patientenkollektiven veröffentlicht worden, welche den Nutzen der Therapie ausdrücklich belegen (siehe 1.2.2). Trotz der Therapiefortschritte, insbesondere im Rahmen der Schrittmachertherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz, bleibt wie bereits erwähnt bei einem Teil der Patienten der Therapieerfolg aus [74][75][79]. Es wurde in den letzten Jahren vielfach versucht die CRT zu optimieren, um einen möglichst großen Therapieerfolg bzw. eine Senkung der Rate an Therapieversagern unter CRT zu erreichen (siehe 1.2.4). Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, die Auswirkungen verschiedener Stimulationsmodi auf das nichtinvasiv gemessene HZV im Rahmen der CRT zu ermitteln. Diesbezüglich sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1.) Lässt sich mit Hilfe der Thoraximpedanzkardiografie eine nicht invasive Messmethode kardialer Funktionsparameter zur therapeutischen Optimierung der CRT etablieren?
- 2.) Welche Ergebnisse zeigen sich im Rahmen der Optimierung der CRT unter simultaner AV-Zeit und VV-Zeit-Programmierung?
- 3.) Lässt sich die Methode der Thoraximpedanzmessung zur simultanen AV-Zeit und VV-Zeit-Optimierung der CRT flächendeckend anwenden?
- 4.) Existiert ein genereller Stimulationsmodus um optimale HZV-Parameter zu erreichen, oder ist eine individuelle Optimierung bei jedem CRT-Patienten anzustreben?
- 5.) Wie verhalten sich die kardialen Funktionsparameter im Verlauf der Therapieoptimierung der CRT im Intervall von 0-, 3-, und 6 Monaten?
- 6.) Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede im Verlauf der erfolgten Therapieoptimierungen bei der CRT?
- 7.) Lässt sich die Zahl der bisher in der Literatur angegebenen Therapieresistenzen unter der CRT mit der impedanzkardiografischen, simultanen AV-/VV-Zeit Optimierung senken?
- 8.) Welche Empfehlungen für die klinische Praxis lassen sich aus den Ergebnissen herleiten?



### 3 Methodik

#### 3.1 Patientenrekrutierung

Die vorliegende Studie erfolgte prospektiv, monozentral an der Universitätsklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Indikationsstellung zur CRT im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergab sich aus den Leitlinien der DGK aus dem Jahre 2005 [22]. Zwischen November 2005 und Dezember 2007 wurden insgesamt 83 Patienten (siehe Tabelle 4), darunter 65 Männer (78,3%) und 18 Frauen (21,7%), im Alter von  $63,7 \pm 9$  Jahren mit einem implantierten CRT- D Gerät in Kombination mit einem Cardioverter-Defibrillator (Contak Renewal, Guidant, St. Paul, MN, USA) ab dem Zeitraum der Implantation, und im Intervall bis sechs Monate darüber hinaus (follow up) in die Studie eingeschlossen. Lediglich ein Patient erhielt ein CRT- P Gerät (Contak Renewal) ohne Defibrillatorfunktion. Alle Patienten litten an einer symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA- Klasse III-IV, mit einer Ejektionsfraktion von  $\leq 35\%$  und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite  $\geq 150\text{ms}$  bei bestehendem Sinusrhythmus (siehe Tabelle 4). Somit ergab sich nach den DGK-Leitlinien von 2005 für 83 Patienten eine Klasse I Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie [22]. Sämtliche Patienten erhielten im Vorfeld ihrer Erkrankung ambulant die empfohlene medikamentöse Basistherapie der Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, AT1-Hemmer, Aldosteronantagonisten), über mindestens einen Zeitraum von einem Monat vor Implantation [22][34][88].

Tabelle 4 Patientencharakteristik

N	83
Alter bei Implantation (Jahre)	$63,7 \pm 9$
Geschlecht w/m	18/65
%ICM / %DCM	26,5% / 73,5%
QRS-Breite	$185 \pm 25\text{ms}$
PQ-Zeit	$195 \pm 35\text{ms}$
LVEF	$27 \pm 8\%$

Alle 83 Patienten erhielten vor Implantation ein 12-Kanal EKG, in welchem sich jeweils eine QRS-Breite von  $185 \pm 25\text{ms}$  bei komplettem LSB und eine PQ-Zeit von  $195 \pm 35\text{ms}$  zeigte.

Weiterführend wurden alle Patienten vor der Implantation sowie postoperativ einer trans-thorakalen Echokardiographie (TTE) unterzogen. Es wurde eine präoperative Einschätzung der

Pumpfunktion und ventrikulären Asynchronität vorgenommen und mittels spezifischer, echokardiographischer Parameter qualitativ und quantitativ erfasst. Ein grafisches Beispiel für die ventrikuläre Asynchronität zeigt Abb. 4.

Der nächste diagnostische Schritt war bei allen Patienten ohne bereits vorhandene Befunde oder bei aktuell bestehender Angina pectoris Symptomatik eine nachfolgende Herzkatheteruntersuchung. Eine jeweils durchgeführte Koronarangiographie mittels Linksherzkatheter und gegebenenfalls Ventrikulographie erbrachte weitere Informationen über Ejektionsfraktion, systolische und diastolische Füllungsvolumina und den Koronarstatus hinsichtlich möglicher abgelaufener Myokardinfarkte, Gefäßstenosen und bereits implantierter Gefäßstützen (Stents). Zusätzlich konnte eine Darstellung des koronarvenösen Systems (lange Aufnahme der venösen Phase nach intrakoronarer Kontrastmittelinjektion) gewonnen werden. Die durchgeführte Echokardiografie gehörte in Verbindung mit der Herzkatheteruntersuchung zur Standarddiagnostik im Rahmen der Patientenrekrutierung für die Geräteimplantation.

### **3.2 Implantation der CRT-Geräte**

Die Vorbereitung zur Implantation eines CRT-Gerätes erfolgt nach Indikationsstellung, rechtzeitiger Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten. Das Procedere entspricht der Implantation bei konventionellen implantierbaren Defibrillatoren, wobei zusätzlich über den Koronarsinus eine dritte Elektrode für den linken Ventrikel implantiert wird. Der besondere Stellenwert der kardialen Resynchronisationstherapie ergibt sich somit durch die Platzierung der Elektrode zur Stimulation des linken Ventrikels (siehe Abb. 5).

Zur Gewährleistung einer suffizienten Ventrikelstimulation wird initial die Sonde im rechten Ventrikel platziert, da bei der Manipulation durch Elektrodenimplantation im Bereich des Koronarsinus möglicherweise mechanische Irritationen der AV- nodalen Überleitung hervorgerufen werden können. Vor Beginn der Implantation der CS-Sonde wird ein Venogramm zur Begutachtung des Koronarsinus und seiner Anatomie, bzw. im Rahmen der notwendigen Koronarangiografie eine indirekte Darstellung über den venösen Abstrom des Kontrastmittels zum Auffinden einer geeigneten Zielvene an der Wand des linken Ventrikels durchgeführt. Es erfolgt hierbei die Beurteilung des Koronarsinus durch Kontrastmittelinjektion in die linke Koronararterie und indirekte Darstellung des venösen Systems nach der myokardialen Kontrastmittelpassage, oder alternativ eine direkte Darstellung des Coronarvenensinus. Ein qualitativ gut durchgeführtes Venogramm ist unabdingbar zur Identifikation einer geeigneten Vene im Bereich der lateralen Wand der linken Kammer. Es erfolgt nun die Sondierung des Ostiums des Koronarsinus und das Verschieben der Elektrode bis in die Zielvene. Der Erfolg ist maßgeblich

von den anatomischen Verhältnissen des Koronarsinus und der abgehenden Venen abhängig. So zeigen sich in über 50% aller Fälle starke Biegungen der großen Herzvenen, was eine Implantation der Elektroden erschwert [78].

Aus praktischen Gründen wird als letztes die Elektrode in den rechten Vorhof implantiert. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass eine vor der CS-Sonde platzierte RA-Elektrode die freie Beweglichkeit des Führungskatheters für die zu implantierende linksventrikuläre Sonde stark beeinträchtigen kann. Sind alle Sonden platziert erfolgt der Gerätetest. In erster Linie ist eine mögliche Stimulation des Nervus phrenicus bzw. des Diaphragmas auszuschließen. Da in fast allen Fällen ein CRT- Gerät in Kombination mit einem ICD implantiert wurde, erfolgte die unmittelbare, intraoperative ICD- Funktionstestung in Kurznarkose. Der Vorteil der Kombination der kardialen Resynchronisationstherapie mit einem ICD hinsichtlich der Mortalität wurde bereits erwähnt [61].

Bei frustranen Implantationsversuchen der linksventrikulären Elektrode über den Koronarsinus bleibt noch die offene chirurgische Sondenimplantation. In diesem Fall wird mittels Mini-Thorakotomie ein direkter Zugang zum Epikard im Bereich der Wand des linken Ventrikels geschaffen. Garrigue et al. konnten allerdings zeigen, dass die linksventrikuläre Stimulation mittels intraventrikulärer Sondenplatzierung der thoraxchirurgischen epikardialen Sondenplatzierung überlegen ist, da ein besseres hämodynamisches outcome resultiert [89].

In die Studie eingeschlossene Patienten erhielten in der Regel ein CRT-Gerät in Verbindung mit einem Cardioverter- Defibrillator (Contak Renewal, Guidant, St. Paul, MN, USA) [61]. Nach erfolgter Implantation und Funktionsprüfung des Gerätes wurden die Patienten zunächst mit einer standardisierten Schrittmachereinstellung (AV-Zeit 120 ms, simultane Stimulation von rechtem und linkem Ventrikel) auf die Station verlegt. Im weiteren Verlauf erfolgten in entsprechenden zeitlichen Abständen die Untersuchungen und Reprogrammierungen der implantierten Geräte zur Optimierung der CRT (Abb. 6).

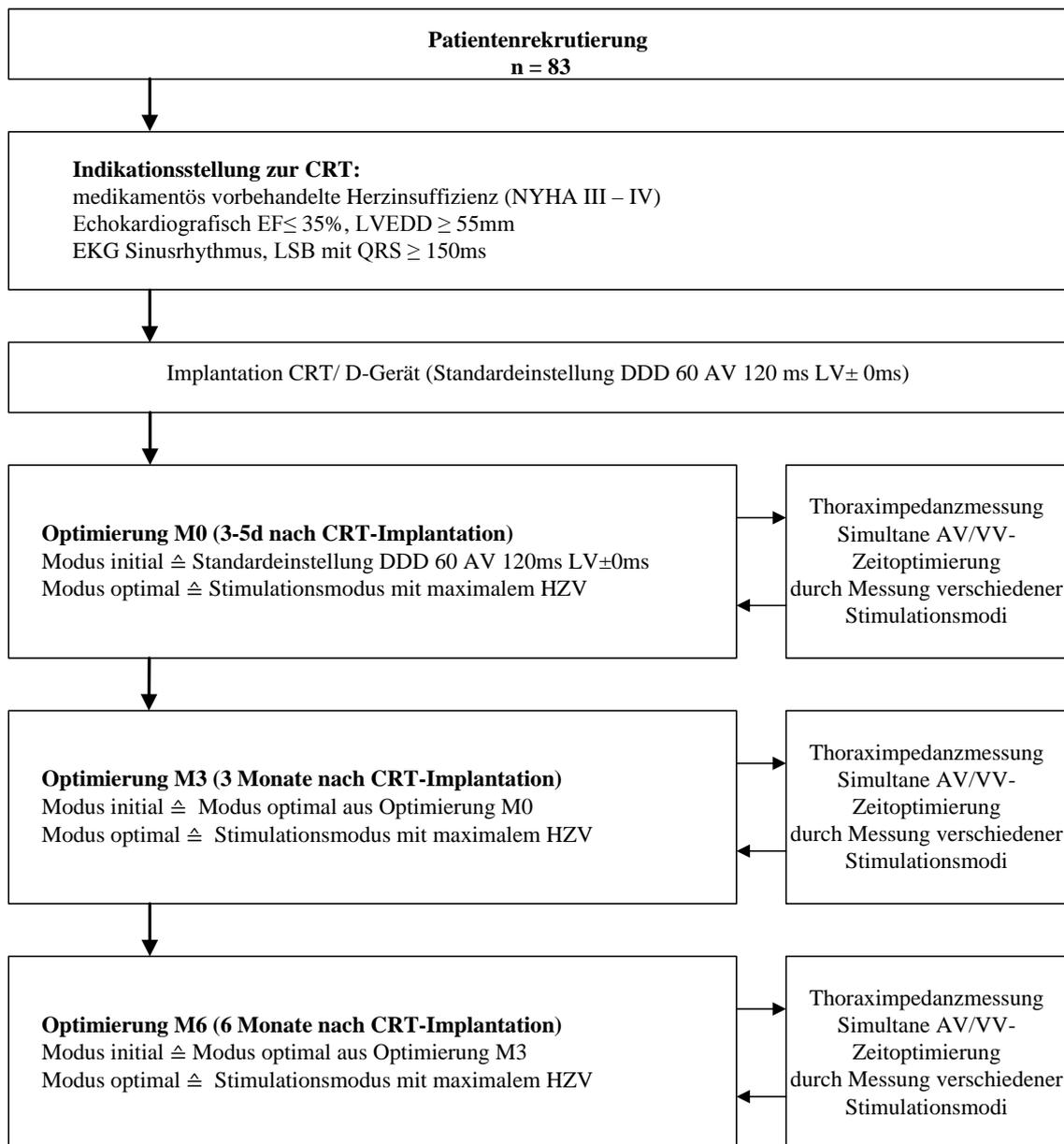


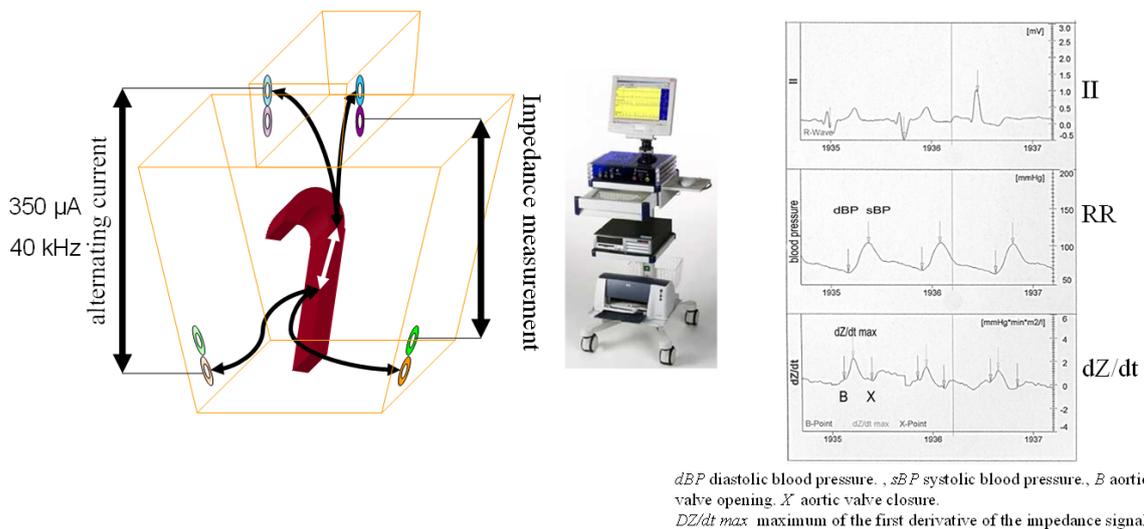
Abb. 6 Algorithmus zur CRT-Optimierung mittels Thoraximpedanzkardiografie

### 3.3 Impedanzkardiographie

Zur Optimierung der biventrikulären Schrittmachertherapie wurde ein herkömmliches System für die Thoraximpedanzmessung verwendet (Task Force Monitor Systems, CNSystems, Graz, Austria) wie es bereits durch Braun et al. als Möglichkeit einer nicht invasiven Technik zur Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit im Rahmen der CRT beschrieben worden war [90]. Bereits in den 30er Jahren ist diese Methode im Zuge experimenteller Untersuchungen zur kardialen Funktionsdiagnostik erstmals erwähnt worden [91]. Im Vergleich zu invasiven Methoden zur Ermittlung des Herzzeitvolumens handelt es sich bei der Impedanzkardiografie um eine nicht invasive, einfach durchzuführende Untersuchung und vor allem – im Gegensatz

zu echokardiografischen Messungen – um eine untersucherunabhängige Methode zur Bestimmung hämodynamischer Parameter. Das physikalische Prinzip beruht auf einer transthorakalen Widerstandsänderung, welche wesentlich durch den systolischen aortalen Blutfluss hervorgerufen wird und mittels Elektroden gemessen werden kann. Dabei werden zwei Elektroden jeweils seitlich im Bereich der unteren Brustwand in Kombination mit einer Elektrode im Nacken angebracht. Ein hochfrequenter Strom mit niedriger Amplitude wird über diese Elektroden freigesetzt. Der Thorax und insbesondere die flüssigen Gewebeanteile und hierbei besonders der intrathorakale Blutfluss setzen diesem Strom einen Widerstand entgegen, welcher sich mit dem Wechsel zwischen systolischem aortalen Blutfluss und dem Blutfluss in der Diastole ändert. Die Änderung der transthorakalen Impedanz wird hierbei erfasst von insgesamt vier weiteren Elektroden, welche beidseits des Sternums, sowie jeweils beidseits an der lateralen Bauchwand platziert sind. Somit ergeben sich unterschiedliche gemessene Widerstände beziehungsweise eine Änderung der thorakalen Impedanz abhängig von der Herzaktion. Zusammengefasst bedeutet dies, dass der Fluss eines angelegten, hochfrequenten, elektrischen Stroms mit niedriger Amplitude, welcher durch den Thorax geleitet wird, mittels weiterer Elektroden gemessen werden kann und sich der elektrische Widerstand synchron mit dem aortalen Blutfluss in der systolischen Phase der mechanischen Herzaktionen ändert. Das Herzzeitvolumen wird dann mittels eines mathematischen Algorithmus von Schlag zu Schlag im Rahmen des transthorakalen Impedanzsignals errechnet und grafisch wiedergegeben [91].

