

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkung der kardialen Resynchronisationstherapie auf die
linksventrikuläre Herzfunktion: Beeinflusst das Vorhandensein von
Vorhofflimmern das Ansprechen auf die Therapie?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pascale Ricardoni

aus Ajaccio

Datum der Promotion: 12.9.2014

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie.....	1
1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	4
1.2.1 Elektrische Leitungsstörungen und ihre Auswirkungen auf die Hämodynamik bei der Herzinsuffizienz	4
1.2.2 Wirkungsweise der kardialen Resynchronisationstherapie	5
1.2.3 Indikationsstellung: Auswahlkriterien und Empfehlungen.....	7
1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie des insuffizienten Herzens bei Vorhofflimmern.....	9
1.3.1 Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.....	9
1.3.2 Vorhofflimmern und kardiale Resynchronisationstherapie	10
1.4 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	11
2 Methodik.....	12
2.1 Definition der Endpunkte	12
2.2 Studiendesign.....	12
2.3 Studienpopulation.....	13
2.4 Datenerhebung und Definition	14
2.5 Nachbeobachtung	15
2.6 Statistische Auswertung	15
3 Ergebnisse	17

3.1	Beobachtungszeitraum	17
3.2	Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung	17
3.3	Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs	18
3.4	Echokardiographische Endpunkte in der Fall- und Kontrollgruppe.....	20
3.4.1	LVEF.....	20
3.4.2	LVEDD	21
3.5	Bivariate Analyse	22
3.5.1	Einfluss des Vorhofflimmerns vor CRT-Implantation auf die „Response“	22
3.5.1.1	„Non-Responder“	22
3.5.1.2	Veränderung der LVEF	23
3.5.1.3	„Super-Responder“	24
3.5.1.4	Sekundärer Endpunkt	24
3.5.2	Einfluss weiterer Parameter vor Implantation auf die „Response“	25
3.5.2.1	Mit einem Nicht-Ansprechen assoziierte Ausgangsparameter	25
3.5.2.1.1	QRS-Dauer	25
3.5.2.1.2	Myokardinfarkt in der Anamnese	26
3.5.2.2	Mit einer „Non-Response“ nicht assoziierte Ausgangsparameter	26
3.5.2.2.1	Alter.....	26
3.5.2.2.2	Geschlecht	26
3.5.2.2.3	BMI	26
3.5.2.2.4	Ausgangs-LVEF.....	26
3.5.2.2.5	Genese der Herzinsuffizienz	26
3.5.2.2.6	Vorliegen einer KHK	27
3.5.2.2.7	Mitralklappeninsuffizienz	27
3.5.2.2.8	Ausgang-LVEDD.....	27
3.5.2.2.9	Entlassungsmedikation.....	27

3.5.2.3	Zusammenfassung der Odds Ratio.....	28
3.6	Multivariate Analyse	28
3.7	Subgruppenanalysen.....	29
3.7.1	Einfluss der Ausgangsparameter bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern vor CRT.	29
3.7.1.1	QRS-Dauer	29
3.7.1.2	Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	30
3.7.1.3	Geschlecht	31
3.7.1.4	Genese der Herzinsuffizienz	31
3.7.1.5	Vorliegen einer KHK	32
3.7.1.6	Ausgang-LVEDD.....	32
3.7.1.7	Ausgang-LVEF	33
3.7.1.8	Mitralklappeninsuffizienz	33
3.7.1.9	Alter.....	33
3.7.1.10	BMI	33
3.7.2	VHF-spezifische Merkmale	33
3.7.2.1	Vorhofflimmern-Kategorien	33
3.7.2.2	AV-Knotenablation	34
3.7.2.3	Antiarrhythmische Medikation	34
3.7.3	Neu auftretendes Vorhofflimmern	35
4	Diskussion.....	36
4.1	Definition des Ansprechens auf die Therapie.....	36
4.2	Wechselwirkung zwischen Vorhofflimmern und CRT	39
4.2.1	Einfluss von VHF auf die CRT	39
4.2.1.1	Problem und Lösungsansätze bei tachykard übergeleitetem VHF.....	40
4.2.1.1.1	Algorithmen	40

4.2.1.1.2	AV-Knotenablation	41
4.2.1.2	Vorhofflimmernkategorien.....	42
4.2.1.3	„New-Onset“ Fälle	42
4.2.2	Einfluss von CRT auf VHF	43
4.3	Ausgangsparameter alleine und in Kombination mit Vorhofflimmen	44
4.3.1	„Non-Response“ assoziierte Ausgangsparameter	45
4.3.1.1	QRS-Dauer < 150 ms	45
4.3.1.2	Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	45
4.3.2	Unterschiede zu anderen Studien	46
4.3.2.1	Genese der Herzinsuffizienz und KHK.....	46
4.3.2.2	Geschlecht	46
4.3.2.3	LVEDD	47
4.3.2.4	LVEF.....	47
4.4	Methodische Einschränkungen.....	47
4.5	Klinische Relevanz dieser Arbeit und Perspektive.....	48
5	Literaturverzeichnis	50
6	Tabellenverzeichnis	62
7	Abbildungsverzeichnis.....	63
8	Abkürzungen.....	64
9	Eidesstattliche Versicherung.....	66
10	Lebenslauf.....	67
11	Danksagung.....	68

Zusammenfassung

Einleitung: Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich als leitlinienkonformes Behandlungsverfahren der symptomatischen Herzinsuffizienz etabliert. Bei einem Drittel der Fälle bleibt aber der gewünschte Effekt aus („Non-Response“). Als unsicher gilt noch immer der Nutzen der Therapie bei Vorhofflimmern (VHF). Unter dieser Herzrhythmusstörung leiden allerdings ca. 20 % der Patienten, die in Europa eine CRT bekommen. Die vorliegende Arbeit untersucht die potenzielle Assoziation von VHF mit einer „Non-Response“.

Methodik: 213 konsekutive CRT-implantierte Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ und einer QRS-Dauer $> 120\text{ms}$ wurden in dieser Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen: Vor Implantation diagnostiziertes VHF war der Risikofaktor. Als „Fälle“ galten „Non-Responder“, definiert als Patienten die eine LVEF-Veränderung $< 5\%$ absolut nach Implantation aufwiesen. „Kontrollen“ waren „Responder“, also Patienten, die eine LVEF-Besserung $\geq 5\%$ zeigten. Als sekundärer Endpunkt wurde eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) um mindestens 10 % gewählt. Weitere Ausgangsparameter wurden auf eine Assoziation mit einem Nicht-Ansprechen in der Gesamtkohorte sowie in den VHF- und Nicht-VHF-Subgruppen untersucht. VHF spezifische Merkmale wurden ebenso analysiert.

Ergebnisse: 65 „Non-Responder“ („Fälle“) und 148 „Responder“ („Kontrolle“) wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten identifiziert. 78 Patienten (37 % der Gesamtkohorte) wiesen vor der CRT ein VHF auf. Es lag keine Assoziation zwischen VHF und „Non-Response“ vor (Odds Ratio (OR) 1,63; Konfidenzintervall (KI) 0,90 - 2,96; $p = 0,11$). Die VHF-Kategorie (paroxysmal, persistierend, permanent) hatte keinen Einfluss auf die „Response“ ($p = 0,28$). Auf den sekundären Endpunkt „LVEDD-Abnahme“ hatte VHF auch keinen Einfluss (OR 1,5; KI 0,85 - 2,72; $p = 0,15$). Eine QRS-Dauer $< 150\text{ms}$ (OR 2,51; KI 1,33 - 4,75; $p = 0,04$) und ein Myokardinfarkt (OR 1,96; KI 1,06 - 3,56; $p = 0,03$) vor Implantation waren in der Gesamtkohorte mit einer „Non-Response“ assoziiert. Bei der gesonderten Betrachtung der VHF- und Nicht-VHF-Gruppe war alleine eine QRS-Dauer $< 150\text{ms}$ in Kombination mit VHF mit dem Risiko „Non-Responder“ zu sein assoziiert (OR 4,1; KI 1,52 - 11,43; $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Patienten mit Vorhofflimmern scheinen von der CRT genauso zu profitieren wie Patienten ohne VHF, unabhängig von der VHF-Kategorie. Die QRS-Dauer, besonders in Kombination mit VHF, stellt sich als wichtigster Parameter, um „Non-Responder“ auf CRT zu identifizieren, heraus.

Abstract

Background: Cardiac resynchronisation therapy (CRT) is a well-established treatment of symptomatic heart failure, as recommended by guidelines. Yet about one third of the patients do not improve with CRT (“non-response”). The evidence of a benefit in the presence of atrial fibrillation (AF) remains also uncertain. Nevertheless about 20 % of the patients receiving CRT in Europe do suffer from AF. The aim of this study was to examine if AF is associated with non-response to CRT.

Methods: 213 consecutive patients with left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 35 %) and QRS > 120 ms who had undergone CRT were included in this case-control study. AF diagnosed before implantation was the risk factor. Cases were “non-responders”, defined as patients presenting a LVEF-change after implantation < 5 % absolute. Controls were “responders” hence patients showing a LVEF-increase ≥ 5 %. Secondary endpoint was a left ventricular enddiastolic diameter (LVEDD) decrease of at least 10 %. A potential association between baseline parameters and non-response has been investigated for the entire cohort as well as within subgroups with either AF or sinus rhythm. AF specific features were also examined.

Results: 65 non-responders and 148 responders were identified after a median follow-up of 13 months. 78 Patients (37% of the total cohort) had AF before CRT. The presence of AF was not associated with non-response (Odds Ratio (OR) 1,63; confidence interval (CI) 0,90 - 2,96; $p = 0,11$). AF type had no impact on response ($p = 0,28$). AF did not impair secondary endpoint “LVEDD-decrease” (OR 1,5; CI 0,85 - 2,72; $p = 0,15$). The impact of other baseline parameters, QRS < 150 ms (OR 2,51; CI 1,33 - 4,75; $p = 0,04$) and myocardial infarction before implantation (OR 1,96; CI 1,06 - 3,56; $p = 0,03$), were associated with a non-response analyzing the entire cohort. Within subgroups with or without AF, only a QRS < 150 ms combined with AF increased the risk to be a non-responder (OR 4,1; CI 1,52 - 11,43; $p < 0,01$).

Conclusion: Patients with AF, regardless of the AF-type, seem to benefit from CRT as much as patients without AF. QRS duration, especially paired with AF, emerged as a crucial parameter to identify non-responders to CRT.

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Durch den Anstieg der Lebenserwartung in den Industrieländern und die verbesserte Behandlung akut ischämischer koronarer Ereignisse nimmt die Anzahl herzinsuffizienter Patienten stetig zu. Die Herzinsuffizienz stellt gegenwärtig in Deutschland bei den 65-Jährigen den häufigsten Grund für eine Krankenhauseinweisung und eine der kostenintensivsten chronischen Erkrankungen dar¹.

