

Aus den Havelland Kliniken Nauen, Medizinische Klinik I
(Schwerpunkt Kardiologie) Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktoren des klinischen und echokardiographischen Langzeitverlaufes
unter kardialer Resynchronisationstherapie bei Patienten mit schwerer
systolischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Leitungsstörung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabrizio Esposito

aus Lima (Peru)

Datum der Promotion: 04.09.2015

INHALTVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	5
Abstract	7
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	10
1.1 Definition der Herzinsuffizienz	10
1.2 Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Herzinsuffizienz	10
1.3 Ätiologie der Herzinsuffizienz	12
1.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	13
1.5 Linksschenkelblock und kardiale elektromechanische Asynchronie als Kofaktor der Herzinsuffizienz	14
1.6 Grundlagen der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) und historische Entwicklung	16
1.7 Funktionelle Änderungen unter CRT	20
1.8 Strukturelle myokardiale Änderungen unter CRT	20
1.9 Prognostische Beeinflussung durch CRT	21
2. Zielstellung der Arbeit	23
3. Methoden	24
3.1 Einschlusskriterien	24
3.2 Implantation	24
3.3 Postoperative Programmierung und Systemoptimierung	26
3.4 Echokardiographische Untersuchungen	27
3.4.1 Dopplerechokardiographische Untersuchungen	27
3.4.2 Gewebedopplerparameter	29
3.4.3 Linksventrikuläre und linksatriale Dimension	29
3.4.4 Mitralinsuffizienz	30
3.5 Datenerfassung	30
3.6 Beurteilung des Vitalstatus	30
3.7 Statistische Auswertung	31

4.	Ergebnisse	32
4.1	Patientencharakteristika, medikamentöse Therapie und prozedurale Parameter	32
4.2	Ausgangswerte dopplerechokardiographischer Parameter vor CRT und deren Akutveränderungen unter optimierter CRT	33
4.3	Ausgangswerte und chronische Änderung der Weite von linker Kammer und linkem Vorhof unter CRT	34
4.4	Ausgangswerte für die Mitralinsuffizienz und Änderung der Mitralinsuffizienz unter CRT	35
4.5	Univariate und multivariate Determinanten der linksventrikulären Verkleinerung unter chronischer CRT	36
4.6	Gesamtüberleben unter CRT und Prädiktoren des Überlebens unter CRT	38
5.	Diskussion	43
5.1	Limitationen	49
6.	Schlussfolgerung	51
	Literaturverzeichnis	52
	Eidesstattliche Versicherung	67
	Lebenslauf	68
	Danksagung	70

Zusammenfassung

Hintergrund

Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Ursachen einer Krankenhausbehandlung. Intraventrikuläre Leitungsstörungen sind bei Herzinsuffizienz häufig und prognostisch ungünstig. Der Linksschenkelblock führt durch dyssynchrone Erregung zur Verschlechterung von linksventrikulärer Effizienz und Prognose. Die Alteration des Herzzyklus und die Prognoseverschlechterung lassen sich durch kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bessern. Diese Arbeit dokumentiert Überleben und echokardiographischen Verlauf unter CRT und evaluiert Prädiktoren der echokardiographischen Verbesserung und des Überlebens.

Methoden

Es wurden alle zwischen 2002 und 2/2011 am Campus Virchow-Klinikum der Charité mittels CRT therapierten Patienten eingeschlossen. Prospektiv wurden Basisdaten sowie echokardiographische Verlaufsdaten dokumentiert. Bei der dopplerbasierten Systemoptimierung wurden Änderungen von linksventrikulärer Füllungszeit (FT), linksventrikulärem Präejektionsintervall (LVPEI) und interventrikulärer mechanischer Verzögerung (IVMD) dokumentiert. Zugleich wurde der Akutverlauf der linksventrikulären Asynchronie erhoben. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), die linksatriale Weite (LA) und das Ausmaß der Mitralinsuffizienz (MI) wurden dokumentiert. Das Überleben wurde zum Ende des Studienzeitraums erfasst. Univariat und multivariat wurden Einflussfaktoren auf die Entwicklung des LVEDD und der Mortalität ermittelt.

Ergebnis

Dreihundertdreiundvierzig Patienten ($66,8 \pm 9,4$ Jahre, LVEF 25%, 80,5% männlich, 58% ischämische Kardiomyopathie, QRS 163 ± 29 ms) wurden eingeschlossen. Asynchronie, IVMD und FT verbesserten sich ausgeprägt und signifikant. Die echokardiographische Nachverfolgungsdauer lag bei $9,2 \pm 5,9$ Monaten. Die MI nahm vom Schweregrad 1,5 (1;2) auf 1,0 (1,0;1,5) ab ($p < 0,001$). LVEDD (initial 66 ± 9 mm, unter CRT 61 ± 9 mm, $p < 0,001$) und LA (initial 49 ± 7 mm, unter CRT 48 ± 8 mm, $p = 0,01$) verkleinerten sich signifikant. Die LVEDD-Reduktion war mit initialem LVEDD, LVPEI und IVMD sowie mit FT, Asynchronie, dem Hämoglobinwert, der

QRS-Breite und invers mit der Prozedurdauer assoziiert. Multivariat verblieben LVEDD und IVMD als Prädiktoren der LVEDD-Reduktion. Die annualisierte Sterblichkeit lag bei 9,2%. Univariate Mortalitätsprädiktoren waren eine niedrige LVEF, ein erhöhtes Kreatinin, ein niedriger Hämoglobinwert, die initiale und residuale MI \geq II°, die fehlende LVEDD-Reduktion und ischämische Herzinsuffizienzätiologie. Multivariat verblieben Kreatinin ($p=0,030$), die MI \geq II° ($p=0,001$) und eine unterdurchschnittliche LVEDD-Reduktion ($p=0,017$) prädiktiv.

Schlussfolgerung

CRT mindert ventrikuläre Asynchronie, verbessert den Herzzyklus und verkleinert LVEDD und LA bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Leitungsstörung. Die LVEDD-Reduktion ist mit der initialen Ausprägung der Asynchronie und der initialen LV-Weite assoziiert. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, die unterdurchschnittliche LVEDD-Reduktion und die MI \geq II° ohne Besserung im Verlauf waren mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert. Unter CRT sollten Verlaufskontrollen zur Identifikation der Risikofaktoren residuale MI und ungenügende LVEDD-Reduktion erfolgen. Patienten mit Risikofaktoren sollten besonders sorgfältig begleitet werden. Prospektive Untersuchungen zur Therapie der residualen Mitralinsuffizienz sind sinnvoll.

Abstract

Background

Heart failure (HF) is among the most frequent causes of hospitalization. Intraventricular conduction disturbance is common in severe HF and is associated with impaired prognosis. Left bundle-branch block causes dyssynchronous activation thereby compromising left ventricular efficiency and survival. Cardiac resynchronization improves the altered cardiac cycle and patients' prognosis. This study aims at assessing survival and echocardiographic outcome with CRT and evaluates predictors of echocardiographic improvement and survival.

Methods

All patients were enrolled receiving a CRT system from 2002 until 2/2011 at Charité, Campus Virchow-Klinikum. Baseline data and echocardiographic follow-up data were recorded. During Doppler-based CRT optimization changes of filling time (FT), left ventricular pre-ejection interval (LVPEI), and inter-ventricular mechanical delay (IVMD) were assessed. In addition, acute changes of tissue Doppler-derived dyssynchrony were recorded. The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left atrial dimension (LA), and the degree of mitral regurgitation (MR) were documented. Survival at the end of the study period was ascertained. Univariate and multivariate predictors of change in LVEDD and mortality were evaluated.

Results

We enrolled 343 patients (66,8±9,4y, LVEF 25%, 80,5% male, 58% ischemic cardiomyopathy, QRS 163±29ms). Dyssynchrony, IVMD, and FT improved markedly and significantly. Echocardiographic follow-up was 9,2±5,9 months. MR diminished from 1,5 (1;2) to 1,0 (1,0;1,5) (p<0,001). LVEDD (baseline 66±9mm, with CRT 61±9mm, p<0,001) and LA (baseline 49±7mm, with CRT 48±8mm, p=0,01) were significantly reduced. The LVEDD reduction related to baseline LVEDD, LVPEI, and IVMD, and also to FT, dyssynchrony, baseline hemoglobin, QRS width, and inversely with procedural duration. Multivariate analysis revealed LVEDD and IVMD as predictors of LVEDD reduction. The annualized mortality was 9,2%. Univariate predictors of mortality comprised low LVEF, high creatinine, baseline and residual MR ≥II°, lacking LVEDD reduction, and ischemic etiology. Multivariate analysis

confirmed creatinine ($p=0,030$), MR \geq II° ($p=0,001$), and below-average LVEDD reduction ($p=0,017$) as prognosticators.

Conclusion

CRT diminishes ventricular dyssynchrony, restores the cardiac cycle, and reduces LVEDD and LA in severe heart failure and ventricular conduction delay. The LVEDD reduction depends on baseline dyssynchrony and baseline LVEDD. Impaired renal function, below-average LVEDD reduction and MR \geq II° without improvement over time related to increased mortality. Follow-up examinations to identify the risk factors residual MR and inadequate LVEDD reduction are necessary. Patients at risk require particular attention during follow-up. Prospective studies on the treatment of residual MR are warranted.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit integriertem Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationssystem mit Schrittmacherfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
FT	Füllungszeit
HFPEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction
IVMD	Interventrikuläre mechanische Verzögerung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVPEI	Linksventrikuläres Präejektionsintervall
NYHA	New York Heart Association
RVPEI	Rechtsventrikuläres Präejektionsintervall
VF	Ventrikuläre Fibrillation / Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
6 MGT	6-Minuten-Gehtest

1 Einleitung

1.1 Definition der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung in Verbindung mit typischen Symptomen des kardialen Vorwärtsversagens und verminderter Organperfusion (Fatigue, Niereninsuffizienz, Kognitionsdefizit) sowie Zeichen des Rückwärtsversagens (Dyspnoe, Ödeme, abhängiger Körperpartien, Pleuraerguss, Aszites, Halsvenenstauung und Hepatomegalie [1].

1.2 Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Herzinsuffizienz

Hospitalisation: Jährlich werden in Deutschland fast 400000 Patienten mit der Hauptdiagnose Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt [2]. Bei Patientinnen ist Herzinsuffizienz die häufigste Krankenhaushauptdiagnose. Bei männlichen Patienten sind nur alkoholbedingte Verhaltens- und Gesundheitsstörungen häufiger als die Herzinsuffizienz ursächlich für eine Krankenhausbehandlung. Die Krankenhausbehandlungen wegen Herzinsuffizienz haben sich seit dem Jahr 1980 mehr als verdoppelt. Mehr als ein Prozent der Bevölkerung westlicher Länder leidet – betrachtet über alle Altersgruppen - an einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Prävalenz und die Inzidenz der Herzinsuffizienz sind stark altersabhängig [3]. In der Bevölkerungsgruppe unter 40 Jahren liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz weit unter 1%. Zwischen dem vierzigsten und dem neunundfünfzigsten Lebensjahr liegt bei 1,9% der Männer und bei 0,9% der Frauen eine Herzinsuffizienz vor. Zwischen dem sechzigsten und dem neunundsiebzigsten Lebensjahr steigt dann die Prävalenz bereits steil an. In dieser Altersgruppe sind 9% der Männer und 5,4% der Frauen von Herzinsuffizienz betroffen. Von den über Achtzigjährigen sind 11,5% der Männer und 11,8% der Frauen manifest herzinsuffizient. Diese Daten gehen auf den Bericht der American Heart Association zurück und sind in den USA erhoben worden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der deutschen Bevölkerung vergleichbar ist.

Mortalität: Herz-Kreislaufkrankungen sind in Deutschland wie auch in den anderen westlichen Industrieländern weiterhin die häufigste Todesursache. Dennoch sind

kardiovaskuläre Erkrankungen kein spezifisches Problem der westlichen Länder. Nach einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind im Jahr 2008 ca. 17.3 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben [4]. Dies entspricht etwa 30% der globalen Mortalität. Über 80% dieser Todesfälle wurden in Entwicklungsländern registriert. Die fallbezogene Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen zeigt in den letzten Jahren in den westlichen Industrieländern eine Verbesserungstendenz (Abbildung 1) [5]. Dennoch ist paradoxerweise durch die demographische Entwicklung mit dem Älterwerden der Menschen die Dimension des Problems Herzinsuffizienz gewachsen. Bei der Allgemeinbevölkerung über 65 Jahre ist die Herzinsuffizienz weiterhin eine der führenden Ursachen für die Gesamtsterblichkeit, gemeinsam mit der chronischen ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Herzinfarkt. Bei Männern dieser Altersgruppe ist Herzinsuffizienz die vierthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [2].

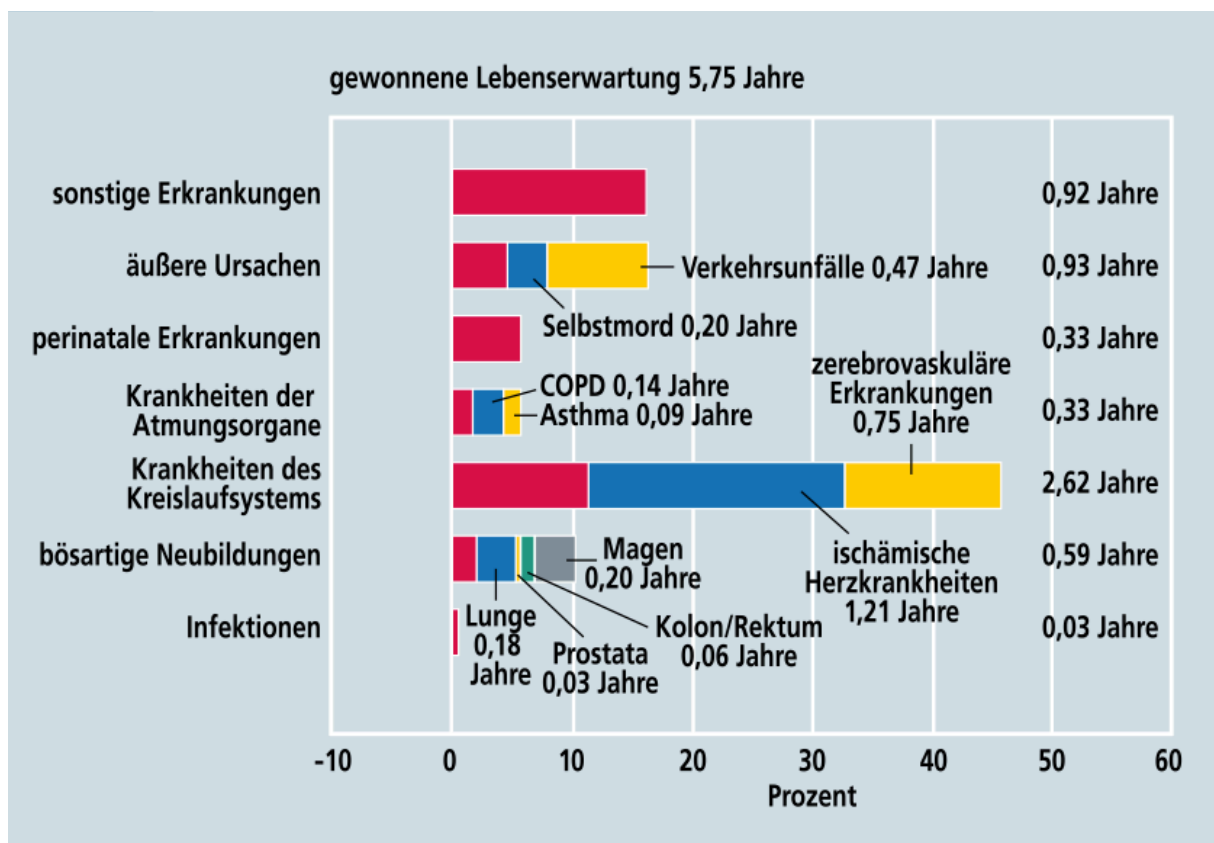


Abb. 1: Nach Weiland, Beitrag verschiedener Krankheitsgruppen zur Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Männern: 1980–2002 [5].

