

Aus der Abteilung Kardiologie des
Immanuel Klinikum Bernau
Herzzentrum Brandenburg

DISSERTATION

Überlebenszeitanalysen von CRT-Patienten in Abhängigkeit von ihrer akuten
hämodynamischen Response

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peer Bornmann
aus Buxtehude

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	10
Abstrakt	11
Abstract	13
1 Einleitung	15
1.1 Allgemeine Betrachtung.....	15
1.2 Herzinsuffizienz.....	15
1.2.1 Therapie der Herzinsuffizienz.....	16
1.2.2 Schenkelblock bei Herzinsuffizienz.....	17
1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	20
1.3.1 Erweiterung von CRT-Indikationen in den Leitlinien.....	20
1.3.2 Response auf eine CRT.....	23
1.3.2.1 Echokardiographische Bestimmung von Asynchronie.....	23
1.3.3 Invasive hämodynamische Messung.....	25
1.4 Studienlage bei CRT.....	26
1.4.1 Studien mit hämodynamischen Messungen zur Einschätzung von akuten Effekten der CRT.....	26
1.4.2 Klinische CRT-Studien.....	27
2 Herleitung einer Aufgabenstellung	29
3 Material und Methoden	30
3.1 Patienten.....	30
3.2 Nachuntersuchung.....	32
3.3 Implantation und invasive Messung.....	32
3.3.1 CRT-Implantation.....	32
3.3.2 AV-Zeit-Optimierung.....	33
3.4 Subgruppenanalyse von Patienten mit chronischer RV-Stimulation.....	35
3.5 Seattle Heart Failure Model (SHFM).....	36

3.6	Statistik	36
4	Ergebnisbeschreibung	37
4.1	Demographische Daten	37
4.2	Ergebnisse der akuten invasiven Messung	39
4.2.1	Einzelbeispiel für akute hämodynamische Response	39
4.2.2	Einzelbeispiel für akute hämodynamische Non-Response	41
4.3	Zusammenfassung der invasiven Messergebnisse	43
4.3.1	Absolute Werte von dp/dtmax.....	43
4.3.2	Anstieg von dp/dtmax unter CRT.....	45
4.3.4	Anstieg von Pulsdruck unter CRT.....	47
4.4	Follow-Up nach CRT-Implantation.....	48
4.5	Kaplan-Meier-Analyse.....	49
4.6	Risikofaktorenanalyse im Cox-Modell.....	51
4.7	Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und nach optimierter CRT	53
4.8	Subgruppenanalyse von Patienten mit chronischer rechtsventrikulärer apikaler Stimulation vor CRT	55
4.8.1	Patientengruppe und demographische Daten	56
4.8.2	Invasive hämodynamische Reaktion und klinisches Ergebnis	57
4.8.3	Überlebenszeitanalyse von Patienten mit RVAP.....	58
4.8.3.1	Vorhersage der Mortalität nach dem Seattle Heart Failure Model.....	59
4.8.3.2	Einfluss von Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und QRS-Breite auf das Outcome von RVAP-Patienten.....	61
4.8.3.3	Risikofaktoren für RVAP im Cox-Modell	62
5	Diskussion	63
5.1	Einschätzung der Wirksamkeit von CRT durch hämodynamische Messungen..	63
5.2	Nachweis der Wirksamkeit der CRT anhand der Langzeitmortalität und klinischer Parameter	65
5.3	Zusammenhang zwischen CRT-Response und hämodynamischen Parametern	66
5.4	Mögliche Erklärungen für den fehlenden Zusammenhang zwischen dp/dtmax-Anstieg und Langzeit-Outcome.....	69
5.5	Ergebnisse bei Patienten mit RVAP vor CRT	70
5.5.1	Beobachtungsstudien und randomisierte Studien	70

5.5.2 Analyse der Langzeitergebnisse bei RVAP-Patienten vor CRT	72
5.6 Limitationen.....	73
6 Zusammenfassung	74
7 Literaturverzeichnis	76
Eidesstattliche Versicherung.....	83
Lebenslauf.....	84
Danksagung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym-Hemmer
AIC	Akaike Information Criterion
AT-1-Blocker	Angiotensin-1-Blocker
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure Trial
CO ₂ -Slope	CO ₂ -Anstieg
COMPANION	The Comparison of Medical, Pacing and Defibrillation Therapies in Heart Failure Trial
CONTAK-CD	Cardiac Resynchronisation Therapie for the Treatment of Heart Failure in Patients with Intraventricular Conduction Delay and malignant Ventricular Tachyarrhythmias Trial
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EF	Ejektionsfraktion
ECHO-CRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronisation Therapie Trial
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
HTX	Herztransplantation
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KI	Konfidenzintervall

LV	Linker Ventrikel/linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronisation Therapie
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Trial
MRA	Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Trial
MUSTIC-AF	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies-Atrial Fibrillation Trial
NYHA	New York Heart Association
PATH-CHF	Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Trial
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Pulse Pressure (Pulsdruck)
PREVENT-HF	Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced Heart Failure Trial
PROSPECT	Predictors of Response to CRT Trial
RAFT	Resynchronisation Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RVAP	Rechtsventrikuläre Apikale Schrittmachertherapie
REVERSE	Resynchronisation Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction Trial
RV	Rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
SHFM	Seattle Heart Failure Model
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
TDI	Tissue Doppler Imaging
VO ₂ AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

VO ₂ AT/kg	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle pro Kilogramm
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max/kg	maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm
VEST	The Vest Prevention of Early Sudden Death Trial
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entscheidungsbaum zur Therapie der Herzinsuffizienz gemäß ESC-Leitlinie (McMurry 2012).	17
Abbildung 2: EKG mit Linksschenkelblock, Brustwandableitung.....	19
Abbildung 3: Die Abbildung zeigt den Einfluss der linksventrikulären Stimulation auf den linksventrikulären Druck und den Aortendruck.	20
Abbildung 4: Speckle tracking; radiale Ausdehnung von der kurzen mittventrikulären Achse aus gesehen..	24
Abbildung 5: Gewebedoppler (TDI) im 4-Kammer-Blick; Nachweis einem intraventrikulären Asynchronie mit einer Delay septal zu lateral von 130 ms.....	24
Abbildung 6: Die Diagramme zeigen die Abhängigkeit der atrio-ventrikulären Verzögerungszeit (AV-delay) auf die Stärke der ventrikulären Kontraktion.....	26
Abbildung 7: Röntgenbild des Thorax mit implantiertem CRT-System.....	33
Abbildung 8: Originalregistrierung. Monitorbild bei Einschalten der CRT.....	35
Abbildung 9: Fallbeispiel eines "Responders".	40
Abbildung 10: Weiteres Einzelbeispiel für hämodynamische Response nach Einschalten der CRT.....	41
Abbildung 11: Fallbeispiel eines "Non-Responders".	41
Abbildung 12: Weiteres Einzelbeispiel für hämodynamische Non-response.....	43
Abbildung 13: Absolute dp/dtmax- und Pulsdruck-Werte bei optimierter CRT für alle Patienten.....	44
Abbildung 14: Histogramm absolute Werte von dp/dtmax baseline und nach Einschalten der CRT.....	45
Abbildung 15: Darstellung der absoluten und relativen Anstiege von <i>dp/dtmax</i>	45
Abbildung 16: Histogramm absoluter und relativer Anstieg von <i>Pulsdruck</i>	46
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve frei vom primären Endpunkt (Tod, LVAD, HTX) für baseline dp/dtmax vor CRT.	49

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve frei vom primären Endpunkt (Tod, LVAD, HTX) für baseline dp/dtmax <i>unter optimierter CRT</i>	50
Abbildung 19: Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und unter CRT.....	54
Abbildung 20: Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und akutem Anstieg.....	55
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP vor CRT.....	59
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität bei Patienten ohne (a) und mit RVAP (b) vor CRT stratifiziert für die unterschiedlichen Grunderkrankungen (ICM,DCM).....	60
Abbildung 23: Subgruppenanalyse der RVAP-Gruppe: Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität für Patienten mit RVAP stratifiziert für schmale (<150 ms) und breite (>150 ms) QRS-Komplexe (a), für unterschiedliche Kreatinin-Werte (b) und für Diabetes mellitus Typ 2 (c).....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der aktuell gültigen Leitlinien mit Empfehlungen zur CRT-Therapie ("Focused Update-Device Therapie in Heart Failure", "Acute and Chronic Heart Failure" und "Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapie").....	22
Tabelle 2: Demographische Daten.	39
Tabelle 3: Absoluter Anstieg von dp/dtmax.	45
Tabelle 4: Relativer Anstieg von dp/dtmax.	45
Tabelle 5: Absoluter Anstieg von Pulsdruck.	47
Tabelle 6: Relativer Anstieg von Pulsdruck.	47
Tabelle 7: Follow-Up der eingeschlossenen CRT-Patienten.	48
Tabelle 8: Cox proportional hazards für dp/dtmax und Pulsdruck.	53
Tabelle 9: Demographische Daten stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP vor CRT.	57
Tabelle 10: Absoluter und relativer Anstieg von dp/dtmax und Pulsdruck stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP.....	58
Tabelle 11: Langzeitergebnis von CRT-Patienten mit und ohne RVAP vor CRT.....	61
Tabelle 12: Prädiktoren für die Gesamtmortalität in univariater und multivariater Analyse mit klassischen Risikofaktoren (a) und Major Risikofaktoren der SHFM-Score (b).	63
Tabelle 13: Vergleich mit Literatur (Bogaard et al. 2011).	68

Abstrakt

Überlebenszeitanalysen von CRT-Patienten in Abhängigkeit ihrer akuten hämodynamischen Response

Hintergrund: Die invasive Messung hämodynamischer Parameter wie dp/dtmax und Pulsdruck wird zur Einschätzung akuter Effekte der CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) benutzt. Bisher ist die Relevanz dieser hämodynamischen Parameter für das Langzeit-Outcome der CRT nicht eindeutig geklärt. In einer Subgruppenanalyse wurde das Langzeitüberleben von Patienten mit einer chronischen rechtsventrikulären Schrittmachertherapie (RVAP) entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien von 2013 vor CRT mit Patienten verglichen, die CRT als Erstbehandlung bekamen. Es ist nicht geklärt, ob sich der bewährte CRT-Effekt auch bei einer Patientengruppe mit vorheriger rechtsventrikulärer Stimulation nachweisen lässt.

Methoden: Untersucht wurde ein typisches CRT-Patientenkollektiv im Zeitraum von 2001 bis 2008 im DHBZ (Deutsches Herzzentrum Berlin) und im Herzzentrum Bernau (n=229, 75% männlich, Alter 65±12 Jahre, 36% KHK (koronare Herzkrankheit), 64% DCM (dilatare Kardiomyopathie), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) 26±8%, LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) 68±11 mm). Die hämodynamischen Parameter wurden invasiv im Rahmen einer AV-Zeit-Optimierung mittels flüssigkeitsgefülltem Pigtail-Katheter im linken Ventrikel und Arterie femoralis/radialis gemessen. Bestimmt wurden jeweils dp/dtmax und der Pulsdruck vor und nach Einschalten der CRT und deren prozentuale Änderung. Nachbeobachtet wurde die Ereignisfreiheit in Form eines kombinierten Endpunktes (Gesamtmortalität, LVAD (linksventrikuläres Unterstützungssystem), HTX (Herztransplantation)) mittels Kaplan-Meier-Analyse (mittlere Nachbeobachtungszeit 3,9±2,2 Jahre).

Die Patienten wurden überwiegend durch die Herzschrittmacherambulanzen der implantierenden Kliniken kontinuierlich regelmäßig nachbetreut. Soweit keine Kliniknachuntersuchungen vorhanden waren, wurden die Patienten telefonisch durch direkten Patientenkontakt oder durch Hausarzt/Kardiologen nachuntersucht.

Bezüglich der Subgruppenanalyse mit der RVAP-Gruppe wurden die Überlebenszeitanalysen unter Benutzung des Seattle Heart Failure Modells (SHFM) durchgeführt.

Ergebnis: Die akute hämodynamische Response in Form einer Verbesserung von dp/dtmax und Pulsdruck zeigt keine signifikante prognostische Relevanz für das Langzeit-Outcome bezüglich des untersuchten kombinierten Endpunktes. Lediglich die absolute Höhe des gemessenen dp/dtmax baseline vor und nach Einschalten der CRT erlaubt eine Prädiktion des Patienten-Outcome. Dabei findet sich ein Grenzwert von 700 mmHg/s bei baseline dp/dtmax und 900 mmHg/s nach Einschalten der CRT.

Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der akute hämodynamische Anstieg von dp/dtmax innerhalb der RVAP-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit einer initialen CRT-Implantation wesentlich geringer und das Langzeitüberleben signifikant schlechter war als mittels SHFM vorhergesagt.

Schlussfolgerung: Die akute hämodynamische Veränderung von invasiv bestimmten Parametern von Kontraktilität und Schlagvolumen erlaubt keine zuverlässige Einschätzung des längerfristigen klinischen Erfolges nach CRT. Das Ausmaß der kardialen Vorschädigung abgebildet durch die absolute Höhe des dp/dtmax-Wertes vor Therapie und das erreichbare optimale Niveau scheint für das Langzeit-Outcome eine wesentliche höhere Bedeutung zu haben als relative Veränderungen.

Ferner scheint eine chronische rechtsventrikuläre Schrittmachertherapie (RVAP) vor CRT die akute hämodynamische Response im Vergleich zu CRT-Patienten mit de-novo Implantation zu reduzieren und das Langzeitüberleben der Patienten zu verschlechtern.

Abstract

Survival analyses of CRT patients depending on their acute hemodynamic response

Background: The invasive measurement of hemodynamic parameters such as dp/dtmax and pulse pressure is used to assess the acute effects of CRT (Cardiac Resynchronization Therapy). Yet, until now the relevance of these hemodynamic parameters for the long-term outcome of CRT has not definitely been clarified.

In a subgroup analysis, the long term survival of patients who already had received a chronic right ventricular apical pacing (RVAP) according ESC Guidelines 2013 prior to CRT has been compared to that of patients who received treatment with conventional CRT without previous RVAP. Still it has not been clarified if the proven benefit of CRT can also be demonstrated for the group of patients with previous RVAP.

Methods: Retrospective examination of a typical cohort of CRT patients who had been implanted between 2001 and 2008 in the DHBZ (German Heart Center Berlin) and the Heart Center Bernau (n=229, 75% male, age 65±12 years, 36% CHD, 64% DCM, LVEF 26±8%, LVEDD 68±11mm). The hemodynamic parameters (dp/dtmax, pulse pressure) have been measured invasively within the scope of an AV-Delay optimization both baseline and directly after CRT activation by means of fluid-filled pigtail catheters inserted into the left ventricle and the femoral/radial artery.

A regular follow-up of the patients has been carried out chiefly at the outpatient clinic for pacemaker patients of the respective implanting hospital. Patients unable to visit the implanting hospital have been examined either by telephone call directly contacting the patients themselves or by their family doctor/cardiologist. Mean follow-up time was 3,9±2,2 years. The combined endpoint of all-cause mortality, LVAD (Left Ventricular Assist Device), HTX (heart transplantation) has been monitored using the Kaplan-Meier analysis.

For the subgroup analysis of the RVAP group, survival analyses have been carried out using the Seattle Heart Failure Model (SHFM), because all applied parameters were available in the patients' records.

Results: The acute hemodynamic changes of dp/dtmax and pulse pressure showed no significant predictive power concerning the long-term outcome with regard to the examined combined endpoint. Only the absolute level of the measured dp/dtmax

baseline before and after activation of CRT proved to be a relevant outcome predictor. In this context a critical cutoff value of 700 mmHg/s baseline dp/dtmax and 900 mmHg/s after activation of CRT has been detected.

The subgroup analysis demonstrated that in comparison to patients with CRT-implantation as initial therapy, the acute hemodynamic increase of dp/dtmax as well as the long-term survival within the RVAP group was significantly lower than had been predicted by the SHFM.

Conclusion: The acute hemodynamic change of certain invasive parameters of LV-contraction and pulse pressure is no reliable predictor for the long-term clinical outcome after CRT. The extent of cardiac damage represented by the absolute dp/dtmax value prior to therapy as well as the attainable optimal level seem to be much more relevant for the prediction of the long-term outcome than relative changes .

Moreover, compared to CRT patients with de-novo implantation, a chronic right ventricular apical pacemaker therapy (RVAP) prior to CRT seems to reduce the acute hemodynamic response and to compromise the long-term survival of patients.

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Betrachtung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) durch biventrikuläre oder linksventrikuläre Stimulation ist eine seit Ende der 90er Jahre angewendete zusätzliche Therapieform bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz mit Linksschenkelblock. Sie hat in den letzten Jahren zunehmende Verbreitung und eine kontinuierliche Erweiterung der Indikationen erfahren.

Die CRT basiert auf der Tatsache, dass bei einem Teil der schwer herzinsuffizienten Patienten, unabhängig von der Ätiologie, durch einen Linksschenkelblock die elektrische Erregungsausbreitung im Herzen verzögert verläuft und es zu einem asynchronen Kontraktionsablauf kommt. Dieser trägt zu einer verminderten Auswurfleistung bei. Durch eine optimierte bi- oder linksventrikuläre Stimulation der Herzkammern wird die Herzaktion synchronisiert. Wie in vielen Studien nachgewiesen werden konnte, steigt die Auswurfleistung an und die Symptome der Patienten verbessern sich. Die CRT hat sich dadurch zu einer in den Leitlinien etablierten Therapieform der Herzinsuffizienz entwickelt.

1.2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetzten Herzzeitvolumen, in deren Folge das Herz nicht mehr in der Lage ist, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe und unter Belastung sicherzustellen (1). Bei den Patienten treten Symptome wie Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Belastung, Müdigkeit sowie Zeichen der Flüssigkeitsretention auf (2).

Typisch für die Erkrankung sind häufige Hospitalisationen sowie eine hohe Morbidität und Mortalität. Durch den Altersanstieg in der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten hat sich die Herzinsuffizienz daher zu einem immer größer werdenden sozioökonomischen Problem entwickelt.

Die Epidemiologie der Herzinsuffizienz zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren sind weniger als ein Prozent der Bevölkerung westlicher

Länder erkrankt (3), zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind es bereits zwei bis fünf Prozent und bei den über 80-Jährigen fast zehn Prozent (4). Die Prävalenz beträgt weltweit drei Prozent, geschätzt leiden 15 Millionen Patienten daran. Männer erkranken häufiger als gleichaltrige Frauen mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 (3,5). Durch die älter werdende Bevölkerung und die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten, z.B. bei der koronaren Herzkrankheit, steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz insgesamt an (1). Die Inzidenz der Gesamtpopulation westlicher Länder liegt bei 1 bis 4/1000 Neuerkrankungen (6) und zählt damit zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen.

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie. In 80 bis 90 Prozent beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, bei ca. 60 Prozent liegt eine systolische Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion von unter 40 Prozent vor (7). Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54 bis 70 Prozent), die bei 35 bis 52 Prozent dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist (6,8). Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9 bis 20 Prozent als Herzinsuffizienzursache angenommen.

1.2.1 Therapie der Herzinsuffizienz

In Abbildung 1 ist das Behandlungsschema nach den aktuellen ESC-Leitlinien 2012 dargestellt (9). Die optimierte stadiengerechte Medikation stellt die Basistherapie bei der Herzinsuffizienz dar. Begonnen wird mit einer medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker. Der Einsatz von Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) wird in den neuen Leitlinien von 2012 zu einem frühen Zeitpunkt empfohlen (Klasse 1 Empfehlung).

Neu ist eine Klasse 2a Empfehlung für Ivabradin bei Patienten im Sinusrhythmus bei einer EF \leq 35% im NYHA-Stadium II-IV und einer Herzfrequenz \geq 70/min, die trotz ausgeschöpfter Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRA Beschwerdepersistenz aufzeigen oder als Klasse 2b Empfehlung bei Unverträglichkeit von Betablocker.

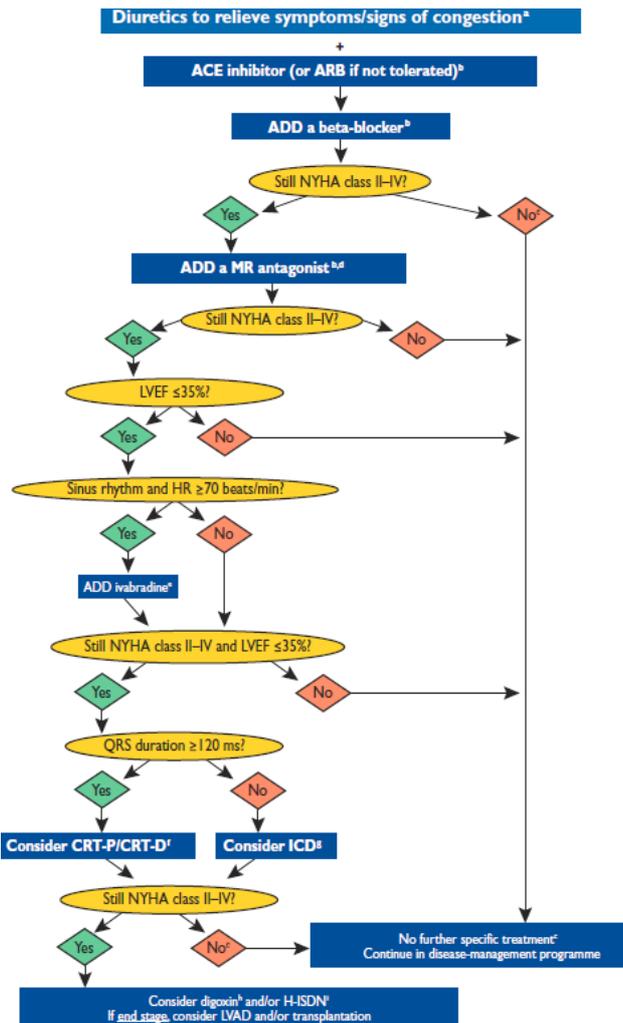


Abbildung 1:Entscheidungsbaum zur Therapie der Herzinsuffizienz gemäß ESC-Leitlinie (McMurry 2012).

1.2.2 Schenkelblock bei Herzinsuffizienz

Bei ausgeschöpfter medikamentöser Therapie und einem Schenkelblockbild ≥ 120 ms besteht nach den ESC-Leitlinien von 2012 eine Empfehlung zur kardialen Resynchronisationstherapie. Die aktuellen ESC-Leitlinien in Kooperation mit der European Heart Rhythm Association (EHRA) von 2013 geben weiterhin eine Klasse IB-Empfehlung für Patienten mit einem Linksschenkelblock und einer QRS-Breite ≥ 120 ms. Eine Klasse IA-Empfehlung besteht ausschließlich für Patienten mit einem Linksschenkelblock und QRS-Breite ≥ 150 ms (10).