Europaweit sind geschätzte 20 Millionen Menschen erkrankt. In Deutschland sind bis zu einem Alter von 65 Jahren ca. 3 % betroffen, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind es bereits 5 %, jenseits des 80. Lebensjahres ist jeder Zehnte herzinsuffizient^{1,2}. Nicht nur die Prävalenz sondern auch die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Ist in der Gesamtbevölkerung eine Inzidenz von 0,1 % bis 0,6 % pro Jahr zu registrieren, steigt diese bei dem über 75-jährigen auf 4 % pro Jahr. Ab dem 75. Lebensjahr sind Frauen öfter betroffen als Männer³. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 25 % bei Männern und 38 % bei Frauen. Die Mortalität durch Herzinsuffizienz ist vergleichbar mit den Sterberaten vieler maligner Erkrankungen⁴ und lag im Jahr 2011 in Deutschland mit 45428 Todesfällen an der dritten Stelle der Sterbefälle⁵.

1.1.2 Definition, Ätiologie und Pathophysiologie

Pathophysiologisch wird die Herzinsuffizienz definiert als die Unfähigkeit des Herzens, den Körper ausreichend mit Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen. Das klinische Bild der Herzinsuffizienz wird durch den auf dem Boden einer kardialen Dysfunktion entstehenden Symptomkomplex Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention charakterisiert. Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien erfolgen. Die Schweregradeinteilung nach der New York Heart Association (NYHA), basierend auf Symptomatik und Belastbarkeit hat sich im klinischen Alltag und in klinischen Studien etabliert. Tabelle 1 zeigt diese Einteilung:

Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)	
Klasse I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
Klasse II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
Klasse III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
Klasse IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

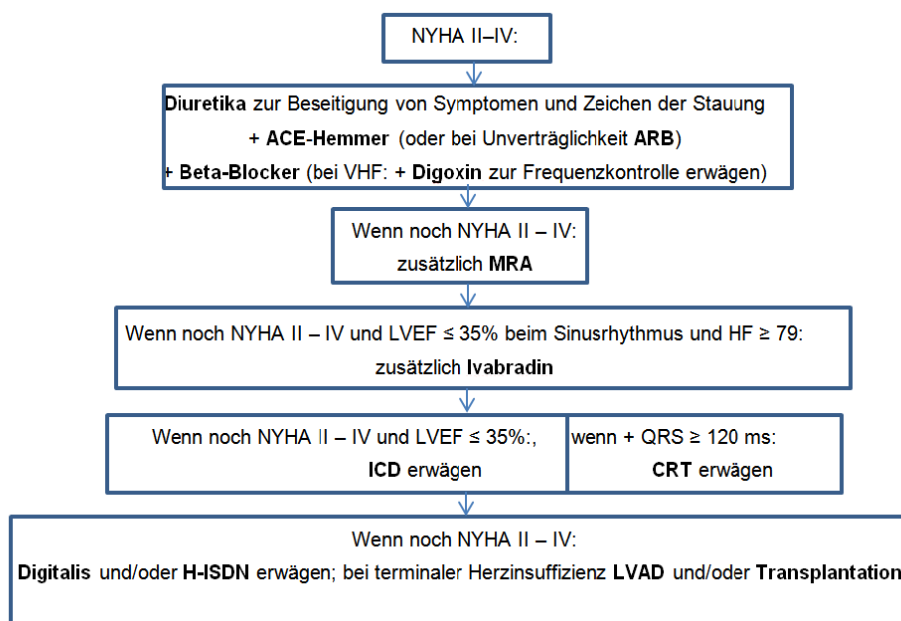
Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (Adaptiert aus⁶)

Eine für Therapie und Prognose relevante ätiologische Einteilung unterscheidet zwischen ischämischer, meist in Folge einer koronaren Herzerkrankung, und nicht-ischämischer Genese. Eine weitere Unterscheidung wird zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with „preserved“ ejection fraction, HF-PEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion gemacht, wie das in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) der Fall ist⁷. Die ESC definiert die HF-PEF durch das Vorhandensein von Herzinsuffizienzsymptomen bei erhaltener systolischer Funktion und nachweisbarer diastolischer Dysfunktion. Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion wird gemäß der Definition der ESC und der Nationalen Versorgungsleitlinien Herzinsuffizienz (NVLH) ab einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 35-40 % diagnostiziert. Dies ist in etwa der Hälfte der herzinsuffizienten Population der Fall⁸.

Trotz unterschiedlicher Ätiologien liegt der systolischen Herzinsuffizienz ein ähnlicher Pathomechanismus zu Grunde. Akute (z.B. Myokardinfarkt und Myokarditis) und chronische Schädigungen des Herzmuskels (z.B. arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie, valvuläre Herzerkrankungen) setzen einen als myokardiales „Remodeling“ bezeichneten pathologischen Umbauprozess des Herzens in Gang. Dieser führt zu asymmetrischer Hypertrophie, Dilatation und verminderter Auswurfleistung (gemessen als LVEF) des linken Ventrikels⁹. Um die inadäquate Pumpfunktion zu kompensieren und somit peripheren Perfusionsbedürfnissen weiterhin nachzukommen, kommt es zur Aktivierung neurohumoraler Regelkreise, wie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die anfangs effizienten Kompensationsmechanismen

tragen aber im Langzeitverlauf selbst zum myokardialen „Remodeling“ bei und verschlechtern die Hämodynamik.

Häufig sind im Verlauf einer systolischen Dysfunktion elektrische Störungen im Reizleitungssystem des Herzens zu beobachten^{10,11}. Sie resultieren in einem Verlust der Synchronizität der Ventrikelkontraktion mit negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik. Mit dem Ziel, diesen kardialen Erregungsleitungsstörungen entgegenzuwirken und die Synchronizität wiederherzustellen, wurde Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts mit der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) ein nicht-medikamentöses Behandlungsverfahren der Herzinsuffizienz entwickelt. Die überzeugenden Ergebnisse dieser Methode hinsichtlich der Verbesserung von Morbidität und Mortalität bei ausgewählten Patienten haben dazu geführt, dass die CRT, zusätzlich zu einer optimalen an das Herzinsuffizienzstadium angepassten Pharmakotherapie, Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden und sich in der klinischen Praxis etabliert hat^{7,12}. Folgende Abbildung veranschaulicht die leitliniengerechte Therapie der chronischen symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz:



ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; H-ISDN = Hydralazin-Isosorbid-Dinitrat; HF = Herzfrequenz; ICD = implantierbaren Kardioverter-Defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = Linksventrikuläres Unterstützungssystem; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA = Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (Aldosteron-Antagonist); NYHA = New York Heart Association; VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 1: Behandlungsoptionen für Patienten mit chronischer symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (modifiziert und übersetzt nach⁷)

1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.2.1 Elektrische Leitungsstörungen und ihre Auswirkungen auf die Hämodynamik bei der Herzinsuffizienz

Um die Wirkungsweise der kardialen Resynchronisationstherapie nachvollziehen zu können, sollte näher auf die oben erwähnten elektrischen Leitungsstörungen eingegangen werden.

Verzögerungen der Reizüberleitung können auf der Höhe des Atrioventrikularknotens (AV-Knoten) oder distaler auf Höhe des His-Purkinje-Systems liegen und eine inter- und/oder intraventrikuläre Asynchronie bewirken. Unter physiologischen Bedingungen wandert die elektrische Erregungsfront aus der Sinusknotenregion, dem primären Impulsbildungssystem des Herzens, von Zelle zu Zelle zum AV-Knoten, dem proximalen Teil des spezifischen Reizleitungssystems. Die elektrische Aktivität durchläuft anschließend das His-Bündel, die Fortsetzung des spezifischen Reizleitungssystems, das sich auf der Höhe des rechten Ventrikels in den rechten und den breiter angelegten linken Tawara-Schenkel teilt. Letzterer verzweigt sich in einen linksanterioren und linksposterioren Faszikel. Die Austrittspunkte der beiden Schenkel sind apikal im rechten und linken Ventrikel gelegen und bewirken eine elektrische Aktivierung des Arbeitsmyokards demnach von apikal nach basal.

Bei Vorliegen eines Schenkelblocks kommt es zu einer abnormen ventrikulären Depolarisation, die sich im Oberflächen-EKG als eine Verbreiterung des QRS-Komplexes darstellt.

Ein Schenkelblock ist bei 20 % bis 28 % der gesamten herzinsuffizienten Population zu finden. Die Prävalenz steigt bis zu 38 % bei Vorliegen einer schweren systolischen Dysfunktion^{13,14}. Die 2002 veröffentlichte MADIT-II-Studie zeigte sogar bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion von unter 30 % eine QRS-Verbreiterung auf über 120 ms in 50 % aller untersuchten Fälle¹⁵.

Das am häufigsten zu beobachtende Blockbild ist der Linksschenkelblock (LSB). Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist der Linksschenkelblock 3 mal so oft anzutreffen wie ein Rechtsschenkelblock oder eine andere intraventrikuläre Verzögerung^{10,16,17}.

Liegt ein Linksschenkelblock vor, wird der rechte vor dem linken Ventrikel erregt: Während der rechte Ventrikel über den intakten rechten Anteil des spezifischen Reizleitungssystems depolarisiert wird, wird der linke Ventrikel später, weil langsamer, über das Arbeitsmyokard, aus

dem ventrikulären Septum oder dem apikalen Bereich aktiviert. Dadurch verzögert sich die Kontraktion des linken Ventrikels, insbesondere die der Posterolateralwand¹⁸. Zum Teil kommt es erst nach Beginn der Diastole des rechten Ventrikels zur Kontraktion, die sich in einer asynchronen Bewegung des interventrikulären Septums manifestiert.

Die Repolarisation erfolgt genauso asynchron, dadurch öffnet sich die Mitralklappe verspätet und verkürzt somit die diastolische Füllungsphase¹⁹.

Durch die verzögerte Kontraktion des linken Ventrikels kommt es zu einem Verlust der Koordination der Papillarmuskeln, eine Mitralklappeninsuffizienz kann die Folge sein.

Der inhomogene Erregungsablauf resultiert in drei hämodynamisch relevanten Asynchronien:

- Die atrioventrikuläre Asynchronie (AVA) ergibt sich aus dem regional unterschiedlichen Beginn von Systole und Diastole sowie aus der Prolongation der Systole. Dadurch wird eine optimale Vorlast verhindert.
- eine interventrikuläre Asynchronie (IVA) liegt vor, wenn die zeitliche Verzögerung zwischen dem Beginn des aortalen und des pulmonalen Ausflusses mehr als 40 ms beträgt. (physiologischer Normwert ist 10 ms).
- die intraventrikuläre Asynchronie (IRVA) findet ihre Ausdruck in einem pathologischen Zeitintervall zwischen frühester und spätester Kontraktion der linksventrikulären Wandsegmente, es beträgt bis zu 42 ms zwischen dem interventrikulären Septum und den basalen Regionen der lateralen Wand²⁰. Durch die regional unterschiedlichen Wandbewegungen entsteht ein Pendelfluss innerhalb des linken Ventrikels, welcher zu einer Verminderung der Auswurfleistung führt.

1.2.2 Wirkungsweise der kardialen Resynchronisationstherapie

Aus dem Versuch, den gestörten ventrikulären Kontraktionsablauf zu rekoordinieren entwickelte sich die Idee einer simultanen biventrikulären elektrischen Stimulation.

Die Bezeichnung „kardiale Resynchronisationstherapie“ englisch "cardiac resynchronisation therapy“, abgekürzt "CRT", hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt.