Kosten: Nach dem Bericht des statistischen Bundesamtes von 2012 [2] sind im Jahr 2008 deutschlandweit insgesamt Krankheitskosten von 254,3 Milliarden Euro entstanden. Dies entspricht 3100 Euro pro Kopf der Bevölkerung. Diese Kosten stiegen überproportional mit dem Lebensalter an. Im Alter zwischen 65 und 84 Jahren lagen die Kosten doppelt über dem Durchschnitt (6520 Euro). Ab dem 85. Lebensjahr stiegen die annualisierten Krankheitskosten überproportional weiter an auf pro Kopf 14840 Euro. Ein großer Anteil dieser Kosten lässt sich vor allem bei älteren Menschen den Herz-Kreislaufkrankungen zuschreiben. Durch sie entstanden Kosten von 26,3 Milliarden Euro, entsprechend etwa einem Fünftel (21%) der gesamten Krankheitskosten ab dem 65. Lebensjahr. Besonders kostenintensiv ist die Behandlung der Herzinsuffizienz insbesondere durch die häufig zur spezifischen Therapie und Rekompensation erforderlichen Krankenhausaufenthalte [3].

1.3 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Das Syndrom der Herzinsuffizienz lässt sich als gemeinsame symptomatische Endstrecke vieler verschiedener kardialer Krankheitsprozesse beschreiben, welche die kardiale Struktur und Funktion beeinträchtigen. Hier soll in erster Linie die Linksherzinsuffizienz betrachtet werden. Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz ist heute mit ca. 70% die Koronare Herzkrankheit. Hierbei führen Myokardinfarkte durch ischämische Nekrose und Vernarbung zur Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion. Auch ohne Myokardinfarkt kann allerdings bei noch intakter systolischer Funktion die diastolische linksventrikuläre Funktion bereits beeinträchtigt sein und Herzinsuffizienzsymptome hervorrufen [6]. Deutlich seltener treten nichtischämische Kardiomyopathien und Herzklappenerkrankungen als Ursache der Herzinsuffizienz auf. Eine nichtischämische Kardiomyopathie kann als Folge einer lang bestehenden arteriellen Hypertonie mit hypertensiver Herzkrankheit auftreten. Aber auch vielfältig verursachte genetisch determinierte Kardiomyopathien, häufig mit gestörter Struktur der Sarkomerproteine, sind beschrieben und treten nicht selten auf [7,8]. Außerdem können entzündliche Myokardkrankungen (Myokarditiden) in eine chronische Kardiomyopathie übergehen [7]. Eine seltene Ursache für eine passagere Kardiomyopathie ist das Tako-Tsubo-Syndrom, bei dem eine meist apikale ausgedehnte, aber regelhaft voll reversible Wandbewegungsstörung des LV durch höchste sympathikotone Aktivierung verursacht wird [9]. Diese

Kardiomyopathieform nennt man auch Stress-Kardiomyopathie. Sie weist eine hohe Geschlechtswendigkeit auf und tritt nahezu ausschließlich bei postmenopausalen Frauen auf. Erwähnenswert ist weiter die peripartale Kardiomyopathie. Diese wohl durch Prolaktinausschüttung getriggerte Kardiomyopathieform ist ätiologisch noch nicht vollständig geklärt und oft zumindest partiell reversibel [10]. Klappen-erkrankungen bilden in ca. 10% der Fälle die pathophysiologische Basis der Herzinsuffizienz [11].

1.4 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Symptome der Herzinsuffizienz können bei reduzierter (heart failure with reduced ejection fraction, HFREF) oder bei erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFPEF) auftreten [1]. Patienten mit einer isoliert diastolischen Herzinsuffizienz HFPEF haben per definitionem eine erhaltene linksventrikuläre Auswurffraktion. Allerdings gibt es aktuell keinen vollständigen Konsens über den definierenden Grenzwert der linksventrikulären Auswurffraktion. Meist wird ein Wert von 40 bis 50% angegeben. Liegt die LVEF unter 35 bis 40%, so liegt sicher eine systolische Herzinsuffizienz vor. Allerdings findet sich auch bei der HFREF in aller Regel zusätzlich eine diastolisch gestörte Herzfunktion. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Patienten mit HFREF und ventrikulärer Leitungsverzögerung. In der Folge der zirkulatorischen Einschränkung und der drohenden oder tatsächlichen Organminderperfusion kommt es zu kompensatorischen lokalen und systemischen Adaptationsmechanismen [12]. Durch neuro-humorale Aktivierung, insbesondere des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, kommt es zur Natrium- und Wasserretention. Aber auch gegenläufige Mechanismen sind nachweisbar, wie die vermehrte Ausscheidung von Flüssigkeit als Folge der kardialen Ausschüttung natriuretischer Peptide bei vermehrter Druckbelastung und erhöhter myokardialer Wandspannung. Vasoaktive Peptide vermitteln eine periphere Vasokonstriktion. Des Weiteren entwickelt sich häufig eine Verschiebung der sympathikovagalen Balance mit Betonung des Einflusses des sympathischen Nervensystems und Reduktion parasymphatischer Effekte. Häufig finden sich auch Zeichen einer erhöhten systemisch-inflammatorischen Reaktivität. In der Summe sind diese Mechanismen häufig geeignet, kurzfristig einer Organminderperfusion entgegenzuwirken. Langfristig entwickeln sich aber in der Folge ungünstige

Konsequenzen wie die linksventrikuläre Dilatation, das sogenannte linksventrikuläre Remodeling, welches mit einer progressiven Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz und einer deutlich eingeschränkten Prognose einhergeht [13].

Auf der Ebene der Kardiomyozyten finden sich bei Herzinsuffizienz Störungen der Calcium-Homöostase und der Exzitations-Kontraktions-Kopplung. Es zeigt sich regelhaft eine beta-adrenerge Desensibilisierung. Häufig kommt es segmental zu maladaptiver Hypertrophie, andererseits zum Myozytenverlust durch Nekrose, aber auch durch Apoptose [14,15].

In der Folge der linksventrikulären Dilatation mit Erweiterung auch der Herzbasis und des Mitralklappenringes und der im Sinne verstärkter Sphärizität veränderten linksventrikulärer Geometrie kommt es auch bei morphologisch intakten Klappensegeln regelhaft zu einer transmitralen systolischen Regurgitation [16]. Auch eine Dysfunktion der Kontraktilität und eine gestörte Koordination der Papillarmuskeln trägt zur Entstehung oder Verschlechterung einer Mitralinsuffizienz bei [17]. Die Mitralinsuffizienz kann insofern pathophysiologisch als Folge der Herzinsuffizienz gesehen werden. Andererseits trägt sie aber auch aktiv zur Verschlechterung der Situation bei, da sie eine zusätzliche Volumenbelastung des ohnehin insuffizienten linken Ventrikels verursacht und linksatrial wie auch pulmonalvenös zu erhöhter Druckbelastung führt. Vermehrte linksatriale Fibrose, eine verstärkte Neigung zu supraventrikulären Arrhythmien und speziell zu Vorhofflimmern sowie auch eine zusätzliche Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches sind erklärliche Folgen. Eine begleitende Mitralinsuffizienz ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose bei systolischer Herzinsuffizienz assoziiert [18].

1.5 Linksschenkelblock und kardiale elektromechanische Asynchronie als Kofaktor der Herzinsuffizienz

Seit langem ist bekannt, dass der Linksschenkelblock zu dyssynchroner Ventrikelkontraktion führt [19]. Die Verbreiterung des QRS-Komplexes wurde bereits durch die Arbeiten von Kalra et al. [20] und Baldasseroni [21] als ungünstiger Prognosefaktor bei Herzinsuffizienz identifiziert. Während der letzten eineinhalb Jahrzehnte wurde klar, dass die partiell segmental und auch global verzögerte elektromechanische linksventrikuläre Erregung bei Linksschenkelblock erhebliche pathophysiologische Auswirkungen hat (siehe Abbildung 2) [19]. Es kommt zur im

Vergleich zur rechten Kammer deutlich verzögerten transaortalen Ejektion des linksventrikulären Schlagvolumens. Die isovolumetrischen Zeiten des Herzzyklus sind durch die im Ablauf gestörte Ventrikelwandbewegung pathologisch verlängert. Diese Verlängerung mindert nicht nur die Druckerhöhungsteilheit im linken Ventrikel und die Kontraktilität. Sondern auch die linksventrikuläre Diastolendauer ist durch die Dyssynchronie massiv verkürzt. Dies führt zur Verschlechterung der linksventrikulären Füllung bis hin zur partiellen oder kompletten Überlagerung der passiven und aktiven transmitralen Füllung der Kammer. Zu bedenken ist auch, dass die myokardiale Perfusion während der Diastole stattfindet und somit durch eine beeinträchtigte Diastole ebenfalls kompromittiert sein muss. Dies wurde auch im Rahmen nuklearmedizinischer Untersuchungen des Myokardstoffwechsels gezeigt [22]. Es ist auch zumindest im Tierversuch gezeigt, dass der Linksschenkelblock die Expression von Proteinen alteriert, die für den myokardialen Energiestoffwechsel von Bedeutung sind [23].

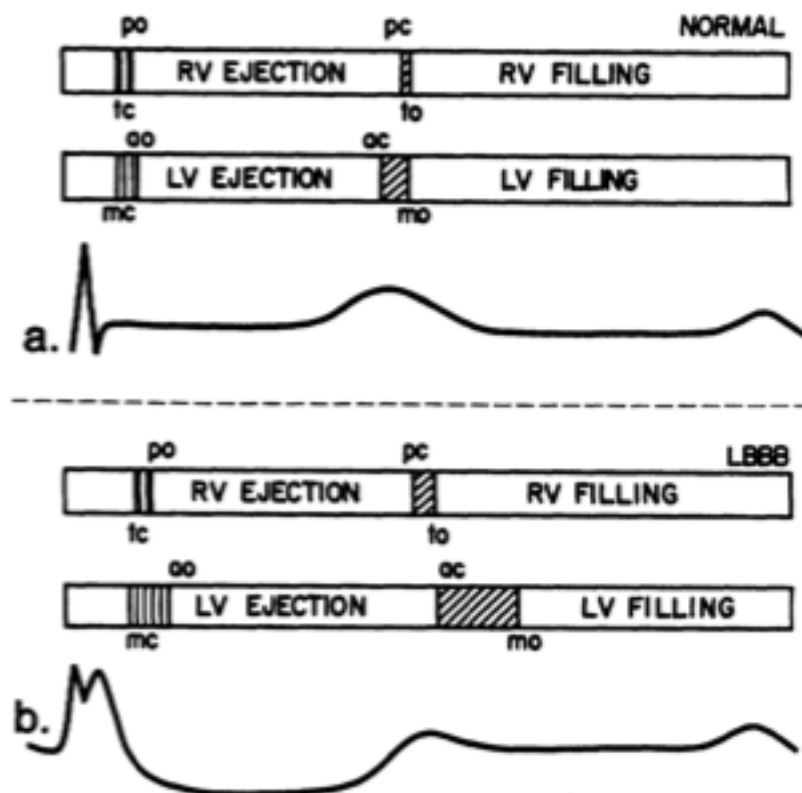


Abb. 2: Nach Grines: Interaktion zwischen rechts- und linksventrikulärer Aktion bei Patienten mit normaler Leitung (a) und Patienten mit Linksschenkelblock (b) [19].

Die Prävalenz einer QRS-Verbreiterung über 150 ms wird in Registeranalysen [24] mit bis zu 49% angegeben. Bei 61% der Patienten wird über eine QRS-Dauer oberhalb von 120 ms berichtet. Die Häufigkeit eines Linksschenkelblocks als Ausdruck einer schweren bifaszikulären linksseitigen intraventrikulären Leitungsstörung bei fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz wird in der Literatur mit 30 bis 50% angegeben [25,26]. Es wurde auch über eine Assoziation von QRS-Dauer und systolischer Dysfunktion (hier definiert als Auswurffraktion < 45%) berichtet [27]. Bei Patienten mit einer QRS-Dauer über 120 ms betrug die Prävalenz der systolischen linksventrikulären Dysfunktion 42%, während diese Prävalenz bei einer QRS-Breite über 150 ms bereits bei 76% lag. Auch das Auftreten einer Mitralinsuffizienz ist nicht nur pathophysiologisch durch den Linksschenkelblock mit erklärt, sondern man findet auch tatsächlich assoziiert mit einer verlängerten QRS-Dauer häufiger dieses Vitium. So berichten Sandhu et al. [28] eine Häufigkeit der Mitralinsuffizienz von 20% bei Patienten mit verlängerter QRS-Dauer, wogegen nur 8% der Patienten mit normal breitem QRS-Komplex eine Mitralinsuffizienz aufwiesen. Zusätzlich zur Intraventrikulären Asynchronie findet sich häufig bei Linkschenkelblock auch eine verlängerte PQ-Zeit mit konsekutiver Störung der atrioventrikulären Sequenz. Die transmitrale aktive linksventrikuläre Füllung ist hierbei verzögert und häufig nicht mehr vollständig von der passiven Ventrikelfüllung separiert [29]. Auch durch den ausgeprägten AV-Block I° wird zusätzlich das Problem der Mitralinsuffizienz verschlechtert, da es in der Spätphase der Diastole bei verkürztem transmitralem Einstrom und noch geöffneter Mitralklappe zu einer präsys-tolischen Regurgitation kommt [30,31]. Angesichts der herausgehobenen pathophysiologischen Bedeutung der Mitralinsuffizienz bildet sie neben der Änderung linkskardialer Dimensionen und dem Überleben der Patienten einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

1.6 Grundlagen der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) und historische Entwicklung

Seit den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden Überlegungen angestellt, ob nicht die durch den Linksschenkelblock verursachte Leitungsstörung und ventrikuläre Dyssynchronie durch gezielte myokardiale Elektrostimulation, also durch eine nicht antibradykard intendierte, sondern auf kardiale Resynchronisation ausgerichtete Schrittmachertherapie, zumindest partiell korrigiert werden könnte. Ein

früher Beitrag hierzu war die nur als Abstract publizierte Arbeit des spanischen Rhythmologen Eduardo de Teresa, die auf einer Schrittmachertagung in Wien im Jahr 1983 vorgestellt wurde [32,33]. Die erste reguläre Publikation der Applikation biventrikulärer Stimulation zur Korrektur der Folgen des Linksschenkelblockes bei schwerer Herzinsuffizienz erfolgte dann im Jahr 1993 durch Serge Cazeau, Philippe Ritter und Jaques Mugica [34]. Es wurde des Weiteren gezeigt, dass vorhofgesteuerte linksventrikulär basierte Stimulation bei Linksschenkelblock tatsächlich eine deutliche Verbesserung der Kontraktilität der linken Kammer bewirken konnte, wie sie in ähnlicher Weise durch Dobutamininfusion erzeugt wird, aber ohne dass hierbei der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesteigert worden wäre (siehe Abbildung 3) [35].

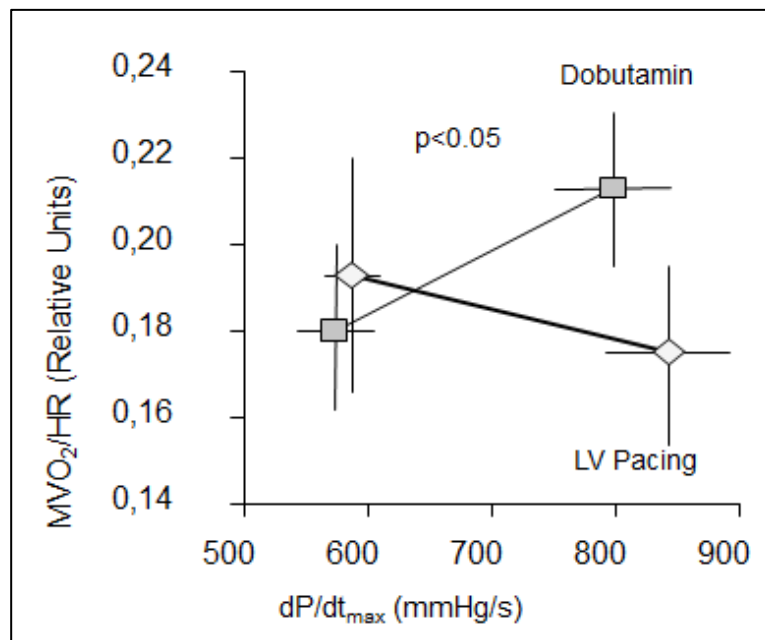


Abb. 3: Beeinflussung der linksventrikulären Kontraktilität und der myokardialen Sauerstoffaufnahme durch Dobutamin und durch linksventrikuläre Stimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock [35]

Zunächst wurde die biventrikuläre Stimulation bei Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz als rein symptombezogene Behandlungsoption aufgefasst. Bezogen auf eine Mortalitätsverbesserung durch kardiale Resynchronisation herrschte eher Skepsis vor, nachdem andere Therapiemodalitäten zur Verbesserung der Inotropie zwar symptomatische Linderung bewirkt hatten, aber zugleich erheblich die

Sterblichkeit im Langzeitverlauf erhöht hatten [3]. Entsprechend bezog sich auch nach der ersten kasuistischen Publikation die frühe randomisiert-kontrollierte Evaluation der biventrikulären Stimulation auf symptomatische Endpunkte [37,38,39]. Seit dem Jahr 2000 hat sich für die biventrikuläre oder linksventrikulär fusionierte Stimulation bei schwerer Herzinsuffizienz HFREF und Linksschenkelblock die Bezeichnung „kardiale Resynchronisationstherapie“ (CRT) etabliert. Die frühe Evaluation erbrachte außerordentlich kongruente positive Resultate mit erheblicher symptomatischer und klinischer Verbesserung bei einem großen Teil der behandelten hochsymptomatischen Patienten (NYHA III und IV) mit schwerer HFREF und breitem QRS-Komplex. In der Folge wurde dann in der Care-HF-Studie auch eine Verminderung der Gesamtsterblichkeit unter kardialer Resynchronisationstherapie im Vergleich zur optimierten Medikamententherapie bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz nachgewiesen [40]. Auch in der Companion-Studie [41] zeigte sich, dass die CRT zumindest in der Kombination mit der Cardioverter-/Defibrillator-Option der optimalen medikamentösen Therapie im Hinblick auf die Sterblichkeit überlegen war.