Im Rahmen eines Remodeling des linken Ventrikels bei Herzinsuffizienz kommt es neben der kompensatorischen Hypertrophie und Dilatation zur Störung der intra- und interventrikulären Erregungsausbreitung. Diese beeinflussen sowohl die kardiale Leistungsfähigkeit der Patienten als auch die Prognose negativ. Elektrische

Leitungsverzögerungen sind häufig im Verlauf einer systolischen Dysfunktion zu finden. Eine verspätete Überleitung kann auf der Höhe des AV-Knotens oder weiter distal auf Höhe der His-Purkinje-Fasern vorliegen und bedingt eine inter- und/oder intraventrikuläre Asynchronie. Bei etwa 30% aller Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist ein verbreiteter QRS-Komplex von ≥ 120 ms zu beobachten. Die meisten der Patienten haben einen Linksschenkelblock (25,2%) (Abbildung 4). Ein Rechtsschenkelblock tritt bei 6,1% auf (11).

Bei einem Linksschenkelblock kommt es nach einer initialen elektrischen Aktivierung des interventrikulären Septums und folgender Aktivierung des rechten Ventrikels zu einer verzögerten Ausbreitung zur postero-lateralen Wand des linken Ventrikels, wodurch sich bei der Kontraktion der postero-lateralen Wand das Kammerseptum und der rechte Ventrikel bereits relaxieren. Elektrische Verzögerungen, erst- bis zweitgradige AV-Blockierungen und QRS-Verbreiterungen >120 ms, sind mit einem prognostisch signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert (12,13). In einer Subgruppenanalyse der VEST-Studie mit Patienten der NYHA-Klassen II bis IV war die Mortalität bei einer QRS-Breite von mehr als 200 ms fünf mal höher als bei einer QRS-Breite von weniger als 90 ms (14). Da der linke Ventrikel bei einem Linksschenkelblock inhomogen aktiviert wird, erfolgt die Kontraktion der verschiedenen Wandsegmente zeitlich versetzt und trägt somit durch fehlende Synchronisation zu einer Verminderung der globalen Pumpfunktion bei. Schon 1983 konnte in einer Studie mittels Szintigraphie die Abnahme der Auswurfleistung und der Belastbarkeit als Folge mangelnder Synchronisation bei Linksschenkelblock gezeigt werden (15).

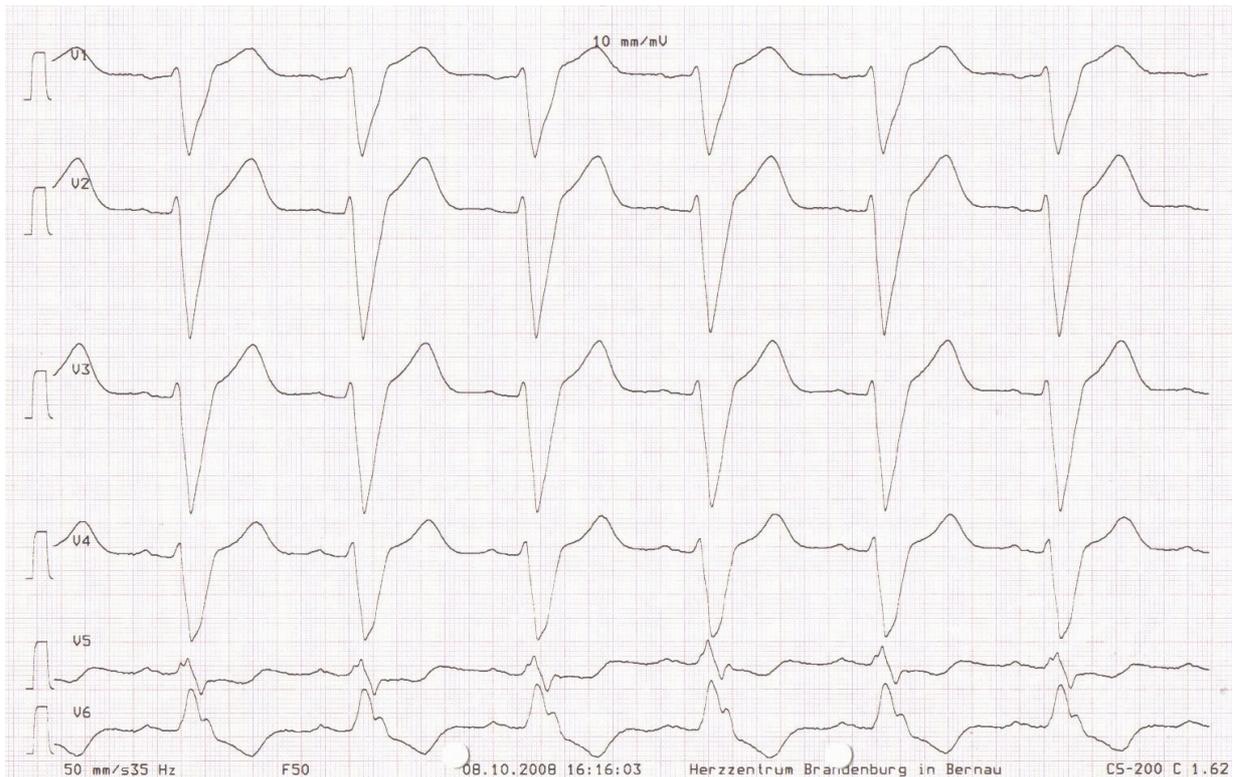


Abbildung 2: EKG mit Linksschenkelblock, Brustwandableitung.

Durch den Linksschenkelblock verzögert sich die Zeit bis zum höchsten Punkt des ventrikulären Druckanstiegs (peak dp/dt) und die gesamte ventrikuläre Kontraktionszeit. Mit der Prolongation dieser Zeiten resultieren eine proportionale Verkürzung der diastolischen ventrikulären Füllungszeit mit einer konsequenten Reduktion der kardialen Leistung. In der Literatur wird die Dispersion der QRS und QT-Zeit als guter Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz beschrieben (16,17). Brecker, Xiao et al. zeigten, dass proportional mit der Verlängerung der PQ- und QRS-Längen auch eine Veränderung der Pumpfunktion (Abfall der Kontraktionsindizes), der linksventrikulären Füllung (Verkürzung der Füllungszeiten und des linksatrialen Anteils an der linksventrikulären Füllung) und der Mitralregurgitation stattfindet (18).

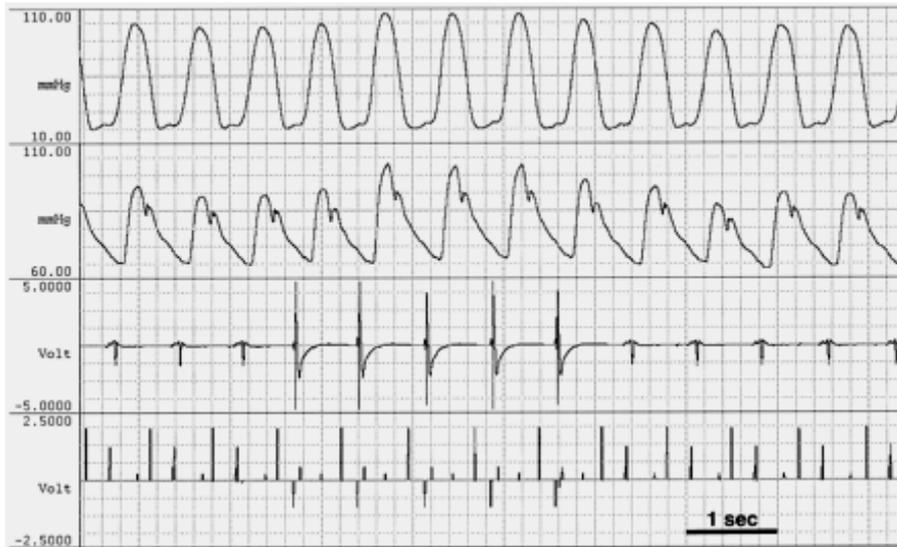


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt den Einfluss der linksventrikulären Stimulation auf den linksventrikulären Druck und den Aortendruck. Die ersten beiden Zeilen stellen den linksventrikulären und den Aortendruck dar, die unteren beiden Zeilen zeigen elektrokardiographische Ableitungen mit und ohne Stimulation. Unter Stimulation kommt es zu einem deutlichen Anstieg von linksventrikulärem und Aortendruck.

1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.3.1 Erweiterung von CRT-Indikationen in den Leitlinien

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat in den letzten Jahren einen festen Stellenwert in der Therapie von herzinsuffizienten Patienten mit schwerer systolischer Dysfunktion erhalten. In den ESC-Guidelines zum „Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapie“ (19) wurde 2007 erstmals eine Klasse 1A-Indikation für eine hochsymptomatische systolische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III und IV, einer EF $\leq 35\%$, einem enddiastolischen Diameter von mehr als 55 mm bei normalem Sinusrhythmus und einer QRS-Breite von ≥ 120 ms beschrieben.

Diese Indikationsstellung beruht im Wesentlichen auf verschiedenen Studien, die als Einschlusskriterium eine QRS-Breite von ≥ 120 ms hatten wie PATH-CHF, CONTAK-CD und besonders COMPANION und CARE-HF (5,20,21,22). Neben funktionellen Verbesserungen unter Resynchronisation konnte in CARE-HF gezeigt werden, dass sich unter alleiniger biventrikulärer Schrittmachertherapie ohne Defibrillator-Backup eine hochsignifikante Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie erzielen lässt, wodurch ein eindeutiger Beweis des prognoseverbessernden Prinzips der Resynchronisation gelang. Das mittlere

Überleben von Patienten, die sich bei einem Lebensalter < 66 Jahre mit einem dilatierten Ventrikel und einer EF \leq 35% in der NYHA-Klasse III-IV befinden, verlängert sich laut Studienlage von 5 Jahren auf mehr als 8 Jahre durch CRT. Neun Patienten müssen 3 Jahre mit CRT behandelt werden, um einen weiteren überleben zu lassen.

Im „Focused Update – Device Therapie in Heart Failure“ der European Society of Cardiology von 2010 (23) blieb die Indikation für die NYHA Klasse III und IV ab einer QRS-Breite \geq 120 ms unverändert. Für den Linksschenkelblock wurde die besondere Evidenz hervorgehoben. Im Vergleich zu den Leitlinien 2007 wurde erstmals eine Klasse 1A Empfehlung für Patienten mit geringerer Symptomatik im NYHA-Stadium II, einer EF \leq 35%, einer QRS-Breite \geq 150 ms bei Sinusrhythmus und optimaler Medikation ausgesprochen.

In den Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC 2012 (9) wird die CRT-Indikation unter Einbeziehung der sogenannten Präventionsstudien (MADIT-CRT, REVERSE und RAFT) noch weiter gefasst.

In Tabelle 1 sind die erweiterten Empfehlungen der ESC-Guidelines 2013 (10) den vorherigen ESC-Leitlinien 2012 (9) und den Leitlinien von 2010 „Focused Update – Device Therapie in Heart Failure“ (23) gegenübergestellt. In den Leitlinien von 2012 wird bei fehlendem Linksschenkelblock eine QRS-Breite \geq 150 ms gefordert. Die QRS-Breite wird bei Patienten im NYHA-Stadium II bis 130 ms ausgeweitet und die EF sollte bei diesen Patienten unter 30% liegen.

Demnach ist bei jedem Patienten mit einer EF \leq 35%, Sinusrhythmus und einer QRS-Breite \geq 150 ms eine CRT-Implantation indiziert, unabhängig vom NYHA-Stadium. Bei einer QRS-Breite zwischen 120 und 150 ms und NYHA-Stadium III oder IV besteht eine Klasse IA Empfehlung für CRT. Bei diesen Patienten sollte jedoch noch zusätzliche Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche Responder oder Non-Responder zu identifizieren.

Bei Patienten im NYHA-Stadium II, bei denen die CRT-Indikation bis zu einer QRS-Breite auf 130 ms in den Leitlinien 2012 ausgeweitet wurde, sollte entsprechend verfahren werden.

In den neu erschienenen ESC-Leitlinien von 2013 (10) wird zur Indikationsstellung für eine CRT verstärkt die EKG-Morphologie herangezogen. So wird auch bei Patienten

ohne Linksschenkelblock ab einer QRS-Breite >120ms ab NYHA-Stadium II bis IV eine Empfehlung für eine CRT gegeben (IIb), bei Patienten im NYHA-Stadium II mit LSB besteht schon ab einer QRS-Breite >120ms eine Klasse IB-Empfehlung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich der aktuell gültigen Leitlinien mit Empfehlungen zur CRT-Therapie ("Focused Update-Device Therapie in Heart Failure", "Acute and Chronic Heart Failure" und "Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapie").

Gesicherte Evidence (Verbesserung Mortalität/Hospitalisierung)	Focused Update- Device Therapie in Heart Failure (2010)		Acute and Chronic Heart Failure Guidelines (2012)		Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapie (2013)				
NYHA-Klasse									
III/IV	LSB-Morphologie, CRTD/CRTP, QRS ≥ 120ms, EF ≤ 35%	I	LSB-Morphologie, CRTD/CRTP, QRS ≥ 120ms, EF ≤ 35%, SR	I	LSB-Morphologie, QRS > 150ms, EF ≤ 35%, SR	IA			
					LSB-Morphologie, QRS 120-150ms , EF ≤ 35%, SR	IB			
		Keine LSB-Morphologie, CRTD/CRTP, QRS ≥ 150ms, EF ≤ 35%, SR	Ila	Keine LSB-Morphologie, QRS > 150ms, EF ≤ 35%, SR	Ila				
				Keine LSB-Morphologie, QRS 120-50ms , EF ≤ 35%, SR	IIb				
II	LSB-Morphologie, CRTD, QRS ≥ 150ms, EF ≤ 35%	I	LSB-Morphologie, CRTD, QRS ≥ 130ms, EF ≤ 30%, SR	I	LSB-Morphologie, QRS > 150ms , EF ≤ 35%, SR	IA			
					LSB-Morphologie, QRS 120-150ms , EF ≤ 35%, SR	IB			
		Keine LSB-Morphologie, CRTD, QRS ≥ 150ms, EF ≤ 30%, SR	Ila	Keine LSB-Morphologie, QRS > 150ms, EF ≤ 35%, SR	Ila				
				Keine LSB-Morphologie, QRS 120-50ms , EF ≤ 35%, SR	IIb				
Weniger gesicherte Evidence (Symptomatische Verbesserung)									
VHF (NYHA III/IV, QRS ≥ 120ms, EF ≤ 35%)	QRS ≥ 130ms a) Häufiges Pacing aufgrund langsamer Kammerfrequenz		QRS ≥ 120ms a) SM-Indikation aufgrund langsamer intrinsischer Kammerfrequenz	IIb	QRS > 120ms a) Biventrikuläre Stimulation ca. 100%	Ila			
					b) SM-Abhängigkeit nach AV- Ablation	b) Z. n. AV-Knoten-Ablation	IIb	b) AV-Knoten Ablation bei inkompletter BiV-Stimulation	Ila
						c) Kammerfrequenz ≤ 60/min in Ruhe und ≤ 90/min unter Belastung	IIb	c) bei unkontrollierter HF für Kandidaten zur AV-Knoten Ablation	Ila
Konventionelle SM-Indikation	NYHA III/IV, EF ≤ 35%, QRS ≥ 120ms QRS < 120ms	Ila	NYHA III/IV, EF ≤ 35%, QRS egal	Ila	a) Aufrüstung vom SM/ICD, NYHA III/IV, EF ≤ 35%, QRS egal	IB			
					NYHA II, EF ≤ 35%, QRS < 120ms	IIb	NYHA II, EF ≤ 35%, QRS egal	IIb	b) Neuimplantation bei reduzierter EF und hohem Stimulationsanteil zur Herzinsuffizienz-Prävention

Die kürzlich vorzeitig abgebrochene ECHO-CRT Studie (24) sollte überprüfen, ob auch für Patienten mit schmaleren QRS-Komplexen <130 ms eine CRT-Indikation besteht. Nach Einschluss von 809 Patienten, bei denen ein CRT-Device implantiert wurde und nur bei der Hälfte der Patienten eingeschaltet wurde, musste die Studie abgebrochen

werden. Weder konnte durch CRT die Todesrate gemindert werden, noch waren weniger Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz zu verzeichnen. Ferner traten in der Gruppe mit CRT wesentlich häufiger Todesfälle auf als in der Kontrollgruppe (11,2 vs. 6,4 %).

1.3.2 Response auf eine CRT

Trotz hoher Erfolgsraten bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit einem deutlichen akuten hämodynamischen Effekt nach CRT existiert eine substantielle Anzahl von Patienten mit QRS-Verbreiterung, die keine Verbesserung nach CRT aufweisen (25). Nicht alle herzinsuffizienten Patienten mit einem Linksschenkelblock zeigen eine klinische oder hämodynamische Verbesserung nach CRT-Therapie. In der Literatur schwanken die Häufigkeiten zwischen 20-30%.

Die QRS-Breite kann demnach nur eingeschränkt den Erfolg der CRT vorhersagen und korreliert nur wenig mit der echokardiographisch nachweisbaren mechanischen Asynchronie.

Dabei ist auch die Definition einer Non-Response auf eine CRT, je nach verwendetem klinischen oder hämodynamischen Zielparameter, deutlich unterschiedlich (26).

1.3.2.1 Echokardiographische Bestimmung von Asynchronie

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, eine intraventrikuläre Asynchronie echokardiographisch zu verifizieren. Eine Reihe von echokardiographischen Parametern haben sich jedoch in der PROSPECT-Studie als wenig hilfreich zur Detektion einer intraventrikulären Asynchronie und damit einer prognostischen Einschätzung erwiesen.

Neuere echokardiographische Methoden mittels Gewebe-Doppler (TDI) und Speckle tracking (Abbildung 5 und 6) zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen guten Langzeitergebnissen nach CRT bei durch diese Methoden nachgewiesenen fehlender Dyssynchronie in den Nachuntersuchungen (26).



Abbildung 4: Speckle tracking; radiale Ausdehnung von der kurzen mittventrikulären Achse aus gesehen, zeigt die Zeitdifferenz zwischen Aktivierung der anteroseptalen und der lateralen Wand.

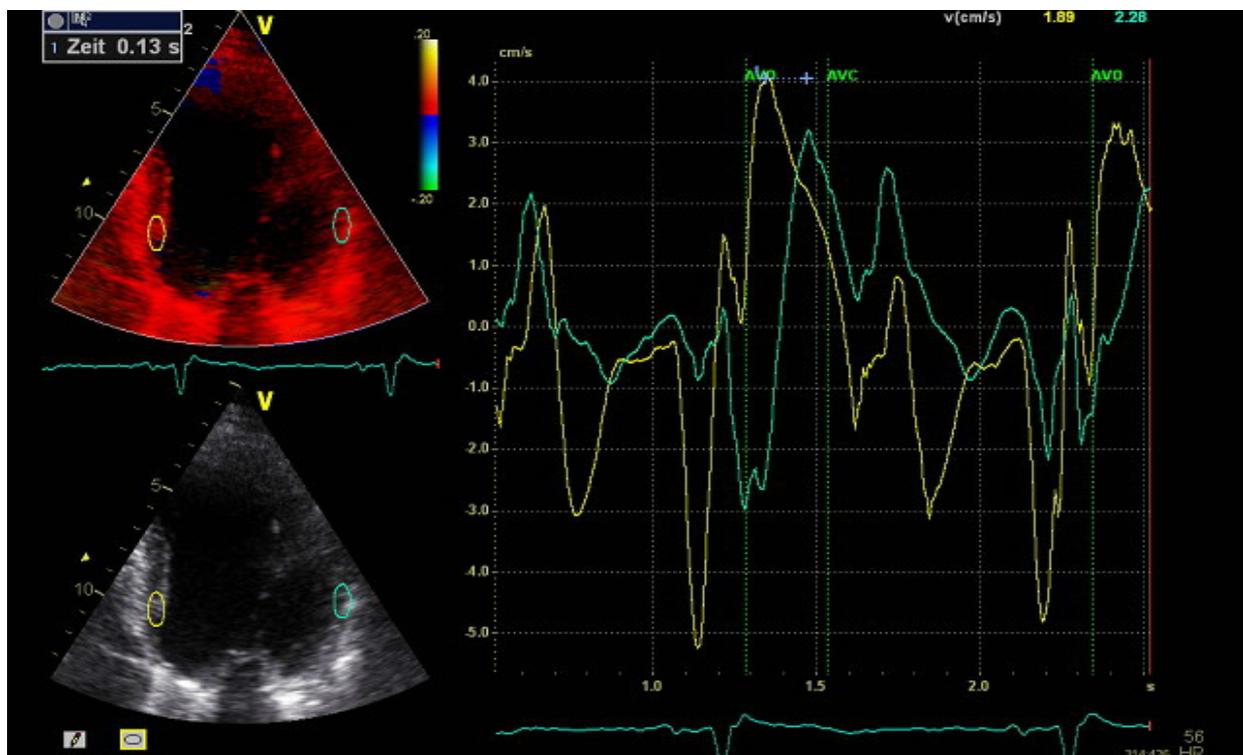


Abbildung 5: Gewebedoppler (TDI) im 4-Kammer-Blick; Nachweis einer intraventrikulären Asynchronie mit einem Delay septal zu lateral von 130 ms.

Jedoch bleibt die Wertigkeit dieser echokardiographischen Parameter weiterhin nicht ganz eindeutig geklärt, zumal beispielweise diese Echo-Parameter auch in der kürzlich gescheiterten und vorzeitig abgebrochenen Echo-CRT-Studie als diagnostische Parameter zugrunde gelegt worden sind (24).

1.3.3 Invasive hämodynamische Messung

Mit Einschalten der CRT lassen sich bei invasiven hämodynamischen Messungen rasche Änderungen von Aorten- und Ventrikeldruckwerten nachweisen. Deshalb wurden bereits bei den ersten Studien durch Auricchio et al. und Butter et al. (20,32) hämodynamische Messungen zur Einschätzung einer akuten Response auf eine CRT eingesetzt.

Das Ziel der CRT ist nicht nur eine Korrektur der atrioventrikulären Asynchronie, sondern auch die Beseitigung der nicht uniformen Ventrikelaktivierung, -kontraktion und -relaxation. Blanc et al. und auch Auricchio et al. zeigten beide, dass die akuten hämodynamischen Verbesserungen (LV+dp/dt, Pulmonarkapilärer Wedgedruck) durch bi- oder linksventrikuläre Stimulation signifikant höher sind, als durch alleinige rechtsventrikuläre Stimulation (19,27).

Die Diagramme in Abbildung 6 zeigen die Abhängigkeit der atrioventrikulären Verzögerungszeit (AV-Delay) auf die Stärke der ventrikulären Kontraktion nach Auricchio et al. Dabei werden die Parameter dp/dt, systolischer Aortendruck und Pulsdruck als Maß für die Kontraktilität und das Schlagvolumen zur Bestimmung der optimalen AV-Zeit benutzt.