Während es bis Ende der 1990er Jahren eine Minithorakotomie erforderte, um die linksventrikuläre Elektrode epikardial aufzunähen, wird seit über einem Jahrzehnt die Platzierung der Sonden in der Regel komplett transvenös durchgeführt und der linke Ventrikel über eine Vene vom Coronarsinus aus erreicht. Abbildung 2 zeigt schematisch solch ein System.

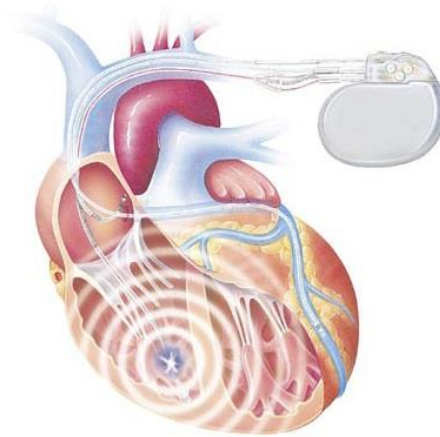


Abbildung 2: Schema der Elektrodenplatzierung (adaptiert, mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific)

Es sind demnach in der Regel 3 Elektroden vorhanden: Zwei separate Ventrikel Elektroden, links und rechts, um die inter- und intraventrikuläre Synchronizität wiederherzustellen und eine rechtsatriale Sonde, um eine AV-sequenzielle Stimulation zu ermöglichen. Die günstigen Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie treten sowohl akut als auch langfristig auf. Schon die erste stimulierte Herzaktion bewirkt in der Regel einen Anstieg der linksventrikulären Kontraktilität und des Schlagvolumens^{21,22}. Die Ejektionsfraktion nimmt zu, linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumina nehmen ab²³. Die bestehende Mitralklappeninsuffizienz wird auf zweierlei Weise reduziert: Kanzaki et al. zeigten eine sofortige verbesserte Koordination der Papillarmuskelfunktion²⁴, Breithardt et al. zudem eine effizientere Koaptation der Klappensegel resultierend aus der erhöhten Kontraktilität des linken Ventrikels²⁵.

Die Steigerung der linksventrikulären Pumpleistung durch CRT geht dabei nicht mit einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einher, wie es z. B. beim Einsatz positiv inotroper Pharmaka der Fall ist. Bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch zeigten Sundell et al. in einer Studie mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) einen deutlichen Anstieg der kardialen Effizienz und der metabolischen Reserve²⁶ während Nelson et al. sogar eine geringfügige Senkung des O₂-Verbrauchs nachweisen konnten²⁷. Der klinische Nutzen zeigt sich langfristig: In der multizentrischen europäischen MUSTIC-Studie, konnten Linde et al. eine Zunahme an Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie eine Abnahme der Hospitalisierungen nachweisen²⁸. Die MIRACLE-Studie, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde, bestätigte diese Ergebnisse²⁹. Große randomisierte Studien zur CRT wie die COMPANION-Studie³⁰ und CARE-HF-Studie³¹ konnten bei ausgewählten Patienten neben einer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik auch eine Abnahme der Mortalität demonstrieren.

Zurückzuführen sind diese günstigen Langzeiteffekte auf die Rückbildung des myokardialen „Remodeling“ („reverse Remodeling“) und die damit verbundene Normalisierung der Geometrie und Abnahme der Muskelmasse des linken Ventrikels, wie zahlreiche Studien, unter anderem von Stellbrink et al. zeigen konnten³²⁻³⁴.

Sowohl eine Verringerung des linventrikulären enddiastolischen Durchmessers oder Volumens als auch ein Anstieg der linksventrikulären EF können als strukturelle und funktionelle Korrelate des „reverse Remodeling“ angesehen werden. Diese echokardiografisch bestimmbar Parameter werden von den aktuellen ESC Leitlinien zur kardialen Schrittmacher- und Resynchronisationstherapie als Marker für das Ansprechen auf die Behandlung der Herzinsuffizienz betrachtet³⁵. Diese Leitlinien unterstreichen den anhaltenden und gar progredienten Effekt des „reverse Remodeling“ durch CRT, wie die Extensionsphase der CARE HF-Studie mit einer mittlere Beobachtungszeit von 37,4 Monaten belegen konnte³⁶.

Trotz des zum Teil beträchtlichen Erfolges der CRT kommt es bei ca. 20 % bis 30 % der Patienten zu keiner oder nur einer geringen Verbesserung durch die Therapie (sogenannte „Non-Responder“)^{37,38}. Angesichts potenzieller Komplikationen und der hohen Kosten einer CRT-Implantation sollten idealerweise die „Responder“ präoperativ selektiert werden. In diesem Sinne müssen Auswahlkriterien und Empfehlungen zur Therapie ständig an die Ergebnisse und Erkenntnisse klinischer Studien angepasst werden um prognoserelevante Parameter für den Therapieerfolg zu identifizieren.

1.2.3 Indikationsstellung: Auswahlkriterien und Empfehlungen

Die Indikationsstellung zur CRT beruht auf der Bewertung der Symptomatik der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikationskriterien, der Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und den EKG-Parametern⁷.

Die aktuellen Leitlinien der ESC für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz wurden 2012 unter Berücksichtigung zweier großer randomisierter klinischer Studien, MADIT-CRT³⁹ und RAFT⁴⁰ angepasst⁷. Die Ergebnisse der MADIT-CRT-, der RAFT- und auch zuvor der REVERSE-Studie⁴¹ führten zur Erweiterung der Indikation für eine CRT auf weniger symptomatische Patienten (NYHA II). Tabelle 2 zeigt die von den Leitlinien benutzte Evidenzklassifikation:

Empfehlungsgrade	
I:	Evidenz und / oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II:	Widersprüchliche Evidenz und / oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen / Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
	IIa: Evidenzen / Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
	IIb: Nutzen / Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.
III:	Evidenz und / oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.
Evidenzgrade	
A:	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen.
B:	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien.
C:	Konsensmeinung von Experten und / oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

Tabelle 2: Empfehlungs- und Evidenzgrade (modifiziert und übersetzt nach⁷⁾)

In der RAFT-Studie verglichen Tang et al. Patienten in den NYHA-Stadien II und III mit breitem QRS-Komplex und stark erniedrigter LVEF, nachdem sie entweder mit einem CRT-Defibrillator-System (CRT-D) oder einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (*implantable cardioverter-defibrillator*, „ICD“) versorgt wurden. Die prophylaktische Implantation eines ICD schützt vor plötzlichem Herztod durch ventrikuläre Tachyarrhythmien, die für circa 30-50 % aller Todesfälle bei Herzinsuffizienz verantwortlich sind^{7,42}. Nach einer Beobachtungsdauer von durchschnittlich 40 Monaten war in der RAFT-Studie die Gesamtrate aller Todesfälle und Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz (primärer kombinierter Endpunkt) durch die zusätzliche CRT um 25 % im Vergleich zur alleinigen ICD-Therapie gesunken. Für die Gesamtsterberate ergab sich eine absolute Reduktion um 6 %^{40,43}.

Subgruppenanalysen der RAFT- und auch der MADIT-CRT-Studie zeigten eine Korrelation des CRT-Nutzens mit der Zunahme der QRS-Dauer, insbesondere bei Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 150 ms, und Linksschenkelblock-Morphologie.

Demzufolge gibt die Leitlinie eine IA-Empfehlung zur Implantation schon für Patienten mit einer milden Herzinsuffizienz (NYHA II) bei einer QRS-Dauer ≥ 130 ms mit Linksschenkelblock und LVEF ≤ 30 %.

Unabhängig von der QRS-Morphologie ist eine IIaA-Empfehlung zur Implantation bei Patienten mit einer LVEF ≤ 30 % und einer QRS-Dauer ≥ 150 ms gegeben.

Im Stadium einer schweren Herzinsuffizienz mit NYHA III–IV und einer LVEF ≤ 35 % besteht bei einer QRS-Dauer > 120 ms eine IA-Empfehlung zur CRT.

Patienten mit schmalen Kammerkomplexen können zwar eine schwere Asynchronie echokardiografisch aufweisen⁴⁴, für sie könnte aber eine CRT-Implantation nutzlos oder gar potentiell schädlich sein, so die Ergebnisse der großangelegten randomisierten EchoCRT Studie⁴⁵. Die mittlere QRS-Dauer der untersuchten Patienten betrug 105 ms, eine linksventrikuläre Asynchronie wurde echokardiografisch nachgewiesen. Patienten, die eine CRT erhielten, zeigten eine erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Patienten ohne CRT, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Somit wird vorerst der echokardiografische Nachweis einer Asynchronie keine Rolle in der Patientenselektion spielen und die CRT-Indikation nicht auf Patienten mit schmalen QRS-Komplexen erweitert.

1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie des insuffizienten Herzens bei Vorhofflimmern

Bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte in der RAFT-Studie kein Vorteil einer CRT gegenüber einer ICD-Implantation nachgewiesen werden. Die o.g. Empfehlungen gelten daher nur für Patienten im Sinusrhythmus. Allerdings ist das Vorhofflimmern eine wesentliche Komorbidität der Herzinsuffizienz und in den Industrienationen die häufigste Rhythmusstörung^{46,47}.

1.3.1 Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Bei bestehender Herzinsuffizienz liegt die allgemeine Prävalenz von Vorhofflimmern in Europa bei 13 % und variiert von 8 % bis 36 % in den verschiedenen europäischen Ländern. Die Prävalenz steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. Weniger als 5 % der Patienten mit NYHA-Klasse I weisen Vorhofflimmern auf, bei NYHA II-III sind es 10-25 %, schließlich findet man bei jedem zweiten Patienten in NYHA-Klasse IV Vorhofflimmern⁴⁸.