Die MADIT-CRT-Studie [42] und die RAFT-Studie [43] erweiterten das Spektrum behandelter Patienten auf oligo- bis asymptomatische Stadien (NYHA I und NYHA II). Diese beiden randomisiert-kontrollierten Untersuchungen wurden gegen reine ICD-Therapie als Kontrollarm durchgeführt. Der kombinierte Endpunkt Herzinsuffizienz-Hospitalisation oder Tod wurde jeweils signifikant günstig durch CRT beeinflusst. In beiden Studien zeigte es sich, dass insbesondere Patienten mit typischem Linksschenkelblock profitierten [44], während Patienten mit anderen Schenkelblockmorphologien keinen Nutzen hatten oder sogar einen Nachteil durch CRT erfahren konnten [45].

Im Verlauf wurde in zahlreiche kontrollierten, randomisierten Studien wie zum Beispiel COMPANION, CONTAK CD, CARE-HF und MADIT-CRT [40,41,42,46] eine progrediente und anhaltende Verkleinerung des linksventrikulären Volumens unter CRT nachgewiesen (linksventrikuläres „reverse Remodeling“).

Eine zusammenfassende Übersicht über die wichtigsten Studien zur Entwicklung und Etablierung der CRT gibt Tabelle 1.

Tabelle 1

Akronym	Design	Einschlusskriterien	Therapiearme	Ergebnis
PATH CHF	Verblindet, randomisiert crossover, kontrolliert	42 Pat NYHA III-IV SR, QRS \geq 120 ms, PR \geq 150 ms, min 6 Mo optim. med. Therapie	UNI- vs LV vs BIVENTrikuläre Stimulation	CRT verbessert die Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit
MUSTIC	Europäisch randomisiert, crossover	67 Pat. NYHA III LVEF \leq 35%, SR, QRS \geq 150 ms, LVEDD \geq 60mm	Keine Stimulation vs BIVENT- Stimulation	CRT verbessert die körperliche Belastbarkeit (6 MGT) die NYHA Klasse und Lebensqualität
MIRACLE	Multizentrich prospectiv, randomisiert, double-blind	543 Pat. NYHAII-IV LVEF \leq 35% QRS \geq 130 ms, LVEDD \geq 55mm	CRT vs Kontrolle	CRTverbessert signifikant Lebensqualität und Belastbarkeit.
PATH-CHF-II	Verblindet, randomisiert, kontrolliert, crossover	30 Pat. NYHA \geq II QRS >120ms >150ms, SR, LVEF <30%, VO ² max < 18 ml/min/kg	Keine Stimulation vs. LV-Stimulation	Patienten mit QRS >150 ms profitieren bezüglich VO ² max mehr von LV-Pacing als Patienten mit QRS 120 - 150 ms.
COMPANION	Prospektiv, multizentrich, randomisiert	1520 Pat. NYHA II-IV, optim. med. Therapie QRS >120 ms LVEF \geq 35%	Stimulation vs BIVENT- Stimulation Defi	CRT verbessert den Endpunkt Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, CRT-D verbessert das Überleben
CARE-HF	Prospektiv, multizentrich, randomisiert	813 Pat. NYHA III-IV mit LV-Dysfunktion und desynchronisation	CRT vs no CRT unter max. medikamentöse Therapie	CRT zusätzlich zu der med. Therapie verbessert die Lebensqualität und Gesamtmortalität
MADIT-CRT	Prospektiv, multizentrich, randomisiert	1820 Pat. NYHA I-II, LVEF < 30% QRS >130 ms	ICD vs CRT-D	CRT-D reduziert das Risiko für nichttödliche kardiale Ereignisse.
RAFT	Prospektiv, multizentrich, randomisiert doppel- verblindet	1798 Pat. NYHA II-III, EF \leq 30% QRS \leq 120 ms	ICD vs CRT-D	CRT-D reduziert signifikant der Gesamtmortalität sowie Hospitationen durch Dekompensation
REVERSE	doppelblind randomisiert	610 Pat. NYHA I-II, optim. med. Therapie, SR, QRS \geq 120 ms LVEF \leq 40% LVEDD \geq 55mm	CRT vs Placebo	CRT in Kombination mit optimale medikamentöse Therapie, reduziert der Risiko für Tod, Dekompensation und Krankenhausaufnahme und Verbessert der LV-Struktur und Funktion

CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie, CRT-D: CRT mit integriertem Defibrillator, EF: Ejektionsfraktion, LV-Dysfunktion: linksventrikuläre Dysfunktion, PR: PR-Zeit, VO²:Sauerstoffaufnahme

1.7 Funktionelle Änderungen unter CRT

Es konnte gezeigt werden, dass die bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz kompensatorisch hochregulierten neurohumoralen Adaptationsmechanismen unter CRT wieder eine tendenzielle Normalisierung erfahren. Insbesondere für den Noradrenalin Spiegel und den BNP-Spiegel konnte dies gezeigt werden [47]. Patienten mit schwerer HFREF und ventrikulärer Leitungsverzögerung (insbesondere vom Linksschenkelblocktyp) sind unter CRT besser spiroergometrisch belastbar als unter rein medikamentöser Therapie. Die PATH-CHF-II-Studie berichtete bei einer QRS-Breite >150 ms eine erhebliche und signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme um $2,46$ ml/kg/min [38]. In der MIRACLE-Studie, die ebenfalls CRT gegen medikamentöse Therapie verglich, wurden Patienten mit einem QRS-Komplex ≥ 130 ms untersucht. Auch für dieses Kollektiv erbrachte die CRT eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme, die aber mit durchschnittlich $1,1$ ml/kg/min ein etwas geringeres Ausmaß hatte [48]. In ähnlicher Weise wurde die maximale Sauerstoffaufnahme auch im Rahmen der etwas kleineren randomisierten Crossover-Studie MUSTIC verbessert gefunden [49]. Auch die 6-Minuten-Gehstrecke wurde sowohl in MUSTIC-Studie, als auch in der MIRACLE-Studie und der PATH-CHF-II-Studie verbessert. Auch für die standardisiert mit dem „Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire“ erhobene Lebensqualität ergab sich in allen drei genannten frühen randomisierten Studien zur CRT-Evaluation eine signifikante Verbesserung unter Resynchronisation. Die NYHA-Klasse verbesserte sich durchschnittlich um etwa einen Grad. Konsistent mit den genannten Befunden konnte in kontrollierten Studien die Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz durchweg signifikant reduziert werden [40,41,42,48].

1.8 Strukturelle myokardiale Änderungen unter CRT

Durch atrioventrikulären Stimulation wird eine verbesserte und der physiologischen Ausgangssituation angenäherte ventrikuläre Aktivierungssequenz bewirkt. In der Folge kommt es bei der Mehrzahl der behandelten Patienten auch zu einer Verkleinerung des linksventrikulären Diameters und des linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumens [39,50]. In welcher Weise mechanistisch nach Verbesserung der elektromechanischen Effizienz und Entspannung der neurohumoralen Situation die strukturellen Reparaturmechanismen

der linken Kammer in Gang gesetzt werden, ist noch nicht vollständig geklärt. Übereinstimmend ergibt sich aus mehreren Untersuchungen [50,51], dass Frauen besser profitieren als Männer. Neben dem Geschlecht begünstigen nichtischämische Ätiologie und ein typischer Linksschenkelblock mit ausgeprägter LV-Dilatation bei aber noch nicht maximal reduzierter körperlicher Belastbarkeit [52]. einen günstigen strukturellen Verlauf unter CRT. Dem reversen linksventrikuläre Remodeling kommt besondere Bedeutung zu. Denn es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Volumenreduktion der linken Kammer im Verlauf mit einem verbesserten klinischen Verlauf und geminderten Herzinsuffizienzereignissen assoziiert ist [50,53].

1.9 Prognostische Beeinflussung durch CRT

Auch unter optimaler medikamentöser Therapie sind Patienten mit schwerer hochsymptomatischer HFREF und ventrikulärer Leitungsverzögerung durch eine hohe Mortalität belastet. So betrug die Sterblichkeit nach einem Jahr in der konservativen Kontrollgruppe der COMPANION-Studie 19% [41] und auch in dem etwas weniger schwer kranken Studienkollektiv der CARE-HF-Studie lag ohne CRT die jährliche Mortalität bei 9,7% [40]. In erster Linie ist hierbei die Sterblichkeit durch Progression der Herzinsuffizienz verursacht. Aber auch plötzliche, meist rhythmogen verursachte Todesfälle sind häufig. Die kardiale Resynchronisation minderte signifikant die Sterblichkeit in COMPANION um 36% im Studienarm, der einen Resynchronisations-Defibrillator (CRT-D) erhalten hatte. Im CRT-P-Arm, bei dem kein Defibrillator in das System integriert war, wurde die Sterblichkeit grenzwertig signifikant um 24% gesenkt. In Care-HF wurde die Gesamtsterblichkeit durch Dreikammer-Schrittmachertherapie (ohne Defibrillator) wiederum signifikant um 36% gemindert. In MADIT-CRT wurden weniger symptomatische Patienten mit schwer reduzierter Auswurffraktion und breitem QRS-Komplex behandelt. In diesem Kollektiv war während des Nachbeobachtungszeit von 2,4 Jahren die Kontrollgruppenmortalität niedriger und lag bei 7,3% (3%/Jahr). Diese niedrige Mortalität wurde im Studienzeitraum nicht durch CRT weiter vermindert [42]. Im Langzeitverlauf über 5,6 Jahre konnte dann gezeigt werden, dass Patienten mit milder Symptomatik und Linksschenkelblock eine um 41% geminderte Sterblichkeit unter CRT-D hatten, während Patienten ohne Linksschenkelblock eine um 57% erhöhte Mortalität durch biventrikuläre Stimulation hatten [54]. Es ist nun also einerseits gut und vielfach belegt, dass Patienten mit Linksschenkelblock mortalitätsbezogen von CRT-D

profitieren. Zugleich wurde aber gezeigt, dass Patienten mit breitem QRS ohne Linksschenkelblock durch CRT Schaden nehmen können. Gleiches gilt für Patienten mit HFREF und schmalem QRS-Komplex, aber echokardiographisch dokumentierter Asynchronie [55]. Nur bei gleichzeitigem Vorliegen eines langen AV-Block I° können auch Patienten ohne Linksschenkelblock prognostisch von biventrikulärer Stimulation profitieren [45].

2 Zielstellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird die Effektivität der CRT anhand der prospektiven Registerdokumentation konsekutiver Patienten mit schwerer HFREF eines Zentrums der Maximalversorgung im therapeutischen Alltag überprüft. Es werden hierzu die strukturellen Änderungen des linken Herzens im Langzeitverlauf unter CRT und die Prädiktoren der Größenreduktion der linken Kammer untersucht. Des Weiteren werden der Verlauf und die prognostische Bedeutung der Mitralinsuffizienz unter CRT und die Gesamtsterblichkeit des Studienkollektives mit ihren Determinanten untersucht. Ziel der Arbeit ist es zu dokumentieren, ob sich die in randomisierten Studien erhobenen Therapieeffekte der CRT in einem alltagsnahen Patientenkollektiv nachvollziehen lassen.

3 Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten konsekutiv in die Studie aufgenommen, die vom Jahr 2002 bis Februar 2011 in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter Auswurfraction der linken Kammer und eines spontanen oder stimulierten Linksschenkelblockes ein Stimulationssystem zur kardialen Resynchronisation erhielten. Es konnte sich hierbei entweder um ein Resynchronisationssystem mit integrierter Defibrillatorfunktion (CRT-D) oder um einen Dreikammerschrittmacher (CRT-P) handeln.

3.2 Implantation

Die Implantation erfolgte regelhaft nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten in Lokalanästhesie und nötigenfalls Kurzzeitsedation mit Midazolam sowie Etomidate für die Defibrillatortestung im Herzkatheterlabor. Zu Beginn des Eingriffs wurde regelhaft eine Antibiotikaphylaxe mit 2g Flucloxacillin i.v. durchgeführt. Es wurden über meist zwei Punktionen der Vena subclavia nacheinander drei Schrittmachersonden nach intrakardial vorgebracht. Zunächst wurde eine rechtsventrikuläre Defibrillator- oder Schrittmachersonde im rechtsventrikulären Apex als Ankersonde oder am rechtsventrikulären Septum als Schraubsonde nach elektrischer Überprüfung und Dokumentation regelrechter intrinsischer Signale (> 5 mV), einer regelrechten Stimulationsimpedanz (300 – 1500 Ω) und einer adäquaten Reizschwelle (≤ 1 V/ms) fixiert. Die rechtsventrikuläre Sonde wurde aus Sicherheitsgründen immer zuerst implantiert, da bei vorbestehendem Linksschenkelblock im Rahmen der ostialen Sondierung des Koronarsinus durch mechanische Irritation gelegentlich ein kompletter AV-Block verursacht wird, der angesichts der begleitenden intraventrikulären Leitungsstörung oft nicht durch einen suffizienten Kammerersatzrhythmus kompensiert wird. In einem solchen Fall ermöglicht die rechtsventrikuläre Sonde unproblematisch die absichernde Kammerstimulation. Für die Implantation der linksventrikulären Sonde wurde ein Führungskatheter in den Koronarsinus eingebracht. Dafür wurde er zunächst in den rechten Ventrikel vorgeführt und nachfolgend unter Rotation gegen den Uhrzeigersinn vor dem Koronarsinusostium platziert. Aus dieser Position wurde der

Katheter auf einem Führungsdraht mit J-Spitze mehrere Zentimeter in den Koronarsinus eingeführt. Wenn sich dies aufgrund einer ostialen („Thebesischen“) Klappe schwierig gestaltete, wurde ein diagnostischer Amplatz AL1-Koronarkatheter als Teleskopkatheter benutzt, welcher einen selektiveren Zugang zum Ostium erlaubt. Im Anschluss wurde der Koronarsinus mit seinen zuführenden Venenästen mit 1:1 mit NaCl 0,9% verdünntem Röntgenkontrastmittel dargestellt. Es wurde während des gesamten Studienzeitraums prinzipiell eine linksventrikulär laterale Position der linksventrikulären Elektrode in einem hochlateralen, mid-lateralen oder posterolateralen Venenast angestrebt, da für diese Positionen bereits früh im Verlauf der Evaluation der CRT ein hämodynamischer Vorteil im Vergleich zu anterioren Positionen gezeigt worden war [56]. Anteriore oder inferiore linksventrikuläre Elektrodenpositionen wurden nicht akzeptiert. Die linksventrikuläre Sonde wurde möglichst passend zur Venenanatomie ausgewählt, über einen Koronarführungsdraht (0,014 inch) in die Zielregion vorgebracht und hinsichtlich der elektrischen Wahrnehmungs- und Stimulationseigenschaften untersucht. Außerdem wurde getestet, ob es zur akzidentellen Miterregung des linken Nervus phrenicus kam. Im seltenen Fall, dass eine transvenöse linksventrikuläre Sondenimplantation nicht gelang, wurde der Patient zur offen epikardialen linksventrikulären Sondenimplantation durch die Kardiochirurgie vorgesehen. Die offene Sondenimplantation erfolgte dann als Zweiteingriff in der Kardiochirurgie der Charité. Nach der Implantation der linksventrikulären Sonde wurde eine rechtsatriale Sonde mit aktiver Schraubfixation implantiert. Hierbei wurde auf die Vermeidung von Farfield-Sensing aus der Kammer geachtet. Nach Sondenfixation infraclaviculär wurde eine subfaszial oder submuskulär lokalisierte Tasche präpariert, in die nach erfolgter Sondenkonnektion das CRT-Aggregat eingebracht wurde. Der abschließende Wundverschluss wurde dreischichtig mit nichtresorbierbarer Naht im Faszienniveau sowie einer resorbierbaren Subkutannaht und abschließender Hautnaht realisiert. Nach individueller Risikoeinschätzung durch den Implanteur wurde gegebenenfalls eine ICD-Testung mit gerätebasierter Induktion und Terminierung von Kammerflimmern durchgeführt. Abbildung 4 zeigt einen typischen postoperativen Durchleuchtungsbefund in zwei Ebenen.