## Impedance cardiography



Task Force Monitor System, CNSystems, Austria

Abb. 7 Thoraximpedanzkardiografie

Ein Beispiel des Versuchsaufbaus sowie der grafischen Veranschaulichung der intrathorakalen Widerstandsänderung mittels des Task Force Monitor Systems ist in Abbildung 7 zu sehen. Die absoluten Zahlen der über die gesamte Messzeit ermittelten Herzzeitvolumina können nun abhängig vom jeweiligen Stimulationsmodus tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet werden. Die Thoraximpedanzmessung als nicht invasive Methode zur Bestimmung kardialer Funktionsparameter ist bereits in der Vergangenheit in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt worden [92][93][94][95][96][97][98][99]. Der Nutzen dieser Untersuchungsmethode zeigte sich sowohl bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz als auch bei der Optimierung von implantierten Zweikammer- Schrittmachern [94][95][96]. Im Vergleich mit anderen Verfahren beispielsweise, konnten Braun et al. für die Thoraximpedanzmessung im Rahmen einer Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit bei der kardialen Resynchronisationstherapie herausarbeiten, dass die Impedanzkardiografie im Vergleich zur Echokardiografie hinsichtlich der Ermittlung der geringen Änderungen der Herzzeitvolumina die sensitivere Methode darstellt [90]. Im direkten Vergleich zwischen Thoraximpedanzmessung und Echokardiografie bei der Optimierung der atrioventrikulären Überleitung im Rahmen der Schrittmachertherapie ergaben sich in der Untersuchung von Santos et al. bessere Optimierungsergebnisse, wenn die hämodynamischen Funktionsparameter mittels Thoraximpedanz ermittelt wurden [98]. Trotz der offensichtlichen Überlegenheit gegenüber anderen nicht invasiven Verfahren bei der diagnostischen Einschätzung von Herzzeitvolumina zeigen sich Grenzen bei der thorakalen Impedanzmessung. Bei der Untersuchung von AV-Intervallen zur Optimierung der CRT konnten Kindermann et al. an einer kleinen Studienpopulation von 14 Patienten nachweisen, dass das Herzzeitvolumen als zu hoch eingeschätzt werden kann, wenn die atrioventrikuläre Überleitungszeit zu kurz programmiert wird [99]. In diesem Fall kommt es zu einer Abnahme der thorakalen Impedanz. Infolge eines Rückflusses des zirkulierenden Blutvolumens in die großen thorakalen venösen Gefäße aufgrund einer atrialen Kontraktion gegen den Widerstand der geschlossenen Atrioventrikularklappen ergeben hier sich falsch positive Messwerte bei der Thoraximpedanzmessung [99]. Daher wurde stets bei der Programmierung kurzer AV-Zeiten mit LV-Präexzitation echokardiographisch anhand des Mitralklappenflussprofils eine Verkürzung der A-Welle ausgeschlossen.

### **3.4 Stimulationsprotokoll**

Nach der erfolgreichen Implantation der CRT-Geräte wurde im Intervall unmittelbar 3-5 Tage postoperativ (M0), 3 Monate nach Implantation (M3) und 6 Monate nach Implantation (M6) für jeden Patienten jeweils eine Schrittmacherabfrage mit CRT-Optimierung mittels Thoraximpedanzmessung durchgeführt (siehe Abb. 6). Für die einzelnen Sitzungen zur CRT-Optimierung erfolgte die Erfassung der erhobenen Messdaten jeder Schrittmacherabfrage/ CRT-Opti-

mierung auf einem Personen bezogenen Untersuchungsbogen des Geräteherstellers (automatischer Ausdruck Hämodynamischer Report, Task Force Monitor®). Erfasst sind dort u.a. Parameter wie Schlagvolumen (SV in ml) und Herzzeitvolumen (HZV in l/min), in Verbindung mit dem jeweiligen Stimulationsmodus in tabellarischer Form. Die für unsere statistische Auswertung relevanten Daten (Name, Geburtsdatum, CRT-Implantationstermin, HZV in l/min und dazugehöriger gemessener Stimulationsmodus), wurden später für jede Sitzung in eine Datenbank eingepflegt (Microsoft Excel®), und auf einem entsprechenden Stimulationsprotokoll festgehalten (siehe Abb. 8).

A.B. *12.09.1936	no pace	initial (VDD AV120 LV±0ms)	optimal (VDD AV120 LV-60ms)
	l/min	l/min	l/min
1. Messung M0	3,0	3,3	3,5
2. Messung M0	3,1	3,2	3,7
3. Messung M0	3,0	3,3	3,6

Abb.8 Protokollbeispiel (Patient A.B. zum Zeitpunkt M0)

Enthalten sind dort jeweils die verschlüsselten Patientendaten zur Identifizierung, der Untersuchungsintervalle (M0, M3, M6) und die zur statistischen Auswertung relevanten Schrittmachereinstellungen (no pace, initialer Modus und optimaler Modus) mit jeweilig gemessenem HZV in l/min, welche sich nach erfolgter Untersuchung durch den Untersuchungsbogen (automatischer Ausdruck Hämodynamischer Report, Task Force® Monitor) nachvollziehen ließen. Die Ermittlung der relevanten Stimulationsmodi und Identifizierung des Modus „optimal“ (siehe Tabelle 7) erfolgte im Rahmen der jeweiligen Untersuchungen im beschriebenen Intervall für eine möglichst große Anzahl Patienten (M0 n=83, M3 n=48, M6 n=41). Zur jeder Untersuchung fanden sich die Patienten zu vereinbarten Terminen in den genannten zeitlichen Abständen (M0, M3, M6) in der Schrittmacherambulanz des Universitätsklinikums Halle ein. Die erforderlichen Messungen und die nachfolgende Geräteprogrammierung erfolgten dabei jeweils einzeln in einem separaten Raum der Funktionsabteilung (Klinik für Innere Medizin III), mit ruhiger Umgebung, um mögliche störende Faktoren wie z.B. Lärmbelästigung und eine resultierende Sympathikusstimulation zu vermeiden und stabile Untersuchungsbedingungen zu haben. Zunächst nahm der Patient mit entkleidetem Oberkörper seinen Platz ein und es erfolgte u.a. die Anlage der Elektroden nach dem in Kapitel 3.3. beschriebenen Versuchsaufbau zur Thoraximpedanzmessung. Nach einer adäquaten Ruhephase von mindestens 20 Minuten wurden die erforderlichen Daten (u.a. HZV/SV) mittels der Thoraximpedanzmessung in liegender Position für verschiedene Stimulationsmodi ermittelt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Reihenfolge der getesteten Stimulationsmodi im Rahmen der CRT-Optimierung

VDD AV 120 LV-80
VDD AV 120 LV-60
VDD AV 120 LV-40
VDD AV 120 LV-20
VDD AV 120 LV±0
VDD AV 120 LV+20
VDD AV 120 LV+40
VDD AV 120 LV+60
VDD AV 80 LV±0
VDD AV 100 LV±0
VDD AV 140 LV±0
VDD AV 100LV-40
VDD AV 100LV-20
VDD AV 100 LV+20
VDD AV 140 LV-20
VDD AV 140 LV+20

Zur Erfassung eines Ausgangswertes als Maß für die kardiale Funktion werden die Herzzeitvolumina wiederholt für jeden Patienten und zu Beginn jeder neuen Geräteabfrage bzw. im Optimierungsintervall (M0), nach 3 Monaten (M3) und 6 Monaten (M6), ohne Stimulation gemessen (Modus „no pace“). Dabei wird das CRT-Gerät für insgesamt 50s deaktiviert (oder im Falle eines schrittmacherabhängigen Patienten auf reine rechtsventrikuläre Stimulation programmiert), was nach jeweils einigen Minuten Pause (Reaktivierung des CRT-Gerätes im initialen Modus), dreimalig wiederholt wird und im Untersuchungsausdruck bzw. in der Datenbank und im Stimulationsprotokoll als Messwerte für den Modus „no pace“ festgehalten wird. Die gleiche Prozedur erfolgt mit der initialen Programmierung, also postoperativ (M0) mit der vom Hersteller programmierten Geräteeinstellung (DDD 60/min, AV120, LV±0), und bereits durch die Reaktivierungen des Schrittmachers zwischen den dreimaligen HZV-Messungen für den Modus „no pace“. Im Optimierungsintervall nach 3 und 6 Monaten erschienen die Patienten zur Untersuchung mit der im jeweils vorangegangenen Intervall programmierten optimierten

Geräteeinstellung, mit welcher sie vorher entlassen wurden. Das bedeutet, dass der initiale Modus dieser Untersuchung, der in der vorangegangenen Optimierung programmierte optimale Stimulationsmodus war. Diese Schrittmachereinstellungen sind in der Datenbank und im Stimulationsprotokoll ebenfalls festgehalten und die Messwerte mit den dazu gehörigen Stimulationsmodi als Modus „initial“ bezeichnet. Während der durchgeführten Untersuchung zeigte sich ein optimaler Stimulationsmodus für jeden Zeitpunkt im Intervall (M0, M3, M6), über die Programmierungen mit denen während der Thoraximpedanzmessung die höchsten HZV-Werte erzielt wurden. Auch der Modus „optimal“ ist für jede einzelne Sitzung in der Datenbank, sowie einem zugehörigen Stimulationsprotokoll dokumentiert bzw. wurde bei der Übertragung der Daten in die Datenbank und auf das Stimulationsprotokoll durch das höchste HZV mit dem entsprechenden dazu gehörigen Modus definiert.

Zusammenfassend ergeben sich also für das Optimierungsintervall (M0, M3, M6) jeweils die Herzzeitvolumina in l/min in den verschiedenen Modi „no pace“, initiale- und optimale Programmierung, welche zu den jeweiligen Zeitpunkten auf unserem standardisierten Stimulationsprotokoll nachvollziehbar sind (siehe Abb. 8). Diese zur statistischen Auswertung notwendigen „Kerndaten“ sind in der Datenbank für alle eingeschlossenen und optimierten Patienten, zu allen Zeitpunkten des Optimierungsintervalls und für jeden gemessenen Stimulationsmodus mit dem dazu ermitteltem HZV reproduzierbar.

### **3.4.1 Standardeinstellung**

Zur generellen Kennzeichnung der Schrittmachermodi wird international ein 5-stelliger Code verwendet [100]. An erster Stelle wird der Ort der Stimulation bezeichnet, wobei V für Ventrikel, A für Atrium und D für beide Lokalisationen steht. Der zweite Buchstabe kennzeichnet mit der gleichen Nomenklatur den Ort der Wahrnehmung des kardialen Eigenrhythmus. An dritter Stelle lässt sich die Betriebsart charakterisieren, beispielsweise für den Buchstaben I eine Inhibierung der Stimulation bei wahrgenommenem kardialen Eigenrhythmus, für den Buchstaben T eine getriggerte Funktionsweise und für D eine Kombination aus beiden Funktionen. Der vierte Buchstabe kennzeichnet eine frequenzvariable Betriebsart, während an fünfter Stelle antitachykarde Eigenschaften des Gerätes bezeichnet werden [100]. Die weitere im Rahmen unserer Studie verwendete Nomenklatur im Sinne der Buchstaben AV kennzeichnet die Dauer der atrioventrikulären Überleitungszeit (AV-Zeit), beispielsweise im programmierten Modus AV120 eine Dauer von 120 Millisekunden (ms). Weiterhin wurde die Verzögerung zwischen der Stimulation des rechten Ventrikels im Verhältnis zur linksventrikulären Elektrodenstimulation mit den Buchstaben LV gekennzeichnet. LV steht hierbei für den linken Ventrikel und die jeweilige folgende Zahl für die zeitversetzte Verzögerung der

linksventrikulären Stimulation gemessen in Millisekunden, gegenüber der rechtsventrikulär stimulierenden Sonde. So bedeutet LV-60 beispielsweise, dass die linksventrikuläre Elektrode den linken Ventrikel 60ms eher stimuliert als die in der rechten Herzkammer platzierte Sonde.

In allen Fällen ist unmittelbar nach Geräteimplantation im initialen DDD-Modus eine atrioventrikuläre Überleitungszeit von 120ms seitens des Geräteherstellers programmiert. Die Ventrikelstimulation erfolgt hierbei simultan, wobei die rechtsventrikuläre Elektrode und die linksventrikuläre Elektrode zeitgleich stimulieren. Durch diese Standardeinstellung soll die bestehende Asynchronität beider Kammern durch den Linksschenkelblock reduziert werden, um eine bessere Ejektionsfraktion zu erreichen. Die unmittelbar postoperativ vorhandene Einstellung vor Beginn der Optimierung wird somit werkseitig vom Hersteller als DDD 60/min, AV120, LV±0 Modus programmiert.

### **3.4.2 VV- Zeit Optimierung**

Während der Schrittmacherabfrage wurde das Herzzeitvolumen (HZV) in l/min in verschiedenen Modi im Rahmen der Optimierung für jeweils 50 Sekunden mittels Thoraximpedanzkardiografie gemessen (siehe 3.4) Begonnen wird mit einer atrioventrikulären Überleitungszeit von standardmäßig programmierten 120ms im VDD-Modus und einer Interventionsfrequenz von 60bpm. Nun wird mit verschiedenen Ventrikelverzögerungen (VV-Delays) zwischen der Elektrode im rechten Ventrikel und der linksventrikulären Elektrode stimuliert (siehe Tabelle 5). Als erstes wurde jeweils im Modus VDD AV120 LV-80ms gemessen. Dabei wird die linke Kammer mit Hilfe der linksventrikulären Elektrode 80 Millisekunden eher erregt, was der Asynchronität entgegenwirken soll. Dadurch wird versucht die hämodynamischen Parameter (HZV) so zu verbessern, dass ein möglichst optimales, also hohes Herzzeitvolumen resultiert. Anschließend erfolgt die Einstellung des Modus in aufsteigenden 20 Millisekunden Schritten des VV-Delays, also LV-60ms, LV-40ms, LV-20ms, LV±0ms, LV+20ms, LV+40ms und LV+60ms. Die Grundeinstellung im VDD-Modus und die Überleitungszeit von 120ms (AV120) werden beibehalten. In jedem neuen ventrikulären Stimulationsmodus wird ebenfalls 50s lang das Herzzeitvolumen in l/min mittels Thoraximpedanzmessung ermittelt. Es ergibt sich somit für jeden Stimulationsmodus in der Schrittmachereinstellung VDD AV120 abhängig von der linksventrikulären Verzögerung im Rahmen des programmierten LV-Modus ein entsprechend gemessenes Herzzeitvolumen.

### 3.4.3 AV- Zeit Optimierung

Die atrioventrikuläre Überleitungszeit (AV-Zeit) ist ein weiterer wesentlicher Faktor zur Optimierung der Hämodynamik unter CRT. Während der Schrittmacherabfrage wurde wie beschrieben zunächst das HZV in l/min mit einer AV-Zeit von standardmäßig 120ms und entsprechenden interventrikulären Verzögerungen im Sinne verschiedener VV-Delays gemessen (siehe 3.4.2). Anschließend erfolgten zusätzlich die Messungen für verschiedene AV-Intervalle zwischen 80ms und 140ms zunächst ohne VV-Delay und danach mit VV-Delay, ebenfalls in 20 ms Schritten (siehe Tabelle 5).

Somit erfolgten die Stimulationen in den Modi VDD AV 80 LV±0ms, AV 100 LV±0ms, AV120 LV±0ms und AV140 LV±0ms, jeweils wiederum für 50 Sekunden. Analog der VV-Zeit Einstellungen, wurden danach mit einer optimalen atrioventrikulären Überleitungszeit verschiedene ventrikuläre Verzögerungen gemessen. Zeigte sich der Trend der Verschlechterung unter veränderter AV- Zeit in Kombination mit mehreren VV- Zeiten, konnte die Messung für die entsprechende atrioventrikuläre Optimierung eingestellt werden.

### 3.5 Statistik

Die Erfassung der Messdaten des automatischen Ausdruckes jeder Untersuchung (Hämodynamischer Report Task Force® Monitor) zu vorliegender Arbeit erfolgte mittels Microsoft Excel® in unserer Datenbank und in einem Stimulationsprotokoll (siehe Abb. 8). Erfasst wurden allgemeine Patientendaten, wie Name (pseudonymisiert) und Geburtsdatum sowie das Geschlecht. Die krankheitsbezogenen Parameter umfassten die NYHA- Klasse, EKG- Messdaten (PQ- Zeit, QRS- Komplexbreite) und das Datum der Schrittmacherimplantation, sowie die linksventrikuläre Elektrodenposition (siehe Tabelle 6).

Alle hämodynamischen Parameter wie Schlagvolumen (SV) und Herzminutenvolumen (HZV) sind wie oben dargestellt, mittels Thoraximpedanzmessung erhoben und danach in die Datenbank übernommen worden. Eine Erhöhung des Herzzeitvolumens von 10% und darüber wurde als Therapieerfolg im Rahmen der Untersuchung gewertet und der betreffende Patient wurde als Responder eingestuft. Nach abgeschlossener Erfassung der Messdaten und der weiteren Parameter erfolgte der Import der Daten in numerischer Form in eine Datenbank der Statistiksoftware IBM SPSS® Version 2007. Zur Analyse der Ergebnisse benutzten wir ein allgemeines lineares Modell, den exakten Test nach Fischer und den Test nach Greenhouse- Geisser zum Vergleich mehrerer Datensätze. Ein p- Wert unter 0,05 galt als signifikant. Von den 83 Patienten welche ein CRT-Gerät erhielten, sind insgesamt 41 Patienten zu allen drei Zeitpunkten des Intervalls (M0, M3, M6) erschienen, weshalb nur diese 41 Patienten statistisch direkt vergleichbar sind.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Kardiale Resynchronisationstherapie

Insgesamt konnte bei 83 Patienten erfolgreich ein CRT-System implantiert werden. Dabei erfolgte die Platzierung der linksventrikulären Elektrode bei 81 Patienten transvenös über den Koronarsinus und wurde bei zwei Patienten epikardial im Rahmen eines thoraxchirurgischen Eingriffes (Mitralklappenrekonstruktion) aufgebracht. Bei 83 Patienten wurde im Zuge der Datenauswertung die linksventrikuläre Elektrodenposition bestimmt. Von Diesen erhielten 44 Patienten eine posterolaterale Elektrodenlage, während in 26 Fällen in eine anterolaterale Vene implantiert werden konnte (siehe Tabelle 6). Alle operativen Eingriffe zur CRT sind ohne Komplikationen verlaufen.

Tabelle 6 Elektrodenpositionen (n=83)

posterolateral	anterolateral	anteromediolateral	linkslateral	anterior	epikardial
44	26	3	5	3	2

Zur Beurteilung der Validität der erhobenen Messparameter erfolgte die grafische Darstellung des HZV in l/min für die jeweiligen Zeitpunkte M0, M3 und M6, jeweils in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus für den Modus ohne Stimulation (no pace), in initialer und optimaler Stimulation und in Form von Balkendiagrammen mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung, sowie grafisch integrierter Gausscher Glockenkurve (siehe Abb. 9) zur Darstellung der Normalverteilung der erhobenen Daten.