Für beide Krankheiten, oft als "twin cardiac epidemics" bezeichnet, bestehen sowohl gemeinsame Risikofaktoren als auch ein wechselseitiger kausaler Zusammenhang. Im Zuge des kardialen „remodeling“ kommt es zur Fibrose der Vorhöfe, die ein Substrat für das Vorhofflimmern darstellt⁴⁹. Die hohe Vorhofflimmerfrequenz verhindert eine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion, deren Wegfall das Herzzeitvolumen um bis zu 20 % vermindert⁵⁰. Der AV-Knoten leitet nur einen Teil der Vorhoferregung auf die Kammern über. Die atrioventrikuläre Asynchronie und die unregelmäßige Kammeraktion führen zur Verminderung des Schlagvolumens und einer reduzierten Ejektionsfraktion^{51,52}. Eine chronische tachykarde

Überleitung kann eine bestehende Herzinsuffizienz dekompensieren lassen oder gar zur Dysfunktion eines gesunden Herzens führen⁴⁹. Diese tachykardieinduzierte Herzinsuffizienz, auch als „Tachykardiomyopathie“ bezeichnet, bildet sich durch erfolgreiche Rhythmus- oder Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns zurück. Dies bestätigt die Rolle des Vorhofflimmerns⁵³. Abbildung 3 veranschaulicht den circulus vitiosus von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern:

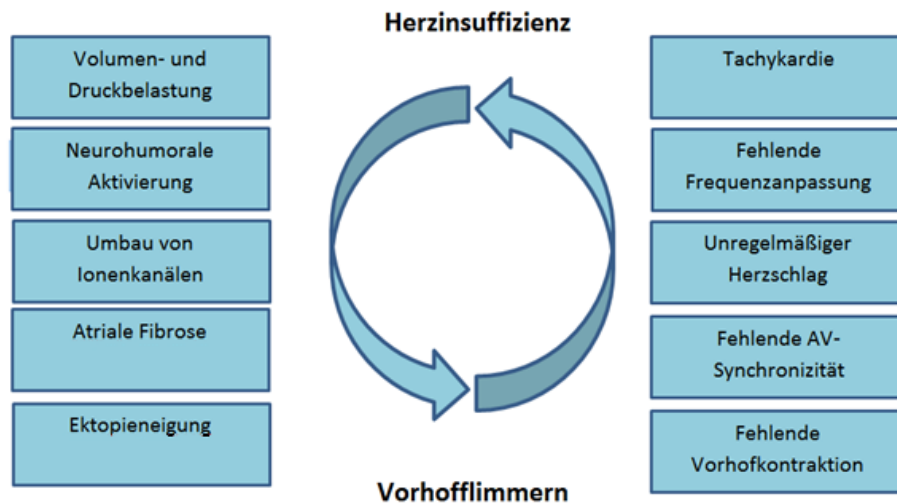


Abbildung 3: Circulus vitiosus von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern (Adaptiert aus⁴⁹)

Liegen Herzinsuffizienz und VHF kombiniert vor, besteht eine deutlich schlechtere Prognose als beim Vorliegen einer der Erkrankungen allein⁵⁴⁻⁵⁶. Die ohnehin hohe Mortalitätsrate wird bei zusätzlichem Vorhandensein eines Linksschenkelblocks sogar verdoppelt⁵⁷. Treten Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gemeinsam auf, sind zusätzlich andere Prognosemarker der Mortalität in Betracht zu ziehen, wie hohe Kreatinin- oder niedrige Natrium-Werte⁵⁸.

1.3.2 Vorhofflimmern und kardiale Resynchronisationstherapie

Unter Vorhofflimmern ist keine atrioventrikuläre sequentielle Stimulation möglich, eine Verbesserung der Hämodynamik kann nur über inter- und intraventrikuläre Resynchronisation erreicht werden. Der fehlende Angriffspunkt auf die atrioventrikuläre Asynchronie verringert möglicherweise ein Ansprechen auf die CRT.

Von der RAFT⁴⁰- und der 2002 publizierte MUSTIC AF-Studie⁵⁹ abgesehen, haben die meisten wegweisenden Studien zur CRT Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen. Da Leitlinien auf den Ergebnissen klinischer Studien basieren, erstellen sie Indikationen für Patienten, die die

Einschlusskriterien dieser randomisierten Studien erfüllen. Aufgrund der begrenzten Datenlage und der zum Teil konträren Ergebnisse besteht in den aktuellen Leitlinien der ESC für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz keine klare Evidenz zur CRT-Implantation bei Patienten mit VHF. Eine CRT-Implantation bei Patienten mit permanentem VHF, die nach AV-Knotenablation schrittmacherpflichtig sind, kann erwogen werden, um das Risiko der Zunahme der Herzinsuffizienz zu reduzieren (IIaB Empfehlung). Die Leitlinien stützen sich dabei auf Ergebnisse der MUSTIC AF- und RAFT-Studie, auf eine von Wilton et al. 2011 publizierte Metaanalyse⁶⁰, ferner auf ein prospektives Register zur Kombinationstherapie aus CRT mit AV-Knoten-Ablation⁶¹ und auf eine von Upadhyay et al. publizierte Metaanalyse⁶².

Die zurückhaltenden Leitlinienempfehlungen zur CRT-Implantation bei Vorhofflimmern stehen im Kontrast zur klinischen Realität: 20 % der mit CRT-behandelten Patienten in Europa weisen permanentes Vorhofflimmern auf⁶³. Untersuchungen zur CRT bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, oder von Patienten, die sich keiner AV-Knoten-Ablation unterzogen haben fehlen weitestgehend.

1.4 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Die Rolle des Vorhofflimmerns hinsichtlich sowohl der Indikation als auch der Erfolgsprognose einer CRT ist bisher nicht ausreichend geklärt. Angesichts der Häufigkeit von Vorhofflimmern bei CRT-Kandidaten und der Anzahl an „Non-Respondern“ ist es von großer klinischer Bedeutung, diesen Stellenwert weiter zu definieren.

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob das Vorhandensein von Vorhofflimmern den Therapieerfolg einer kardialen Resynchronisation negativ beeinflusst und somit, ob Vorhofflimmern-Patienten als „Non-Responder“ vorab identifiziert werden könnten.

Ein zusätzliches Ziel dieser Arbeit war es, weitere klinische Parameter für das Nicht-Ansprechen der CRT unabhängig und abhängig vom Vorhofflimmern zu identifizieren.

2 Methodik

2.1 Definition der Endpunkte

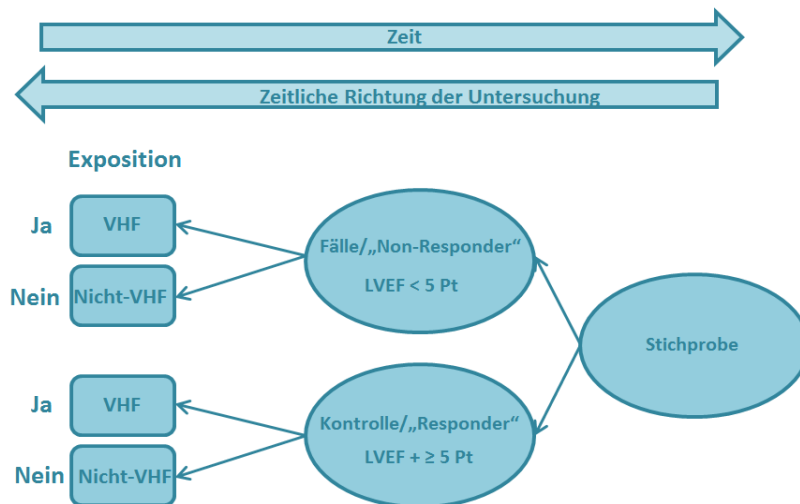
Der primäre Endpunkt ist hier das Nicht-Ansprechen auf die Therapie. Derzeit gibt es keine einheitliche Definition von „Ansprechen“. Ein Anstieg der linksventrikulären EF dient als funktionelles Korrelat des „reverse Remodeling“ und wird von der aktuellen ESC Leitlinie zur kardialen Schrittmacher- und Resynchronisationstherapie als Surrogatmarker für das Ansprechen („Response“) auf die Behandlung der Herzinsuffizienz betrachtet³⁵. Als „Response“ wurde demnach hier der Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion gewählt. Auf der Basis mehrerer Studien wurde eine Zunahme der LVEF um 5 absolute Prozentpunkte nach CRT als eine klinisch relevante „Response“ festgelegt⁶⁴⁻⁶⁷. Eine Zunahme der LVEF um weniger als 5 Prozentpunkte gilt demnach als Nicht-Ansprechen auf die CRT.

Als sekundärer Endpunkt wurde eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) gewählt. Eine Abnahme des LVEDD um mindestens 10 % wurde als Erfolg definiert. Als Grenzwert für eine Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen Größe wurde eine Reduktion um mindestens 10 % genutzt, wie bereits in anderen Studien^{68,69} definiert. Um eine differenzierte Betrachtung zu ermöglichen wurden Patienten mit einer LVEF-Veränderung im oberen Quartil in Anlehnung an andere Studien^{70,71} als „Super-Responder“ definiert.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Fall- und Kontrollgruppe stammen aus derselben Ausgangstichprobe (eingebettete Fall-Kontroll-Studie). Als Fälle gelten Patienten, bei denen sich die LVEF unter CRT um weniger als 5 absolute Prozentpunkte verbessert hat („Non-Responder“), als Kontrolle gelten Patienten mit einer Besserung der LVEF von 5 oder mehr absoluten Prozentpunkten („Responder“). Das Vorliegen von Vorhofflimmern vor CRT stellt den Risikofaktor dar. Die Gewinnung von Fällen und Kontrolle aus derselben Kohorte sichert die Vergleichbarkeit beider Gruppen.

Abbildung 4 veranschaulicht das Studiendesign:



LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Pt = absolute Prozentpunkte, VHF= Vorhofflimmern

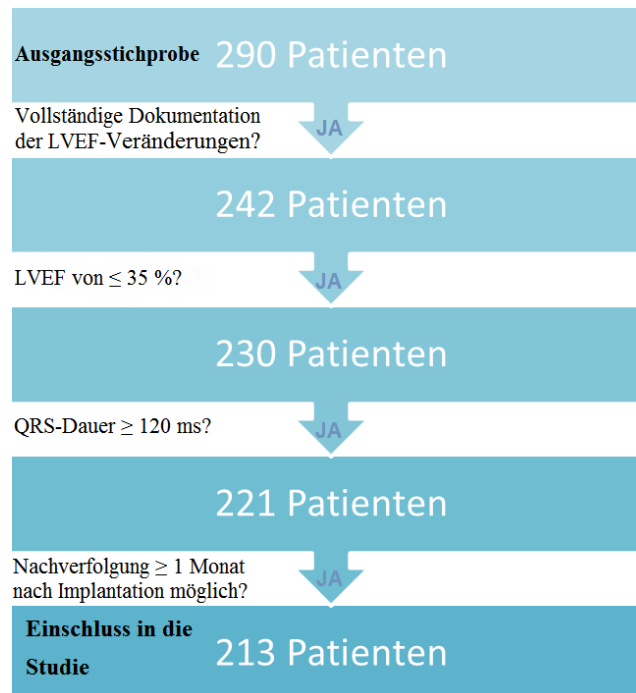
Abbildung 4: Fragestellung als „Fall-Kontroll-Studie“

2.3 Studienpopulation

Um eine Ausgangsstichprobe zu gewinnen, wurden alle Patienten, die zwischen April 2001 und April 2011 in der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum ein CRT-System erhalten haben identifiziert. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, damit die Patienten in die vorliegende Analyse eingeschlossen wurden:

- Vorliegen eines konsistenten Datensatzes bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion vor und nach Implantation.
- Vorliegen einer dokumentierten reduzierten LVEF von $\leq 35\%$.
- Vorliegen einer dokumentierten QRS-Dauer ≥ 120 ms.
- Nachverfolgung mindestens einen Monat nach Implantation möglich.

Insgesamt konnten 213 Patienten identifiziert werden, die die entsprechenden Kriterien erfüllten (siehe Abbildung 5).



LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Abbildung 5: Einschlusskriterien der Studie

2.4 Datenerhebung und Definition

Zuerst wurden die relevanten Patientendaten erfasst und dafür eine Datenbank erstellt. Um Datenschutz und Integrität der Patienten zu wahren, wurden die Daten pseudonymisiert. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Nummer EA2/114/13).

Die Daten wurden aus dem elektronischen Verwaltungssystem der Charité und aus archivierten Patientenakten erhoben. Es wurden nur die im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Parameter analysiert und keine neuen Parameter erhoben.

Das in den Analysen verwendete Alter der Patienten ist das Alter zum Zeitpunkt der CRT-Implantation. Der Body Mass Index (BMI) wurde (nach der Formel: $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$) berechnet.