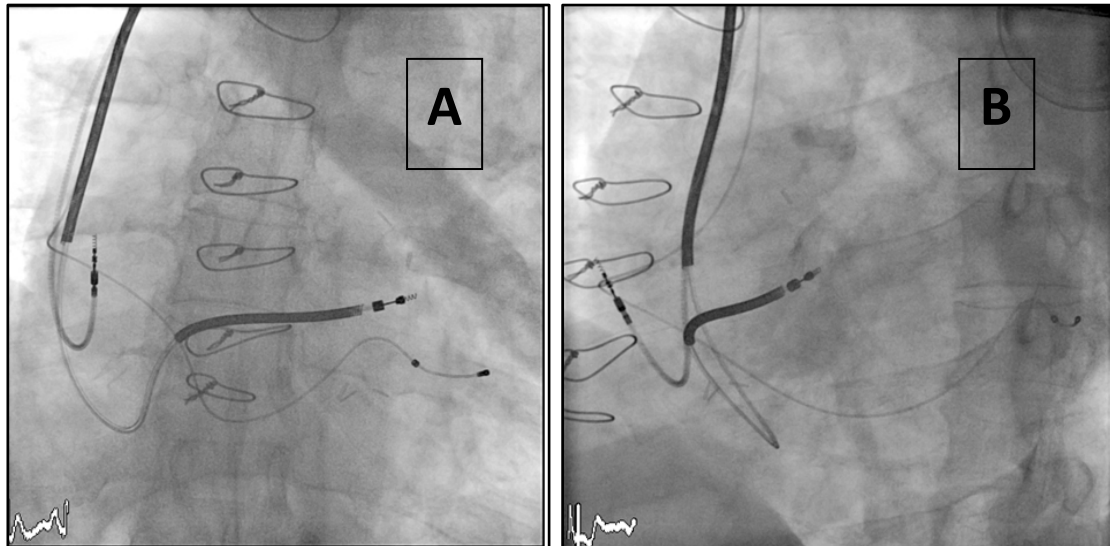


Abb. 4: Typischer postoperativer Durchleuchtungsbefund nach CRT-D-Implantation in zwei Ebenen: Posterior-anteriore Projektion, 15° kaudal anguliert (**A**), Links anterior oblique Projektion, 15° kaudal anguliert (**B**)

3.3 Postoperative Programmierung und Systemoptimierung

Mit kurzem Intervall nach der Implantation, meist am ersten Werktag nach dem Eingriff, erfolgte die technische Endkontrolle des Systems und eine an den dopplerechokardiographischen Messwerten orientierte Optimierung der Zeitsteuerung. Hierbei wurde die Stimulation möglichst auf die intrinsische Vorhoferregung getriggert. Es wurde die AV-Zeit abgestuft so programmiert, dass ein Optimum für die Verlängerung der transmitralen linksventrikulären Füllungszeit (FT) ohne Trunkierung der A-Welle sowie eine optimale Verkürzung des linksventrikulären Präejektionsintervalls (LVPEI) und der interventrikulären mechanischen Verzögerung (IVMD) erreicht wurde. Wenn keine befriedigende Verbesserung der Dopplerparameter durch die Modifikation der AV-Zeit erreichbar war, oder eine deutlich visuell erkennbare Kammerasynchronie trotz AV-Optimierung persistierte, wurde zusätzlich ein Zeitversatz zwischen der Erregung beider Ventrikelsonden eingestellt. Meist wurde hierbei eine linksventrikuläre Präexzitation von 20 – 50 ms gewählt. Die genannten Parameter werden im Abschnitt 3.4 im Detail erklärt.

Bei Defibrillatorsystemen wurde zusätzlich eine antitachykarde Programmierung abhängig von der Indikation eingestellt. Zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wurde in der Regel eine Zweizonenprogrammierung gewählt mit einer VT-Zone ab 350 ms Zykluslänge mit Überstimulation (ATP) als Primärtherapie einer

Kammertachykardie und nachfolgend abzugebenden Schocks bei ineffektivem ATP. Ab einer Zykluslänge der Arrhythmie von 300 ms wurde eine VF-Zone programmiert mit Schockabgabe zur Beendigung der Tachykardie oder des Kammerflimmerns. Ab 2006 wurde nach der Publikation der Pain-Free-Therapy-Studie [57] in dieser Zone zusätzlich auch eine kurzdauernde Überstimulation zur möglichst schockvermeidenden antitachykarden Behandlung eingestellt.

3.4 Echokardiographische Untersuchungen

3.4.1 Dopplerechokardiographische Untersuchungen

Im Rahmen der technischen Optimierung wurden folgende Parameter bei Eigenrhythmus und unter optimierter Stimulation als Akutmessungen dokumentiert:

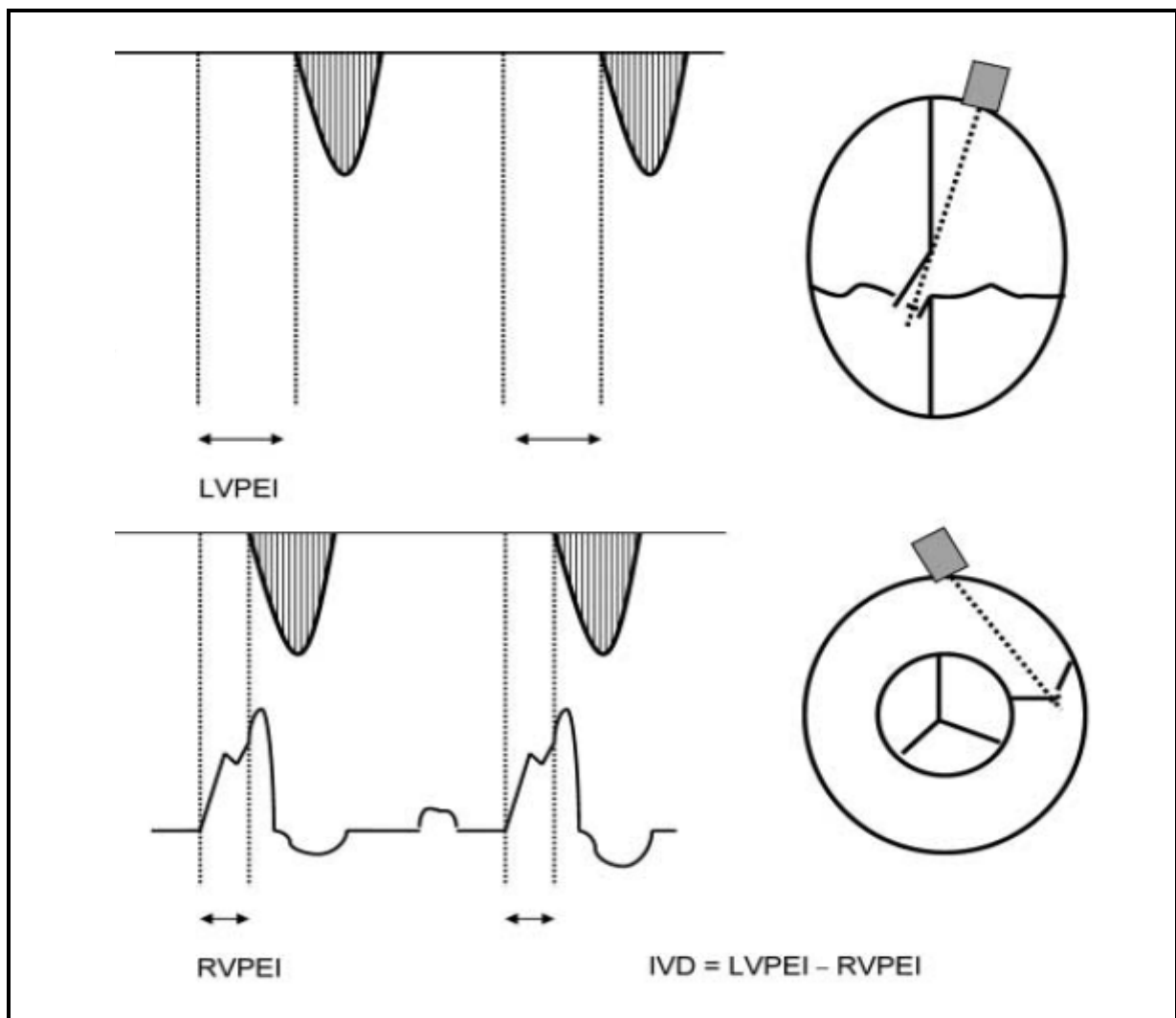


Abb. 5

- a) Linksventrikuläres Präejektionsintervall (LVPEI): Zeitintervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem im PW-Doppler gemessenen Beginn der transaortalen Ejektion. Dieser Parameter reflektiert die linksventrikuläre elektromechanische Erregung (siehe Abbildung 5).
- b) Interventrikuläre mechanische Verzögerung (IVMD): Dieser Parameter errechnet sich aus der Differenz der Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn der transaortalen bzw. der transpulmonalen Ejektion (LVPEI – RVPEI). Er bildet die interventrikuläre elektromechanische Asynchronie ab (siehe Abbildung 5).
- c) Transmitrale Füllungszeit (FT) und transmitrale Füllungsfraktion (FTc): Zeitintervall in ms vom Beginn der transmitralen LV-Füllung (E-Welle) bis zum Ende der Füllung (Ende der A-Welle). Die FTc ergibt sich als Quotient der Füllungszeit und der zugehörigen Herzzykluslänge (FT/CL) (siehe Abb. 6).

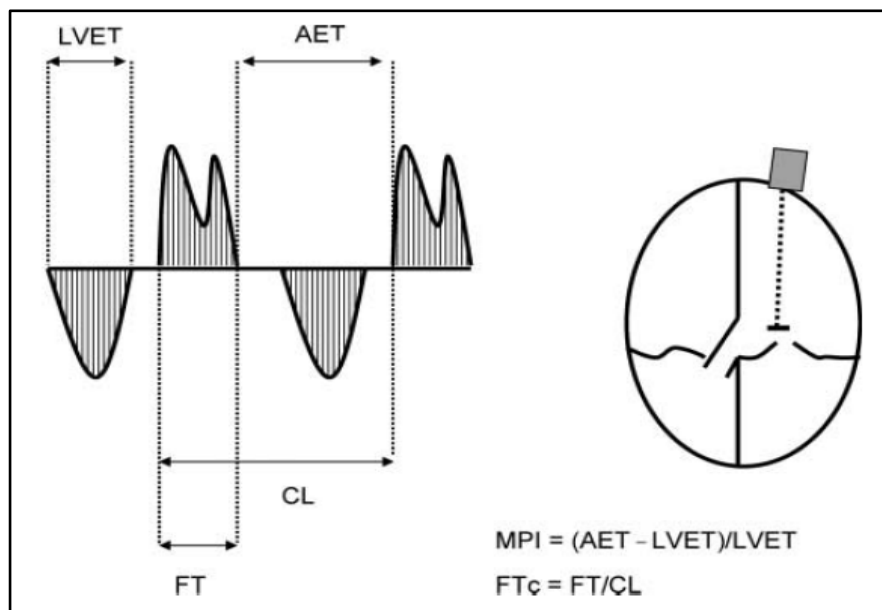


Abb. 6

- d) Aggregierte isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit (AIT): Ausgehend davon, dass die durch den Linksschenkelblock verursachte Asynchronie insbesondere eine Minderung der myokardialen Effizienz durch Verlängerung der isovolumetrischen Zeitintervalle verursacht, wurde die Summe der isovolumetrischen Zeiten als Parameter mitgeführt. Messbar wird

die AIT als Differenz aus der Zeit zwischen zwei Füllungsperioden (AET) und der linksventrikulären transaortalen Ejektionszeit (LVET).

- e) Myocardial Performance Index (MPI, Tei-Index): Quotient aus der aggregierten isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeit (AIT) eines Herzzyklus dividiert durch die transaortale Ejektionszeit (LVET). Der MPI reflektiert somit sowohl Anteile der systolischen linksventrikulären Funktion, als auch Anteile der diastolischen Funktion. Der Index ist dimensionslos.

3.4.2 Gewebedopplerparameter

Der aus dem echokardiographischen apikalen Vierkammerblick und Zweikammerblick erhobene Gewebedoppler stellt die apikalwärts gerichtete Geschwindigkeit der myokardialen Bewegung dar. In den genannten Einstellungen können jeweils basale und mediale Segmente im Interventrikularseptum, der Lateralwand, der inferioren Wand und der anterioren Wand dokumentiert werden. Für diese Studie wurde das Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur initialen myokardialen systolischen Bewegung der genannten 8 Segmente gemessen. Es wurde dann zur Darstellung der linksseitigen intraventrikulären Asynchronie als Streuungsmaß die Standardabweichung dieser elektromechanischen segmentalen Verzögerungen berechnet (SDEMD). Zusätzlich wurde die maximale Differenz (Spannweite) der für die Segmente erhobenen Verzögerungen berechnet (DEMDmax). Diese beiden Gewebedopplerparameter wurden als Maße der intraventrikulären Asynchronie im Eigenrhythmus vor der Optimierung und nach der dopplergesteuerten Optimierung in der frühen postoperativen Phase als Akutmessungen dokumentiert.

3.4.3 Linksventrikuläre und linksatriale Dimension

Als prognostisch bedeutsame [13], stabile und gut reproduzierbare Parameter [58] der Größe der linken Kammer und des linken Vorhofes wurden die enddiastolische Ventrikelweite (LVEDD) im Bereich der Spitzen der Mitralsegel und die maximale linksatriale Weite (LA) aus dem parasternalen Längsachsenschnitt nach den Vorgaben der Europäischen Gesellschaft für Echokardiographie [59] ermittelt. Die Dimension beider Parameter ist mm. Diese Parameter wurden vor Beginn der Resynchronisationstherapie sowie im weiteren Verlauf geplant während eines Jahres alle 3 - 6 Monate dokumentiert.

3.4.4 Mitralinsuffizienz

Das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz und ihr Schweregrad wurden im echokardiographischen Vierkammerblick und Zweikammerblick semiquantitativ ermittelt. Hierfür wurde unter Bewertung der Breite eines Regurgitationsjets, der Regurgitationsfläche und der „proximal isovelocity surface area“ (PISA) durch den Untersucher die Mitralinsuffizienz einem Schweregrad von 0 (keine Mitralinsuffizienz), I° (leichte Mitralinsuffizienz), II° (mäßige Mitralinsuffizienz) oder III° (beträchtliche Mitralinsuffizienz) oder IV° (schwere Mitralinsuffizienz) zugeordnet. Die Mitralinsuffizienz wurde parallel zur Erfassung der linkskardialen Dimensionen vor Beginn der Resynchronisationstherapie sowie im weiteren Verlauf geplant während eines Jahres alle 3-6 Monate dokumentiert. Eine Verbesserung der Mitralinsuffizienz wurde definiert als Rückgang des Schweregrades von \geq II° auf $<$ II° im chronischen Verlauf unter CRT.

3.5 Datenerfassung

Die prozedurbezogenen Implantationsdaten, Basischarakteristika der Patienten, Daten zur Medikation und echokardiographischen Ausgangs- und Verlaufsdaten wurden prospektiv in einer Excel-Tabelle unter Mitwirkung einer spezifisch hierfür beschäftigten Mitarbeiterin („Study Nurse“) fortlaufend dokumentiert.