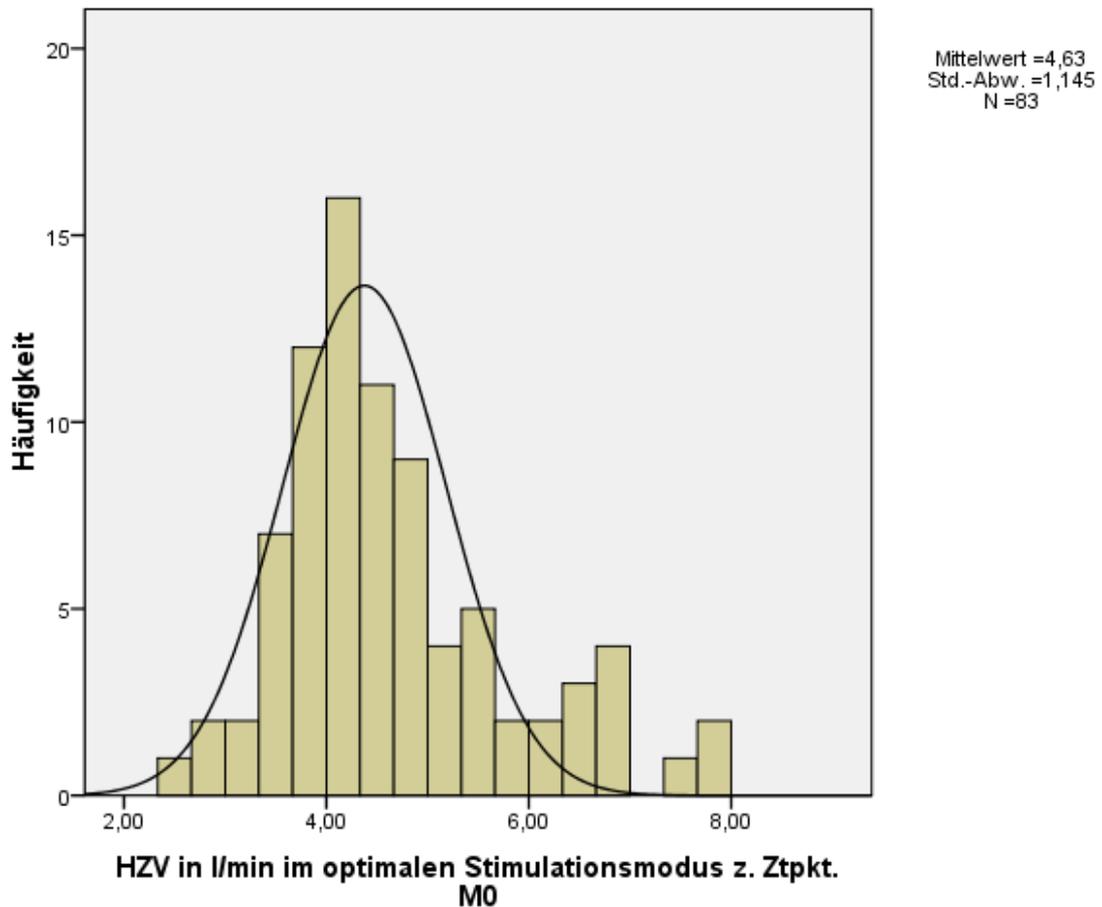


Abb. 9 Normverteilung der ermittelten HZV-Parameter

#### 4.2 Programmierte Stimulationsmodi im Rahmen der Optimierung

Wie im Kapitel 3.4 beschrieben wurde bei jeder Untersuchung (M0, M3, M6) erneut ein optimaler Stimulationsmodus programmiert, welcher sich im Zuge der CRT-Optimierung mittels Thoraximpedanzmessung über das höchste gemessene HZV in l/min, in Abhängigkeit vom dazu gehörigen Stimulationsmodus definierte. Dazu mussten zunächst die entsprechenden Stimulationsmodi über eine Reihe verschiedener simultaner AV-Zeit/VV-Zeit-Programmierungen getestet werden (siehe Tabelle 5).

Als Referenzwert galt bei jeder Untersuchung und Optimierung das HZV im Modus „no pace“ im Verhältnis zum HZV der initialen- und optimalen Schrittmacherprogrammierung. Zum Zeitpunkt M3 erschienen noch 48 von 83 primär implantierten, und bei M0 erstmals optimierten Patienten. Nach 6 Monaten im Intervall (M6) konnten 41 der ursprünglich 83 CRT- Patienten nachuntersucht und optimiert werden. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Häufigkeit der programmierten optimalen Stimulationsmodi im Intervall von M0 bis M6.

Tabelle 7 im Intervall programmierte optimale Stimulationsmodi

Stimulationsmodus	M0 optimal	M3 optimal	M6 optimal
VDD AV80 LV±0	9	5	5
VDD AV100 LV-40	3	1	2
VDD AV100 LV-20	0	2	1
VDD AV100 LV±0	3	4	1
VDD AV100 LV+20	1	0	0
VDD AV120 LV-80	1	1	0
VDD AV120 LV-60	22	9	9
VDD AV120 LV-40	9	9	6
VDD AV120 LV-20	12	4	6
VDD AV120 LV±0	12	3	4
VDD AV120 LV+20	5	2	3
VDD AV120 LV+40	2	3	2
VD AV120 LV+60	1	0	1
VDD AV140 LV-20	1	2	0
VDD AV140 LV±0	2	1	0
VDD AV140 LV+20	0	2	1
	$\Sigma = 83$	$\Sigma = 48$	$\Sigma = 41$

Die am häufigsten programmierten Geräteeinstellungen bei den anfänglich 83 implantierten Patienten, von denen 48 Patienten zu M3, 41 Patienten zu M6 und insgesamt 41 Probanden zu allen drei Zeitpunkten (M0, M3, M6) optimiert werden konnten, ergaben folgende Verteilung der Stimulationsmodi: VDD AV120 LV-60 (40/172 = 23,3%), VDD AV120 LV-40 (24/172 = 14,0%), VDD AV120 LV-20 (22/172 = 12,8%), VDD AV120 LV±0 (19/172 = 11,0%), VDD AV80 LV±0 (19/172 = 11,0%), übrige Modi (48/172 = 28%).

### **4.3 Einfluss des Stimulationsmodus auf das Herzzeitvolumen**

#### **4.3.1 Keine Stimulation (no pace)**

Im Rahmen der erfassten hämodynamischen Parameter muss insgesamt davon ausgegangen werden, dass das HZV ohne Schrittmacherstimulation dem HZV unter optimaler medikamentöser Therapie der eingeschlossenen Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium III-IV entspricht [22][88]. Zum Vergleich des Therapieerfolges bzw. der Identifikation der Responder/Non-Responder unter CRT, musste dazu die Hämodynamik im Modus „no pace“ bzw. bei ausgeschaltetem Schrittmacher gemessen werden, um die ermittelten Daten innerhalb der Methode vergleichen zu können [101]. Es zeigte sich ein HZV von  $3,7 \pm 0,9$  l/min ( $p < 0,05$ ; 95% CI) für den Zeitpunkt M0 ( $n=83$ ) (Abb.10), ein HZV von  $3,9 \pm 1,1$  l/min ( $n=48$ ) für das follow up am Zeitpunkt M3 ( $p < 0,05$ ; 95% CI) (Abb. 11), bzw. die Messung im Abstand von 3 Monaten nach Device- Implantation und ein Herzzeitvolumen von  $3,9 \pm 1,0$  l/min ( $n=41$ ) nach einem halben Jahr bzw. zum Zeitpunkt M6 nach Beginn der CRT ( $p < 0,05$ ; 95% CI) (Abb. 12). Für alle ermittelten oben genannten Parameter gilt ein Konfidenzintervall von 95%. Somit sind die gemessenen hämodynamischen Parameter im Verlauf des Beobachtungszeitraumes für die Geräteeinstellung „no pace“ jeweils vergleichbar und entsprechen mit  $3,8 \pm 0,1$  l/min ( $p < 0,05$ ), einem HZV bei Herzinsuffizienz ohne CRT-Therapie.

#### **4.3.2 Initiale biventrikuläre Stimulation (initial)**

Als initiale Geräteeinstellung bzw. Bezugspunkt zur Optimierung wurde zum Zeitpunkt M0, also 3-5 Tage nach CRT-Implantation, eine biventrikuläre Stimulation mit simultaner Ventrikelstimulation (VDD AV 120, LV $\pm$ 0ms) gewählt (siehe Abb. 6). Diese Schrittmachereinstellung wurde im Verlauf der Optimierung entsprechend den gemessenen hämodynamischen Parametern geändert und es wurde ein Modus „optimal“ (höchstes gemessenes HZV der Untersuchung) am Ende der Sitzung programmiert. Mit diesem Stimulationsmodus erschienen die Probanden zur jeweils nächsten Optimierung im Intervall. Die zu den späteren Zeitpunkten M3 und M6 jeweils initiale Programmierung entsprach somit der optimalen Stimulation zum jeweils vorhergehenden Messzeitpunkt des Intervalls, also beispielsweise M3 Modus „optimal“ = M6 Modus „initial“. Betrachtet man die gemessenen hämodynamischen Parameter der initialen Stimulationsmodi, zeigte sich ein HZV von  $4,2 \pm 1,1$  l/min ( $n=83$ ) zum Zeitpunkt M0 bzw. unmittelbar nach Beginn der CRT ( $p < 0,05$ ; 95% CI) (Abb. 10).

Im Verlauf konnte ein gesteigertes HZV von  $4,7 \pm 1,3$  l/min ( $n=48$ ) für den Zeitpunkt M3 bzw. drei Monate nach Device- Implantation gemessen werden ( $p < 0,05$ ; 95% CI) (Abb. 11). Nach einem halben Jahr (M6) zeigte sich bei initialer Programmierung ein vergleichbares HZV von  $4,6 \pm 1,2$  l/min ( $n=41$ ) ( $p < 0,05$ ; 95% CI) (Abb. 12).

Für den initialen, biventrikulären Stimulationsmodus ergibt sich somit eine Steigerung der hä-

modynamischen Messwerte gegenüber „no pace“ von  $3,7 \pm 0,9$  l/min auf  $4,2 \pm 1,1$  l/min, um durchschnittlich  $+0,6$  l/min (=15,6%) zum Zeitpunkt M0 (Abb. 10). Zum Zeitpunkt M3 zeigt sich eine Veränderung von  $3,9 \pm 1,1$  l/min auf  $4,7 \pm 1,3$  l/min (Abb. 11). Somit beträgt die Steigerung des HZV in der initialen Stimulation gegenüber „no pace“ durchschnittlich  $0,8$  l/min bzw. 21 %. Nach sechs Monaten zeigt sich eine Steigerung des HZV von  $3,9 \pm 1,0$  l/min auf  $4,6 \pm 1,2$  l/min bei initialer Programmierung, also um  $0,7$  l/min (=18,%) (Abb. 12).

### **4.3.3 Optimierte biventrikuläre Stimulation**

Zu jedem Zeitpunkt im follow up, also zu M0, M3 und M6 konnte im Rahmen der Untersuchungen und der Optimierung bei den jeweils getesteten Patienten, ein Stimulationsmodus mit der höchsten Steigerung des HZV gegenüber „no pace“ und gegenüber der initialen Geräteeinstellung, mit Hilfe der Thoraximpedanzmessung ermittelt werden. Dieser Stimulationsmodus wurde im Gerät am Ende der Sitzung programmiert und galt zum nächsten Zeitpunkt im Verlauf als initiale Programmierung, welche dann erneut nachuntersucht und optimiert wurde (siehe Abb. 6 Algorithmus zur Optimierung der CRT). Für den Zeitpunkt M0 ergab sich bei den getesteten 83 Patienten ein optimales HZV von  $4,6 \pm 1,1$  l/min ( $p < 0,05$ ; 95% CI), was einer Steigerung von  $1,0$  l/min (=26,5%) gegenüber „no pace“ bei M0, bzw.  $+0,4$  l/min (=9,4%) gegenüber initialer Programmierung zum Zeitpunkt M0 entspricht (Abb. 10).

Im Intervall nach drei Monaten (M3) ergab sich bei 48 von 83 nach untersuchten und getesteten Patienten eine optimierte Steigerung des HZV auf  $5,0 \pm 1,5$  l/min ( $p < 0,05$ ; 95% CI), um  $1,2$  l/min (=30,1%) gegenüber „no pace“ bei M3, und insgesamt durchschnittlich um  $+0,4$  l/min (=7,6%) gegenüber des initialen SM- Modus bei M3 (Abb. 11).

Nach sechs Monaten zeigte sich bei 41 von den zu beiden vorangegangenen Zeitpunkten (M0, M3) optimierten Patienten ein optimiertes HZV von  $4,9 \pm 1,2$  l/min ( $n=45$ ) ( $p < 0,05$ ; 95% CI), mit einer Steigerung um  $1,1$  l/min (=28,06%) gegenüber dem Modus „no pace“, und mit einer HZV-Steigerung von  $0,4$  l/min (=8,39%) gegenüber der initialen Programmierung zum Zeitpunkt M6 (Abb. 12).

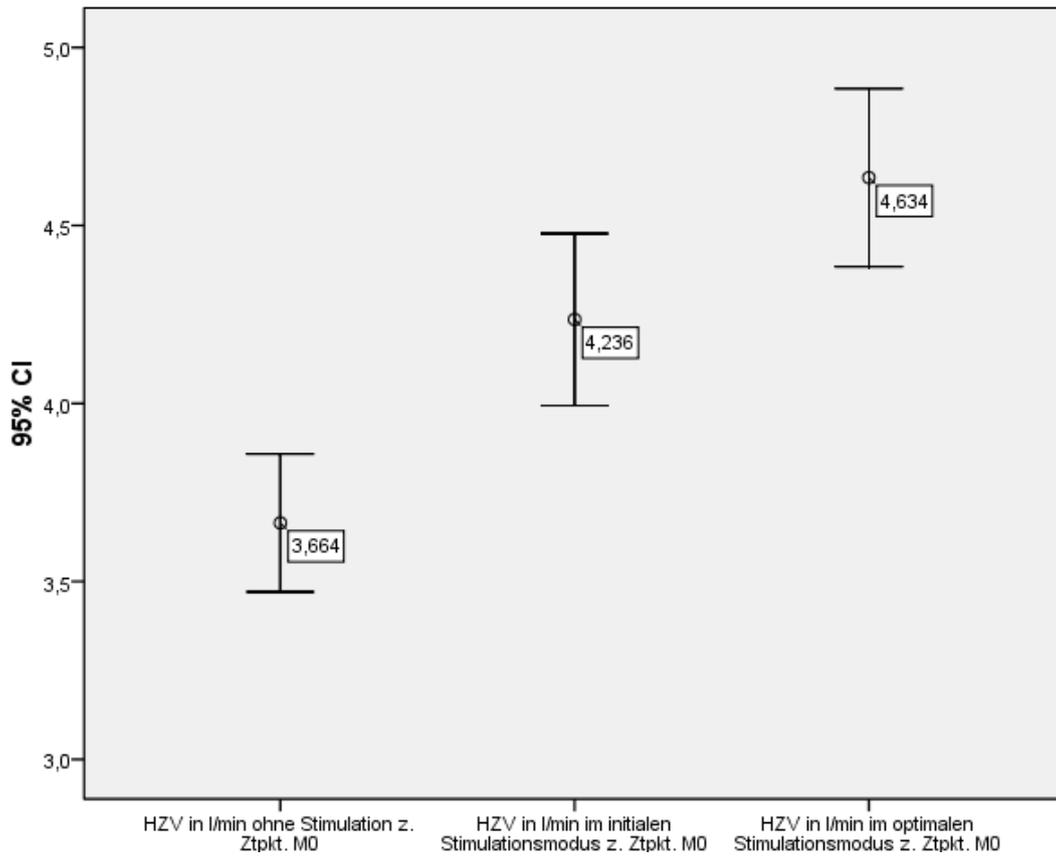


Abb. 10 mittleres HZV zum Zeitpunkt M0 in den Modi „no pace“, „initial“ und „optimal“

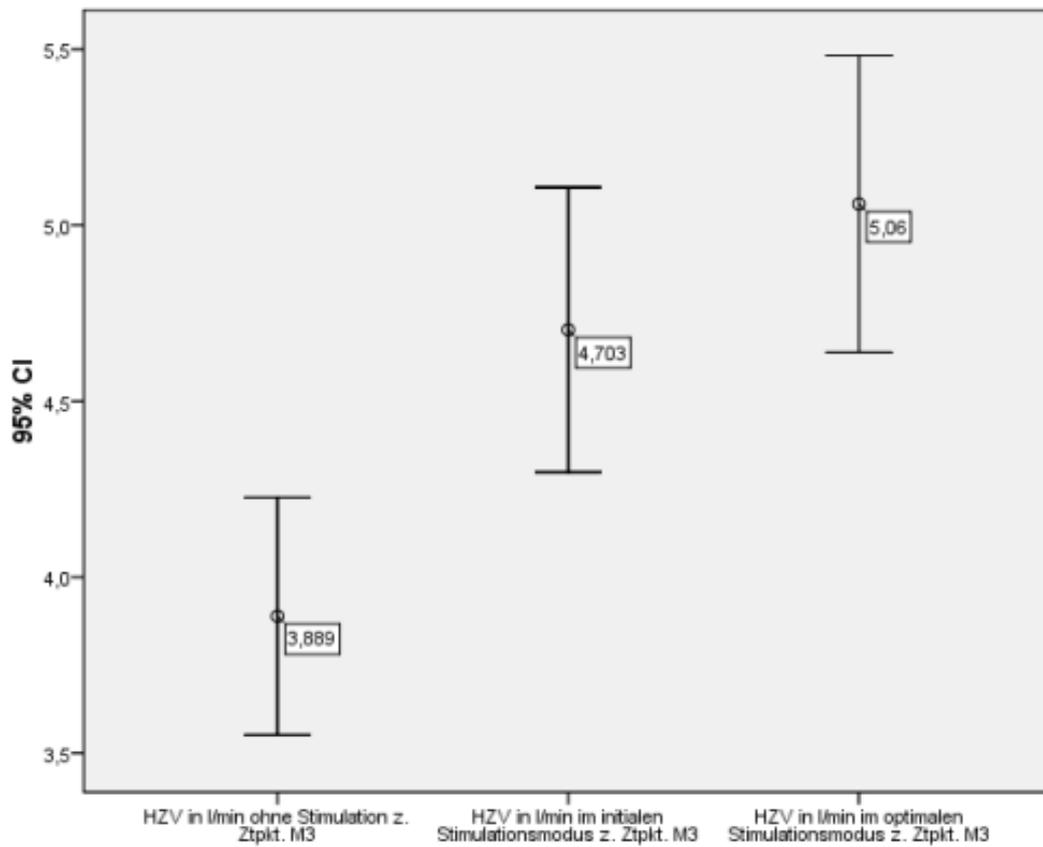


Abb.11 mittleres HZV zum Zeitpunkt M3 in den Modi „no pace“, „initial“ und „optimal“

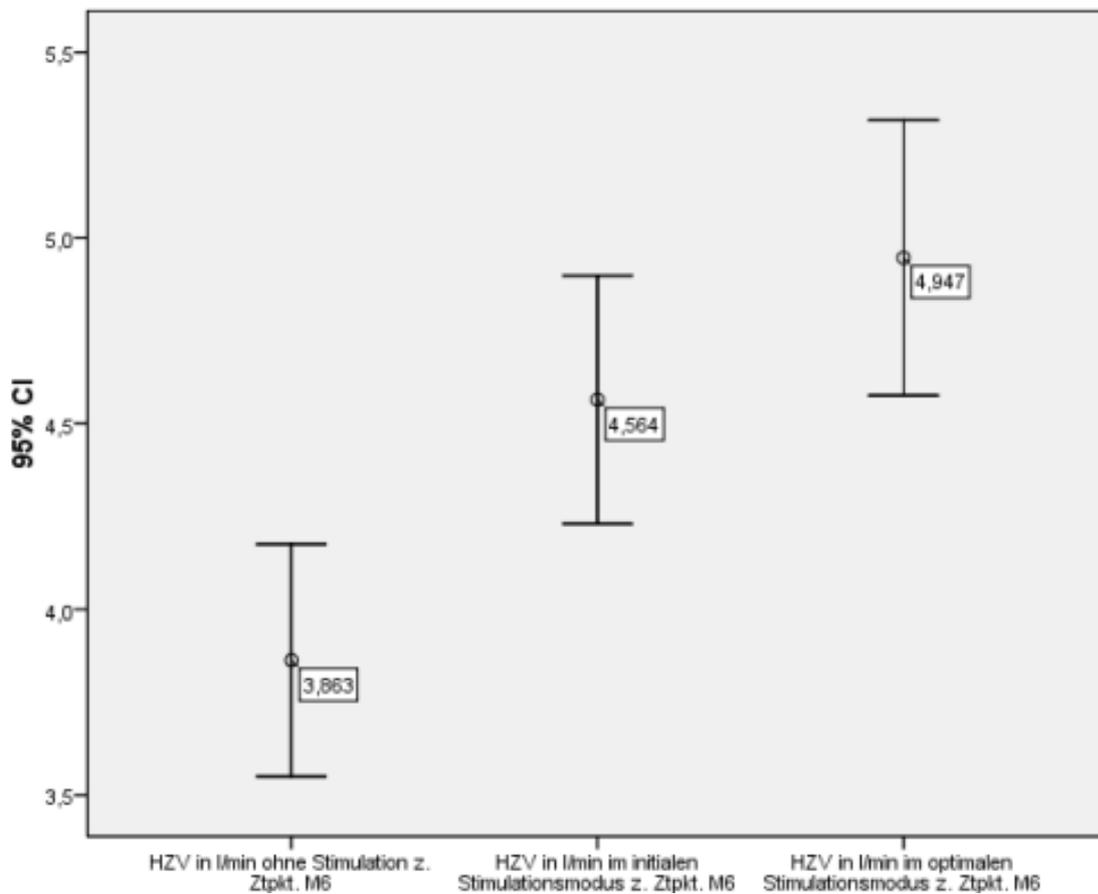


Abb. 12 mittleres HZV zum Zeitpunkt M6 in den Modi „no pace“, „initial“ und „optimal“

#### 4.4 Ergebnisse im Rahmen der CRT

Es erfolgte die Berechnung der Rate des Therapieerfolges (Responder) und des Therapieversagens (Non-Responder) für die Zeitpunkte M0, M3 und M6. in Abhängigkeit vom Geschlecht und die grafische Darstellung mit Hilfe von Kreuztabellen und Balkendiagrammen unter Angabe der Signifikanz und der prozentualen Verteilung, jeweils für die initiale und optimale Stimulation (siehe Tabelle 7 bis Tabelle 12 und Abb. 13 bis Abb. 18). Es galt die Definition eines Therapieerfolges bzw. einer Response bei einem Anstieg des HZV ab 10% vom Referenzwert (Modus „no pace“) und darüber, definiert nach Bleeker et al. 2006 [101].