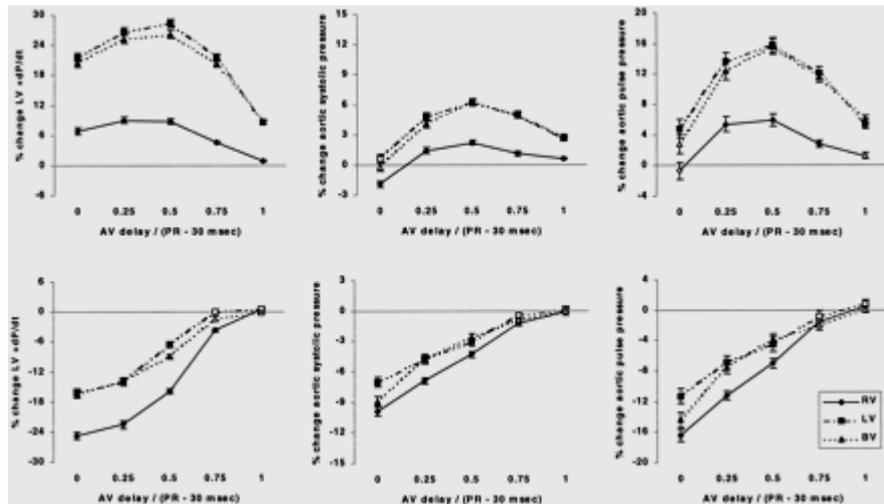


Abbildung 6: Die Diagramme zeigen die Abhängigkeit der atrio-ventrikulären Verzögerungszeit (AV-delay) auf die Stärke der ventrikulären Kontraktion (dp/dt, systolischen Aortendruck und Aortenpulsdruck nach Auricchio et al.).

Um eine Resynchronisation der Herzaktion zu erreichen, muss neben einer rechten Ventrikel-Elektrode eine weitere Elektrode im Koronarsinus zur Stimulation des linken Ventrikels platziert werden. Die CS-Elektrode wird nach Möglichkeit in einer posterolateralen Vene positioniert. Eine Lage in einer anterioren Vene hat sich als eher ungünstig herausgestellt.

Um den akuten hämodynamischen Effekt der CRT abzuschätzen, kann das Maximum der nach Aktivierung der CRT gemessenen linksventrikulären Druckerhöhung (dp/dtmax) herangezogen werden. Der während der isovolumetrischen Kontraktionsperiode des kardialen Zyklus auftretende dp/dtmax-Wert dient als Äquivalent für die linksventrikuläre Kontraktilität und Funktion (28,29). Auch ist dp/dtmax sehr sensitiv für eine bestehende Asynchronität (30). Deshalb wird dp/dtmax zum Auffinden der optimalen Elektrodenposition (31,32,33) und für die AV- und VV-Zeit-Optimierung empfohlen (19,32,33,34,35).

1.4 Studienlage bei CRT

1.4.1 Studien mit hämodynamischen Messungen zur Einschätzung von akuten Effekten der CRT

Erste Beobachtungen von Bakker et al. 1994 (36) konnten Einflüsse der CRT auf den invasiv gemessenen Aortenpulsdruck als Äquivalent des Schlagvolumens und auf das Maximum der Ableitung des linksventrikulären Drucks nach der Zeit (LV + dp/dt) als

Maß für die globale Kontraktilität zeigen. Die Platzierung der Stimulationselektroden erfolgte hierbei epikardial.

Die PATH-CHF-I-Studie von Auricchio et al. (20) und andere Studien zeigten signifikante akute Verbesserungen anhand hämodynamischer Parameter wie Pulsdruck (PP), LV + dp/dt, Anstieg der LV-Füllungszeit, Reduktion des pulmonalkapillären Drucks, Reduktion des enddiastolischen Drucks sowie Verbesserungen in kardiopulmonalen Belastungstests. Außerdem konnte die Abhängigkeit des hämodynamischen Benefits vom jeweiligen AV-Intervall dargelegt werden.

1.4.2 Klinische CRT-Studien

Die MUSTIC-Studie war die erste publizierte randomisierte kontrollierte Cross-over-Studie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und einem QRS-Komplex von mehr als 150 ms mit Sinusrhythmus (37) oder einer QRS-Breite von mehr als 200 ms mit Vorhofflimmern (38). Nach der Cross-over-Phase, jeweils 3 Monate mit aus- und eingeschaltetem CRT, wurde noch eine sechs Monate lange Follow-up-Untersuchung mit 67 Patienten im SR und 64 Patienten mit VHF angeschlossen (39). Die Ergebnisse zeigten einen Anstieg der 6-Minuten-Gehstrecke (+22%, $p=0.004$), eine Reduktion der Mitral-Regurgitation, ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion um fünf Prozent bei SR und vier Prozent bei VHF ($p=0.04$) sowie eine Reduktion der Hospitalisationsrate.

Die MIRACLE-Studie 2003 (40) zeigte ebenfalls eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (+13%, $p=0.001$), der $VO_2\max$ (+8%, $p=0.009$), einen Anstieg der LV-EF (+4,6%, $p=0.001$) sowie Verringerungen der Mitral-Regurgitation ($p=0.001$) und der Hospitalisationsrate. Darüber hinaus wurde eine Abnahme des LVEDD ($p=0.001$) und eine Verkürzung des QRS-Komplexes im Mittel um 20 ms ($p=0.001$) unter CRT nachgewiesen.

Daraus konnte erstmals ein reverse Remodeling unter CRT mit Abnahme der linksventrikulären Volumina und Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen werden (40). Auch konnte im kombinierten Risiko von Tod und Hospitalisation eine signifikante Überlegenheit in der CRT-Gruppe erreicht werden ($p=0.03$).

Die InSync-ICD (41) und die PATH-CHF-II-Studie (42) wiesen ebenfalls eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität unter CRT nach. Bei der PATH-CHF-II-Studie wurde deutlich, dass Patienten mit einer QRS-Breite von mehr als 150 ms einen signifikanten Therapievorteil hatten.

Die in der Folge durchgeführten bislang größten CRT-Studien COMPANION (21) und CARE-HF (5) untersuchten, ob die kardiale Resynchronisationstherapie auch zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt. Die COMPANION-Studie untersuchte 1520 Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III, medikamentöser Therapie allein oder in Kombination mit einem CRT-Schrittmachersystem oder einem CRT-ICD. Für den primären kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität oder Hospitalisierungsrate jedweder Ursache wurde eine signifikante Risikoreduktion durch CRT-SM (19%) und CRT-ICD (20%) gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie nachgewiesen. Auch war das kombinierte Risiko eines Todes durch Herzinsuffizienz und einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bei CRT-SM um 34% und bei CRT-ICD um 40% reduziert. Allerdings konnte für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität nur eine signifikante Risikoreduktion bei CRT-ICD (36%, $p=0.002$) festgestellt werden, der Überlebensvorteil bei CRT-SM (24%) war statistisch nicht signifikant ($p=0.059$).

Die CARE-HF-Studie (5) untersuchte bei Patienten im NYHA-Stadium III oder IV neben kardialen Parametern und klinischer Symptomatik die Auswirkungen einer chronischen CRT-SM-Therapie auf die Gesamtmortalität im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie. Einen CRT-ICD-Arm gab es in dieser Studie nicht. Hier zeigten sich signifikante Verbesserungen der linksventrikulären Funktion, der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität. Ferner konnte eine geringere Hospitalisierungsrate und eine deutliche Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 36% ($p<0.002$) nachgewiesen werden.

Neuere große randomisierte kontrollierte Studien (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT) betrachteten den Stellenwert der CRT bei Patienten, bei denen eine reduzierte LVEF und ein breiter QRS-Komplex bei fehlender oder milder klinischer Herzinsuffizienz-Symptomatik zu verzeichnen war (43,44,45,46).

In MADIT-CRT wurden 1820 Patienten im NYHA-Stadium I (15%) mit ischämischer Kardiomyopathie oder im Stadium II (84%) jeglicher Ursache eingeschlossen, die SR,

LVEF \leq 30% und eine QRS-Dauer \geq 130 ms aufwiesen. Bei der RAFT-Studie mit 1798 Patienten waren 80% im NYHA-Stadium II und 20% im Stadium III, die LVEF sollte ebenfalls \leq 30% liegen, die QRS-Dauer durfte \geq 120 ms aufweisen.

Beide Studien zeigten eine Risikoreduktion für die primär kombinierten Endpunkte Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von 34% in MADIT-CRT und 25% in RAFT.

RAFT wies eine Risikoreduktion von 25% für die Gesamtmortalität auf ($p=0.003$), wogegen bei MADIT-CRT keine Reduktion der Mortalität gezeigt werden konnte.

Eine Verbesserung wurde in erster Linie bei Patienten mit einer QRS-Breite \geq 150 ms und/oder typischem Linksschenkelblock festgestellt.

2 Herleitung einer Aufgabenstellung

Wie in der Einleitung dargelegt, konnte die Wirksamkeit der CRT in vielen Studien nachgewiesen werden. Es gibt jedoch weiterhin einen signifikanten Anteil von Patienten, die von einer CRT trotz optimierter Sondenlage nicht profitieren. Bisher ist eine Prädiktion dieser Patienten vor CRT-Implantation nicht möglich. Echokardiographische Verfahren haben sich bisher als nicht überzeugend erwiesen.

Seit den Anfangsjahren der CRT werden hämodynamische Parameter zur Einschätzung von akutem hämodynamischen Erfolg benutzt. Die invasive hämodynamische Messung wird in einigen Zentren zur Optimierung der AV-Zeit der CRT verwendet (47).

Der Zusammenhang zwischen invasiver Hämodynamik und Outcome ist bisher jedoch unklar.

Es liegt theoretisch die Erwartung nahe, dass eine ausgeprägte akute hämodynamische Verbesserung auch mit einem langfristig besseren Outcome von herzinsuffizienten Patienten nach CRT einhergeht und damit eine Vorhersage über das Langzeit-Outcome dieser Patienten ermöglicht. Bisher konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden, da Langzeit-Outcome-Daten in diesen Studien mit invasiven hämodynamischen Messungen fehlen.

Im Gegenteil ergaben sich in einer Arbeit von Bogaard (47) jetzt erste Hinweise auf einen möglicherweise fehlenden Zusammenhang zwischen hämodynamischen Akuteffekten und dem Langzeit-Outcome.

Anhand eigener Daten aus dem Herzzentrum Brandenburg und DHZB soll überprüft werden, inwieweit eine hämodynamische Akutverbesserung Aussagen über das Langüberleben von CRT-Patienten doch ermöglicht. Dazu sollen in einer retrospektiven Analyse die Bedeutung der akut im Rahmen der AV-Zeit-Optimierung invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter auf das Langzeit-Überleben der Patienten untersucht werden.

Da die CRT-Implantationen mit Entwicklung dieser Therapieoption im Jahre 2001 begannen und europaweit teilweise die ersten CRT-Implantationen darstellen, sind auch Aussagen über das Ultra-Longterm-Outcome mit sehr langen Nachbeobachtungszeiträumen möglich. Dabei konnte auf eines der weltweit größten Kollektive invasiver hämodynamischer Daten von schwer herzinsuffizienten CRT-Patienten zurückgegriffen werden.

In einem weiteren Schritt sollen Subgruppen-Analysen speziell bei den Patienten mit chronischer RV-Stimulation und Klasse II-Empfehlung der CRT erfolgen, deren Anteil nach unseren eigenen Erfahrungen kontinuierlich steigend ist.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Wir führten eine retrospektive Studie mit Daten von 229 schwer herzinsuffizienten Patienten durch, die eine CRT im Herzzentrum Berlin (DHZB) in den Jahren 2001 bis 2004 und im Herzzentrum Brandenburg in Bernau in den Jahren 2004 bis 2008 erhielten. Im Jahre 2001 wurde mit den europaweit ersten CRT-Implantationen im DHZB begonnen. Mit dem Wechsel des damaligen CRT-Spezialisten als kardiologischer Chefarzt in das Herzzentrum Brandenburg in Bernau erfolgten die weiteren in dieser Publikation betrachteten CRT-Implantationen in der dortigen Einrichtung. Die Patienten wurden überwiegend gezielt zur CRT-Implantation in die Herzzentren Berlin und Bernau eingewiesen. Im DHZB wurden von 2001 bis 2004 87

Patienten und im Herzzentrum Bernau von 2004 bis 2008 142 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Insbesondere in der Frühzeit der CRT waren die Indikationen weniger weit als heute gefasst und wurden entsprechend der in der Anfangszeit der CRT geltenden und der damaligen Studienlage entsprechenden Voraussetzungen gestellt. Alle Patienten hatten eine schwere symptomatische Linksherzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation III oder IV) mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 35\%$). So wurden sehr viele Patienten mit überwiegend klassischen CRT-Indikationen mit breiten QRS-Komplexen ≥ 150 ms implantiert. Die QRS-Breite lag bei im Mittel mit 167 ± 29 ms in einem hohen Bereich. Nur bei 23% der Patienten war der QRS-Komplex < 150 ms.

Bei den Patienten wurde vor CRT eine stadiengerechte dauerhafte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz mit Diuretika, ACE-Hemmer oder AT-1-Blocker und Betablocker durchgeführt. Bei allen Patienten konnte zum Zeitpunkt der Implantation ein kürzlich erfolgtes kardiales Ereignis wie Herzinfarkt und instabile Angina pectoris ausgeschlossen werden. Es wurde entweder eine Erstimplantation eines CRT-Systems durchgeführt oder ein schon vorhandener Schrittmacher oder ICD aufgerüstet.

Die Patienten erhielten vor der CRT-Implantation eine Echokardiographie zum Nachweis einer intra- und/oder einer interventrikulären Asynchronie (inter- und/oder intraventrikuläres Delay). Die EF, der LVEDD oder das Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz wurden ebenfalls untersucht. Im EKG wurde die QRS-Breite und die PQ-Zeit bestimmt sowie das Vorliegen von Blockbildern oder Vorhofflimmern überprüft.

Bei allen Patienten wurde eine invasive AV-Zeit-Optimierung ca. 4 Wochen nach CRT-Implantation durchgeführt. Direkt nach der Implantation bestand zunächst lediglich ein VVI-Stimulation-Backup (VVI-Modus 40/min). Die CRT wurde im Rahmen der invasiven AV-Zeit-Optimierung eingeschaltet. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten bestanden relevante CRT-Stimulationsanteile vor Einschalten der CRT.

Die relevanten Messwerte (dp/dtmax, Pulsdruck, AV-Zeit) in Bezug auf die AV-Zeit-Optimierung sowie von im Vorfeld der Behandlung durchgeführten Untersuchungen (Labor: Kreatinin, Natrium, Cholesterin, Harnsäure, Leukozyten, nt pro-BNP, HbA1c, Spiroergometrie: Watt max, VO_2 max, VO_2/kg max, VO_2AT , VO_2AT/kg , CO_2 -Slope) wurden erfasst. Ferner wurden Angaben zum Geschlecht, BMI, Grunderkrankung

(DCM/ICM), NYHA-Stadium, Device, Medikation (ACE-Hemmer, Betablocker, AT-1-Blocker, kaliumsparende Diuretika, Allopurinol und Statine) und relevante Nebendiagnosen (Diabetes mellitus Typ 2, pAVK, Apoplex) erfasst.

3.2 Nachuntersuchung

Alle Patienten wurden nachverfolgt. Die Follow-up-Daten wurden aus den Patientenakten im Herzzentrum Bernau und DHZB sowie aus den im dortigen Krankenhausinformationssystem gespeicherten Befunden und Epikrisen entnommen, die im Rahmen der regulären Folgeuntersuchungen über die Schrittmacherambulanz des jeweiligen Zentrums erhoben wurden. Weitere Verlaufsdaten wurden in den Arztpraxen der weiterbehandelnden Hausärzte und/oder Kardiologen sowie von den Patienten selbst erfragt. In einigen Fällen, in denen aufgrund von persönlichen oder gesundheitlichen Gründen oder wegen großer Entfernung zwischen Wohnort der Patienten und Klinik eine persönliche Vorstellung nicht möglich war, wurden die Daten per Telefoninterview von den Patienten, Angehörigen oder Hausärzten/Kardiologen erhoben.

3.3 Implantation und invasive Messung

3.3.1 CRT-Implantation

Bezüglich der Implantationstechnik wurde bei allen Patienten der Zugang über die V. subklavia gewählt. Nach Punktion und Legen der rechtsventrikulären Elektrode erfolgt die Platzierung der Koronarsinus-Elektrode, wobei bei einigen Patienten auch die jeweils modernsten ausgefeiltesten Implantationstechniken verwendet wurden. Vorwiegend erfolgt die Implantation in eine posterolaterale, seltener in eine laterale Vene (32). Bei keinem der Patienten wurde die linksventrikuläre Elektrode in einer anterioren Vene platziert. Die Entscheidung für ein CRT-Schrittmacher oder Defibrillator war von der Indikation, Prognose, klinischem Status und der Präferenz des Patienten abhängig.

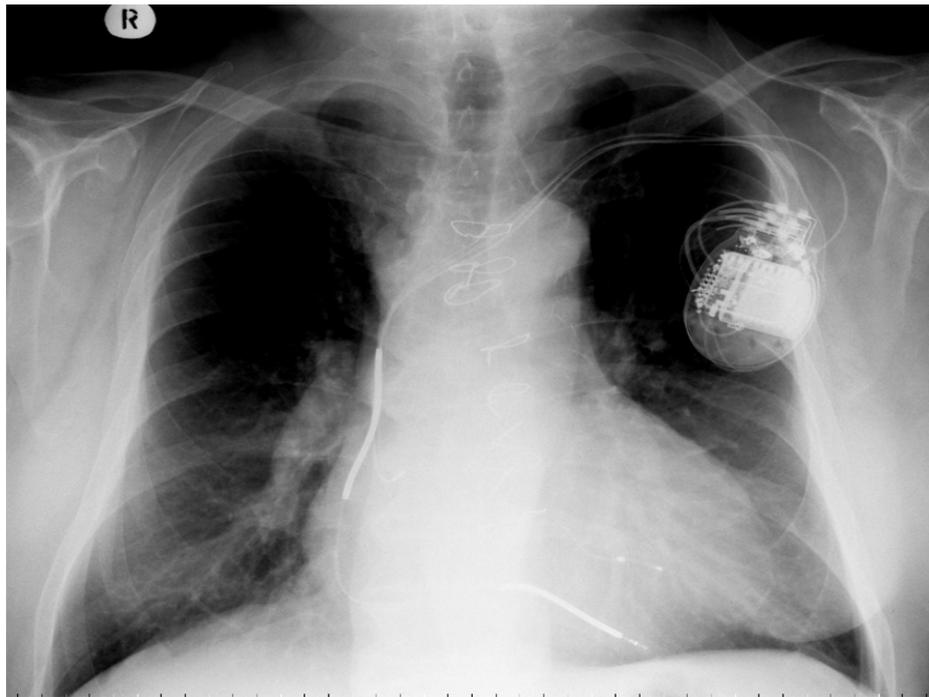


Abbildung 7: Röntgenbild des Thorax mit implantiertem CRT-System.

3.3.2 AV-Zeit-Optimierung

Um einen bestmöglichen Benefit für den Patienten zu erzielen, wurde eine Anpassung der atrioventrikulären und ventrikulären Zeitintervalle unter hämodynamischem Monitoring durchgeführt.

Der Zweck einer optimalen AV-Zeit ist, die linksventrikuläre Füllung zu verbessern. Dazu muss die AV-Zeit so programmiert werden, dass eine präsystemische Mitralklappen-Regurgitation (zu lange AV-Zeit) oder eine Behinderung des atrialen Beitrages zur Ventrikelfüllung (zu kurze AV-Zeit) vermieden werden (32). Die optimale AV-Zeit kann von Patient zu Patient variieren und muss individuell für jeden Patienten bestimmt werden.

Es können unterschiedliche Techniken zur Optimierung der AV-Zeit angewendet werden. Ziel der Untersuchungsmethoden ist, das AV-Intervall mit dem maximalen Mitraleinstrom zu finden, um so eine optimale Füllung des linken Ventrikels zu erreichen. Es stehen invasive und non-invasive Methoden zur Verfügung. Bei unseren Patienten erfolgte die AV-Zeit-Optimierung ausschließlich invasiv.

Die AV- und VV-Zeit der CRT-Systeme wurde sofort nach Aktivierung des CRT optimiert. Dies erfolgte mittels invasiver arterieller- und linksventrikulärer Druckmessung mit einem flüssigkeitsgefülltem Pigtail-Katheter, der im linken Ventrikel platziert wurde,

und einer arteriellen Schleuse femoral oder radial. Dabei wurde jeweils der Pulsdruck (PP) und dp/dt_{max} baseline und unter optimierter CRT gemessen und die prozentuale Verbesserung ermittelt. Für die Druckmessung wurde ein konventionelles hämodynamisches Herzkatheter Transducer System (GE Mac Lab Recording System, Fairfield, Connecticut, USA) benutzt.

In Anlehnung an das bei mehreren vorangehenden Studien beschriebene standardisierte FlexStim Protokoll (20) wurde ein modifiziertes Herzschrittmacher Protokoll angewendet. Dieses wurde für die Messung von Soforteffekten nach Stimulation in Bezug auf die Basisdaten entwickelt, um Vergleiche mit unterschiedlichen individuellen Stimulationsmöglichkeiten führen zu können.

Es werden rechter, linker oder beide Ventrikel im VDD-Mode stimuliert. Zuerst wird die AV-Zeit, danach die VV-Zeit schrittweise geändert. Dabei werden dp/dt_{max} und Pulsdruck baseline und unter biventrikulärer Stimulation mit unterschiedlichen AV- und VV-Zeit-Intervallen gemessen (AV-Zeit in 20-ms Schritten ausgehend von 60 ms, LV beginnend mit 20 und 40 ms, synchron und RV beginnend mit 20 und 40 ms). Vor jeder Änderung der AV- oder VV-Zeit wird die Stimulation abgeschaltet, worauf eine Messung der Basisparameter folgt. Die optimale AV-Zeit ist die mit dem größten prozentuale Anstieg von Pulsdruck und dp/dt_{max} (32). Dt/dp_{max} und Pulsdruck werden als Index für die systolische Funktion in Bezug auf baseline und nach CRT-Therapie herangezogen.

Im Monitorbild mit den hämodynamischen Messparametern Aortendruck, Ventrikeldruck und dp/dt ist die deutliche hämodynamische Verbesserung nach Einschalten der CRT zu erkennen (Abbildung 8).