3.6 Beurteilung des Vitalstatus

Für alle Patienten wurde zum Stichtag 28.02.2011 ermittelt, ob sie überlebt hatten oder verstorben waren. Bei Patienten, deren Vitalstatus nicht durch ein aktuelles Follow-up oder durch die Dokumentation des Todes im Krankenhausinformationssystem bekannt war, wurde durch telefonische Nachfrage beim Patienten, der Familie oder nötigenfalls beim Hausarzt der Vitalstatus ermittelt. Ein eventueller Todeszeitpunkt wurde monatsgenau dokumentiert. Da nur eine Minderzahl der Patienten im Krankenhaus verstorben ist, konnte eine sichere Todesursache häufig nicht zuverlässig ermittelt werden. Daher wurde auf eine differenzierte Klassifikation der Sterblichkeit jenseits der Feststellung der Gesamtmortalität verzichtet.

3.7 Statistische Auswertung

Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten dokumentiert. Die Verteilung stetiger Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung hin überprüft. Für normalverteilte Parameter werden als Maße der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Für nicht normalverteilte Parameter wird der Median mit Interquartilsabstand (1. Quartile, 3. Quartile) angegeben. Verteilungsabhängig wurden parametrische (Pearson) oder nichtparametrische (Spearman) bivariate Korrelationen ermittelt. Ebenfalls verteilungsabhängig wurden longitudinale Parameteränderungen entweder mit dem T-Test für gepaarte Stichproben oder der Wilcoxon-Rangsummentest angewandt. Zur multivariaten Ermittlung von Einflussfaktoren auf die linksventrikuläre und linksatriale Größenänderung wurde das Allgemeine lineare Modell (General Linear Model) angewandt. Die univariate und multivariate Evaluation von Einflussfaktoren wurde mit einer Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS in der Version 20.0 angewandt. Das Signifikanzniveau für statistische Tests wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika, medikamentöse Therapie und prozedurale Parameter

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es wurden 343 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $66,8 \pm 9,4$ Jahren bezogen auf die Mortalitätsanalyse in die Studie aufgenommen. Das Studienkollektiv litt an einer schweren systolischen Herzinsuffizienz mit einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von 25 (20,30)%. Der weit überwiegende Teil der Patienten (80,5%) waren Männer. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (58 %) hatte eine Koronare Herzkrankheit als Basis der Herzinsuffizienz, während 42% eine nicht ischämisch verursachte Myokarderkrankung hatten. Der initiale QRS-Komplex war mit 163 ± 29 ms massiv verbreitert. Der Kreatininwert lag bei durchschnittlich 1,19 (0,97,1,52) mg/dl und der Hämoglobinwert vor der CRT-Implantation lag bei $13,4 \pm 1,9$ g/dl.

Zum Zeitpunkt der Entlassung nach der CRT-Implantation erhielten 93,6% der Patienten einen Betarezeptorenblocker, 65,5% einen ACE-Hemmer, 25,9% einen Angiotensin-Rezeptorblocker, 88,0% einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker, 65,6% einen Mineralokortikoid-Antagonisten, 81,9% ein Thiazid- oder Schleifendiuretikum und 20,1% ein Digitalisglykosid.

Die mittlere Prozedurdauer (Schnitt-Naht) lag bei 110 (89;131) min. Die mittlere Röntgendurchleuchtungszeit lag bei 15,5 (11,1; 24,4) min.

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Medikation bei Entlassung nach CRT-Implantation

Patientenanzahl (n)	343
Alter (J)	$66,8 \pm 9,4$
Männliches Geschlecht (n/%)	276 (80,5)
Ischämische Kardiomyopathie (n/%)	199 (58,0)
Nichtischämische Kardiomyopathie (n/%)	144 (42,0)
Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)	25 (20 – 30)
QRS-Breite (ms)	163 ± 29
Kreatinin (mg/dl)	1,19 (0,97 – 1,52)
Hämoglobin (g/dl)	$13,4 \pm 1,9$
CRT-Defibrillator (n/%)	305 (88,9)

Medikation bei Entlassung:	
Betablocker (n/%)	321 (93,6)
ACE-Hemmer (n/%)	235 (65,5)
Angiotensin-Rezeptorblocker (n/%)	89 (25,9)
ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (n/%)	302 (88,0)
Aldosteron-Rezeptorblocker (n/%)	225 (65,6)
Diuretika (n/%)	281 (81,9)
Digitalisglykoside (n/%)	69 (20,1)

4.2 Ausgangswerte dopplerechokardiographischer Parameter vor CRT und deren Akutveränderungen unter optimierter CRT

Gepaarte dopplerechokardiographische Daten lagen von 256 Patienten vor. Das linksventrikuläre Präejektionsintervall LVPEI lag als Ausgangswert bei 151 ± 30 ms, die interventrikuläre mechanische Verzögerung IVMD bei $44 (26;60)$ ms, die transmitrale LV-Füllungszeit FT bei 342 ± 105 ms, die Füllungsfraktion FTc bei $0,40 \pm 0,078$, die Summe der isovolumetrischen Zeiten AIT bei $240 (189; 278)$ ms und der Myocardial Performance Index bei MPI $1,0 (0,78;1,23)$. Nach der postoperativen Optimierung ergab sich akut eine signifikante und quantitativ bedeutsame Verbesserung aller Parameter um $16 - 82\%$ im Sinne einer tendenziellen Normalisierung der Zeitintervalle des Herzzyklus. Gepaarte Gewebedopplerdaten lagen von 207 Patienten vor. Die initiale Standardabweichung der segmentalen elektro-mechanischen LV-Verzögerung SDEMD lag bei $41 (31; 64)$ ms und die initiale Spannweite der segmentalen LV-Verzögerung lag bei $115 (88;176)$ ms. Unter optimierter CRT ergab sich akut eine signifikante und quantitativ bedeutsame Verbesserung dieser Asynchronie dokumentierenden Parameter um über 40% . Die Akutänderungen der Doppler- und Gewebedopplerparameter sind im Einzelnen der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Akute Änderung der Dopplerparameter und der gewebedopplerbasierten intraventrikulären Asynchronie unter optimierter CRT

Dopplerparameter	ohne CRT	unter optimierter CRT	Änderung (%)	p-Wert
LVPEI (ms)	151 ± 30	127 ± 28	-16	< 0,001
IVMD (ms)	44 (26; 60)	8 (4; 21)	-82	< 0,001
LVET (ms)	247 ± 35	263 ± 33	+6,5%	< 0,001
FT (ms)	342 ± 105	410 ± 105	+20	< 0,001
FTc	0,40 ± 0,078	0,47 ± 0,070	+18	< 0,001
AIT (ms)	240 (189;278)	174 (140; 211)	-28	< 0,001
MPI	1,0 (0,78; 1,23)	0,68 (0,52; 0,86)	-32	< 0,001
Gewebedopplerparameter	ohne CRT	unter optimierter CRT	Änderung (%)	p-Wert
SDEMD (ms)	41 (31; 64)	24 (15; 34)	-41	< 0,001
DEMDmax (ms)	115 (88; 176)	67 (41; 104)	-42	< 0,001
LVPEI: linksventrikuläres Präejektionsintervall; IVMD: interventrikuläres mechanisches Delay; LVET: linksventrikuläre Ejektionszeit; FT: linksventrikuläre Füllungszeit; FTc: linksventrikuläre Füllungsfraktion; AIT: aggregierte isovolumetrische Zeit; MPI: Myocardial Performance Index; SDEMD: Standardabweichung der segmentalen elektromechniaschen Verzögerung; DEMDmax: Maximale Differenz der segmentalen elektromechanischen Verzögerung.				

4.3 Ausgangswerte und chronische Änderung der Weite von linker Kammer und linkem Vorhof unter CRT

Vor Etablierung der CRT lag der LVEDD bei 66 ± 9 mm und die LA-Weite bei 49 ± 7 mm. Echokardiographische Ausgangsbefunde lagen von 317 Patienten vor. Von 259 Patienten waren gepaarte Datensätze (Ausgangs-Echokardiographie und chronische Nachuntersuchung) verfügbar. Die chronische echokardiographische Nachverfolgungsdauer lag bei durchschnittlich $9,2 \pm 5,9$ Monaten. Nach dieser Zeit hatte der LVEDD im Mittel um 5 (0;10) mm abgenommen. In der chronischen Nachverfolgung lag der durchschnittliche LVEDD bei 61 ± 9 mm. Die relative Reduktion der diastolischen LV-Weite betrug also 7,6% und war statistisch signifikant

($p < 0,001$). Der linke Vorhof nahm in seiner Weite auf 48 ± 8 mm ab. Auch diese Diameteränderung um 1 (-3; 5) mm war statistisch signifikant ($p = 0,01$).

4.4 Ausgangswerte für die Mitralinsuffizienz und Änderung der Mitralinsuffizienz unter CRT

Für den initialen Schweregrad der Mitralinsuffizienz waren bei 292 Patienten Befunde verfügbar. Verlaufsdaten lagen von 272 Patienten vor. Im Mittel lag der initiale Schweregrad der Mitralinsuffizienz bei 1,5 (1;2). Im chronischen echokardiographischen Verlauf nahm die Mitralinsuffizienz auf einen mittleren Schweregrad von 1,0 (1,0;1,5) ab. Diese Verbesserung war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei 51,8% der Patienten lag initial eine Mitralinsuffizienz \geq II° vor. Dieser Anteil ging im chronischen Verlauf auf 37,2% zurück. Die Patienten, welche im Verlauf eine Verbesserung der Mitralinsuffizienz auf einen Schweregrad $<$ II° erlebten, waren in der initialen Dopplerechokardiographie durch eine stärker beeinträchtigte FTc (verbesserte Mitralinsuffizienz: initiale FTc $0,39 \pm 0,06$ versus nicht verbesserte Mitralinsuffizienz FTc $0,43 \pm 0,09$, $p < 0,01$) und eine stärkere Verlängerung der transmitralen Füllung im Akutverlauf (verbesserte Mitralinsuffizienz: Δ FTc $0,08 \pm 0,05$ versus nicht verbesserte Mitralinsuffizienz Δ FTc $0,05 \pm 0,05$, $p = 0,03$) charakterisiert. Die Verteilung der Mitralinsuffizienz vor CRT und im Langzeitverlauf ist aus Abbildung 7 ersichtlich.

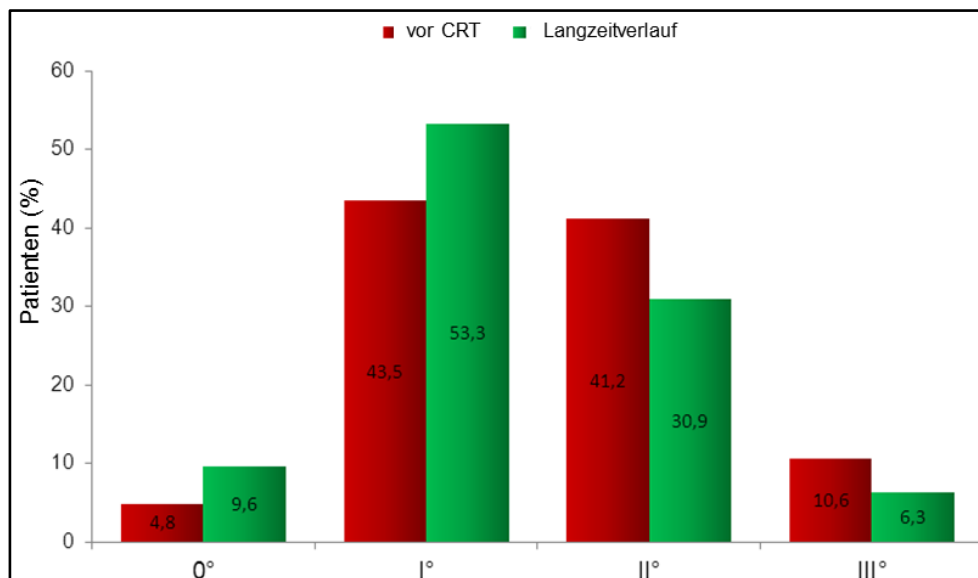
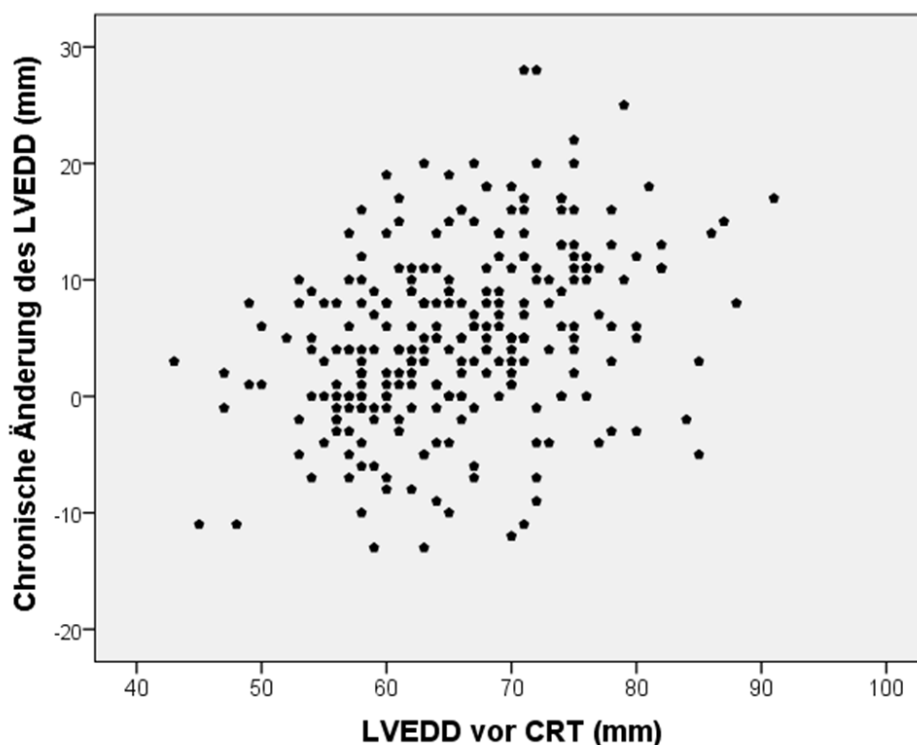


Abb. 7: Verteilung der Mitralinsuffizienz nach Schweregrad vor CRT und im Langzeitverlauf

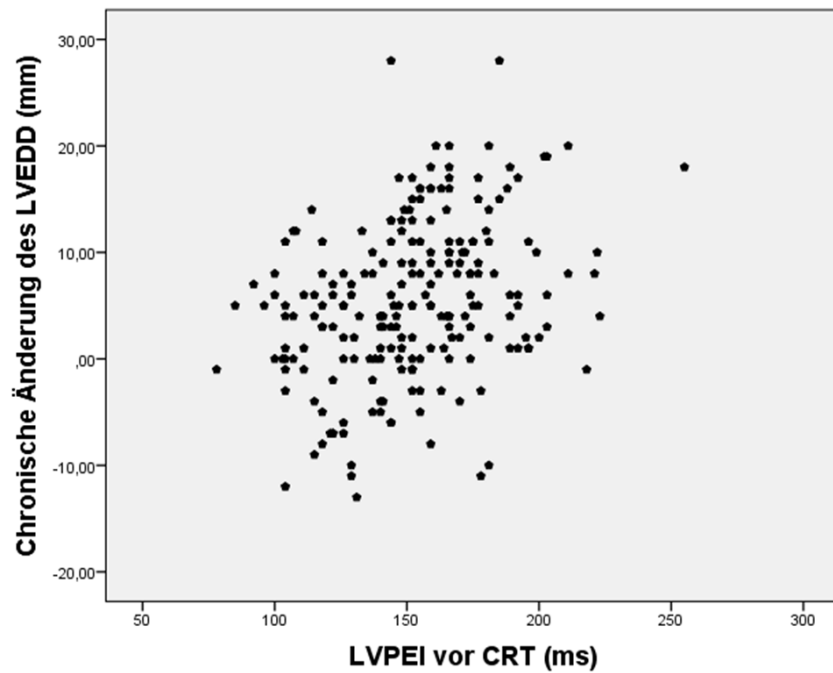
4.5 Univariate und multivariate Determinanten der linksventrikulären Verkleinerung unter chronischer CRT

Folgende Parameter waren bei der univariaten Analyse mit einer Verkleinerung des LVEDD im Langzeitverlauf signifikant assoziiert: Anfänglicher LVEDD ($r=0,347$, $p<0,001$, Abb. 8), initiales LVPEI ($r=0,327$, $p<0,001$, Abb. 9), initiales IVMD ($r=0,277$, $p<0,001$, Abb. 10), Ausmaß der akuten Verkürzung des LVPEI ($r = 0,269$, $p < 0,001$), Hämoglobinwert ($r=0,16$, $p=0,018$), initiale QRS-Breite ($r = 0,138$, $p=0,033$), Prozedurdauer ($r=-0,184$, $p=0,003$), initiale FTc ($r=-0,146$, $p=0,041$), initialer MPI ($\rho=0,138$, $p=0,046$), initiale SDEMD ($\rho=0,167$, $p=0,029$), initiale DEMDmax ($\rho=0,181$, $p=0,017$). Die kardiale Grunderkrankung, das Alter und das Geschlecht der Patienten waren nicht signifikant mit dem Ausmaß der linksventrikulären Größenminderung im Verlauf assoziiert. In der multivariaten Analyse ließen sich einzig der initiale LVEDD ($p<0,001$) und das initiale IVMD ($p=0,032$) als prädiktive Parameter für eine LV-Verkleinerung im Langzeitverlauf identifizieren.