##### 4.4.1 Rate des Therapieerfolges bei initialer Stimulation

Nach Bestimmung der hämodynamischen Messdaten bzw. des HZV in l/min erfolgte die Definition eines Therapieerfolges bei einer Zunahme des HZV um mindestens zehn Prozent vom Referenzwert „no pace“ (siehe 4.4). Abhängig vom Stimulationsmodus und des Messzeitpunktes im Intervall ergibt sich für die initiale Geräteeinstellung folgende Rate an erfolgreich optimierten Patienten (Respondern) nach dieser Definition [101].

Für den Zeitpunkt unmittelbar nach Device- Implantation (M0) zeigt sich eine Therapie-Ansprechrates bei insgesamt 44 von 83 Patienten =53% ( $p=0,437$ ) zum Zeitpunkt M0 für die initiale

Programmierung (Tabelle 7, Abb. 13). Nach drei Monaten, zum Zeitpunkt M3 lag die Rate der Responder bei 32 von 48 Patienten =66,7% ( $p=0,468$ ) im initialen (in der ersten Optimierung bei M0 ermittelten optimalen) Stimulationsmodus (Tabelle 9, Abb. 15). Ein halbes Jahr nach Implantation (M6) zeigte sich ein Ansprechen bei 28 von 41 Patienten =68,3% ( $p=0,458$ ) für die initiale (in der zweiten Optimierung bei M3 ermittelten optimalen) Geräteeinstellung (Tabelle 11, Abb. 17). Somit ergibt sich eine Responderrate von  $62,7\% \pm 8,4\%$  über den Zeitraum von sechs Monaten ab Implantation im initialen Stimulationsmodus. Zu allen drei Beobachtungszeitpunkten (M0, M3 und M6) sind die initiale und die optimale Geräteeinstellung bzw. Programmierung ermittelt und anschließend mit dem Modus „no pace“ verglichen worden. Aufgrund der Tatsache, dass bei M0 insgesamt 83 Probanden ausgewertet werden konnten, waren dem gegenüber nur insgesamt 41 dieser 83 Patienten zu allen drei Zeitintervallen (M0, M3, M6) im follow up erfasst und somit überhaupt vergleichbar, obwohl zum Zeitpunkten M3 mehr Studienteilnehmer (48/83) nachuntersucht wurden. Zur statistischen Vergleichbarkeit und mathematischen Berechnung konnten jedoch nur Patienten hinzugezogen werden, bei denen zu allen drei Zeitpunkten vollständige Datensätze vorlagen ( $n=41$ ). Es ergab sich dadurch mathematisch ein nicht signifikanter Anstieg des HZV der initial gemessenen Parameter bei M0 ( $p=0,437$ ), M3 ( $p=0,468$ ) und M6 ( $p=0,458$ ) gegenüber „no pace“ bei diesen 41 vergleichbaren Patienten (Tabellen 7,9,11, und Abb. 13,15,17). Im Vergleich der optimalen Stimulation mit „no pace“ dagegen zeigt sich eine signifikante Änderung des HZV da diese Änderung gegenüber dem Referenzwert als wesentlich höher ermittelt wurde. Die Rate der Therapieresistenzen (Non-Responder) bei initialer Stimulation zeigt sich zum Zeitpunkt M0 mit insgesamt 39 von 83 Patienten =47% ( $p=0,437$ ) (Tabelle 7, Abb. 13). Nach drei Monaten (M3) im Verlauf ergab sich eine Non-Response für 16 von 48 Patienten =33,3% ( $p=0,468$ ) (Tabelle 9, Abb. 15). Sechs Monate nach Implantation (M6) zeigte sich ein Nichtansprechen der optimierten Therapie bei 13 von 41 Patienten =31,7% ( $p=0,458$ ) (Tabelle 11, Abb. 17). Nach Auswertung dieser Daten ergibt sich eine mittlere Rate an Non-Respondern von  $37,3\% \pm 8,4\%$  im gesamten Intervall (M0, M3, M6).

#### **4.4.2 Rate des Therapieerfolges bei optimaler Stimulation**

Wie in Kapitel 3.3 und 3.4 dargelegt, wurden über den Verlauf von 6 Monaten zu drei Zeitpunkten (M0, M3, M6) von initial 83 Patienten möglichst viele der Probanden nachuntersucht und mittels Thoraximpedanzmessung erneute Optimierungen der CRT durch Identifikation geeigneter Stimulationsmodi vorgenommen (siehe Abb. 6). Die optimale Stimulation wurde unsererseits definiert durch den maximalen Anstieg des HZV in l/min zum jeweiligen Zeitpunkt im Intervall (M0, M3, M6) im Verhältnis zur Messung ohne Stimulation bzw. dem Modus „no pace“ in derselben Sitzung. Auch hier gilt für den Therapieerfolg (Response) ein HZV- Anstieg

von zehn Prozent und darüber, definiert nach Bleeker et al., ausgehend vom Referenzwert (HZV ohne Stimulation bzw. Modus „no pace“), [101].

Für den Zeitpunkt nach Implantation (M0) ergibt sich eine Therapie-Ansprechrates von 68 von 83 Patienten =81,9% ( $p<0,05$ ) im optimalen Modus (Tabelle 8, Abb. 14). Nach drei Monaten (M3) ließ sich eine Rate an Respondern von 40 der 48 getesteten Probanden =83,3% ( $p<0,05$ ) ermitteln (Tabelle 10, Abb. 16). Ein halbes Jahr nach Implantation (M6) zeigte sich der definierte Therapieerfolg bei 35 von 41 Probanden =85,4% ( $p<0,05$ ) unter optimaler Geräteeinstellung (Tabelle 12, Abb. 18). Die Rate an Respondern unter optimiertem Stimulationsmodus gegenüber dem Referenzwert „no pace“, betrug somit  $83,5\% \pm 1,8\%$  im gesamten 6-Monats-Intervall ( $p<0,05$ ). Zum Zeitpunkt unmittelbar nach Beginn der CRT (M0) blieb ein Therapieerfolg bei 15 von 83 Patienten =18,1% auch unter optimalem HZV- Anstieg aus (Tabelle 8, Abb. 14). Nach drei Monaten (M3) ergab sich eine Non- Responder- Rate von 8 von 48 Probanden =16,7% unter optimierter Therapie (Tabelle 10., Abb. 16.). Ein halbes Jahr nach Geräteimplantation (M6) blieb bei insgesamt 6 von 41 getesteten Probanden =14,6% der Therapieerfolg unter optimaler Programmierung aus (Tabelle 12., Abb. 18.). Die Rate an Therapieversagern (Non- Respondern) beträgt somit  $16,5\% \pm 1,8\%$  unter optimaler Geräteeinstellung über einen Zeitraum von sechs Monaten.

#### **4.4.3 Vergleich zwischen initialer vs. optimaler Stimulation**

Bei näherer Betrachtung der Ansprechraten unter CRT ergibt sich eine Rate an Respondern im initialen Modus und zum Zeitpunkt M0, von 53% (Tabelle 7, Abb. 13), bei M3 von 66,7% (Tabelle 9, Abb. 15), und 68,3% (Tabelle 11, Abb. 17) nach sechs Monaten (M6).

Somit betrug die Therapieerfolgsrate bei initialer Programmierung also  $62,7\% \pm 8,4\%$ , wodurch sich der allgemeingültige Trend des Therapieversagens bei über 30% aller CRT- Patienten bestätigt. [74][75][79]. Nach optimierter Stimulation konnte die Rate der Responder zum Zeitpunkt M0 auf 81,9% (Tabelle 8, Abb. 14) erhöht werden, eine Steigerung von 28,9%. Nach weiteren drei Monaten (M3) zeigte sich eine Steigerungsrate von wiederum 16,6% auf 83,3% aller getesteten Probanden unter optimaler Stimulation (Tabelle 10, Abb. 16).

Zum Zeitpunkt M6 ergab sich eine Erhöhung der Response auf 85,4% der Patienten, um insgesamt 17,1% (Tabelle 12, Abb. 18). Es ließ sich somit eine Steigerung des Therapieerfolges von  $62,7\% \pm 8,4\%$  auf  $83,5\% \pm 1,8\%$ , also um 20,8% unter optimierter CRT erreichen. Über ein Fünftel aller Patienten profitierten somit zusätzlich von einer optimalen Stimulation.

Tabelle 7 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0

p=0,437			Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0		Gesamt
			Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl		10	8	18
	% innerhalb von Geschlecht		55.6%	44.4%	100.0%
männlich	Anzahl		29	36	65
	% innerhalb von Geschlecht		44.6%	55.4%	100.0%
Gesamt	Anzahl		39	44	83
	% innerhalb von Geschlecht		47.0%	53.0%	100.0%

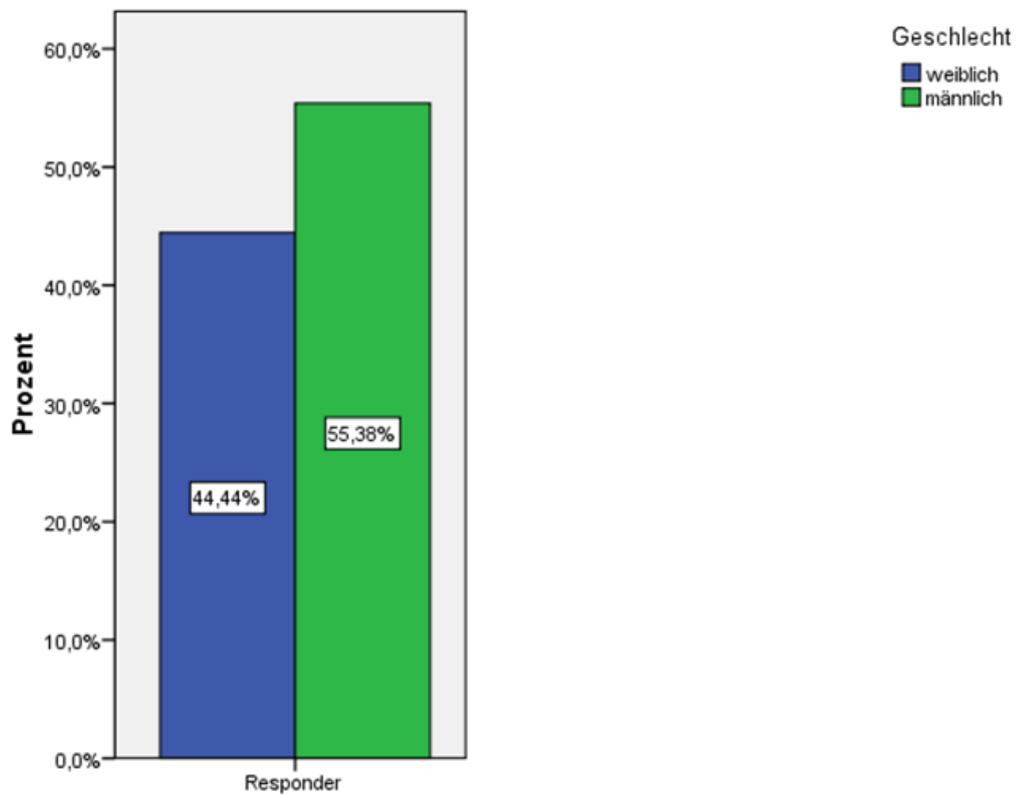


Abb. 13 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0

Tabelle 8 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0

p=0,298		Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0		Gesamt
		Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl	5	13	18
	% innerhalb von Geschlecht	27.8%	72.2%	100.0%
männlich	Anzahl	10	55	65
	% innerhalb von Geschlecht	15.4%	84.6%	100.0%
Gesamt	Anzahl	15	68	83
	% innerhalb von Geschlecht	18.1%	81.9%	100.0%

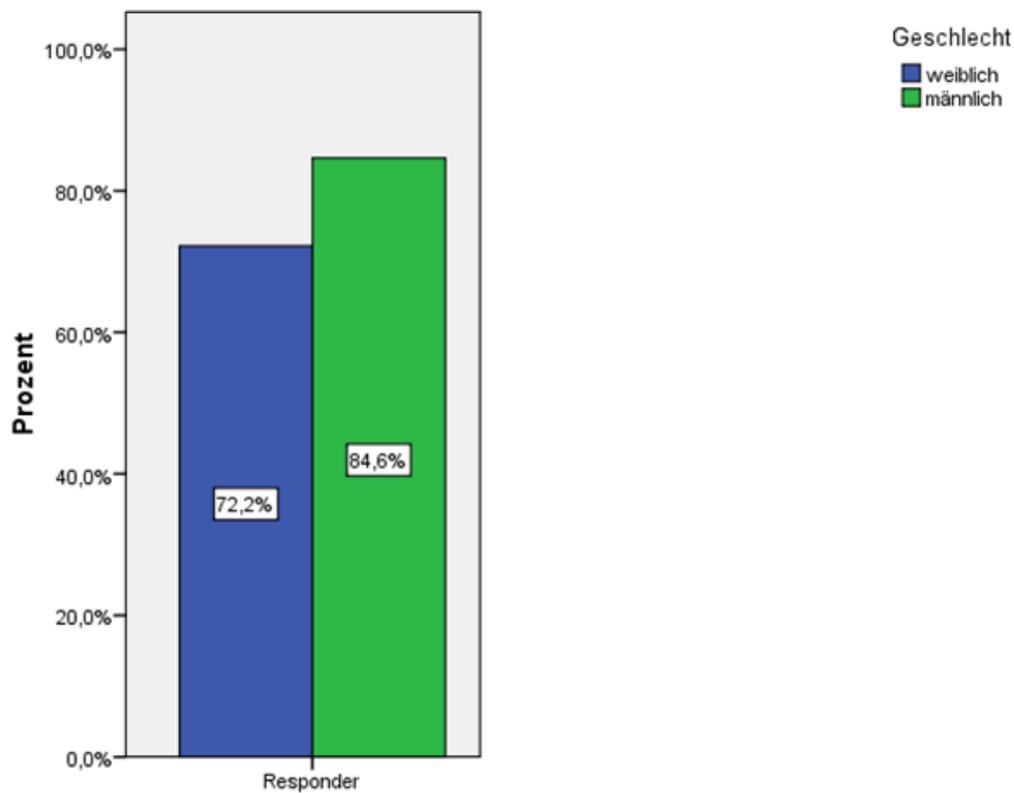


Abb. 14 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M0

Tabelle 9 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3

p=0,468		Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3		Gesamt
		Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl	5	6	11
	% innerhalb von Geschlecht	45.5%	70.3%	100.0%
männlich	Anzahl	11	26	37
	% innerhalb von Geschlecht	29.7%	70.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	16	32	48
	% innerhalb von Geschlecht	33.3%	66.7%	100.0%

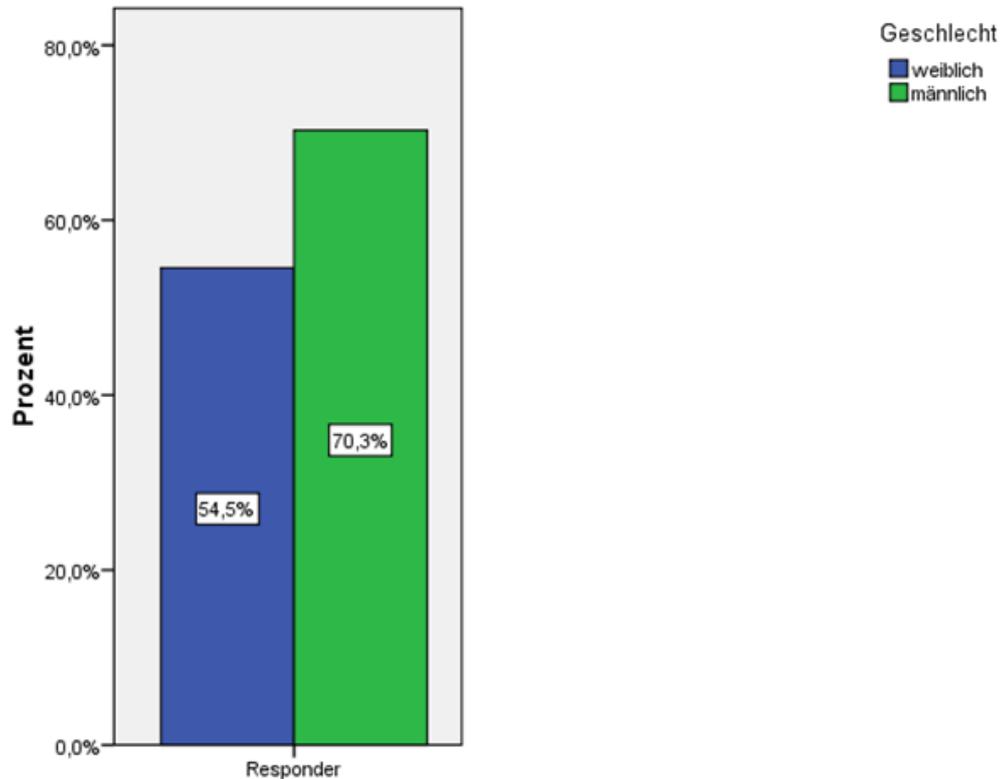


Abb. 15 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3

Tabelle 10 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3

p=0,361		Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3		Gesamt
		Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl	3	8	11
	% innerhalb von Geschlecht	27.3%	72.7%	100.0%
männlich	Anzahl	5	32	37
	% innerhalb von Geschlecht	13.5%	86.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	8	40	48
	% innerhalb von Geschlecht	16.7%	83.3%	100.0%