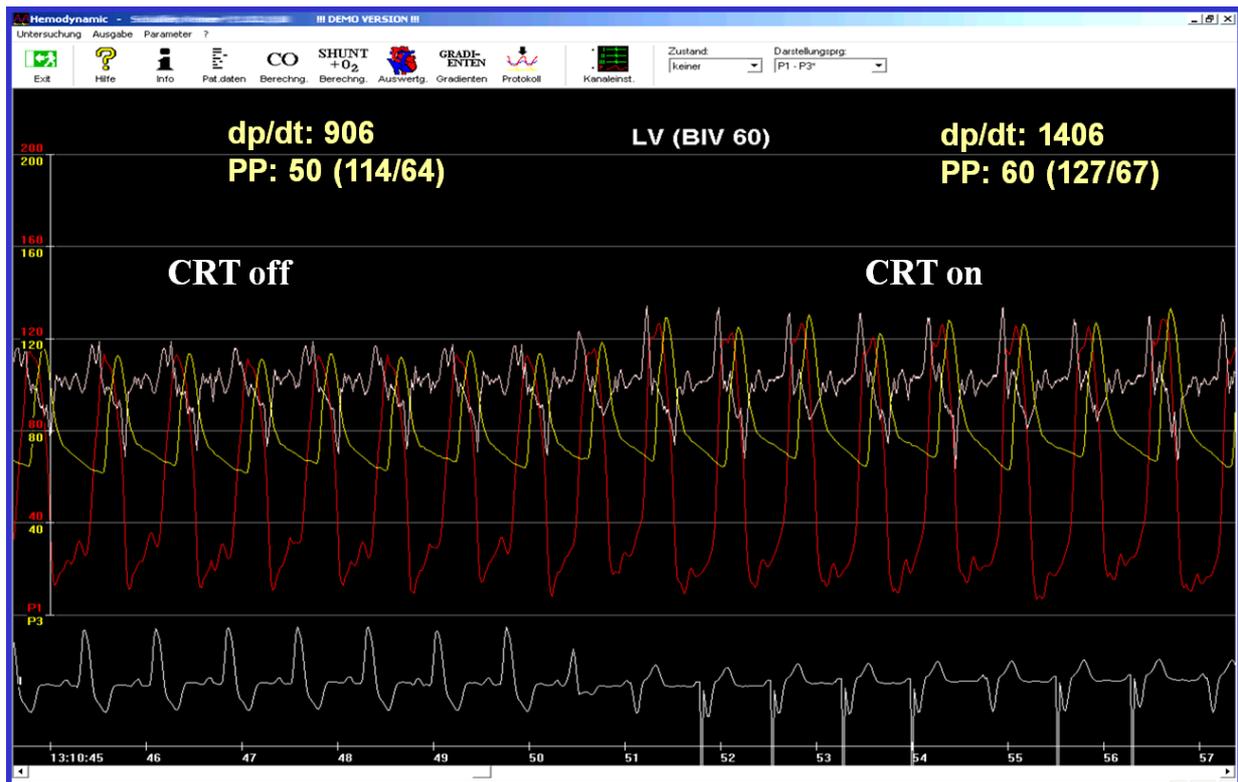


Abbildung 8: Originalregistrierung. Monitorbild bei Einschalten der CRT. Messung von dp/dt (graue Kurve) und Aortendruck (rote Kurve) mittels flüssigkeitsgefülltem Pigtail-Katheter und konventionellem Herzkatheter Transducer-System. Die unten mitlaufenden EKG-Signale lassen deutlich den Beginn der CRT erkennen.

3.4 Subgruppenanalyse von Patienten mit chronischer RV-Stimulation

Die wachsende Zahl von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz führt zu einem Anstieg von CRT-Aufrüstungen bei Patienten mit chronischer rechtsventrikulärer Schrittmachertherapie (RVAP) entsprechend der ESC-Leitlinien von 2013 (Upgrade Klasse IB, Neuimplantation IIa). Es ist nicht eindeutig, ob der bewährte CRT-Effekt auch bei diese Patienten zu einem vergleichbaren Nutzen führt. Ziel der Subgruppenanalyse ist es, zu untersuchen, ob die akute hämodynamische Reaktion nach CRT und das Langzeitüberleben der Patienten mit RAVP vergleichbar mit den Patienten ist, die ein CRT-System als Erstbehandlung bekommen haben. Da diese Patientengruppe in der Frühzeit der CRT im DHZB zahlenmäßig nur untergeordnete Bedeutung hatte, wurden ausschließlich die Patientendaten aus dem Herzzentrum Bernau für die Subgruppenanalyse verwendet. Die Überlebenszeitanalysen wurden unter Benutzung des Seattle Heart Failure Model (SHFM) durchgeführt.

3.5 Seattle Heart Failure Model (SHFM)

In der Literatur ist wiederholt der Versuch unternommen worden, die Prognose von herzinsuffizienten Patienten durch klinische Parameter unter Verwendung von mathematischen Modellen vorherzusagen. Besonders im angloamerikanischen Raum ist das Seattle Heart Failure Model weit verbreitet.

In einer Subgruppenanalyse unserer Studie wurde das SHFM zur Prognoseeinschätzung von Patienten mit RVAP benutzt, an Stelle einer randomisierten Kontrollgruppe.

Der Seattle Heart Failure Model (SHFM) Score ist ein Werkzeug, um das Risiko für den Tod bei Herzinsuffizienz vorherzusagen (48,49). Es ist ein gut validiertes Scoring-System, das auf einer Kombination der folgenden klinischen Parameter beruht: Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, LVEF, LVAD, systolischer Blutdruck, Medikation, Laborwerte von Natrium, Harnsäure, Cholesterin, Hämoglobin und Lymphozyten. Alle Parameter waren aus den Patientendaten verfügbar, außer Lymphozyten und Harnsäure, die nicht in jedem Fall bestimmt wurden. Der SHFM Score wurde bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der CRT-Implantation berechnet. Für die fehlenden Werte der Lymphozyten wurde der Mittelwert der gesamten Bevölkerung verwendet. Die fehlenden Harnsäure-Parameter wurden durch Werte im oberen Normalbereich ersetzt.

Der Mittelwert des SHFM Scores von allen Patienten wurde berechnet und mit dem tatsächlichen Überleben der Kohorte verglichen. Die Hazard ratios von den fünf Kovariablen, die am meisten zur Vorhersagekraft des SHFM Scores beitragen (Wald X^2) (48) wurden für die Studiendaten berechnet, um mögliche Unterschiede zwischen der Studienkohorte und des SHFM Scores zu finden

3.6 Statistik

Die Parameter wurden als Mittelwert/Standardabweichung bei Normalverteilung, ansonsten über Median plus Interquartal-Range ausgewertet. Der Test der Normalverteilung erfolgte über den Kolmogorov-Smirnow-Test. Die Signifikanzprüfung wurde mit dem Wilcoxon- und dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt, die Signifikanz bei $p < 0.05$ festgestellt.

Die Ereignisfreiheit wurde in Form eines kombinierten Endpunktes mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Modell beobachtet. Die primären Endpunkte aus Gesamtmortalität, linksventrikuläres Assist Device (LVAD) und Herztransplantation (HTX) werden in vielen Herzinsuffizienzstudien verwendet (5). Es wurden hämodynamische Faktoren als Ereignisvoraussagen bezüglich der Gesamtmortalität mit univariablen und multivariablen Risikofaktorenanalysen untersucht (Cox Proportional Hazard).

Für die multivariate Analyse wurde für die hämodynamischen Parameter eine Risikoadjustierung bezüglich Alter und EF ausgeführt, da diese Parameter in univariater Analyse signifikant waren. Die Signifikanz in univariablen Analysen wurde mittels AIC Kriterien und dem Likelihood-Quotienten-Test aufgezeigt ($p < 0.05$). Proportional hazard mittels Schoenfeld-Residuen und Interaktionen zwischen einbezogenen Kovariablen wurden überprüft.

Der sekundäre Endpunkt war die akute hämodynamische Differenz von PP und dp/dtmax im Rahmen der invasiven AV- und VV-Optimierung.

Die Korrelation von dp/dtmax baseline und unter CRT sowie dp/dtmax-Anstieg wurde mit der linearen Regressionsanalyse und dem Pearson-Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Für alle statistischen Tests wurde die Open-Source-Software „R“, Version 2.12.1 (R Foundation für statistische Berechnungen Wien) verwendet.

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten des untersuchten Patientenkollektives sind in Tabelle 2 dargestellt. Es handelt sich um ein typisches CRT-Kollektiv. Da viele der Implantationen in der Anfangszeit der kardialen Resynchronisationstherapie durchgeführt wurden, lag demzufolge ein Kollektiv vor, das sich aus Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, breitem QRS-Komplex und fortgeschrittenem NYHA-Stadium zusammensetzte. Ein geringer Anteil der Patienten von lediglich 23% hatte einen eher schmalen QRS-Komplex unter 150 ms. Auch war ein sehr hoher Anteil von Patienten mit einer

dilatativen Kardiomyopathie zu verzeichnen. Da zu diesem Zeitpunkt die Wertigkeit der kardialen Resynchronisationstherapie noch nicht eindeutig bewiesen war, wurde eher vorsichtig und vorwiegend bei sehr eindeutigen CRT-Indikationen implantiert.

Das mittlere Alter betrug 65 ± 12 Jahre. Es wurden 171 (75%) männliche und 58 (25%) weibliche Patienten untersucht. Dabei handelte es sich weitestgehend um schwer herzinsuffiziente Patienten in den NYHA-Klassen III und IV. Bei 148 Patienten (64%) lag als Grunderkrankung eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei 81 Patienten (36%) eine ischämische Kardiomyopathie vor. Auch die Messwerte bei den Basisdaten der Echokardiographie zeigen, dass es sich um schwer kranke Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz handelt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) lag im Mittel bei $26 \pm 8\%$. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) lag im Mittel bei 68 ± 11 mm. Bei nur einem geringen Anteil von 48 Patienten (21%) bestand vor AV-Zeit-Optimierung eine mittelschwer bis schwere Herzinsuffizienz mit einem NYHA-Stadium zwischen II und III. Bei 174 Patienten (79%) lag eine schwere bis schwerste Herzinsuffizienz mit einem im NYHA-Stadium III und IV vor, davon waren 9 Patienten (4%) im NYHA-Stadium IV.

Die Mehrheit der Patienten hatte einen sehr breiten QRS-Komplex. Dieser betrug im Mittel 167 ± 29 ms. Nur bei 53 Patienten (23%) war der QRS-Komplex schmaler als 150 ms, wodurch sich die Schwere der Erkrankung bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten widerspiegelt. Bei nahezu allen Patienten lag ein Linksschenkelblock vor.

Da sich auch bei Patienten mit Vorhofflimmern ein positiver akuter hämodynamischer Effekt messen lässt (19), wurden auch diese Patienten mit einem CRT-System versorgt. Allerdings wurde grundsätzlich versucht, die Patienten mit Vorhofflimmern mittels Kardioversion oder medikamentöser Therapie mit Amiodaron und Beta-Blocker in den Sinusrhythmus zu konvertieren.

Bei 63 Patienten (28%) lag ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. Vorherige Studien (43) zeigten, dass Patienten mit Diabetes mellitus, vor allem die insulinabhängigen, eine höhere Sterblichkeitsrate haben als Patienten ohne. Es lässt sich jedoch genau wie bei den anderen Patienten ein positiver Effekt der CRT-Therapie nachweisen (43).

Tabelle 2: Demographische Daten.

Parameter	n(%), Mittelwert±Standardabweichung, Median (IQR)
N (n%)	229
Alter (Jahre) (mean±std)	65 ± 12
Geschlecht (♂:♀) (n%:n%)	171 (75%):58 (25%)
Gewicht (kg) (median(IQR))	84 (81-87)
BMI (kg/m ²) (mean±std)	29 ± 5
Diabetes mellitus Typ 2 (n%)	63 (28%)
Systolischer RR (mmHg) (median(IQR))	136 (132-140)
Serum Kreatinin (mmol/l) (mean±std)	107 ± 31
Serum Natrium (mmol/l) (mean±std)	139 ± 4
Haemoglobin (mmol/l) (median(IQR))	8.0 (7.8-8.2)
Cholesterin (mmol/l) (median(IQR))	4.6 (4.4-4.8)
Leukozyten (/µl) (median(IQR))	8.1 (7.8-8.5)
ICM (n%)	81 (36%)
DCM (n%)	148 (64%)
QRS-Breite (ms) (median(IQR))	165 (160-170)
PQ (ms) (median(IQR))	180 (173-187)
Vorhofflimmern (n%)	2 (1.4%)
LV-EF (%) (median(IQR))	27 (26-28)
LVEDD (mm) (median(IQR))	65 (63-67)
NYHA-Klasse (median(IQR))	3.0 (2.6-3.3)
CRT-PM (n%)	24 (11%)
CRT-ICD (n%)	205 (89%)

4.2 Ergebnisse der akuten invasiven Messung

4.2.1 Einzelbeispiel für akuten hämodynamischen Response

Die meisten Patienten zeigten einen Kurvenverlauf vergleichbar wie in Abbildung 9. Dargestellt ist der typische Kurvenverlauf eines akuten Responders im Rahmen der AV-Zeit-Optimierung. Auf der Y-Achse sind die relativen Änderungen von dp/dt und Pulsdruck in Prozent aufgetragen, auf der X-Achse die unterschiedlich eingestellten AV-Zeiten bei biventrikulärer Stimulation. Dabei kommt es zu einem deutlichen Anstieg von dp/dt_{max} und Pulsdruck. Die Kurve durchläuft ein Maximum. Bei zu kurzer oder zu langer AV-Zeit sind die gemessenen hämodynamischen Parameter schlechter. Das ist darauf zurückzuführen, dass bei zu kurzer AV-Zeit keine ausreichende Füllung des linken Ventrikels zustande kommt. Bei zu langer AV-Zeit kommt es zu einer Verschmelzung von Vorhof- und Kammerfüllung, was ebenfalls negative hämodynamische Auswirkungen hat. Es gibt einen optimalen AV-Zeit-Bereich, der

anhand der Ergebnisse der invasiven Messung eingestellt wurde. In der Regel wurde die AV-Zeit mit maximalem dp/dt -Werten für die CRT dauerhaft programmiert. Im Falle des in der Abbildung 9 dargestellten Patienten liegt dieser bei 120 ms. Der Pulsdruck zeigt in diesem Beispiel keine wesentlichen Veränderungen. In anderen Fällen kann bei entsprechender Konstellation auch anhand des Pulsdruckes die optimale AV-Zeit festgelegt werden. Unterschiede zwischen dem Kurvenverlauf von dp/dt max und Pulsdruck können durch das Vorhandensein einer Mitralinsuffizienz bedingt sein, die eine kontraktilitätsbedingte Verbesserung des Pulsdruckes durch ein erhöhtes Regurgitationsvolumen verhindert.

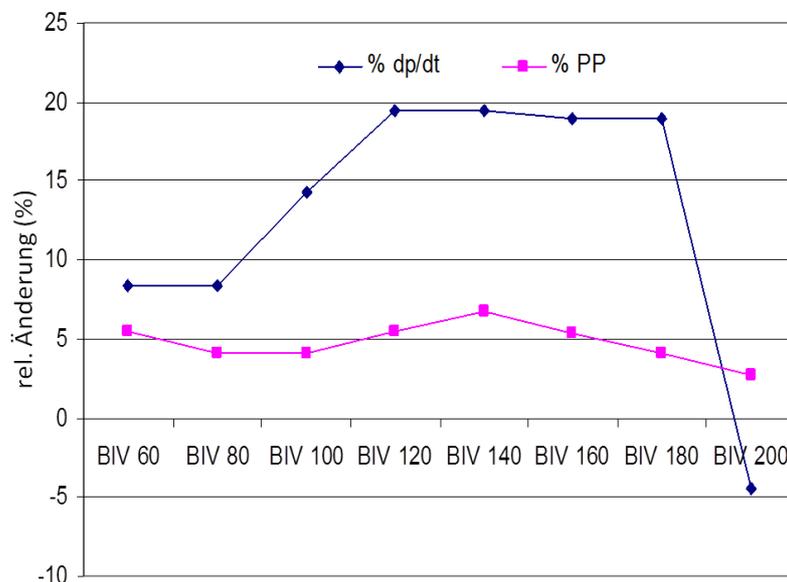


Abbildung 9: Fallbeispiel eines "Responders".

Abbildung 10 zeigt ein weiteres Patientenbeispiel mit einer anderen Darstellung von dp/dt max und Pulsdruck unter CRT gegenüber baseline, wie sie derzeit in unserem Herzkatheterlabor benutzt wird und ein direktes Ablesen der optimalen AV-Zeit graphisch ermöglicht. Die blauen Säulen stellen die dp/dt max-Werte, die braunen den Pulsdruck dar. Die optimale AV-Zeit wird am Maximum von dp/dt max bzw. Pulsdruck festgelegt, in diesem Fall bei 120 ms.

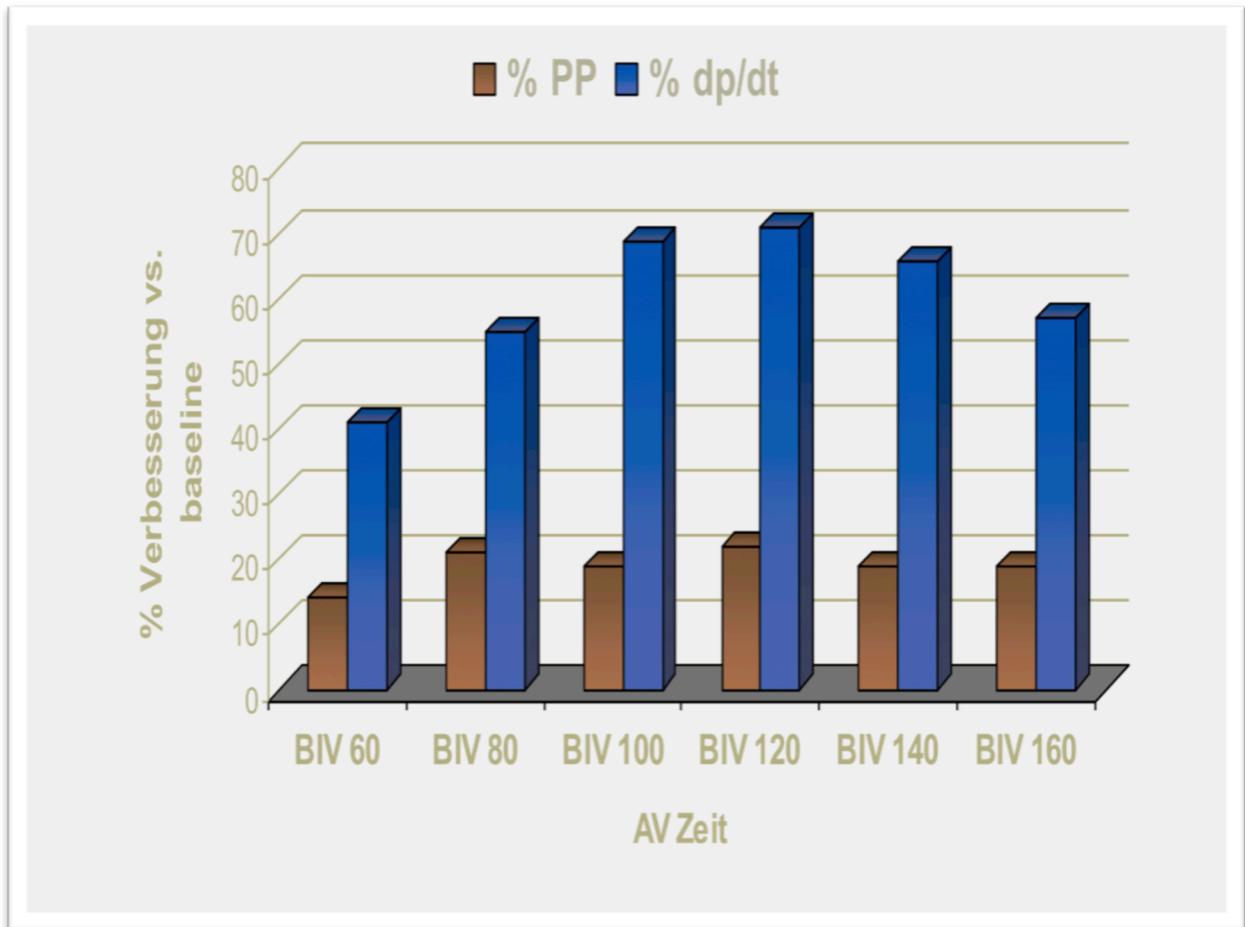


Abbildung 10: Weiteres Einzelbeispiel für hämodynamische Response nach Einschalten der CRT.

4.2.2 Einzelbeispiel für akute hämodynamische Non-Response

Bei einigen wenigen Patienten kommt es zu einer Verschlechterung der Hämodynamik unter CRT. Die Abbildung 11 zeigt ein typisches Beispiel eines solchen „Non-Responder“, bei dem sich die Hämodynamik unter CRT verschlechtert. Nach Anschalten des CRT-Systems kommt es zu einem Abfall von dp/dt_{max} . Der Pulsdruck liegt ebenfalls fast ausschließlich im negativen Bereich. Es ist keine wesentlichen Verbesserung der Hämodynamik erkennbar. Der langsame, kontinuierliche Anstieg von dp/dt_{max} und Pulsdruck mit zunehmender AV-Zeit ist als Hinweis auf die verbesserte linksventrikuläre Funktion mit zunehmender intrinsischer Überleitung zu werten.

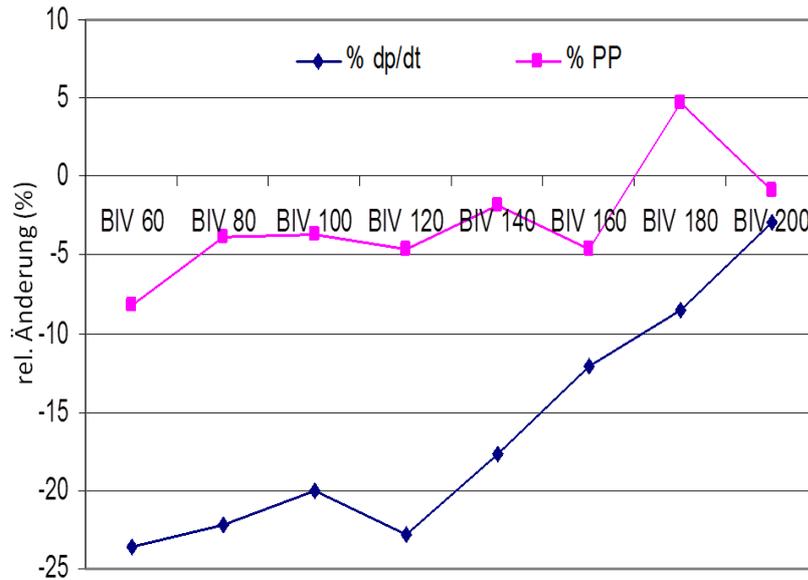


Abbildung 11: Fallbeispiel eines "Non-Responders".

Ein weiteres Beispiel eines Non-Responder ist in Abbildung 12 dargestellt. Verwendet wird die graphische Darstellung, die in unserem Herzkatheter-Labor nach Eintragen der hämodynamischen Messwerte benutzt wird. Man erkennt deutliche negative Pulsdruck-Werte. Auch ein typischer Anstieg von dp/dt_{max} , wie bei einem klassischen Responser, ist in diesem Beispiel nicht zu verzeichnen. In diesem Fall ist aufgrund der völlig fehlenden hämodynamischen Verbesserung auf eine CRT verzichtet worden. Im Gerät wurde ein VVI-Backup mit 40/min programmiert.