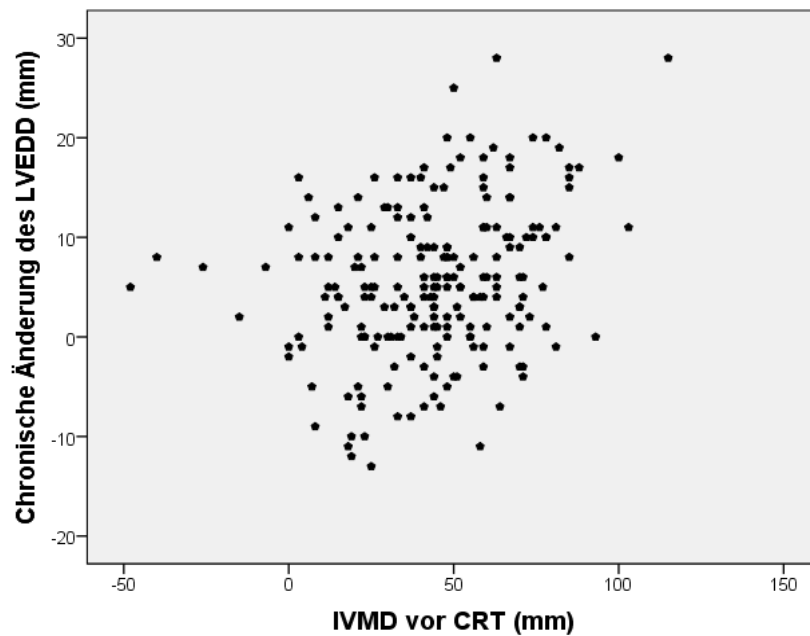
$r = 0,347, p = < 0,001$

Abb. 8: Assoziation von initialem LVEDD und chronischer Änderung des LVEDD unter CRT (lineare Regressionsanalyse). LVEDD Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter



$r = 0,347, p = < 0,001$.

Abb. 9: Assoziation von intialem LVPEI und chronischer Änderung des LVEDD unter CRT (lineare Regressionsanalyse). LVPEI: linksventrikuläres Präejektionsintervall.



$r = 0,277, p = < 0,001$

Abb. 10: Assoziation von intialem IVMD und chronischer Änderung des LVEDD unter CRT (lineare Regressionsanalyse). IVMD: Interventrikuläre mechanische Verzögerung

4.6 Gesamtüberleben unter CRT und Prädiktoren des Überlebens unter CRT

Die initial in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über im Mittel 28,3 (11,5; 55,7) Monate bezüglich des Überlebens nachbeobachtet. Während dieser Zeit verstarben 74 Patienten (21,7%). Entsprechend der medianen Nachverfolgungszeit ergibt sich hieraus eine annualisierte Sterblichkeit von 9,2%. Die Überlebenskurve des Gesamtkollektives ist in Abbildung 11 abgebildet.

Univariate Prädiktoren der Sterblichkeit im Verlauf waren die am Median dichotomisierte niedrige anfängliche LVEF, das am Median dichotomisierte erhöhte Kreatinin, der am Median dichotomisierte niedrige Hämoglobinwert, die initiale Mitralinsuffizienz \geq II° (siehe Abbildung 12), die chronisch residuale Mitralinsuffizienz \geq II° (siehe Abbildung 13), die fehlende Verbesserung der Mitralinsuffizienz auf einen Schweregrad \leq I°, die am Median dichotomisierte geringe Verkleinerung des LVEDD im Langzeitverlauf (siehe Abbildung 14) und die ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz. Hingegen waren das Lebensalter ($p=0,072$), das Geschlecht, die initial mindestens mäßige, im Verlauf aber verbesserte Mitralinsuffizienz, die initialen Dopplerparameter und die initialen Gewebedopplerparameter nicht prädiktiv für die Sterblichkeit im Langzeitverlauf. Die univariaten Prädiktoren der Sterblichkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Univariate Prädiktoren der Sterblichkeit im Langzeitverlauf

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
LVEF <25%	1,78	1,01 – 3,14	0,047
Kreatinin <1,19 mg/dl	0,31	0,18 – 0,52	< 0,001
Hämoglobin <13,5 g/dl	1,87	1,15 – 3,06	0,012
Mitralinsuffizienz <II°	0,36	0,22 – 0,59	< 0,001
Verkleinerung des LVEDD um < 5mm	2,08	1,11 – 3,90	0,023
Nichtischämische Ätiologie	0,61	0,38 – 0,99	0,043

Die univariaten Prädiktoren und das Lebensalter der Patienten wurden als Kovariaten in die multivariate Cox-Regressionsanalyse integriert. Hiernach verblieben einzig das erhöhte Kreatinin, die geringe Minderung des LVEDD im Verlauf

und die mindestens mittelgradig ausgeprägte anfängliche Mitralinsuffizienz als unabhängige signifikante multivariate Prädiktoren der Prognose. Hingegen war die im Verlauf verbesserte, anfänglich mindestens mittelgradige Mitralinsuffizienz auch multivariat nicht prädiktiv für Mortalität. Das Ergebnis der multivariaten Cox-Regression ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Multivariates Modell zur Analyse der Prädiktoren von Sterblichkeit im Langzeitverlauf

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
LVEF <25%	2,29	0,93 – 5,67	0,072
Kreatinin >1,19 mg/dl	1,40	1,03 – 1,89	0,030
Hämoglobin <13,5 g/dl	1,05	0,86 – 1,29	0,613
Mitralinsuffizienz <II°	0,32	0,16 – 0,62	0,001
Verkleinerung des LVEDD um < 5mm	2,65	1,19 – 5,88	0,017
Nichtischämische Ätiologie	0,72	0,35 – 1,49	0,369
Alter	1,02	0,98 – 1,06	0,31

Abbildung 11: Gesamtüberleben der Patienten im Langzeitverlauf

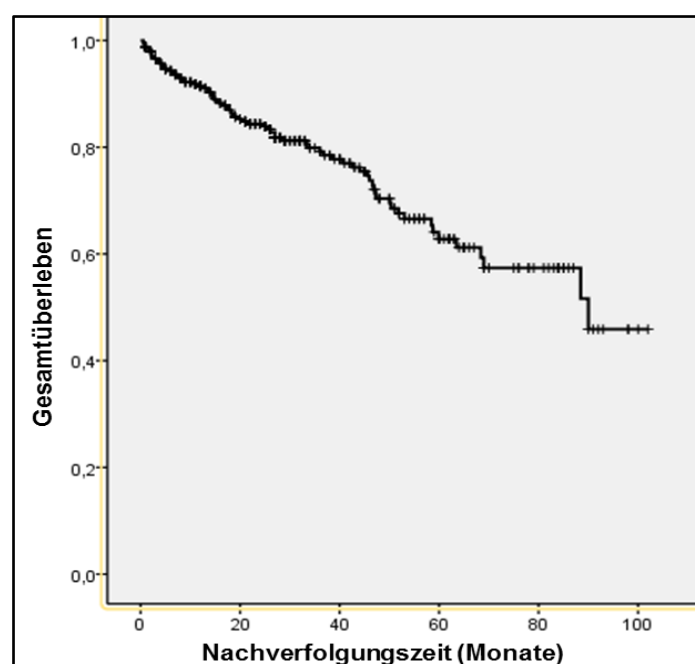


Abbildung 12: Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom anfänglichen Schweregrad der Mitralinsuffizienz \geq II° versus $<$ II° (A), Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom residualen Schweregrad der Mitralinsuffizienz \geq II° versus $<$ II° (B)

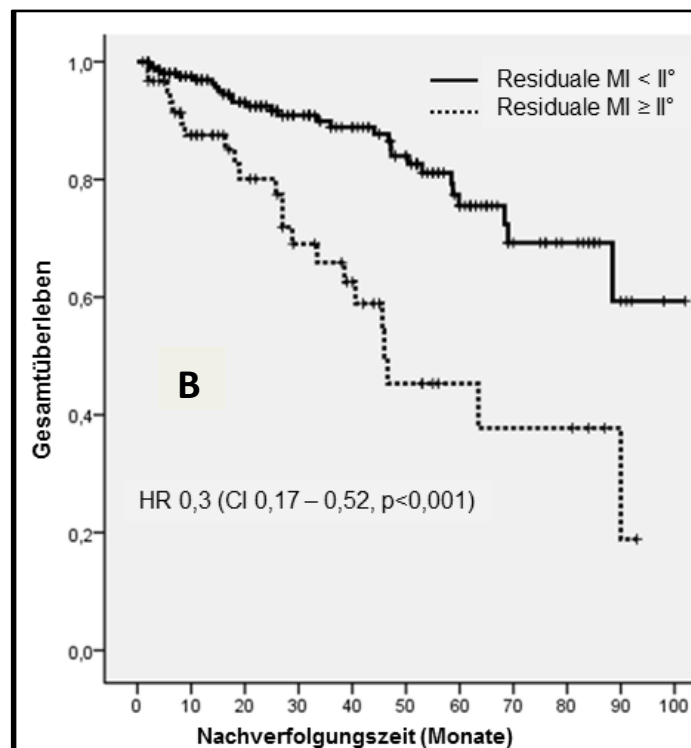
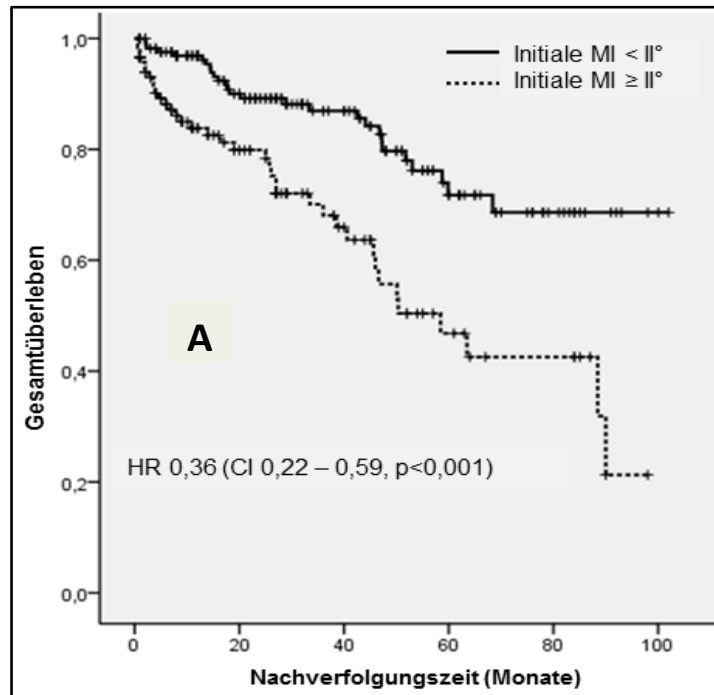


Abbildung 13: Überleben der Patienten mit initial mindestens mäßiger Mitralinsuffizienz (\geq II°) und im Verlauf verbesserter Mitralinsuffizienz ($<$ II°) („Improver“) im Vergleich zur Gesamtgruppe **(A)**. Überleben der Patienten mit initial mindestens mäßiger Mitralinsuffizienz (\geq II°) und im Verlauf weiter signifikanter Mitralinsuffizienz (\geq II°) („Non-improver“) im Vergleich zur Gesamtgruppe **(B)**.

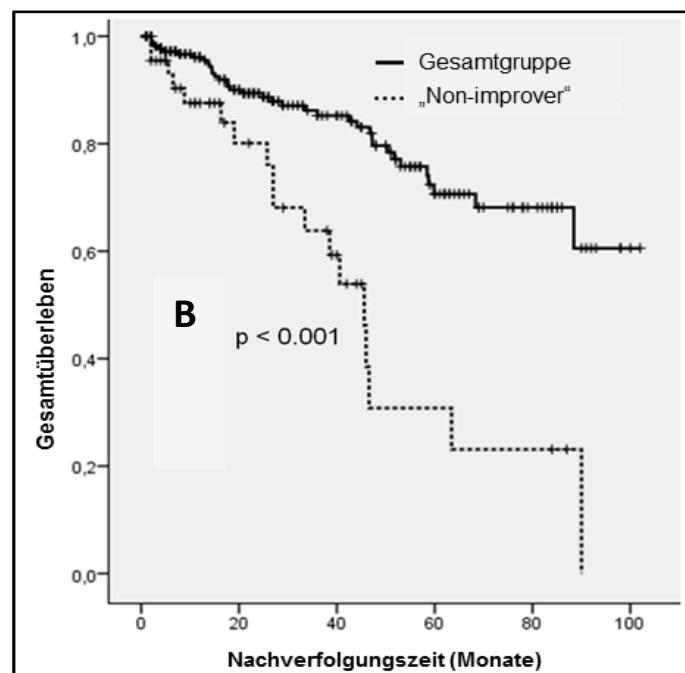
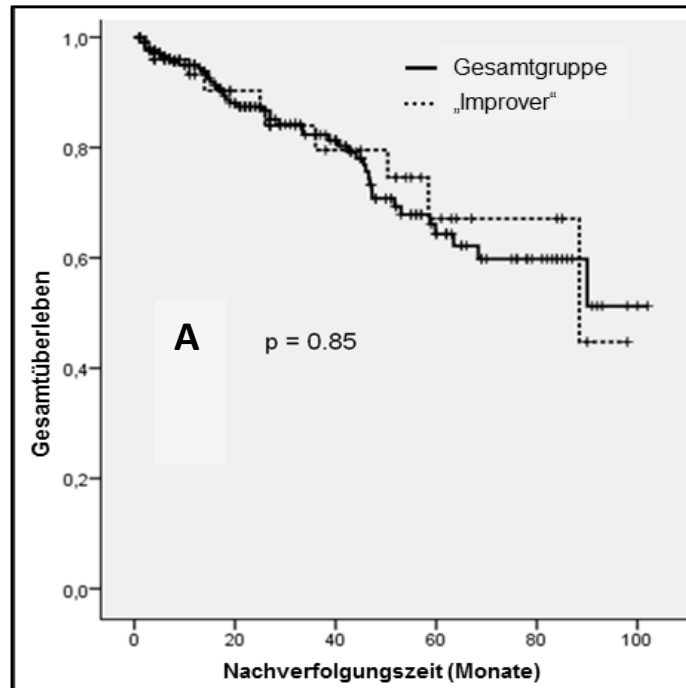
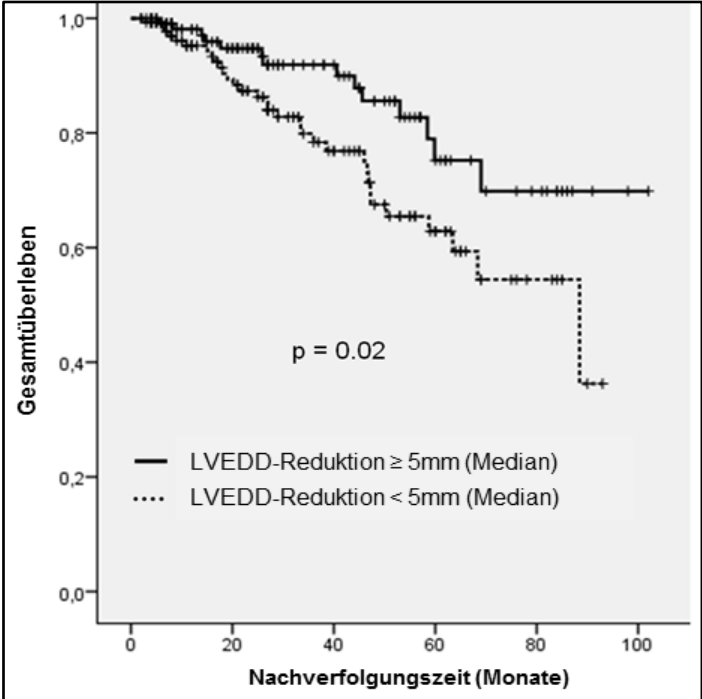


Abbildung 14: Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Reduktion der LV-Weite unter chronischer CRT um $\geq 5\text{mm}$ versus $< 5\text{mm}$ (Median).



