

Aus der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie
Deutsches Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Vermeiden des Auftretens von Phrenicusstimulation mit Hilfe des Electronic
Repositioning bei der kardialen Resynchronisationstherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Sabrije Mumina Moulla

aus Berlin

Datum der Promotion: 05. Juni 2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abstrakt	1
Abstract	3
1 Einleitung	4
1.1 Kardiale Resynchronisationstherapie	5
1.1.1 Indikation für die kardiale Resynchronisationstherapie	5
1.1.2 Funktionsweise der CRT	7
1.2 Stimulation des N. phrenicus (PNS) als Komplikation der CRT	8
1.3 Electronic Repositioning	9
2 Material und Methoden	12
2.1 Patientenaufklärung	12
2.2 Studienpopulation	12
2.3 Studiendesign	14
2.3.1 Ziel der Studie	14
2.3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung	16
2.4 Prozeduren vor Implantation	16
2.5 Implantation	19
2.5.1 Vorgehensweise	20
2.5.2 Messungen	24
2.5.3 Ausschluss einer extrakardialen Stimulation	25
2.5.4 Elektrische Messungen in finaler Elektrodenposition	25
2.6 Vorentlassungsuntersuchung	27
2.7 Folgeuntersuchung	27
2.8 Material	28
2.8.1 Medizinproduktauswahl	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Basisdaten	30
3.1.1 Studienpopulation	30
3.2 Technische Daten zur Implantation	34
3.2.1 Linksventrikuläre Elektrode	34
3.2.2 Rechte Vorhofelektrode (Pace/Sense-Elektrode)	37
3.2.3 Rechte Ventrikel­elektrode (Defibrillationselektrode)	37

Inhaltsverzeichnis

3.2.4 CRT-D-Modell	38
3.3 Daten zu den Routineuntersuchungen	39
3.3.1 Daten zur Implantation	39
3.3.2 Daten zur Vorentlassungsuntersuchung	41
3.3.3 Daten zur Folgeuntersuchung	45
3.4 Übersicht der Ergebnisse	48
3.4.1 Auftreten von PNS während der Routineuntersuchungen	48
3.4.2 Inzidenz von PNS in allen vier Konfigurationen	50
3.4.3 Auftreten von PNS zwischen den Routineuntersuchungen	52
3.5 Linksventrikuläre Reizschwellen	56
3.5.1 Erhöhte LV-Reizschwellen	57
3.5.2 Alternative Konfiguration bei erhöhter LV-Reizschwelle	60
3.5.3 Sicherheitsabstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle	61
3.6 Unerwartete Ereignisse	64
4. Diskussion	65
4.1 Inzidenz der PNS bei der CRT	66
4.2 Anwendung des Electronic Repositioning zur Umgehung einer PNS	69
4.3 Sicherheitsabstand zwischen PNS und LV-Reizschwelle	72
4.4 Auswirkungen des ER hinsichtlich der LV-Reizschwellen	74
4.5 Einschränkungen	77
4.6 Schlussfolgerung	79
5. Zusammenfassung	80
6. Literaturverzeichnis	83
Eidesstattliche Versicherung	88
Lebenslauf	89
Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

CRF	Case Report Form
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit ICD
CS	Coronarsinus
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Δ PNS-LV-RS	Differenz von PNS- und LV-Reizschwelle
ER	Electronic Repositioning
ERACE	Electronic Repositioning with Acuity and Easytrak leads
ESC	European Society of Cardiology
FU	Folgeuntersuchung
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LV-RS	linksventrikuläre Reizschwelle
LVEDD	linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Median
NYHA	New York Heart Association
PNS	Phrenic nerve stimulation
PNS-RS	PNS-Reizschwelle
PSA	Pacing-System-Analyzer
RSB	Rechtsschenkelblock

Abkürzungsverzeichnis

RV	rechtsventrikulär
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
VU	Vorentlassungsuntersuchung
Z. n.	Zustand nach

Abstrakt

Einleitung

Trotz Fortschritten in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie sind die negativen Auswirkungen intrakardialer Reizleitungsstörungen auf diesem Weg nicht behandelbar (1). Vor diesem Hintergrund wurde die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als Behandlungsverfahren bei medikamentenrefraktärer Herzinsuffizienz entwickelt (2). Trotz großer technologischer Fortschritte ist die ungewollte Stimulation des linken N. phrenicus (PNS) ein häufiges Problem dieser Therapie (2-7). Moderne CRT-Geräte gestatten durch die Verwendung bipolarer LV-Elektroden das Verfahren des Electronic Repositioning (ER), bei dem eine softwarebasierte Anpassung der Stimulationskonfiguration erfolgen kann und somit eine nichtinvasive Lösung der PNS-Problematik möglich wird. Ziel dieser Studie war es zu evaluieren, welchen Nutzen das ER bei der Umgehung der PNS birgt.

Methodik

Patienten mit der Indikation zur erstmaligen CRT-D-Implantation mit der Möglichkeit des ER wurden in diese Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war der Nutzen des ER gemessen an dem Anteil der Patienten, bei denen eine PNS in der Standardkonfiguration (LV Spitze an RV Wendel) auftrat und diese durch die Anwendung des ER vermieden werden konnte. Während Implantation, Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung wurde in den vier zur Verfügung stehenden Stimulationskonfigurationen auf PNS geprüft und die Stimulationsparameter protokolliert.

Ergebnis

Insgesamt wurden 34 Studienteilnehmer eingeschlossen (70,6% männlich, Alter im Mittel $60,71 \pm 10,48$ Jahre, alle im NYHA-Stadium III, LVEF im Mittel $24,97 \pm 6,5\%$). Während Implantation, Vorentlassungsuntersuchung und Folgeuntersuchung trat in der Standardstimulationskonfiguration bei 32,4% / 41,2% / 47,1% eine PNS auf und war somit bei 52,9% mindestens ein Mal bei den Routineuntersuchungen induzierbar.

Zwischen Implantation und FU trat bei 35,3% klinisch mindestens ein Mal eine PNS auf.

Mit 40,2% aller Messungen im gesamten Studienzeitraum kam sie am häufigsten in der Standardkonfiguration vor. Bestand die PNS in dieser Konfiguration, konnte bei 34,1% mindestens eine alternative PNS-freie Einstellung gefunden werden. Es gelang bei der Mehrheit mittels ER bei den Routineuntersuchungen eine Konfiguration zu programmieren, die während der Messungen keine PNS bot (76,5% bei Implantation, 61,8% bei Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung). Von zehn Testpersonen, bei denen seit Implantation klinisch eine PNS

Abstrakt

aufgetreten war, konnte in vier Fällen ER-vermittelt bis zur FU eine erneute Phrenicusstimulation verhindert werden.

Schlussfolgerung

Die Inzidenz induzierbarer PNS ist klinisch relevant. Durch die Anwendung des ER konnte jedoch bei der Mehrheit der Patienten eine PNS verhindert werden. Unter den dargelegten Aspekten sollte das ER zweifellos bei allen CRT-Patienten gewährleistet sein.

Abstract

Abstract

Introduction

Despite improved medical therapy for heart failure this does not affect the negative aspects of intracardial conduction delays on hemodynamics (1). Biventricular pacing has been established as an effective treatment option for patients with left bundle branch block and drug refractory heart failure (2). Although novel technologies in CRT have been implemented, phrenic nerve stimulation (PNS) remains an adverse effect observed in many CRT-patients (2-7). Modern CRT-devices in combination with bipolar LV-leads provide the option of electronic repositioning (ER). The software-based adaption of the pacing configuration allows for non-invasive avoidance of PNS. The aim of this study was to evaluate how often PNS can be avoided by ER.

Methods

Patients who had an indication for implantation of a first CRT-D with the option of ER were enrolled. Primary endpoint was the efficiency of ER determined by the frequency of PNS with the standard pacing configuration (LV tip to RV coil) avoidable by an alternative pacing configuration. During implantation, predischage and follow-up PNS and pacing parameters were evaluated by using four different pacing configurations.

Results

In total, 34 patients were enrolled (70.6% male, age mean 60.71 ± 10.48 years old, all NYHA-III, LVEF mean $24.97 \pm 6.5\%$). At implantation, predischage and follow-up PNS was inducible in the standard pacing configuration in 32.4% / 41.2% / 47.1%, respectively resulting in 52.9% of the patients presenting at least once with PNS. Between implantation and follow-up 35.3% experienced at least once clinically relevant PNS. In total, PNS occurred during the whole follow-up-period most often in the standard pacing configuration (40.2%). In case of inducible PNS in the standard pacing configuration in 34.1% was an alternative PNS-free-configuration. By using ER it was possible to program in the majority of the patients a configuration in which no PNS was inducible at the routine examinations (76.5% at implantation, 61.8% at predischage and at follow-up). Ten patients who presented clinical PNS between implantation and predischage, PNS was avoidable until follow-up in four cases by means of ER.

Conclusion

The incidence of inducible PNS is considerably high. By means of ER PNS could be avoided in the majority of the patients. Thus, the use of ER should be considered for all CRT-patients.

1 Einleitung

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf über 10 Millionen geschätzt (8). Ihre Inzidenz hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen (9).

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich nicht um eine chronische Erkrankung homogener Ursache. Vielmehr ist sie ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das mit charakteristischen Symptomen einhergeht. Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit oder Flüssigkeitsretention bestehen, die ursächlich auf eine kardiale Funktionsstörung zurückzuführen sind (10). Nach der pathophysiologischen Definition liegt sie dann vor, wenn das Herz nicht mehr fähig ist, das Gewebe mit genügend Blut und somit mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel unter Belastung oder in Ruhe sicherzustellen (8).

Häufige Ursache ist eine ischämische Kardiomyopathie aufgrund einer koronaren Herzerkrankung, vielfach begleitet von einer arteriellen Hypertonie (11). Bei 80-90% der Betroffenen entstehen die klinischen Symptome auf dem Boden einer ventrikulären Funktionsstörung, die bei 60% eine systolische Dysfunktion mit Rückgang der Ejektionsfraktion zur Folge hat (12). Bestehen klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz bei weitestgehend erhaltener systolischer Pumpfunktion, geht man vom Bestehen einer diastolischen Herzinsuffizienz aus (13). Diese ist seltener und zeichnet sich durch eine normale Ejektionsfraktion bei erhöhtem ventrikulärem enddiastolischen Druck aus (14).

Prognostisch ist die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion günstiger als bei systolischer Dysfunktion (15). Die Gefährlichkeit für den Erkrankten liegt im drohenden kardialen Pumpversagen und der Gefahr eines plötzlichen Herztodes (9).

Neben der kausalen Behandlung der zugrunde liegenden Ursache und nichtmedikamentösen Verhaltensempfehlungen nimmt die Pharmakotherapie einen wichtigen Stellenwert ein. Mit ihrer Hilfe gelang es, sowohl die Prognose als auch die Symptomatik der Patienten positiv zu beeinflussen (9). Im Fall einer schweren Herzinsuffizienz kann das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie jedoch verloren gehen (16). Für Patienten, bei denen sich die systolische Herzinsuffizienz mit komplettem Linksschenkelblock als therapierefraktär darstellt, hat sich die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als Therapieoption etabliert (17).

1 Einleitung

1.1 Kardiale Resynchronisationstherapie

Eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz geht häufig nicht nur mit einer Verminderung der myokardialen Kontraktilität, sondern auch mit atrioventrikulären und intraventrikulären Reizleitungsstörungen einher (18). So ist eine QRS-Verbreiterung vom Linksschenkelblock (LSB)-Typ bei ca. 30% der Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisbar (19). Auf dem Boden dieser intraventrikulären Leitungsstörung kann ein asynchroner Kontraktionsablauf entstehen und auf diesem Weg zu einer herabgesetzten Kontraktionskraft, reduzierten Ejektionsfraktion, Verkürzung der diastolischen Füllungszeit und zum Auftreten einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz führen (20-22). Der Aspekt der intrakardialen Reizleitungsstörung und die dadurch bedingten negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik werden, trotz fortschrittlicher medikamentöser Therapie, von dieser nur gering beeinflusst (1).

Zu Beginn der 90er Jahre wurde vor diesem Hintergrund die kardiale Resynchronisationstherapie als neues Behandlungsverfahren in die klinische Praxis eingeführt. Seit Ende der 90er Jahre stellt sie für Patienten mit medikamentenrefraktärer Herzinsuffizienz bei linksventrikulärer systolischer Funktionsstörung und kardialer Dyssynchronie eine effektive Therapieoption dar (3).

1.1.1 Indikation für die kardiale Resynchronisationstherapie

Für alle Indikationen zur CRT gilt, dass die konventionelle medikamentöse Therapie vor Implantation eines CRT-Gerätes vollständig ausgeschöpft sein muss (8). Für Deutschland maßgeblich sind die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichten Leitlinien. Zwischen beiden Leitlinien bestehen einige Unterschiede. Die DGK nimmt auf die ESC Leitlinie in Form eines Kommentars Bezug. Die europäische Leitlinie und die abweichenden Empfehlungen im Kommentar der DGK sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

1 Einleitung

Tabelle 1: Empfehlungsgrade der Device-Leitlinie der ESC und des Kommentars der DGK zur CRT (23)

ESC-Leitlinie	DGK-Kommentar
Empfehlungsgrad I A	
Basiskriterien*, SR, QRS \geq 120 ms	Basiskriterien*, SR, LSB, QRS > 150 ms
Empfehlungsgrad I B	
CRT-D bei gutem funktionellen Status und Lebenserwartung > einem Jahr in gutem Allgemeinzustand, I-A-Kriterien	
Basiskriterien*, QRS \geq 120 ms, ICD-Indikation	
Empfehlungsgrad II a A	
	Basiskriterien*, SR, LSB, QRS 120-150 ms
Empfehlungsgrad II a C	
Basiskriterien*, SM-Indikation, kein QRS-Kriterium, kein SR	
Basiskriterien*, Vorhofflimmern, Indikation zur HIS-Bündel-Ablation, kein QRS-Kriterium	Basiskriterien*, Vorhofflimmern, LSB, QRS > 150 ms
Empfehlungsgrad II b B	
	Basiskriterien*, SR, kein LSB, QRS > 120 ms
	Basiskriterien* jedoch NYHA II, SR, LSB, QRS > 150 ms
Empfehlungsgrad II b C	
	Basiskriterien*, RV-Stimulation erforderlich (kein SR oder QRS-Kriterium)
	Basiskriterien*, VHF, RV-Stimulation erforderlich, kein QRS-Kriterium
*Basiskriterien: NYHA \geq III trotz optimaler medikamentöser Therapie	

1 Einleitung

1.1.2 Funktionsweise der CRT

Das Ziel der CRT ist es, mittels biventrikulärer Stimulation eine Korrektur der kardialen Dyssynchronie, die auf dem Boden des Linksschenkelblockes entsteht, zu erreichen. Dabei sollen die negativen hämodynamischen Konsequenzen, die durch die intraventrikuläre und atrioventrikulären Dyssynchronie hervorgerufen werden und häufig zu einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz führen, verringert werden (1). Durch die koordinierte Depolarisation des rechten und linken Ventrikels mittels separater Elektroden wird die interventrikuläre Dyssynchronie, bei der die rechtsventrikuläre der linksventrikulären Kontraktion vorangeht, herabgesetzt. Dies hebt die verzögerte linksventrikuläre Aktivierung und im Idealfall die inter- und intraventrikuläre Dyssynchronie auf (24,25). Durch die abgestimmte Stimulation beider Ventrikel wird der verzögerten linksventrikulären Aktivierung des Myokards entgegenwirkt und eine Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion und des myokardialen Energieverbrauchs hervorgerufen (26).

Um den Kontraktionsablauf des Myokards innerhalb des linken Ventrikels zu synchronisieren, wird das Myokardareal stimuliert, welches während der ventrikulären Systole infolge des LSB am spätesten kontrahiert (27).

Kommt die CRT zur Anwendung, setzen unmittelbar Effekte auf die Hämodynamik ein. So ist im Idealfall sofort eine Zunahme der Inotropie mit Anstieg der Ejektionsfraktion zu verzeichnen (24,28). Auf lange Sicht erfolgt eine Verbesserung der klinischen Situation des herzinsuffizienten Patienten, die ihren Ausdruck in einem positiven Einfluss auf die NYHA-Klasse, die Lebensqualität, Hospitalisierungsrate und die Mortalität findet (29-31). Diese Langzeiteffekte werden dadurch vermittelt, dass durch die CRT ein reverses Remodeling einsetzt (32). Diese strukturellen Veränderungen am Herzen bedingen, dass das endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Volumen sowie die linksventrikuläre Muskelmasse reduziert werden (33,34).

1 Einleitung

1.2 Stimulation des N. phrenicus (PNS) als Komplikation der CRT

Die praktische Anwendung der CRT gestaltet sich nicht immer komplikationslos. Trotz der standardisierten, transvenösen Implantation der LV-Elektrode in einen der Seitenäste des Coronarsinus (CS) kann sich aufgrund der individuellen anatomischen Variabilität des koronaren Venensystems die ideale Positionierung der Elektrode als schwierig darstellen (2,35).

Die günstigste Position für eine linksseitige kardiale Stimulation ist die freie laterale/posterolaterale Wand des linken Ventrikels (35,36). Wegen der anatomischen Nähe des linken N. phrenicus zu den lateralen und posterolateralen Ästen des Coronarsinus ist eine diaphragmale Stimulation durch die Elektrode im Seitenast des CS, trotz ständig weiterentwickelter Technologie, eine relevante Nebenwirkung bei einem Anteil der Patienten, der in der Literatur von 2,5% bis 37% angegeben wird (2-7).

Die unerwünschte Stimulation des N. phrenicus erschwert zum einen die ideale Positionierung der LV-Elektrode. Zum anderen kann sich das dadurch hervorgerufene Zwerchfellzucken ähnlich wie ein Schluckauf bemerkbar machen und ist daher ein vom Patienten als störend bis schmerzhaft empfundenes klinisches Ereignis, welches die erfolgreiche Anwendung der CRT gefährden kann (4,37). In 2% der Fälle muss eine CRT aufgrund nicht tolerabler Phrenicusstimulation beendet werden (4).

In der praktischen Anwendung der kardialen Resynchronisationstherapie sind das Auftreten einer Phrenicusstimulation und hoher linksventrikulärer Reizschwellen die häufigsten Gründe für ein intraoperatives Umplatzen der LV-Elektrode oder gar für die Notwendigkeit einer Revisionsoperation nach ursprünglich erfolgreicher Implantation, die bei bis zu 10% der Fälle aufgrund von PNS oder LV-Captureverlust notwendig wird (5,29,38).

Da die CRT-Systeme der ersten Generation lediglich über unipolare Elektroden verfügten, war man darauf angewiesen, die Stimulation des N. phrenicus weitestgehend durch den Versuch einer anatomischen Reposition der LV-Elektrode oder durch einen Umstieg auf einen anderen Elektrodentyp zu umgehen. Trat die PNS nach der Implantation auf, zog der Versuch diese zu beseitigen häufig eine Revisionsoperation zum Umpositionieren der LV-Elektrode nach sich, welche die Wahrscheinlichkeit einer Elektrodendislokation erhöht (4,39,40).

Zeitgemäße CRT-Systeme, die mit bipolaren linksventrikulären Elektroden angewendet werden, ermöglichen durch eine softwarebasierte elektronische Auswahl verschiedener Stimulationskonfigurationen eine PNS ohne Revisionseingriff zu umgehen. Dieses nicht invasive Verfahren wird als Electronic Repositioning (ER) bezeichnet.

1 Einleitung

1.3 Electronic Repositioning

Aufgrund der üblichen Risiken einer Allgemeinnarkose und einem erhöhten Risiko für Herzschrittmachertascheninfektionen sollte eine Revisionsoperation zugunsten eines nicht invasiven Vorgehens möglichst umgangen werden (37).

Moderne CRT-Geräte ermöglichen durch die Verwendung bipolarer Elektroden das originäre Verfahren des Electronic Repositioning.

Beim ER werden bipolare LV-Elektroden mit einem kompatiblen CRT-System eingesetzt um unterschiedliche Stimulations- und Wahrnehmungskonfigurationen elektronisch neu zu programmieren. Dies geschieht nicht invasiv, unter Beibehalten der bei der Implantation gewählten anatomischen Position der LV-Elektrode in der Koronarvene.

In diesem Zusammenhang kommt dem Wechsel von unipolaren auf bipolare Elektroden eine große Bedeutung zu, denn bipolare Elektroden verfügen, durch die Möglichkeit unterschiedliche Stimulationspfade zu programmieren und die Stimulationspolarität zu wechseln, über eine größere Programmieroption (41,42). Die linksventrikuläre bipolare Elektrode umfasst eine Kathode und Anode. Sie verfügt über eine Elektrodenspitze und einen Elektrodenring, wobei die Anode als Ringelektrode kurz vor der als Kathode wirkenden Sondenspitze liegt. Da die LV-Spitze und der LV-Ring sowohl als aktiver, stimulierender Teil der Elektrode (Kathode) als auch, neben der rechtsventrikulären Wendel, die bei einem CRT-D-Aggregat zur Schockabgabe dient, als nichtstimulierende Anode fungieren können, ergeben sich unterschiedliche Strompfade. Die vier in dieser Studie zur Verfügung stehenden Stimulationskonfigurationen, die sich daraus ergeben, lauten

1. LV Spitze/RV Wendel, welche der Standardstimulationskonfiguration entspricht
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

und werden in Abbildung 1 dargestellt.

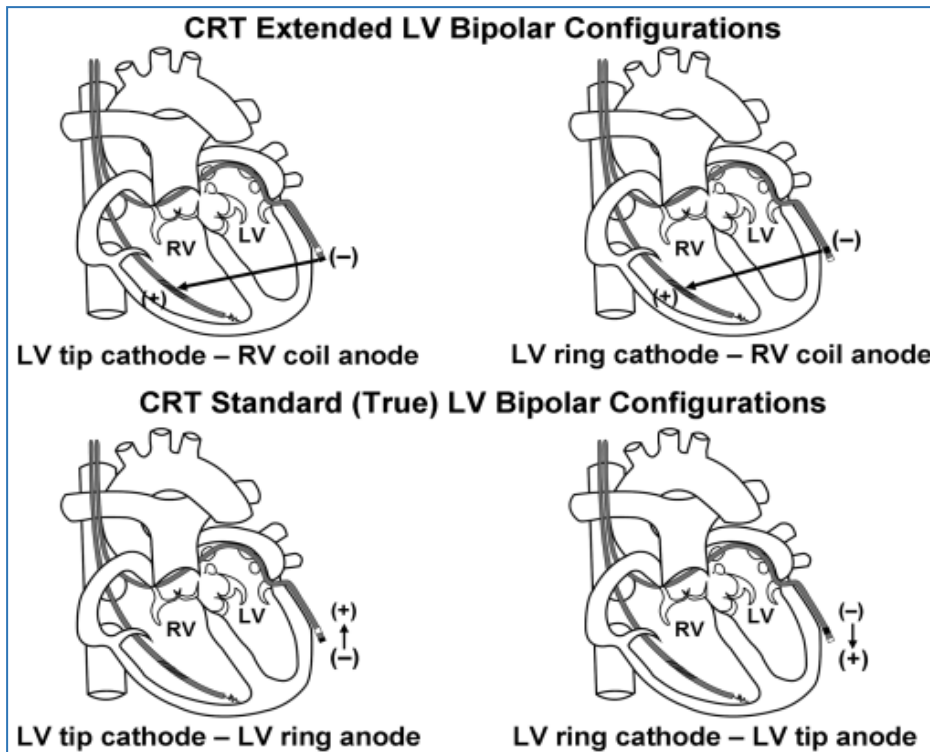


Abb. 1: Die vier Stimulationskonfigurationen des ER (43)

Durch die Auswahl der unterschiedlichen Strompfade besteht die Möglichkeit die Konfiguration zu programmieren, bei der eine unbeabsichtigte Stimulation des N. phrenicus umgangen und hohe Reizschwellen vermieden werden können (44).

Indem beim ER eine softwarebasierte Anpassung der Stimulationskonfiguration vorgenommen werden kann, stellt es eine elegante Lösung zur Umgehung der PNS-Problematik dar, ohne die Notwendigkeit einer invasiven Revisionsoperation.

Kommt es bereits während der Implantation oder auch nachfolgend zu einer Stimulation des N. phrenicus, kann zur Umgehung der PNS bei unveränderter anatomischer Lage der LV-Elektrode in der Koronarvene eine alternative Stimulationskonfiguration programmiert werden. Des Weiteren wird eine schonende Optimierung der CRT, unter anderem hinsichtlich bestmöglich niedriger Reizschwellen und somit eines geringen Energieverbrauchs, möglich. Dies ist vor dem Hintergrund bedeutsam, dass die Reizschwellen linksventrikulärer Elektroden aufgrund der Stimulation von epikardial häufig höher sind als die in der herkömmlichen Herzschrittmachertherapie verwendeten endokardial gelegenen rechtsventrikulären Elektroden (45,46). Die permanente Stimulation führt, unter Umständen noch verstärkt durch hohe LV-Reizschwellenwerte, zu einem erheblichen Batterieverbrauch und wegen Batterieerschöpfung somit zu einem vorzeitigen Wechsel des ICD-Schrittmacher-Aggregates (35).

Durch die Möglichkeit beim ER die Konfiguration für die linksventrikuläre Stimulation mit der

1 Einleitung

niedrigsten Reizschwelle auszuwählen, kann die Lebensdauer der Pulsgeneratorbatterie verlängert werden, so dass eine weitere Operation zu deren Erneuerung zu einem möglichst späten Zeitpunkt stattfinden kann (3).

Diese klinische Studie hat zum Ziel, die Inzidenz der Stimulation des N. phrenicus während der ersten sechs Monate nach der Implantation in einer Studienpopulation, bei der die CRT erstmals zur Anwendung kommt, zu erfassen und zu untersuchen wie häufig durch erfolgreiches Einsetzen des ER eine PNS sowie erhöhte LV-Reizschwellen umgangen werden können.

2 Material und Methoden

2 Material und Methoden

2.1 Patientenaufklärung

Alle Teilnehmer mussten vor dem Einschluss in die Studie durch den Prüfarzt aufgeklärt werden. Nach Erläutern, Durchsicht und Unterzeichnen der Einverständniserklärung durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter galt er als in die Studie eingeschlossen.

Die Aufklärung des Studienteilnehmers durch den Prüfarzt beinhaltete eine umfassende Erläuterung der Studie. Umfang und Ziele der bevorstehenden Untersuchungen sowie bekannte bzw. vorhersagbare Nutzeffekte, Risiken und mögliche Beschwerden mussten dargelegt werden. Zusätzlich erhielt jeder Teilnehmer einen Aufklärungsbogen, der ihn über Zweck und Art der Studie und die von ihm erwartete Mitarbeit informierte.

Des Weiteren erfolgte eine Unterrichtung über die Erfassung und das Speichern seiner studienrelevanten Daten. Ihm war verständlich zu machen, dass seine Teilnahme an der Studie über den gesamten Studienverlauf freiwillig ist.

Eine separat unterzeichnete Kopie der schriftlichen Einverständniserklärung wurde dem Patienten ausgehändigt.

2.2 Studienpopulation

In der Zeit vom 03.09.2007 bis 29.09.2008 wurden in der Klinik für Kardiologie im Deutschen Herzzentrum Berlin 35 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Ein Patient wurde aufgrund einer revisionspflichtigen Dislokation der Coronarsinus-Elektrode nicht weitergeführt, sodass 34 Patienten an der Studie teilnahmen.

In die Studie konnten alle Patienten aufgenommen werden, die nach den aktuell gültigen Richtlinien der nationalen und internationalen Gesellschaften für Kardiologie eine bestehende Indikation für die Therapie mit einem implantierbaren System zur kardialen Resynchronisationstherapie mit Defibrillator-Backup aufwiesen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestand nach den Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der deutschen Gesellschaft für Kardiologie der Empfehlungsgrad I für Patienten, die auch unter optimierter medikamentöser Therapie schwer symptomatisch waren (NYHA-Grad III-IV) und die Indikationskriterien erfüllten, die in Tabelle 2 aufgeführt werden.

2 Material und Methoden

Tabelle 2: Indikationskriterien für die CRT (8)

LVEF < 35%
SR
LSB mit QRS > 150 ms oder
echokardiographischer Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie und QRS \geq 120 ms bei LSB

Des Weiteren mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden:

- Einwilligung und Fähigkeit des Patienten, an dieser Studie teilzunehmen, dokumentiert durch seine unterschriebene Einverständniserklärung.
- Der Patient musste für die Nachkontrolle im Rahmen der Studie nach Ermessen der Untersucher zur Verfügung stehen.
- Der Patient musste mindestens 18 Jahre alt sein.
- Verwendung einer ACUIITY™-Elektrode oder EASYTRAK™-Elektrode (Typ 2 oder 3) der Firma Boston Scientific.