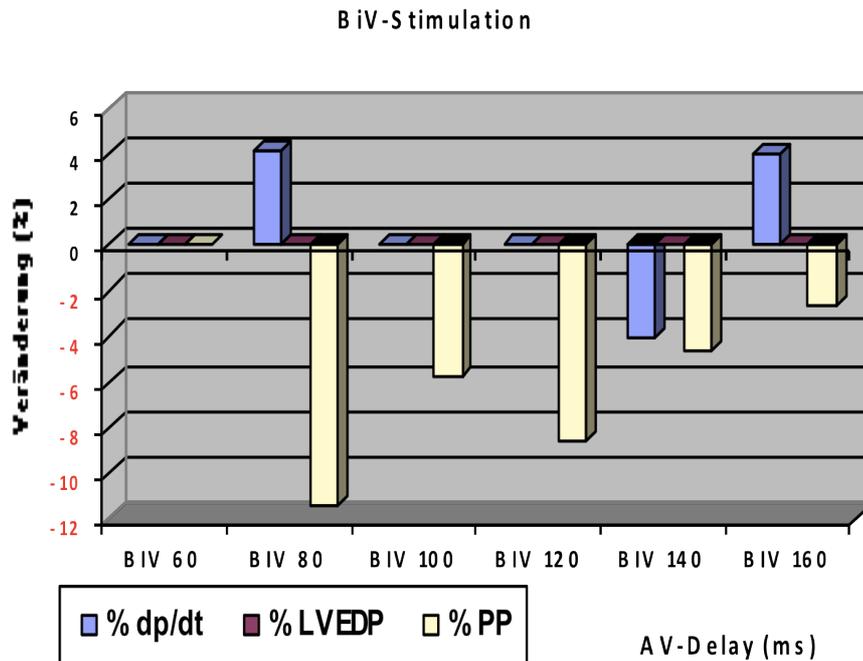


Abbildung 12: Weiteres Einzelbeispiel für hämodynamische Non-response. Pulsdruck und dp/dtmax verschlechtern sich nach Anschalten der CRT.

4.3 Zusammenfassung der invasiven Messergebnisse

Für eine statistische Auswertung wurden die hämodynamischen Parameter von allen Patienten zusammengefasst. Im folgenden werden die einzelnen untersuchten Parameter dargestellt:

4.3.1 Absolute Werte von dp/dtmax

In Abbildung 13 sind alle absoluten gemessenen Werte von dp/dtmax und Pulsdruck nach Einschalten des CRT-Systems und AV-Zeit-Optimierung von allen eingeschlossenen 229 Patienten dargestellt. Die Darstellung erlaubt, den aufgetretenen Wertebereich für dp/dtmax und Pulsdruck abzubilden. Zu erkennen ist die relativ große Schwankungsbreite der gemessenen Werte von 563 bis 2813 mmHg/s dp/dt max und 25 bis 143 mmHg Pulsdruck.

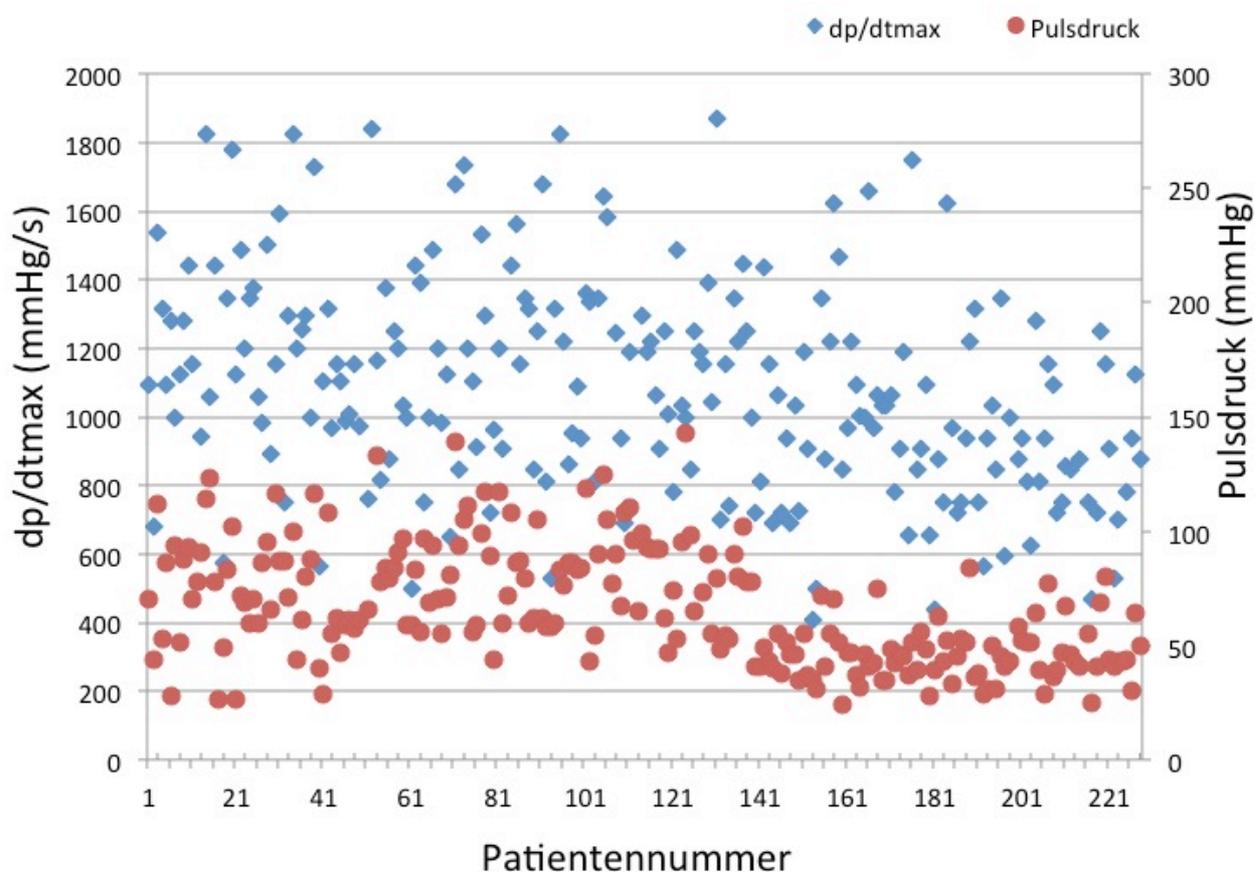


Abbildung 13: Absoluten dp/dtmax- und Pulsdruck-Werte bei optimierter CRT für alle Patienten.

Die Abbildung 14 zeigt eine Zusammenfassung der invasiv gemessenen dp/dtmax-Werte von allen 229 Patienten in einer Histogramm-Darstellung vor und nach Einschalten der CRT. Im Histogramm sind die absoluten Häufigkeiten der jeweils gemessenen absoluten dp/dtmax-Werte aufgetragen. Die Kurven zeigen eine annähernde Normalverteilung. Der Mittelwert von dp/dtmax liegt vor CRT im Mittel bei 1083 ± 309 mmHg/s und steigt nach Einschalten der CRT im Mittel auf 1313 ± 357 mmHg/s an. Gegenüber den Basiswerten von dp/dtmax ohne CRT-Stimulation bedeutet dies im Mittel einen Anstieg von 240 mmHg/s. Das verdeutlicht, dass es unter CRT im Mittel zu einer deutlichen Verbesserung der dp/dtmax-Werte und somit zu einer Verbesserung der Hämodynamik kommt.

Die absoluten Werte von dp/dtmax vor CRT sind im Vergleich zu Angaben von Normwerten von herzgesunden Patienten relativ niedrig und deuten auf die schwere

fortgeschrittene Herzinsuffizienz der in dieser Studie eingeschlossenen CRT-Patienten hin (Normalwerte $dp/dt \text{ max} > 1200 \text{ mmHg/s}$) (43).

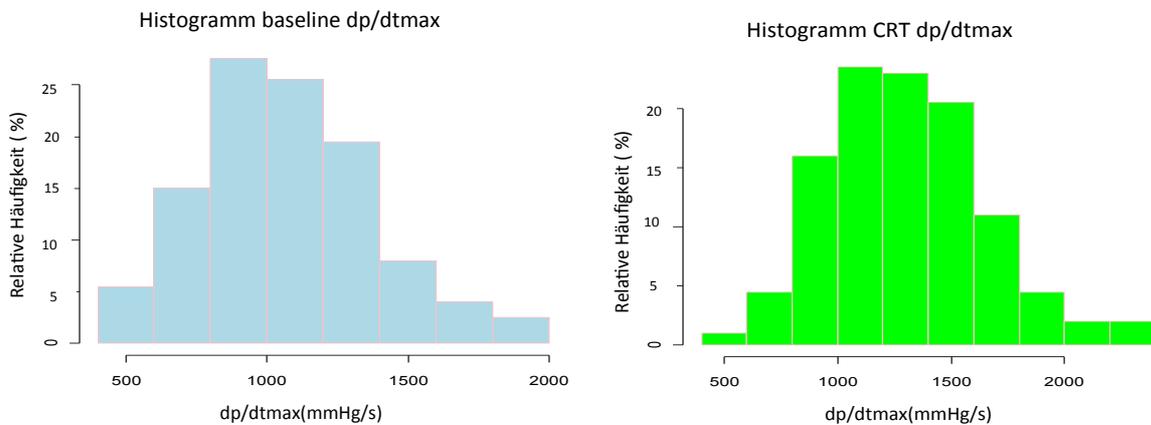


Abbildung 14: Histogramm absolute Werte von $dp/dtmax$ baseline (*links*) und nach Einschalten der CRT (*rechts*).

4.3.2 Anstieg von $dp/dtmax$ unter CRT

Während im letzten Kapitel die absoluten Messwerte von $dp/dtmax$ dargestellt wurden, wurden neben den absoluten $dp/dtmax$ -Werten für jeden Patienten getrennt auch die absoluten und relativen Anstiege von $dp/dtmax$ baseline und nach Einschalten der CRT ermittelt. Eingestellt wurde dabei jeweils die AV-Zeit, bei der $dp/dtmax$ und Pulsdruck ein Maximum zeigten.

Abbildung 15 zeigt dazu ein Histogramm der gemessenen absoluten $dp/dtmax$ -Anstiege für die untersuchten 229 Patienten. Bei den meisten Patienten ist ein deutlicher Anstieg von $dp/dtmax$ zu verzeichnen.

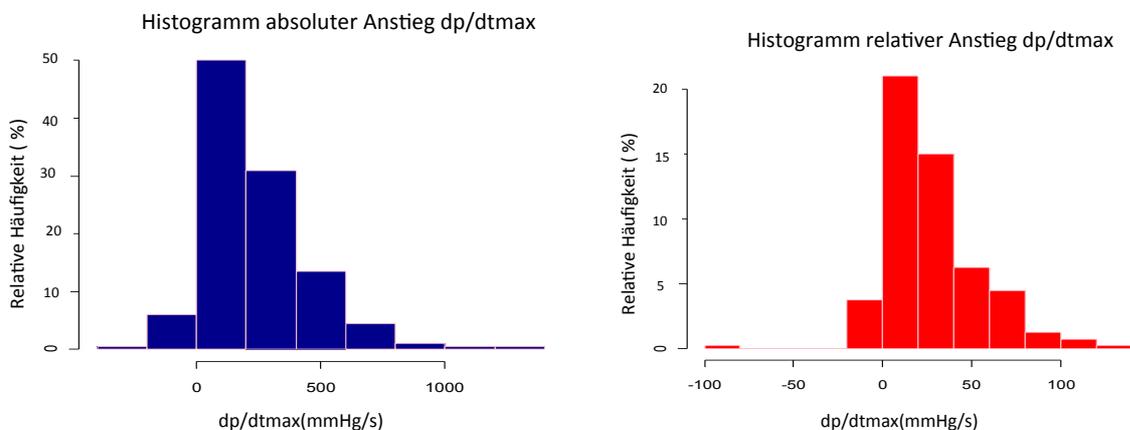


Abbildung 15: Darstellung der absoluten und relativen Anstiege von $dp/dtmax$.

Die absoluten Werte des Anstiegs von dp/dtmax (Tabelle 3 und Abbildung 15) zeigen, dass bei 105 (48%) der Patienten ein Anstieg der dp/dtmax bis 200 mmHg/s zu verzeichnen war. Bei 100 Patienten (45%) lag der absolute Anstieg von dp/dtmax sogar bei mehr als 200 mmHg/s, davon bei 58 Patienten (26%) bei mehr als 300 mmHg/s, und verdeutlicht somit eine ausgeprägte Verbesserung der akuten Hämodynamik. Der mittlere Anstieg von dp/dtmax betrug 240 ± 215 mmHg/s. Ferner kommt es bei 9 Patienten nicht zu einem Anstieg, sondern zu einem Abfall von dp/dtmax. Wir bezeichnen diese Patienten als akute hämodynamische Non-Responder. Ein Einzelbeispiel wurde bereits im vorherigen Abschnitt ausführlich dargestellt.

Tabelle 3: Absoluter Anstieg von dp/dtmax.

mmHg/s	n(%)
< 0	9 (4%)
< 100	37 (17%)
<200	68 (31%)
<300	42 (19%)
<400	20 (9%)
<500	16(7%)
>500	22 (10%)

Tabelle 4: Relativer Anstieg von dp/dtmax.

%	n(%)
< 0	11 (5%)
< 10	30 (14%)
<20	54 (25%)
<30	47 (21%)
>30	69 (32%)

Die relativen Anstiege von dp/dtmax wurde durch Bezug des gemessenen absoluten Anstieges auf den baseline dp/dtmax-Wert ermittelt. Die meisten Patienten zeigen eine deutliche Verbesserung auch der relativen dp/dtmax-Werte in Abbildung 15. Die negativen dp/dtmax-Werte bei einem kleinen Teil der Patienten weisen, wie auch bei den absoluten Werten, auf eine hämodynamische Non-response hin.

Der Mittelwert lag für den relativen Anstieg von dp/dtmax bei $28 \pm 27\%$. Bei 84 Patienten (39%) ist ein relativer Anstieg von dp/dtmax bis zu 20% zu beobachten (Tabelle 4). Bei 106 Patienten, das entspricht einem Anteil von 53%, kommt es zu einem relativen Anstieg von dp/dtmax von mehr als 20%, wobei davon ein hoher Anteil (32%) sich sogar um mehr als 30% im Vergleich zur Basismessung vor der AV-Zeit-Optimierung verbessert (Tabelle 4).

4.3.4 Anstieg von Pulsdruck unter CRT

Neben der Bestimmung von dp/dt_{max} wurde auch der Pulsdruck ermittelt. Verbesserungen des Pulsdrucks erlauben Hinweise auf eine akute hämodynamische Response der CRT.

Die folgenden Tabellen und Histogramme stellen die absoluten und relativen Anstiege des Pulsdrucks dar. Ähnlich wie bei dp/dt_{max} kommt es auch bei den meisten Patienten zu einem deutlichen Anstieg des Pulsdrucks unter CRT. Der größte Teil der Patienten hat einen absoluten Anstieg der Blutdruckamplitude bis 10 mmHg zu verzeichnen (Abbildung 16). Bei 177 (77%) Patienten steigt die Blutdruckamplitude bis

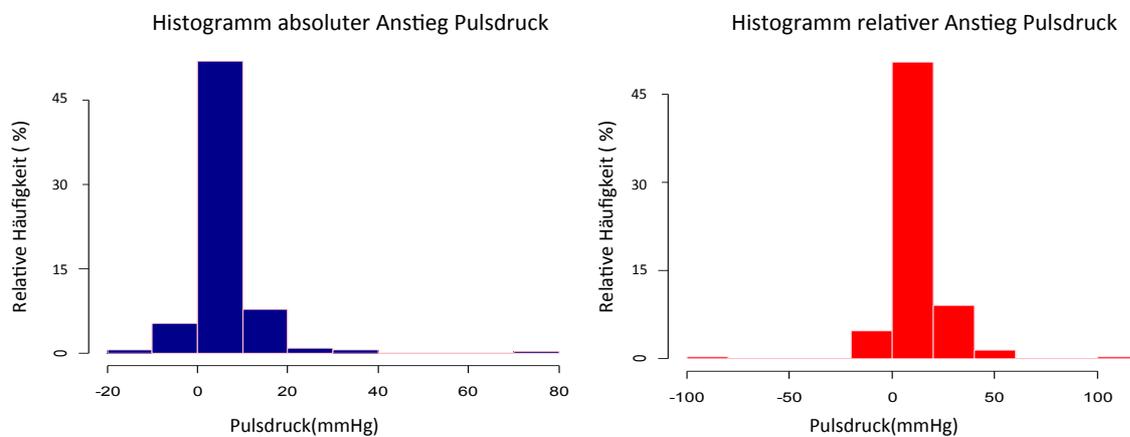


Abbildung 16: Histogramm absoluter und relativer Anstieg von *Pulsdruck*.

10 mmHg und bei 38 Patienten (17%) um mehr als 10 mmHg (Tabelle 5). Im Mittel kam es zu einem Anstieg von 6 ± 7 mmHg/s.

Das Histogramm in Abbildung 16 zeigt, dass der relative Anstieg der Blutdruckamplitude sich bei der Mehrheit des Patientenkollektivs zwischen weniger als 5% bis 20% bewegt. Die Werte des Pulsdrucks stiegen prozentual bei 82 Patienten (45%) um bis zu 10% und bei 107 Patienten (48%) sogar um mehr als 10% an, davon bei 38 Patienten (17%) um mehr als 20% (Tabelle 6). Der Mittelwert des relativen

Tabelle 6: Absoluter Anstieg von Pulsdruck.

mmHg/s	n(%)
< 0	12 (5%)
< 5	86 (37%)
<10	91 (40%)
<15	26 (11%)
<20	6 (3%)
>20	6 (3%)

Tabelle 5: Relativer Anstieg von Pulsdruck.

%	n(%)
< 0	11 (5%)
< 10	30 (14%)
<20	54 (25%)
<30	47 (21%)
>30	69 (32%)

Anstiegs des Pulsdrucks lag bei $12 \pm 16\%$. Wie schon bei den absoluten und relativen Anstiegen von dp/dt_{max} kam es bei einem kleinen Teil des Patientenkollektivs zu einem Abfall des Pulsdrucks.

4.4 Follow-Up nach CRT-Implantation

Die mittlere Nachbeobachtungszeit unserer CRT-Patienten betrug im Mittel $4,2 \pm 2,1$ Jahre. Untersucht wurde als primärer Studienendpunkt das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, LVAD oder Herztransplantation. Insgesamt traten 55 (26%) kombinierte Ereignisse auf. 39 Patienten (22%) sind verstorben, bei 10 Patienten (5%) wurde ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) implantiert und 6 Patienten (2%) wurden herztransplantiert. Patienten mit reduziertem baseline dp/dt_{max} (<700 mmHg/s) hatten signifikant häufiger Ereignisse als Patienten mit höherem dp/dt_{max} (>700 mmHg/s) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Follow-Up der eingeschlossenen CRT-Patienten. Eintretene Endpunktereignisse in Abhängigkeit von der initialen linksventrikulären Kontraktilität.

	Gesamt n=214	dp/dtmax baseline	
		<700 mmHg/s	>700 mmHg/s
Mittlere Nachbeobachtungszeit	4.2 ± 2.1 Jahre	n=192	n=22
Anzahl kombinierter Ereignisse	55 (26%)	44 (22%)	11 (50%)
Tod	39 (22%)	33 (19%)	6 (47%)
LVAD	10 (5%)	7 (4%)	3 (15%)
HTX	6 (3%)	4 (2%)	2 (10%)

Bei 44 der Patienten mit einer dp/dtmax baseline unter 700 mmHg/s traten kombinierte Ereignisse auf. Nur bei 11 der Patienten, die baseline bei über 700 mmHg/s lagen, traten ebenfalls kombinierte Ereignisse auf. Auch starben 33 Patienten mit niedrigerem dp/dtmax im Gegensatz zu 6 Patienten mit höheren dp/dtmax-Werten. Bei Patienten mit einer dp/dtmax unter 700 mmHg/s war eine höhere Anzahl von Patienten mit LVAD und Herztransplantation zu verzeichnen, als bei Patienten mit einer dp/dtmax von mehr als 700 mmHg/s. Bei 7 Patienten mit einer niedrigeren dp/dtmax baseline wurde ein LVAD implantiert, 4 Patienten wurden herztransplantiert. Im Gegensatz dazu wurden 3 Patienten mit einer LVAD versorgt und 2 Patienten herztransplantiert, die eine höhere dp/dtmax baseline von mehr als 700 mmHg/s hatten.

Zusammenfassend traten Ereignisse des kombinierten primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte in der Gruppe von Patienten mit reduzierter LV-Kontraktilität häufiger auf.

4.5 Kaplan-Meier-Analyse

Unter Berücksichtigung der beschriebenen kombinierten Endpunktereignisse wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeit-Analyse durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt Überlebenszeitkurven frei vom erreichten kombinierten Endpunkt (Tod, LVAD und Herztransplantation) für baseline dp/dtmax vor CRT und dp/dtmax unter optimierter CRT.

Abbildung 17 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für unterschiedliche dp/dtmax-Werte baseline vor CRT dar. Der Cutoff liegt bei 700 mmHg/s. In der Gruppe mit einem dp/dtmax baseline >700 mmHg/s sind nach 2 Jahren noch 90% und nach 5 Jahren 75% der Patienten frei vom kombinierten Endpunkt. Im Vergleich dazu wurde der kombinierte Endpunkt bei 35% der Patienten nach 2 Jahren und bei 60% nach 5 Jahren in der Gruppe mit dp/dtmax-Wert baseline <700 mmHg/s erreicht. Somit wiesen Patienten mit reduzierter dp/dtmax <700 mmHg/s ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0.011$ im Log-rank-Test) auf.

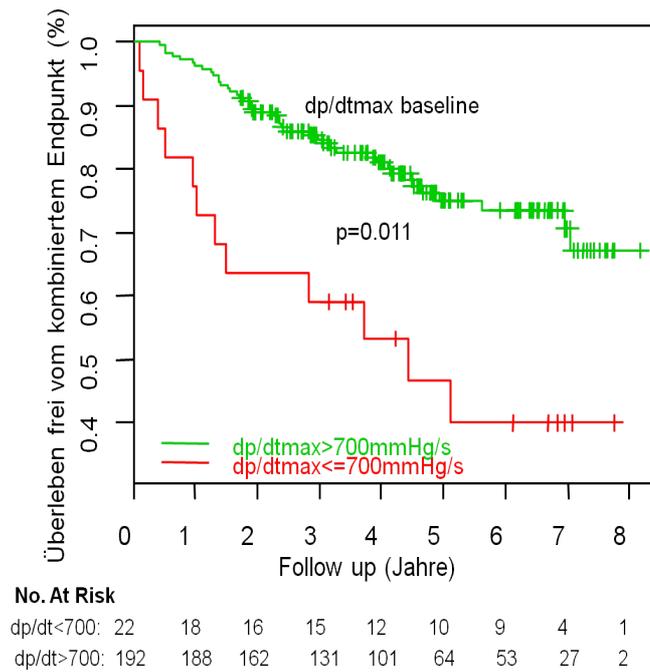


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve frei vom primären Endpunkt (Tod, LVAD, HTX) für baseline dp/dtmax vor CRT.

Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für unterschiedliche dp/dtmax-Werte nach Einschalten der CRT. Der Cutoff liegt unter optimierter CRT bei 900 mmHg/s und damit etwas höher als der baseline dp/dtmax-Wert, da nach Einschalten der CRT die dp/dtmax-Werte ansteigen. Nach 2 Jahren waren 90% und nach 5 Jahren 75% der Patienten frei vom kombinierten Endpunkt, sofern dp/dtmax nach Einschalten der CRT >900 mmHg/s war. In der Gruppe mit einem dp/dtmax <900 mmHg/s waren nach 2 Jahren dagegen nur noch 75% und nach 5 Jahren noch 50% frei vom kombinierten Endpunkt. Der Unterschied war signifikant (p=0.034 im Log-Rank-Test).