Die Medikation entspricht der Entlassungsmedikation nach CRT-Implantation. Die echokardiographischen Parameter wurden mittels Standardmethoden von Ärzten der kardiologischen Funktionsdiagnostik der Charité Campus Virchow-Klinikum bestimmt. Die in der vorliegenden Studie angegebene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der

linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und der Grad der Mitralklappeninsuffizienz (leichtgradig, mittelgradig, schwergradig) sind aus diesen Befunden entnommen.

Lag eine koronare Herzerkrankung (KHK) vor, wurde die Genese der Herzinsuffizienz als „ischämisch“ definiert, sofern vom behandelnden Arzt nicht explizit anders eingestuft. Die EKG-Parameter QRS-Dauer und Blockbild wurden anhand der 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen analysiert. Die QRS-Dauer wurde zusätzlich dichotom in eine Gruppe mit QRS-Komplexen kürzer als 150ms und größer oder gleich 150 ms vor CRT eingeteilt. Das Vorliegen von Vorhofflimmern ergab sich aus den Diagnoselisten und musste mittels 12-Kanal-EKG dokumentiert werden. Ist ein Vorhofflimmern erstmals nach CRT-Implantation diagnostiziert worden, wird dies als VHF-Neuauftritt bezeichnet („new-onset“).

2.5 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erstreckte sich vom CRT-Implantationsdatum der Patienten in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité Campus Virchow bis spätestens dem 30.04.2012, bzw. zur letzten verfügbaren echokardiografischen Verlaufskontrolle mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, deren Veränderung primärer Endpunkt dieser Studie war. Der Gesamtzeitraum der Nachbeobachtung betrug 120 Monate.

2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Softwareprogramm IBM SPSS Statistics Version 20.0 verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p \leq 0.05$) zweiseitig für alle statistischen Tests festgesetzt. Die Odds Ratios (OR) wurden zusammen mit den 95 % Konfidenzintervallen (KI) angegeben.

Metrisch skalierte Parameter wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Im Fall einer Normalverteilung wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Nichtnormalverteilte metrisch skalierte Parameter sowie ordinalskalierte Parameter wurden mit den statistischen Kennwerten Median, 25. und 75. Perzentile beschrieben.

Zur deskriptiven Auswertung für nominal skalierte Parameter wurden Häufigkeitstabellen mit Angabe von Anzahl und Prozent verwendet.

Es wurde dann eine bivariate Analyse durchgeführt. Für die primäre Fragestellung, ob Vorhofflimmern das Ansprechen auf die Therapie, definiert durch den Surrogatendpunkt „Zunahme der LVEF um mindestens 5 absolute Prozentpunkte beeinflusst, wurde die Odds Ratio (OR) mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für den zweiten Surrogatendpunkt, die Abnahme des LVEDD ≥ 10 %, wurde ebenso verfahren.

Als Sekundärfrage wurde der Einfluss anderer Parameter auf die CRT durch explorative Datenauswertung untersucht. Diese erfolgte für nominalskalierte Parameter durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte metrisch skalierte Parameter durch die Anwendung des U-Tests nach Mann und Whitney. Normalverteilte metrisch skalierte Parameter wurden mit dem t-Test nach Student für unabhängige Stichproben analysiert. Im Falle eines Einflusses wurde die Odds Ratio berechnet und zusammen mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Die multivariate Analyse wurde mit einer binären logistischen Regressionsanalyse auf Basis aller 213 Studienteilnehmer durchgeführt. Hierbei wurden als Prädiktoren die Variable „Vorhofflimmern“ und die einzelnen Parameter eingeschlossen, die in der bivariaten Analyse mit einer „Non-Response“ assoziiert waren. Es wurde die Einschlussmethode gewählt, so dass alle unabhängigen Variablen gleichzeitig in das Modell aufgenommen werden konnten.

Abschließend wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dafür wurden die 213 Patienten in eine Gruppe mit VHF und in eine Gruppe ohne VHF vor CRT aufgeteilt. Analog zur Sekundärfragestellung wurden dann OR, Chi-Quadrat-Test, t-Test nach Student und U-Tests nach Mann und Whitney für die einzelnen Ausgangsparameter innerhalb der jeweiligen Rhythmus-Gruppe getrennt angewandt.

Sogenannte „New-Onset“ Fälle wurden gesondert hinsichtlich ihres Antwortverhaltens betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Beobachtungszeitraum

Das Beobachtungsende war der 30.04.2012. Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Median 13 Monate ($P_{25\%}$: 10 Monate; $P_{75\%}$: 24,5 Monate). Die kürzeste Nachbeobachtung betrug 1,5 Monate, die längste 104 Monaten.

3.2 Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung

Tabelle 3 gibt die Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wieder:

Metrisch skalierte Parameter	p-Wert des K-S-Tests	Normalverteilung
Alter (Jahre)	0,05	ja
BMI	0,44	ja
LVEF in % vor Implantation	< 0,01	nein
LVEF in % nach Implantation	0,01	nein
LVEF-Veränderung (Pt) nach Implantation	< 0,01	nein
LVEF-Veränderung in % nach Implantation	0,03	nein
LVEDD (mm) vor Implantation	0,51	ja
LVEDD (mm) nach Implantation	0,54	ja
LVEDD-Veränderung in % nach Implantation	0,54	ja
QRS-Dauer (ms) vor Implantation	< 0,01	nein

BMI = Body Mass Index, K-S-Test = Kolmogorov-Smirnov-Test LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, Pt = absolute Prozentpunkte

Tabelle 3: Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung

3.3 Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs

Das gesamte Patientenkollektiv umfasste 213 Patienten, von denen 80 % männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 66 ± 9 Jahre. Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, der älteste 84 Jahre. Der BMI lag zwischen 15,6 und 39 mit einem Mittelwert von $26,9 \pm 4$.

Die mediane LVEF vor Implantation betrug 25 % ($P_{25\%}:20\%$; $P_{75\%}:27,5\%$), der mittlere Ausgangs-LVEDD 66 ± 8 mm. 5 Patienten hatten einen LVEDD kleiner als 55 mm. Eine Mitralklappen-Insuffizienz wurde bei 190 Patienten gefunden. Bei 3 Patienten lag dabei eine schwere Mitralklappeninsuffizienz vor. Die mediane QRS-Dauer vor CRT betrug 158ms ($P_{25\%}:148$ ms; $P_{75\%}:175$ ms) und in 94 % der Fälle bestand ein Linksschenkelblock.

78 Patienten (37 %) wiesen vor der CRT-Implantation ein Vorhofflimmern auf. Ein paroxysmales VHF bestand bei 34 dieser Patienten, bei jeweils 22 Patienten lag persistierendes oder permanentes VHF vor.

Im Gesamtkollektiv war die Herzinsuffizienz zu 58 % ischämischer Genese. Eine KHK hatten 64 % der Patienten und 37 % hatten vor Implantation einen Myokardinfarkt erlitten.

95 % der Patienten erhielten Beta-Blocker als Entlassungsmedikation. Bei 92 % wurde ein Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) und bei 69 % ein Mineralokortikoid verschrieben. 40 Patienten (19 %) wurden mit Amiodaron behandelt, die Hälfte davon waren Vorhofflimmern-Patienten. Die übrigen mit Amiodaron behandelten Patienten erhielten dies wegen ventrikulärer Tachykardien. 42 Patienten (20 %) erhielten Digitalis.

Die Ausgangseigenschaften des Gesamtkollektivs sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Demographie	Fälle gültig	% (n) / Mittel / Median
Alter (Jahre) (Mittel \pm SD)	213	66 ± 9
Geschlecht weiblich in % (n)	213	20 (43)
BMI (Mittel \pm SD)	213	27 ± 4
Erkrankungen vor Implantation		
Vorhofflimmern in % (n)	213	37 (78)
VHF Kategorie in % (n)	213	paroxysmal 44 (34); persistierend 28 (22); permanent 28 (22)

Erkrankungen vor Implantation	Fälle gültig	% (n) / Mittel / Median
Ischämische Herzinsuffizienz in % (n)	213	58 (123)
KHK in % (n)	213	64 (137)
Myokardinfarkt in % (n)	213	37 (78)
Klappenvitien in % (n)	213	91 (194)
Mitralklappeninsuffizienz in % (n)	213	89 (190)
Echokardiografische Parameter		
LVEF vor Implantation (%) (Median [P25 %; P75 %])	213	25 (20; 27)
LVEDD vor Implantation (mm) (Mittel ± SD)	213	66 ± 8
LVEDD-Klassen vor Implantation in % (n)	213	< 55mm 5,2 (11) ; ≥ 55 mm 94,8 (202)
Grad der Mitralklappeninsuffizienz	213	I 49,3 (105); II 38,5 (82); III 1,4 (3)
Elektrokardiographische Parameter		
QRS-Dauer (ms) (Median [P25 %; P75 %])	213	158 (148; 175)
QRS-Klassen in % (n)	213	< 150 ms 26,8 (57) ; ≥ 150 ms 73,2 (156)
Blockbild in % (n)	213	LSB 93,9 (200); RSB 4,2 (9); RSB + LAHB 1,9 (4)
Entlassungsmedikation		
Betablocker in % (n)	213	96 (204)
ACE-Hemmer / ARB in % (n)	213	91 (195)
Mineralocorticoidrezeptor-Antagonist in % (n)	213	69 (147)
Diuretika in % (n)	213	86 (183)
Digitalis in % (n)	213	20 (42)
Calcium-Kanal-Blocker in % (n)	213	10 (22)
Amiodaron in % (n)	213	19 (40)

Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil (P). ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker, BMI = Body Mass Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, LAHB = Linksanteriorer Hemiblock, LSB = Linksschenkelblock, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RSB = Rechtsschenkelblock, VHF = Vorhofflimmern.

Tabelle 4: Ausgangseigenschaften des Gesamtkollektivs

3.4 Echokardiographische Endpunkte in der Fall- und Kontrollgruppe

3.4.1 LVEF

65 „Non-Responder“ (Fälle = LVEF-Veränderung um weniger als + 5 Pt) und 148 „Responder“ (Kontrolle = LVEF-Veränderung um mindestens + 5 Pt) wurden identifiziert.

31 % der 213 Patienten waren also entsprechend der in dieser Arbeit gewählten Definition „Non-Responder“.

Die „Non-Responder“ hatten nach Implantation eine mediane LVEF von 20 %. 68 % von ihnen erfuhren keine Veränderung der LVEF, bei 25 % nahm die LVEF um bis 15 Pt ab.

Bei den „Respondern“ nahm die LVEF um bis 35 Pt zu, die durchschnittliche Veränderung belief sich auf + 10 Pt, die mediane LVEF betrug nach CRT-Implantation 35 %.

Es wurden 40 „Super-Responder“ (Patienten mit einer LVEF-Veränderung im oberen Quartil, hier mindestens + 20 Pt) identifiziert. Nach Implantation betrug ihre mediane LVEF 45 % und ihre mediane LVEF-Veränderung +25 Pt.