5. Diskussion

Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock sind in besonderem Maße von rascher klinischer Verschlechterung und einer auch im Vergleich zu einem Herzinsuffizienzkollektiv ohne Linksschenkelblock erhöhten Mortalität bedroht [19,20]. Einerseits kann die ventrikuläre Leitungsverzögerung als Marker der weiter fortgeschrittenen strukturellen myokardialen Erkrankung angesehen werden und insofern mit erhöhter Sterblichkeit der Herzinsuffizienzpatienten assoziiert sein. Zum anderen ist aber inzwischen die elektromechanische ventrikuläre Asynchronie bei Linksschenkelblock als erheblich aggravierender Kofaktor der Herzinsuffizienz identifiziert [19].

Im Verlauf der schweren systolischen Herzinsuffizienz kommt es regelhaft zur progressiven strukturellen Verschlechterung mit zunehmender Dilatation der linken Herzkammer. Diese Dilatation, im angloamerikanischen Sprachraum als linksventrikuläres „Remodeling“ bezeichnet, ist mit einer schlechten Prognose der Patienten assoziiert [13,60]. Die Mitralinsuffizienz kann einerseits als Folgeerscheinung der linksventrikulären Dilatation, der veränderten linksventrikulären Geometrie und der ventrikulären Asynchronie (und insbesondere der konsekutiven Papillarmuskelfehlsteuerung) bei Patienten mit schwerer HFREF und Linksschenkelblock angesehen werden [16,17]. Andererseits führt die transmitrale Regurgitation zur zusätzlichen Volumenbelastung der linken Kammer und zur retrograden Druckbelastung des kleinen Kreislaufes und ist so aktiv an der Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik beteiligt. Auch eine Assoziation der Mitralinsuffizienz mit verschlechterter Prognose ist vorbeschrieben [18].

Mit der CRT steht eine Methode zur Verfügung, welche spezifisch den pathophysiologischen Aspekt der durch den Linksschenkelblock verursachten elektromechanischen Asynchronie durch zeitgerechte Erregung der linksventrikulären Lateralwand potentiell günstig beeinflussen kann. Die vorgelegte Arbeit geht der Frage nach, ob sich in einem konsekutiv an einem Zentrum der Maximalversorgung eingeschlossenen Patientenkollektiv der günstige Effekt der CRT auf die Verbesserung von Synchronizität und Effizienz des Herzens sowie auf die Struktur des linken Herzens nachweisen lässt und wie schließlich das Gesamtüberleben der Patienten unter CRT zu charakterisieren ist. Zudem hat sich diese

Studie zum Ziel gesetzt, mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, welche eine strukturelle Verbesserung der linken Kammer vorhersagen und das Überleben prognostizieren. Es sollte also an einem alltagsnahen Kollektiv nachvollzogen werden, ob sich echokardiographisch im Gewebedoppler, in konventionellen Dopplerparametern und in der zweidimensionalen Echokardiographie und Farbdopplerechokardiographie die mechanistische Verbesserung der Herzinsuffizienz durch CRT zeigen lässt, und welche Basis- und Verlaufparameter sich auf die Struktur des Herzens und die Prognose der Patienten auswirken.

Das untersuchte Herzinsuffizienzkollektiv stand unter leitliniengemäßer vollständiger medikamentöser Herzinsuffizienztherapie mit konsequent verordneter Therapie mit Betarezeptorenblockern und Hemmstoffen des Angiotensin-Aldosteronsystems.

Tatsächlich ließ sich zeigen, dass die Applikation eines atrio-biventrikulären Stimulationssystems zur Resynchronisation bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz und Schenkelblock die im Gewebedoppler dokumentierte intraventrikuläre Asynchronie akut in hohem Maße verbessern konnte. Sowohl die Streuung der segmentalen elektromechanischen Verzögerung der linken Kammer, als auch die maximale Spannweite der intraventrikulären Asynchronie ließ sich akut um mehr als 40 % vermindern. Weiter konnten wir nachweisen, dass sich durch die linksventrikulär basierte optimierte Stimulation die im konventionellen pulsed-wave Doppler zwischen pulmonal-arteriellem und aortalem Ejektionssignal gemessene interventrikuläre Asynchronie um über 80% vermindern und somit in der Regel aufheben ließ.

Die isovolumetrischen Zeitintervalle des Herzzyklus sind als Folge der kardialen Asynchronie und der gestörten myokardialen Effizienz bei Linksschenkelblock bedeutsam verlängert. Gleichzeitig ist die für die Nutrition des Herzens und die Hämodynamik so bedeutsame diastolische Füllung verkürzt, und es kommt häufig zur Superimposition von passivem und aktivem transmitralem Einstrom. In der vorliegenden Arbeit konnten wir nachweisen, dass sich diese ungünstigen Veränderungen des Herzzyklus durch die optimierte kardiale Resynchronisation erheblich verbessern lassen. Die aggregierten isovolumetrischen Zeitintervalle wurden um fast 30% akut verkürzt. Zugleich konnte eine ausgeprägte Verlängerung der absoluten diastolischen Füllungszeit ebenso wie der relativen Füllungsfraktion um 20% demonstriert werden. Die linksventrikuläre Ejektionszeit konnte ebenfalls, wenn auch im Ausmaß geringer, signifikant verlängert werden. Das linksventrikuläre

Präejektionsintervall als weiterer die systolische Effizienz abbildender Parameter wurde unter CRT akut und signifikant um 16% verkürzt. Es fanden sich somit deutliche Belege dafür, dass sowohl die linksventrikuläre Diastole, als auch die Systole durch die Resynchronisation funktionell erheblich verbessert werden können. Der aus der Dopplerechokardiographie abgeleitete Myocardial Performance Index reflektiert sowohl die systolische, als auch die diastolische linksventrikuläre Funktion. Auch dieser Index wurde durch die kardiale Resynchronisation numerisch um über 30% vermindert und somit massiv günstig beeinflusst. Die Verbesserung der Zeitintervalle des Herzzyklus entsprachen in ihrer Größenordnung dem aus der Literatur im Rahmen kontrollierter Studien [39] erwarteten Ausmaß. Die Verbesserung der interventrikulären Asynchronie und die Verminderung des Myocardial Performance Index war in dieser Arbeit numerisch sogar deutlicher ausgeprägt als erwartet.

Insofern konnten wir durch die Akutmessungen von Gewebedoppler und Dopplerparametern zeigen, dass sich tatsächlich durch kardiale Resynchronisation eine Verbesserung der Asynchronie und der pathologischen Alteration des Herzzyklus bewirken lässt. Die Daten aus kontrollierten Studien ließen sich diesbezüglich in einem Alltagskollektiv aus einem tertiären Versorgungszentrum nachvollziehen.

Es ist aus fundierenden Studien zur Evaluation der Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (SOLVD) [61] und der Betarezeptorenblocker (Carvedilol Heart Failure Study, CIBIS II-Studie, MERIT-HF) [62,63,64,65] bei Herzinsuffizienz vorbekannt, dass sich unter erfolgreicher medikamentöser Therapie die dilatierte linke Herzkammer im Sinne eines anhaltenden „reverse Remodeling“ wieder verkleinert. Dies wurde in ähnlicher, Weise auch für die CRT in unterschiedlichen Studien kongruent früh beschrieben [66]. Aus der MIRACLE-Studie wurde eine diastolische linksventrikuläre Volumenverminderung unter CRT von 27 ml [39] und eine Minderung des diastolischen linksventrikulären Diameters um 3 mm berichtet. In CARE-HF war nach 18 Monaten das endsystolische linksventrikuläre Volumen um durchschnittlich 26 ml vermindert [40], und die REVERSE-Studie berichtete eine systolische linksventrikuläre Volumenverkleinerung nach 12 Monaten von über 18 ml [53]. Noch stärker ausgeprägt war das „reverse Remodeling“ in der MADIT-CRT-Studie, aus der über eine durchschnittliche linksventrikuläre Verkleinerung von 37ml diastolisch und 39 ml systolisch berichtet wird [42]. Für die vorliegenden Studie

wurde als reliabel messbarer und robuster Parameter der linksventrikulären Dimension der enddiastolische Diameter erhoben. Dieser hat sich im Verlauf deutlich und signifikant im Durchschnitt um 5 mm, entsprechend 7,6%, verkleinert. Die Änderung lag etwas oberhalb des aus der MIRACLE-Studie berichteten Wertes, insgesamt aber in der vorbeschriebenen Größenordnung. Auch bezüglich der strukturellen Erholung der linken Kammer ließen sich also die Resultate der kontrollierten CRT-Studien im therapeutischen Alltag reproduzieren.

Die Weite des linken Vorhofes ist ein sensitiver Marker für die diastolische Funktion der linken Kammer [67]. Linksatriale strukturelle Veränderungen bei Herzinsuffizienz werden mit linksatrialer hämodynamischer Belastung und mit neurohumoralen Faktoren in Verbindung gebracht. Die linksatriale Druckbelastung und Dilatation wird auch im Zusammenhang gesehen mit erhöhter Dispersion der myozytären Refraktärität und sie scheint die atrialen Leitungseigenschaften zu modifizieren [68]. Die günstigen neurohumoralen Effekte [47] und die sowohl systolischen, als auch diastolischen Verbesserungen unter CRT lassen auch eine begrenzte strukturelle Erholung und Verkleinerung des linken Vorhofes möglich erscheinen. In der Literatur wurde die linksatriale Größe selten unter CRT mitbeurteilt, und es wurde nur wenig über linksatriales „reverse Remodeling“ unter CRT berichtet [69,70]. Tatsächlich wurde in der vorliegenden Studie kongruent mit der dopplerbasierten Hämodynamik und der linksventrikulären Verkleinerung und passend zur Literatur gezeigt, dass sich der linksatriale Diameter nach durchschnittlich 9,2 Monaten CRT signifikant leicht vermindert hat. Ob sich hieraus eine verminderte Inzidenz und Prävalenz atrialer Arrhythmien ergibt, kann allerdings aus dieser Studie nicht beurteilt werden, da Arrhythmieepisoden nicht dokumentiert wurden.

Welche Parameter erlauben eine Vorhersage, dass die linksventrikuläre Dimension im Verlauf kleiner wird? In der univariaten Analyse ergab sich in dieser Studie, dass das initiale Ausmaß der linksventrikulären Dilatation prädiktiv für seine konsekutive Verkleinerung war. Außerdem waren die Ausprägung der interventrikulären Asynchronie und die Länge der linksventrikulären systolischen Verzögerung vor Therapiebeginn sowie die akute Verbesserung der Präejektionszeit signifikant mit der chronischen linksventrikulären Diameterreduktion assoziiert. Schwächere, aber doch noch signifikante Assoziationen fanden sich univariat auch für die Gewebedopplerparameter der ventrikulären Asynchronie, die QRS-Dauer, die kurze Füllungszeit und den erhöhte Myocardial Performance Index. Diese Befunde können

zusammenfassend plausibel so interpretiert werden, dass eine stärker ausgeprägte anfängliche elektromechanische Alteration mit bereits stattgehabter Kammerdilatation eine bessere Wirksamkeit der CRT auf die strukturelle Erholung des linken Ventrikels erwarten lässt. Die ebenfalls nachzuweisende Assoziation zwischen „reverse Remodeling“ und der Hämoglobinkonzentration verweist auf mögliche humorale, beispielsweise anabole, Einflussfaktoren auf myokardiale Reparaturmechanismen. Dass der Hämoglobinwert auch weit oberhalb der klassischen Anämiedefinition relevant für den Verlauf einer systolischen Herzinsuffizienz sein kann, wurde in Sekundäranalysen der ELITE-II-Studie [71] und der SENIORS-Studie [72] als Nebenbefund im Rahmen der Evaluation medikamentöser Herzinsuffizienztherapie gezeigt. Allerdings hatten als unabhängige und stärkste Prädiktoren des „reverse Remodeling“ in der multivariaten Analyse nur der initiale linksventrikuläre Durchmesser und die anfängliche interventrikuläre dopplerbasierte Asynchronie Bestand. Aus unterschiedlichen Ursachen begleitet häufig eine Mitralinsuffizienz die schwere systolische Herzinsuffizienz und trägt zugleich zu ihrer Verschlechterung bei. Die Häufigkeit einer mittelgradigen oder schweren Mitralinsuffizienz beträgt um 60% bei ischämischer Kardiomyopathie und um 40% bei nichtischämischer Kardiomyopathie [73,74]. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich durch CRT bei Patienten mit Linksschenkelblock und schwerer HFREF der Schweregrad der hier semiquantitativ graduierten Mitralinsuffizienz signifikant und relevant vermindern ließ. Dieser Befund reproduziert publizierte Daten aus einer Beobachtungsstudie [75] und zwei randomisierten Studien [39,50]. Vor Initiierung der CRT wiesen mehr als die Hälfte der Patienten eine mindestens mittelgradige Mitralinsuffizienz auf, während dies unter chronischer CRT nur noch bei etwas mehr als einem Drittel nachweisbar war. Da sowohl dem Vorhandensein, als auch der Dynamik der Mitralinsuffizienz bei HFREF außerordentliche prognostische Bedeutung zukommt, ergibt sich hier sicher noch ein bedeutsames Forschungsfeld im Kontext der CRT.

Die Sterblichkeit in der hier untersuchten Patientengruppe war, wie bei einem besonders kranken Herzinsuffizienzkollektiv zu erwarten, hoch und lag auch oberhalb der Mortalität in einem gemischten Kollektiv mit implantiertem ICD [76]. Die Reduktion der Sterblichkeit durch CRT bei Patienten mit Linksschenkelblock und schwerer HFREF konnte angesichts des Registerdesigns ohne Kontrollgruppe in dieser Studie nicht überprüft werden. Die Mortalität stieg bei dem hier untersuchten Studienkollektiv nahezu linear mit der Beobachtungszeit an und belief sich auf

9,2%/Jahr. Dieser Wert liegt in der Größenordnung der Therapiegruppenmortalität schwer symptomatischer HFREF-Patienten, wobei er sich etwas oberhalb der Sterblichkeit in CARE-HF (8,2%) und deutlich unterhalb des in der COMPANION-Studie dokumentierten Niveaus (12% im CRT-D-Arm, 15% im CRT-P-Arm) einordnet [40,41]. Als univariate Prädiktoren der Sterblichkeit fanden sich in der vorliegenden Studie eine niedrige linksventrikuläre Auswurffraktion, ein über den Medianwert erhöhter Kreatininwert, ein Hämoglobinwert unterhalb des Medians von 13,5 g/dl, eine initial mindestens mittelgradig ausgeprägte Mitralinsuffizienz, eine unterdurchschnittliche oder fehlende Verkleinerung des linken Ventrikels unter CRT sowie eine ischämische Verursachung der Herzinsuffizienz. Die Nierenfunktionseinschränkung und die Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, die sich zum Teil im Serumkreatininwert widerspiegelt, wurde wiederholt als starker prognostischer Prädiktor bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben [77,78,79,80]. Gleiches gilt für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion [13]. Wie oben erwähnt, ist die Assoziation von Mortalität und Hämoglobin in der Literatur bereits mehrfach belegt [81,82,83,84,85]. Verschiedentlich wurde in hierauf basierten Interventionsstudien versucht, bei Patienten mit erniedrigter Hämoglobinkonzentration durch die Gabe von Erythropoese stimulierenden Substanzen oder Eisen eine prognostische Besserung zu erreichen.

In der STAMINA-HeFT-Studie [85] erbrachte die erfolgreiche Anhebung des Hämoglobins allerdings keine Verbesserung von Belastbarkeit oder Lebensqualität.