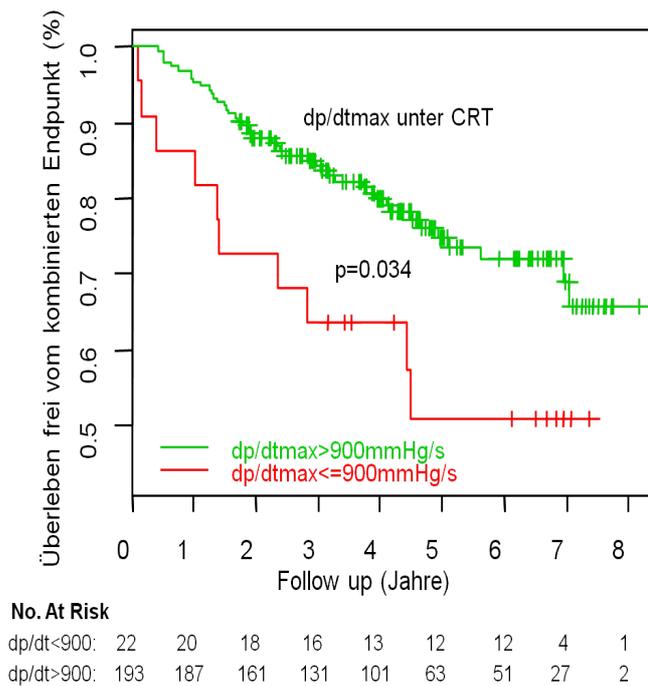


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve frei vom primären Endpunkt (Tod, LVAD, HTX) für baseline dp/dtmax unter optimierter CRT.

Zusammengefasst wird deutlich, dass Patienten signifikant häufiger frei von kombinierten Ereignissen waren, die eine baseline dp/dtmax >700 mmHg/s oder eine dp/dtmax nach Einschalten und Optimierung der CRT >900 mmHg/s hatten. Das zeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit schlechteren hämodynamischen Voraussetzungen in Form einer reduzierten Ausgangskontraktilität beziehungsweise einer reduzierten Kontraktilität nach Einschalten der CRT signifikant verringert ist.

4.6 Risikofaktorenanalyse im Cox-Modell

Um den Nutzen von invasiv gemessener Kontraktilität in Form von dp/dtmax und der Kontraktilitätsverbesserungen bezüglich der Langzeit-Mortalität abschätzen zu können, wurde eine Risikofaktoren-Analyse für die gemessenen hämodynamischen Parameter durchgeführt. Für die Risikofaktorenanalyse wurde ein Cox-Modell anhand der erreichten kombinierten Endpunkte mit Berechnung der Hazard ratios (HR) verwendet (Tabelle 8).

Untersucht wurde der Einfluss von dp/dtmax baseline und unter optimierter CRT sowie die absoluten und relativen Anstiege von dp/dtmax und Pulsdruck. Für jeden dieser Parameter wurde ein getrenntes lineares optimiertes Modell in univariater Analyse berechnet. Anschließend wurde analog zum Vorgehen von Bogaard et al. eine Risikoadjustierung für LVEF und Geschlecht vorgenommen, die sich in univariater Analyse als signifikante Prädiktoren gezeigt hatten. Bei ca. 30 erreichten Endpunktereignissen kann durch eine Begrenzung auf drei Parameter ein sogenanntes Overfitting des Modells vermieden werden.

In univariater Analyse zeigt das dp/dtmax <700 mmHg/s baseline eine HR von 2.4 (95% KI : 1.2 – 5.0). Unter optimierter CRT findet sich eine HR von ebenfalls 2.4 (95% KI: 1.2 – 4.7) für dp/dtmax <900 mmHg/s. Nach Adjustierung für Geschlecht und LVEF zeigt die multivariate Analyse eine HR von 2.1 (95% KI: 1.0 – 4.4), für dp/dtmax baseline <700 mmHg. Unter optimierter CRT zeigt die multivariate Analyse eine HR von 2.2 (95% KI : 2.2 – 4.3).

Daraus folgt, dass bei einer univariaten Risikofaktorenanalyse bezüglich einer baseline dp/dt max unter 700 mmHg/s ein signifikant ($p=0.016$) erhöhtes Risiko für ein Ereignis von Faktor 2.4 besteht. Bei den Patienten, die unter CRT ein dp/dtmax unter 900 mmHg/s haben, besteht ebenfalls ein signifikant ($p=0.009$) erhöhtes Risiko von Faktor 2.4.

Dagegen findet sich sowohl für die absoluten und relativen Anstiege von dp/dtmax keine signifikante Risikoprädiktion für das Erreichen des kombinierten Endpunktes in univariater Analyse ($p = 0.954$ für absoluten Anstieg von dp/dtmax, $p=0.466$ für relativen Anstieg von dp/dt max). Dies bedeutet, dass die akut gemessenen Verbesserungen der Kontraktilität als Änderungen von dp/dtmax nach Einschalten der CRT keine Risikoprädiktion bzgl. der Langzeitmortalität der Patienten ermöglichen.

Auch der Pulsdruck zeigt keine signifikante Risikoprädiktion ($p=0.957$ für absoluten Anstieg von pp, $p=0.228$ für relativen Anstieg von Pulsdruck).

Tabelle 8: Cox proportional hazards für dp/dtmax und Pulsdruck.

Parameter		Nicht adjustiert	p	Adjustiert für Geschlecht, LVEF	p
dp/dtmax Baseline	Dichotom <700mmHg/s	2.4(1.2-5.0)	0.016	2.1(1.0-4.4)	0.041
dp/dtmax unter CRT	Dichotom <900mmHg/s	2.4(1.2-4.7)	0.009	2.2(1.1-4.3)	0.019
Delta dp/dtmax absolut relativ	Kontinuierlich (mmHg/s)	1.0(1.0-1.01)	0.954		
	(%)	1.0(1.0-1.01)	0.466		
Pulse pressure absolut relativ	Kontinuierlich (mmHg)	1.0(0.97-1.03)	0.957		
	(%)	0.99(0.97-1.0)	0.228		

4.7 Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und nach optimierter CRT

Da die Überlebenszeit-Analysen zeigen, dass dp/dtmax vor und nach CRT signifikante Prädiktoren für das Outcome von Patienten sind, stellt sich die Frage, inwieweit die gleichen Patienten durch diese beide Prädiktoren erfasst werden.

Um diese Frage zu beantworten, wurde die Korrelation zwischen dem dp/dtmax baseline und nach Einschalten einer optimierten CRT berechnet.

Dazu wird eine Regressionsanalyse von dp/dtmax baseline und dp/dtmax unter optimierter CRT durchgeführt. Abbildung 19 zeigt diese Regressionsanalyse. Dargestellt ist dp/dtmax baseline gegen optimierte CRT. Die Regressionsgerade ist eingezeichnet. Die Korrelation ist statistisch signifikant.

Die Darstellung zeigt einen engen Zusammenhang zwischen dp/dtmax baseline und nach CRT. Dies geht aus dem Pearson-Korrelationskoeffizienten ($R^2=0,6777$) und die dicht bei der Regressionsgerade liegende Haufenwolke hervor (Abbildung 19).

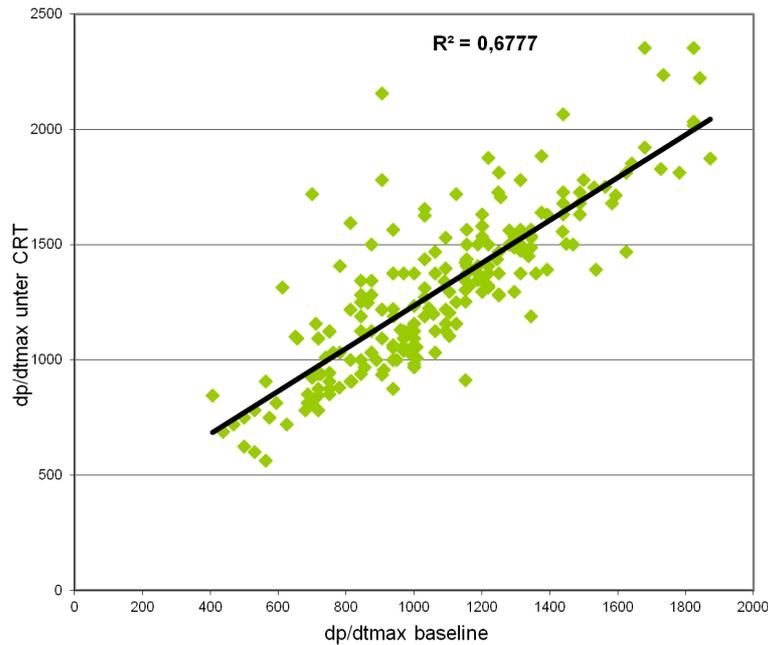


Abbildung 19: Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und unter CRT.

Untersucht man den Zusammenhang von dp/dtmax baseline und akutem Anstieg von dp/dtmax nach Einschalten des CRT, erkennt man eine weit verteilte Haufenwolke und eine wesentlich flachere Regressionsgerade (Abbildung 20). Der Pearson-Korrelationskoeffizient ($R^2=0,0155$) liegt nahe bei Null. Daraus lässt sich eine nur geringe Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und akutem Anstieg schlussfolgern.

Dies bedeutet, dass relativ viele Patienten mit einem hohen dp/dtmax baseline auch nach Anschalten der CRT eine hohe Kontraktilität in Form von dp/dtmax erreichen. Dagegen lässt sich nicht schlussfolgern, dass Patienten mit einem hohen baseline dp/dtmax auch mit einem hohen Anstieg von dp/dtmax nach Einschalten der CRT reagieren.

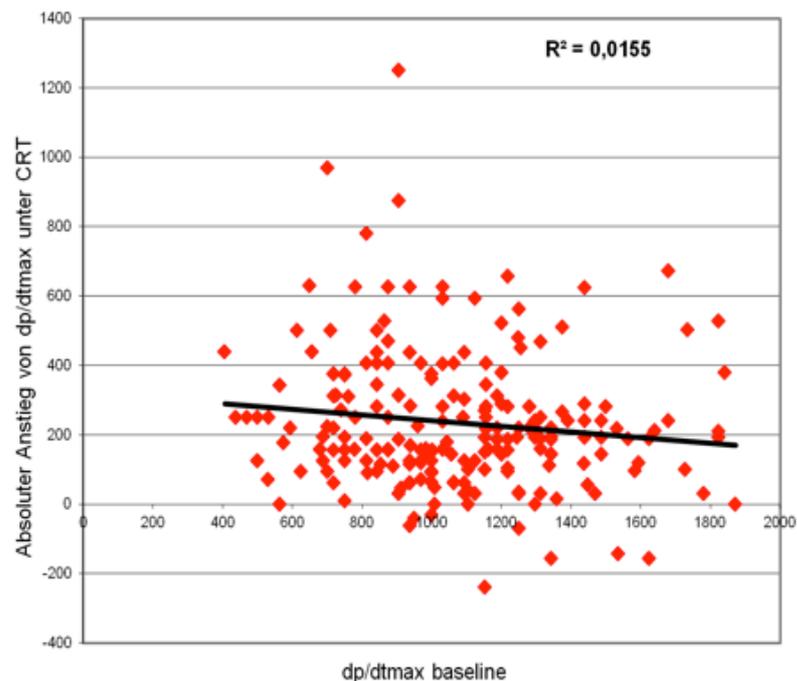


Abbildung 20: Korrelation zwischen dp/dtmax baseline und akutem Anstieg.

4.8 Subgruppenanalyse von Patienten mit chronischer rechtsventrikulärer apikaler Stimulation vor CRT

Um das Kollektiv weiter zu beschreiben, wurde eine Subgruppen-Analyse von Patienten mit chronischer RV-Stimulation vor CRT durchgeführt. Diese Subgruppe stellt eine Besonderheit unter den CRT-Patienten dar, da häufig keine klassischen CRT-Indikationen bestehen. In den aktuellen Leitlinien 2013 (10) wird die CRT-Aufrüstung von Schrittmacher-Patienten mit entsprechender NYHA-Klassifikation (III/IV) und EF ($\leq 35\%$) als Klasse IB-Empfehlung und die Neuimplantation bei Patienten mit reduzierter EF und hohem Stimulationsanteil als Klasse IIa-Empfehlung gewertet. Das Langzeit-Outcome dieser in der Regel relativ kleinen Patientengruppe ist bisher wenig untersucht worden, weshalb wir hier eine spezielle Subgruppen-Analyse für diese Patientengruppe durchgeführt haben.

Bei einer fehlenden randomisierten Kontrollgruppe wurde ein Vergleich dieser Gruppe mit etablierten Herzinsuffizienzmodellen durchgeführt. Da ausschließlich Patienten des Herzzentrums Bernau in diese Subgruppen-Analyse eingeschlossen wurden, lagen die medizinischen Daten der Patienten-Krankenakten für eine retrospektive Analyse in Herzinsuffizienzmodellen vollständig vor.

4.8.1 Patientengruppe und demographische Daten

25 Patienten von 142 aus dem Patientenkollektiv des Herzzentrums Bernau hatten eine RVAP vor CRT-Implantation. Die demographischen Parameter dieser in die Subgruppen-Analyse eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 9 ausführlich dargestellt.

Die meisten Basisparameter der Patienten mit und ohne RVAP waren in beiden Gruppen gut vergleichbar (Tabelle 9).

Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre, 73% der Patienten waren männlich. Bei ca. 40% der Patienten lag eine ischämische, bei 60% eine dilatative Kardiomyopathie als Grunderkrankung vor, in beiden Gruppen nahezu zu gleichen Anteilen. Die RVAP-Patienten hatten allerdings eine deutlich höhere diuretische Medikation und einen signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck. Die Tagesdosis der diuretischen Medikation wurde als Furosemid-Equivalent mit den Berechnungsfaktoren des Seattle Heart Failure Models aus den verschiedenen diuretischen Medikamenten errechnet. Auch das mittlere Serum-Hämoglobin war bei den RVAP-Patienten niedriger, der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 höher. Der Median der QRS-Breite war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den RVAP-Patienten sind die stimulierten QRS-Breiten wegen der bestehenden SM-Abhängigkeit gemessen worden. Bei den CRT-Patienten ohne RVAP wurden die intrinsischen QRS-Breiten angegeben, so dass die Angaben nur begrenzt vergleichbar sind. Der Stimulationsanteil der RVAP-Patienten lag bei >95%. Zusammengefasst hatten die RVAP-Patienten bei einigen Parametern Anzeichen für einen schwereren Verlauf der Herzinsuffizienz.

Tabelle 9: Demographische Daten stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP vor CRT.

Parameter	RVAP vor CRT	CRT ohne RVAP	p [†]
N	25 (18%)	117 (82%)	
Alter (Jahre)	68 ± 8	70 ± 9	n.s.
Geschlecht (♂:♀)	21 (84%):4 (16%)	82 (70%):25 (30%)	n.s.
Gewicht (kg)	86 (80-92)	84 (81-87)	n.s.
BMI (kg/m ²)	30 ± 6	28 ± 5	n.s.
Diabetes mellitus Typ 2	12 (48%)	33 (28%)	0.062
systolischer RR (mmHg)	124 (114-136)	138 (134-143)	<0.05
Serumkreatinin (mmol/l)	113 ± 41	105 ± 29	n.s.
Kreatinin > 160 mmol/l	2 (8%)	6 (5%)	n.s.
Serum Natrium (mmol/l)	139 ± 4	139 ± 4	n.s.
Hämoglobin (mmol/l)	8.3 (7.9-8.7)	7.9 (7.7-8.0)	0.058
Cholesterin (mmol/l)	4.5 (4.0-5.0)	4.6 (4.4-4.8)	n.s.
Leukozyten (/μl)	8.1 (7.2-8.9)	8.1 (7.7-8.6)	n.s.
ICM	11 (44%)	45 (38%)	n.s.
DCM	14 (56%)	72 (62%)	n.s.
QRS-Breite (ms)	162 (145-180) stimuliert	165 (161-171) intrinsisch	n.s.
QRS < 150 ms	11 (44%) stimuliert	27 (23%) intrinsisch	<0.05
PQ (ms)	170 (147-195)	181 (174-189)	n.s.
Vorhofflimmern	1 (4%)	1 (0.9%)	n.s.
LV-EF (%)	27 (24-31)	27 (25-28)	n.s.
LVEDD (mm)	64 (58-70)	65 (63-67)	n.s.
NYHA-Klasse	2.8 (2.6-2.9)	3.0 (2.6-3.4)	n.s.
Furosemid Equivalenz (mg)	51 ± 21	41 ± 34	<0.05
CRT-PM	2 (8%)	13 (11%)	n.s.
CRT-ICD	23 (92%)	104 (89%)	n.s.

4.8.2 Invasive hämodynamische Reaktion und klinisches Ergebnis

Die hämodynamischen Parameter wurden im Rahmen dieser Subgruppen-Analyse analog zu dem bereits beschriebenen Vorgehen für das gesamte Kollektiv ausgewertet. Die akute hämodynamische absolute und relative Zunahme von dp/dtmax war in der RVAP-Gruppe signifikant niedriger, obwohl die absoluten Ausgangswerte für dp/dtmax in beiden Gruppen vergleichbar waren (Tabelle 10). Der Pulsdruck baseline war ebenfalls niedriger bei den RVAP-Patienten, allerdings ohne statistische Signifikanz. Der absolute und relative Pulsdruck nach CRT war in beiden Gruppen in etwa gleich.

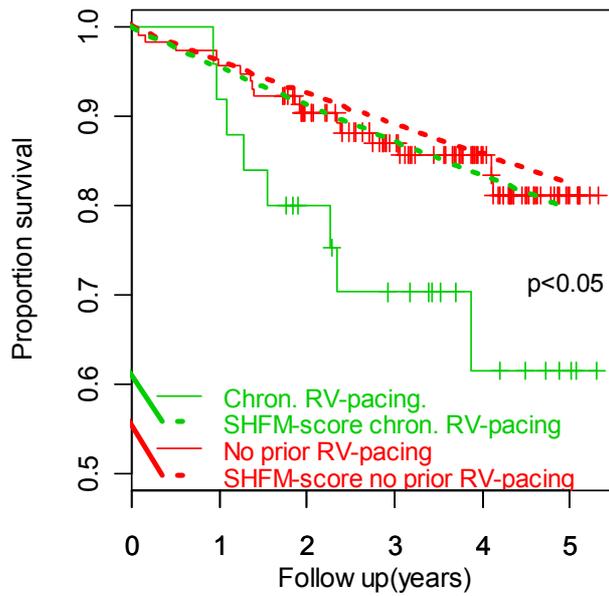
Tabelle 10: Absoluter und relativer Anstieg von dp/dtmax und Pulsdruck stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP.

Parameter	RVAP vor CRT	CRT ohne RVAP	p†
dp/dtmax base (mmHg/s)	1211 (1072-1351)	1218 (1164-1272)	n.s.
Abs. Anstieg dp/dtmax (mmHg/s)	132 (87-177)	197 (168-226)	<0.05
Rel. Anstieg dp/dtmax (%)	13 (9-18)	22 (18-25)	<0.05
Pulsdruck base (mmHg)	69 (59-80)	78 (73-83)	0.052
Abs. Anstieg Pulsdruck (mmHg)	5.0 (3.7-6.3)	6.4 (5.1-7.6)	n.s.
Rel. Anstieg Pulsdruck (%)	8±6	11±14	n.s.

4.8.3 Überlebenszeitanalyse von Patienten mit RVAP

Für die RVAP-Gruppe wurde im Vergleich zum restlichen Bernauer Gesamtkollektiv eine Überlebenszeit-Analyse durchgeführt. Hierbei wurde als Endpunkt die Gesamtsterblichkeit verwendet. Für beide Gruppen wurde die prädizierte Gesamt mortalität mittels des Seattle-Heart-Failure-Modells berechnet und mit der real beobachteten Gesamt mortalität verglichen.

Die Kaplan-Meier-Analyse hatte eine mittlere Follow-up-Zeit von 3,2 Jahre (95% KI: 3,0-3,4). 25 (18%) Patienten starben während der Follow-up-Periode, davon 8 (32%) in der Gruppe mit RVAP und 17 (13%) in der numerisch größeren Gruppe von klassischen CRT-Patienten ohne Schrittmacherabhängigkeit (Abbildung 21).



No. At Risk		0	1	2	3	4	5
No RV-pacing	116	112	92	68	41	8	
Chron. RV-pacing	25	24	18	14	8	4	

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve stratifiziert für Patienten mit und ohne RVAP vor CRT. Die Gesamtmortalität wird mit der Überlebensvorhersage des Seattle Heart Failure Model (gepunktete Linie) verglichen. Die Überlebensrate von Patienten ohne RVAP ist vergleichbar mit der Überlebensvorhersage des SHFM. Bei Patienten mit RVAP ist die Überlebensrate schlechter als durch das SHFM vorhergesagt.

Das Überleben zwischen den beiden Gruppen mit und ohne RVAP hat sich signifikant unterschieden (log-rank-test, $p < 0.05$). Die jährliche Sterblichkeitsrate betrug 12% pro Jahr für Patienten mit RVAP gegenüber 5% pro Jahr bei klassischen CRT-Patienten (Tabelle 9).

4.8.3.1 Vorhersage der Mortalität nach dem Seattle Heart Failure Model

Das SHFM ist ein weit verbreitetes und validiertes Score-System, um die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz vorherzusagen. In dieser Studie wurde das SHFM angewendet, um die beobachtete Gesamtmortalität mit der durch das Modell prädizierten Gesamtmortalität zu vergleichen. Mit der Verwendung des SHFM konnte geklärt werden, ob das schlechtere Ergebnis der RVAP-Patienten ausschließlich durch das weit fortgeschrittene Ausmaß der Herzinsuffizienz zu erklären ist. In Abbildung 22 sind die prädizierten Überlebenskurven des SHFM als gepunktete Linien für die beiden Subgruppen (mit und ohne RVAP) eingezeichnet. Bei den klassischen CRT-Patienten ohne Schrittmacherabhängigkeit war die beobachtete Kaplan-Meier-Kurve fast identisch mit der vorhergesagten Mortalität nach dem SHFM. Demgegenüber war das

beobachtete Überleben von den Patienten mit RVAP vor CRT in der Kaplan-Meier-Analyse deutlich schlechter als die mittels SHFM vorhergesagte Gesamtmortalität (Gesamtmortalität nach 2 Jahren: 80% vs. 90%, nach 5 Jahren 60% vs. 85%). Die RVAP-Patienten hatten eine real beobachtete jährliche Gesamtmortalität von 12%. Diese lag damit deutlich höher als die prognostizierte Gesamtmortalität von 7,6% (Tabelle 11). Das schlechtere Ergebnis bei der RVAP-Patienten ist unabhängig von der Grunderkrankung. Es findet sich sowohl bei Patienten mit ischämischer, als auch mit dilatativer Kardiomyopathie (Abbildung 22). Daraus lässt sich folgern, das RVAP als ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität des CRT-Patientenkollektivs zu werten ist.