Erfüllte ein Patient eine der folgend genannten Ausschlusskriterien, so war ein Einschluss in die Studie nicht möglich:

- Dem Patienten wurde bereits zuvor eine LV-Elektrode implantiert.
- Frauen, die schwanger waren oder eine Schwangerschaft planten. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten vor Studieneinschluss einen negativen Schwangerschaftstest, der nicht älter als sieben Tage war, vorlegen.
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, einschließlich Medikamentenstudien.
- Unvermögen oder Weigerung die Patienteneinverständniserklärung zu unterschreiben.
- Unfähigkeit, sich der Aggregatimplantation einschließlich der unter Umständen erforderlichen Vollnarkose zu unterziehen.

2 Material und Methoden

2.3 Studiendesign

Die ERACE-Studie (Electronic Repositioning with Acuity and Easytrak leads) wurde als prospektive, nicht randomisierte multizentrische Studie konzipiert. Sie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen geänderten Fassung von Tokio (Oktober 2004), dem Medizinproduktegesetz sowie der ISO 14 155 (klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen) durchgeführt. Für das Studienprotokoll liegt ein positives Votum der Freiburger Ethik-Kommission International vom 12.06.2006 vor.

Die ERACE-Studie umfasst Patientendaten aus 54 deutschen und französischen Zentren, die insgesamt 292 Patienten in die Studie eingeschlossen haben.

Ziel der Studie war es die Vorteile, die das ER mit sich bringt, zu beurteilen. Dazu erfolgte die Erfassung und Auswertung der häufigsten klinischen Ereignisse und Komplikationen, die im Rahmen der CRT vorkommen und welche Rolle das Electronic Repositioning bei der Vermeidung dieser Komplikationen spielt.

Die vorliegende Arbeit wertet als Teil der ERACE-Studie die Daten von 34 Studienteilnehmern aus, die sich im Deutschen Herzzentrum Berlin erstmalig einer CRT-D-Implantation mit der Möglichkeit des ER unterzogen haben. Technische und patientenbezogene Daten wurden vor und während der Implantation, der Vorentlassungsuntersuchung (VU) und der Folgeuntersuchung (FU), welche innerhalb von sechs Monaten nach der Implantation erfolgte, systematisch ermittelt, auf einer Case Report Form (CRF) erfasst und ausgewertet.

2.3.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist zu evaluieren, welchen Nutzen das ER als nichtinvasive Alternative zur Umgehung einer PNS und Optimierung der LV-Reizschwelle mit sich bringt.

Primäre Zielgrößen

- die Inzidenz von Phrenicus/Zwerchfellstimulation in der CRT bei der Erstimplantation eines CRT-Systems
- die Inzidenz von PNS in der CRT während der ersten sechs Monate nach der Implantation
- die daraus resultierende Häufigkeit des erfolgreichen Einsatzes von ER zur Einstellung einer Konfiguration ohne eine diaphragmale Reizung infolge einer PNS.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Wirksamkeit des ER, gemessen am Anteil der Patienten, bei denen durch Einsatz des ER eine PNS vermieden werden kann und somit die daraus resultierende Häufigkeit des erfolgreichen Einsatzes des ER, um eine PNS-freie elektronische Stimulationskonfiguration zu erzielen.

Hierzu wurden das Vorkommen von PNS und die Stimulationsparameter der vier Stimulationskonfigurationen:

1. LV Spitze/RV Wendel
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

während der Implantation des CRT-Systems, der Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung analysiert. Nachfolgend wurde ermittelt bei wie vielen Patienten, bei denen in der Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel eine PNS vorkam, diese durch die Programmierung einer der drei alternativ zur Verfügung stehenden Stimulationskonfigurationen verhindert werden konnte.

Sekundäre Zielgrößen

Zu den sekundären Zielgrößen zählen Daten, die durch den Einsatz von ER positiv beeinflusst werden. Hierzu gehören die:

- LV-Reizschwelle in allen vier Stimulationskonfigurationen bei Implantation des CRT-D-Geräts, bei der Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung
- Stabilität der LV-Reizschwellen während des ersten halben Jahres nach Implantation

Zudem wurden folgende Daten zum Verlauf der primären Implantation der LV-Elektroden erfasst:

- initial anhand eines Venogramms ausgewähltes und final avisiertes Zielgefäß der LV-Elektrode
- der verwendete Elektrodentyp und die verwendeten Führungsdrähte die eine erfolgreiche LV Elektrodenimplantation ermöglicht haben
- die Dauer für die Platzierung der LV-Elektrode
- die gesamte Röntgendurchleuchtungszeit der Operation

2 Material und Methoden

- Gründe für das Umpositionieren von LV-Elektroden
- Auftreten unerwarteter Ereignisse

2.3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte vor der Implantation des CRT-D-Systems in Form der Registrierung der Basisdaten bei der Implantation, Vorentlassungs- sowie bei der Folgeuntersuchung. Bei Auftreten unerwarteter Ereignisse wurden diese in der dafür vorgesehenen CRF dokumentiert.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse deskriptiv ausgewertet und graphisch dargestellt. Quantitative Messdaten sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median und 1. und 3. Quartile angegeben. Kategoriale Daten werden als absolute Zahlen und Prozentsatz ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgte mittels Excel 2003. Die statistische Auswertung erfolgte durch Anwendung des Chi-Quadrat-Test, des Fisher's-Exact-Test und MANOVA mittels SPSS Version 16.

2.4 Prozeduren vor Implantation

Messungen und Datenerfassung

Vor der Implantation erfolgte eine echokardiographische und angiographische Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LV-EDD) sowie die Ermittlung des NYHA-Grades. Bei jedem Studienteilnehmer wurde vor der Implantation ein Ruhe-EKG angefertigt und geprüft, ob ein Sinusrhythmus vorlag.

Weiterhin wurden die QRS-Breite und das RR- und PQ-Intervall erfasst und eruiert, ob eine Störung der Erregungsleitung im Sinne

- einer QRS-Breite ≥ 120 ms oder
- eines kompletten Linksschenkelblocks (≥ 120 ms) vorlag.

2 Material und Methoden

Präoperative kardiale Anamnese

Zur kardialen Anamnese zählte das Erfragen folgender Grunderkrankungen:

- Koronare Herzerkrankung
- Herzklappenerkrankung
- Angeborener Herzfehler
- Kardiomyopathie:
 - ja- ischämisch
 - ja- dilatativ (DCM)
 - ja- hypertroph/obstruktiv (HOCM)
 - keine
- Andere Herzerkrankungen:
 - ja (mit Angabe der Erkrankung)
 - nein
 - unbekannt

Des Weiteren wurde abgeklärt, ob bei dem Patienten im Vorfeld eine der folgenden Interventionen stattgefunden hat:

- Perkutane Koronarintervention
- Bypass-Operation
- Herzklappen-Ersatz
- Andere Herzklappen-Operation
- Ablationstherapie

Mit ja/nein oder unbekannt wurde angegeben, ob bei dem Studienteilnehmer

- ein Myokardinfarkt
- ein Apoplex
- eine Synkope oder
- eine Reanimation außerhalb eines akuten Myokardinfarkts stattfand.

2 Material und Methoden

Zu den Begleiterkrankungen, die abgefragt wurden zählen:

- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2mg/100ml)
- Schilddrüsenerkrankung
- Lungenerkrankung (COPD)
- Andere relevante Erkrankungen

Ferner wurde geprüft, welche Indikation für einen ICD vorlag. Die Kriterien der Sekundär- und der Primärprävention für eine ICD-Implantation sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Indikationskriterien zur Implantation eines ICD (47)

Sekundärprävention
Zustand nach überlebtem Herzstillstand
ventrikuläre Tachykardie - hämodynamisch instabil, Synkope - hämodynamisch stabil
Primärprävention
Nichtischämische dilatative Kardiomyopathie
Koronare Herzkrankheit (KHK/Zustand nach Myokardinfarkt)
Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ unabhängig von der kardialen Grunderkrankung

Erstellen eines Venogramms

Prinzipiell war im Rahmen dieser Studie als Vorbereitung für die CRT-D-Implantation die Erstellung eines kardialen Venogramms vorgesehen. Es war dem implantierenden Arzt überlassen, ob dieses durch eine separate Koronarangiographie im Vorfeld der eigentlichen Implantation oder direkt zu Beginn der Implantationsoperation erstellt wurde.

Mittels dieses Venogramms legte sich der implantierende Arzt auf eine Zielposition und einen Elektrodentyp fest, der verwendet werden sollte.

2 Material und Methoden

Als Zielgefäße standen zur Auswahl:

- die anteriore Vene
- die posteriore Vene oder
- die laterale Vene

in

- basaler
- mittlerer oder
- apikaler Lage.

Als LV-Elektrodentyp standen die EASYTRAK 2™, EASYTRAK 3™ oder ACUITY™ Steerable der Firma Boston Scientific zur Verfügung. Die Auswahl wurde zu Beginn der Implantation auf der Implantations-CRF protokolliert.

2.5 Implantation

Das CRT-System beinhaltete ein CRT-ICD-Aggregat, eine rechtsatriale, eine linksventrikuläre und eine rechtsventrikuläre ICD-Elektrode. Die Implantation erfolgte in Lokalanästhesie am wachen Patienten durch einen erfahrenen Kardiologen.

Nach Auswahl des Elektrodentyps erfolgte die Implantation des CRT-D-Gerätes und die elektrischen Messungen in den vier verfügbaren ER-Konfigurationen.

1. LV Spitze/RV Wendel
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

Die Implantation im Herzkatheterlabor wurde unter strikter Einhaltung der Hygienebedingungen für Eingriffe mit permanenten medizinischen Implantaten durchgeführt.

Das Herzkatheterlabor musste neben der herkömmlichen Überwachung wie EKG, Pulsoxymetrie und nichtinvasiver Blutdruckmessung die technische Ausstattung für ein umfassendes Monitoring und die Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation gewährleisten.

2 Material und Methoden

2.5.1 Vorgehensweise

Für die Implantation von CRT-Geräten hat sich das transvenöse Vorgehen als Methode der Wahl etabliert. Die Implantation eines CRT-Systems kann sowohl über einen links- als auch über einen rechtsseitigen Zugangsweg erfolgen. Häufig wird aufgrund der besseren Platzierbarkeit der Führungskatheter und Elektroden im Coronarsinus ein linksseitiges Verfahren bevorzugt. Des Weiteren ist die Defibrillationsschwelle bei rechtsseitigem Zugang oftmals höher, da das Aggregat Teil des Stromflusses bei der Schockabgabe ist und dies in Linksseitenlage weitaus effektiver ist.

Zu Beginn wurde die Aggregattasche in Lokalanästhesie unterhalb der Clavicula nahe der vorderen Axillarlinie submuskulär präpariert.

Implantation der rechtsseitigen Elektroden

Vor der Sondierung des Coronarsinus wurde die rechtsventrikuläre Elektrode implantiert. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass in ca. 20% der Fälle höhergradige AV-Blockierungen bei der Sondierung des CS auftreten können. Die Elektrode im rechten Ventrikel erlaubte in solch einem Fall, eine sichere rechtsventrikuläre Stimulation, auch bei möglichem AV-Block III°.

Die Platzierung der rechtsatrialen Elektrode konnte vor oder nach der LV-Elektrodenimplantation erfolgen. Es empfahl sich jedoch, sie nach der Implantation der LV-Elektrode einzusetzen, da somit die Platzierung des Coronarsinus-Führungskatheters erleichtert wurde.

Die rechtsatriale Elektrode wurde im rechten Vorhof septal, lateral oder im Herzohr fixiert.

Der Zugang für die konventionellen Elektroden erfolgte über die linke V. subclavia. Unter Verwendung eines gebogenen Mandrins wurde die rechtsventrikuläre Elektrode unter Durchleuchtung durch die Trikuspidalklappe und den rechten Ventrikel in den Pulmonalarterienstamm vorgeschoben. Nach dem Wechsel auf einen geraden Mandrin erfolgte der Rückzug aus dem Pulmonalarterienstamm mit Positionierung in der rechtsventrikulären Spitze.

Implantation der linksventrikulären Elektrode

Unter Verwendung eines speziellen Führungskatheters für das Ostium des Coronarsinus wurde dieser sondiert und zunächst über einen Einschwemmkatheter unter Kontrastmittelgabe und Röntgendurchleuchtung die Anatomie des Coronarsinus mittels retrograder Phlebographie dargestellt und die Zielvene festgelegt. Danach wurde die LV-Elektrode am Ort der optimalen Reizschwelle und Wahrnehmung platziert.

War die endgültige Position der LV-Elektrode gefunden, mittels des PSA (Pacing-System-Analyzer), einem speziellen Analysegerät, elektrisch ausgemessen und ihre Lage vom Prüfarzt befürwortet worden, wurde die Nahtmanschette mit Hilfe eines nicht resorbierbaren Fadens fixiert. Dabei musste beachtet werden, dass das Nahtmaterial nicht unter zu festem Zug stand, da sonst eine Schädigung der elektrischen Isolierung entstehen konnte. Dann wurde die LV-Elektrode an das CRT-D-Gerät angeschlossen und am Ende der Intervention in Kurznarkose eine ventrikuläre Tachykardie induziert und überprüft, ob die erfolgreiche Terminierung durch das ICD-System gelang. Abbildung 2 illustriert ein implantiertes CRT-D-System.

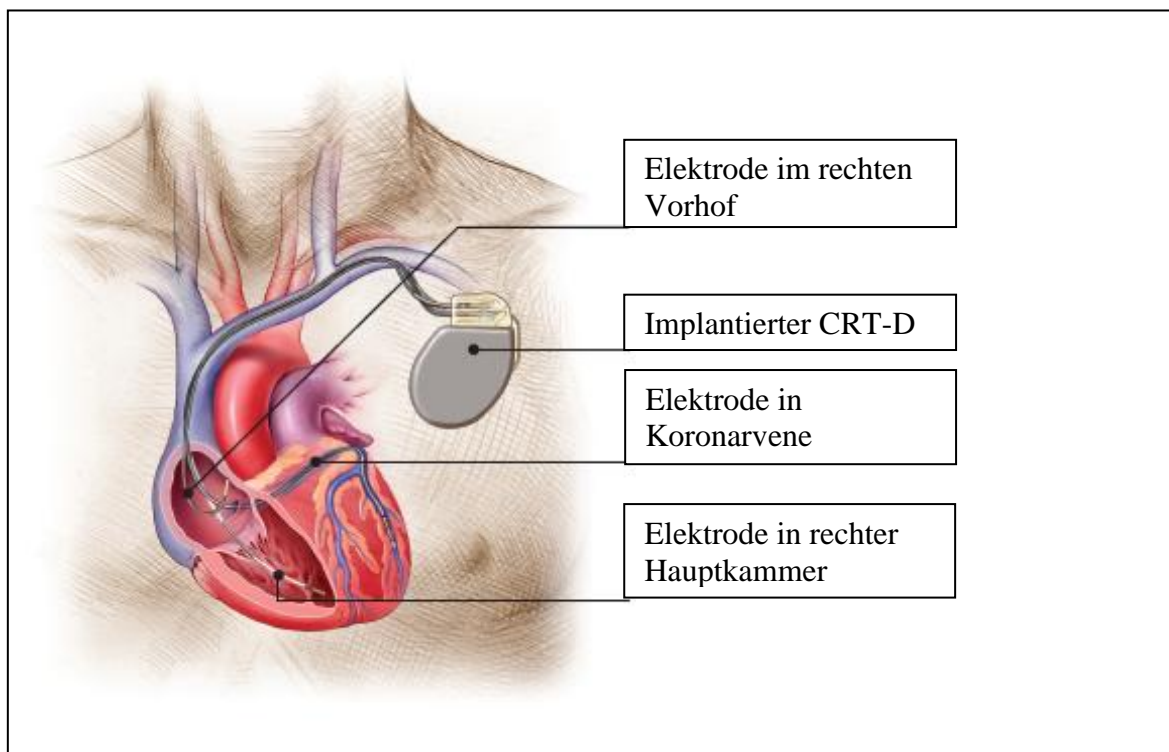


Abb. 2: Implantiertes CRT-D-System (48)

2 Material und Methoden

Die Strategie bei der LV-Elektroden-Implantation für den Fall, dass das ursprünglich ausgewählte Zielgefäß nicht erreicht werden konnte, die Verankerung der Elektrode nicht möglich war oder keine zufriedenstellenden elektrischen Werte erzielt werden konnten, sah folgendes Vorgehen vor:

- Umpositionieren der LV-Elektrode nach proximal bzw. distal im initial gewählten Zielgefäß.
- Geling dies nicht, sollten andere, anatomisch für die CRT als geeignet befundene Seitenäste des Coronarsinus anvisiert werden.
- Bestand trotz Umpositionieren im Zielgefäß und Wahl eines alternativen Seitenastes des CS immer noch keine Aussicht auf eine effektive CRT, erfolgte der Umstieg auf einen anderen LV-Elektrodentyp, mit dem wiederholt nach dem oben genannten Schema verfahren wurde.

Um eine gute Vergleichbarkeit zu erzielen wurde eine vorgegebene Strategie bei der Implantation verfolgt, die in Abbildung 3 als Flussdiagramm dargestellt wird.

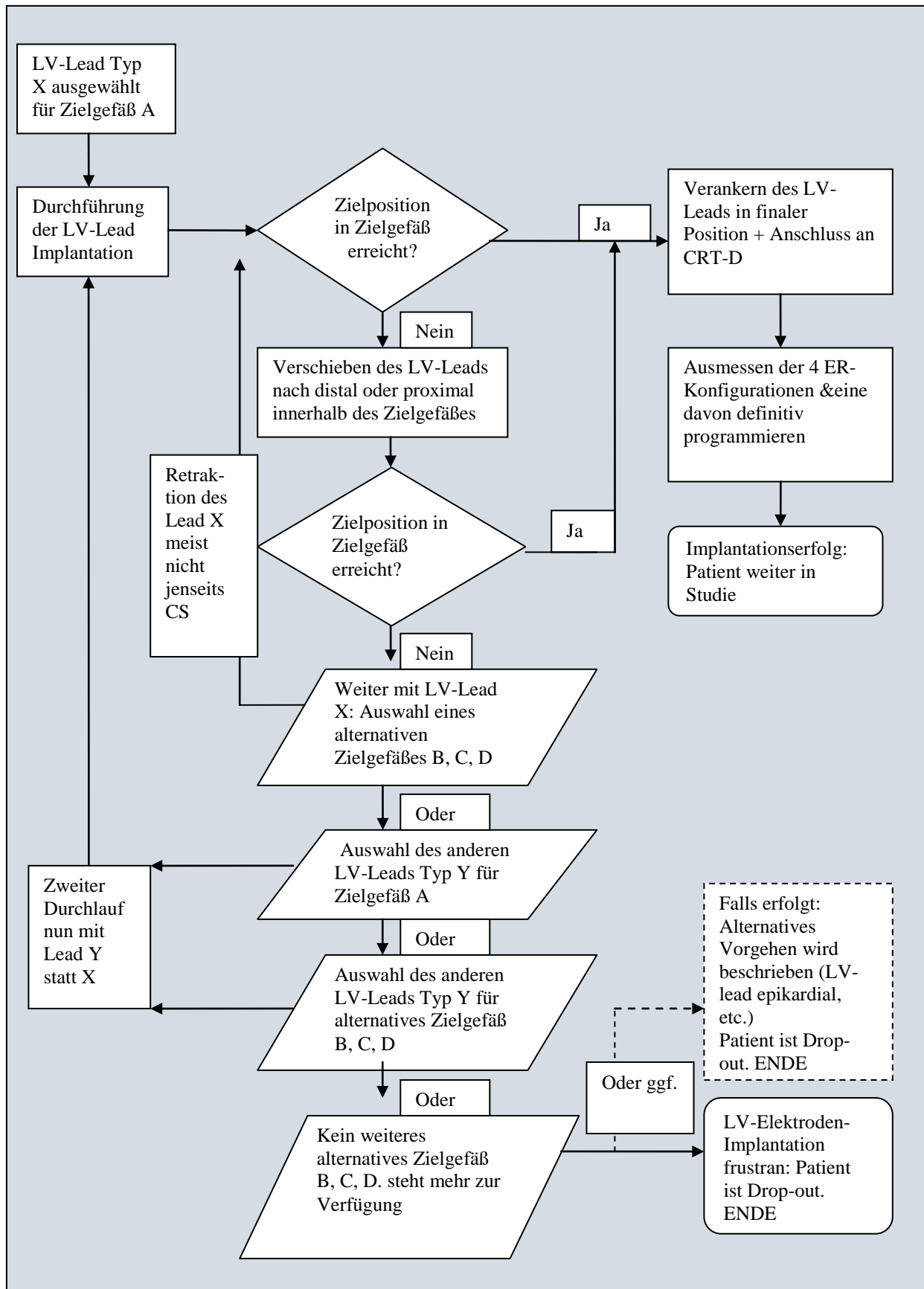


Abb. 3: Flussdiagramm zum Ablauf der Implantation

2 Material und Methoden

Stellte sich ein Implantationsversuch mit den beiden Elektrodentypen ACUITY™ oder EASYTRAK™ 2 bzw. 3 als erfolglos dar und musste auf einen anderen LV-Elektrodentyp zurückgegriffen oder sogar auf die Platzierung einer LV-Elektrode verzichtet werden, wurde auch dieser gescheiterte Implantationsversuch, das verwendete alternative Verfahren und der Ausgang des Eingriffes auf der Implantations-CRF dokumentiert.

Der Patient galt in diesem Fall als Drop-out und wurde als Studienteilnehmer nicht weitergeführt.

2.5.2 Messungen

Für die rechtsatriale, rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Elektrode wurden die Reizschwellen und die Elektrodenimpedanzen gemessen. Hierfür fanden die in der konventionellen Schrittmachertherapie verwendeten Messgeräte Anwendung. Die Richtwerte für die rechtsatriale und rechtsventrikuläre Elektrode entsprachen denen der konventionellen Schrittmacher- und ICD-Systeme, sie sind der unten angeführten Tabelle 4 zu entnehmen. Im Gegensatz zu den Pacing-Impedanzen, die links- wie rechtsventrikulär meist ähnlich sind, liegen die Stimulationsreizschwellen für die linksventrikulären Elektroden häufig etwas über dem Niveau der rechtsventrikulären Elektroden. Dies liegt daran, dass die LV-Elektrode epikardial stimuliert, während die rechtsatriale und rechtsventrikuläre Elektrode endokardial gelegen sind und hier eine effektivere Stimulation die Regel ist.

Werte von 2-3 V wurden als hinreichend angesehen. Die linksventrikuläre Reizschwelle wurde ab einem Wert $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms als erhöht beurteilt.

Tabelle 4: Intraoperative Messwerte für konventionelle Schrittmacher und ICD-Elektroden (49)

Parameter	Optimal	Akzeptabel
P-Welle	$\geq 2,5$ mV	1-2,5 mV
Atriale Reizschwelle (@ 0,5 ms)	≤ 1 V	$\leq 1,5$ V
R-Welle	≥ 8 mV	≥ 4 mV
Stimulationsimpedanzen (RA+RV)	300-1500 Ω	

2.5.3 Ausschluss einer extrakardialen Stimulation

Während der elektrischen Messungen bei Implantation, der Vorentlassungs- sowie der Folgeuntersuchung wurde die Inzidenz von PNS, die LV-, die PNS-Reizschwelle und die allgemeinen Stimulationsparameter in den vier Stimulationskonfigurationen evaluiert. Bedingung, die LV-Reizschwelle zu akzeptieren, war das Ausbleiben einer extrakardialen Stimulation. Um diese auszuschließen wurde bei maximaler Stimulationsspannung von 7,5 V @ 0,5 ms in tiefer In- und Expiration sowie in Atemmittellage stimuliert. Die Sinn dieses Atemmanövers lag darin, dass eine lageabhängige, diaphragmale Stimulation bei einem Teil der Patienten erst bei der Mobilisation nach der Implantation erkannt wird (50).

Trat eine Phrenicusstimulation auf, so wurde die PNS-Reizschwelle ermittelt. Dies erfolgte gemäß eines standardisierten Step-down-Protokolls durch Herabsetzen der Spannung in 0,1 V-Schritten, bis eine PNS nicht mehr zu verzeichnen war. Die LV-Reizschwelle wurde entsprechend bestimmt.

2.5.4 Elektrische Messungen in finaler Elektrodenposition

Wurde die finale anatomische Position für die LV-Elektrode gefunden, elektrisch ausgemessen und als geeignet beurteilt, erfolgte die Fixierung der Nahtmanschette und der Anschluss der Elektrode an das CRT-D-Gerät.

Mittels des angeschlossenen CRT-D-Aggregates wurden anschließend am liegenden Patienten die elektrischen Messungen und die Aufzeichnung der Datensätze in die CRFs vorgenommen.

Für jede der vier Stimulationskonfigurationen

1. LV Spitze/RV Wendel
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

wurden folgende Parameter dokumentiert:

- die Elektrodenkonfiguration und Polarität
- die LV-Reizschwellen [@ 0,5 ms [V]]
- die LV-Stimulationsimpedanz [Ω]
- LV-Amplituden der R-Welle [mV]
- Reizschwelle der PNS [@ 0,5 ms [V]].

2 Material und Methoden

In der final gewählten Konfiguration wurden

- die eingestellte Stimulationsspannung [V] und
- die Pulsbreite [ms] dokumentiert.

Jegliches Umpositionieren der LV-Elektrode gegenüber der ursprünglich mittels des Koronarvenogramms ausgewählten Endposition wurde dokumentiert. Hierzu zählte das Verschieben der Elektrode nach proximal oder distal innerhalb des Zielgefäßes, die Wahl eines anderen Seitenastes des CS sowie der Grund für das Manöver.

Die LV-Reizschwelle wurde mittels Step-down-Protokoll ermittelt. Hierfür wurde der Pacing-System-Analyzer-Output vom Maximalwert (7,5 V) schrittweise um jeweils 0,1 V reduziert und im Fall einer PNS die Reizschwelle in allen Stimulationskonfigurationen gemessen und mit der LV-Reizschwelle verglichen, um festzustellen, ob eine biventrikuläre Stimulation durchführbar ist.

Datenerfassung bei der Implantation

Auf der Implantations-CRF wurden folgende Elemente erfasst:

- Zielgefäß zu Beginn der Implantation, welches im Zuge der Implantationsvorbereitung ausgewählt wurde
- Verwendete Elektrodentypen
- Verwendete Führungsdrähte (bei Verwendung EASYTRAK™ und ACUITY™) und Mandrins (bei Verwendung von ACUITY™)
- Dauer der LV-Elektroden-Platzierung
- Dauer der gesamten Röntgendurchleuchtungszeit
- Das Gefäß, in dem die Elektrode final platziert wird
- Anlässe für das Umpositionieren der LV-Elektroden
- Anlässe für die Wahl anderer Elektrodentypen

2 Material und Methoden

2.6 Vorentlassungsuntersuchung

Bei der Vorentlassungsuntersuchung wurde erfasst, ob es seit der Implantation bzw. nach der Entlassung zum Auftreten einer Phrenicus/Zwerchfellstimulation gekommen ist und in welchen Körperpositionen oder Bewegungen diese auftrat. Sollte bei einem Patienten nach der Implantation oder nach der Vorentlassungsuntersuchung eine PNS aufgetreten sein, so wurden die vier Messreihen möglichst in der angegebenen Provokationsposition durchgeführt. Kam es bei dem Studienteilnehmer während des vergangenen Nachsorgezeitraums nicht zu einer PNS, wurden die elektrischen Messungen in liegender Position des Patienten vorgenommen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu erzielen.

Sowohl bei der Vorentlassungs- als auch bei Folgeuntersuchung wurden folgende Punkte eruiert:

- die Stabilität der Reizschwellen: LV-Reizschwelle und PNS-Reizschwelle aller vier Stimulationskonfigurationen
- Auftreten von PNS

2.7 Folgeuntersuchung

Die Datenerhebung bei der Folgeuntersuchung erfolgte in einem Zeitrahmen von drei bis sechs Monaten nach der Implantation. Sie beinhaltet, wie bei Implantation und bei der VU, die elektrischen Messreihen in den vier Konfigurationen des ER.

Erneut wurde ermittelt und dokumentiert, ob es während der Nachsorgezeit zu PNS gekommen ist und ob eine PNS-Provokationsposition existierte. War dies der Fall, wurden die elektrischen Messungen in der PNS-Provokationsposition durchgeführt. Sollte keine PNS aufgetreten sein, erfolgte die elektrische Messung in liegender Position des Patienten.