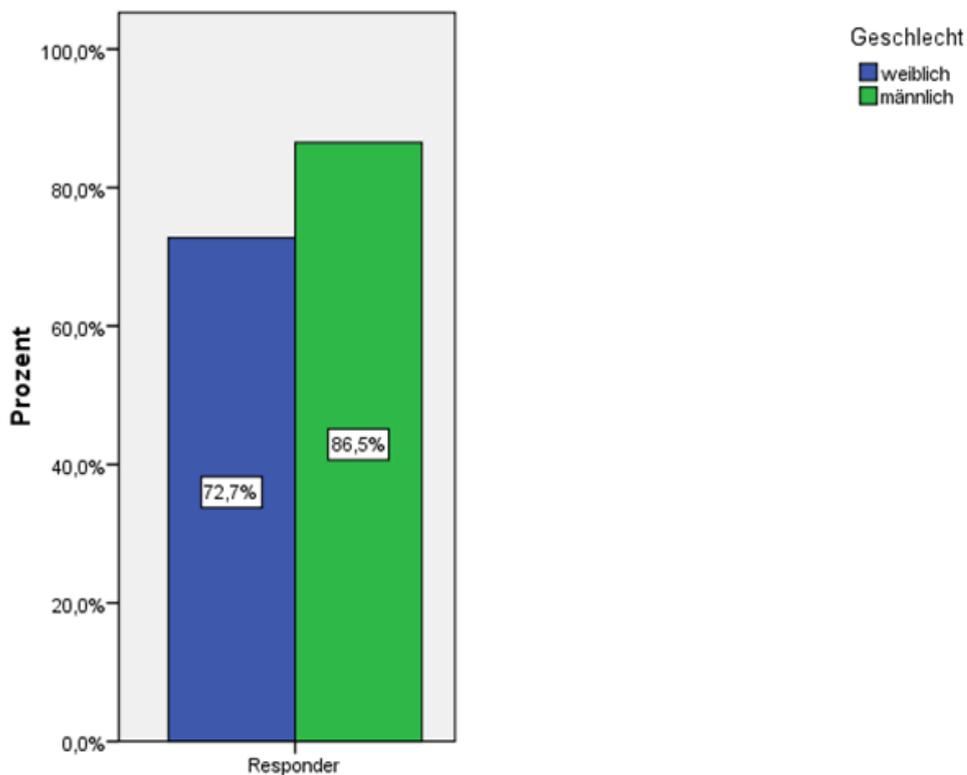


Abb. 16 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M3

Tabelle 11 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6

p=0,458		Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6		Gesamt
		Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl	2	8	10
	% innerhalb von Geschlecht	20.0%	80.0%	100.0%
männlich	Anzahl	11	20	31
	% innerhalb von Geschlecht	35.5%	64.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	13	28	41
	% innerhalb von Geschlecht	31.7%	68.3%	100.0%

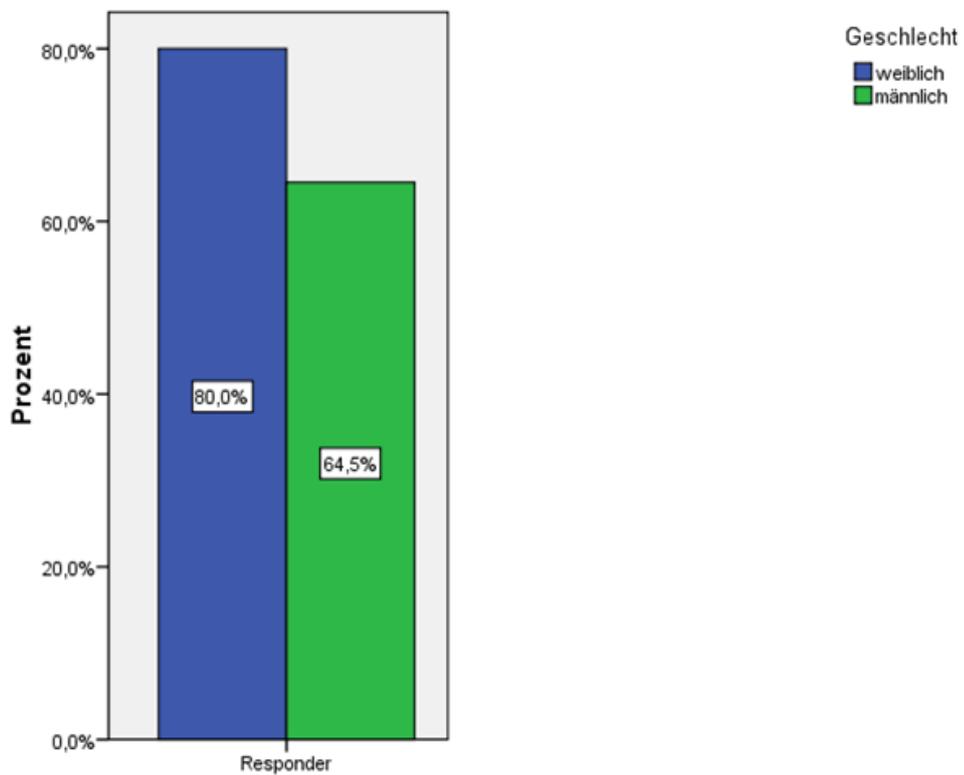


Abb. 17 Responder im initialen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6

Tabelle 12 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6

p=0,307		Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6		Gesamt
		Non-Responder	Responder	
Geschlecht weiblich	Anzahl	0	10	10
	% innerhalb von Geschlecht	0.0%	100.0%	100.0%
männlich	Anzahl	6	25	31
	% innerhalb von Geschlecht	19.4%	80.6%	100.0%
Gesamt	Anzahl	6	35	41
	% innerhalb von Geschlecht	14.6%	85.4%	100.0%

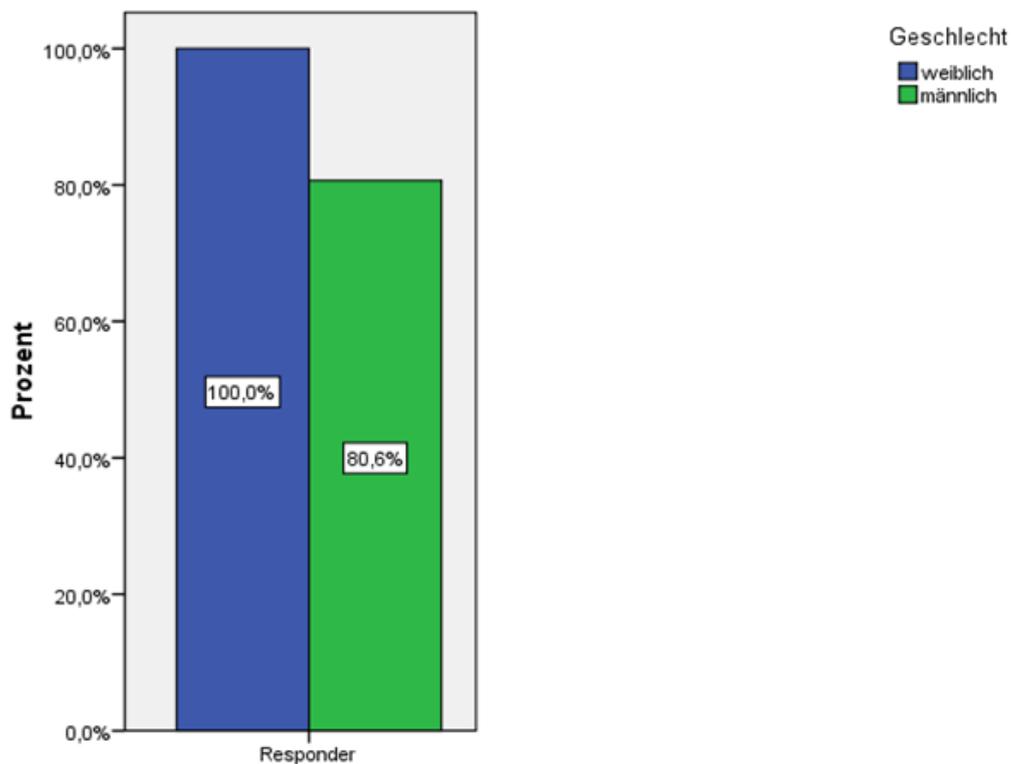


Abb. 18 Responder im optimalen Stimulationsmodus z. Ztpkt. M6

#### **4.5 Weitere Einflussfaktoren im Rahmen der Therapie**

Wie erwähnt spielt für den Therapieerfolg die linksventrikuläre Elektrodenposition eine herausragende Rolle [74][75][79]. Da in nicht wenigen (39/83) Fällen eine posterolaterale Implantation der linksventrikulären Elektrode aus anatomischen Gründen nicht möglich war, kann davon ausgegangen werden, dass dadurch in einigen Fällen ein größtmöglicher Therapieerfolg verhindert wurde (siehe Tabelle 6). Um signifikante Rückschlüsse der Elektrodenlagen auf den Therapieerfolg bei den eingeschlossenen 83 Patienten zu ermöglichen reicht die geringe Probandenzahl der vorliegenden Arbeit jedoch nicht aus. Auch auf die Breite des QRS-Komplexes für die Indikation und den Erfolg der CRT wurde in dem Zusammenhang eines Therapieerfolges der CRT, bereits maßgeblich hingewiesen [24][25]. Diesbezüglich wurden negative Faktoren durch strenge Indikationsstellung unsererseits möglichst ausgeschlossen [22]. So lag die Breite des QRS-Komplexes bei unseren eingeschlossenen Patienten bei  $185 \pm 25$ ms (siehe Tabelle 4). Trotz nachgewiesener Fortschritte auf dem Gebiet der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, handelt es sich besonders bei der dilatativen Kardiomyopathie um ein schweres kardiales Grundleiden mit schlechter Prognose (siehe 1.1.6).

In den entsprechenden Grenzen muss davon ausgegangen werden, dass sich auch im Rahmen der verwendeten Methodik Fehler, beispielsweise in Form des physikalischen Messfehlers der verwendeten Geräte ergeben können. Bei der Programmierung von AV-Intervallen zur Optimierung der CRT kann es impedanzkardiografisch zu falsch positiven Messwerten führen, wenn die atrioventrikuläre Überleitungszeit zu kurz programmiert wird (siehe 3.3) [99]. Aus diesem Grund wurden im Zuge der Optimierung unsererseits AV-Überleitungszeiten in den Grenzen von 80ms-140ms gewählt, sofern bei einem AV-Intervall von standardmäßig 120ms in Kombination mit mehreren VV-Intervallen keine Response erfolgte.

##### **4.5.1 Entwicklung des HZV über die Zeiträume im Intervall**

Wie in vorliegender Arbeit dargestellt konnte unter CRT eine Verbesserung der Hämodynamik erreicht werden. Geht man primär davon aus, dass der Modus „no pace“ dem aktuellen HZV bei lediglich medikamentös behandelter Herzinsuffizienz entspricht, zeigt sich unter CRT zu allen drei Zeitpunkten (M0, M3, M6) unter initialer Programmierung ein nicht signifikanter und unter optimaler Schrittmachereinstellung ein signifikanter Anstieg des HZV in l/min gegenüber dem Referenzwert „no pace“. Im Intervall konnte unter optimierter Stimulation insgesamt eine Zunahme des Herzzeitvolumens bei allen eingeschlossenen Patienten in einem Zeitraum von sechs Monaten beobachtet werden. So veränderte sich das HZV, welches unter initialer Programmierung zum Zeitpunkt M0 mit  $4,2 \pm 1,1$  l/min ermittelt wurde gegenüber dem initialem Modus zum Zeitpunkt M3 auf  $4,6 \pm 1,3$  l/min und blieb sechs Monate nach Beginn der Therapie (M6) bei  $4,6 \pm 1,2$  l/min (Abb. 10, 11, 12). Diese Entwicklung des Herzzeitvolumens gilt auch für den

jeweils optimalen Stimulationsmodus. Nach CRT-Implantation zeigt sich zu allen drei Zeitpunkten eine signifikante Erhöhung des HZV gegenüber „no pace“. Zum Zeitpunkt M0 erhöht sich unter optimaler Programmierung das HZV auf  $4,6 \pm 1,1$  l/min, welches nach drei Monaten (M3) auf  $5,1 \pm 1,5$  l/min gesteigert werden konnte (Abb. 10, 11). Die Erhöhung des HZV gegenüber „no pace“ zum Zeitpunkt M6, ergab sich bei  $5,0$  l/min  $\pm 1,2$  l/min (Abb. 12).

Eine grafische Zusammenfassung der HZV-Verläufe im Intervall zeigt Abbildung 19. Zum statistischen Nachweis der Signifikanz wurde diesbezüglich entsprechend der vorhandenen und vergleichbaren Datensätze ein allgemeines lineares Modell ermittelt. Es erfolgte ein Vergleich über die Zeitpunkte M0, M3 und M6, für die HZV-Mittelwerte in den jeweiligen Stimulationsmodi „no pace“ (blau), „initial“ (grün) und „optimal“ (gelb).

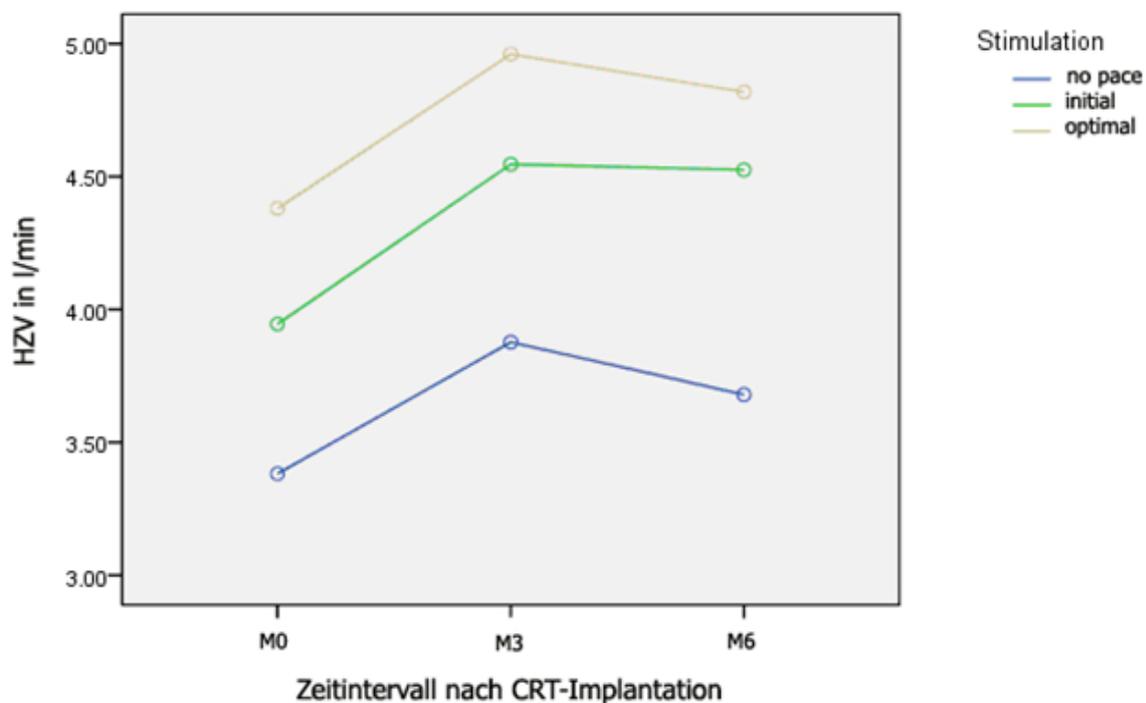


Abb. 19 HZV-Mittelwerte in den Modi „no pace“, „initial“ und „optimal“ im Intervall

#### 4.5.2 Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg

Die Entwicklung des Therapieerfolges im Rahmen der CRT ergibt abhängig vom Geschlecht eine nicht signifikante höhere Rate an Therapieversagern bei den weiblichen Probanden zu Beginn der Therapie. Zum Zeitpunkt M0 beträgt die Zahl der Non- Responder unter den Frauen 55,6% aller Therapieversager (10/18) gegenüber 44,6% der Männer (29/65) bei initialer Stimulation unter insgesamt 83 Probanden ( $p=0,437$ ) (Tabelle 7, Abb.13). Nach Optimierung waren noch 27,8% aller Patientinnen (5/18), jedoch nur 15,4% der männlichen Teilnehmer

(10/65) ohne Therapieerfolg ( $p=0,298$ ) unmittelbar nach Beginn der CRT (M0) (Tabelle 8, Abb.14). Nach drei Monaten (M3) zeigte sich bei initialer Stimulation unter den Frauen eine Rate an Therapieresistenzen von 45,5% (5/11), während die Non-Response unter den männlichen Teilnehmern mit 29,7% (11/37) initial deutlich geringer ausfiel ( $p=0,468$ ) (Tabelle 9, Abb.15). Unter optimaler Schrittmachereinstellung zeigte sich mit 27,3% (3/11) wiederum unter den Frauen eine höhere Therapieresistenz als bei den Männern mit 13,5% (5/37) nach Optimierung zum Zeitpunkt M3 ( $p=0,361$ ) (Tabelle 10, Abb.16). Sechs Monate nach Beginn der CRT (M6) imponierte initial noch eine geringe Non-Response von 20% (2/10) der untersuchten Frauen, gegenüber deutlich höheren 35,5% (11/31) unter den Männern ( $p=0,458$ ) (Tabelle 11, Abb.17). Nach optimierter Stimulation zeigte sich eine Rate von 0% (0/10) Therapieversagen unter den Patientinnen, wobei noch 19,4% (6/31) der männlichen Teilnehmer zum Zeitpunkt M6 keine Response unter optimierter CRT aufwiesen ( $p=0,307$ ) (Tabelle 12, Abb.18).

Einen grafischen Vergleich der HZV-Parameter für die Modi „no pace“, „initial“ und „optimal“ abhängig vom Geschlecht, zeigen die Abbildungen 20-22.