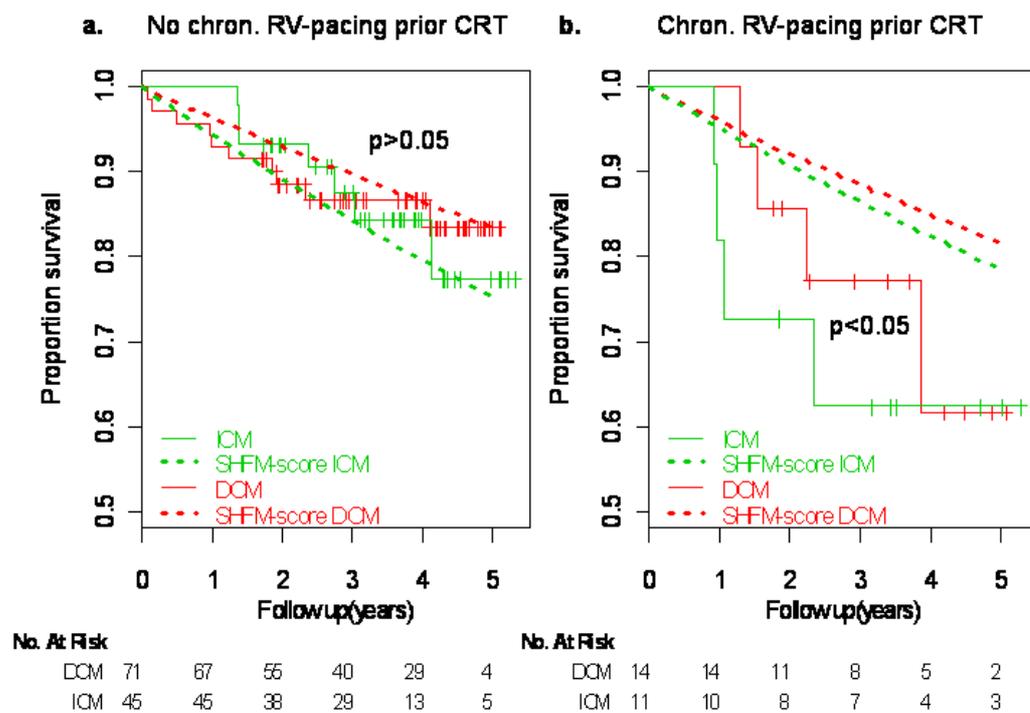


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität bei Patienten ohne (a) und mit RVAP (b) vor CRT stratifiziert für die unterschiedlichen Grunderkrankungen (ICM,DCM). Die Gesamtmortalität wird mit der Überlebensvorhersage des SHFM (gepunktete Linie) verglichen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne RVAP ist mit der des SHFM vergleichbar. Bei Patienten mit RVAP ist die Überlebenswahrscheinlichkeit schlechter als vorhergesagt, unabhängig von der Grunderkrankung.

Tabelle 11: Langzeitergebnis von CRT-Patienten mit und ohne RVAP vor CRT.

Parameter	Alle Patienten	RVAP vor CRT	CRT ohne RVAP
Durchschnittliche follow-up-Periode	3.2 (3.0-3.4)	3.0 (2.4-3.6)	3.3 (3.0-3.5)
Tod	25 (18%)	8 (32%)	17 (13%)
jährliche Todesrate (%)	6% (2%-10%)	12% (0%-24%)	5% (2%-9%)
Überlebensvorhersage für 1 Jahr	6.7% (5.9%-7.8%)	7.6% (6.1%-9.6%)	6.5% (5.5%-8.0%)
Median score (95%KI)	0.45 (0.31-0.60)	0.67 (0.34-0.88)	0.41 (0.25-0.57)

4.8.3.2 Einfluss von Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und QRS-Breite auf das Outcome von RVAP-Patienten

Wegen des erheblich höheren Anteils von schmalen QRS-Komplexen <150 ms bei RVAP-Patienten (46% vs. 23%) bei nahezu identischer mittlerer QRS-Breite in beiden Gruppen, wurde eine weitere Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse für Patienten mit unterschiedlich breiten QRS-Komplexen unter Stimulation durchgeführt. Diese wurden für Patienten mit einer geringeren QRS-Breite <150 ms stratifiziert und mit den vorhergesagten Überlebenskurven des SHFM verglichen (Abbildung 23a). Es zeigte sich kein besseres Überleben von RVAP-Patienten mit einem breiteren QRS-Komplex. Die Zahl der Patienten in dieser Subgruppenanalyse war sehr klein, was die Ergebnisse beeinflusst und verzerrt haben könnte.

Weitere Subgruppenanalysen wurden für Serumkreatinin, ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität in unserer Studie, sowie für Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Beide Parameter sind nicht im SHFM enthalten (Abbildung 23b und 23c). In beiden Fällen waren die Ergebnisse aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen nicht aussagekräftig.

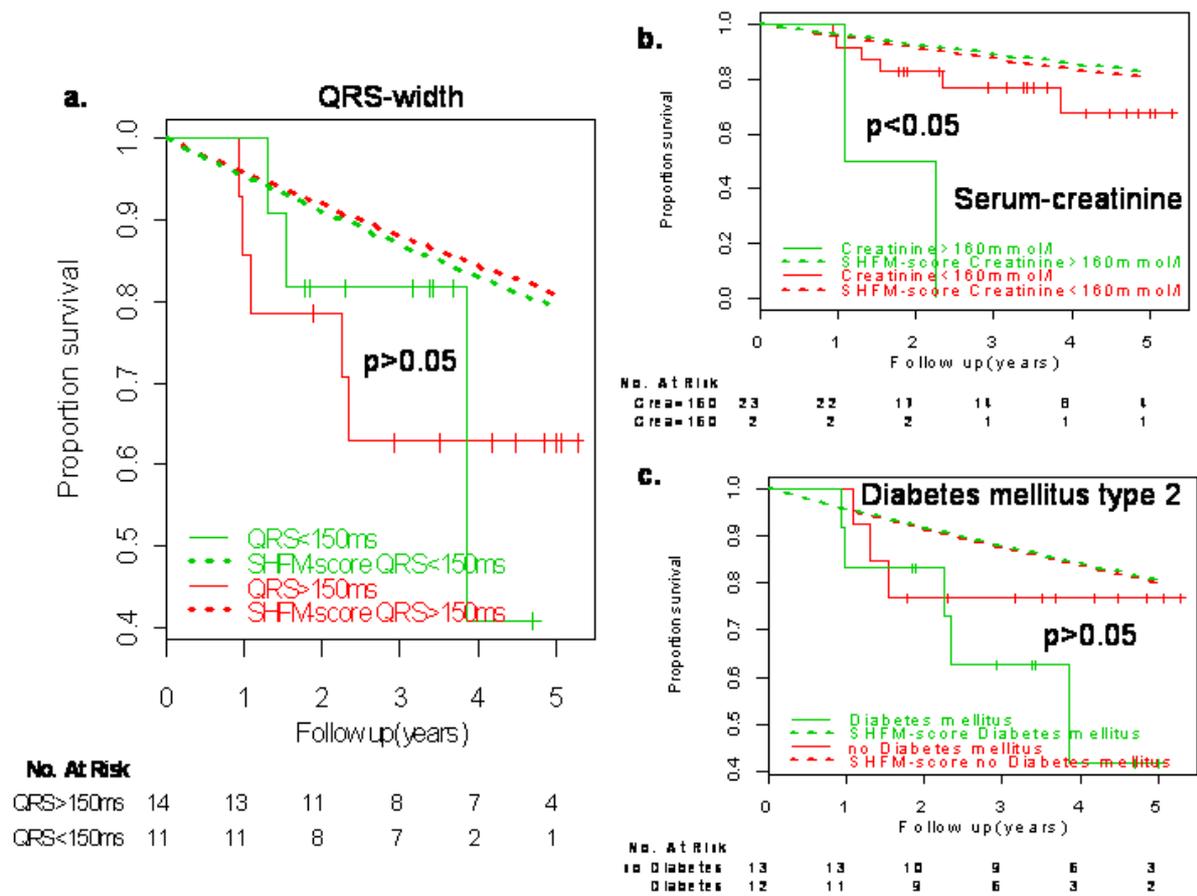


Abbildung 23: Subgruppenanalyse der RVAP-Gruppe: Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität für Patienten mit RVAP stratifiziert für schmale (<150 ms) und breite (>150 ms) QRS-Komplexe (a), für unterschiedliche Kreatinin-Werte (b) und für Diabetes mellitus Typ 2 (c).

4.8.3.3 Risikofaktoren für RVAP im Cox-Modell

Die bewährten klassischen Prädiktoren für Todesfälle im Cox Modell mit univariater und multivariater Analyse sind in Tabelle 12a aufgeführt. Wir fanden signifikante Prädiktoren für die Gesamtmortalität wie RVAP, Serumkreatinin und Serumhämoglobin. Alle drei Kovariablen, die Bedeutung in der univariaten Analyse zeigten, wurden in der multivariaten Analyse mit AIC und dem Likelihood-Quotienten-Test angewendet. Alle drei Kovariablen waren auch für die multivariate Analyse signifikant. Für die enthaltenen Kovariablen wurde keine Wechselwirkung oder ein nichtproportionales Risiko gefunden.

Tabelle 12: Prädiktoren für die Gesamtmortalität in univariater und multivariater Analyse mit klassischen Risikofaktoren (a) und Major Risikofaktoren der SHFM-Score (b).

Parameter	Gesamtmortalität				Hazard-Differenz
	univariate		multivariate		
a. klassische	HR	p	HR	p	
RVAP vor CRT	2.4 (1.0-5.6)	0.040	2.8 (1.2-6.5)	0.020	
Serumhämoglobin <11g/l	2.6 (1.04-6.6)	0.040	3.1 (1.2-8.0)	0.017	
Serumkreatinin >160 µmol/l	4.3 (1.46-12.9)	0.008	4.5 (1.5-13.6)	0.007	
b. Major-Risikofaktoren des SHFM-Score					
Diuretika-Dosis, mg/kg pro Tag	1.31 (1.17-2.36)	0.37	1.177 (0.62-2.22)	0.615	-0.001
SBD, 10 mmHg (für SBD<160 mmHg)	0.927 (0.83-1.03)	0.16	0.907 (0.82-1.014)	0.086	0.030
16-Hämoglobin	1.289 (0.98-1.69)	0.19	1.296 (0.99-1.70)	0.060	0.172
100/Ejektionsfraktion	1.18 (0.92-1.51)	0.19	1.111 (0.87-1.42)	0.41	0.081
100/Cholesterin	3.34 (0.42-26.12)	0.25	3.181 (0.33-30.46)	0.32	0.975

Zum besseren Vergleich der Studienpopulation mit der SHFM-Population wurden die hazard ratios von den fünf wichtigsten Kovariablen des SHFM-Scores für die Studienkohorte berechnet. Wegen der kleinen Patientenzahl wurden nur fünf unterschiedliche Kovariablen berücksichtigt (75). Die Ergebnisse zeigen eine relativ gute Übereinstimmung zwischen den Daten der Studienkohorte und des SHFM-Score (Tabelle 12b). Nur der Parameter Cholesterin zeigte im Mittelwert einige wesentliche Unterschiede bei einem breiten Konfidenzintervall.

5 Diskussion

5.1 Einschätzung der Wirksamkeit von CRT durch hämodynamische Messungen

Die CRT ist historisch in der Anfangszeit mittels invasiver hämodynamischer Messungen bezüglich ihrer Effektivität validiert worden. Auch in den ersten Studien wurden vorwiegend hämodynamische Parameter zur Einschätzung der Effektivität der CRT verwendet (42,50). Diese frühen Studien hatten ein ähnliches Patientenkollektiv mit ähnlichen hämodynamischen Ausgangswerten (dp/dtmax und Pulsdruck) wie unsere Studie, da in der frühen Phase der CRT hauptsächlich Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Herzinsuffizienz und breitem QRS-Komplex behandelt wurden. Die PATH-CHF-Studien (42,50) und auch spätere Studien zeigten ein besseres Ansprechen der Resynchronisationstherapie bei Patienten mit breitem QRS-Komplex von mehr als 150 ms, wie es auch mehrheitlich in den frühen Patientenkollektiven vorlag. Daher kam

die Erwartung, dass vor allem die Patienten mit schlechteren Ausgangswerten von der CRT profitieren.

Andere größere Studien in der Anfangszeit der CRT (InSync 1998, MUSTIC 2002) zielten vor allem auf die Besserung des NYHA-Stadiums, die Lebensqualität und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ab. In der MUSTIC-Studie wurden Patienten in einer Cross-Over Studie untersucht, in der die Patienten zwei Phasen durchliefen, in denen die biventrikuläre Elektrode 3 Monate aktiv war und 3 Monate inaktiv. Dadurch konnte bei 46 Patienten gezeigt werden, dass sich die Distanz im 6-Minuten-Gehtest um 23 % verbesserte (37,38). Sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, maximale Sauerstoffaufnahme, Hospitalisierung und Mortalitätsrate. Auch die kurz darauf folgende MUSTIC-AF-Studie mit ähnlichem Studiendesign zeigte bei 37 Patienten mit Vorhofflimmern signifikante Verbesserungen bei primären und sekundären Endpunkten (38). Die InSync-Studie konnte Verbesserungen des NYHA-Stadiums, der Lebensqualität und im 6-Minuten-Gehtest zeigen (41).

Mit der Studie von Stellbrink et al. (51) wurden die Patienten initial und nach 6 Monaten echokardiographisch dahingehend untersucht, welche hämodynamischen Effekte und welche Effekte auf die linksventrikulären Diameter abzuleiten sind. Schon damals konnte die frühe hämodynamische Messung keine Vorhersage für die linksventrikulären Volumina treffen, beziehungsweise konnte eine Korrelation zwischen dem frühen Anstieg von Pulsdruck und dp/dt_{max} und einer Reduktion der LV-Volumen nicht dargestellt werden.

Die MIRACLE-Studie stellte ebenfalls die Verbesserungen im 6-Minuten-Gehtest, der VO_2max und der Lebensqualität in den Vordergrund (40). Es konnte eine Verbesserung bei allen Parametern nachgewiesen werden, ebenso wie bei der MIRACLE-ICD-Studie bei gleichzeitiger ICD-Implantation (52). Spätere Studien stellten ebenfalls klinische Endpunkte in den Vordergrund.

In unserer Klinik wurden traditionell bei allen implantierten CRT-Patienten invasive hämodynamische Messungen routinemäßig durchgeführt und in diesem Rahmen die AV-Zeit des CRT-Systems optimiert. Es bestand in diesem Zusammenhang die Erwartung, dass die gemessenen akuten Effekte auch eine Prädikation des akuten Langzeit-Outcome der Patienten erlauben. Bisher gab es aber keinerlei Beweise für diese Vermutung.

5.2 Nachweis der Wirksamkeit der CRT anhand der Langzeitmortalität und klinischer Parameter

Die Wirksamkeit von CRT wurde bereits in mehreren großen Studien (COMPANION, CARE-HF) anhand der Langzeitmortalität und klinischer Parameter unabhängig von hämodynamischen Messungen nachgewiesen.

Die bisher größte klinische CRT-Studie untersuchte 1520 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV (20). Man verglich die Patientengruppen, die nur mit optimaler medikamentöser Therapie behandelt wurden mit den Patientengruppen, bei denen zusätzlich eine Therapie mit CRT-Schrittmacher oder CRT-ICD durchgeführt wurde. Anhand der primären kombinierten Endpunkte von Tod und Hospitalisierung zeigte sich, dass es bei der CRT-Schrittmacher Patientengruppe eine Risikoreduktion von 34 % und bei der CRT-ICD Patientengruppe eine Risikoreduktion von sogar 40 % nachgewiesen werden konnte. Allerdings waren die Ergebnisse bezüglich des sekundären Endpunktes Mortalität nur bei der CRT-ICD Patientengruppe mit 36% Risikoreduktion signifikant, anders als bei der CRT-Schrittmacher Patientengruppe, bei der keine signifikante Risikoreduktion nachgewiesen werden konnte.

Die CARE-HF-Studie konnte neben der Besserung der klinischen Parameter und der Lebensqualität schließlich erstmals eine Senkung der Gesamtmortalität durch chronische CRT-Schrittmachertherapie nachweisen (5).

Neuere Studien untersuchten CRT bei Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion ($LVEF \leq 35\%$ und verbreitertem QRS-Komplex im NYHA-Stadium II (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT). In REVERSE waren die echokardiographischen Parameter der linksventrikulären Funktion unter CRT nach 12 und 24 Monaten gebessert, Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz wurden reduziert (44, 53). In MADIT-CRT wurden 1820 Patienten im NYHA-Stadium I oder II eingeschlossen (43). Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz oder Tod jedweder Ursache traten unter CRT signifikant später auf. Ferner konnten die Vorteile unter CRT auch echokardiographisch nachgewiesen werden. Sowohl bei REVERSE als auch bei MADIT-CRT konnte für die Subgruppen der Patienten im Stadium NYHA I kein Vorteil der CRT dokumentiert werden. Bei beiden Studien fand sich der größte Nutzen bei Patienten mit einer QRS-Dauer > 150 ms.

Auch bei der RAFT-Studie, bei der sich bei 1798 Patienten (80 % NYHA II, 20 % NYHA III) ein Vorteil der CRT-D-Therapie im Vergleich zur ICD-Therapie hinsichtlich des kumulativen Endpunktes (Tod und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz) und der Gesamtmortalität zeigte, war der Vorteil der CRT auf Patienten mit einem Linksschenkelblock und einer QRS-Dauer > 150 ms begrenzt (46).

In allen Multicenter-Studien und Hospitalisationsanalysen konnte der Erfolg der CRT durch Mortalitätsanalysen gut belegt werden, ohne allerdings den Zusammenhang von akuter hämodynamischer Verbesserung und guten Langzeitergebnissen nachzuweisen.

5.3 Zusammenhang zwischen CRT-Response und hämodynamischen Parametern

Bei der CRT gibt es einen gewissen Anteil von Patienten, die von der CRT nicht profitieren. Die Einschätzung von CRT-Response erfolgte in erster Linie anhand von klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Parametern. Dabei gibt es bisher keine einheitliche Definition, was unter einem „CRT-Responder“ bzw. einem „CRT-Non-Responder“ zu verstehen ist (25).

Weltweit gibt es nur wenige Arbeitsgruppen, die über invasive Messdaten nach CRT-Implantation verfügen, wie sie in dieser Studie vorliegen.

In einer Arbeit von Bogaard et al. 2010 ergaben sich Hinweise auf einen fehlenden Zusammenhang zwischen akutem Anstieg von dp/dtmax und Langzeitoutcome (47). In dieser Studie wurden 285 Patienten retrospektiv untersucht. Es erfolgte vor und nach CRT eine invasive Messung von dp/dtmax mittels Druckdrahtmessung. Die Nachbeobachtungszeit betrug 1 Jahr. Als Endpunkte wurden Tod, LVAD und Herztransplantation festgelegt. Die Ereignisrate lag in einem vergleichbaren Bereich wie in unserer hier vorgestellten Studie.

Bei den Patienten, bei denen ein Ereignis stattgefunden hatte, wurde sowohl baseline als auch unter CRT ein niedrigeres dp/dtmax gemessen (705 ± 194 mmHg/s versus 800 ± 224 mmHg/s baseline, $p=0.018$ und 894 ± 224 mmHg/s versus 985 ± 244 mmHg/s unter CRT, $p=0.033$).

Der akute Anstieg von dp/dtmax konnte keine Unterschiede bei Patienten mit oder ohne Ereignis aufzeigen (190 ± 133 mmHg/s versus 185 ± 115 mmHg/s, $p=n.s.$).

Die Vorhersage über das klinische Outcome baseline und nach CRT nach Anpassung für Geschlecht, Ätiologie und NYHA-Klasse ergaben eine hazard ratio (HR) von 0.791 (95% KI: 0.685-0.950, p=0.012) und 0.846 (95% KI:0.723-0.991, p=0.038).

Wie bei unserer Studie wurden Patienten mit AV-Block und mit Vorhofflimmern ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Auch wurden die Daten aus den regulären Kontrolluntersuchungen, Krankenhausunterlagen sowie mittels telefonischer Kontaktaufnahme mit den Hausärzten, ambulant weiterbehandelnden Kardiologen oder Telefoninterview mit den Patienten erhoben.

Es erfolgte ebenfalls eine invasive AV-Zeit-Optimierung mittels Druckdrahtmessung 24 Stunden nach CRT-Implantation, wogegen bei unserer Studie flüssigkeitsgefüllte Pigtail-Katheter benutzt wurden.

Für die Vorhersage des Outcome wurden die baseline gemessenen dp/dtmax-Werte vor und nach CRT sowie die absoluten und relativen Anstiege von dp/dtmax nach CRT herangezogen. Der Pulsdruck wurde, im Gegensatz zu unserer Studie, nicht berücksichtigt.

285 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 56 Patienten mehr als bei unserer Untersuchung. Das Alter der Patienten mit 67 ± 12 Jahren lag nur geringfügig über unseren Patienten (65 ± 12 Jahre). 72% der Patienten waren männlich im Vergleich zu 75% männlicher Patienten in unserer Patientenpopulation. Ein wesentlicher Unterschied zeigt sich bei der Ätiologie der Herzinsuffizienz. Bei der Studie von Bogaard lag bei 56% der Patienten eine ischämische Ursache der Herzinsuffizienz zu Grunde, im Gegensatz zu 36% bei unserer Studie.

Die adjustierte Hazard Ratio für dp/dtmax baseline lag bei Bogaard geringfügig höher, ebenso bei der adjustierten HR für dp/dtmax unter CRT.

Der Cutoff für dp/dtmax baseline lag mit 650 mmHg/s geringfügig unter dem Cutoff unserer Studie (700 mmHg/s), wogegen der Cutoff der dp/dtmax-Werte unter CRT identisch war (900 mmHg/s).

Die nicht adjustierte HR für den akuten Anstieg von dp/dtmax lag bei 1.0 (0.97-1.03) bei unserer Studie vs. 1.041 (0.782-1.387) bei Bogaard in einem ähnlichen Bereich.

Ein wesentlicher Unterschied ist die Nachbeobachtungszeit. Während die Studie von Bogaard lediglich über 1 Jahr nachbeobachtet hat, wurden unsere Patienten über $4,2 \pm 2,1$ Jahre nachverfolgt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich mit Literatur (Studie von Bogaard et al. 2011).

	Aktuelle Studie	Bogaard et al. 2011
n	229	285
Nachbeobachtungszeit	4.2 ± 2.1 Jahre	1 Jahr
Meßmethodik	Pigtail-Katheter	Druckdrahtmessung
Design	retrospektiv	retrospektiv
Adjustierte HR dp/dtmaxbaseline	2.1 (1.0-4.4)	3.229 (1.604–6.498)
Schwelle	700 mmHg/s	650 mmHg/s
Adjustierte HR dp/dtmax unter CRT	2.2(1.1-4.3)	2.5 (1.2–5.1)
Schwelle	900	900
Nicht adjustierte HR akuter Anstieg dp/dtmax	1.0 (0.97-1.03)	1.041 (0.782–1.387)

Interessant ist, dass sich die Ergebnisse der beiden Studien trotz des unterschiedlichen Beobachtungszeitraumes sehr ähneln, so dass man unsere Ergebnisse als Bestätigung der Hinweise aus der Studie von Bogaard et al. werten kann. Das heißt, dass auch bei längerer Nachbeobachtung von Patienten mit CRT nach initialer hämodynamischer Messung kein Zusammenhang zwischen akutem Anstieg von dp/dtmax und Langzeitoutcome hergestellt werden kann und dass Patienten mit niedrigerem baseline dp/dtmax weniger von der CRT profitieren.