2 Material und Methoden

2.8 Material

2.8.1 Medizinproduktauswahl

Für alle aufgeführten CRT-D-Geräte und Elektroden bestand eine CE-Zertifizierung für ihren Einsatz in Europa gemäß den in den zugehörigen Boston Scientific-Produkt-handbüchern beschriebenen Vorgehensweisen.

CRT-D-Impulsgeneratoren

Zulässig für diese Studie waren alle für den Markt zugelassenen CRT-Aggregate der Firma Boston Scientific, die über eine ICD-Funktion und die Möglichkeit des Electronic Repositioning verfügen, über die Tabelle 5 eine Übersicht bietet.

Tabelle 5: implantierte CRT-D-Modelle

Modell		Modus
CONTAK RENEWAL 4 RF HE	H239	DDD/R
CONTAK RENEWAL 4 RF	H230	DDD/R
CONTAK RENEWAL 4	H190	DDD/R
CONTAK RENEWAL 4 HE	H197	DDD/R
Cognis 100D	P107	DDD/R

Linksventrikuläre, intravenöse CRT-Elektroden

Für die linksventrikuläre Stimulation/Detektion wurden die in Tabelle 6 aufgeführten endokardialen CS-Elektroden verwendet.

Tabelle 6: Verwendete CRT-Elektroden

	Modellnummer
EASYTRAK™ 2	4542, 4543
ACUITY™ Steerable	4554, 4555

2 Material und Methoden

Rechtsseitige Elektroden

Für die rechte Herzseite konnten alle handelsüblichen rechtsatrialen Stimulations-/Detektionselektroden und rechtsventrikulären Defibrillator-Elektroden mit Stimulations-/Detektionsfunktion implantiert werden, sofern sie mit den zugelassenen CRT-D-Geräten kompatibel waren.

Rechte Vorhofelektrode (Pacingelektrode)

Alle Studienteilnehmer erhielten eine rechte Vorhofelektrode vom Modell FLEXTEND von Boston Scientific mit der Modellnummer 4096.

Rechte Ventrikel­elektrode (Defibrillationselektrode)

Defibrillationselektroden verfügen über einen bipolaren Pace-/Sense-Anteil und zusätzlich über eine oder zwei Schockwendel zur Abgabe eines hochenergetischen Stromimpulses bei der Defibrillation.

Als rechtsventrikuläre Elektroden standen die Modelle Endotak Reliance G, Endotak oder Reliance G mit den Modellnummern 175, 176 und 185 zur Verfügung. Dabei handelt es sich um silikonisierte Multilumen-Defibrillatorelektroden mit integriert bipolarem Sensing. Die Endotak-Elektroden verfügen über zwei und die Reliance-Elektroden über eine oder zwei Schockwendel. Die Endotak und Reliance Elektroden sind im sogenannten Multilumendesign ausgeführt. Dabei verlaufen verschiedene Leiter parallel durch einen isolierenden Elektrodenkörper.

Die Endotak Reliance G-Elektroden sind mit einer patentierten GORE™ Beschichtung überzogen, die das Einwachsen von Gewebe in die Defibrillations-Wendel verhindern soll, ohne die elektrischen Eigenschaften der Elektrode zu beeinträchtigen. Dadurch wird im Fall eines Elektrodenaustauschs die Sondenexplantation vereinfacht.

Führungs- und Innenkatheter

Es wurden folgende Führungskatheter der Firma Boston Scientific verwendet:

CS-EH Modelle 7712, 7511

CS-MP Modelle 6755, 7555, 7559

Als Innenkatheter kamen die Typen CS-IC 90 und CS-IC 50 zur Anwendung

3 Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Patienten, bei denen erstmalig die Implantation eines CRT-Defibrillator-Systems mit einem bipolaren linksventrikulären-Leitungssystem indiziert war, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das Vorkommen von PNS und die Stimulationsparameter wurden in den vier vorhandenen Stimulationskonfigurationen

1. LV Spitze/RV Wendel
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

während der Implantation, der Vorentlassungs- und der Folgeuntersuchung gemessen und dokumentiert.

3.1.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 35 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen und unterzogen sich einer transvenösen Implantation einer linksventrikulären Elektrode. Ein Patient wurde aufgrund einer Dislokation der Coronarsinussonde nicht als Studienteilnehmer weitergeführt und aus der Studie ausgeschlossen, sodass 34 Patienten die Studie komplett durchliefen.

Die Studienpopulation setzte sich aus 24 Männern (70,6%) und 10 Frauen (29,4%) zusammen. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug $60,7 \pm 10,5$ Jahre.

Alle Patienten befanden sich im NYHA Stadium III. 85,3% der Betroffenen hatten eine stark eingeschränkte LVEF $\leq 30\%$. Die mittlere LVEF lag bei $24,97\% \pm 6,5\%$, die mittlere QRS-Breite bei $154,1 \text{ ms} \pm 15,2 \text{ ms}$. Weitere Details zu den klinischen Basisdaten, der kardialen Anamnese, den Begleiterkrankungen und der Medikation der Teilnehmer sind in Tabelle 7-11 dargestellt.

3 Ergebnisse

Tabelle 7: Patientendaten

Kenndaten n= 34	
Alter [Jahre]	39-71
Alter [Jahre] ± Standardabweichung	60,71 ± 10,48
Männlich	70,6% (24/34)
Größe [cm]	172,1 ± 9,7
Gewicht [kg]	81 ± 23,1
Kardiale Erkrankungen	
KHK	(14/34) 41,2%
Kardiomyopathie	(34/34) 100%
ischämisch	(8/34) 23,5%
DCM	(26/34) 76,5%
Herzklappenerkrankung	(17/34) 50%
Kardiale Interventionen	
Z. n. Herzklappenersatz	(5/34) 14,7%
Z. n. Aortenklappenersatz	(4/34) 11,7%
Z. n. Mitralklappenersatz	(1/34) 2,9%
Kein Angabe zur betroffenen Herzklappe	(1/34) 2,9%
Andere Operationen:	
Z. n. Suprakoronarem Aortenersatz nach Typ A	(1/34) 2,9%
Dissektion	
Z. n. einer Ablationstherapie	(3/34) 8,8%
Z. n. Myokardinfarkt	(5/34) 14,7%
Z. n. perkutaner Koronarintervention	(10/34) 29,4%
Z. n. Bypass-OP	(3/34) 8,8%

3 Ergebnisse

Tabelle 8: Kardiale Daten

Kardiale Parameter	
NYHA I / II / III / IV	0% / 0% / 100% / 0%
LVEF [%] (Mittelwert \pm SD)	24,97 \pm 6,5
LVEDD [mm] Mittelwert \pm SD)	66,4 \pm 8,2
Median	64,5
1.Quartile	60
3.Quartile	70
Sinusrhythmus	(24/34) 70,5%
QRS-Breite bei SR [ms], (Mittelwert \pm SD)	154,1 \pm 15,2
Median	155
RR-Intervall bei SR [ms], (Mittelwert \pm SD)	930,4 \pm 98,3
Median	935
Störung der Erregungsleitung	
QRS-Breite < 120 ms	(0/24) 0%
kompletter Linksschenkelblock bei SR	(24/24) 100%
kompletter Rechtsschenkelblock bei SR	(0/24) 0%
Supraventrikuläre Salven	(2/34) 5,9%
Vorhofflimmern	(10/34) 29,4%
- paroxysmal	- (4/34) 11,8%
- persistierend	- (2/34) 5,8%
- permanent	- (4/34) 58,8%

3 Ergebnisse

Tabelle 9: Begleiterkrankungen

Arterielle Hypertonie	(21/34) 61,8%
Diabetes mellitus	(7/34) 20,6%
Niereninsuffizienz (Kreatinin \geq 2mg/dl)	(0/34) 0%
Schilddrüsenerkrankung	(3/34) 8,8%
Überfunktion	(1/3) 2,9%
Unterfunktion	(1/3) 2,9%
Keine Angabe über Art der Erkrankung	(1/3) 2,9%
Lungenerkrankung (COPD)	(5/34) 14,7%
Andere relevante Erkrankungen:	(4/34) 11,7%
- pAVK	(1/34) 2,9%
- pulmonale Hypertonie	(3/34) 8,8%
Z. n. Synkope	(10/34) 29,4%
Z. n. Apoplex	(2/34) 5,9%

Tabelle 10: Medikation

B-Blocker	(30/34) 88,2%
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	(33/34) 97,1%
Diuretika	(27/34) 79,4%
Andere Antihypertensiva	(1/34) 2,9%
Amiodaron	(6/34) 17,6%
Sotalol	(0/34) 0%
Klasse-I-Antiarrhythmika	(0/34) 0%
Digitalis	(7/34) 20,6%
Kalziumantagonisten	(3/34) 8,8%
ASS	(16/34) 47%
Clopidogrel	(3/34) 8,8%
Marcumar	(5/34) 14,7%
Phenprocoumon	(1/34) 2,9%
Statine	(14/34) 41,2%
Orale Antidiabetika	(3/34) 8,8%

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Indikation zur Implantation eines ICD

Sekundärprävention	(4/34) 11,8%
Z. n. überlebtem Herzstillstand oder Kammerflimmern	(1/34) 2,9%
Z. n. symptomatischer ventrikulärer Tachykardie	(2/34) 5,9%
Z. n. ventrikulärer Tachykardie mit schlechter LVEF	(1/34) 2,9%
Primärprävention	(30/34) 88,2%

3.2 Technische Daten zur Implantation

3.2.1 Linksventrikuläre Elektrode

Anhand eines Venogramms erfolgte die Planung der LV-Elektroden-Implantation. Zu Beginn der Implantation legte der Implanteur den Elektrodentyp, das Zielgefäß und die Zielposition für die LV-Elektrode fest.

Abbildung 4 zeigt den initial ausgewählten Elektrodentyp.

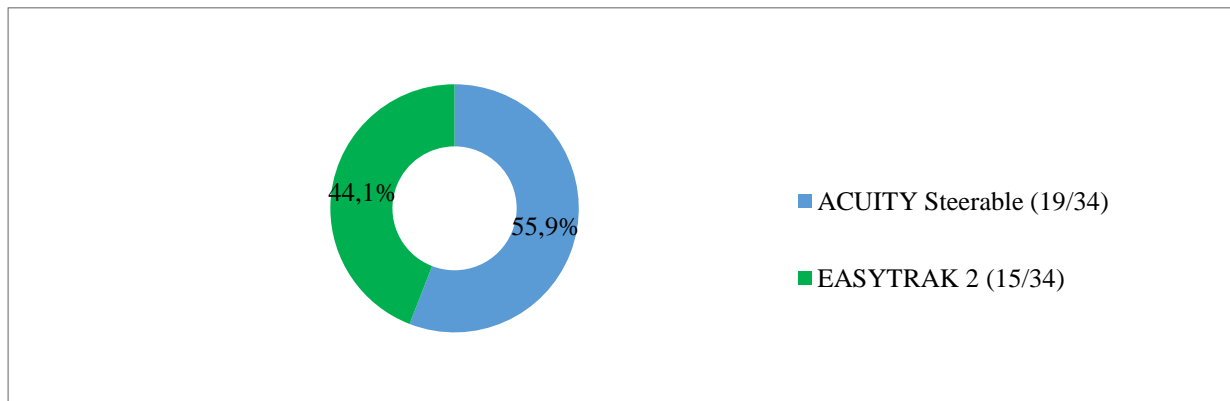


Abb. 4: Initial ausgewählter LV-Elektrodentyp

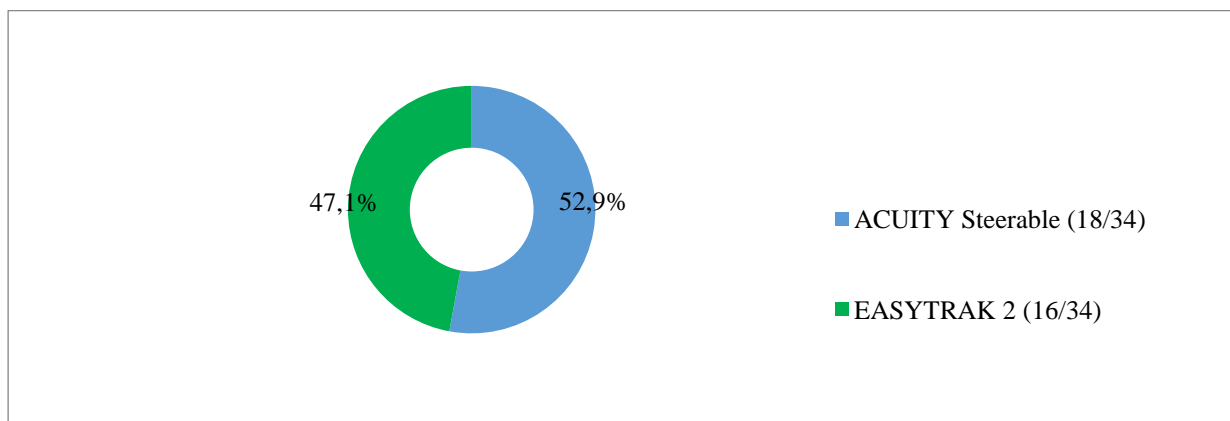


Abb. 5: Finaler implantierter LV-Elektrodentyp

3 Ergebnisse

Abbildung 5 illustriert den final gewählten LV-Elektrodentyp. 52,9% erhielten eine ACUITY™ Steerable und der Rest der Teilnehmer eine EASYTRAK™ 2 Elektrode.

Vorgesehen war in 31 Fällen eine Implantation in die laterale und in drei Fällen in die posteriore Vene. Eine Implantation in die anteriore Vene war initial nicht vorgesehen. Als Endposition wurden bei 30 Teilnehmern eine mittlere, bei drei eine apikale und bei einem eine basale Lage geplant. Diese wurden in 27 Fällen (79,4%) in die laterale, in vier (11,8%) in die posteriore und in drei Fällen (8,8%) in die anteriore Vene implantiert, bei 28 Patienten (82,4%) in mittlerer, bei vier (11,8%) in apikaler und bei zwei (5,9%) in basaler Endposition.

Abbildung 6 und 7 ist eine vergleichende Gegenüberstellung von initial angedachter und final gewählter Zielvene und Position der LV-Elektrode zu entnehmen.

Die Implantation aller Elektroden erfolgte via Führungsdraht.

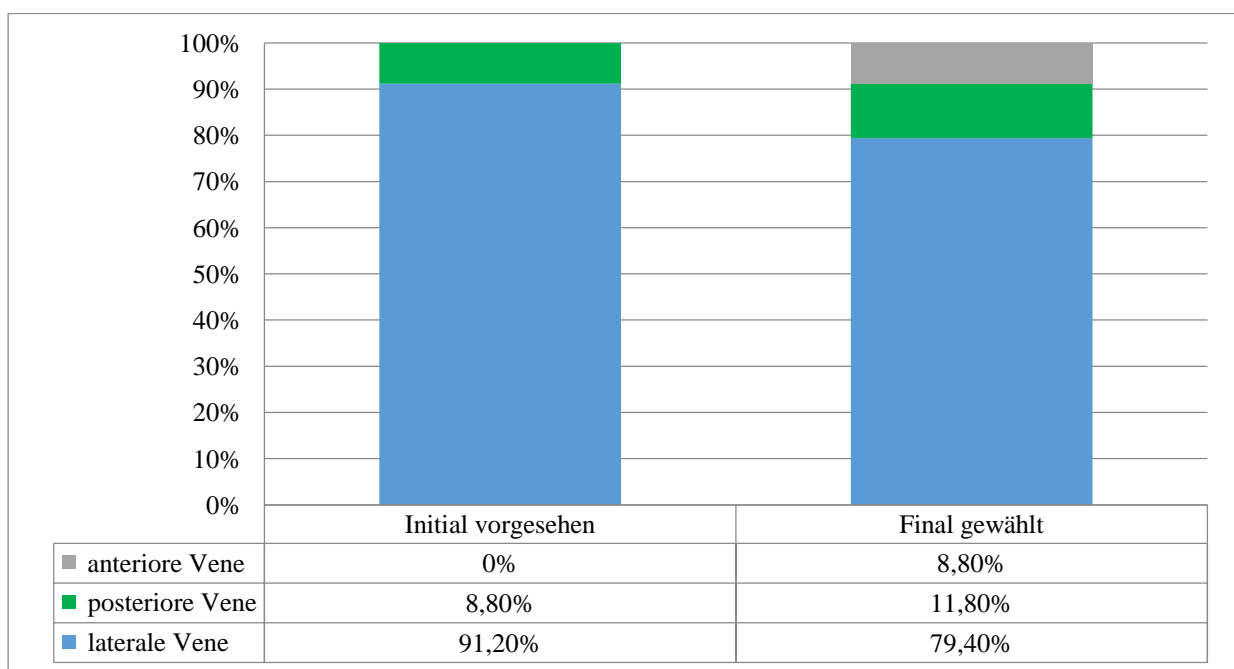


Abb. 6: Auswahl des Zielgefäßes für die LV-Elektrode

3 Ergebnisse

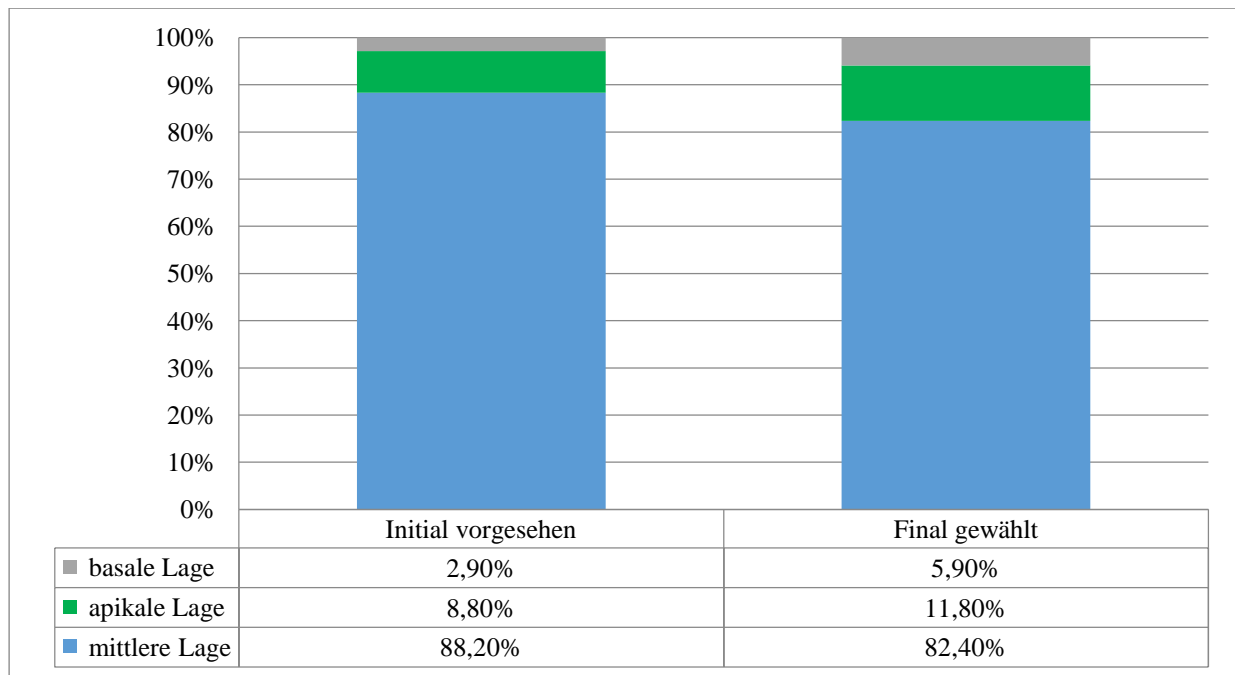


Abb. 7: Auswahl der Position der LV-Elektrode

Bei 6 von 34 Teilnehmern (17,6%) wurde die LV-Elektrode nicht in das anfänglich gewählte Zielgefäß, sondern in einem alternativen Seitenast platziert.

Bei zwei Studienteilnehmern (5,9%) wählte man eine alternative Endposition.

In einem Fall (2,9%) wurde von einer ACUITY™- auf eine EASYTRAK™2-Elektrode gewechselt, da der ursprünglich gewählte Elektrodentyp trotz Wahl eines anderen Seitenastes und Lagevariation nicht erfolgreich platziert werden konnte. Schließlich erfolgte die Platzierung der alternativen Elektrode nicht wie geplant in der lateralen Vene in mittlerer Lage, sondern in der anterioren Vene in basaler Lage.

Hindernisse bei der Platzierung der LV-Elektrode waren in sieben Fällen (20,6%) schwierige anatomische Verhältnisse im Sinne eines sehr verschlungenen (8,8%) oder sehr engen Gefäßes (11,8%). Eine zu hohe Reizschwelle war bei vier (11,8%) und eine PNS bei einem Studienteilnehmer (2,9%) der Grund für das Umpositionieren der Elektrode. Das Handling der Elektrode war in keinem Fall ein Hindernis bei der Implantation. Ein Abbruch der LV-Elektrodenplatzierung oder die Wahl eines alternativen Vorgehens (epikardiale LV-Elektrodenanlage mittels lateraler Thorakotomie) wurde nicht notwendig.

3 Ergebnisse

3.2.2 Rechte Vorhofelektrode (Pace/Sense-Elektrode)

Alle Studienteilnehmer erhielten eine rechte Vorhofelektrode vom Modell FLEXTEND 2, mit der Modellnummer 4096 des Herstellers Boston Scientific.

Tabelle 12: Lage der rechten Vorhofelektrode

Herzohr	58,8%
rechtsatrial lateral	23,5%
rechtsatrial septal	14,7%

3.2.3 Rechte Ventrikel­elektrode (Defibrillationselektrode)

Allen Patienten wurde eine rechte Ventrikel­elektrode vom Hersteller Boston Scientific implantiert, die gewählten Modelle sind Tabelle 13 zu entnehmen. Bei den Lagemöglichkeiten RV Septum, RV Apex und RV Ausflusstrakt wurden in dieser Studie alle RV-Elektroden im Apex des rechten Ventrikels platziert.

Tabelle 13: Gewählte rechtsventrikuläre Elektrode

ENDOTAK RELIANCE G	
Dual Coil, passive Fixation	
Model 0175	(31/34) 91,2%
Model 0176	(1/34) 2,9%
Dual Coil, aktive Fixation	
Model 0185	(2/34) 5,8%

3 Ergebnisse

3.2.4 CRT-D-Modell

Das CRT-D-Aggregat wurde bei allen, bis auf einen Studienteilnehmer, linksseitig implantiert. Bei 26 Patienten (76,5%) erfolgte die Implantation submuskulär pektoral und bei acht (23,5%) subfaszial pektoral.

Tabelle 14: Gewähltes CRT-D-Modell

CONTAK RENEWAL 4	H190	(4/34)	11,8%
CONTAK RENEWAL 4 HE	H197	(12/34)	35,3%
RENEWAL 4 RF	H230	(15/34)	44,1%
COGNIS	P107	(2/34)	5,9%
RENEWAL 4 RF HE	H239	(1/34)	2,9%

Die gesamte OP-Dauer, entsprechend der Zeit von Schnitt zu Naht betrug im Mittel $118,7 \pm 41,9$ Minuten, die Dauer für die LV-Elektrodenplatzierung $8,9 \pm 18,9$ Minuten und die Röntgendurchleuchtungszeit $15,7 \pm 11,8$ Minuten.

3 Ergebnisse

3.3 Daten zu den Routineuntersuchungen

3.3.1 Daten zur Implantation

PNS-Inzidenz bei Implantation

Während der elektrischen Messung bei der Implantation mit der LV-Elektrode in final fixierter anatomischer Position kam es in 14 Fällen bei maximalem LV-Output von 7,5 V @ 0,5 ms in mindestens einer der vier Stimulationskonfigurationen zu einem Auftreten einer PNS. Wie Tabelle 15 zu entnehmen ist, trat die Zwerchfellstimulation am häufigsten mit 11 Vorkommnissen in der Standardkonfiguration 1. LV Spitze/RV Wendel und mit absteigender Häufigkeit in neun, acht und sieben Fällen bei den Konfigurationen 2. (LV Ring/RV Wendel), 3. (LV Spitze/LV Ring) und 4. (LV Ring/LV Spitze) auf ($p = .718$).

Tabelle 15: PNS-Inzidenz bei maximalem LV-Output (7,5 V @ 0,5 ms) bei Implantation

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(11/34) 32,4%	(7/24) 29,2%	(4/10) 40%
2. LV Ring/RV Wendel	(9/34) 26,5%	(5/24) 20,8%	(4/10) 40%
3. LV Spitze/LV Ring	(8/34) 23,5%	(5/24) 20,8%	(3/10) 30%
4. LV Ring/LV Spitze	(7/34) 20,6%	(4/24) 16,7%	(3/10) 30%

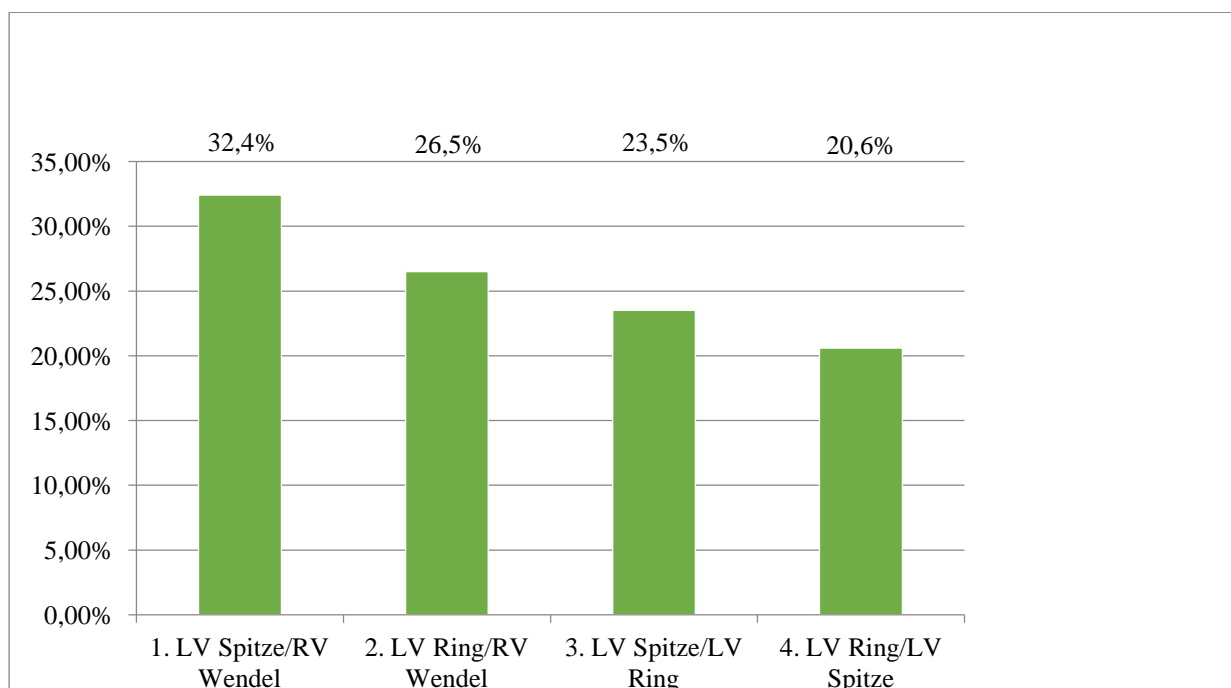


Abb. 8: PNS-Inzidenz bei Implantation

3 Ergebnisse

Nach der elektrischen Messung in allen Stimulationskonfigurationen wurde einer der vier Vektoren programmiert. Die getroffene Auswahl der einzelnen Konfigurationen ist Tabelle 16 zu entnehmen. Wie Abbildung 9 illustriert, wurde am häufigsten die 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel) eingestellt, gefolgt von der 3. (LV Spitze/LV Ring), 2. (LV Ring/RV Wendel) und der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze). Das Ziel eine Konfiguration mit möglichst niedriger LV-Reizschwelle zu programmieren erklärt, dass die Wahl am häufigsten auf die Standardkonfiguration fiel, da in dieser die LV-Reizschwelle im Mittel am niedrigsten war.