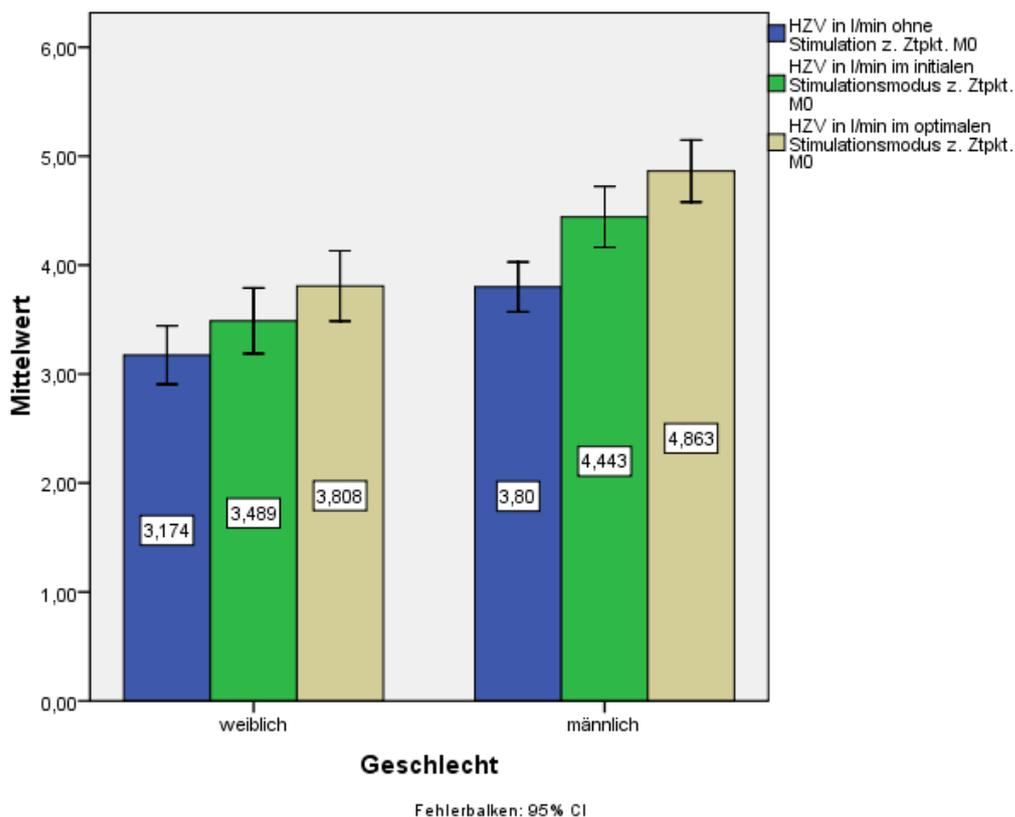


Abb. 20 HZV zum Ztpkt. M0 abhängig vom Geschlecht

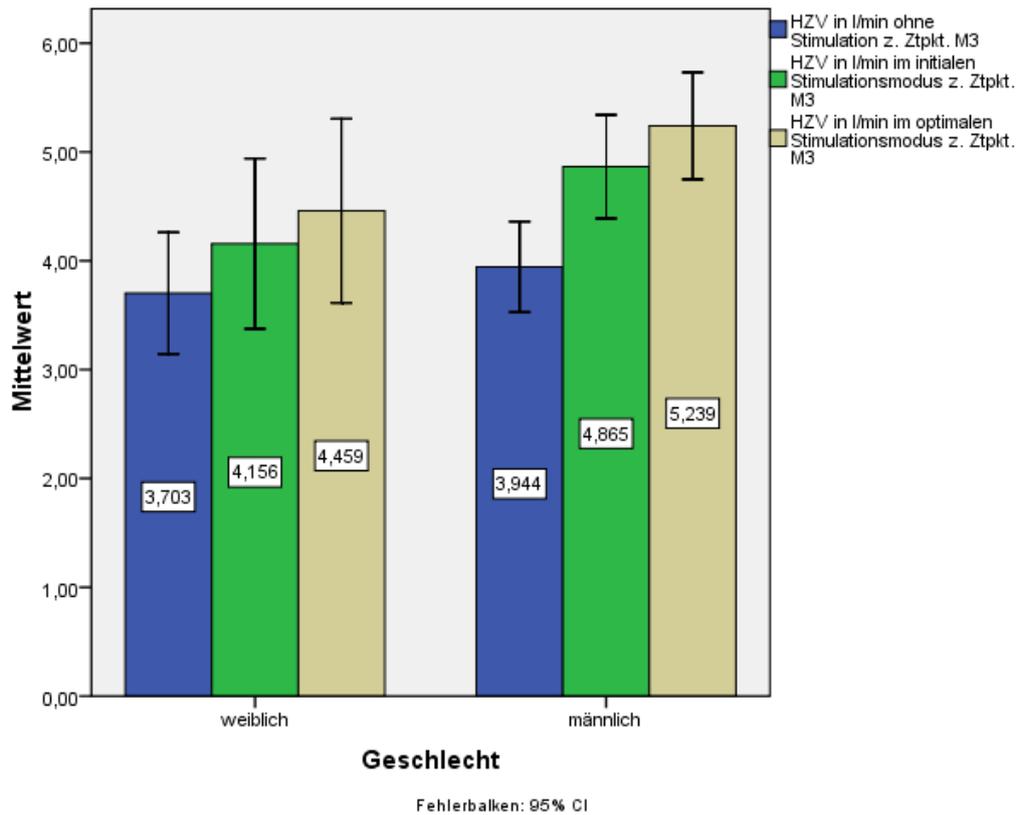


Abb. 21 HZV zum Ztpkt. M3 abhängig vom Geschlecht

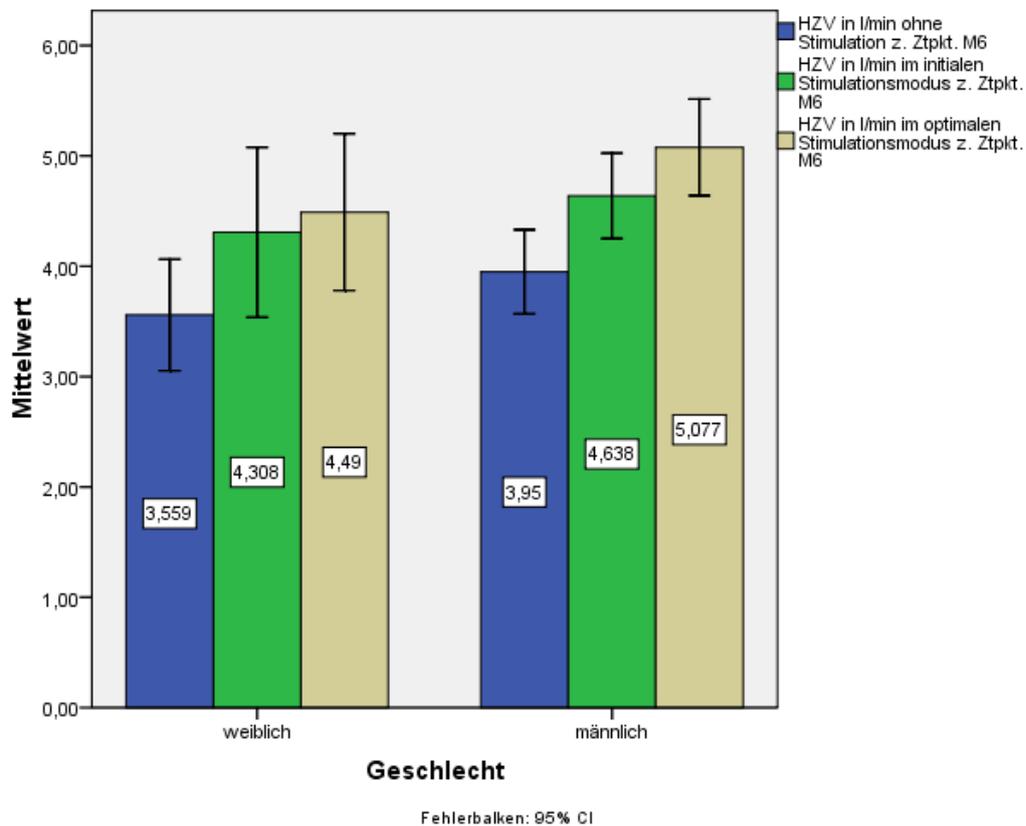


Abb. 22 HZV zum Ztpkt. M6 abhängig vom Geschlecht

### **4.5.3 Anteil der Patienten bei denen im Verlauf die Programmierung geändert werden musste**

Insgesamt wurden bei allen 83 Patienten 16 verschiedene Stimulationsmodi zur Optimierung der CRT ermittelt und im Intervall programmiert (siehe Tabelle 7).

Nach der Optimierung aller 83 Probanden zum Zeitpunkt M0, erfolgte im Abstand von drei Monaten bei insgesamt 48 dieser 83 Patienten eine erneute Optimierung. Nach sechs Monaten konnten noch 41 der ursprünglich 83 teilnehmenden Patienten optimiert werden.

Zum Zeitpunkt M3 ergab sich im Zuge der Ermittlung der hämodynamischen Parameter mittels der Thoraximpedanzmessung bei 34/48 Patienten die Notwendigkeit zur Änderung des Stimulationsmodus um eine optimale Einstellung zu erreichen. Dies entspricht einem Anteil von 70,8% der Patienten drei Monate nach der Implantation eines CRT-Gerätes.

Bei 17/41 Patienten wurde zum Zeitpunkt M6 eine Änderung der Programmierung des Schrittmachers zur Optimierung der CRT notwendig, was 41,5% der untersuchten Patienten entspricht. Eine Übersicht zur Häufigkeit bzw. zur Verteilung der insgesamt 16 ermittelten optimalen Schrittmachereinstellungen ist in Kapitel 4.2 beschrieben (siehe Tabelle 7).



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss verschiedener Schrittmachereinstellungen auf das Herzzeitvolumen im Rahmen der CRT, unter Ermittlung der Hämodynamik mit Hilfe der Thoraximpedanzmessung beschrieben. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist die impedanzkardiografisch kombinierte Optimierung von AV- Zeit und VV- Zeit auf diese Art in der kardialen Resynchronisationstherapie bisher nicht im Verlauf untersucht worden. Indem nun Daten vorliegen zur gleichzeitigen Beeinflussung von atrioventrikulärer und ventrikuloventrikulärer Überleitungszeit und biventrikulärer Stimulation ergeben sich völlig neue Möglichkeiten im Rahmen der Optimierung der CRT.

### 5.1 Rechtfertigung einer repetitiven Optimierung

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse bzw. Responderraten unter kardialer Resynchronisationstherapie zum Teil unbefriedigend sind [74][75][79]. Die in dem Zusammenhang mit bis zu über 30% angegebenen Raten an Patienten die nicht auf die CRT ansprechen unterstreichen hierbei die Komplexizität sowie den Stellenwert der Herzinsuffizienz mit entsprechender Indikation zur CRT [22][34]. In den unsererseits durchgeführten Untersuchungen konnte trotz strenger Indikationsstellung gezeigt werden, dass im Zuge der HZV-Messungen die Rate der Responder je Messzeitpunkt zwischen 53% und 68,3% im initialen Stimulationsmodus lag, wenn man alle drei Messzeitpunkte berücksichtigt. Somit ergibt sich eine Schwankungsbreite von 31,2%-47% der Patienten bei denen eine HZV-Steigerung von mindestens 10% im initialen Stimulationsmodus zu allen drei Zeitpunkten (M0, M3, M6) ausblieb (Tabellen 7, 9,11, und Abbildungen 13, 15, 17). Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass die niedrige Responder-Rate bei M0 ( $n=44/83 = 53\%$ ) den Zeitpunkt nach Beginn der CRT mit der Standard-Programmierung (DDD AV  $120\pm 0$ ) der Geräte markiert (Abb. 6). Im Intervall bei M3 und M6 zeigte sich im initialen Stimulationsmodus eine Responder-Rate von 66,7% (M3) bzw. 68,3% (M6) (Tabellen 9, 11; Abbildungen 15, 17). Der initiale Modus zu M3 und M6 entsprach hierbei jeweils dem optimalen Modus der Programmierung des vorangegangenen Zeitpunktes. Die HZV-Messungen aller drei Zeitpunkte im initialen Modus bestätigen somit die bisher vorliegenden Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zur unbefriedigenden Rate an Respondern unter CRT und unterstreichen die Notwendigkeit zur Therapieoptimierung [74][75][79]. Ein weiterer Diskussionspunkt zum Stellenwert einer repetitiven Therapieoptimierung während einer kardialen Resynchronisationstherapie ist eine damit einhergehende Veränderung der kardialen Funktion- genannt „cardiac reverse remodeling“. Es kommt laut dieser Definition unter CRT zu einer Verringerung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina des linken Ventrikels [102][103]. Dies führt zu einer erhöhten Kontraktilität sowie einem Anstieg der Pumpfunktion. Nach Yu et al. sowie

Cheuk-Man et al. ist der Effekt der CRT auf das „reverse remodeling“ nach 3 Monaten Therapie mittels kardialer Resynchronisation am größten, um im weiteren Verlauf von wenigen Wochen wieder nachzulassen [103][104]. Dies lässt sich auch auf die vorliegende Untersuchung übertragen. So ist wie bereits erwähnt ein Anstieg des HZV bei M3 in allen drei Stimulationsmodi zu verzeichnen, welcher bei M6 wiederum eine leicht rückläufige Tendenz zeigt, so dass eine erneute Optimierung notwendig wird was anhand der leicht absinkenden HZV- Volumenkurven bei M6 jeweils analog im Modus „no pace“, „initial“ und „optimal“ zu sehen ist (siehe Abb. 19). Zu diskutieren ist diesbezüglich eine möglicherweise ungünstigere Prognose der Herzinsuffizienz durch die induzierte HZV-Verbesserung und damit einhergehende höhere kardiale Belastung bei Erkrankungsbedingt vorgeschädigtem Myokard, obwohl der generelle Nutzen der CRT dabei nicht in Frage steht [103][104]. Ergänzend ist auch auf die stete Progredienz der Herzinsuffizienz in den fortgeschrittenen NYHA- Stadien welche die CRT-Indikation erst rechtfertigen hinzuweisen [22][23][34][83][88].

## **5.2 Steigerung des Therapieerfolges durch Optimierung des HZV**

Im Zuge der durchgeführten thoraximpedanzkardiografischen HZV- Messungen in verschiedenen Stimulationsmodi (siehe 3.4) konnte eine Optimierung des HZV individuell für jeden Patienten abhängig von der Schrittmachereinstellung erreicht werden. Es gelang die Erhöhung der Rate an Respondern auf über 80% gegenüber den Modi „no pace“ und „initial“ zu allen drei Zeitpunkten (M0, M3, M6). Bei M0 ergab sich eine Responderrate von 81,9%, gegenüber 83,5% bei M3 und 85,4% bei M6 (Tabellen 8,10,12 und Abbildungen 14,16,18). Es sprachen mehr Patienten auf die CRT durch die Therapieoptimierung mittels geeigneten Stimulationsmodus und die dadurch verbundene HZV- Steigerung an. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Herzzeitvolumens durch gleichzeitige Anpassung von AV- Zeit und VV- Zeit, gegenüber dem Referenzwert „no pace“. Die optimierte biventrikuläre Stimulation ist dabei auch der Standardeinstellung mit simultaner Stimulation beider Ventrikel überlegen. In diesem Zusammenhang konnte die in der Literatur mit über 30% angegebene Rate der Therapieresistenzen (Non- Responder) durch die simultane AV-und VV- Zeit-Optimierung deutlich vermindert werden. Es gelang wie bereits angeführt die Senkung der Rate der Non- Responder von  $37,3 \pm 8,4\%$  auf im Mittel  $16,5 \pm 1,8\%$  also insgesamt um mehr als ein Fünftel (20,8%) in einem Zeitraum von sechs Monaten unter optimierter CRT. Durch diese vorliegenden Ergebnisse der durchgeführten HZV- Messungen mit verschiedenen Stimulationsmodi ist insgesamt davon auszugehen, dass eine Optimierung der CRT für jeden Patienten individuell durch die wiederholte Bestimmung und Re-Programmierung eines optimalen Stimulationsmodus sinnvoll ist.

### 5.3 Bewertung der optimalen biventrikulären Stimulation: weitere Verfahren

Die signifikante Verbesserung der hämodynamischen Parameter bzw. des HZV im Rahmen der durchgeführten Therapie mittels Thoraximpedanzmessung konnte den Stellenwert einer optimalen Geräteeinstellung gegenüber der initialen Standardprogrammierung und gegenüber dem Referenzwert im Modus „no pace“ zeigen. Neu ist hierbei die Kombination der AV- Zeit Optimierung mit der VV- Zeit- Optimierung, wodurch die Senkung der Rate an Therapieresistenzen um durchschnittlich 20,8% gelang. Es ist hervorzuheben, dass ein Anstieg des HZV um 10% und mehr als Therapieerfolg gewertet wurde, weshalb zum Zeitpunkt unmittelbar nach Implantation (M0) 39/83 Patienten mit simultaner Stimulation (werkseitige Standardeinstellung DDD 60, AV 120, LV±0ms) als Non- Responder galten, da der HZV- Anstieg unter 10% lag beziehungsweise vereinzelt sogar ein schlechteres HZV resultierte als ohne Stimulation im Modus „no pace“ (Tabelle 8; Abb. 13). Durch die kombinierte AV-VV- Stimulation, ergab sich bereits zu Beginn der CRT (M0) bei 24 weiteren Patienten (68/83) ein Anstieg des HZV um mehr als 10%, gegenüber simultaner biventrikulärer Stimulation (44/83) (Tabellen 7, 8, Abb. 13, 14). Bei diesen 24 Patienten, welche zum Zeitpunkt M0 als Therapieresistent bei initialer simultaner, biventrikulärer Stimulation galten, konnte ein Therapieerfolg durch optimierte Geräteeinstellung erreicht werden, wodurch die Zahl der Non- Responder um 28,9% unmittelbar nach Implantation (M0) abnahm. Es profitierten nach drei Monaten weitere 8 Patienten von der optimierten Schrittmachereinstellung (40/48), bei initial 32/48 Respondern (Tabelle 10, Abb. 16). Nach einem halben Jahr konnte bei weiteren 7 Patienten unter optimaler Stimulation eine adäquate HZV- Steigerung zur Erreichen eines Therapieerfolges (35/41), gegenüber der Response bei initialem Modus (28/41) erreicht werden (Tabelle 12, Abb. 18). Daraus ergibt sich insgesamt eine Senkung der Rate an Non- Respondern zu allen drei Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum von 20,8% unter optimierter biventrikulärer Stimulation mit kombinierter AV und VV- Zeit- Optimierung mittels Impedanzkardiografie.

In den nachfolgenden Untersuchungen des Intervalls (M3 und M6), galt- wie erwähnt die gemessene initiale Programmierung als die optimierte Schrittmachereinstellung der jeweils vorhergehenden Optimierung. Wurde also zum Zeitpunkt M3 ein optimierter Stimulationsmodus ausgewählt und programmiert, galt diese Einstellung zum nächsten Zeitpunkt- also bei M6 als initialer Modus, welcher erneut optimiert bzw. abhängig vom Stimulationsmodus, die Hämodynamik angepasst wurde. Dadurch ließ sich auch bei Verschlechterung des HZV im Verlauf der 6 Monate (follow up), wiederum eine Steigerung mittels Neuprogrammierung bzw. Optimierung erreichen. So gelang insgesamt über den Zeitraum von sechs Monaten eine Erhöhung des HZV in l/min von mindestens 10% je Sitzung bei  $83,5 \pm 1,8\%$  aller Probanden unter kombinierter AV- und VV- Zeit- Optimierung.