Tabelle 5 fasst diese Nachbeobachtungsergebnisse zusammen:

LVEF	Patienten (n)	Median [P25 %; P75 %]
Gesamtkollektiv LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	213	9 (0; 15)
„Non-Responder“ LVEF nach Implantation in %	65	20 (20;25)
LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	65	0 (-0,5; 0)
„Responder“ LVEF nach Implantation in %	148	35 (30;52)
LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	148	10 (7;20)
„Super-Responder“ LVEF nach Implantation in %	40	45 (40;50)
LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	40	25 (20;25)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 5: Nachbeobachtungsergebnisse der linksventrikulären Ejektionsfraktion

3.4.2 LVEDD

In der Gruppe der „Responder“ erreichten 50 % der Patienten eine Abnahme um ≥ 10 % des Ausgangs-LVEDD (sekundärer Endpunkt). Bei den „Non-Respondern“ hingegen erreichten nur 21 % eine Abnahme um ≥ 10 % des Ausgangs-LVEDD ($p < 0,01$).

Betrachtet man die Gruppe der „Responder“, erreichten sogar 65 % der „Super-Responder“ eine Abnahme des LVEDD um ≥ 10 % ($p = 0,03$).

Die mittlere Abnahme des LVEDD der „Responder“ betrug 12 % des Ausgangs-LVEDD.

Die LVEDD nahm in der „Non-Responder“-Gruppe im Mittel um 1,8 % ab.

Die „Super-Responder“ zeigten im Durchschnitt eine Abnahme des Ausgangs-LVEDD um 17 %.

Tabelle 6 stellt diese Ergebnisse dar:

LVEDD	Patienten (n)	Patienten % (n)
LVEDD Abnahme um ≥ 10 %	87	„Responder“ : 50 (74) „Super-Responder“ : 65 (26) „Non-Responder“ : 21 (13)
LVEDD	Patienten (n)	(Mittel \pm SD)
„Non-Responder“ LVEDD nach Implantation (mm)	62	66 \pm 8
LVEDD Veränderung in %	62	-1,8 \pm 11
„Responder“ LVEDD nach Implantation (mm)	148	58 \pm 9
LVEDD Veränderung in %	148	-11,4 \pm 12
„Super-Responder“ LVEDD nach Implantation (mm)	40	54 \pm 9
LVEDD Veränderung in %	40	-17 \pm 12

LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

Tabelle 6: Nachbeobachtungsergebnisse der LVEDD-Veränderung

3.5 Bivariate Analyse

3.5.1 Einfluss des Vorhofflimmerns vor CRT-Implantation auf die „Response“

3.5.1.1 „Non-Responder“

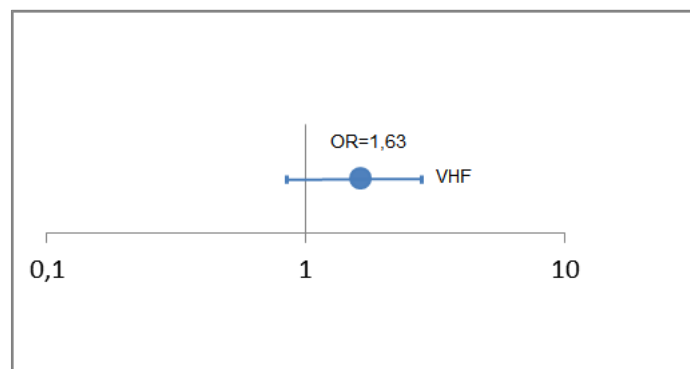
Unter den 65 „Non-Respondern“ hatten 29 Patienten Vorhofflimmern vor CRT-Implantation. 37 % der Patienten mit Vorhofflimmern zeigten kein Ansprechen auf die Therapie. Bei Patienten ohne Vorhofflimmern waren 27 % „Non-Responder“. Tabelle 7 stellt die Ergebnisse dar:

Rhythmus	Total	„Non-Responder“ (n)	„Responder“ (n)
Patienten mit VHF vor CRT	78	37,2 % (29)	62,8 % (49)
Patienten ohne VHF vor CRT	135	26,7 % (36)	73,3 % (99)
Gesamt-Kohorte	213	30,5 % (65)	69,5 % (148)

VHF = Vorhofflimmern CRT= Kardiale Resynchronisationstherapie

Tabelle 7: „Responder“ und „Non-Responder“ mit und ohne Vorhofflimmern

Die berechnete Odds Ratio betrug 1,63. Mit einem KI 0,90 - 2,96 und $p = 0,11$ ist Vorhofflimmern somit nicht mit einem Nicht-Ansprechen auf CRT assoziiert.



VHF = Vorhofflimmern, OR = Odds Ratio

Abbildung 6: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei VHF

3.5.1.2 Veränderung der LVEF

Der Mann-Whitney-U Test zeigte keinen Unterschied in der Verteilung der Veränderung der LVEF in absoluten Prozentpunkten zwischen Patienten mit oder ohne VHF vor CRT Implantation ($p = 0,29$).

Die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach CRT-Implantation reichte bei den VHF-Patienten von -15 bis zu +30 Punkte. Der Median betrug +5 Pt ($P_{25\%}:\pm 0$; $P_{75\%}:+15$). Auch die Nicht-VHF-Gruppe wies eine breite Streuung der LVEF-Veränderungen mit Werten zwischen -15 und +35 Pt auf. Hier war die mediane Veränderung +10 Punkte ($P_{25\%}:+2$; $P_{75\%}:+15$).

Das folgende Boxplot-Diagramm veranschaulicht die Verteilung der LVEF-Veränderungen in der jeweiligen Rhythmus-Gruppe:

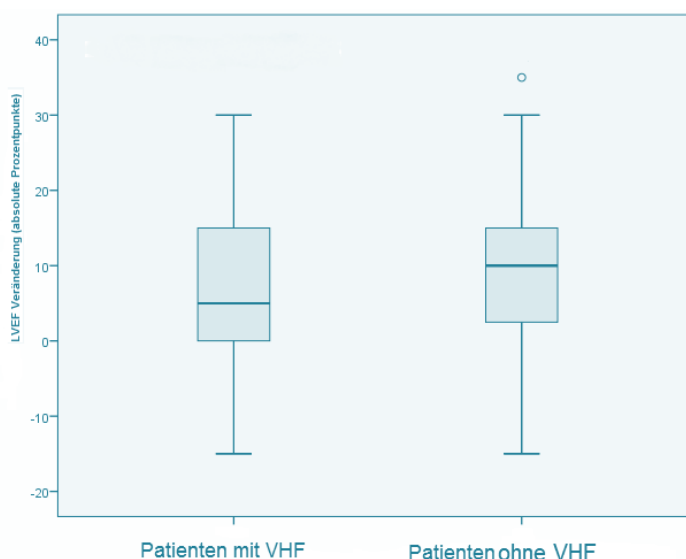


Abbildung 7: Verteilung der LVEF-Veränderungen bei Patienten mit und ohne VHF

Tabelle 8 stellt die LVEF in der jeweiligen Rhythmus-Gruppe zusammen:

LVEF	Patienten (n)	(Median [P25 %; P75 %])
Vorhofflimmern-Patienten		
LVEF nach Implantation in %	78	30 (22;40)
LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	78	5 (0;15)
Nicht-VHF-Patienten		
LVEF nach Implantation in %	135	30 (25;40)
LVEF Veränderung (absolute Prozentpunkte)	135	10 (2;15)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 8: LVEF-Veränderungen in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.5.1.3 „Super-Responder“

19 % der Patienten mit VHF waren „Super-Responder“. Zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern ergab sich bezüglich des Anteils an „Super-Respondern“ kein Unterschied (18 % „Super-Responder“ unter den Patienten ohne VHF, $p = 0,90$).

Folgende Tabelle zeigt den jeweiligen Anteil an „Super-Respondern“ bei der VHF- und der Nicht-VHF-Gruppe:

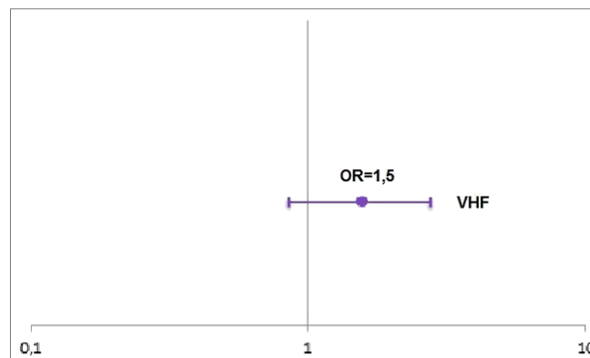
„Super-Responder“ (LVEF)	Patienten (n)	(n)
Patienten mit VHF vor CRT	78	19 % (15)
Patienten ohne VHF vor CRT	135	18 % (25)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 9: Anteil an "Super-Respondern" bei Patienten mit und ohne VHF

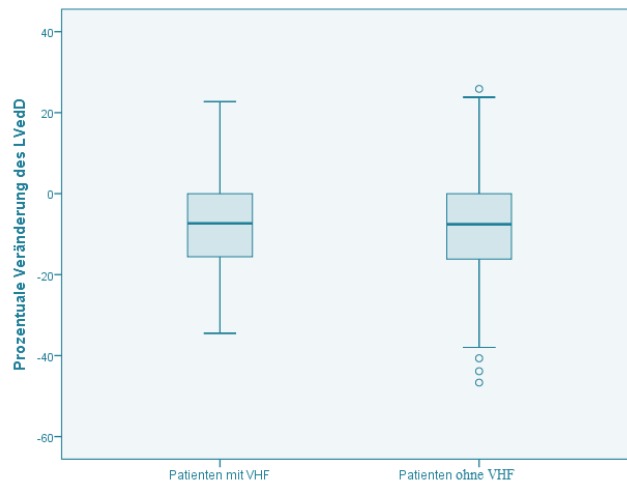
3.5.1.4 Sekundärer Endpunkt

Die Analyse des sekundären Endpunkts, der Abnahme des LVEDD um $\geq 10\%$, ergab keinen Unterschied zwischen der VHF- und der Nicht-VHF-Gruppe. 65 % der Patienten mit und 55 % der Patienten ohne Vorhofflimmern erreichten diesen Zielwert (OR = 1,5; KI 0,85 - 2,72; $p = 0,15$).



LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, OR = Odds Ratio

Abbildung 8: Odds Ratio für eine LVEDD-Abnahme um $\geq 10\%$ bei Vorhofflimmern



LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 9: Verteilung der LVEDD-Veränderungen innerhalb der Rhythmusgruppen

Die Verteilung der LVEDD-Veränderungen unterschied sich nicht in Abhängigkeit vom Rhythmus ($p = 0,54$).

3.5.2 Einfluss weiterer Parameter vor Implantation auf die „Response“

Zwei Ausgangsparameter waren in den bivariaten Analysen mit einer „Non-Response“ assoziiert:

1. Myokardinfarkt in der Anamnese
2. QRS-Dauer kürzer als 150 ms

Alter, Geschlecht, BMI, Ausgangs-LVEF, Ausgang- LVEDD, Genese der Herzinsuffizienz, KHK, Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und Entlassungsmedikation waren hingegen in dieser Untersuchung nicht mit einer „Non-Response“ assoziiert.

3.5.2.1 Mit einem Nicht-Ansprechen assoziierte Ausgangsparameter

3.5.2.1.1 QRS-Dauer

Es bestand bei der Klasse „QRS-Dauer unter 150 ms“ ein 2,5-mal erhöhtes Risiko, „Non-Responder“ zu sein als bei der Klasse „QRS mindestens 150 ms“ (KI 1,33 - 4,75, $p = 0,04$). Lagen bei den „Non-Respondern“ 40 % der QRS-Komplexe unter 150 ms, waren es nur 21 % bei den „Respondern“ ($p = 0,04$).