Tabelle 16: Bei Implantation final programmierte Konfiguration

Stimulationskonfiguration	gesamt	Männlich	weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(15/34) 44,1%	(11/24) 45,8%	(4/10) 40%
2. LV Ring/RV Wendel	(6/34) 17,6%	(5/24) 20,8%	(1/10) 10%
3. LV Spitze/LV Ring	(9/34) 26,5%	(5/24) 20,8%	(4/10) 40%
4. LV Ring/LV Spitze	(4/34) 11,8%	(3/24) 12,5%	(1/10) 10%

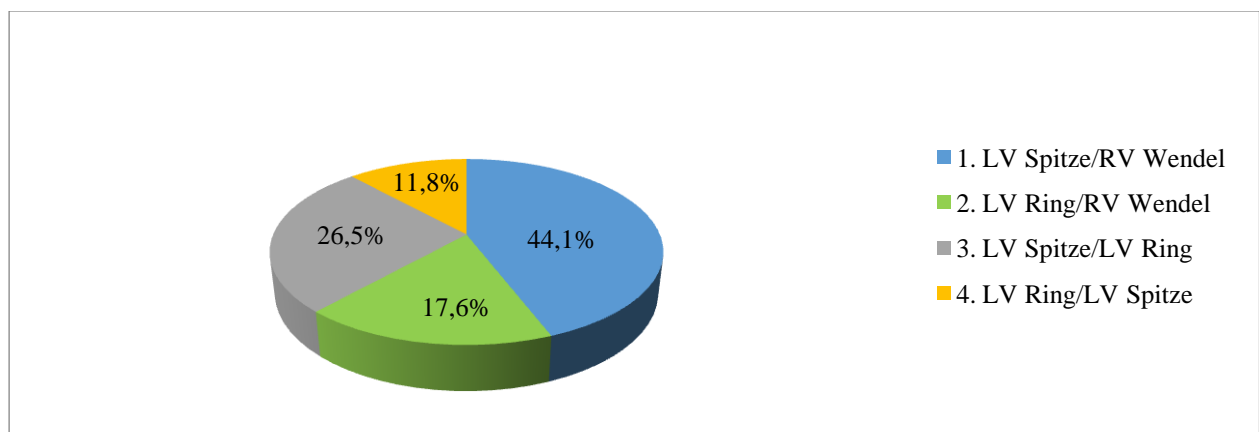


Abb. 9: Final programmierte Stimulationskonfiguration bei Implantation

Bei 26 Patienten (76,5%) wurde eine finale Programmierung mit einer Konfiguration ohne induzierbare PNS vorgenommen. In jedem Fall lag aber die gewählte Stimulationsenergie unter der PNS-Reizschwelle.

3 Ergebnisse

3.3.2 Daten zur Vorentlassungsuntersuchung

Bei der Vorentlassungsuntersuchung wurde erhoben, dass bei 10 der 34 Studienteilnehmern (29,4%) seit der Implantation eine PNS aufgetreten war. Die Stimulationskonfigurationen, die bei diesen Studienteilnehmern programmiert waren, sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Auftreten von PNS im Zeitraum zwischen Implantation und Vorentlassungsuntersuchung

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(5/10) 50%	(3/5) 60%	(2/5) 40%
2. LV Ring/RV Wendel	(1/10) 10%	(0/5) 0%	(1/5) 20%
3. LV Spitze/LV Ring	(1/10) 10%	(0/5) 0%	(1/5) 20%
4. LV Ring/LV Spitze	(3/10) 30%	(2/5) 40%	(1/5) 20%

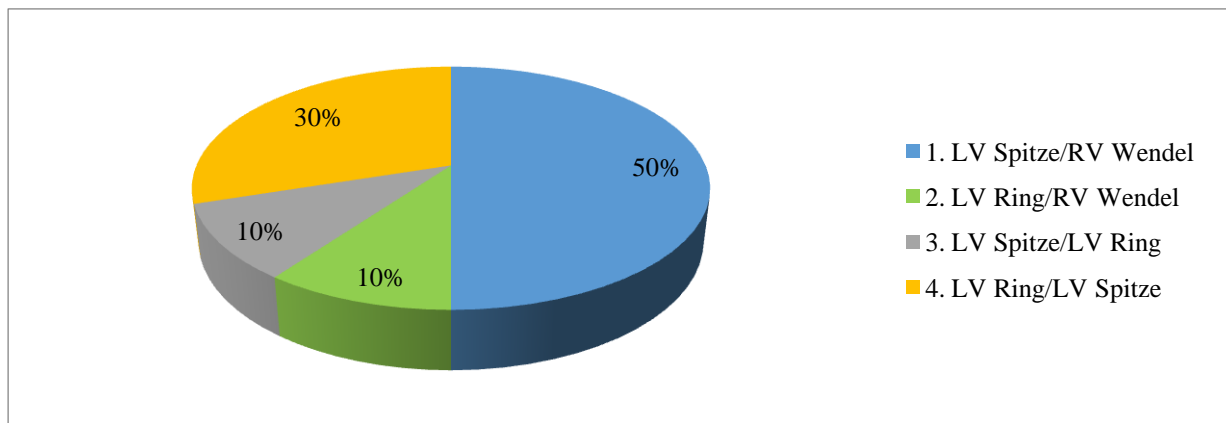


Abb. 10: Konfiguration, bei der zwischen Implantation und VU eine PNS auftrat

Abbildung 10 veranschaulicht, dass eine PNS mit fünf Betroffenen am häufigsten in der 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel) auftrat, gefolgt von drei mit der Einstellung 4. (LV Ring/LV Spitze). Jeweils ein Teilnehmer hatte eine PNS in der 2. (LV Ring/RV Wendel) und 3. Einstellung (LV Spitze/LV Ring).

Bei acht der zehn Patienten (80%) trat die PNS zeitweise und bei zwei (20%) permanent auf.

Die intermittierende PNS trat bei

- sechs Teilnehmern bei geradem Oberkörper in liegender Position,
- bei einem bei geradem Oberkörper stehend und liegend sowie bei gebeugtem Oberkörper sitzend und liegend
- und bei einem Patienten bei geradem Oberkörper stehend auf.

3 Ergebnisse

Bei den zwei Studienteilnehmern, bei denen eine permanente PNS vorkam, trat sie bei einem mit geradem Oberkörper liegend und bei dem anderen sowohl bei geradem als auch bei gebeugtem Oberkörper sitzend und liegend auf.

PNS-Inzidenz bei der Vorentlassungsuntersuchung

Bei den elektrischen Messungen der Vorentlassungsuntersuchung traten bei insgesamt 16 von 34 Patienten (47,1%) in mindestens einer der vier Stimulationskonfigurationen bei maximalem LV-Output eine PNS auf. Tabelle 18 legt dar, dass diese am häufigsten in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel), gefolgt von 2. (LV Ring/RV Wendel), 3. (LV Spitze/LV Ring) und 4. (LV Ring/LV Spitze) auftrat ($p= .969$). Abbildung 11 stellt die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Stimulationskonfigurationen dar.

Tabelle 18: PNS-Inzidenz bei maximalem LV-Output (7,5 V @ 0,5 ms) bei der Vorentlassungsuntersuchung

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	Weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(14/34) 41,2%	(9/24) 37,5%	(5/10) 50%
2. LV Ring/RV Wendel	(13/34) 38,2%	(7/24) 29,2%	(6/10) 60%
3. LV Spitze/LV Ring	(13/34) 38,2%	(8/24) 33,3%	(5/10) 50%
4. LV Ring/LV Spitze	(12/34) 35,3%	(7/24) 29,2%	(5/10) 50%

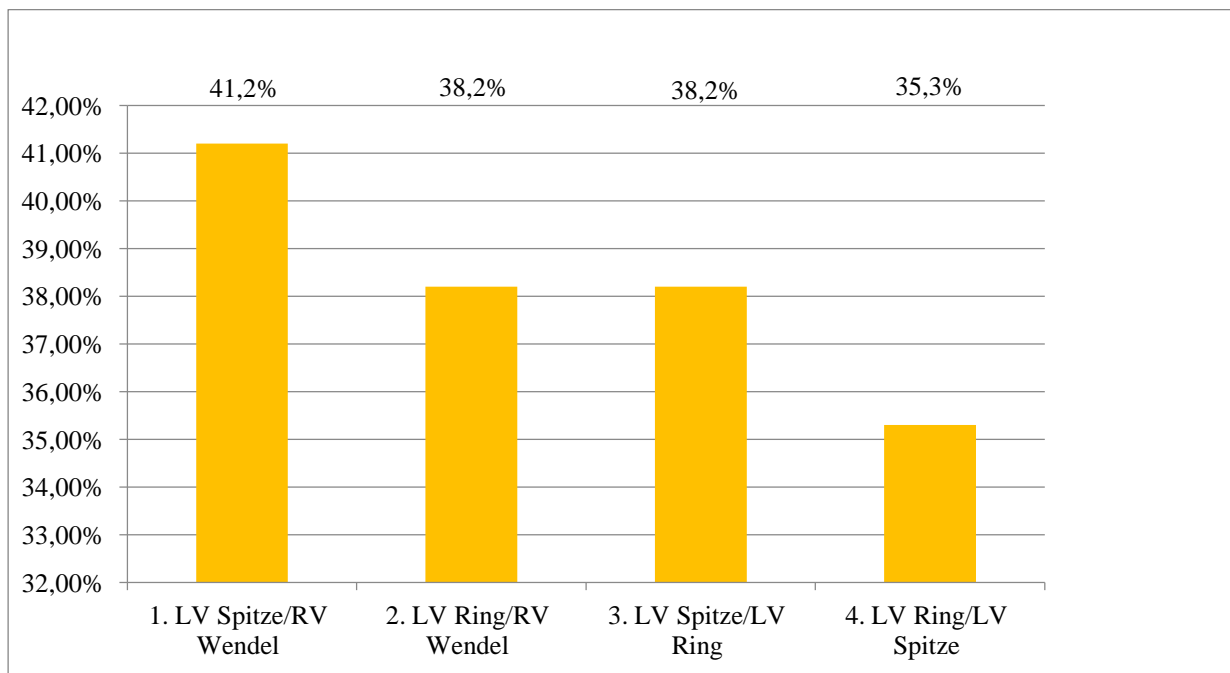


Abb. 11: PNS-Inzidenz bei der Vorentlassungsuntersuchung

3 Ergebnisse

Sollte im Zeitraum zwischen Implantation und Vorentlassungsuntersuchung eine PNS aufgetreten sein, stellt das nichtinvasive Verfahren des Electronic Repositioning eine Möglichkeit dar, ein erneutes Auftreten einer Zwerchfellstimulation zu vermeiden.

Nach Erfragen der Körperposition, bei der die PNS seit der Implantation aufgetreten ist, erfolgten die gleichen Messreihen wie am Ende der LV-Elektrodenimplantation in ermittelter Provokationsposition. Ziel war es hierbei auszumachen, ob eine Einstellung gefunden werden konnte, bei der sich eine PNS vermeiden ließ.

Nach einem Step-down-Protokoll wurde der Pacing-System-Analyzer-Output vom Maximalwert 7,5 V in 0,1 V hohen Schritten reduziert und so die LV-Reizschwelle und die Phrenicus-Reizschwelle bestimmt. Auf diese Weise kann die Konfiguration mit der größten Differenz zwischen LV- und Phrenicus-Reizschwelle (Δ PNS-LV-RS) und somit mit dem geringsten Risiko für ein erneutes Auftreten einer PNS eruiert und programmiert werden.

Anwendung des ER bei der Vorentlassungsuntersuchung

Bei den zehn Teilnehmern (29,4%), bei denen zwischen der Implantation und der Vorentlassungsuntersuchung eine PNS aufgetreten war, wurde bei sechs (17,6%) bei der VU eine alternative finale Stimulationskonfiguration programmiert. Bei vier (11,8%) wurde die bei Implantation gewählte Konfiguration beibehalten und eine Modifikation von Stimulationsspannung und/oder Pulsbreite vorgenommen. Bei zwei Teilnehmern (5,9%), bei denen seit der Implantation keine PNS aufgetreten war, wurde zugunsten einer niedrigeren LV-Reizschwelle eine andere Stimulationskonfiguration gewählt. In 14 Fällen (41,2%), bei denen keine PNS auftrat, wurde ebenfalls eine Optimierung von Stimulationsspannung und/oder Pulsbreite vorgenommen. Nur bei acht Studienteilnehmern (23,5%) wurden bei der VU die gleiche Konfiguration, Stimulationsspannung und Pulsbreite wie bei Entlassung aus der Implantationsuntersuchung beibehalten. Schließlich wurden nach Durchführung der elektrischen Messungen bei der VU die in Tabelle 19 aufgeführten Programmierungen vorgenommen.

Tabelle 19: Finale Stimulationskonfiguration bei der Vorentlassungsuntersuchung

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	Weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(14/34) 41,2%	(11/24) 45,8%	(3/10) 30%
2. LV Ring/RV Wendel	(6/34) 17,6%	(4/24) 16,7%	(2/10) 20%
3. LV Spitze/LV Ring	(10/34) 29,4%	(6/24) 25%	(4/10) 40%
4. LV Ring/LV Spitze	(4/34) 11,8%	(3/24) 12,5%	(1/10) 10%

3 Ergebnisse

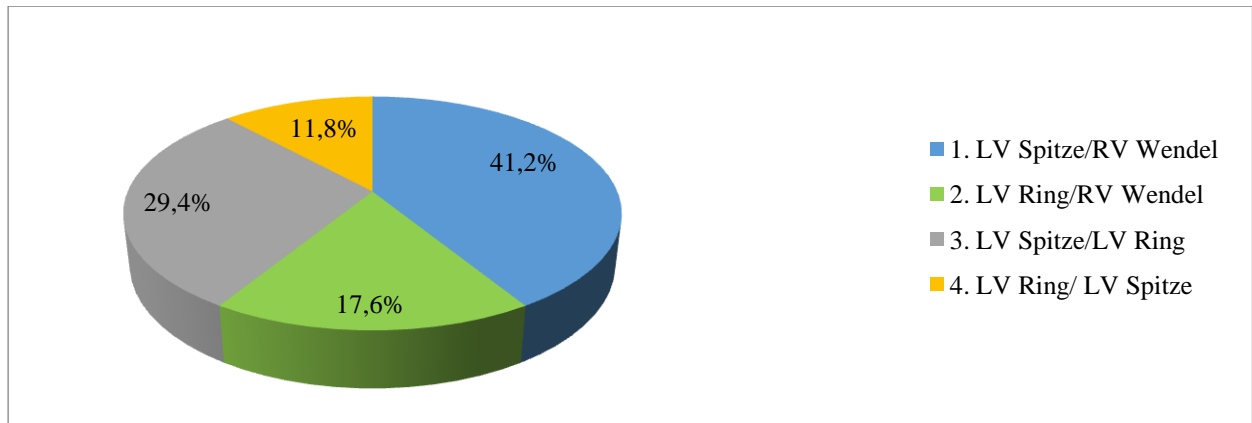


Abb. 12: Final programmierte Stimulationskonfiguration bei der Vorentlassungsuntersuchung

21 Patienten (61,8%) wurden mit einer Stimulationskonfiguration ohne induzierbare PNS aus der VU entlassen.

3 Ergebnisse

3.3.3 Daten zur Folgeuntersuchung

Die mittlere Dauer von der Implantation bis zur Folgeuntersuchung betrug $138,5 \pm 29,6$ Tage.

Nach der Vorentlassungsuntersuchung traten bei sieben Studienteilnehmern (20,6%) eine PNS auf.

Wie Tabelle 20 zu entnehmen ist war in jeweils drei Fällen die 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel) und 3. (LV Spitze/LV Ring) programmiert. Bei einem Studienteilnehmer trat sie in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) auf, bei keinem war die 2. Stimulationskonfiguration (LV Ring/RV Wendel) programmiert.

Die Phrenicusstimulation trat in drei Fällen bei aufrechtem Oberkörper und zwar jeweils in einem Fall stehend und sitzend und bei zwei Teilnehmern liegend auf.

Vier Studienteilnehmer gaben an, dass bei gebeugtem Oberkörper eine PNS auftrat, bei drei Patienten sitzend, bei zwei liegend und bei einem liegend auf der rechten Körperseite.

Tabelle 20: PNS seit der Vorentlassungsuntersuchung

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(3/7) 42,9%	(2/5) 40%	(1/2) 50%
2. LV Ring/RV Wendel	(0/7) 0%	(0/5) 0%	(0/2) 0%
3. LV Spitze/LV Ring	(3/7) 42,9%	(2/5) 40%	(1/2) 50%
4. LV Ring/LV Spitze	(1/7) 14,3%	(1/5) 20%	(0/2) 0%

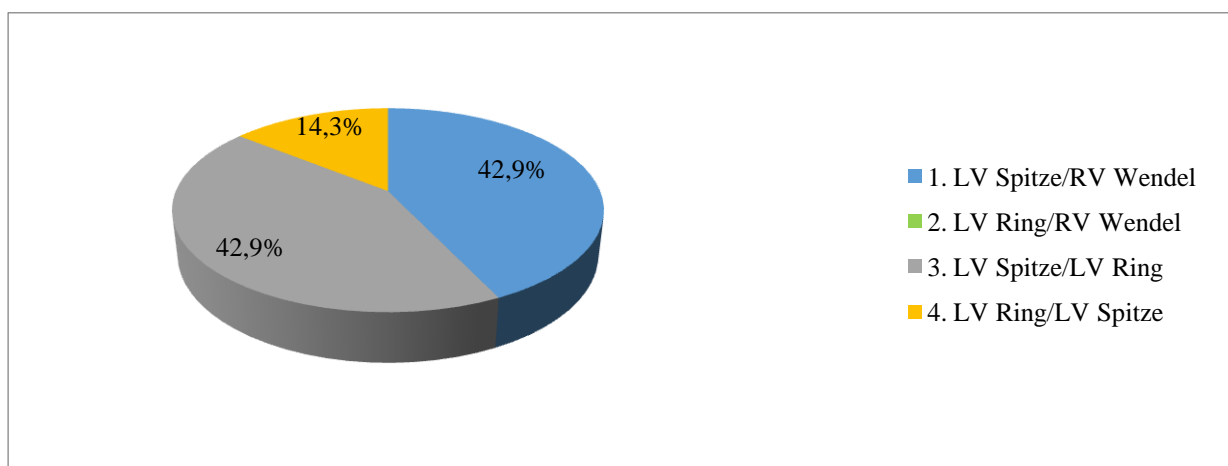


Abb. 13: Stimulationskonfiguration, bei der seit der VU eine PNS auftrat

3 Ergebnisse

Während der Messungen bei der Folgeuntersuchung trat mit 17 von 34 bei der Hälfte der Studienteilnehmer in mindestens einer der vier Stimulationskonfigurationen bei maximalem LV-Output eine PNS auf. Wie in Tabelle 21 dargestellt, trat sie am häufigsten in der 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel) und 3. (LV Spitze/LV Ring), gefolgt von 4. (LV Ring/LV Spitze) und 2. (LV Ring/RV Wendel) auf ($p = .847$).

Tabelle 21: PNS-Inzidenz bei maximalem LV-Output (7,5 V @ 0,5 ms) bei der Folgeuntersuchung

Stimulationskonfiguration	Gesamt	männlich	weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(16/34) 47,1%	(11/24) 45,8%	(5/10) 50%
2. LV Ring/RV Wendel	(13/34) 38,2%	(9/24) 37,5%	(4/10) 40%
3. LV Spitze/LV Ring	(16/34) 47,1%	(11/24) 45,8%	(5/10) 50%
4. LV Ring/LV Spitze	(14/34) 41,2%	(10/24) 41,7%	(4/10) 40%

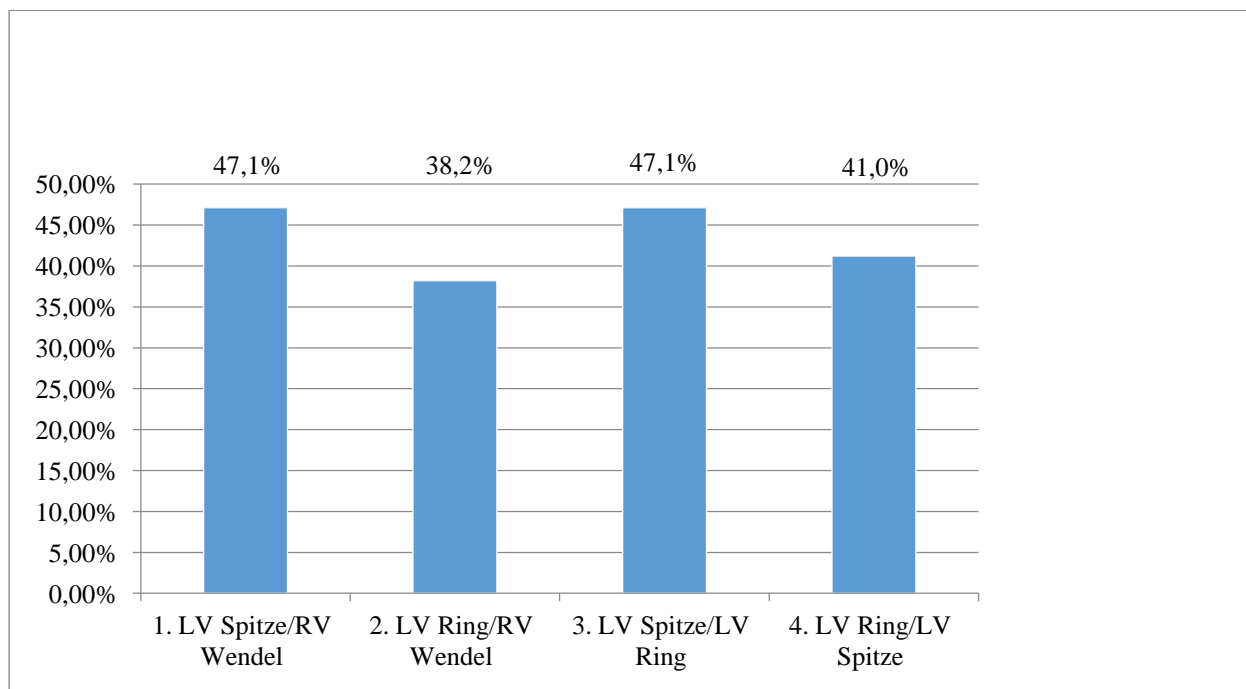


Abb. 14: Auftreten von PNS während der Folgeuntersuchung

3 Ergebnisse

Tabelle 22 ist zu entnehmen, welche Konfigurationen bei der Folgeuntersuchung final programmiert wurden.

Tabelle 22: Finale Stimulationskonfiguration bei der Folgeuntersuchung

Stimulationskonfiguration	gesamt	männlich	Weiblich
1. LV Spitze/RV Wendel	(12/34) 35,3%	(10/24) 41,7%	(2/10) 20%
2. LV Ring/RV Wendel	(9/34) 26,9%	(5/24) 20,8%	(4/10) 40%
3. LV Spitze/LV Ring	(9/34) 26,9%	(6/24) 25%	(3/10) 30%
4. LV Ring/LV Spitze	(4/34) 11,8%	(3/24) 12,5%	(1/10) 10%

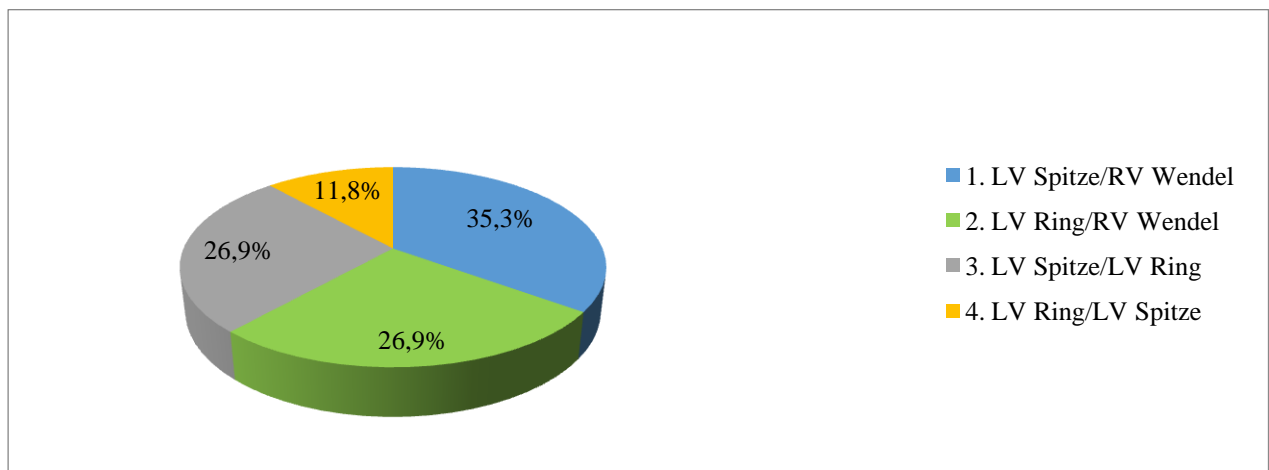


Abb. 15: Final programmierte Stimulationskonfiguration bei der FU

21 Studienteilnehmer (61,8%) wurden mit einer Stimulationskonfiguration ohne induzierbare PNS aus der FU entlassen.

3 Ergebnisse

3.4 Übersicht der Ergebnisse

3.4.1 Auftreten von PNS während der Routineuntersuchungen

Bei den Routineuntersuchungen der Implantation wurde bei 14, bei der Vorentlassungsuntersuchung bei 16 und bei der Folgeuntersuchung bei 17 Studienteilnehmern in mindestens einer Stimulationskonfiguration eine induzierbare Phrenicusstimulation verzeichnet. Somit ist die Tendenz einer in mindestens einer Stimulationskonfigurationen auslösbaren PNS über den gesamten Studienverlauf betrachtet steigend ($p = .759$).

Tabelle 23: Auftreten von PNS in mindestens einer Konfiguration während der Routineuntersuchungen

	Gesamt	männlich	weiblich
Implantation	(14/34) 41,2%	(8/24) 33,3%	(6/10) 60%
Vorentlassungsuntersuchung	(16/34) 47,1%	(9/24) 37,5%	(7/10) 70%
Folgeuntersuchung	(17/34) 50%	(12/34) 35,3%	(5/10) 50%

Wie in Abbildung 16 dargestellt trat eine PNS am häufigsten in der Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel auf. Während Implantation, Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung hatten 32,4%, 41,2% und 47,1% der Patienten darunter eine PNS. Somit war diese am häufigsten bei der Folgeuntersuchung und am seltensten bei Implantation zu verzeichnen. Insgesamt hatten 18 Teilnehmer (52,9%) bei den Routineuntersuchungen mindestens ein Mal eine PNS in der Standardkonfiguration.

In der Zusammenschau der Ergebnisse war die Konfiguration mit der höchsten PNS-Inzidenz bei Implantation die Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel ($p = .718$). Dies traf auch auf die VU ($p = .969$) und die FU ($p = .847$) zu.

Insgesamt war in 40,2% aller Messungen in den drei Routineuntersuchungen eine PNS in dieser Konfiguration induzierbar. Am zweithäufigsten trat eine Phrenicusstimulation bei allen Messungen der Implantation, Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung in der 3. Konfiguration (LV Spitze/LV Ring), gefolgt von 2. (LV Ring/RV Wendel) und 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) (36,3% / 34,3% / 32,4%) auf ($p = .684$).