Ein bisher übliches Verfahren zur Diagnostik, Indikationsstellung und Optimierung der kardialen Resynchronisation als Therapie der Herzinsuffizienz ist die Echokardiografie seit den

ersten erfolgreichen CRT- Implantationen [82][83][84]. So wurden beispielsweise in der PROSPECT-Studie 498 Patienten echokardiografisch zur Beurteilung der Asynchronität bei Herzinsuffizienz mit Linksschenkelblock untersucht, um den möglichen Therapieerfolg durch Auswahl geeigneter Kandidaten für die CRT zu beurteilen [82]. Neben diversen methodischen Problemen (u.a. verschiedene Echokardiographie-Plattformen) waren Sensitivität und Spezifität der insgesamt 12 untersuchten echokardiografischen Parameter so variabel, dass der Therapieerfolg mittels Echokardiografie der CRT aufgrund der großen Unterschiede der einzelnen Messungen nicht vorhergesagt werden konnte [82].

Die bereits erwähnte, im Jahre 2004 begonnene REVERSE- Studie untersuchte an 610 Patienten mit medikamentös vorbehandelter Herzinsuffizienz der NYHA- Klasse I-II, bei sonst üblichen Auswahlkriterien (LSB, QRS- Breite  $>120\text{ms}$ , LVEDD  $> 55\text{mm}$ ) den Einfluss der CRT auf das Voranschreiten der Herzinsuffizienz (siehe 1.2.4) [83]. Im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie konnte innerhalb von 12 Monaten zwar eine Reduktion der Hospitalisierungen um 53% erreicht werden gegenüber der Kontrollgruppe ohne CRT. Zur Beurteilung dienten diesbezüglich echokardiografische Parameter [83]. Die ermittelten Daten erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Insgesamt sollte in der REVERSE- Studie die Ausweitung der Indikationsstellung der kardialen Resynchronisationstherapie auf Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I-II unter anderem mit echokardiografisch erfassten Parametern bewertet werden, was nur unzureichend gelang.

Zur Einschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges, oder zur Optimierung der CRT steht die Echokardiografie zusammenfassend gesagt nur eingeschränkt zur Verfügung, da die Methode stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängt und die entsprechenden Messparameter wie beispielsweise die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) möglichst genau bestimmt werden müssen, um einen Therapieerfolg oder eine Therapieoptimierung zu bewerten. Mit den geschilderten echokardiografischen Untersuchungen scheint zumindest eine gewisse Senkung der Rate an Non-Respondern möglich, wenn die entsprechenden Parameter zur CRT-Indikationsstellung wie z.B. die Ejektionsfraktion, oder LVEDD wie in den Leitlinien empfohlen berücksichtigt werden [22][34][83].

An dieser Stelle wird der Vorteil der Thoraximpedanzmessung gegenüber der Echokardiografie zur CRT- Optimierung deutlich, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen.

Anhand der nun unsererseits vorliegenden Daten zur simultanen AV- VV- Zeit-Optimierung der CRT ist jedoch einzuschränken, dass für jeden Patienten die Therapieoptimierung individuell erfolgen sollte, um das Potenzial moderner CRT- Geräte voll auszuschöpfen und möglichst viele Stimulationsmodi in die Optimierung einzubeziehen (siehe Tabelle 7.). Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass die Thoraximpedanzkardiografie zur Bewertung der Messparameter aufgrund der Messgenauigkeit sowie der Unabhängigkeit vom Untersucher und somit

auch zur Bewertung des Therapieerfolgs bzw. der Optimierung eine übergeordnete Rolle spielt.

#### **5.4 Steigerung des Therapieerfolgs durch wiederholte Optimierung im Intervall**

Vergleicht man die vorliegenden Daten der untersuchten Patienten ist neben dem Therapieerfolg unter kombinierter AV- und VV- Zeit- Optimierung, eine Abnahme der Responderraten im Intervall von drei Monaten nach jeweils vorher erfolgter Optimierung zu beobachten. Auffällig ist die verringerte Rate an Respondern bei M3 und M6 bei der initialen Programmierung gegenüber der zum vorherigen Zeitpunkt ermittelten optimalen Stimulation. Die initiale Programmierung z.B. bei M6 entspricht dabei, wie erwähnt der jeweiligen vorangegangenen optimierten Einstellung bei M3. So zeigen sich nach dieser Verfahrensweise, betrachtet man beide Geschlechter gemeinsam, bei M0 81,9% Responder nach erfolgter Optimierung (Tabelle 8., Abb. 14.). Zum Zeitpunkt M3 sind aber initial nur noch 66,7% Responder zu finden- eine Abnahme um 15,2% (Tabelle 9, Abb. 15).

Nach erfolgter Optimierung bei M3 zeigen sich 83,3% der Patienten als Responder, gegenüber nur noch 68,3% bei initialer Programmierung bei M6, also 15,0% weniger (Tabellen 10, 11 und Abbildungen 16 ,17). Erst nach erneuter kombinierter AV- VV- Zeit-Optimierung erhöht sich diese Zahl auf 85,4% (Tabelle 12, Abb. 18). Die somit durchschnittliche HZV- Abnahme um 15,1% im Zeitraum von jeweils drei Monaten bei gleich bleibendem Stimulationsmodus gibt Anlass zur Ursachensuche. In der Literatur finden sich dazu einige mögliche grundlegende Erklärungen. So muss beispielsweise von dem erwähnten genannten „cardiac remodeling“ ausgegangen werden. Es handelt sich dabei um echokardiografisch quantifizierbare Veränderungen des Myokards, welche u.a. mit einer Modifizierung der hämodynamischen Parameter einhergehen, die jedoch bei Frauen unter CRT stärker ausgeprägt zu sein scheint, als unter den Männern [105]. Hierbei ist wie in der Einführung der vorliegenden Arbeit angeführt von einer stetigen Progredienz der Herzinsuffizienz als Grunderkrankung auszugehen [9][10][11]. Die CRT versteht sich in diesem Sinne als Therapieoption in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (NYHA III-IV) und als mögliche Behandlungsoption, um ein Progress der Herzinsuffizienz und ihrer kardialen Komorbiditäten zu verzögern, was durch zahlreiche Studien zum grundlegenden Nutzen der CRT auch belegt wurde (siehe 1.2). Aus diesem Grund stellt die regelmäßige AV- und VV- Zeit-Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie in entsprechenden Intervallen eine weitere Möglichkeit zur Therapieverbesserung und somit zur Verbesserung des Langzeitergebnisses durch Steigerung des Therapieerfolgs dar. An dieser Stelle muss jedoch wiederum auf die in diesem Kontext notwendige individuelle Optimierung der CRT bei jedem einzelnen Patienten in entsprechenden Intervallen, sowie den geeigneten Stimulationsmodus hingewiesen werden (siehe Tabelle 7).

## 5.5 Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Geschlecht

Trotz des unstrittigen Therapieerfolgs unter kombinierter AV- und VV- Zeit- Optimierung, ist ein unterschiedlich hoher prozentualer Anteil an Respondern bei den weiblichen Probanden zu finden. Es zeigen sich zu allen drei Messzeitpunkten M0, M3 und M6 jeweils bei initialer und optimaler Stimulation unterschiedliche geschlechtspezifische Responderraten bei den Probanden. Zum Zeitpunkt M0 steigt die Responderrate der Frauen von 44,4% bei der initialen Stimulation auf 72,2% bei optimaler Stimulation (+27,8%) (Tabelle 7, 8, Abb. 13, 14). Bei den Männern ist diesbezüglich eine Veränderung von 55,4% auf 84,6% zu ermitteln (+29,2%) (Tabelle 7, 8, Abb.13, 14). Zum Zeitpunkt M3 sind von initial 54,5% der Frauen, nach durchgeführter Optimierung 72,7% als Responder zu identifizieren (+18,2%) (Tabelle 9, 10, Abb. 15, 16). Betrachtet man dagegen die männlichen Probanden bei M3, so zeigt sich eine Responderrate die von initial 70,3% auf 86,5% nach CRT- Optimierung steigt (+16,2%) (Tabelle 9, 10, Abb. 15, 16). Zum Zeitpunkt M6 sind von initial 80,0% der Frauen insgesamt 100 % nach Optimierung als Responder zu ermitteln (+20,0%) (Tabelle 11, 12, Abb. 17, 18). Die Männer zeigen sich mit einer Steigerung von 64,5% auf immerhin 80,6% nach Optimierung (+16,1%) (Tabelle 11, 12, Abb. 17, 18). In der bisher veröffentlichten Literatur ist zum Therapieerfolg der kardialen Resynchronisationstherapie in einer MADIT- CRT- Sub- Studie von 2011 ein geschlechtsspezifischer Unterschied der CRT-D unter den eingeschlossenen Patienten beschrieben worden [105]. Es ergab sich eine signifikant geringere Rate bei den Frauen unter CRT-D hinsichtlich der Mortalität sowie der dekompenzierten Herzinsuffizienz gegenüber den männlichen Teilnehmern. Diesbezüglich lässt sich nach der bisherigen Studienlage auf ein besseres kardiales Remodeling bei den Frauen unter kardialer Resynchronisationstherapie ausgehen, wie Lang et al. bereits 2005 mit Hilfe echokardiografischer Parameter in einem 1-Jahres Intervall bei 1417 Patienten ermitteln konnten [106]. Es zeigen sich auch in der vorliegenden Arbeit eindeutige Trends der Veränderungen der hämodynamischen Parameter im 6-Monats-Intervall bei den eingeschlossenen Probanden mit wiederum leicht rückläufigen HZV- Werten 6 Monate nach CRT- Beginn, gegenüber M0 und M3 (siehe Abb. 19). Generell ist davon auszugehen, dass aufgrund des o.g. kardialen Remodeling, sowie der Progredienz der Herzinsuffizienz die beschriebene Anpassung bzw. erneute Optimierung der CRT notwendig wird, um einen möglichst hohen Therapieerfolg über das gesamte Therapieintervall zu gewährleisten, bzw. den Therapieerfolg durch Abnahme des HZV im Verlauf bei z.B. unveränderter Programmierung nicht zu gefährden.

## 5.6 Thoraximpedanzmessung als alternative Methode zur Echokardiografie

Verschiedene Studien haben den Vorteil und den Nutzen der thorakalen Impedanzmessung gegenüber invasiven Verfahren bereits belegt (siehe 3.3). Die Thoraximpedanzmessung erwies sich bei der Optimierung von Zwei-Kammer-Schrittmachern in mehreren Untersuchungen als geeignetes, nicht invasives Verfahren zur Ermittlung hämodynamischer Messparameter [92][93][94][95]. Gegenüber der Echokardiografie ist sie eine hervorragende Alternative zur Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie [90]. Braun et al. konnten im Vergleich mit anderen Verfahren beispielsweise für die Thoraximpedanzmessung im Rahmen einer Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit bei der CRT herausarbeiten, dass die Impedanzkardiografie im Vergleich zur Echokardiografie hinsichtlich der Ermittlung geringer Änderungen der Herzzeitvolumina, die sensitivere Methode darstellt [90]. Im direkten Vergleich zwischen Thoraximpedanzmessung und Echokardiografie bei der AV-Zeit-Optimierung unter CRT ergaben sich auch in der Untersuchung von Santos et al. bessere Ergebnisse der Optimierung, wenn die hämodynamischen Funktionsparameter mittels Thoraximpedanz ermittelt wurden [98].

Wie angeführt zeigen sich unter anderem aufgrund der Untersucherabhängigkeit stark variierende Messwerte bei echokardiografischen Messungen [84]. Trotz der sensitiveren Methode gegenüber anderen nicht invasiven Verfahren bei der Bestimmung von Herzzeitvolumina, ergeben sich Einschränkungen bei der thorakalen Impedanzmessung z.B. durch zu hoch ermittelte HZV-Werte bei zu kurz programmierter AV-Zeit [97]. Nicht zuletzt aufgrund der Untersucherunabhängigkeit sowie aufgrund der höheren Sensitivität wurde die Thoraximpedanzmessung als Verfahren im Rahmen der durchgeführten AV-Zeit und VV- Zeit- Optimierung zur Messung der hämodynamischen Parameter favorisiert. Wesentlich dabei ist die einfache und vor allen Dingen nicht invasive Messtechnik, welche stets unter den gleichen Untersuchungsbedingungen stattfand. Zusätzlich ist die Methode bei korrektem Versuchsaufbau leicht reproduzierbar und zeigt keine starke Variabilität der Messwerte, da während der Untersuchung keine technischen Veränderungen stattfinden, wie beispielsweise die individuelle Positionierung des Schallkopfes bei der Echokardiografie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der Einsatz der thorakalen Impedanzmessung zur Optimierung der CRT einen entscheidenden Beitrag zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei entsprechender Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie leisten kann. Der notwendige personelle und zeitliche Aufwand ist hierbei als durchaus geringer einzustufen, da zwar verschiedene Stimulationsmodi gemessen werden müssen und die jeweilige Untersuchung und Re-Programmierung nach erneuter Identifikation eines besser geeigneten Stimulationsmodus einen gewissen zeitlichen Aufwand erfordert, der mit etwa 40min pro Patient kalkuliert werden muss.

Das Verfahren der Impedanzkardiografie ist vom Versuchsaufbau zwar zeitaufwändig, da zunächst die entsprechende Anlage der Elektroden mit jeweiligem Geräteanschluss sowie Geräteeinstellung etc. erfolgen muss. Allerdings ist für die eigentliche Untersuchung ein Untersucher ausreichend, während eine Echokardiografie personell meist mehr Aufwand erfordert. Wie zudem bereits erwähnt gehen echokardiografische Untersuchungsmethoden zur CRT- Optimierung diesbezüglich auch mit vom Untersucher abhängigen, variablen Ergebnissen einher, welche aufgrund großer Unterschiede der einzelnen Messungen ungeeignet sind die möglichen Therapieerfolge zu beurteilen [82]. Die Thoraximpedanzmessung dagegen erfolgt untersucherunabhängig hinsichtlich der ermittelten hämodynamischen Messungen. An dieser Stelle ist noch darauf hinzuweisen, dass zum bisherigen Goldstandard der Messung hämodynamischer Parameter u.a. invasive Methoden gehören, welche sich jedoch nicht zur Routinediagnostik eignen. Auch für die Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie sind diese Techniken ungeeignet, da sie einen hohen personellen, zeitlichen und materiellen Aufwand erfordern. Des Weiteren sind sie für den Patienten belastend und mit gelegentlichen Komplikationen verbunden [107]. Die Ergebnisse der mittels Thoraximpedanzmessung durchgeführten simultanen AV- und VV- Zeit-Optimierung jedoch sprechen für die Anwendung der Methode im Rahmen der CRT, nicht zuletzt aufgrund besserer Hämodynamik, sondern auch als Möglichkeit zur Verringerung der Rate an Therapieresistenzen. In diesem Zusammenhang spielen auch die hohen Kosten der CRT, für Implantation und Schrittmacher eine große Rolle, da diese durch den prozentual besseren Therapieerfolg eher zu rechtfertigen sind.

### **5.7 Stellenwert der kombinierten Optimierung**

Die früheren Schrittmachergenerationen der CRT- Geräte waren lediglich in der Lage mittels entsprechender Programmierung das AV- Intervall zu beeinflussen. Es hat sich jedoch in einer randomisierten, prospektiven Studie gezeigt, dass die alleinige AV- Intervall Optimierung eine hämodynamische Verbesserung, beziehungsweise den Therapieerfolg der CRT nicht gewährleisten kann [108]. Es konnten aber durch programmierte Modifikationen der atrioventrikulären Überleitung eine Veränderung der symptomatischen Herzinsuffizienz hinsichtlich der Verbesserung der NYHA- Klasse, sowie eine bessere Lebensqualität gezeigt werden [108]. Die aktuell verfügbaren Geräte zur biventrikulären Stimulation sind in der Lage, sowohl die AV-Zeit, als auch das VV- Intervall zu beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit ist mit Hilfe der Thoraximpedanzmessung zur Bestimmung des HZV in l/min die kombinierte Optimierung von atrioventrikulärer und interventrikulärer Überleitungszeit in verschiedenen Stimulationsmodi erstmals versucht worden. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Herzzeitvolumina unter dem jeweiligen optimalen Stimulationsmodus gegenüber dem Modus „no pace“ nachgewiesen werden. Dies trifft im gesamten Beobachtungszeitraum von insgesamt 6 Monaten zu.

Hinsichtlich der Verbesserung des HZV im Sinne der initialen Stimulationsmodi gegenüber dem Modus „no pace“ zeigte sich eine lediglich nicht signifikante Erhöhung unter der initialen Programmierung. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt M0 insgesamt 83 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen waren, wovon die Daten von nur 41 Teilnehmern mit den Zeitpunkten M3 und M6 vergleichbar waren. Die bei M0 untersuchten Patienten sind aus unterschiedlichen Gründen, beispielsweise Terminverzug, Hospitalisierung und Wechsel des behandelnden Kardiologen nicht vollzählig nach jeweils drei und sechs Monaten nachuntersucht und optimiert worden. Somit ergab sich eine statistische Vergleichbarkeit der initial 83 Patienten für die Zeitpunkte M3 und M6 nur für die 41 Patienten, welche zu allen drei Zeitpunkten im Intervall (M0, M3, M6) optimiert werden konnten. Dennoch hat sich statistisch der Therapieerfolg bei kombinierter Optimierung erwiesen. Die Rate der therapieresistenten Patienten wurde unter AV-Zeit und VV- Zeit-Optimierung deutlich gesenkt (siehe Abb. 19). Dazu sollten möglichst viele Kriterien zur Behandlung mit der biventrikulären Schrittmachertherapie erfüllt sein. Es wurde deshalb bereits in den letzten Jahren nach geeigneten Verfahren gesucht, um die Entscheidung zur adäquaten Therapie der Herzinsuffizienz zu erleichtern. Auf internationaler Ebene werden ebenfalls mittels Leitlinien verlässliche Parameter zur Auswahl geeigneter Kandidaten für die kardiale Resynchronisationstherapie erstellt. Trotzdem konnte die Rate der Therapieversager in den letzten Jahren nur unwesentlich gesenkt werden [74][75]. Aus diesem Grund wird nach wie vor versucht, mittels Optimierung bessere Ergebnisse zu erzielen. Der Stellenwert der optimierten CRT zur Senkung der Rate an Therapieresistenzen wird sich jedoch noch zeigen müssen.

## **5.8 Vor- und Nachteile der Methode**

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchungen zur Optimierung der biventrikulären Schrittmachertherapie unter Nutzung der Impedanzkardiografie, stellt sich die Frage nach Vor- und Nachteilen der Methode. Bewiesen ist der durch zahlreiche Studien und die klinischen Erfahrungen der vergangenen zehn Jahre belegte Nutzen der CRT zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei strenger Indikationsstellung (siehe 1.2). Die Thoraximpedanzmessung hat den Vorteil einer nicht invasiven Methode zur Bestimmung der hämodynamischen Parameter z.B. das Herzzeitvolumen und ist von den technischen Voraussetzungen her im klinischen Alltag leicht und flächendeckend verfügbar. Die anderen nicht invasiven Methoden gegenüber höhere Sensitivität der thorakalen Impedanzkardiografie wird hierbei lediglich durch die Dauer sehr kurzer AV-Intervalle im Rahmen der Stimulation mit einem CRT- Gerät limitiert [90][97]. Die durchgeführte simultane Optimierung, sowohl der AV- als auch der VV- Intervalle zur prozentualen Steigerung des Therapieerfolgs kann ebenfalls als Vorteil der verwendeten Methodik gewertet werden. Wie erwähnt, stellt sich unter alleiniger

Optimierung nur des AV- Intervalls kein hämodynamisch relevanter Nutzen ein [108][109] . Es zeigte sich jedoch in der von uns durchgeführten Studie diesbezüglich eine höhere Rate an Respondern unter kombinierter, optimierter Therapie, gegenüber dem Therapieerfolg bei initialer Standardprogrammierung, und gegenüber dem Referenzwert „no pace“. Somit lassen sich auch die relativ hohen Kosten (ca. 19000 €/Aggregat CRT/ICD) leichter rechtfertigen, wenn der Therapieerfolg bei einer prozentual höheren Patientengruppe gewährleistet ist, bzw. die Rate der Therapieresistenzen auf weniger als 20% gesenkt werden kann [110].