Auch in der RED-HF-Studie [86] konnten trotz Anämie-Korrektur Todesfälle und durch Herzinsuffizienz bedingte Klinikeinweisungen nicht verringert werden.

Auch die in ähnlicher Zielsetzung bei renaler Anämie durchgeführte TREAT-Studie fand keine Verringerung der Inzidenz kardiovaskulären oder renalen Ereignisse [87].

Entsprechend kam die Cochrane-Analyse im Jahr 2014 nicht zu einer Empfehlung zugunsten der Anwendung von Erythropoese stimulierenden Agenzien zur Verbesserung der Prognose und körperlichen Belastbarkeit [88,89].

Anker et al. zeigten, dass durch intravenöse Eisentherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II–III und einer Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 und 13,5 g/dl sowie einem niedrigen Serumferritin oder niedriger Transferrinsättigung die Lebensqualität und die Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest nach sechs Monaten zu verbessern war [90]. Unsere Studienergebnisse stützen die prognostische Bedeutung der Hämoglobinkonzentration, bringen diese

aber eher in den Kontext des verbesserten linksventrikulären „reverse Remodelings“ unter CRT. Die adverse prognostische Bedeutung einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz ist ebenfalls vorbeschrieben [21] und angesichts der bekannten arrhythmogenen Eigenschaften postinfarzieller Myokardnarben und auch der progressiven Natur der Koronarerkrankung verständlich.

Die unterdurchschnittliche Nierenfunktion, das fehlende oder wenig ausgeprägte „reverse Remodeling“ und als stärkster Prädiktor die mindestens mittelgradige initiale Mitralinsuffizienz blieben im hier berichteten Studienkollektiv auch in der multivariaten Analyse prognostisch prädiktiv. Die Assoziation von Überleben und „reverse Remodeling“ kann inzwischen insbesondere auch aufgrund der Daten aus der MADIT-CRT-Studie als gesichertes Wissen gelten [42,91]. Hervorzuheben ist, dass sich in der vorliegenden Studie für die Mitralinsuffizienz ein kritisch bedeutsamer Einfluss der Dynamik dieses Vitiums unter Therapie nachweisen ließ. Zwar wurde wie erwähnt eine mindestens mittelgradige initiale Regurgitation als wichtiger Prognosefaktor identifiziert. In einer vertiefenden Analyse zeigte sich dann aber, dass die Mortalitätsassoziation der Mitralinsuffizienz nur dann Bestand hatte, wenn sie auch unter chronischer CRT noch mit zumindest mittelgradigem Schweregrad nachweisbar war. Wenn dagegen eine anfänglich bedeutsame Mitralinsuffizienz im Verlauf zu beseitigen war, oder nur noch leichtgradig nachweisbar war, so unterschied sich die Prognose dieser Subgruppe nicht vom Gesamtkollektiv.

5.1 Limitationen

Die bedeutsamste Limitation der Studie ergibt sich aus ihrem trotz prospektiver Datendokumentation retrospektiven und nicht kontrollierten Design. Insofern lassen sich keine kausalen Aussagen ableiten. Die Generierung von weiterführenden Hypothesen – beispielsweise zur Bedeutung der Mitralinsuffizienz – und der Überprüfung der in kontrollierten Studien erhobenen Befunde im Behandlungsalltag sind aber dennoch wichtige Beiträge, welche eine Registeranalyse leisten kann. Eine weitere Schwäche dieser Studie kann in der nur semiquantitativen Erfassung der Mitralinsuffizienz gesehen werden. In weiteren kontrollierten prospektiven Studien zur Beeinflussung der unter CRT fortbestehenden Mitralinsuffizienz sollten auch die den Schweregrad definierenden Größen (PISA, Regurgitationsjet, Regurgitationsfläche) und nicht nur der resultierende Schweregrad des Vitiums quantifiziert werden. Wie häufig in Registeranalysen waren die Datensätze nicht für alle Parameter vollständig.

Hieraus kann sich ein unkontrollierbarer Einfluss nicht gemessener Fehlkorrelationen trotz multivariater Analysemethodik ergeben. Auch ist keine Dokumentation der doppler- und gewebedopplerbasierten Parameter der Asynchronie und Hämodynamik im Langzeitverlauf erfolgt. Für diese Untersuchung wurde keine Analyse von Arrhythmieepisoden im Verlauf unternommen. Daher kann keine Aussage gemacht werden, ob das Überleben in unserem Kollektiv durch eine günstige Beeinflussung der Inzidenz von Kammerarrhythmien mitbestimmt war. Kongruente Befunde lassen inzwischen eine solche begrenzte antiarrhythmische Wirksamkeit der CRT vermuten [91,92,93].

6. Schlussfolgerung

Die im Rahmen der randomisierten Evaluation der CRT bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock erhobenen Effekte der hämodynamischen Verbesserung und auch die linksventrikuläre wie linksatriale Diameterreduktion unter Resynchronisationstherapie lassen sich ebenso in einem Alltagskollektiv reproduzieren wie die Besserung der Mitralinsuffizienz. Das Ausmaß der linksventrikulären Verbesserung scheint insbesondere von der Ausprägung der anfänglichen elektromechanischen und strukturellen Alteration der linken Kammer bestimmt zu sein. Das Überleben der Patienten ist insbesondere mit der Integrität der Nierenfunktion, der linksventrikulären Verkleinerung unter CRT sowie der Besserung einer initial nachweisbaren relevanten Mitralinsuffizienz assoziiert. Die persistierende oder sich verschlechternde Mitralinsuffizienz \geq II°, das Ausbleiben einer linksventrikulären Verkleinerung unter Therapie sowie eine Einschränkung der Nierenfunktion lassen sich als Risikoprädiktoren für einen komplikationsbehafteten Verlauf identifizieren. Entsprechend lässt sich aus dieser Studie ableiten, dass unbedingt neben Kontrollen der Nierenfunktion echokardiographische Verlaufsuntersuchungen zur Beurteilung des linksventrikulären Remodelings und der Mitralinsuffizienz unter CRT erfolgen sollten. So können Patienten identifiziert werden, die besonders aufmerksam beobachtet und begleitet werden müssen, und bei denen Möglichkeiten zur technischen Optimierung der CRT ebenso wie weitere flankierende Behandlungsmaßnahmen erwogen werden müssen. Die Wirksamkeit spezifischer Behandlungsoptionen wie der katheterbasierten extrananatomischen Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip®) für die residuale Mitralinsuffizienz unter CRT sollte im Rahmen kontrollierter Studien untersucht werden. Angesichts der starken Mortalitätsassoziation der Mitralinsuffizienz sollte diesem Aspekt hohe hohe Priorität eingeräumt werden. Erste Daten aus Beobachtungsstudien hierzu sind ermutigend [94].

Literaturverzeichnis

1. Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;14:1787-847.
2. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). *Gesundheit im Alter, Statistisches Bundesamt, Bericht 2012.*
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2012;125:188-97.
4. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Shanthi Mendis, Pekka Puska and Bo Norrving *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.* Geneva. World Health Organization 2011. ISBN 978 92 4 156437 3 <http://www.who.int>
5. Weiland SK, Rapp K, Klenk J, Keil U. Zunahme der Lebenserwartung. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;16:A1072-77.
6. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 ;63:2817-27.

7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: *Circulation* 2006;113:1807-16.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008;29:270-6.
9. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol.* 2014;6:602-9.
10. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:767-78.
11. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001;22:228-236.
12. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:180-95.

13. Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure J Am Coll Cardiol. 2002;39:1414-21.
14. Weil J, Schunkert H. Pathophysiology of chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2006;95 Suppl 4:1-15.
15. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev. 2005;85:1093-129.
16. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. Circulation 1997;96:1999-2008.
17. Tigen K, Karaahmet T, Dundar C, Guler A, Cevik C, Basaran O, Kirma C, Basaran Y. The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. Eur J Echocardiogr. 2010;11:671-6.
18. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefenelli C, Di Lenarda A, Opasich C. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7:1112-7.
19. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989;79:845.
20. Kalra PR, Sharma R, Shamim W, Doehner W, Wensel R, Bolger AP, Genth-Zotz S, Cicoira M, Coats AJ, Anker SD. Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration. Int J Cardiol. 2002;86:225-31.

21. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. 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;143:398-405.
22. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, Buell U, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1523-8.
23. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.
24. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J.* 2004;25:571-8.
25. Leclercq Ch, Kass DA. Reverting the Failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 194-201.
26. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation* 2002; 105:2861-66.
27. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122:528-534.

28. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2004;93:244-6.
29. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;17:139-52.
30. Appleton CP, Basnight MA, Gonzalez MS. Diastolic mitral regurgitation with atrioventricular conduction abnormalities: relation of mitral flow velocity to transmitral pressure gradients in conscious dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:843-9.
31. Ishikawa T, Kimura K, Miyazaki N, Tochikubo O, Usui T, Kashiwagi M, Ishii M. Diastolic mitral regurgitation in patients with first-degree atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992 ;15:1927-31.
32. Barold SS, Cazeau S. The first reports of electrical multisite ventricular activation in humans. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:2117-9.
33. De Teresa E, Chamorro JL, Pulpon LA. An even more physiological pacing: Changing the sequence of ventricular activation. In K Steinbach, D Glogar, A Laszkovics, et al (eds): *Cardiac pacing. Proceedings of the VIIth World Symposium on Cardiac pacing.* Darmstadt, Steinkopff Verlag 1983, 395-400.
34. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1974-9.
35. Nelson GS, Berger RD, Fetcs BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left Ventricular or Biventricular Pacing Improves Cardiac Function at Diminished Energy Cost in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle-Branch Block. *Circulation* 2000;102: 3053-59.

36. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991;325:1468-75.
37. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999;83:130-135.
38. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group.. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2109-16.
39. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
40. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
41. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW and Arthur M. Feldman AM, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigator (COMPANION = COMparison of Medical

Therapy, Pacing, and defibrillation in heart failure). *N. Engl. J. Med.* 2004; 350, 2140-50.

42. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-38.
43. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure.. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-95.
44. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ; MADIT-CRT Investigators Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061-72.
45. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:645-51.
46. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1454-9.

47. Seifert M, Schlegl M, Hoersch W, Fleck E, Doelger A, Stockburger M, Butter C. Functional capacity and changes in the neurohormonal and cytokine status after long-term CRT in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2007;121:68-73.
48. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
49. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873-80.
50. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vitoria E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ; MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-92.
51. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St John Sutton M, Harrison Hudnall J, Cerkenvenik J, Linde C. The impact of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy: Results of the REVERSE study. *Heart Rhythm.* 2014;14:1547-71.
52. Çelebi Ö, Knaus T, Blaschke F, Habedank D, Döhner W, Nitardy A, Stockburger M. Extraordinarily favorable left ventricular reverse remodeling through long-term cardiac resynchronization: super-response to cardiac resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:870-6.

53. Gold MR, Daubert JC, Abraham WT, Hassager C, Dinerman JL, Hudnall JH, Cerkenvenik J, Linde C Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1163-8.
54. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014;370:1694-701.
55. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395-405.
56. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
57. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, Canby RC, Khalighi K, Machado C, Rubenstein DS, Volosin KJ; PainFREE Rx II Investigators Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-6.
58. Wallerson DC, Devereux RB. Reproducibility of echocardiographic left ventricular measurements. *Hypertension* 1987;9:116-18.

59. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, Zamorano J, Nihoyannopoulos P; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:438-48.
60. Pfeffer MA. Mechanistic lessons from the SAVE Study. Survival and Ventricular Enlargement. *Am J Hypertens.* 1994;7:106-111.
61. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
62. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55.
63. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2001;141:899-907.
64. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
65. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–07.
66. Auricchio A, Spinelli JC, Trautmann SI, Kloss M. Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2002;8(6 Suppl):549-55.

67. Rossi A, Gheorghiade M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: structure, function, and significance. *Circ Heart Fail.* 2014;7:1042-9.
68. Solti F, Vecsey T, Kékesi V, Juhász-Nagy The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *A. Cardiovasc Res.* 1989;23:882-6.
69. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E; VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of Long-Term Biventricular Stimulation for Resynchronization on Echocardiographic Measures of Remodeling *Circulation* 2002;105:1304-10.
70. Stockburger M, Nitardy A, Fateh-Moghadam S, Krebs A, Celebi O, Karhausen T, Dietz R. Electrical remodeling and cardiac dimensions in patients treated by cardiac resynchronization and heart failure controls. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:70-7.
71. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1021-8.
72. von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, Manzano L, Flather M, Anker SD Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:656-63.
73. Perez de Isla L, Zamorano J, Martinez Quesada M, et al. Prognostic significance of ischemic mitral regurgitation after non-Q-wave acute myocardial infarction. *J Heart Valve Dis* 2005;14:742-8.
74. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg* 2011;26: 385-92.

75. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765-70.
76. Stockburger M, Krebs A, Nitardy A, Habedank D, Celebi O, Knaus T, Dietz R. Survival and appropriate device interventions in recipients of cardioverter defibrillators implanted for the primary versus secondary prevention of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32 Suppl 1:16-20.
77. Löffler AI, Cappola TP, Fang J, Hetzel SJ, Kadlec A, Astor B, Sweitzer NK. Effect of renal function on prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:62-8.
78. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
79. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, Rossing P, Sarnak MJ, Stengel B, Yamagishi K, Yamashita K, Zhang L, Coresh J, de Jong PE, Astor BC; **Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium**. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1649-61.
80. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M, Hambrecht R, Bruder O, Hartmann A, Rauchhaus M, Zahn R, Brachmann J, Tebbe U, Neumann T, Strasser RH, Böhm M, Störk S, Hochadel M, Heidemann P, Senges J. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the Evidence based Treatment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:1006-14.

81. Darlington O, Okonko, Dirk J, Van Veldhuisen, Philip A, Poole-Wilson, and Stefan D. Anker Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence *European Heart Journal* 2005;26: 2213-14.
82. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, von Haehling S, Kjekshus J, Ponikowski P, Dickstein K; OPTIMAAL Investigators. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J.* 2009; 30:1331-9.
83. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, von Haehling S, Kjekshus J, Ponikowski P, Dickstein K; OPTIMAAL Investigators. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J.* 2009;30:1331-9.
84. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27.
85. Jalal K. Ghali, MD; Inder S. Anand, MD, FRCP, DPhil; William T. Abraham, MD; Gregg C. Fonarow, MD; Barry Greenberg, MD; Henry Krum, MD; Barry M. Massie, MD; Scott M. Wasserman, MD; Marie-Louise Trotman, MS; Yan Sun, MS; Beat Knusel, PhD; Paul Armstrong, MD; on behalf of the Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients With Symptomatic Heart Failure and Anemia *Circulation* 2008;117:526-535.
86. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.

87. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
88. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, Wiebe N, Strippoli GF Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 8;12
89. Achilli A, Turreni F, Gasparini M, Lunati M, Sassara M, Santini M, Landolina M, Padeletti L, Puglisi A, Bocchiardo M, Orazi S, Perego GB, Valsecchi S, Denaro A. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in very old patients: the Insync/Insync ICD Italian Registry. *Europace* 2007;9:732-8.
90. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
91. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416-23.
92. Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:824-7.

93. Blaschke F, Knaus T, Celebi O, Krebs A, Nitardy A, Habedank D, Dietz R, Stockburger M. Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation occurs less often in patients with left bundle branch block and combined resynchronization and defibrillators than in patients with narrow QRS and conventional defibrillators. *Europace* 2012;14:224-9.
94. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, Pedrazzini GB, van der Heyden J, Fratini S, Klersy C, Komtebedde J, Franzen O; PERMIT-CARE Investigators. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2183-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabrizio Esposito, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ Prädiktoren des klinischen und echokardiographischen Langzeitverlaufes unter kardialer Resynchronisationstherapie bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Leitungsstörung“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM 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 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 31.01.2015

Unterschrift

Lebenslauf

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

DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn PD Dr. med. Martin Stockburger für die Übertragung des Themas, die Zeitaufwendungen für Ergänzungsvorschläge und seine Geduld bei der Vornahme der Korrekturen bedanken. In diesem Sinne auch ein Dankeschön an seine Familie.

Ich danke meiner Frau Kerstin, die mit Geduld und gutem Zuspruch eine große Unterstützung war; außerdem danke ich meinen Kindern Thelva, Kerstin, Peer und Thorben, die mit viel Verständnis meine Abwesenheit toleriert haben.