3 Ergebnisse

Tabelle 24: Auftreten von PNS bei den elektrischen Messungen bei Implantation, Vorentlassungsuntersuchung, Folgeuntersuchung und Gesamtvorkommen

Stimulations- konfiguration	Implanta- tion	VU	FU	Gesamt	Mindestens ein Mal PNS bei Implantation/VU/F U
1. LV Spitze/ RV Wendel	(11/34) 32,4%	(14/34) 41,2%	(16/34) 47,1%	(41/102) 40,2%	(18/34) 52,9%
2. LV Ring/ RV Wendel	(9/34) 26,5%	(13/34) 38,2%	(13/34) 38,2%	(35/102) 34,3%	(16/34) 47,1%
3. LV Spitze/ LV Ring	(8/34) 23,5%	(13/34) 38,2%	(16/34) 47,1%	(37/102) 36,3%	(17/34) 50%
4. LV Ring/ LV Spitze	(7/34) 20,6%	(12/34) 35,3%	(14/34) 41,2%	(33/102) 32,4%	(16/34) 47,1%
Gesamt	(35/136) 25,7%	(52/136) 38,3%	(59/136) 43,4%		

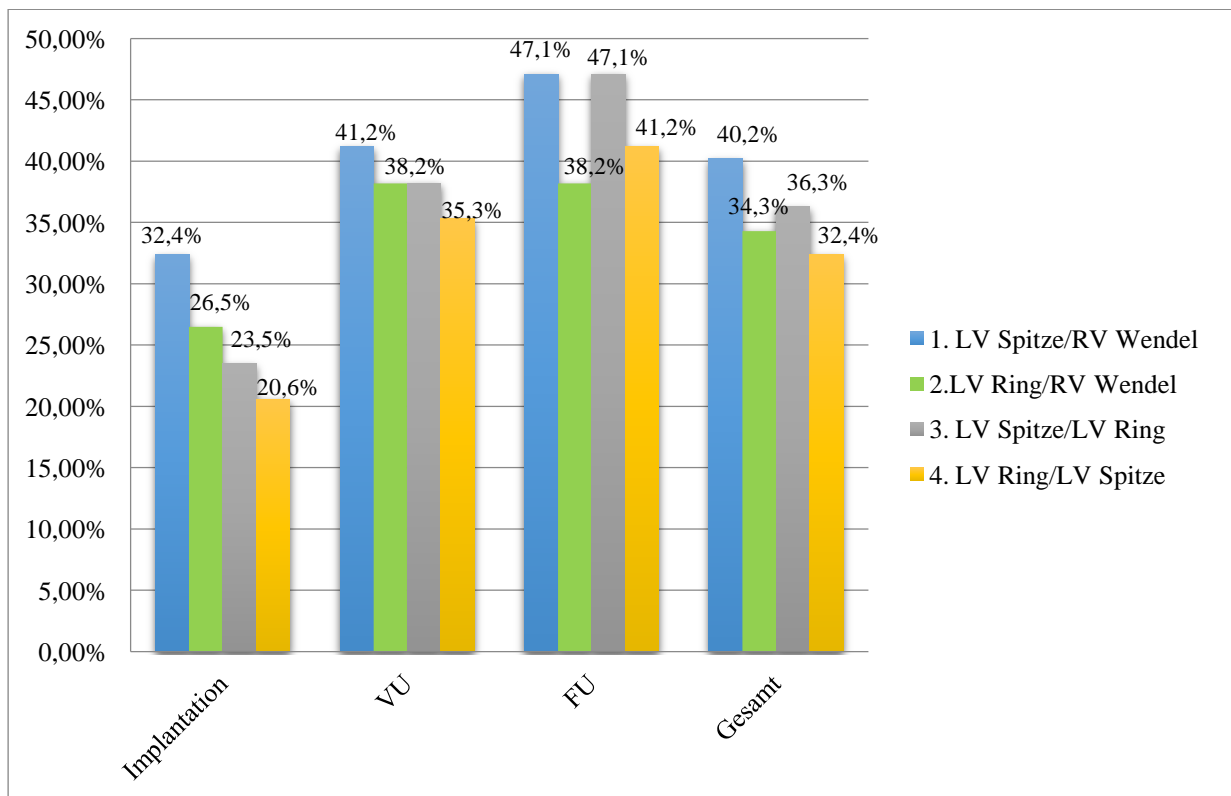


Abb. 16: Konfigurationen, bei denen eine PNS während der Routineuntersuchungen auftrat

3 Ergebnisse

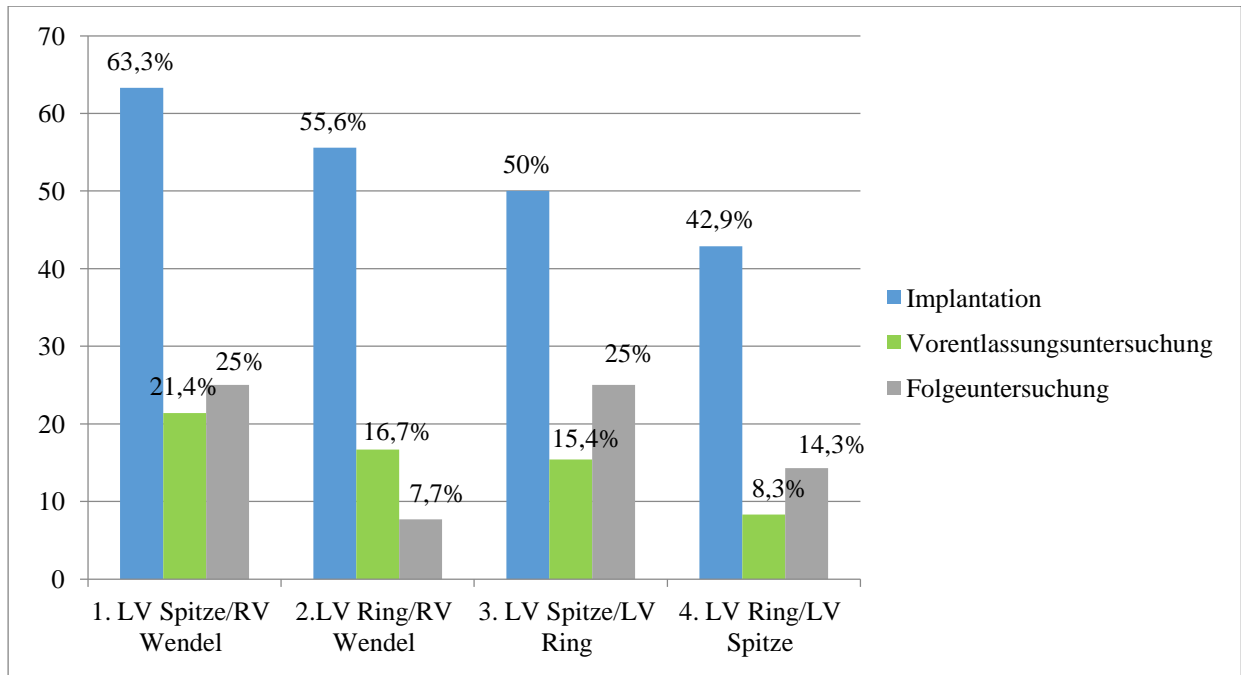


Abb. 17: Vorhandensein mindestens einer alternativen Konfiguration ohne PNS im Fall einer PNS bei den Routineuntersuchungen

Um die Vermeidbarkeit der PNS zu untersuchen wurde geprüft, ob bei Auftreten von PNS in einer Konfiguration bei den Messungen der Implantation, Vorentlassungs- oder Folgeuntersuchung mindestens eine alternative Konfiguration existierte, in der keine PNS auslösbar war.

Abbildung 17 veranschaulicht, dass bei Implantation bei 63,3%, bei der Vorentlassungsuntersuchung bei 21,4% und bei der Folgeuntersuchung bei 25% der Patienten, die bei den Messungen eine PNS in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Ring) hatten, mindestens eine alternative Konfiguration ohne induzierbare PNS existierte.

3.4.2 Inzidenz von PNS in allen vier Konfigurationen

Bemerkenswerterweise war die PNS-Inzidenz aller Messungen in den vier Stimulationskonfigurationen, wie in Abbildung 18 dargestellt, während der Implantation mit 35 Fällen bei 136 Messungen (25,7%) am geringsten und stieg bei der Vorentlassungsuntersuchung auf 53 (38,2%) und bei der Folgeuntersuchung auf 59 Vorkommnisse (43,4%) signifikant an ($p = .008$). Das Risiko, dass bei der VU eine PNS auftrat stieg nach der Implantation um 1,78 ($p = .081$) und dass bei der FU seit der VU eine PNS auftrat um 1,24 ($p = 1$).

3 Ergebnisse

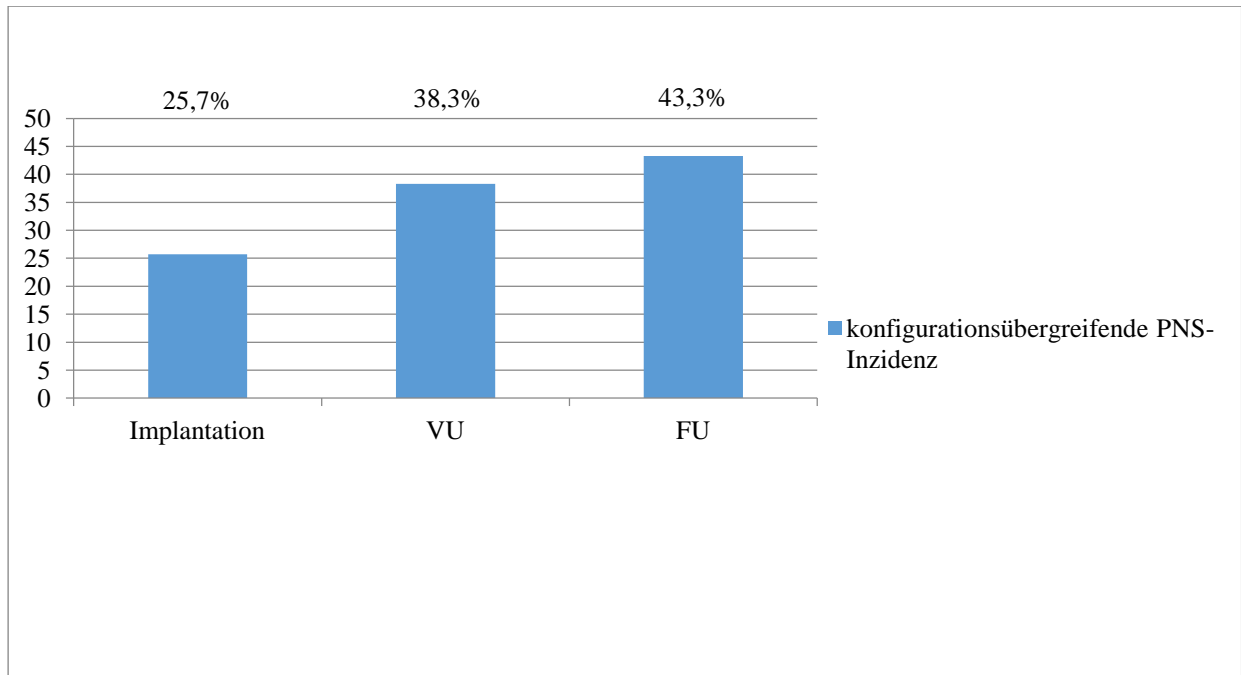


Abb. 18: Konfigurationsübergreifende PNS-Inzidenz bei den Routineuntersuchungen

Dieses Phänomen kann zum Teil dadurch erklärt werden, dass die Beurteilung einer PNS während der Implantation erschwert war, da die Testungen zu diesem Zeitpunkt ausschließlich in Rückenlage der Patienten vorgenommen wurden, jedoch bei einem Teil der Teilnehmer die Phrenicusstimulation lediglich in anderen Körperpositionen auftreten. Die Messungen bei der Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung wurden nach Befragung der Patienten in den angegebenen Provokationspositionen durchgeführt. So ist es möglich, dass ein Teil der Phrenicusstimulationen bei Implantation nicht registriert wurden, weil sie lediglich in einer Provokationsposition aufgetreten wären.

3 Ergebnisse

3.4.3 Auftreten von PNS zwischen den Routineuntersuchungen

Bei der Vorentlassungsuntersuchung wurde erhoben, wie häufig es seit der Implantation zum Auftreten einer Stimulation des N. phrenicus kam und welche Stimulationskonfiguration bei den betroffenen Teilnehmern programmiert war. Zehn Studienteilnehmer (29,4%) gaben an, dass in der Zwischenzeit eine PNS aufgetreten sei. Wie Tabelle 25 zu entnehmen ist trat diese bei der Hälfte der Betroffenen (50%) unter der Standardkonfiguration LV Ring/RV Wendel auf.

Bei drei Teilnehmern (30%), bei denen es zu einer Phrenicusstimulation kam war die

4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) und bei jeweils einem (jeweils 10%) die

2. (LV Ring/RV Wendel) und die 3. (LV Spitze/LV Ring) programmiert.

Bei der Folgeuntersuchung wurde ermittelt, dass seit der Vorentlassungsuntersuchung bei sieben Teilnehmern (20,6%) eine Zwerchfellstimulation auftrat. In jeweils drei Fällen (jeweils 42,8%) war die 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel) und 3. Konfiguration (LV Spitze/LV Ring) und in einem Fall (14,3%) die 4. (LV Ring/LV Spitze) programmiert. Unter der 3. Konfiguration (LV Spitze/LV Ring) kam es zu keinem Auftreten einer PNS.

Wie Abbildung 19 illustriert, trat die Stimulation des N. phrenicus im Zeitintervall zwischen der Implantation und der Folgeuntersuchung insgesamt am häufigsten in der 1. Konfiguration (LV Spitze/RV Wendel), gefolgt von der 3. und 4. Konfiguration (LV Spitze/LV Ring und LV Ring/LV Spitze) mit gleicher Häufigkeit und am seltensten in der 2. Konfiguration (LV Ring/RV Wendel) auf (47,1% / 23,5% / 23,5% / 5,9%).

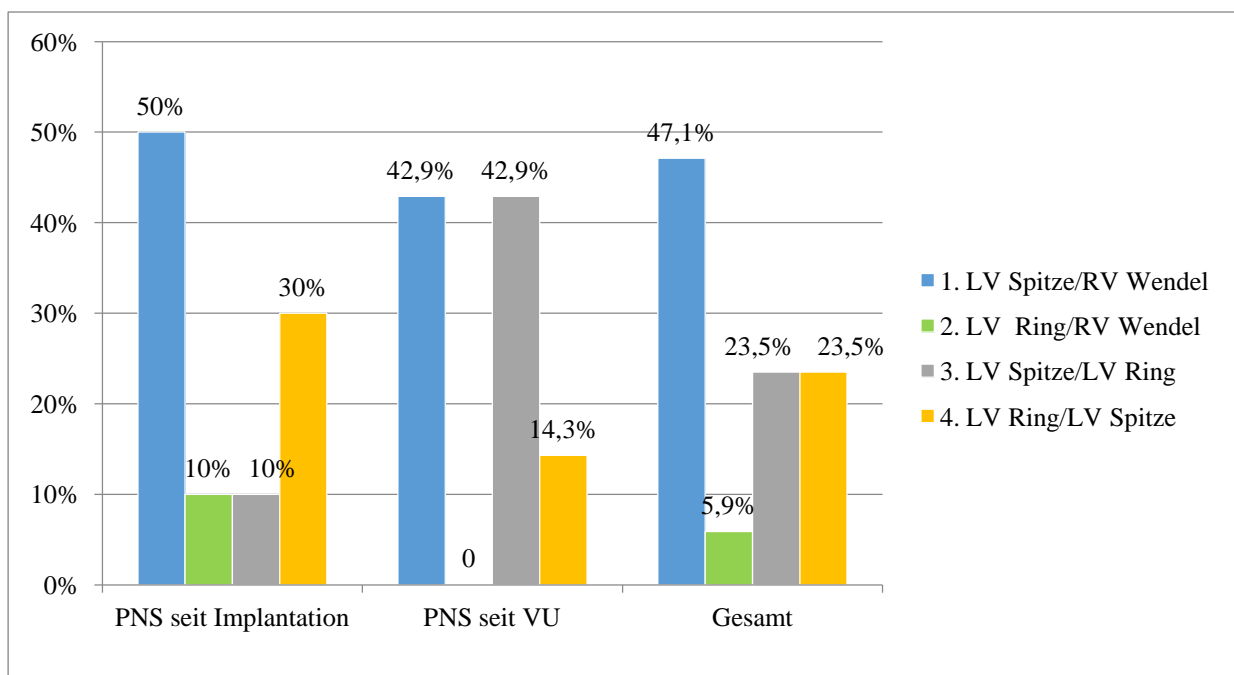


Abb. 19: Auftreten von PNS zwischen den Routineuntersuchungen

3 Ergebnisse

Tabelle 25: Auftreten von PNS im Zeitraum zwischen den Routineuntersuchungen

Stimulations- konfiguration	PNS seit der Implantation	PNS seit der VU	Gesamtauftreten von PNS
1. LV Spitze/RV Wendel	(5/10) 50%	(3/7) 42,9%	(8/17) 47,1%
2. LV Ring/RV Wendel	(1/10) 10%	(0/7) 0%	(1/17) 5,9%
3. LV Spitze/LV Ring	(1/10) 10%	(3/7) 42,9%	(4/17) 23,5%
4. LV Ring/LV Spitze	(3/10) 30%	(1/7) 14,3%	(4/17) 23,5%
Gesamtauftreten	(10/34) 29,45%	(7/34) 20,6%	(17/68) 25%

Tabelle 25 und 26 sind die Stimulationsparameter der Teilnehmer zu entnehmen, bei denen zwischen Implantation und VU und VU und FU eine PNS auftrat. Bei einem Teilnehmer war der Sicherheitsabstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle $< 1,0 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$. Keiner der zehn Teilnehmer, die bis zur VU eine PNS angaben, hatte eine erhöhte LV-Reizschwelle $\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ in der Stimulationskonfiguration, unter der die PNS auftrat. Bei drei Studienteilnehmern, bei denen es bis zur VU zu einer PNS kam, konnte während der Implantation in finaler Konfiguration auch bei maximalem LV-Output von $7,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ keine PNS festgestellt werden.

Von den sieben Studienteilnehmern, bei denen seit der VU eine PNS auftrat, hatte einer eine erhöhte LV -Reizschwelle unter der final programmierten Stimulationskonfiguration. Bei diesem Teilnehmer trat jedoch auch unter Stimulation mit maximalem LV-Output während der VU keine Phrenicusstimulation auf. Der Sicherheitsabstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle lag bei drei der Patienten $< 1 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$.

Bei allen zehn Teilnehmern, bei denen seit der Implantation eine PNS auftrat, wurde bei der Vorentlassungsuntersuchung eine Änderung der Stimulationsspannung, sowie in sechs Fällen eine Änderung der Stimulationskonfiguration vorgenommen.

Durch Variation der Stimulationsspannung oder Änderung der finalen Stimulationskonfiguration konnte bis zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung auf diesem Weg in vier Fällen eine PNS umgangen werden. Im Fall einer Teilnehmerin musste sieben Wochen nach der Vorentlassungsuntersuchung eine Revision der LV-Elektrode mit Umpositionieren in ein anderes Zielgefäß erfolgen. Anschließend trat im Nachsorgezeitraum keine PNS mehr auf. Die restlichen fünf Patienten gaben an, dass nach der Vorentlassungsuntersuchung weiterhin klinisch eine Phrenicusstimulation aufgetreten sei.

3 Ergebnisse

Somit konnte durch Anwendung des ER in vier von zehn Fällen, bei denen seit der Implantation eine PNS auftrat, bis zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung eine erneute Stimulation des N. phrenicus verhindert werden. Bei den anderen fünf Teilnehmern trat seit der Vorentlassungsuntersuchung bis zur Folgeuntersuchung erneut eine PNS auf. Allerdings wurde bei drei dieser fünf Betroffenen bei der Vorentlassungsuntersuchung trotz Vorkommen von PNS seit der Implantation kein Umprogrammieren der Stimulationskonfiguration gegenüber der bei Implantation eingestellten getätigt. Daher kann hier keine Aussage darüber getroffen werden, ob die PNS durch eine alternativ eingestellte Konfiguration hätte umgangen werden können.

3 Ergebnisse

Tabelle 26: Stimulationsparameter im Fall einer klinischen PNS zwischen den Routineuntersuchungen

PNS seit Impl.	Finale Konf bei Implantation	Parameter bei Implantation						PNS seit VU	Finale Konfiguration bei VU	Parameter bei VU						PNS gelöst durch alternative	
		LV-RS*	PNS-RS**	Differenz PNS-LV-RS	Quotient PNS/LV-RS	Stimulationsspannung (V)	Pulsbreite (ms)			LV-RS	PNS-RS	Differenz PNS-LV-RS	Quotient PNS/LV-RS	Stimulationsspannung (V)	Pulsbreite (ms)	Konfiguration	Spannung/Pulsbreite
ja	4. LV Ring/ LV Spitze	0,8	4,5	3,7	5,6	3	0,5	ja	4. LV Ring/ LV Spitze	0,4	1,2	0,8	3	1,8	0,5		
ja	4. LV Ring/ LV Spitze	0,6	Keine PNS	—	—	3,5	0,5	nein	2. LV Ring/ RV Wendel	0,4	7	6,6	17,5	2,6	0,5	x	
ja	3. LV Spitze/ LV Ring	0,8	5	4,2	6,25	3,5	0,4	nein	2. LV Ring/ RV Wendel	0,4	7	6,6	17,5	2,6	0,5	x	
ja	2. LV Ring/ RV Wendel	3	5,5	2,5	1,8	4	1	Nein ¹	4. LV Ring/ LV Spitze	1	4,5	3,5	4,5	3	1		
ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	1,2	3	1,8	2,5	3	0,5	ja	3. LV Spitze/ LV Ring	1,6	2,4	0,8	1,5	1,6	1		
ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	0,4	6	5,6	15	3,5	0,5	ja	3.LVSpitze/LV Ring	0,8	5	4,2	6,25	3	0,5		
ja	4. LV Ring/ LV Spitze	2	Keine PNS	—	—	3,5	0,5	nein	3. LV Spitze/ LV Ring	1	6	5	6	2,8	0,5	x	
ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	1,8	Keine PNS	—	—	3,5	0,5	ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	1	1,4	0,4	1,4	1,8	1		
ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	2,8	3	0,2	1,07	2	2	nein	1. LV Spitze/ RV Wendel	1,8	5	3,2	2,8	1	2		x
ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	0,2	5	4,8	25	3,5	0,5	ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	1,4	3	1,6	2,1	1,2	2		
nein	3. LV Spitze/ LV Ring	1	Keine PNS	—	—	3,5	0,4	ja	3. LV Spitze/ LV Ring	0,6	2,4	1,8	4	3,5	0,4		
nein	1. LV Spitze/ RV Wendel	4	Keine PNS	—	—	3,5	1	ja	1. LV Spitze/ RV Wendel	4,5	Keine PNS	—	—	3,5	1		

*LV-RS = linksventrikuläre Reizschwelle

**PNS-RS = PNS Reizschwelle

¹Zwischen VU und FU erfolgte eine Revision der LV-Elektrode

3.5 Linksventrikuläre Reizschwellen

Bei den Mittelwerten der LV-Reizschwelle konnten zwischen den vier Konfigurationen signifikante Unterschiede festgestellt werden. Bei den drei Routineuntersuchungen lag die mittlere LV-Reizschwelle in der 1. Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) am niedrigsten und in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) am höchsten ($p < .05$). Die einzelnen Mittelwerte und ihre Standardabweichungen sind Tabelle 27 zu entnehmen. Bei allen vier Konfigurationen lag der Mittelwert der LV-Reizschwelle bei Implantation über dem der Folgeuntersuchung. Die Abnahme zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = .059$). Durch die Auswahl der am ehesten geeigneten Stimulationskonfiguration mit der niedrigsten LV-Reizschwelle konnte von der Implantation ($1,2 \pm 0,9$ V @ 0,5 ms) bis zur FU ($0,9 \pm 0,73$ V @ 0,5 ms) eine signifikante Abnahme des Mittelwertes der LV-Reizschwelle der final programmierten Konfiguration erzielt werden ($p = .048$).

Tabelle 27: LV-Reizschwelle [V @ 0,5 ms] Mittelwert \pm Standardabweichung

	Implantation	VU	FU
1. LV Spitze/ RV Wendel	$1,1 \pm 1,1$	$1,1 \pm 2,0$	$0,9 \pm 1,0$
2. LV Ring/ RV Wendel	$1,7 \pm 1,4$	$1,8 \pm 1,2$	$1,4 \pm 1,1$
3. LV Spitze/ LV Ring	$2,0 \pm 1,9$	$1,6 \pm 1,3$	$1,4 \pm 1,4$
4. LV Ring/ LV Spitze	$2,3 \pm 1,7$	$2,2 \pm 1,3$	$1,9 \pm 1,7$
LV-RS der final programmierten Konfiguration	$1,2 \pm 0,9$	$1,14 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,73$

3.5.1 Erhöhte LV-Reizschwellen

Aufgrund der anatomischen Komplexität des Coronarsinus sind die für die LV-Elektrodenplatzierung geeigneten venösen Seitenäste begrenzt. Daher wurde es zuweilen notwendig hohe LV-Reizschwellen hinzunehmen, um eine kardiale Resynchronisationstherapie dennoch zu ermöglichen. Allerdings setzen hohe Reizschwellen nicht nur die Lebensdauer der Pulsgeneratorbatterie herab, sondern steigern aufgrund hoher Energieabgaben das Risiko einer Phrenicusstimulation. Daher wurde der mögliche Einfluss des ER auf die linksventrikuläre Reizschwelle untersucht. In dieser Studie war die Grenze für einen erhöhten Wert der LV-Reizschwelle $\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$. Wie Abbildung 20 zu entnehmen ist, war die Inzidenz hoher LV-Reizschwellen in der Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel bei Implantation mit 5,9% am niedrigsten und zeigte sich auch bei Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung mit 5,9% und 2,9% als stabil.

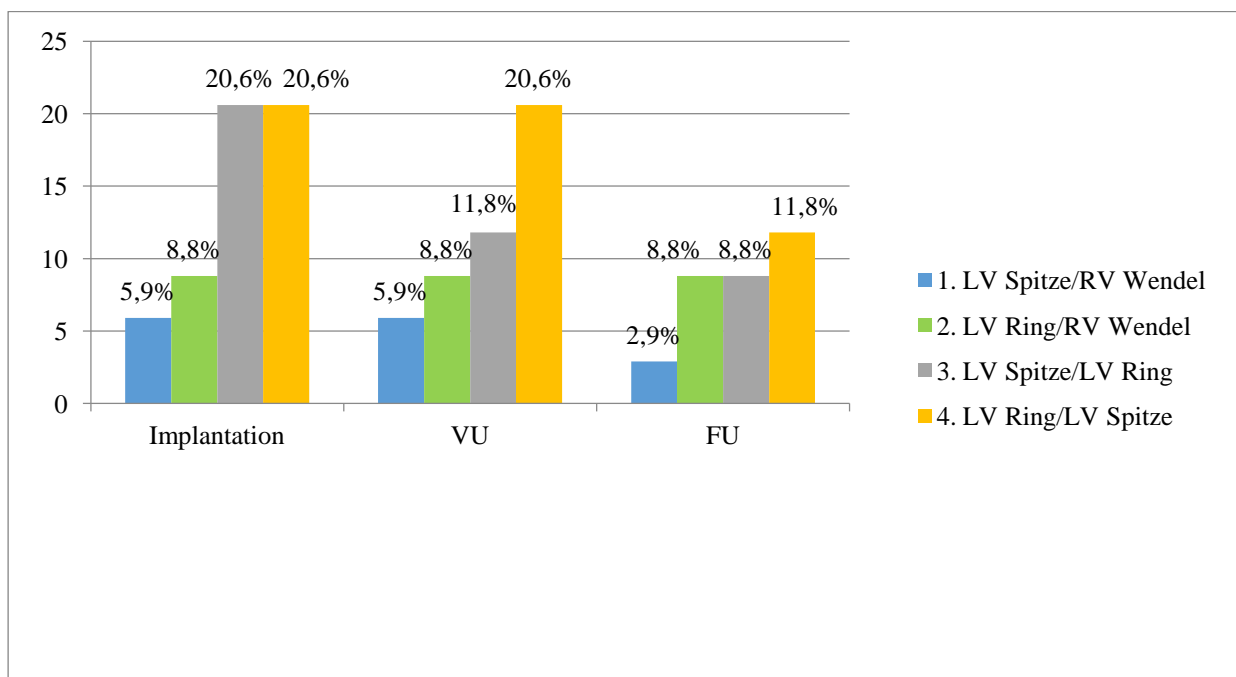


Abb. 20: Inzidenz hoher LV-Reizschwellen $\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ in den einzelnen Konfigurationen

Abbildung 21 ist die Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen der vier Stimulationskonfigurationen bei Implantation, Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung zu entnehmen. Die Konfiguration mit dem höchsten Vorkommen erhöhter LV-Reizschwellen mit Anteilen zwischen 11,8% und 20,6% war die 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze). Am seltensten wurden erhöhte LV-Reizschwellen in der Standardkonfiguration verzeichnet. Dieser Trend zeigte jedoch weder bei

3 Ergebnisse

Implantation, Vorentlassungs- oder Folgeuntersuchung eine statistische Signifikanz (Implantation $p= .166$, VU $p= .268$, FU $p= .598$).