## 6 Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine etablierte und in mehreren großen Studien untersuchte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz NYHA II-IV mit Linksschenkelblock und deutlich reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Trotz international erarbeiteter Leitlinien und strenger Indikationsstellung zeigt sich eine mit über 30% bezifferte Rate an Therapieresistenzen unter CRT [74][75][79]. Bisherige Versuche zur Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie mit Hilfe echokardiografischer Parameter und unter Beeinflussung allein des AV- Intervalls zeigten lediglich unbefriedigende Ergebnisse [89][109]. In der vorliegenden Arbeit ist erstmals die Optimierung von AV-Intervall und VV- Intervall im Rahmen der biventrikulären Schrittmachertherapie im klinischen Alltag mit einem beschriebenen Algorithmus und der Methode der Thoraximpedanzmessung untersucht worden. Es wurde versucht mittels verschiedener Stimulationsmodi eine Verbesserung des Herzzeitvolumens in l/min zur möglichst optimalen Behandlung der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz zu erzielen. Die entsprechenden Untersuchungen fanden 3-5 Tage postoperativ nach CRT- Implantation und im Abstand von jeweils drei und sechs Monaten nach Beginn der kardialen Resynchronisationstherapie statt. Mit Hilfe der dargestellten Methoden, also der Thoraximpedanzkardiografie zur Ermittlung der notwendigen kardialen Funktionsparameter und der kombinierten AV- Zeit und VV- Zeit Optimierung konnte gezeigt werden, dass eine Senkung der Rate an Therapieresistenzen (Non- Responder) unter der gültigen Definition nach Bleeker et al. im Sinne einer HZV-Erhöhung um mindestens 10% (Responder), bei der biventrikulären Schrittmachertherapie, verglichen mit der Standardeinstellung (initial) und ohne Therapie (no pace) möglich ist [101]. Es zeigten sich zu allen drei Zeitpunkten im Intervall (M0, M3, M6) signifikante Erhöhungen des HZV in l/min bei optimiertem Stimulationsmodus gegenüber dem Modus „no pace“ bei  $83,5 \pm 1,8\%$  der Patienten. Somit konnte die Rate der Non- Responder unter optimierter, respektive kombinierter AV-Zeit/VV- Zeit- Optimierung unter CRT auf 16,5 % gesenkt werden. Dies ist deutlich weniger als die in der internationalen Fachliteratur angegebene durchschnittliche Rate an Non- Respondern, welche mit über 30% beziffert wird [74][75][79]. Es sind hierbei die Therapieresistenzen unter konventioneller CRT und unter strenger Indikationsstellung gemeint, da eine adäquate kombinierte AV-Zeit/ VV- Zeit- Optimierung wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde bisher nicht beschrieben wurde.

In Zusammenschau der ermittelten Ergebnisse muss insgesamt davon ausgegangen werden, dass für jeden Patienten eine individuelle Anpassung des Stimulationsmodus im Verlauf der Therapie bzw. in fortgesetzten Intervallen notwendig wird. Die Thoraximpedanzmessung hat sich in diesem Zusammenhang als suffiziente, nicht invasive Methode zur Bestimmung der jeweiligen Herzzeitvolumina und somit zur Optimierung im Rahmen der CRT erwiesen. Folglich kann der routinemäßige Einsatz der thorakalen Impedanzmessung im klinischen Alltag

zur Therapieoptimierung bei biventrikulärer Schrittmachertherapie erwogen werden. Der Nutzen dieser Methode wurde bereits in der Vergangenheit durch mehrere Autoren belegt (siehe 3.3) Der personelle und zeitliche Aufwand zur Optimierung der biventrikulären Schrittmachertherapie ist durch eine deutliche Senkung der Rate an Therapieversagern durchaus zu rechtfertigen. Diese kann jedoch nur ausreichend gelingen, wenn tatsächlich in regelmäßigen Intervallen und für jeden Patienten individuell und kombiniert hinsichtlich des AV- und VV-Intervalls optimiert wird. Dazu kann trotz der begrenzten Möglichkeiten bei der transthorakalen Impedanzmessung, beispielsweise die falsch positiven Messungen bei sehr kurzen AV-Intervallen, der Einsatz dieser Methode im klinischen Alltag empfohlen werden, da die Überlegenheit gegenüber anderen nichtinvasiven Methoden wie z.B. der Echokardiografie bereits in der Vergangenheit belegt wurde [82][83][89]. Insgesamt steht somit mit Hilfe der Thoraximpedanzkardiografie in Kombination mit einer simultanen AV-Zeit und VV- Zeit Optimierung im Rahmen der CRT eine funktionierende und eine im klinischen Alltag routinemäßig durchführbare Methode zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz mit Indikation zur CRT zur Verfügung.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] WHO: Management of heart failure. Bulletin of the World Health Organization. 1996; 74:110-111.
- [2] New York Heart Association. Committee on Medical Rating of Physical Impairment: Guides to the evaluation of permanent Impairment. The Cardiovascular System. J Amer Med Ass 1960; 172:1049-1060.
- [3] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson RW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russel RO, Smith Jr. SC. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Circulation 2001; 104:2996-3007.
- [4] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JR, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29:2388-2442.
- [5] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Hohman JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. J Amer Med Ass 2004; 292:344-350.
- [6] Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Eng J Med 2002; 347:1397-1402.
- [7] Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. Am Heart J 1999; 137:352-360.
- [8] McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: Findings for the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. J Am Coll Cardiol 2002; 39:60-69.
- [9] Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA, Stewart S, Mac Intyre K, Kirkpatrick M, Chalmes J, Redpath A, Capewell S, McMurray J. National Survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. Heart 2004; 90:1129-1136.
- [10] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. Journal of the American College of Cardiology 1993; 22: 6A-13A.
- [11] McMurray JJ, Stewart S, Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart 2000; 83: 596-602.
- [12] Prof. Dr. E. Fleck: Neuer Deutscher Herzbericht, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislau fforschung e.V., www.dgk.org, Presstext DGK 01/2014.
- [13] Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel t H, Kluttig A, Kors JA, Thiery J, Bruegel M, Haerting J, Werdan K. (2013) Prevalence of Symptomatic Heart Failure with Reduced and with Normal Ejection Fraction in an Elderly General Population-The CARLA Study. PLoS ONE 8(3): e59225. doi:10.1371/journal.pone.0059225

- [14] Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003; 89:605-609.
- [15] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987; 316:1429-1435.
- [16] Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-569.
- [17] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341:709-717.
- [18] Cohn JN, Togoni G for the Valsartan Heart Failure Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 345:1667-1675.
- [19] Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CR, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110:2618-2626.
- [20] Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1277-1282.
- [21] 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, VanGilst WH, Widimsky J. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eu Heart J* 2003; 24:442-463.
- [22] [leitlinien.dgk.org/jahrgang](http://leitlinien.dgk.org/jahrgang) 2005, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2005.
- [23] Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005; 94:488-509.
- [24] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnfeld O, Kirkels H, Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-2033.
- [25] Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E, Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group, Guidant Heart Failure Research Group. 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* 2003; 42:2109-2116.
- [26] Silbernagel S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 5. Aufl. Thieme Verlag,

- Stuttgart, 2001, S. 204-205.
- [27] Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, Beatty G, Wellens HJ. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:135-141.
- [28] Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucichio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation* 2004; 109:1133-1139.
- [29] Fung JWH, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90:17-19.
- [30] Brunekreeft JA, Graauw M, de Milliano PA, Keijer JT. Influence of left bundle branch block on left ventricular volumes, ejection fraction and regional wall motion. *Neth Heart J* 2007; 15:89-94.
- [31] Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenstrand U. Influence of left bundle branch block on long term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28:2449-2455
- [32] Shamin W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70:171-178.
- [33] [www.clinicaltrials.gov/VEST](http://www.clinicaltrials.gov/VEST) Olgin J., Lee B. Hulley S.B. Evaluating the Effectiveness of the LiveVest Defibrillator and Improving Methods for Determining the Use of Implantable Cardioverter Defibrillators (VEST/PREDICTS) 2012.
- [34] McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske MB, Popescu BA, Rónnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
- [35] The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- [36] The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
- [37] Cleland JG, Erhardt L, Murry G, Hall AS, Ball SG on behalf of the AIRE Study Investigators: Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:41-51.
- [38] Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Petersson S, Camm JA for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzym inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676.
- [39] Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman

- EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
- [40] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-776.
- [41] Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Amer Coll Cardiol* 2002; 39:463-470.
- [42] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survivor Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-1587.
- [43] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-2199.
- [44] CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
- [45] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, Allaf DE, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman P, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalisations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *J Am Med Ass* 2000; 283:1295-1302.
- [46] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *J Am Med Ass* 2003; 289:712-718.
- [47] MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
- [48] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.
- [49] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie. 10.

- Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2013, S. 546-551.
- [50] Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, Marino P, Ramires JA. Long-term-dose-depend effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:304-310.
- [51] Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhão M, Gruppi CJ, Mady C, Ramires JA. Effect of Spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85:1207-1211.
- [52] Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 525-533.
- [53] Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *J Am Med Ass* 2003; 289:871-878.
- [54] Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ, Mercer J. Effect of changes in ventricular activation on cardiac hemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J* 1971; 33:397-400.
- [55] Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Muquica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974-1979.
- [56] Bakker PF, Mejborg HW, DeVries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles de Medina EO, Bredeé JJ. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:395-404.
- [57] Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq L, Lazarus A, Muquica J, Mabo P, Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:239-245.
- [58] Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273-3277.
- [59] Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:111-118.
- [60] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DC, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002; 346:1845-1853.
- [61] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, DeMarco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, the Comparison of Medical Therapy P, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2004; 350:2140-2150.
- [62] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle M, Gras D, Kappenberger L, Tarazzi L

- for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005; 352:1539-1549.
- [63] Moss, AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greeneberg HM, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, Pfeffer M, Wilber D, Zareba W. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10 (4 Suppl): 34-43.
- [64] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert JC for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effect of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med* 2001; 344:873-880.
- [65] Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman P, Pochet T, Spinelli J for the PATH-CHF Study Group: The effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99:2993-3001.
- [66] Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, DeMarco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
- [67] Dickstein K, Vardas EP, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal* 2010; 31: 2677-2687.
- [68] Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Liebermann R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110:2864-2868.
- [69] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Eng J Med* 2009; 361:1329-1338.
- [70] Linde C, Abraham WT, Gold MR, Sutton SJ, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1834-1843.
- [71] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek P, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eu Heart J* 2013; 34, 2281-2329.
- [72] Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Conolly S, Hohnloser SH, Nichol

- G, Birnie DH, Sapp JL, Yee RR, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-2395.
- [73] Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C, REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE-trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1837-1846.
- [74] Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC. Optimisation of cardiac resynchronization therapy: Addressing the problem of “non-responders”. *Heart* 2005; 91:1000-1002.
- [75] Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89:346-350.
- [76] Auricchio A, Klein H, Tockman B, Sack S, Stellbrink C, Neuzner J, Kramer A, Ding J, Pochet T, Maarse A, Spinelli J. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol* 1999; 83:136-142.
- [77] Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J for the Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026-3029.
- [78] Gold MR, Auricchio A, Hummel JD, Giudici M, Ding J, Tockman B, Spinelli J. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2:376-381.
- [79] Mullens W, Grimm R, Verga T, Dresing T, Starling R, Wilkoff B, Tang W. Insights From a Cardiac Resynchronization Optimization Clinic as Part of a Heart Failure Disease Management Program. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:765-773.
- [80] Ho SY, Sanchez- Quintana D, Becker AE. A review of the coronary venous system: a road less travelled. *Heart Rhythm* 2004; 1:107-112.
- [81] Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Muquica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:1748-1757.
- [82] Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Léon AR, Merlino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tarazzi L, PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT): study design. *Am Heart J* 2005; 149:600-605.
- [83] Linde C, Abraham WT, Gold MR, Sutton SJ, Ghio S, Daubert C, the REVERSE study group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1834-1843.
- [84] Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, Sogaard P, Sutton S, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.

- [85] Hochleitner M, Hörtnagl H, Nq CK, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:198-202.
- [86] Brecker S, Xiao H, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340:1308-1312.
- [87] Ronaszecki A. Hemodynamic consequences of the timing of atrial contraction during complete AV block. *Acta Biomedica Lovaniensia* 1989; 15.
- [88] ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
- [89] Garrigue S, Jais P, Espil G, Labeque JN, Hocini M, Shah DC, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J of Cardiol* 2001; 88:856-862.
- [90] Braun MU, Schnabel A, Rauwolf T, Schulze M, Strasser RH. Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13:223-229.
- [91] Atzler E, Lehmann G. Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrografie). *Arbeitsphysiologie* 1932; 6:636-680.
- [92] Ovsyshcher I, Furman S. Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16:1412-1422.
- [93] Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grullenberger R, Innerhofer J. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comp Biol Med*, 2006; 36:1185-1203.
- [94] Belardinelli R, Ciampani N, Costantini C, Blandini A, Purcaro A. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for non-invasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77:1293-1301.
- [95] Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, Kaiser PA, Boehrer JD, Baldwin BJ. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89:993-995.
- [96] Albert NM, Hail MD, Li J, Young JB. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care* 2004; 13: 469-479.
- [97] Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, Bondy C, Furman S. Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays. *Journal of the Am Coll Cardiol* 1993; 21:761-767.
- [98] Santos JF, Parreira L, Madeira J, Fonseca N, Soares LN, Ines L. Non invasive hemodynamic monitorization for AV interval optimization in patients with ventricular

- resynchronization therapy. *Rev Port Cardiol* 2003; 22:1091-1098.
- [99] Kindermann M. Impedanzkardiografie. *Herzschrittm Elektrophysiol* 2004; 15: 1102-1109.
- [100] Bernstein AD, Camm AJ, Fletcher RD, Gold RD, Rickards AF, Smyth NPD, Spielman SR, Sutton R. The NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code for Antibradyarrhythmia and Adaptive-Rate Pacing and Antitachyarrhythmia Devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987, 10:794-799.
- [101] Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM. Clinical vs. echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97:260-263.
- [102] St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic ZD, Fisher WG, Elestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MRS for the MIRACLE Study group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1985-1990.
- [103] Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lan CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438-445.
- [104] Cheuk-Man Yu, David L. Hayes, Angelo Auricchio: *Cardiac Resynchronization Therapie*, First Edition, Blackwell Futura, Oxford, 2006, pp. 69-71.
- [105] Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS, MADIT-CRT Executive Committee. Cardiac Resynchronization Therapy Is More Effective in Women Than in Men, The MADIT-CRT (multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 7:813-820.
- [106] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
- [107] Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130-135.
- [108] Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004; 1:562-567.
- [109] Kolb HJ, Böhm U, Mende M, Rother T, Neugebauer A, Pfeiffer D. Assessment of the optimal atrioventricular delay in patients with dual-chamber pacemakers using impedance cardiography and Doppler echocardiography. *J Clin Basic Cardiol* 1999; 2:237-240.
- [110] Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, Bryan S, CARE-HF investigators. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eu Heart J* 2005; 26:2681-2688.

## **Thesen der Dissertation**

- 1.) Mit der Thoraximpedanzkardiografie lässt sich eine nicht invasive Messmethode kardialer Funktionsparameter zur therapeutischen Optimierung der biventrikulären Schrittmachertherapie (CRT) etablieren.
- 2.) Es zeigen sich verbesserte Ergebnisse im Rahmen der Optimierung der CRT unter simultaner AV-Zeit und VV-Zeit-Programmierung hinsichtlich des Therapieerfolges.
- 3.) Die Methode der Thoraximpedanzmessung kann zur simultanen AV-Zeit und VV-Zeit-Optimierung der CRT flächendeckend angewendet werden.
- 4.) Es existiert kein genereller Stimulationsmodus um optimale HZV-Parameter zu erreichen, vielmehr ist eine individuelle Optimierung bei jedem CRT-Patienten anzustreben.
- 5.) Die kardialen Funktionsparameter im Verlauf der CRT und im Intervall von 6 Monaten müssen wiederholt gemessen und ggf. erneut optimiert werden, um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten.
- 6.) Es existieren geschlechtsspezifische Unterschiede im Verlauf der erfolgten Therapieoptimierungen bei der CRT.
- 7.) Die Rate der bisher in der Literatur angegebenen Therapieresistenzen unter biventrikulärer Schrittmachertherapie lässt sich mit der impedanzkardiografischen, simultanen AV-/VV-Zeit Optimierung senken.
- 8.) Es kann eine generelle Empfehlungen für die klinische Praxis zur Anwendung der impedanzkardiografischen, simultanen AV-/VV-Zeit Optimierung und somit zur Verbesserung des Therapieerfolges der CRT gegeben werden.

## **Lebenslauf**

Name: Marcel Elster  
Geburtsdatum: 11.01.1979  
Geburtsort: Cottbus  
Familienstand: ledig  
Anschrift: Liebenwerdaer Strasse 17, 03048 Cottbus

Schullaufbahn: 1985-1990 Grundschule  
1990-1995 1. Realschule Cottbus, Realschulabschluss

Berufsausbildung: 1995-1998 Lehrausbildung bei SPB (Schwarze- Pumpe-  
Baugesellschaft mbH), Maurer-Gesellenbrief der  
Handwerkskammer Cottbus am 18.08.1998

Hochschulreife: 1998-2001 Cottbus-Kolleg, Zeugnis der allgemeinen  
Hochschulreife am 06.07.2001

Wehrersatzdienst: 08/2001-06/2002 Zivildienst bei der M.E.D. Gesellschaft für  
Altenpflege in Cottbus

Universitätslaufbahn: 10/2002-12/2008 Studium der Humanmedizin an der Martin-  
Luther-Universität Halle-Wittenberg, Approbation als Arzt am  
06.12.2008

Berufliche Tätigkeit: seit 02.01.2009 Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für  
Orthopädie/Unfallchirurgie am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistung von folgenden Personen erhalten:

Herrn Professor Dr. med. K. Werdan, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Herrn Privatdozent Dr. med. K. M. Heinroth, Oberarzt in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Ich habe zu keiner Zeit die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder mittelbar noch unmittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Cottbus, den 30.09.2014

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Es sind von mir bisher keine anderweitigen Promotionsversuche an Hochschulen im In- oder Ausland vorgenommen worden.

Cottbus, den 30.09.2014

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Karl Werdan gilt mein Dank für die Möglichkeit der Erarbeitung dieser Dissertation an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg.

Besonderer Dank geht an meinen Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Konstantin M. Heinroth für die Überlassung des Themas und die wertvolle Anleitung, Beratung und Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.