Die QRS-Dauer der „Non-Responder“ unterschied sich signifikant in ihrer Verteilung von denen der „Responder“ ($p = 0,02$). Die mediane QRS-Dauer der „Non-Responder“ war mit 152 ms ($P_{25\%}$: 144 ms; $P_{75\%}$: 164 ms) kürzer als die der „Responder“ mit 162 ms ($P_{25\%}$: 150 ms; $P_{75\%}$: 176 ms).

3.5.2.1.2 Myokardinfarkt in der Anamnese

Bei einem Myokardinfarkt in der Anamnese verdoppelte sich das Risiko, auf die CRT nicht anzusprechen (OR 1,96; KI 1,06 - 3,56; $p = 0,03$). 48% der „Non-Respondern“ gegen 32% der „Respondern“ ($p = 0,03$) hatten einen Myokardinfarkt vor Implantation erlitten.

3.5.2.2 Mit einer „Non-Response“ nicht assoziierte Ausgangsparameter

3.5.2.2.1 Alter

Die „Non-Responder“ und „Responder“ waren im Durchschnitt gleich alt (66 ± 8 Jahre versus $66 \pm 9,5$ Jahre, $p = 0,82$).

3.5.2.2.2 Geschlecht

Bei Frauen waren 26,8 % „Non-Responder“ versus 31,8 % „Non-Responder“ bei Männern, ($p = 0,43$). Die Odds Ratio von Männern gegenüber Frauen war 1,35 mit KI 0,63 - 2,89 und $p = 0,43$. Es bestand keine Assoziation zwischen Geschlecht und Nicht-Ansprechen auf die CRT.

3.5.2.2.3 BMI

Der mittlere BMI bei den „Non-Respondern“ und bei den „Respondern“ betrug 26,1 und 27,2 ($p = 0,09$). Es bestand keine Assoziation zwischen BMI und Nicht-Ansprechen auf die CRT

3.5.2.2.4 Ausgangs-LVEF

Die Ausgangs-LVEF der „Responder“ lag im Median bei 25 %, die der „Non-Responder“ bei 20 %. Die Ausgangs-LVEF ist somit nicht mit dem Ansprechen auf die CRT assoziiert. ($p = 0,63$)

3.5.2.2.5 Genese der Herzinsuffizienz

26 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese zeigten kein Ansprechen auf die Therapie. Lag eine Herzinsuffizienz ischämischer Genese vor, waren es 34 % der Patienten. Auch hier ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Ansprechens auf die CRT (OR 1,5, KI 0,83 – 2,76; $p = 0,18$).

3.5.2.2.6 Vorliegen einer KHK

Eine KHK war nicht assoziiert mit dem Nicht-Ansprechen auf die Therapie (OR 1,52; KI 0,81 - 2,84 und $p = 0,19$).

3.5.2.2.7 Mitralklappeninsuffizienz

Die verschiedene Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz vor der Implantation waren bei den „Non-Respondern“ und bei den „Respondern“ vergleichbar verteilt ($p = 0,69$). Somit lag keine Assoziation zur „Non-Response“ vor.

3.5.2.2.8 Ausgang-LVEDD

Der mittlere Ausgang- LVEDD der „Non-Responder“ betrug 68 ± 8 mm im Durchschnitt, bei den „Responder“ betrug er 66 ± 8 mm. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,10$).

Die OR für die Klasse „LVEDD mit mindestens 55mm“ war 2,04 mit einem KI 0,10 – 2,33 ($p = 0,37$). Die LVEDD war also nicht mit einer „Non-Response“ assoziiert.

3.5.2.2.9 Entlassungsmedikation

Auch die Entlassungsmedikation der „Responder“ unterschied sich nicht von der der „Non-Responder“. Die Ergebnisse sind aus folgender Tabelle zu entnehmen:

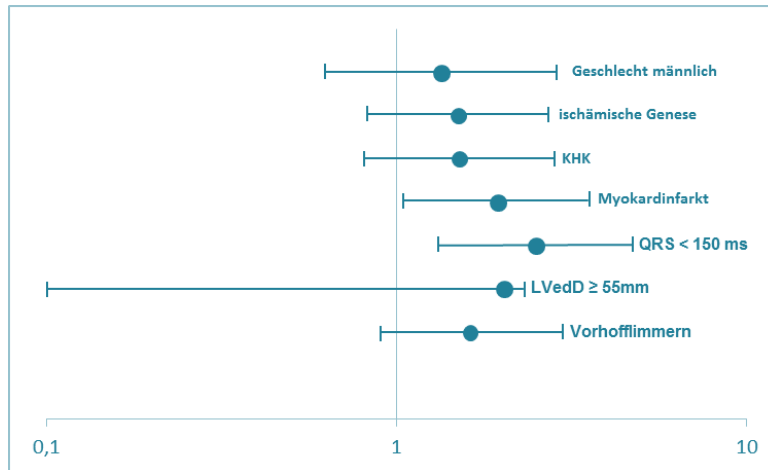
Entlassungsmedikation	Fälle gültig	„Non-Responder“ (n=65)	„Responder“ (n=148)	p-Wert
Beta-Blocker in % (n)	213	97 (63)	95 (141)	0,58
ACE-Hemmer / ARB in % (n)	213	92 (60)	91 (135)	0,79
Mineralokortikoid-Rezeptor-antagonist in % (n)	213	63 (41)	72 (106)	0,21
Diuretika in % (n)	213	91 (59)	84 (124)	0,08
Digitalis in % (n)	213	22 (14)	19 (28)	0,73
Calcium-Kanal-Blocker in % (n)	213	8 (5)	12 (17)	0,60
Amiodaron in % (n)	213	17 (11)	20 (29)	0,65

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker

Tabelle 10: Entlassungsmedikation der „Responder“ und „Non-Responder“

3.5.2.3 Zusammenfassung der Odds Ratio

Zusammenfassend veranschaulicht Abbildung 11 die Odds Ratios und Konfidenzintervalle der jeweiligen Ausgangsparameter für die Wahrscheinlichkeit des Nicht-Ansprechens auf die CRT.



KHK = Koronare Herzerkrankung, LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

Abbildung 10: Odds Ratio für eine Non-response bei Vorhandensein von Risikofaktoren für die Gesamtkohorte

Die zwei Variablen, die mit einem Ansprechen assoziiert sind, „Myokardinfarkt in der Anamnese“ und „QRS-Dauer < 150 ms“ gingen zusammen mit der zu untersuchenden Einflussgröße „Vorhofflimmern“ in die multivariate Analyse ein.

3.6 Multivariate Analyse

Die binäre logistische Regression bestätigte die Ergebnisse der bivariaten Analyse. Auch hier stellten sich eine QRS-Dauer unter 150 ms und ein Myokardinfarkt in der Anamnese als Parameter, die mit Ansprechen auf die Therapie assoziiert sind, heraus.

Parameter	Exp(b)	95 % KI	p-Wert
QRS-Dauer < 150 ms	2,55	1,31 – 4,88	< 0,01
Vorhofflimmern	1,43	0,77 – 2,66	0,25
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	1,99	1,07 – 3,68	0,03

Exp(b) = Effekt-Koeffizient, entspricht Odds Ratio; VHF = Vorhofflimmern

Tabelle 11: Ergebnisse der binären logistischen Regression

Die Exp(b)-Koeffizienten entsprechen den Odds Ratios, die sich ergeben, wenn man alle Modellvariablen gleichzeitig berücksichtigt. Der singuläre Einfluss der einzelnen Prädiktoren ist nicht isolierbar, die Koeffizienten gelten also nur im jeweils spezifizierten Endmodell.

Ein Korrelationswert ab 0,6 dient als Hinweis für Multikollinearität, aus der Korrelationsmatrix lässt sich eine solche nicht erkennen:

Parameter	Konstante	QRS< 150 ms	VHF	Myokardinfarkt
Konstante	1,000	-0,617	-0,424	-0,503
QRS< 150 ms	-0,617	1,000	-0,062	0,098
VHF	-0,424	-0,062	1,000	-0,085
Myokardinfarkt	-0,503	0,098	-0,085	1,000

VHF = Vorhofflimmern

Tabelle 12: Korrelationsmatrix

3.7 Subgruppenanalysen

3.7.1 Einfluss der Ausgangsparameter bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern vor CRT

Die gesonderte Betrachtung der Patientengruppen mit oder ohne Vorhofflimmern lieferte andere Ergebnisse als in der Gesamtkohorte.

Innerhalb der Vorhofflimmern-Kohorte alleine war nur eine QRS-Dauer < 150 ms mit dem Risiko „Non-Responder“ zu sein assoziiert.

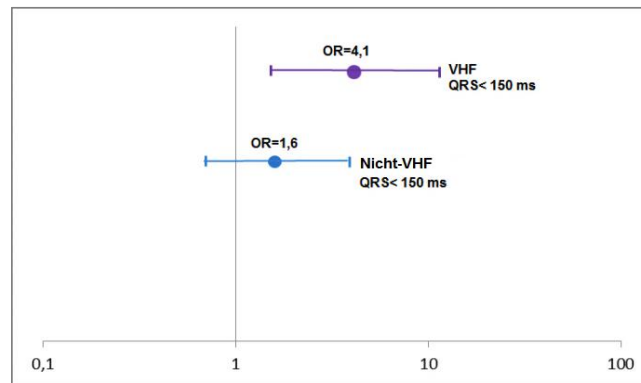
Innerhalb der Kohorte ohne VHF vor CRT war keiner der hier untersuchten Parameter mit einer „Non-Response“ assoziiert.

3.7.1.1 QRS-Dauer

Bei 32 % der VHF-Patienten war die QRS-Dauer vor Implantation kürzer als 150 ms, in der Gruppe ohne VHF war der Anteil 24 %.

Innerhalb der VHF-Kohorte war die Odds Ratio „Non-Responder“ zu sein mit einer QRS-Dauer < 150 ms gegenüber den Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 150 ms signifikant erhöht (OR 4,1; KI 1,52 – 11,43; $p < 0,01$).

In der Kohorte ohne VHF war dagegen die Odds Ratio „Non-Responder“ zu sein mit einer QRS-Dauer < 150 ms nicht signifikant erhöht (OR 1,6; KI 0,69 - 3,85; $p = 0,26$.)



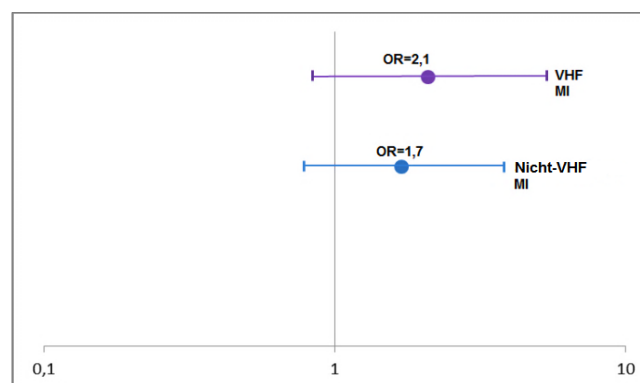
OR = Odds Ratio, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 11: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei QRS < 150 ms vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.2 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

44 % der Patienten mit VHF hatten vor CRT einen Myokardinfarkt erlitten, in der Gruppe ohne VHF vor CRT betrug der Anteil 33 %.