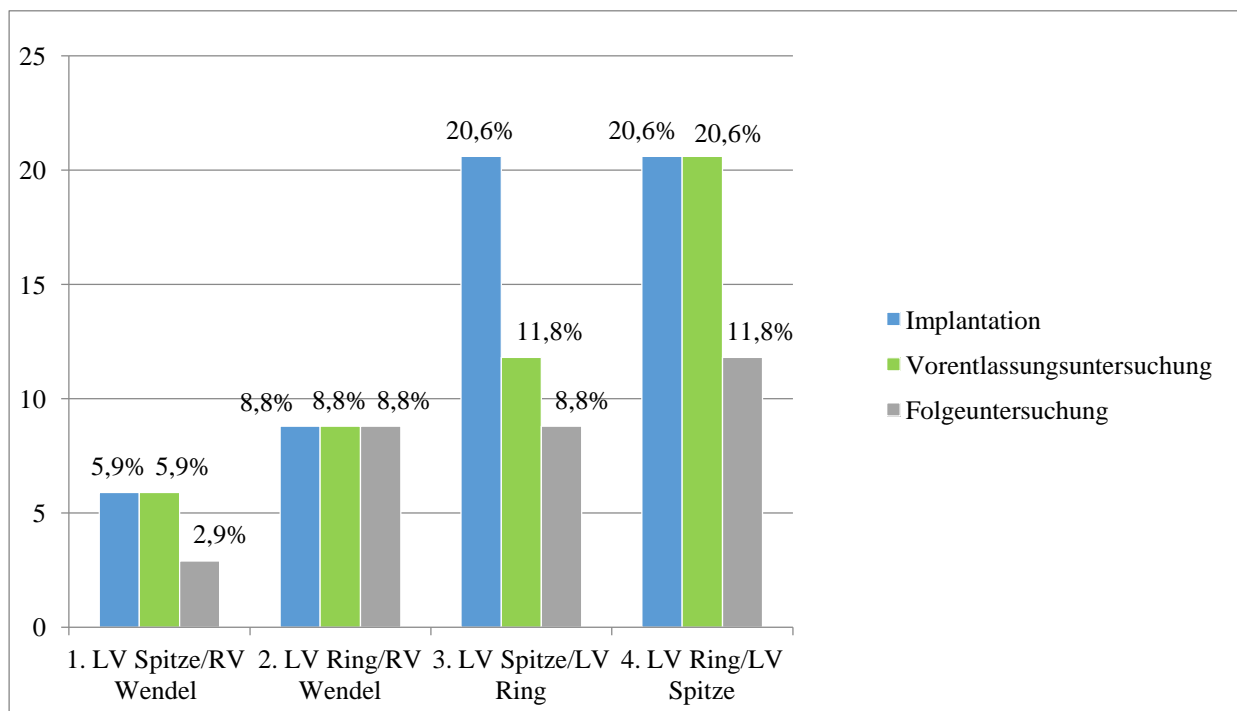


Abb. 21: Anteil erhöhter LV-Reizschwellen $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms bei den Routineuntersuchungen

Abbildung 22 stellt die Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen in den einzelnen Stimulationskonfigurationen bei allen drei Routineuntersuchungen dar. Es wird ersichtlich dass die Einstellung mit der geringsten Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen die Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) war (4,9%). Die höchste Inzidenz wurde in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) mit 17,6% der Messungen aller Routineuntersuchungen verzeichnet.

Bei Implantation wurden bei 33 der 34 Patienten (97%) eine Konfiguration ohne eine erhöhte LV-Reizschwelle $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms programmiert. Bei der VU gelang dies bei allen Teilnehmern (100%) und bei der FU ebenso bei 97%.

3 Ergebnisse

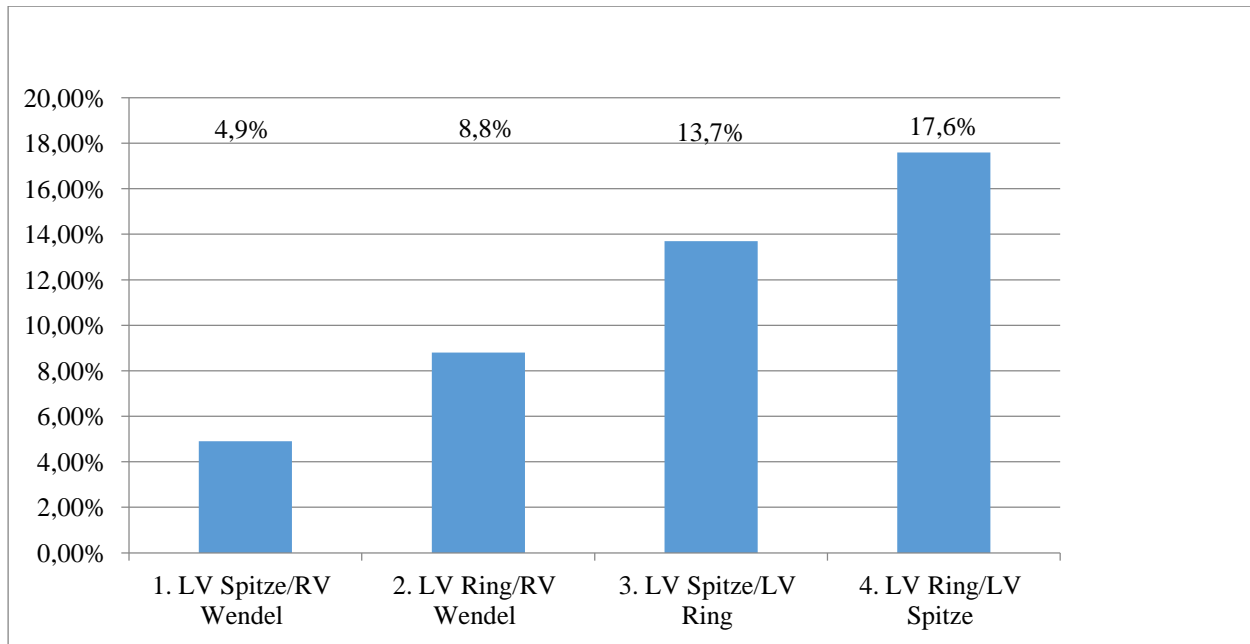


Abb. 22: Inzidenz erhöhter Reizschwellen $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms bei Implantation, VU und FU

Wie in Abbildung 23 dargestellt, nahm der Anteil der Teilnehmer, bei denen während der Routinemessungen eine erhöhte LV-Reizschwelle $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms zu verzeichnen war, seit der Implantation von 13,9% bis zur Folgeuntersuchung auf 8,1% ohne statistische Signifikanz ab ($p = .301$).

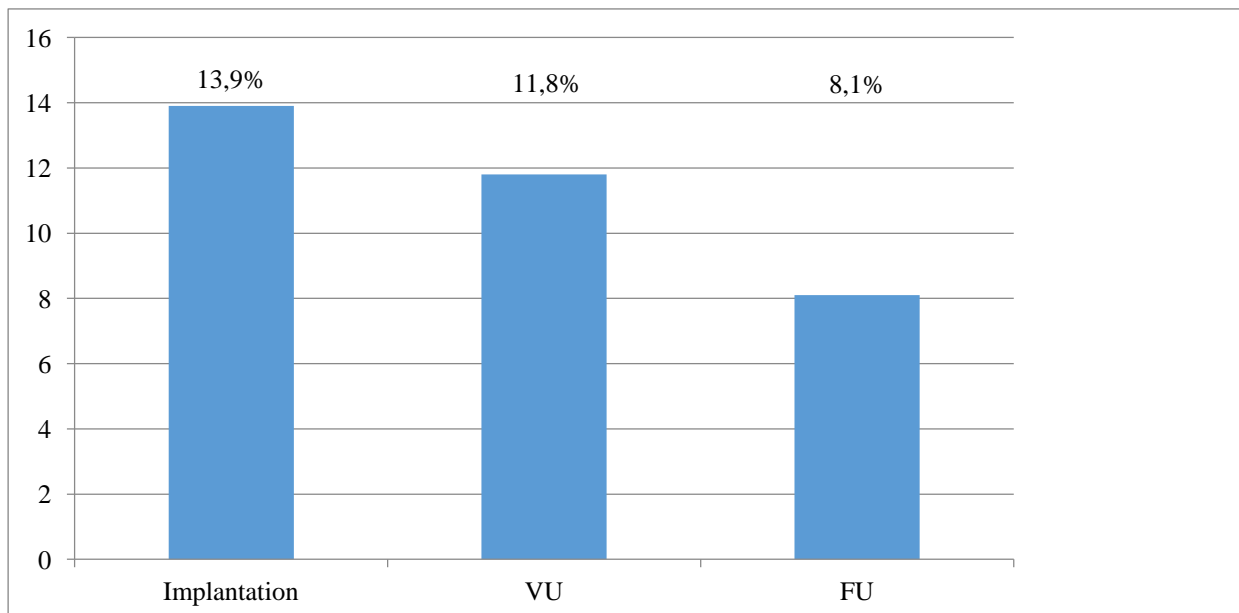


Abb. 23: Inzidenz hoher LV-Reizschwellen $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms

3 Ergebnisse

3.5.2 Alternative Konfiguration bei erhöhter LV-Reizschwelle

Betrug bei einem Teilnehmer in mindestens einer Konfiguration die LV-Reizschwelle $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms, so wurde geprüft, ob bei dieser Messung eine alternative Konfiguration mit einer LV-Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 ms existierte. In der Standardkonfiguration konnte bei den drei Routineuntersuchungen keine alternative Stimulationskonfiguration mit einer LV-Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 ms ausgemacht werden.

Trat eine erhöhte Reizschwelle in einer der anderen drei Stimulationskonfigurationen auf, existierte, wie Abbildung 24 zu entnehmen ist, bei 28,6% bis 71,4% der Teilnehmer eine alternative Konfiguration mit einer Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 ms

Bei neun Patienten (26,5%) war die LV-Reizschwelle bei Implantation in mindestens einer Stimulationskonfiguration $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms. In vier dieser neun Fälle bestand eine alternative Konfiguration mit einer niedrigeren Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 ms.

Bei der Vorentlassungsuntersuchung war die LV-Reizschwelle bei zehn (29,4%) und bei der Folgeuntersuchung bei fünf Patienten (14,7%) in mindestens einer Konfiguration $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms. In acht Fällen existierten bei der VU und in drei bei der FU mindestens eine alternative Stimulationskonfiguration mit einer LV-Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 ms.

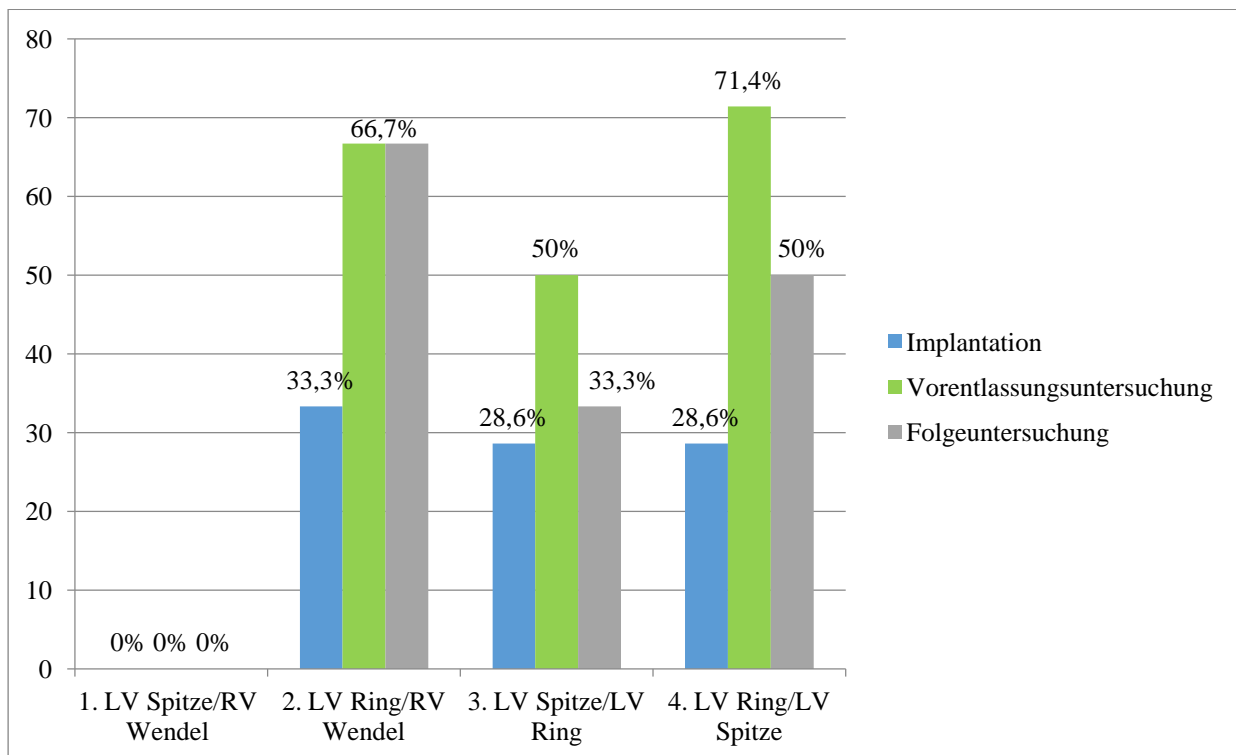


Abb. 24: Alternative Konfiguration mit LV-Reizschwelle ≤ 2 V @ 0,5 bei LV-Reizschwelle $\geq 3,5$ V @ 0,5 ms

3.5.3 Sicherheitsabstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle

Da ein zu geringer Sicherheitsabstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle (Δ PNS-LV-RS) von 0,5 V @ 0,5 ms in der klinischen Praxis häufig mit im Alltag der Patienten wiederkehrender Phrenicusstimulation verbunden ist, wurde in dieser Studie eine Differenz von $<1V @ 0,5$ ms als sinnvolle Sicherheitsgrenze festgelegt (51).

Tabelle 28 ist zu entnehmen bei wie vielen Teilnehmern während der Implantation, der Vorentlassungs- und der Folgeuntersuchung eine PNS auftrat, wenn die Differenz zwischen der LV- und der PNS-Reizschwelle $<1,0$ V @ 0,5 ms betrug.

Wie Abbildung 25 veranschaulicht, lag die Sicherheitsgrenze zwischen der PNS- und LV-Reizschwelle insgesamt am häufigsten bei allen drei Routineuntersuchungen in der 2. Konfiguration (LV Ring/RV Wendel), gefolgt von der 1. (LV Spitze/RV Wendel) 4. (LV Ring/LV Spitze) und der 3. Konfiguration (LV Spitze/LV Ring) unter 1,0 V @ 0,5 ms.

In der Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel wurde diese Sicherheitsgrenze am häufigsten bei Implantation (45,5%) und seltener bei der Vorentlassungs- (42,9%) und Folgeuntersuchung (25%) unterschritten. Dementsprechend betrug der Anteil der Patienten, bei denen der Sicherheitsabstand in der 1. Konfiguration (LV Spitz/RV Wendel) unter 1,0 V @ 0,5 ms lag, während der gesamten Studienperiode 36,6%.

Tabelle 28. PNS bei Δ PNS-LV-RS $< 1,0$ V @ 0,5 ms

Stimulations- konfiguration	Implantation	VU	FU	Gesamt
1. LV Spitze/ RV Wendel	(5/34) 14,7%	(6/34) 17,6%	(4/34) 11,8%	(15/102) 14,7%
2. LV Ring/ RV Wendel	(2/34) 5,9%	(6/34) 17,6%	(8/34) 23,5%	(16/102) 15,7%
3. LV Spitze/ LV Ring	(4/34) 11,8%	(3/34) 8,8%	(3/34) 8,8%	(10/102) 9,8%
4. LV Ring/ LV Spitze	(3/34) 8,8%	(6/34) 17,6%	(4/34) 11,8%	(13/102) 12,7%

3 Ergebnisse

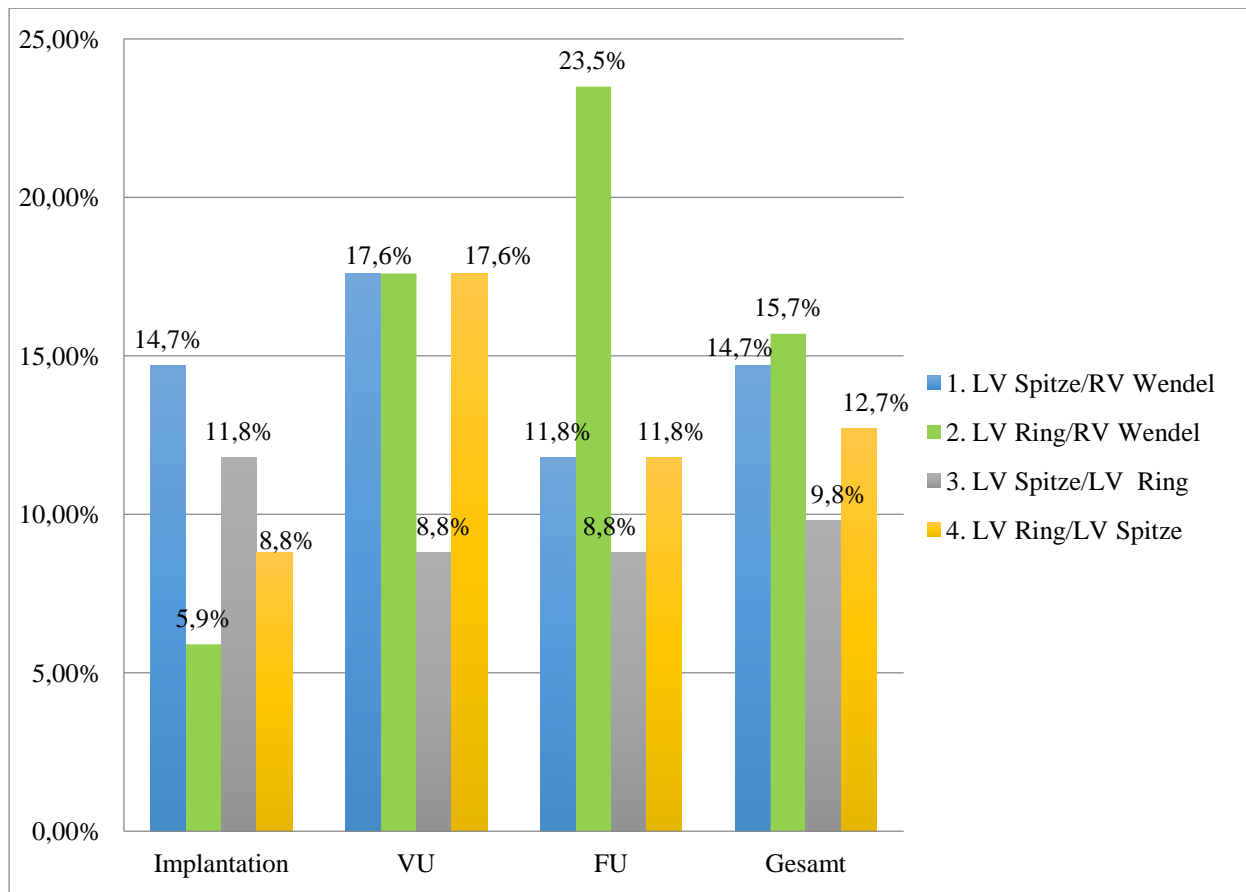


Abb. 25: PNS-Inzidenz bei Δ PNS-LV-RS < 1,0 V @ 0,5 ms

Um zu überprüfen ob die Inzidenz der PNS bei Zunahme der Differenz zwischen PNS- und LV-Reizschwelle abnimmt, wurde ermittelt, bei wie vielen Teilnehmern eine Phrenicusstimulation bei Δ PNS-LV-RS $\geq 1V$, $\geq 2V$, $\geq 3V$ und bei LV-Output = doppelte LV-Reizschwelle auftrat. Wie in Abbildung 26 und Tabelle 29 veranschaulicht, konnte eine signifikante Abnahme der PNS-Inzidenz aller Vergleiche gegenüber der PNS-Inzidenz bei maximalem LV-Output festgestellt werden ($p = .0001$).

Tabelle 29. Abnahme der PNS-Inzidenz im Vergleich zu maximalem LV-Output

	Chi2-Wert	df	p	OR
PNS-Inzidenz bei Δ PNS-LV-RS $\geq 1V$	37,55	1	<.0001	2,79
PNS-Inzidenz bei Δ PNS-LV-RS $\geq 2V$	57,68	1	<.0001	3,82
PNS-Inzidenz bei Δ PNS-LV-RS $\geq 3V$	102,14	1	<.0001	7,86
PNS-Inzidenz bei doppelter LV-RS	38,65	1	<.0001	2,84

3 Ergebnisse

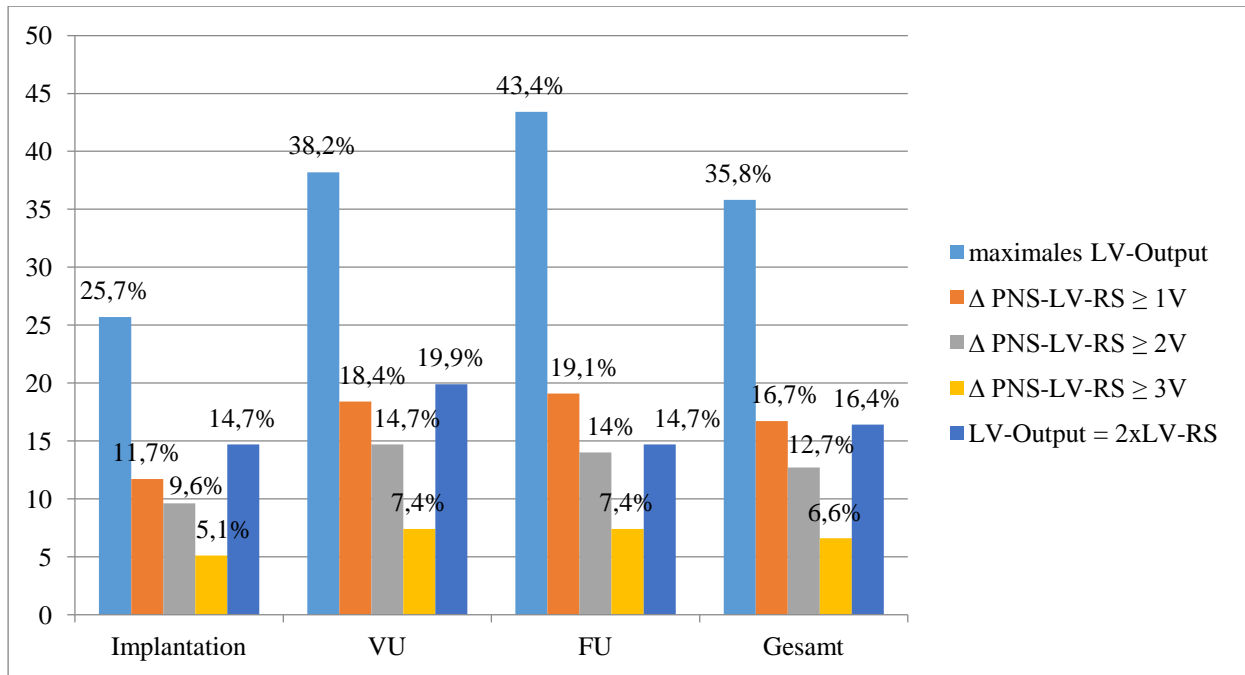


Abb. 26: PNS-Inzidenzen bei verschiedenen Sicherheitsabständen

Anatomische Lage der LV-Elektrode

Bei den Teilnehmern, bei denen zwischen den Routineuntersuchung eine Phrenicusstimulation auftrat, waren die LV-Elektroden zwischen Implantation und Vorentlassungsuntersuchung wie Abbildung 27 illustriert in 80% in der lateralen Vene/mittlere Lage, in jeweils 10% in der lateralen Vene/apikale Lage und anterioren Vene/mittlere Lage.

Zwischen Vorentlassungs- und Folgeuntersuchung war, wie in Abbildung 28 dargestellt, die Elektrode in 85,7% in der lateralen Vene/mittlere Lage und in 14,3% in der posterioren Vene/mittlere Lage fixiert. Insgesamt trat die PNS am häufigsten auf, wenn die LV-Elektrode in der lateralen Vene in mittlerer Lage positioniert war (82,3%).

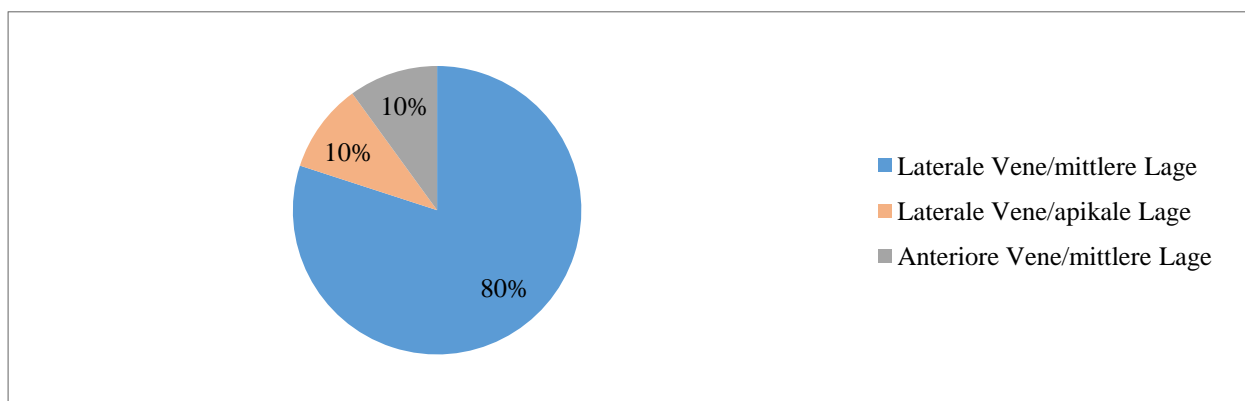


Abb. 27: Lage der LV-Elektrode bei PNS zwischen Implantation und VU

3 Ergebnisse

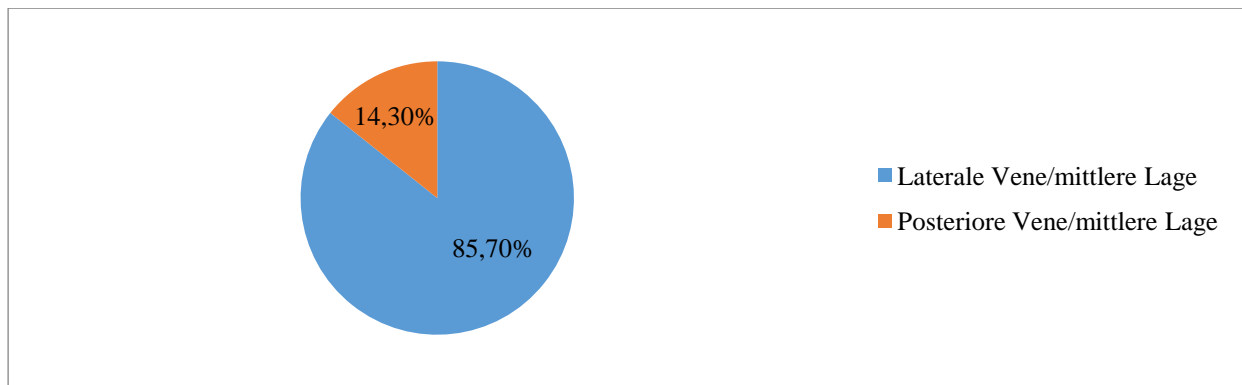


Abb. 28: Lage der LV-Elektrode bei PNS zwischen VU und FU

3.6 Unerwartete Ereignisse

Im Studienverlauf trat bei sieben Testpersonen (20,6%) ein unerwartetes klinisches Ereignis auf. Dies hatte in keinem Fall eine Fehlfunktion eines Medizinproduktes zur Ursache. Eine Übersicht der stattgehabten Vorkommnisse ist Tabelle 30 zu entnehmen.

Tabelle 30. Unerwartete Ereignisse

	Art des Ereignisses	Maßnahme zur Behebung
1	Keine Angabe	Revision der LV-Elektrode in ein anderes Zielgefäß
2	neu aufgetretene Bronchitis	antibiotische Therapie
3	Mikrodislokation der RV-Elektrode mit Reizschwellenanstieg	Revision der RV-Elektrode mit Repositionierung der bestehenden RV-Elektrode
4	Klinische Verschlechterung des Patienten	Implantation eines LV-Assist System
5	Stationärer Aufenthalt wegen Dyspnoe und Gewichtszunahme	Medikamentöse diuretische Therapie → rasche Besserung und Entlassung in die ambulante Behandlung
6	Akut aufgetretene Dyspnoe bedingt durch einen Perikarderguss	Drainage des Perikardergusses, chirurgische Sanierung
7	Aufnahme in andere Klinik aufgrund thorakaler Beschwerden. Keine kardiale Ursache gefunden. Beschwerden wurden als orthopädischer Natur angesehen	Keine, bei spontaner Besserung der Beschwerden während des Aufenthaltes.

4. Diskussion

4. Diskussion

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist in der Behandlung der therapierefraktären systolischen Herzinsuffizienz mit intra- und interventrikulärer Reizleitungsstörung vom Linksschenkelblocktyp nicht mehr wegzudenken (37). Die technologischen Fortschritte bei der Entwicklung zunehmend schmalere Elektroden und die Optimierung ihrer Manövrierfähigkeit führten bereits zu einem Rückgang von Implantationskomplikationen und elektrodenbezogenen Problemen. Dennoch existieren weiterhin kritische Aspekte, welche die praktische Anwendung der kardialen Resynchronisationstherapie erschweren (35,42,52,53).