Aufgrund mündlicher Kommunikation war dieses Ergebnis sowohl in der niederländischen Arbeitsgruppe um die Studie von Bogaard als auch bei uns so nicht erwartet worden. Die Frage stellt sich also, warum die akuten hämodynamischen Verbesserungen keine Vorhersage für das Langzeit-Outcome für CRT-Patienten treffen können.

Bei den Messungen muss man berücksichtigen, dass diese unter stationären Bedingungen und in Ruhelage des Patienten durchgeführt werden. Es fehlt also die

Repräsentation des Alltages unter CRT mit den natürlichen hämodynamischen Schwankungen am Tage und unter Belastung. dp/dt_{max} ist kein gleichbleibender Wert und wird unter anderem auch von Herzfrequenz und sympathischem Tonus beeinflusst (54,55).

5.4 Mögliche Erklärungen für den fehlenden Zusammenhang zwischen dp/dt_{max} -Anstieg und Langzeit-Outcome

Die akute Besserung von dp/dt_{max} ist wohl mehr eine akute Reaktion auf CRT als ein Prognosemarker. Das entspräche der Beobachtung, dass der Anstieg von dp/dt_{max} bei Patienten mit breiten QRS-Komplexen >150 ms höher ist, entsprechend einer Patientengruppe, die bekanntermaßen sehr gut auf CRT anspricht (21, 43).

Vorherige Studien zeigten aber auch, dass nach echokardiographischen Einschätzungen das reverse Remodeling mit dem Langzeit-Outcome verknüpft ist (56, 57). Unstimmigkeiten bestehen zwischen dem Zusammenhang von reverse Remodeling und der akuten hämodynamischen Reaktion nach CRT, wie in der Studie von Mullens et al. beobachtet wurde. In einer Untergruppe im Rahmen der Studie traten bei einigen Patienten trotz eines positiven hämodynamischen Effektes der CRT schädliche kardiale Dilatationen auf (58).

Die akute hämodynamische Besserung nach CRT reflektiert möglicherweise einen fundamental unterschiedlichen Effekt der CRT als das reverse Remodeling. So setzt das reverse Remodeling erst 3-12 Monate nach CRT ein, wogegen die hämodynamische Response gleich nach CRT einsetzt und daher keine Informationen über das Voranschreiten der Erkrankung geben kann.

Neben der Studie von Bogaard findet man ebenfalls in einer Studie von Suzuki et al. aus 2010 Übereinstimmungen mit unserer Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass invasiv gemessene dp/dt -Werte während der CRT ein Prädiktor für kardiale Mortalität und Morbidität sind, wogegen relative Änderungen von dp/dt es nicht sind (59). Allerdings hat diese Studie mit nur 68 Patienten eine relativ kleine Patientengruppe und weniger statistische Aussagekraft. Es traten weniger Ereignisse (14 Ereignisse) auf. Nur 10% der Patienten hatte eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz. Baseline dp/dt wurde nicht gemessen und somit keine Korrelation mit dp/dt_{max} unter CRT und anderen klinischen Merkmalen überprüft.

Eine Aussage über die Sinnhaftigkeit der invasiven AV-Zeit-Optimierung ist nicht möglich, da diese Studie nicht so angelegt war.

5.5 Ergebnisse bei Patienten mit RVAP vor CRT

In einer Subgruppenanalyse unserer Daten wurden Patienten, die vor CRT-Implantation eine chronische rechtsventrikuläre apikale Schrittmachertherapie (RVAP) erhalten haben, mit den klassischen CRT-Patienten verglichen. Die wichtigste Erkenntnis daraus war die geringere hämodynamische Antwort nach Einschalten des CRT und die schlechteren Langzeitergebnisse von den Patienten mit RVAP vor CRT im Vergleich zu den Patienten mit initialer CRT-Implantation. Mittels des gut untersuchten und gut validierten Seattle Heart Failure Models konnten bestehende Unterschiede bei einigen baseline Parametern, wie unterschiedliche diuretische Medikamentendosierungen und systolischer Blutdruck ausreichend eliminiert werden. Das schlechtere Ergebnis der RVAP-Patienten kann nicht ausschließlich mit der Schwere der Herzinsuffizienz erklärt werden. Daher kann die RVAP ein zusätzlicher, bis dato unbekannter Risikofaktor bei CRT-Patienten sein. Patienten mit RVAP haben einen relevanten, derzeit kontinuierlich ansteigenden Anteil der CRT-Kohorte in unserem Krankenhaus (ca. 18%).

5.5.1 Beobachtungsstudien und randomisierte Studien

Die aktuellen ESC-Leitlinien 2013 (10) empfehlen die CRT-Aufrüstung bei Patienten mit $\leq 35\%$ und NYHA-Klasse III/IV und eine Neuimplantation bei Patienten mit reduzierter EF und hohem Stimulationsanteil. Die Evidenz wird durch einige Beobachtungsstudien und kleineren prospektiven Studien erbracht. Vatankulu et al. berichtet über eine Reihe von CRT-Upgrade-Verfahren von RVAP-Patienten mit leichter und mittelschwerer Herzinsuffizienz ohne eine Kontrollgruppe. Es fanden sich signifikante Verbesserungen einiger echokardiographischer Parameter über einen Follow-Up-Zeitraum von 15 Monaten (60).

Paparella et al. beobachteten retrospektiv eine Gruppe von 39 CRT-Patienten mit RVAP im Vergleich zu 43 CRT-Erstimplantationen. Beide Gruppen zeigten einen vergleichbaren klinischen und echokardiographischen Nutzen bei einer Follow-Up-Zeit von 35 vs. 38 Monaten. Interessanterweise ist eine höhere Mortalität von RVAP-Patienten (12,8%) im Vergleich zur Mortalität bei den klassischen CRT-Patienten (6,9%)

in dieser Studie erwähnt, aber nicht weiter diskutiert worden (61). Diese Studie führte keine Kaplan-Meier-Analyse ihrer Daten durch.

Witte et al. untersuchten die klinischen Auswirkungen von CRT-Aufrüstungen in einer Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenen Herzinsuffizienz-Symptomen und schwerer linksventrikulärer Dysfunktion. Diese wurden mit Patienten verglichen, denen initial ein CRT-System implantiert wurde. Diese Studie zeigte, dass die Aufrüstung auf eine biventrikuläre Stimulation mit einer signifikanten Besserung der Herzinsuffizienz-Symptome und mit einer signifikanten Reduktion der Diuretika-Dosis einhergeht (62).

Nur einige kleine randomisierte Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Aufrüstung auf CRT wurden bisher veröffentlicht. Van Geldorp et al. beschrieben die CRT-Aufrüstung von 36 RVAP-Patienten mit milder Kardiomyopathie (LVEF 40%) sowie RV und BV Schrittmacher in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Crossover-Studie. CRT verbesserte signifikant klinische und echokardiographische Parameter (63).

HOBIPACE, eine Studie mit Patienten mit milder Herzinsuffizienz, verglich, ob biventrikuläre Stimulation vorteilhaft gegenüber rechtsventrikulärer Stimulation ist (64).

Die in den letzten beiden erwähnten Studien eingeschlossenen Patienten hatten nur milde Herzinsuffizienz-Symptome und waren somit nicht mit unserer Patientenkohorte vergleichbar.

Eine andere doppelblind angelegte Crossover-Studie umfasste nur 10 Patienten. Es zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität und der Belastbarkeit. In Bezug auf linksventrikuläres reverse Remodeling konnte keine Änderung zwischen den beiden Schrittmacher-Modi festgestellt werden (65).

Die RD-CHF-Studie war eine multizentrische prospektive randomisierte Studie, die entworfen wurde, um die Wirksamkeit einer Aufrüstung auf CRT zu überprüfen. 56 Patienten wurden in dieser Crossover-Design-Studie mit zwei 3-Monats Crossover-Perioden eingeschlossen. Die Einschlusskriterien galten für Patienten mit fortgeschrittenen Herzinsuffizienz-Symptomen, einer LVEF <35% und Schrittmacherabhängigkeit. Bei 18% der Patienten ist die Prozedur fehlgeschlagen. Diese Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Dyssynchronie-Indizes. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit ist die Aufrüstung

auf die biventrikuläre Stimulation wahrscheinlich nicht auf eine Verbesserung des linksventrikulären Remodeling zurückzuführen (66).

In diesem dargestellten Zusammenhang ist unsere Studie die erste Untersuchung für die akute hämodynamische Reaktion und der Langzeitergebnisse bei RVAP-Patienten im Vergleich zu klassischen CRT-Patienten.

5.5.2 Analyse der Langzeitergebnisse bei RVAP-Patienten vor CRT

Der klinische Nutzen von CRT bei vielen RVAP-Patienten ist in der Literatur häufig beschrieben worden. Die oben beschriebenen schlechteren langfristigen Ergebnisse der RVAP-Patienten können durch den höheren Anteil von Non-Respondern bei RVAP-Patienten erklärt werden. Der Grund für die geringere Reaktion bei RVAP auf CRT ist nicht geklärt.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wann der beste Moment für die Aufrüstung auf ein CRT-System bei RVAP-Patienten ist. Bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und ohne Herzinsuffizienz wird der beste Moment der CRT-Implantation in der Literatur noch diskutiert. Yu et al. fanden heraus, dass Patienten mit einer normalen systolischen Funktion und konventioneller rechtsventrikulärer Schrittmachertherapie zu einem unvorteilhaften linksventrikulären Remodeling und einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion geführt wurden. Diese Effekte wurden durch die biventrikuläre Stimulation verhindert (67). Andererseits zeigte die PREVENT-HF-Studie keine signifikanten linksventrikulären Volumendifferenzen. Somit wird die biventrikuläre Stimulation nicht für eine Routinebehandlung bei AV-Block mit normaler Ejektionsfraktion empfohlen (68).

Ein weiterer Grund für das schlechtere Ergebnis der RVAP-Patienten könnten Unterschiede bei den Parametern sein, die nicht im SHFM enthalten sind. Das Serumkreatinin war ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität in unserer Studie. Wir führten eine zweite Subgruppenanalyse der RVAP-Patienten durch, stratifiziert für Serumkreatinin größer oder kleiner 160 µmol/l. Die Zahl der Patienten mit initialer Niereninsuffizienz war allerdings sehr klein. Nur zwei Patienten in der RVAP-Gruppe hatten eine schwere Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin >160 µmol/l. Daher kann die höhere Mortalität nicht ausschließlich durch das Serumkreatinin erklärt werden.

Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weiterer Parameter, der nicht im SHFM enthalten ist. Die RVAP-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne Diabetes. Der Trend war aber nicht signifikant. Die Kurve der nicht-Diabetiker war fast vergleichbar mit dem vorhergesagten Überleben des SHFM. Die Überlebenskurve der Diabetiker war wesentlich schlechter als durch das SHFM vorhergesagt. Die höhere Prävalenz des Diabetes mellitus könnte ein Grund für das schlechtere Ergebnis der RVAP-Patienten sein. Allerdings waren die Zahlen klein und der Trend nicht signifikant.

Eine weitere Erklärung für das schlechte Ergebnis ist möglicherweise eine Verschlechterung des rechten Ventrikels durch langfristige chronische Schrittmachertherapie. Die meisten Patienten sind direkt für die CRT-Implantation in unser Herzzentrum aus anderen Herzschrittmacher-Zentren überwiesen worden. In vielen Fällen war die Dauer der Schrittmachertherapie nicht bekannt. Wir bewerteten den Schrittmacher ausschließlich mittels EKG und Auslesen des Schrittmacherspeichers während der CRT-Implantation. Wahrscheinlich hatten die meisten Patienten den Herzschrittmacher schon für eine lange Zeit.

Die RVAP-Patienten hatten ein vergleichbares Kontraktilitätsniveau bezogen auf den absoluten dp/dt_{max} -Wert, aber die vorhandene Kontraktilitätsreserve in Form von $\Delta dp/dt_{max}$ war bereits signifikant zum Implantationszeitpunkt eingeschränkt. Dies könnte das schlechtere Langzeitoutcome mit erklären.

Zusammengefasst kann gefolgert werden, dass RVAP vor CRT das klinische langfristige Ergebnis verschlechtert. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um den besten Zeitpunkt für eine Aufrüstung von RVAP auf ein CRT-System zu bestimmen.

5.6 Limitationen

Diese Studie weist bestimmte Limitationen auf.

1. Diese Studie ist eine nicht randomisierte retrospektive unizentrische Beobachtungsstudie mit typischen Limitationen.

2. Eine Kontrollgruppe ohne CRT existiert nicht, mit der die Beziehung zwischen akutem Anstieg von dp/dt max nach CRT und die CRT-Response verglichen werden könnte.
3. Notwendig wäre eine prospektive randomisierte Studie, um einen möglichen günstigen Effekt von dp/dt max, der zu einer Prognose und funktionellem Status nach AV-Zeit Optimierung führt, zu untersuchen.
4. In dieser Studie wurden nur das klinische Outcome mit Tod, LVAD und Herztransplantation beschrieben. Klinische und echokardiographische Daten über das reverse Remodeling, schwere kardiale Ereignisse oder Hospitalisationen in Bezug auf eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz wären interessant, waren aber nicht konsequent verfügbar.
5. Ob dp/dt und die akute Verbesserung von dp/dt max mit der Morbidität nach CRT-Implantation korreliert, muss noch geklärt werden. Morbidität stand nicht im Vordergrund dieser Arbeit.
6. Es wurden statt teurer Tip-Manometer flüssigkeitsgefüllte Messkatheter verwendet, deren Meßgenauigkeit geringer ist. Allerdings werden im Routinebetrieb im Herzkatheterlabor nahezu ausschließlich flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter verwendet.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Promotionsschrift wurde in einer retrospektiven Analyse die Bedeutung von invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern auf das Ultra-Langzeit-Outcome von schwer herzinsuffizienten Patienten mit CRT untersucht. Betrachtet wurde ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, Implantation eines LVAD oder Durchführung einer HTX.

Die hämodynamischen Parameter wurden im Rahmen einer AV-Zeit-Optimierung mittels flüssigkeitsgefüllter Pigtail-Katheter im linken Ventrikel gemessen. Bestimmt wurden jeweils dp/dt max und der Pulsdruck vor und nach Einschalten der CRT.

Es handelte sich um ein typisches CRT-Kollektiv aus der Anfangszeit dieser Therapieform mit eher klassischen CRT-Kriterien mit relativ breiten QRS-Komplexen und einem hohen Anteil von dilatativen Kardiomyopathien. Die Implantationen erfolgten

in den Jahren 2001 bis 2008 im DHZB und im Herzzentrum Brandenburg in Bernau. Die Nachuntersuchungen wurden überwiegend durch die Herzschrittmacherambulanzen der implantierenden Kliniken durchgeführt. Soweit keine Kliniknachuntersuchungen möglich waren, wurden die Patienten telefonisch durch direkten Patientenkontakt oder durch Hausarzt/Kardiologen nachuntersucht.

Als Ergebnis findet sich, dass die akute hämodynamische Änderung in Form einer Verbesserung von dp/dt_{max} und Pulsdruck keine prognostische Relevanz für das Langzeit-Outcome bezüglich des untersuchten kombinierten Endpunktes besitzt. Lediglich die absolute Höhe des gemessenen dp/dt_{max} baseline vor und nach Einschalten der CRT erlaubt eine Prädiktion des Patienten-Outcome. Dabei findet sich ein Grenzwert von 700 mmHg/s bei baseline dp/dt_{max} und 900 mmHg/s nach Einschalten der CRT.

Offenbar erlaubt die akute hämodynamische Response keine zuverlässige Einschätzung des längerfristigen klinischen kardialen Remodelings nach CRT. Das Ausmaß der kardialen Vorschädigung und die durch absolute Höhe des dp/dt_{max} -Wertes abgeschätzte Kontraktilität scheint für das Langzeit-Outcome eine wesentliche höhere Bedeutung zu haben.

In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass der akute hämodynamische Anstieg von dp/dt_{max} innerhalb einer Patientengruppe mit chronischer rechtsventrikulärer Stimulation (RVAP) vor CRT im Vergleich zu Patienten mit einer initialen CRT-Implantation wesentlich geringer und das Langzeitüberleben signifikant schlechter war als mittels Seattle Heart Failure Model (SHFM) vorhergesagt. Eine chronische rechtsventrikuläre Schrittmachertherapie (RVAP) scheint die akute hämodynamische Response im Vergleich zu klassischen CRT-Patienten ohne vorherige Schrittmacherabhängigkeit zu reduzieren und das Langzeitüberleben der Patienten zu verschlechtern.

7 Literaturverzeichnis

- 1: Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2004.
- 2: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933-89.
- 3: Kannel WB, Ho K, Thom T, et al. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72 (2): 3–9.
- 4: Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (6): 421-428.
- 5: Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1928-32.
- 6: McMurray JJ, Stewart S, et al. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83 (5): 596–602.
- 7: Senni N, Redfield MM, et al. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (5): 1277-1282.
- 8: Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *European Heart Journal* 2003; 24: 442-463.
- 9: McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012; 14 (8): 803-869.
- 10: Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronisation therapie 2013: The Task Force on cardiac pacing and resynchronisation therapie of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* 2013; 34: 2281-2329.

- 11: Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143 (3): 398-405.
- 12: Schoeller R, Andresen D, Buttner P, et al. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 720–726.
- 13: Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171–178.
- 14: Soran O, Young JD, Holubkov R, et al. Effect of inotrope withdrawal on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: results of the vesnarinone trial withdrawal substudy. Vest Withdrawal Substudy Group. *J Card Fail* 1999; 5: 195–200; discussion 201–202.
- 15: Bramlet DA, Morris KG, Coleman R, et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67: 1059–1065.
- 16: Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, et al. Relation of dispersion of QRS and QT in patients with advanced congestive heart failure to cardiac and sudden death mortality. *Am J Cardiol*. 2000 May 15; 85 (10): 1212-7.
- 17: Breidhardt T, Christ M, Matti M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007 Sep; 93 (9): 1093-7. Epub 2007 Mar 29.
- 18 : Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992 Nov 28; 340 (8831): 1308-12.
- 19: Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256–2295.
- 20: Auricchio A, Stellbrink C, Block M, 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.

- 21: Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140-50.
- 22: Higgins SL, Hummel JD, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42 (8): 1454-1459.
- 23: Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 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. *European Heart Journal* 2010; 31 (21): 2677-2687.
- 24: Ruschitzka F, Abraham W, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronisation Therapie in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395-1405.
- 25: Borges AC, Knebel F, Eddicks S, et al. Echocardiographic evaluation to select patients for cardiac resynchronization therapy *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2006;17 (1): 163-72.
- 26: Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 121: 1985–1991.
- 27: Gorscan J, Kanzaki H, Bazaz R, et al. Usefulness of Echocardiographic Tissue Synchro- nization Imaging to Predict Acute Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1178–1181.
- 28: Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation* 1997; 96: 3273-7.
- 29: Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703–2709.
- 30: Mason DT. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp-dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969; 23: 516–527.
- 30: Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M, et al. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1370–H1378.

- 31: Gold MR, Auricchio A, Hummel JD, et al. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 376–381.
- 32: Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation* 2001; 104 (25): 3026-3029.
- 33: Bogaard MD, Doevendans PA, Leenders GE, et al. Can optimization of pacing settings compensate for a non-optimal left ventricular pacing site? *Europace* 2010; 12: 1262–1269.
- 34: Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (12): 2109-16.
- 35: van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, et al. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1500–1503.
- 36: Bakker P, Meijburg M, de Jonge N, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 820.
- 37: Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, 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.
- 38: Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23 (22): 1780-7.
- 39: Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (1): 111–118.
- 40: Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346 (24): 1845-53.
- 41: Kuhlkamp V, Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 790–797.
- 42: Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *The American journal of cardiology* 2000; 86 (9A): 138K-143K.
- 43: Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.

- 44: Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837–1846.
- 45: Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834–1843.
- 46: Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385–2395.
- 47: Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke F, et al. Baseline left ventricular dp/dtmax rather than the acute improvement in dp/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13 (10): 1126-1132.
- 48: Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 2007; 113:1424-1433.
- 49: Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure. The Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116: 392-398.
- 50: Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *The American journal of cardiology* 1999; 83 (5B): 130D-135D.
- 51: Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. 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.
- 52: Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2685-94.
- 53: Abraham WT, Pu M, et al. Resynchronisation therapie in heart failure: searching for predictors. *Heart* 2008; 94: 4-5.
- 54: Valzania C, Gadler F, Boriani G, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial contractile reserve during exercise. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:406–411.

- 55: Muto C, Gasparini M, Neja CP, et al. Presence of left ventricular contractile reserve predicts midterm response to cardiac resynchronization therapy—results from the LOW dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) trial. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1600–1605.
- 56: Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, et al. Left ventricular reverse remodelling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 43–51.
- 57: Yu CM, Bleeker GB, Fung JW-H, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112: 1580–1586.
- 58: Mullens W, Verga T, Grimm RA, et al. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 600–607.
- 59: Suzuki H, Shimano M, Yoshida Y, et al. Maximum derivative of left ventricular pressure predicts cardiac mortality after cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol* 2010; 33: E18–E23.
- 60: Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodelling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009; 103:1280–1284.
- 61: Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 841–849.
- 62: Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients – Improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006; 12: 199–204.
- 63: van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010; 12: 223–229.
- 64: Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927–1937.

- 65: Hoijer C, Meurling C, Brandt J, et al. Upgrade to biventricular pacing in pacing with conventional pacemakers and heart failure: A doubleblind, randomized crossover study. *Europace* 2006; 1: 51–55.
- 66: Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure. The RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 23–30.
- 67: Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361: 2123–2134.
- 68: Stockburger M, Gomez_Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: Results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 633–641.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Peer Bornmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Überlebenszeitanalysen von CRT-Patienten in Abhängigkeit von ihrer akuten hämodynamischen Response“ 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 Betreuer 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

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

Danksagung

In erster Linie möchte ich Herrn PD Dr. med. Butter für die Überlassung des Themas und die unvergleichliche Motivation danken. Besonders danke ich ihm für die Geduld und Ausdauer, das Projekt immer wieder voranzutreiben.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Thomas Schau für die großartige Hilfestellung und das große Engagement, mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit zu unterstützen.

Ich danke auch Herrn Dr. med. Martin Seifert für die Hilfestellung und zur Verfügung Stellung von Material.

Auch danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herzzentrums Bernau, die mich während der Promotionsarbeit unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich auch meiner Familie danken, meiner Lebensgefährtin Rabea Dallmann und meinen Söhnen Noah und Silas Bornmann, für die Geduld, die Ihr aufbringen musstet, und für die Unterstützung.

Ich danke vor allem aber meinen Eltern, Karin und Hans-Joachim Bornmann, die mir alles ermöglicht haben.