Zu den häufigsten Hinderungsgründen für eine erfolgreiche Implantation der CS-Elektrode bzw. für eine erfolgreiche Umsetzung der CRT zählen Schwierigkeiten bei der LV-Elektrodenplatzierung. Hierzu gehört eine schwere Zugänglichkeit des venösen Koronarsystems, eine ungenügende Stabilität der LV-Elektrode, erhöhte LV-Reizschwellen und die ungewollte Stimulation des N. phrenicus (2,5,51,52). Das Auftreten einer Phrenicusstimulation kann dazu führen, dass bei 2-5% der Patienten von einer linksventrikulären Stimulation abgesehen werden muss oder die Fixierung der LV-Elektrode in der aus hämodynamischer Sicht optimalen Lage nicht umgesetzt werden kann (4,50).

Das Auftreten von erhöhten LV-Reizschwellen und PNS ist häufig bedingt durch die anatomische Lokalisation der LV-Elektrode (35). Dies ist insofern von klinischer Relevanz, da bei 8% der Patienten infolge einer Dislokation der LV-Elektrode, dem Vorkommen einer klinisch relevanten PNS oder einer gestiegenen LV-Reizschwelle, ein erneuter operativer Eingriff notwendig wird (39). Allein die PNS macht bei 0,9-4,9% der CRT-Patienten eine operative Reposition der LV-Elektrode erforderlich (5,6,41).

Daher ist der Nutzen des ER bei der Umgehung dieser Hindernisse, mit zeitgleicher Gewährleistung einer aus hämodynamischer Sicht optimalen Platzierung der LV-Elektrode von großem klinischen Interesse.

4. Diskussion

4.1 Inzidenz der PNS bei der CRT

Untersuchungen hinsichtlich der unmittelbaren Effekte, die durch die CRT erlangt werden können, haben gezeigt, dass die anatomische Position der LV-Elektrode entscheidend für die potentiell erzielbare hämodynamische Verbesserung ist (35,36). Die positive Auswirkung auf die Hämodynamik ist jedoch nur dann signifikant, wenn die LV-Elektrode optimal positioniert wird. Hingegen hat eine Stimulation an ungeeigneter Stelle des linken Ventrikels keinen positiven hämodynamischen Effekt oder kann sich sogar negativ auf die Hämodynamik auswirken (36). Nach aktuellem Kenntnisstand können die besten Resultate erzielt werden, wenn die LV-Elektrode in mittlerer lateraler, lateraler oder posterolateraler und nicht in anteriorer Region des linken Ventrikels platziert wird (54,55). Ein Ansatz dies zu erklären ist, dass bei Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie mit Reizleitungsstörungen vom LSB-Typ die freie laterale Wand des linken Ventrikels später erregt wird als die anteriore Wand und daher besser auf die schrittmachervermittelte Stimulation anspricht (2,54).

Anatomisch liegt der linke N. phrenicus jedoch bei 79% der Menschen in unmittelbarer Nähe dieser Region und nimmt nur in 21% einen anterosuperioren Verlauf (7). Somit geht die Stimulation an der hämodynamisch wirkungsvollsten Stelle, durch die Nähe zum linken N. phrenicus, mit einem erhöhten Risiko einer unbeabsichtigten PNS einher. Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen der anatomischen Nähe des linken N. phrenicus und der Inzidenz von PNS in Abhängigkeit von der LV-Elektrodenlage untersuchten, erbrachten, dass die Phrenicusstimulation am häufigsten bei einer lateral/posterolateralen Position in mittlerer-apikaler Lage der LV-Elektrode auftritt ($p < 0,001$) (4).

In der Literatur weichen die Angaben zur PNS-Inzidenz mit Anteilen zwischen 2,5%-37% deutlich voneinander ab (2-5,50). Dies wird zum Teil darauf zurückgeführt, dass eine hohe Rate an PNS nicht erfasst wird. Wie hoch der Anteil registrierter PNS ist, wird davon abhängig gemacht, welches Areal des linken Ventrikels Zielgebiet für die Stimulation ist und wie viel Aufwand bei Implantation zur Erfassung und Umgehung der PNS erbracht wurde. Es wird angenommen, dass das Auftreten von PNS in früheren Untersuchungen häufig unerkannt blieb oder nicht ausführlich darüber referiert wurde (4,6).

In zwei Studien, bei denen die Mehrzahl der Teilnehmer, wie auch in der vorliegenden Arbeit, eine lateral/posterolateral positionierte LV-Elektrode erhielt, wurde eine hohe PNS-Inzidenz nachgewiesen (3,4). Dies lässt einen engen Zusammenhang zwischen der hämodynamisch optimalen Position der LV-Elektrode und einer erhöhten PNS-Inzidenz vermuten (3,4).

4. Diskussion

In Übereinstimmung dazu berichten Biffi und seine Kollegen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009, dass bei 197 Studienteilnehmern, von denen 86% eine lateral/posterolateral positionierte LV-Elektrode besaßen, eine PNS-Inzidenz von 37% auftrat (4).

Gurevitz und seine Kollegen untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 retrospektiv, anhand zweier nichtrandomisierter Studiengruppen, die Vorteile programmierbarer gegenüber nichtprogrammierbarer LV-Elektroden (3). Eine Studiengruppe (n= 43) erhielt ein CRT-Aggregat, das über vier oder sechs Stimulationskonfigurationen verfügte. Der Kontrollgruppe (n= 49) wurde eine nicht programmierbare LV-Elektrode implantiert. Es konnte dargelegt werden, dass die Auswahl verschiedener Stimulationskonfigurationen eine höhere Flexibilität bei der anatomischen Platzierung der LV-Elektrode gewährt. Bei 95% der Studiengruppenteilnehmer gelang es, die CS-Elektrode wie angestrebt in den lateralen Seitenast des CS zu positionieren. Im Gegensatz dazu war dies bei der Kontrollgruppe nur bei 77% möglich. Während der Implantation, einer Untersuchung am Folgetag und einer Folgeuntersuchung nach drei Monaten wurde geprüft, ob die Studien- der Kontrollgruppe hinsichtlich erhöhter LV-Reizschwellen und des Vermeidens einer PNS im Vorteil ist. Die Inzidenz der PNS betrug insgesamt 19%. Eine PNS wurde während den Messungen bei 12% der Studien- und 24% der Kontrollgruppe verzeichnet ($p= .004$). In der Studiengruppe konnten alle Fälle einer PNS durch die Programmierung einer alternativen Konfiguration umgangen werden. In der Kontrollgruppe musste hingegen bei den Patienten mit PNS in vier Fällen eine anatomische Reposition der CS-Elektrode vorgenommen und bei zwei Studienteilnehmern gänzlich von einer linksventrikulären Stimulation abgesehen werden (3).

In einer multizentrischen Studie von Champagne und seinen Kollegen aus dem Jahr 2011 wurde die Vermeidbarkeit von PNS und hoher LV-Reizschwellen bei Patienten untersucht, die sich einer CRT-D- (n= 162) oder CRT-P-Implantation (n= 64) unterzogen (52).

In der CRT-D-Gruppe konnte zwischen vier und in der CRT-P-Gruppe zwischen sechs verschiedenen Stimulationskonfigurationen gewählt werden, wobei LV Spitze/LV Ring die Standardkonfiguration war. Die LV-Elektrode wurde bei der Mehrheit in mittlerer lateraler Position implantiert. In einer Untergruppe wurde das Auftreten von PNS genauer untersucht. Die PNS-Inzidenz in der Standardkonfiguration LV Spitze/LV Ring betrug 21%. 77% dieser Patienten, bei denen in der Standardkonfiguration eine PNS zu verzeichnen war, verfügten über einen PNS-freien alternativen Stimulationspfad. Bei 35,4% der Teilnehmer war während der Implantation und dem Follow-up in mindestens einer Konfiguration eine PNS induzierbar (52).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Implantation der LV-Elektrode in den meisten Fällen in der lateralen Vene (79,4%), an zweiter und dritter Stelle in der posterioren (11,8%) und der

4. Diskussion

anterioren Vene (8,8%). In 35,8% aller Messungen war bei maximalem LV-Output eine PNS induzierbar. Bei drei unserer Testpersonen (8,8%) war bei keiner Messung im gesamten Studienzeitraum eine PNS-freie Konfiguration auszumachen.

Insgesamt war bei 19 der 34 Teilnehmer (55,9%) mindestens ein Mal im gesamten Studienzeitraum in wenigstens einer Konfiguration eine PNS auslösbar.

Vereinbar mit den Ergebnissen unserer Studie, konnte auch in der Arbeit von Champagne et al kein signifikanter Unterschied der PNS-Inzidenz zwischen den verschiedenen Stimulationskonfigurationen ermittelt werden. Ein Trend zu einer erhöhten PNS-Inzidenz wurde bei der Konfiguration LV Spitze/RV Ring festgestellt (52).

Mit 40,2% auslösbarer PNS bei allen Messungen der Implantation, VU und FU ist die Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel die Einstellung mit der höchsten und die 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) mit 32,4%, die mit der niedrigsten PNS-Inzidenz ($p > .05$). Dieser Trend entspricht den multizentrischen Ergebnissen der ERACE-Studie, welche erbrachten, dass die PNS-Inzidenz in der Standardkonfiguration während des gesamten Studienzeitraums signifikant am höchsten und in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) am geringsten war ($p < .001$) (51).

Klein und seine Kollegen untersuchten den Nutzen bipolarer Elektroden mit drei verfügbaren Konfigurationen (LV Spitze/LV Ring, LV Spitze/RV Wendel und LV Ring/RV Wendel), zur Optimierung der LV-Reizschwelle und Vermeidung von PNS (41). Bei 85% der Teilnehmer konnte eine Stimulationskonfiguration ohne induzierbare PNS gefunden werden. Auch hier konnte erwiesen werden, dass die Konfigurationen LV Spitze/LV Ring vor LV Ring/RV Wendel der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) hinsichtlich der PNS-Inzidenz signifikant überlegen sind (41).

Die Abweichungen der PNS-Inzidenz zwischen den Konfigurationen können durch die unterschiedliche räumliche Relation der Kathode im Bezug zum N. phrenicus erklärt werden. Hat eine Konfiguration im Vergleich zu einer phrenicusnahen eine relativ phrenicusferne Kathode, ist es möglich eine höhere Phrenicusreizschwelle und somit eine erhöhte PNS-LV-Reizschwellendifferenz zu erzielen (50). Zudem senkt die linksventrikuläre Stimulation mit einem geringeren Abstand zwischen Kathode und Anode die Wahrscheinlichkeit den Verlauf des N. phrenicus in das elektrische Feld des Stimulus mit einzubeziehen und ihn somit unbeabsichtigt zu stimulieren (50).

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen von Implantation bis zur FU eine steigende PNS-Inzidenz auf. Im Verlauf nahm sie von der Implantation (25,7%) bis zur VU (38,2%) und bis zur FU (43,4%) signifikant zu ($p = .008$). Dieser Trend stimmt mit den multizentrischen Resultaten der ERACE-Studie überein, die ebenso feststellte, dass die Inzidenz von PNS seit der Implantation bis zur Folgeuntersuchung in allen Stimulationskonfigurationen anstieg (51).

Eine Erklärung hierfür ist, dass die Detektion der PNS bei Implantation noch eine geringe Sensitivität hat. Dies kann daran liegen, dass eine Phrenicusstimulation bei nur 59% der Teilnehmer in Rückenlage auftritt, jedoch ein beachtlicher Teil der Patienten ausschließlich in einer bestimmten Provokationsposition eine auslösbare PNS hat (4,35). Die falsch negative Rate PNS-freier Konfigurationen kann dadurch erklärt werden, dass die Messungen bei Implantation ausschließlich in Rückenlage des Patienten vorgenommen wurden (51). Bei der VU und FU wurde dann erfragt, ob bei einem Teilnehmer eine PNS bei einer bestimmten Körperhaltung auftrat. Bei Vorhandensein einer solchen Provokationsposition wurden die Testungen bei VU und FU dann in der ermittelten Position durchgeführt, was den verzeichneten Anstieg der PNS-Inzidenz erklärt.

4.2 Anwendung des Electronic Repositioning zur Umgehung einer PNS

In der Standardkonfiguration LV Spitze/RV Wendel waren während 40,2% aller Messungen bei Implantation, VU und FU eine PNS auslösbar. 52,9% der Teilnehmer hatten bei wenigstens einer Messung im gesamten Studienzeitraum unter dieser Konfiguration eine Phrenicusstimulation. Die ERACE-Studie ist die erste große multizentrische Studie, die die Wirksamkeit des ER zur PNS-Vermeidung mit einer hohen Teilnehmerzahl ($n = 292$) untersucht hat. Der Anteil von 32,2% der Teilnehmer, der im gesamten Studienzeitraum eine PNS in der Standardkonfiguration bei maximalem LV-Output aufwies, muss als klinisch relevant betrachtet werden (51).

Da auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erbracht haben, dass die Inzidenz von PNS bei maximalem LV-Output in der Standardkonfiguration bei Implantation, VU und FU mit 32,4% / 41,2% und 47,1% hoch ist, wurde eruiert, wie sich die Inzidenz ändert, wenn der LV-Output der LV-Reizschwelle + 1V @ 0,5 ms entspricht. In diesem Fall konnte festgestellt werden, dass die PNS-Inzidenz signifikant sinkt. Unter der Standardkonfiguration mit einem LV-Output, welches der LV-Reizschwelle + 1 V @ 0,5 ms entsprach, traten noch in 15,7% ($p < .0001$), bei den multizentrischen Ergebnissen der ERACE-Studie in nur 11,2% der Fälle eine PNS auf (51).

4. Diskussion

Bei induzierbarer PNS in mindestens einer Konfiguration konnte in der vorliegenden Arbeit während der Implantation bei 10 von 14 (71,4%), der VU bei 5 von 16 (31,3%) und der FU bei 5 von 17 Patienten (29,4%) mindestens eine PNS-freie alternative Konfiguration gefunden werden. Bei 63,3%, 21,4% und 25% der Teilnehmer, bei denen bei Implantation, VU und FU eine PNS in der Standardkonfiguration auslösbar war, existierte mindestens eine alternative PNS-freie Konfiguration. Somit konnte in über der Hälfte der Fälle durch Anwendung des ER bei Implantation eine PNS-freie Einstellung gefunden werden.

In der bereits aufgeführten Studie von Klein et al durfte die Programmierung eines Vektors nur dann vorgenommen werden, wenn die LV-Reizschwelle $\leq 2,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$, die LV-Impedanz $\geq 200 \Omega$ und der Quotient aus PNS-/LV-Reizschwelle $\geq 2,0$ betrug (41).

Ein nach den oben genannten Kriterien akzeptabler Vektor existierte bei 87% der Patienten. Bei 10% konnte dieser nur bei der Vorentlassungs- oder der Folgeuntersuchung gefunden werden.

3% hatten zu keinem Zeitpunkt eine nach der angeführten Definition geeignete Einstellung (41).

Die Programmierung eines Vektors, bei dem unter maximalem LV-Output keine PNS induzierbar war, bedeutet jedoch nicht, dass diese im Studienverlauf nicht dennoch auftreten kann (27). So hatten 8,8% unserer Teilnehmer zwischen Implantation und VU und 2,9% zwischen VU und FU eine PNS, obwohl in finaler Konfiguration bei Implantation oder VU selbst bei maximalem LV-Output keine Phrenicusstimulation zu verzeichnen war.

Eine Erklärung hierfür ist, dass die Testungen in einer ruhigen Körperposition erfolgten und sich durch die anschließende Mobilisation der räumliche Bezug von N. phrenicus zur LV-Elektrode geringfügig ändern kann (41,50). Des Weiteren ist die PNS-Reizschwelle in Linksseitenlage bei einigen Konfigurationen (getestet bei LV Spitze/RV Wendel, LV Spitze/LV Ring und LV Ring/RV Wendel) signifikant niedriger als in Rückenlage. Dies kann ein weiterer Faktor sein, der zur Entstehung von Provokationspositionen führen kann (6). Zudem wird während des Herzzyklus von einer minimalen Bewegung der Elektrode in der kardialen Vene ausgegangen, die zu einer Annäherung der Kathode an den N. phrenicus führen kann (50). Insgesamt resultiert hierdurch eine eingeschränkte Vorhersagbarkeit für das Auftreten einer klinischen PNS nach der Entlassung aus der stationären Behandlung.

Während der Implantation wurden alle Bemühungen unternommen, um eine PNS-freie Stimulationskonfiguration mit möglichst niedriger LV-Reizschwelle ausfindig zu machen. Jedoch gelang dies dessen ungeachtet bei einer beachtlichen Anzahl der Studienteilnehmer nicht. 23,5% / 38,2% und 38,2% der Patienten wurden aus den Untersuchungen bei Implantation/VU und FU mit einer Stimulationskonfiguration entlassen, bei der während den Messungen eine PNS auftrat. In diesen Fällen konnte bei Implantation, VU und FU in 100% / 81,8% / 100% eine

4. Diskussion

Konfiguration mit einer Sicherheitsgrenze zwischen PNS- und LV-Reizschwelle von $> 1 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ und in 100% / 81,8% / 75% von $\geq 2 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ gewährleistet werden.

Dennoch konnte nur bei vier der zehn Teilnehmer, bei denen seit der Implantation eine PNS aufgetreten war, bis zum FU durch Anwendung des ER ein völliges Ausbleiben dieser Nebenwirkung erzielt werden. Bei einer Teilnehmerin, die zwischen Implantation und VU klinisch eine PNS verspürte, musste eine Revision der LV-Elektrode im Zeitraum zwischen VU und FU vorgenommen werden. Bei dieser Patientin trat anschließend im Nachsorgezeitraum keine PNS mehr auf. Somit trat bei fünf der zehn Testpersonen, die nach der Implantation eine PNS erlitten, diese nachfolgend nicht mehr auf.

Bei zwei Patienten, die seit der Entlassung aus der Implantationsuntersuchung permanent eine PNS verspürten, konnte durch Anwendung des ER erreicht werden, dass bei einem bis zum FU gar keine PNS mehr vorkam. Im zweiten Fall konnte bis zum FU keine PNS-Freiheit erlangt werden. Jedoch trat die Phrenicusstimulation nur noch zeitweise auf und war für den Patienten tolerabel.

Die Inzidenz klinischer PNS nach der Implantation wird mit 4-9,2% angegeben (6). Trotz mehrfacher Versuche diese zu umgehen, berichten 6,6% der Patienten von PNS bedingten Langzeitsymptomen (27). In der Studie von Seifert et al, die die Anwendung bipolarer Elektroden mit den Konfigurationen LV Spitze/RV Wendel, LV Spitze/LV Ring und LV Ring /RV Wendel hinsichtlich PNS und erhöhter LV-Reizschwellen untersuchte, trat bei 33% der Studienteilnehmer im ersten Monat nach Implantation eine PNS auf. Bei 9% war sie häufig und störend (6). Bis auf einen Patienten der aufgeführten Studie konnten alle erfolgreich umprogrammiert werden. Nur in einem Fall (1%) musste eine Revisionsoperation zu anatomischen Reposition der LV-Elektrode erfolgen (6).

Es wird ersichtlich, dass mit dem Ziel, eine effektive CRT zu gewährleisten, das Auftreten von PNS nicht vollständig vermieden werden kann. Deutlich wird dies vor allem anhand der Tatsache, dass drei Studienteilnehmer (8,8%) konfigurationsübergreifend bei allen Messungen des Studienzeitraums eine induzierbare PNS hatten. Sperzel und seine Kollegen berichten von 12% der Patienten, bei denen in allen konventionellen Vektoren eine PNS auftrat (42).

In unserer Untersuchung war immerhin bei 13 Patienten (38,2%) auch bei maximalem LV-Output, in allen vier Konfigurationen während der drei Routineuntersuchungen keine PNS induzierbar. Bis auf 2% der 292 Studienteilnehmer, die in die ERACE-Studie eingeschlossen waren, konnte bei allen durch das erfolgreiche Umprogrammieren mittels ER eine klinisch relevante PNS ohne invasive Maßnahmen umgangen werden (51). Dies geht konform mit den

4. Diskussion

Ergebnissen der bereits vorgestellten Studie von Gurevitz und seinen Kollegen (3). Dort konnte bei allen Teilnehmern der Studiengruppe durch das Umprogrammieren der Stimulationskonfiguration eine PNS ohne einen erneuten Eingriff abgewendet werden. Hingegen war bei 24% der Kontrollgruppe aufgrund einer aufgetretenen Phrenicusstimulation eine Revisionsoperation zur anatomischen Reposition der LV-Elektrode notwendig oder es musste gänzlich von einer LV-Stimulation abgesehen werden (3). In der bereits aufgeführten Studie von Biffi und seinen Kollegen hatten nur 23 der insgesamt 197 Studienteilnehmer eine bipolare LV-Elektrode mit der Option der Kathodenprogrammierung. Bei 17 dieser 23 Patienten (74%) war es möglich, mittels Wahl einer alternativen Stimulationskonfiguration eine PNS zu umgehen. Alle Ereignisse von Elektrodenrepositionen oder -dislokationen traten bei Teilnehmern ohne programmierbare Elektrode auf (4). Champagne und seine Kollegen berichten von 77% der Testpersonen, bei denen durch Wahl eines alternativen Vektors ohne PNS eine Revisionsoperation vermieden werden konnte (52).

4.3 Sicherheitsabstand zwischen PNS und LV-Reizschwelle

Die Implantation der Elektrode in einer anatomischen Position, bei der während der Implantation eine PNS induzierbar ist, führt nach allgemeinem Verständnis auch nachstehend zu einem erhöhten Risiko für den Betroffenen, klinisch ein Zwerchfellzucken zu entwickeln (55). Jastrzebski und seine Kollegen sahen jedoch das prinzipielle Unterlassen, die LV-Elektrode in einer Lage zu implantieren, in der eine PNS induzierbar ist, als einen Grund für eine hohe Rate an Nebenwirkungen. Zum Beispiel wird ein erheblicher Anteil anteriorer und paraseptaler Platzierungen der LV-Elektrode sowie ein häufiges Vorkommen von LV-Elektrodendislokationen auf diesen Fakt zurückgeführt (55).

Jastrzebski und seine Kollegen nahmen an, dass es durch einen ausreichend hohen Sicherheitsabstand zwischen der PNS- und LV-Reizschwelle möglich ist, die LV-Elektrode auch in einer Position zu fixieren, bei der während der Implantation eine PNS auslösbar ist, ohne dass in Folge auch klinisch eine Phrenicusstimulation auftritt (55). Ihre Arbeit aus dem Jahr 2011 hatte zum Ziel, eine geeignete Auslegung eines suffizienten Sicherheitsabstandes zwischen PNS- und LV-Reizschwelle zu etablieren. Zu diesem Zweck wurde das Outcome von Patienten untersucht, bei denen die LV-Elektrode nur dann an einer PNS-induzierbaren Lage platziert wurde, wenn gewisse Maßgaben zur LV- und PNS-Reizschwelle erfüllt wurden. Dies geschah anhand eines von ihnen erstellten Protokolls. Bei 27 Teilnehmern wurde die LV-Elektrode an

4. Diskussion

einer PNS-induzierbaren und bei 174 an nicht-PNS-induzierbaren Position implantiert. Die PNS-induzierbare Lage durfte jedoch nur gewählt werden, wenn ein ausreichender Abstand zwischen PNS- und LV-Reizschwelle vorlag. Die Definition dafür sah vor, dass die LV-Reizschwelle $\leq 1,5$ V oder bevorzugt ≤ 1 V @ 0,5 ms betrug, eine PNS $\leq 3,5$ @ 0,5 ms nicht auslösbar war und der Quotient von PNS/LV-Reizschwellen > 4 war. In ihrer Arbeit wurde die LV-Elektrode bei 91,5% der Studienteilnehmer in die laterale, posterolaterale oder posteriore Vene und bei nur 8,5% in die anterolaterale und anteriore Vene platziert. Dennoch musste sich nur einer der 27 Patienten, bei denen eine PNS auftrat, einem Revisionseingriff unterziehen, da die Umprogrammierung erfolglos blieb (55).

In unserer Studie trat jedoch bis zur VU bei vier und zwischen VU und FU bei zwei Teilnehmern trotz LV-Reizschwelle < 1 V @ 0,5 ms, PNS-Reizschwelle $\geq 3,5$ V und Quotient von PNS/LV-Reizschwelle > 4 V in final programmierter Konfiguration eine PNS auf. Trotz einer Δ PNS-LV-RS von > 4 V @ 0,5 ms trat nach Implantation bei drei und nach der VU immerhin noch bei einer Testperson eine PNS auf.

In einer weiteren Studie von Biffi et al aus dem Jahr 2011 wurde aufgezeigt, dass die Patienten signifikant häufiger klinisch symptomatisch wurden, wenn die Δ PNS-LV-RS < 3 V betrug (50). Von 211 Studienteilnehmern, mit einer bipolaren LV-Elektrode in lateral/posterolateraler Lage, waren bei 51 (24%) eine PNS induzierbar. Bei 12,3% der Teilnehmer, die im Verlauf symptomatisch wurden, war die Wahl einer alternativen Konfiguration zur Umgehung der PNS notwendig. Trotz einer Δ PNS-LV-RS > 2 V war bei 6,6% dennoch klinisch eine PNS nicht vermeidbar. Bei 12 von 26 klinisch symptomatischen Studienteilnehmern konnte durch einen LV-Output entsprechend der LV-Reizschwelle + 0,5 V und einer Δ PNS-LV-RS von > 2 V eine Minimierung der klinischen PNS-Symptome erreicht werden (50).

Unsere Ergebnisse legen dar, dass bei einer Δ PNS-LV-RS von > 2 V in 12,7% und bei einer Δ PNS-LV-RS > 3 V noch in 6,6% aller Messungen eine PNS auslösbar war.

Basierend auf früheren Erfahrungen, eine effektive LV-Stimulation zu gewährleisten, wird eine LV-Reizschwelle + 0,5 V als zuverlässiger Sicherheitsabstand angesehen (50). Da jedoch dieser minimale Abstand in der klinischen Praxis häufig mit im Alltag wiederkehrendem Zwerchfellzucken verbunden ist, wurde in der ERACE-Studie eine sinnvolle Differenz von PNS-LV-RS ab einem Wert > 1 V festgelegt. Diese lag bei den multizentrischen Ergebnissen bei 11,6% und bei den vorliegenden Resultaten bei 15,7% der Studienteilnehmer vor (51).

4. Diskussion

4.4 Auswirkungen des ER hinsichtlich der LV-Reizschwellen

Die Kombination hoher LV-Reizschwellen und fortwährender biventrikulärer Stimulation führt aufgrund einer unerwünscht raschen Erschöpfung der Batterie zu einer kürzeren Lebensdauer des Aggregates (3,41,51). Da dessen Erneuerung mit einer Revisionsoperation verbunden ist und daher möglichst spät erfolgen soll, untersuchten wir in unserer Arbeit die Auswirkung des ER auf die Höhe der LV-Reizschwellen. Diese galt ab einem Wert $\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ als erhöht. Während des gesamten Studienzeitraums traten konfigurationsübergreifend in 11,3% aller Messungen erhöhte LV-Reizschwellen auf. Übereinstimmend mit den multizentrischen Ergebnissen der ERACE-Studie lag die niedrigste Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) (4,9%) und die höchste in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) (17,6%) vor (51).

Um die Vorteile des ER hinsichtlich der Vermeidung hoher LV-Reizschwellen zu untersuchen, wurde ermittelt, wie häufig im Fall einer erhöhten Reizschwelle in der Standardkonfiguration mindestens ein alternativer Vektor, mit einer LV-Reizschwelle $\leq 2 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ existierte. Die multizentrischen Ergebnisse, die während des Follow-up einen Anteil von 27,3% alternativer Konfigurationen zur Umgehung hoher LV-Reizschwellen erbrachte, sind leider nicht in Übereinstimmung mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit (51). Hier konnte bei der auffällig niedrigen Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen von zwei Fällen (5,9%) während Implantation, zwei bei VU und einem (2,9%) bei FU kein alternativer Vektor mit einer LV-Reizschwelle $\leq 2 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ gefunden werden. Jedoch existierte bei Implantation und bei FU jeweils ein Vektor dessen Reizschwelle um mehr als $1 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ niedriger als die der Standardkonfiguration war. Im Fall einer erhöhten Reizschwelle in den anderen drei Konfigurationen, deren Inzidenz höher als die der Standardkonfiguration war, konnten bedeutend bessere Ergebnisse erzielt werden. So gab es in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) während der VU bei 71,4% der Patienten, die eine erhöhte LV-Reizschwelle hatten, eine alternative Einstellung mit einer LV-Reizschwelle $\leq 2 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$. Bei 17,6% der Testpersonen lag die LV-Reizschwelle der final programmierten Konfiguration bei der FU um mindestens $1 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ unter der LV-Reizschwelle des finalen Vektors bei Implantation.

In der Studie von Champagne et al konnte durch Programmieren einer anderen Konfiguration als der Standardeinstellung (in dieser Studie LV Spitze/LV Ring), bei 35% der Patienten eine Abnahme im Fall erhöhter LV-Reizschwellen erreicht werden. Diese galt ab einem Wert $\geq 2,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ als erhöht. Die LV-Reizschwelle konnte, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, nach sechs Monaten bei 23% der Patienten um $> 1 \text{ V}$ verringert werden (52).

4. Diskussion

In der oben bereits aufgeführten Studie von Gurevitz et al wurde ebenfalls untersucht, ob die Studiengruppe durch die Anwendung des ER, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ER hinsichtlich erhöhter LV-Reizschwellen profitiert (3). Diese galt ab einem Wert $\geq 2,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ als erhöht. Eine erhöhte LV-Reizschwelle trat während des gesamten Studienzeitraums bei 30% der Studien- und bei 51% der Kontrollgruppe auf. In der Studiengruppe konnten alle Fälle einer erhöhten LV-Reizschwelle durch die Wahl einer alternativen Konfiguration umgangen werden. Hingegen behielten 22% der Kontrollgruppe die erhöhte LV-Reizschwelle bei. Ein Teilnehmer der Kontrollgruppe musste sich aufgrund von Captureverlust einer LV-Elektrodenrevision unterziehen. Wenn auch ohne statistische Signifikanz betrug die mittlere LV-Reizschwelle einen Tag nach der Implantation in der Studiengruppe weniger ($1,3 \pm 0,9 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) als in der Kontrollgruppe ($1,8 \pm 1,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) (3).

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen nahm die LV-Reizschwelle der final programmierten Konfiguration durch die Anwendung des ER im Mittel von Implantation ($1,2 \pm 0,9 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) zur VU ($1,14 \pm 0,8 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) und FU ($0,9 \pm 0,7 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) ab, wenngleich die Abnahme nicht signifikant war ($p > .05$). Entsprechend bestand ein Rückgang der konfigurationsübergreifenden Inzidenz erhöhter LV-Reizschwellen von Implantation (13,9%) zu VU (11,8%) und FU (8,1%) ($p = .30$).

Darüber hinaus fiel auf, dass der konfigurationsübergreifende Mittelwert der LV-Reizschwelle von Implantation ($1,8 \pm 1,6 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) ebenfalls bis zur FU abnahm ($1,4 \pm 1,4 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) ($p = .059$). Dieses Ergebnis konnte in der oben aufgeführten Studie von Champagne et al nicht dargelegt werden. Dort wurden von der Implantation bis zum Follow-up stabile LV-Reizschwellenwerte in den verschiedenen Konfigurationen verzeichnet (52). Die Abnahme der LV-Reizschwellenmittelwerte von Implantation zu VU und FU lässt sich jedoch nicht damit erklären, dass die Testungen bei VU und FU im Fall einer Provokationsposition in dieser vorgenommen wurden, da eine Änderung der Körperposition keinen Einfluss auf die LV-Reizschwellenhöhe nimmt (6). Die niedrigsten Reizschwellen stellten wir in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) und die höchsten, übereinstimmend mit den Resultaten von Champagne et al, in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) fest (52).

In der Arbeit von Seifert et al war die LV-Reizschwelle mit statistischer Signifikanz im Mittel, entsprechend unserer Resultate, in der Standardkonfiguration am niedrigsten (6). Die höchsten Mittelwerte bestanden hingegen in der Konfiguration LV Ring/RV Wendel (6).

Dies entspricht auch den Resultaten der Studie von Klein und seinen Kollegen (41). Die vorliegende Arbeit sowie mehrere Studien belegten, dass sowohl die höchste PNS-Inzidenz als auch die niedrigsten LV-Reizschwellen in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel)

4. Diskussion

bestehen (6,41,51). Dieser Aspekt betont die Wichtigkeit, bei der Wahl der individuell optimalen Stimulationskonfiguration die LV-Reizschwelle und das Vorkommen von PNS gleichermaßen zu berücksichtigen (41).

Der genaue Mechanismus, der dazu führt, dass die Wahl einer bestimmten Stimulationskonfiguration zu unterschiedlichen Reizschwellenhöhen führt, ist nicht genau bekannt (3). Eine Möglichkeit diese Unterschiede zu erklären ist die Auswirkung der myokardialen Faserrichtung im Bezug zum Stromvektor. Die Stimulationsreizschwelle ist am niedrigsten, wenn das stimulierende elektrische Feld parallel zum Faserverlauf ausgerichtet ist. So ist es möglich, durch die Wahl einer Stimulationskonfiguration die Beziehung von Stromvektor zur Faserrichtung des Myokards zu verändern und somit unterschiedlich hohe Reizschwellen zu erhalten. Das Oberflächenverhältnis von Kathode zu Anode kann ebenso Einfluss auf die Reizschwellenhöhe ausüben. Diese neigt dazu niedrig zu sein, wenn die Oberfläche der Anode deutlich größer als die der Kathode ist (3).

Die Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Anwendung des ER eine effektive Senkung der LV-Reizschwelle zulässt und dadurch ein positiver Effekt auf den Stromverbrauch gegeben ist. Der Einfluss auf die Dauer der Erhältbarkeit der Batterie kann von Monaten bis zu Jahren reichen (52).

4. Diskussion

4.5 Einschränkungen

Bei der Auslegung der Ergebnisse müssen einige Einschränkungen beachtet werden. Eine davon ist die geringe Teilnehmerzahl, welche die Aussicht signifikante Resultate zu erlangen mindert. Zudem wurden die Untersuchungen bei Patienten mit spezifischen CRT-D-Geräten und bestimmten LV-Elektroden vorgenommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resultate charakteristisch für die verwendeten Medizinprodukte sind und bei anderen Fabrikaten abweichen würden.

Da bei 14,7% der Teilnehmer bis zur FU trotz Umprogrammieren klinisch immer noch eine PNS auftrat, ist zudem zu überlegen, ob lediglich eine Folgeuntersuchung nach der Vorentlassungsuntersuchung nicht eine zu geringe Chance zur Anwendung des ER bietet. Eine weitere Folgeuntersuchung hätte möglicherweise eine effektivere Umgehung der PNS zugelassen.

Ein weiterer nicht berücksichtigter Faktor ist der entsprechend der individuellen Anatomie des CS abweichende Abstand zwischen den Elektroden, der sowohl Einfluss auf die LV- als auch auf die PNS-Reizschwelle haben kann (6). Zudem konnten mögliche Isolierungseffekte der LV-Stimulation, die durch individuell unterschiedlich angelegtes perikardiales Fettgewebe entstehen und die PNS- und LV-Reizschwelle beeinflussen können, nicht berücksichtigt werden (6,27).

Die technische Weiterentwicklung erbrachte inzwischen neuartige multipolare Elektroden, die im Vergleich zu den bipolaren Elektroden über zusätzliche Stimulationskonfigurationen verfügen. Diese erweiterte Auswahl führt letztendlich zu einer Überlegenheit gegenüber den bipolaren Elektroden (51). Die neuen quadripolaren Modelle umfassen vier Elektroden (eine Spitze und drei Ringe). Durch die verschiedenen Kombinationen von Kathode und Anode verfügen sie über sechs bipolare und, zusammen mit der RV Wendel als Anode, zusätzlich über vier erweitert bipolare, also insgesamt über zehn Stimulationskonfigurationen (42). Dies bietet dem Implanteur eine größere Auswahl bei der Programmierung und optimalen Platzierung der LV-Elektrode.

In einer Studie aus dem Jahr 2011, die die Anwendung von quadripolaren mit bipolaren Elektroden verglich, erhielten 22 Patienten eine quadripolare und 23 eine bipolare Elektrode.

Die Ergebnisse erbrachten, dass die neuen multipolaren CS-Elektroden den herkömmlichen bipolaren hinsichtlich der Dislokationsrate und der PNS-Vermeidung durch eine erweiterte Auswahl an Konfigurationsmöglichkeiten überlegen sind (35). Die intraoperative LV-Reizschwelle wich nicht signifikant von der bipolarer LV-Elektroden ab. Es bestand ein Trend zu einer geringeren Platzierungszeit bei der quadripolaren CS-Elektrode. Alle Patienten mit

4. Diskussion

quadripolarer LV-Elektrode konnten in einer PNS-freien Konfiguration stimuliert werden. Hingegen hatten sechs Teilnehmer mit bipolarer Elektrode eine PNS. Die Dislokations- und Umprogrammierungsrate der LV-Elektrode war bei den Teilnehmern mit bipolaren CS-Elektroden signifikant höher. Die Überlegenheit der quadripolaren Elektrode ist dadurch erklärlich, dass ihr kleiner Durchmesser eine apexnahe Platzierung der distalen Spitze zulässt und so eine hohe Stabilität bietet. Dabei ist es möglich, mit der quadripolaren Elektrode festzulegen, dass von einer mittleren oder proximalen Kathode in einer basalen Position stimuliert wird (35).

Eine aktuelle multizentrische Studie von Sperzel und seinen Kollegen ergab, dass die PNS-Inzidenz bei den konventionellen Konfigurationen höher ist als bei fünf der sieben durch die quadripolare Elektrode neu erschlossenen Vektoren (42). Bei keinem der Teilnehmer war in allen neuen sieben Vektoren eine PNS induzierbar. Hingegen konnte bei 12% der Patienten mit konventionellen Konfigurationen keine PNS-freie Einstellung gefunden werden.

Beschränkte man sich auf die konventionellen Vektoren, gelang es bei 86% der Teilnehmer eine geeignete Konfiguration zu finden, gekennzeichnet durch eine LV-Reizschwelle $\leq 2,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$ und Abwesenheit von PNS. Dies war bei den Vektoren der quadripolaren Elektrode bei 97% und somit signifikant häufiger möglich. Die LV-Reizschwelle allein betrachtet war bei den konventionellen Vektoren signifikant niedriger (42).

Dennoch bietet die Anwendung der Elektroden der neuen Generation keine Garantie für die Erlangung einer PNS-freien Einstellung bei allen Patienten.

Zwei Fallberichte legten dar, dass bei jeweils einem Patienten unter dem Einsatz der quadripolaren Elektrode in keiner der zehn Konfigurationen eine PNS-freie Stimulation zu gewährleisten war (56,57).

Es wird in Zukunft von großem Interesse sein, ob weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation die Überlegenheit multipolarer Elektroden hinsichtlich der Umgehung einer PNS, Vermeidung hoher LV-Reizschwellen und Elektrodendislokationen belegen werden.

Ein vielversprechender technologischer Ansatz, die Elektrode an eine für die CRT optimale Stelle zu positionieren und trotz Nähe zum N. phrenicus eine PNS verhindern zu können, sind neu entwickelte Modelle bipolarer Elektroden mit kurzem Abstand zwischen Spitze und Ring. Dieser beträgt bei konventionellen bipolaren Elektroden annähernd 20 mm (51).

Aktuelle Versuche mit neuen bipolaren LV-Elektroden und einem geringeren Spitze-Ring-Abstand von 2 mm konnten einen signifikanten Anstieg der PNS-Reizschwellen im Vergleich zu einem Abstand von $\geq 5 \text{ mm}$ verzeichnen. Eine signifikante Verringerung der LV-Reizschwelle wurde jedoch nicht festgestellt (27).

4. Diskussion

4.6 Schlussfolgerung

Die Anwendung des ER mit bipolaren Elektroden ermöglicht eine Verbesserung des PNS-Management (3,6). Jedoch muss kritisch betrachtet werden, dass zum einen die PNS-Inzidenz klinisch bedeutsam bleibt. Zum anderen ist es zwar bei einer Vielzahl, jedoch nicht bei allen Patienten möglich, eine PNS-freie Konfiguration zu programmieren und eine sichere Beseitigung der Phrenicusstimulation zu gewährleisten.

Hierzu konnte diese Arbeit greifbar den Nutzen programmierbarer LV-Elektroden darlegen. Neben einer Verbesserung der erfolgreichen Implantationsrate gestattet sie dem Implantateur ein deutlich höheres Maß an Flexibilität bei der Implantation der LV-Elektrode (3,52).

Durch die Wahl einer Konfiguration mit niedriger LV-Reizschwelle und ausreichend hoher Δ PNS-LV-Reizschwelle, ermöglicht es ER am Ort mit der potentiell größten hämodynamischen Verbesserung zu stimulieren und zeitgleich das Risiko für eine klinisch relevante PNS zu minimieren. Zudem lässt die Wahl einer Konfiguration mit möglichst niedriger LV-Reizschwelle einen geringeren Energieverbrauch und somit eine Verlängerung der Lebensdauer der Aggregatbatterie zu. Der Aggregatwechsel kann auf diesem Weg zu einem möglichst späten Zeitpunkt stattfinden.

Bis auf einen unserer Studienteilnehmer war es durch die Anwendung des ER in allen anderen Fällen möglich, von einer Revisionsoperation zur Umgehung von PNS oder hoher LV-Reizschwellen abzusehen. Dies ist klinisch von großer Bedeutung, da ein Rückgang notwendiger Revisionsoperationen auch eine Abnahme damit potentiell einhergehender Komplikationen zulässt. Überdies besteht der Vorteil, dass aus ökonomischer Sicht ein kosteneffektives Vorgehen gefördert wird.

Bei der Mehrheit der Patienten gelang es durch die Wahl einer geeigneten Stimulationskonfiguration eine klinische PNS zu vermeiden und eine Einstellung mit möglichst niedriger LV-Reizschwelle zu finden. Insgesamt muss somit das Electronic Repositioning als ein bedeutungsvolles, essentielles Werkzeug beim Einsatz der CRT betrachtet werden, dessen Anwendung grundsätzlich bei allen Patienten gewährleistet sein sollte.

5. Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine effektive Therapieoption bei Patienten mit medikamentenrefraktärer Herzinsuffizienz, bei linksventrikulärer systolischer Funktionsstörung, vorhandenem LSB und kardialer Dyssynchronie (3).

Eine geeignete anatomische Position für die linksseitige kardiale Stimulation ist die freie laterale/posterolaterale linksventrikuläre Wand (35,36). Da der linke N. phrenicus in unmittelbarer Nähe der lateralen und posterolateralen Coronarsinusäste verläuft, ist eine unbeabsichtigte Erregung des Nerven und eine dadurch hervorgerufene diaphragmale Stimulation eine relevante unerwünschte Nebenwirkung (4,7).

Um diesen unangenehmen Vorkommnissen entgegenzuwirken, war vor dem Einsatz elektronisch programmierbarer Elektroden eine Revisionsoperation zur anatomischen Reposition der LV-Elektrode notwendig. Mit dem Ziel diese zu vermeiden, wurde daher das Verfahren des Electronic Repositioning entwickelt. Dieses erlaubt durch die Auswahl aus mehreren Strompfaden die Stimulationskonfiguration zu wählen, die eine hämodynamisch optimale CRT mit möglichst niedriger LV-Reizschwelle bei gleichzeitigem Ausbleiben von PNS ermöglicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die potentiellen Vorteile zu evaluieren, die das ER hinsichtlich der Umgehung von PNS und erhöhter LV-Reizschwellen mit sich bringt.

Um dies zu untersuchen wurden 34 Teilnehmer in die vorliegende Studie eingeschlossen, die sich erstmals einer CRT-D-Implantation mit der Möglichkeit des ER unterzogen.

Eine Umgehung der PNS wurde so definiert, dass im Fall einer induzierbaren PNS in der Standardkonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) mindestens eine der drei überdies zur Verfügung stehenden Vektoren eine alternative Programmierung, ohne induzierbare PNS ermöglichte.

Zu diesem Zweck wurde bei Implantation in den vier Stimulationskonfigurationen:

1. LV Spitze/RV Wendel
2. LV Ring/RV Wendel
3. LV Spitze/LV Ring
4. LV Ring/LV Spitze

bei jedem Patienten die LV-Reizschwelle [V @ 0,5 ms], die intrinsische LV-Amplitude [mV] und die LV-Stimulationsimpedanz [Ω] gemessen und geprüft, ob eine PNS bei maximalem LV-Output von 7,5 V @ 0,5 ms induzierbar war. Im Fall einer induzierbaren Phrenicusstimulation wurde die PNS-Reizschwelle bestimmt.

Bei der VU und der FU wurde erfragt, ob in der finalen Stimulationskonfiguration bislang eine PNS aufgetreten war. Erneut erfolgte die elektrischen Messungen bei der Vorentlassungs- und

5. Zusammenfassung

Folgeuntersuchung, entsprechend der Vorgehensweise bei Implantation, gegebenenfalls in der vom Patienten erfragten Körperposition, in der im Vorfeld eine Phrenicusstimulation aufgetreten war.

In der Standardstimulationskonfiguration (LV Spitze/RV Wendel) trat während der Implantation, der Vorentlassungsuntersuchung und der Folgeuntersuchung jeweils in 32,4% / 41,2% / 47,1% eine Stimulation des N. phrenicus auf. Insgesamt war in dieser Einstellung bei 52,9% der Patienten mindestens ein Mal bei den drei Routineuntersuchungen eine PNS induzierbar. Mit einer Inzidenz von 40,2% für den gesamten Studienzeitraum trat die PNS am häufigsten in der Standardkonfiguration und am seltensten in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) auf ($p = .684$). Die konfigurationsübergreifende PNS-Inzidenz nahm von der Implantation bis zur Folgeuntersuchung signifikant zu ($p = .006$). Im gesamten Studienzeitraum traten bei 11,8% der Patienten erhöhte LV-Reizschwellen ($\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) auf. Die niedrigste Inzidenz für erhöhte LV-Reizschwellen war in der Standardkonfiguration und die höchste in der 4. Konfiguration (LV Ring/LV Spitze) festzustellen.

Die LV-Reizschwelle der final festgelegten Konfiguration nahm von Implantation bis FU im Mittel ab. Trat die PNS in der Standardkonfiguration auf, konnte für alle Messungen des Studienzeitraums bei 34,1% mindestens ein Vektor ohne induzierbare PNS gefunden werden.

Der Sicherheitsabstand zwischen LV- und PNS-Reizschwelle in der Standardkonfiguration während aller Messungen lag bei 14,7% der Patienten $< 1 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$.

Es gelang bei der Mehrheit durch die Anwendung des ER bei den drei Routineuntersuchungen eine Konfiguration zu programmieren, in der während der Messungen keine PNS induzierbar war. Bei Implantation konnte bei 76,5%, bei VU und FU jeweils bei 61,8% aller Studienteilnehmer eine Stimulationskonfiguration ohne induzierbare PNS programmiert werden. Insgesamt konnte in 98% aller Fälle eine Konfiguration ohne erhöhte Reizschwelle ($\geq 3,5 \text{ V @ } 0,5 \text{ ms}$) als finale Einstellung gefunden werden.

In der festgelegten Konfiguration trat im Zeitraum zwischen Implantation und FU bei 35,3% aller Testpersonen klinisch mindestens ein Mal eine PNS auf.

Zehn Testpersonen gaben bei der Vorentlassungsuntersuchung an, dass seit der Implantation klinisch eine PNS aufgetreten war. Positiv zu verzeichnen war jedoch, dass bei 40% der Betroffenen durch Anwendung des ER bis zur Folgeuntersuchung eine erneute Phrenicusstimulation verhindert werden konnte.

Zusammenfassend muss die PNS-Inzidenz als bedenklich hoch angesehen werden.

Durch die Anwendung des ER konnte jedoch bei 40% der Betroffenen, die seit der Implantation eine PNS verspürten, diese bis zur FU ER-vermittelt verhindert werden. Zudem konnte eine

5. Zusammenfassung

Optimierung der LV-Reizschwelle durch das Electronic Repositioning erreicht werden. Durch den Einsatz des ER konnte die CRT bei 33 von 34 Teilnehmern angewendet werden, ohne dass eine Revisionsoperation notwendig wurde.

Unter den dargelegten Gesichtspunkten sollte die Anwendung des ER zweifelsfrei grundsätzlich als Verfahren bei allen CRT-Patienten gewährleistet sein.

6. Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

1. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, von Scheidt W, Vogt J. Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie. *Z Kardiol* 2003;92:96–103.
2. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, Pavin D, Victor F, Mabo P, Daubert J C. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart Br Card Soc.* 2001;86(4):405–10.
3. Gurevitz O, Nof E, Carasso S, Luria D, Bar-Lev D, Tanami N, Eldar M, Glikson M. Programmable multiple pacing configurations help to overcome high left ventricular pacing thresholds and avoid phrenic nerve stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2005;28(12):1255–9.
4. Biffi M, Moschini C, Bertini M, Saporito D, Ziacchi M, Diemberger I, Valzania C, Domenichini G, Cervi E, Martignani C, Sangiorgi D, Branzi A, Boriani G. Phrenic Stimulation A Challenge for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):402–10.
5. Knight BP, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P. Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):72–7.
6. Seifert M, Schau T, Moeller V, Neuss M, Meyhoefer J, Butter C. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2010;12(7):961–7.
7. Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farré J, Weiglein A, Ho SY. How close are the phrenic nerves to cardiac structures? Implications for cardiac interventionalists. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(3):309–13.
8. 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.
9. Coenen M, Sticherling C. Kardiale Resynchronisations- therapy (CRT): mit oder ohne ICD-back-up? *Kardiovaskuläre Medizin.* 2006;9:182-186.
10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation endorsed by the heart failure society of america5555. *J Am Coll Cardiol.* 1. 2001;38(7):2101–13.
11. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83(5):596–602.


6. Literaturverzeichnis

12. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function: A different natural history? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1277–82.
13. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001;344(1):17–22.
14. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic Heart Failure and Ischemic. *Stroke*. 2011;42:29777-2982.
15. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibæk M, Burchardt H, Køber L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2003;24(9):863–70.
16. Roos M, Kobza R. Improved cardiac performance through pacing-induced diaphragmatic stimulation: a novel electrophysiological approach in heart failure management? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2009;11(2):191–9.
17. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873–80.
18. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J*. 2000;21(15):1246–50.
19. De Maria R, Gavazzi A, Recalcati F, Baroldi G, De Vita C, Camerini F. Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). *Am J Cardiol*. 1993;72(7):580–5.
20. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845–53.
21. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1991;66(6):443–7.
22. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1992;68(4):403–7.
23. Schlößer M, Stellbrink C. Indikationen zur CRT. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2009;20(3):103–8.
24. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993–3001.

6. Literaturverzeichnis

25. Kass DA, Chen C-H, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetics B, Nevo E. Improved Left Ventricular Mechanics From Acute VDD Pacing in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Ventricular Conduction Delay. *Circulation*. 1999;99(12):1567–73.
26. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left Ventricular or Biventricular Pacing Improves Cardiac Function at Diminished Energy Cost in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 19. Dezember 2000;102(25):3053–9.
27. Biffi M, Zanon F, Bertaglia E, Padeletti L, Varbaro A, De Santo T, Boriani G, Yang Z. Short-spaced dipole for managing phrenic nerve stimulation in patients with CRT: The “phrenic nerve mapping and stimulation EP” catheter study. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):39–45.
28. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, Schiller NB, Shinbane JS, Lesh MD, Merrick SH. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Januar 1998;9(1):13–21.
29. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50.
30. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49.
31. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845–53.
32. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert J-C, 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 An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2010;12(11):1526–36.
33. Sutton MGSJ, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006;113(2):266–72.
34. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, u. a. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1957–65.
35. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Molfetta AD, Santini L, Romeo F. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8(1):31–7.

6. Literaturverzeichnis

36. Dekker ALAJ, Phelps B, Dijkman B, van Der Nagel T, van Der Veen FH, Geskes GG, Maessen JG. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1641–7.
37. Szilágyi S, Merkely B, Zima E, Kuttyifa V, Szucs G, Fülöp G, Molnár L, Szabolcs Z, Gellér L. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2008;10(10):1157–60.
38. Gras D, Böcker D, Lunati M, Wellens HJJ, Calvert M, Freemantle N, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2007;9(7):516–22.
39. León AR, Abraham WT, Curtis AB, Daubert JP, Fisher WG, Gurley J, Hayes DL, Lieberman R, Petersen-Stejskal S, Wheelan K. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2348–56.
40. Borleffs CJW, van Bommel RJ, Molhoek SG, de Leeuw JG, Schalijs MJ, van Erven L. Requirement for coronary sinus lead interventions and effectiveness of endovascular replacement during long-term follow-up after implantation of a resynchronization device. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2009;11(5):607–11.
41. Klein N, Klein M, Weglage H, Przibille O, Fischer S, Trappe H-J, Birkenhauer F, Pfeiffer D. Clinical efficacy of left ventricular pacing vector programmability in cardiac resynchronization therapy defibrillator patients for management of phrenic nerve stimulation and/or elevated left ventricular pacing thresholds: insights from the Efface Phrenic Stim study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2012;14(6):826–32.
42. Sperzel J, Dänschel W, Gutleben K-J, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2012;14(3):365–72.
43.  (GIF-Grafik, 510 × 466 Pixel) - Skaliert (63%) [Internet]. [zitiert 12. Februar 2014]. Verfügbar unter: <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/524/834/pace524834.fig11b.gif>
44. Schwierz DT, Winter S, Pürerfellner H, Tomaselli F, Nesser H-J, Függer R. N.-phrenicus-Stimulation bei biventrikulären Schrittmachern. *Chir.* 2007;78(11):1037–40.
45. Huizar JF, Kaszala K, Koneru J, Kowalski M, Thacker LR, Wood MA, Kenneth A. Disparity in Left Ventricular Stimulation Among Different Pacing Configurations in Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):140–6.

6. Literaturverzeichnis

46. Dhar SK, Heston KJ, Madrak LJ, Shah BK, Deger FT, Greenberg RM. Strength duration curve for left ventricular epicardial stimulation in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2009;32(9):1146–51.
47. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren [Internet]. [zitiert 24. März 2014]. Verfügbar unter: <http://leitlinien.dgk.org/2006/leitlinien-zur-implantation-von-defibrillatoren-2/>
48. http://www.bostonscientific-international.com/templatedata/imports/HTML/CRM-Intl/ifu/pdf/356874-024_CRT-D_DE_4.pdf.
49. Butter C, Minden H. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Von den Grundlagen zur erfolgreichen Implantation. Heidelberg, Deutschland: Steinkopff Verlag, 2008:3.
50. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, Gardini B, Mazzotti A, Massaro G, Diemberger I, Martignani C, Valzania C, Boriani. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need? *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2011;34(10):1201–8.
51. Goetze S, Defaye P, Bauer A, Merkel M, Bizeau O, Treusch S, Contzen K, Juenger C, Winter J. Phrenic nerve stimulation in CRT patients and benefits of electronic lead repositioning: the ERACE trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38(1):1–9.
52. Champagne J, Healey JS, Krahn AD, Philippon F, Gurevitz O, Swearingen A, Glikson M. The effect of electronic repositioning on left ventricular pacing and phrenic nerve stimulation. *Europace*. 2011;13(3):409–15.
53. Ritter P, Cazeau S, Gras D, Daubert J-C. Cardiac resynchronization therapy implantation: a blend of skill and technology [Internet]. [zitiert 11. März 2014]. Verfügbar unter: <http://eurheartjsupp.oxfordjournals.org>
54. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2001;104(25):3026–9.
55. Jastrzebski M, Bacior B, Wojciechowska W, Czarnecka D. Left ventricular lead implantation at a phrenic stimulation site is safe and effective. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011;13(4):520–5.
56. Parahuleva MS, Chasan R, Soydan N, Abdallah Y, Neuhof C, Tillmanns H, Erdogan Ali. Quadripolar Left Ventricular Lead in a Patient with CRT-D Does Not Overcome Phrenic Nerve Stimulation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:45–7.
57. Kirubakaran S, Rinaldi CA. Phrenic nerve stimulation with the quadripolar left ventricular lead not overcome by ‘electronic repositioning’. *Europace*. 2012;14(4):608–9.

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabrije Mumina Moulla, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Vermeiden des Auftretens von Phrenicusstimulation mit Hilfe des Electronic Repositioning bei der kardialen Resynchronisationstherapie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Danksagung

Es ist mir ein Bedürfnis mich an dieser Stelle aufrichtig bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Stephan Götze zu bedanken, der mir ein schier unendliches Maß an Geduld zuteilwerden ließ.

Ein besonderer Dank geht zudem an Frau Dr. med. Ann Lieback, die nicht müde wurde mich in schwachen Momenten aufzubauen und in vollem Umfang zu unterstützen.

Namentlich möchte ich zudem Mareike Vogt danken, die mich stets darin bestärkt hat mein Vorhaben umzusetzen.

Des Weiteren sei auch all jenen, die mich durch die Zeit meines Vorhabens getragen haben ein herzlicher Dank ausgesprochen, insbesondere meinen lieben Eltern Sybille Sibila und Mohammed Moulla, denen ich diese Arbeit widmen möchte.