Die Odds Ratio „Non-Responder“ zu sein mit einem Myokardinfarkt vor CRT-Implantation war in der Vorhofflimmern-Kohorte 2,1 mit einem KI 0,83 - 5,39. Die OR der Nicht-VHF-Kohorte ergab 1,7 und ein KI 0,78 - 3,80. In den einzelnen Rhythmus-Gruppen war das Vorliegen eines Myokardinfarkts nicht mit einer „Non-Response“ assoziiert.



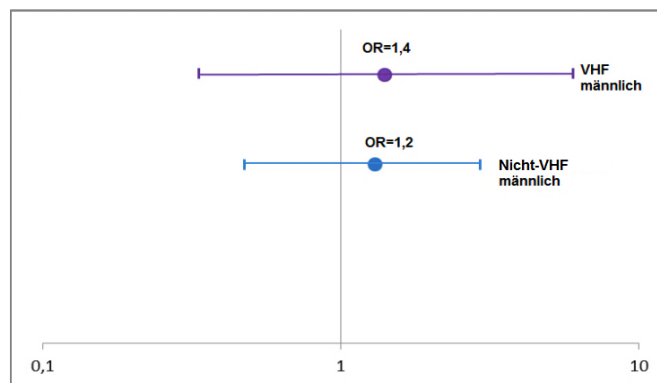
OR = Odds Ratio, MI = Myokardinfarkt, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 12: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei Myokardinfarkt vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.3 Geschlecht

87 % der Patienten in der Vorhofflimmern-Kategorie waren männlich versus 75 % bei den Patienten ohne VHF.

Die Odds Ratio „Non-Responder“ zu sein für Männer war in der Vorhofflimmern-Kohorte 1,4 und KI 0,34 - 6,09 gegen eine OR von 1,2 und KI 0,48 - 2,92 in der Kohorte ohne VHF. In beiden Gruppen waren also keine geschlechtsbezogene Unterschiede zu vermerken.



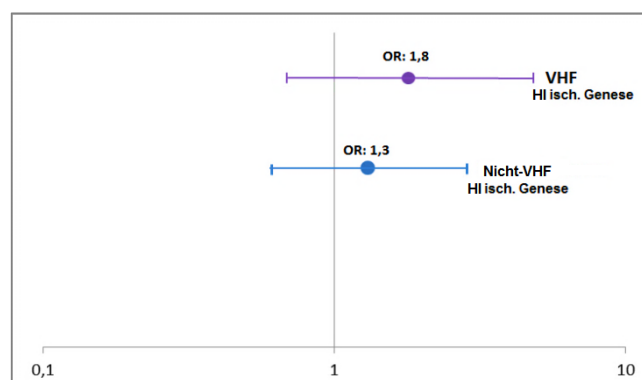
OR = Odds Ratio, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 13: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei männlichem Geschlecht jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.4 Genese der Herzinsuffizienz

Bei 60 % der Patienten mit VHF lag der Herzinsuffizienz einer ischämischen Genese zugrunde versus 56 % in der Gruppe ohne VHF.

In beiden Gruppen war die Genese der Herzinsuffizienz nicht mit einer „Non-Response“ auf die Therapie assoziiert. In der VHF-Gruppe betrug die OR „Non-Responder“ zu sein beim Vorliegen einer ischämischen Genese 1,8 mit einem KI 0,69 - 4,76. Bei der Nicht-VHF-Gruppe betrug die OR 1,3 mit einem KI 0,60 - 2,85.



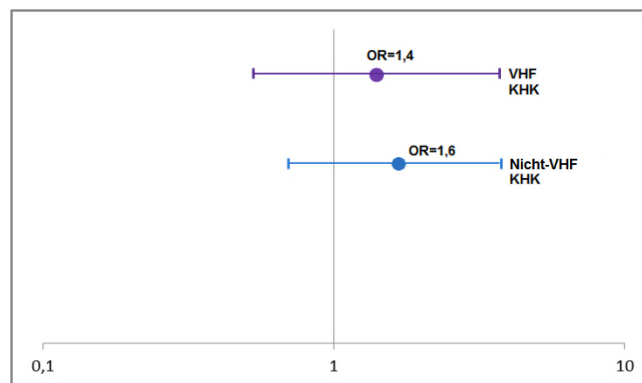
HI= Herzinsuffizienz, Isch. = ischämischer, OR = Odds Ratio, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 14: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei Herzinsuffizienz ischämischer Genese jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.5 Vorliegen einer KHK

Der Anteil an Patienten mit einer KHK vor Implantation betrug in beiden Rhythmus-Gruppen 64 %.

Eine Assoziation zwischen KHK und „Non-Response“ war in keiner der Gruppen zu finden. Die Odds Ratio mit einer KHK „Non-Responder“ zu sein betrug in der Vorhofflimmern-Kohorte 1,4 mit KI 0,53 - 3,72 versus OR 1,6 und KI 0,70 - 3,73 in der Nicht-VHF-Kohorte.



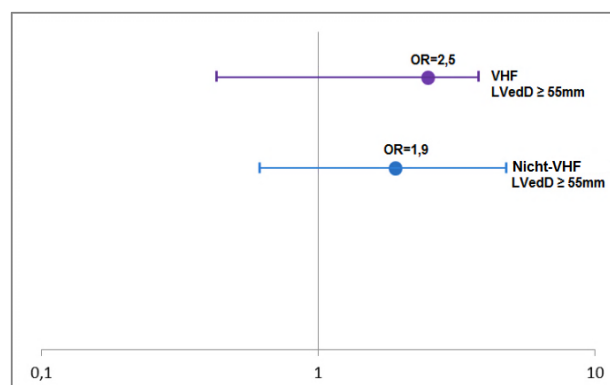
KHK = koronare Herzerkrankung, OR = Odds Ratio, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 15: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei einer KHK vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.6 Ausgang-LVEDD

94 % der Patienten mit VHF hatten einer LVEDD ≥ 55 mm vor CRT-Implantation im Vergleich zu 96 % der Patienten ohne VHF.

Die Odds Ratio „Non-Responder“ zu sein mit einer Ausgang-LVEDD von mindestens 55mm betrug in der Vorhofflimmern-Kohorte 2,5 mit einem KI 0,43 - 3,78. In der Nicht-VHF-Kohorte war die OR 1,9 bei einem KI 0,61 - 4,76. Hiermit lag keine Assoziation zwischen einem LVEDD von mindestens 55 mm vor Implantation und einer „Non-Response“ vor.



LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, OR = Odds Ratio, VHF = Vorhofflimmern

Abbildung 16: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei LVEDD ≥ 55 mm vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe

3.7.1.7 Ausgang-LVEF

Analog zur Analyse der Gesamtkohorte hatte innerhalb der Vorhofflimmern-Kohorte die Ausgang-LVEF keinen Einfluss auf die „Response“: Die Verteilung der LVEF-Werte zum Zeitpunkt der Implantation unterschied sich unter den „Respondern“ nicht von denen der „Non-Responder“. Bei den „Non-Respondern“ unterschied sich die Verteilung der LVEF in den zwei Rhythmuskategorien nicht.

3.7.1.8 Mitralklappeninsuffizienz

95 % der Patienten mit Vorhofflimmern wiesen vor der Implantation eine Mitralklappeninsuffizienz auf, gegenüber 86 % der Patienten ohne Vorhofflimmern.

Der Grad der Mitralklappeninsuffizienz war weder in der VHF-Gruppe ($p = 0,50$) noch in der Nicht-VHF-Gruppe ($p = 0,30$) mit einem Nicht-Ansprechen auf die CRT assoziiert.

3.7.1.9 Alter

Zum Zeitpunkt der Implantation waren die Patienten mit Vorhofflimmern im Durchschnitt 68 ± 8 Jahre alt, in der Nicht-VHF-Gruppe waren sie 66 ± 9 Jahre alt.

Weder in der VHF- noch in der Nicht-VHF-Kohorte war das Alter mit einer „Non-Response“ assoziiert (jeweils $p = 0,30$).

3.7.1.10 BMI

Weder in der VHF- noch in der Nicht-VHF-Kohorte war der BMI mit einer „Non-Response“ assoziiert. In der Nicht-VHF-Gruppe betrug der mittlere BMI 26,7 bei den „Non-Respondern“ und 27,6 bei den „Respondern“ ($p = 0,32$). In der VHF-Gruppe betrug der mittlere BMI 26,4 bei den „Non-Respondern“ und 26,5 bei den „Respondern“ ($p = 0,27$).

3.7.2 VHF-spezifische Merkmale

3.7.2.1 Vorhofflimmern-Kategorien

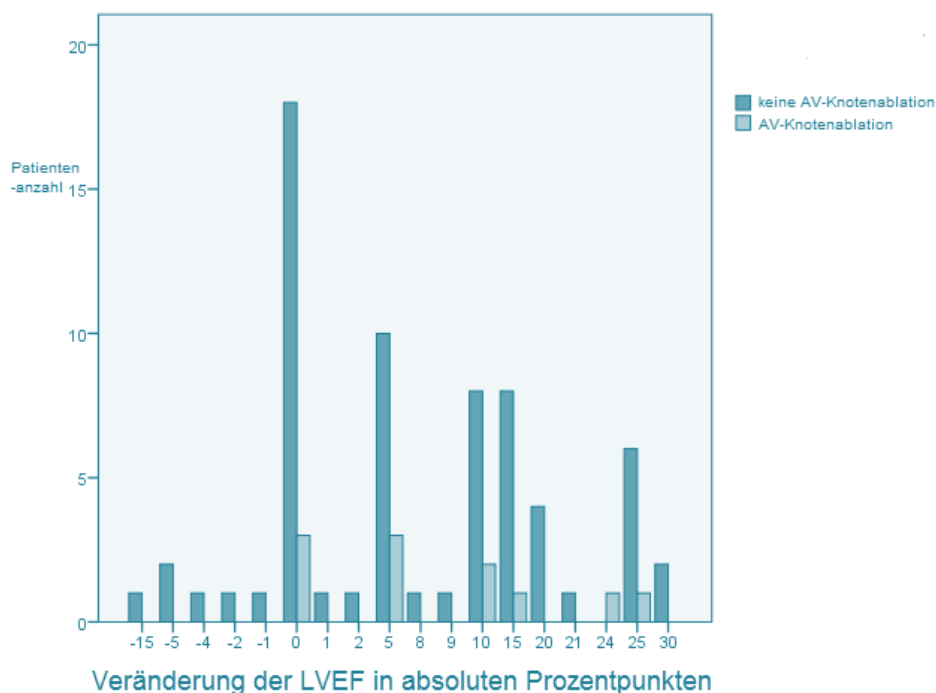
Innerhalb der einzelnen Vorhofflimmernkategorien gab es keine Unterschiede in der Verteilung der „Non-Responder“ ($p = 0,28$). In der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem VHF waren 35 % „Non-Responder“ (12/34). In der Gruppe der Patienten mit persistierendem VHF gab es jeweils 50 % „Responder“ und „Non-Responder“ (11/22). Die Gruppe der Patienten mit permanentem VHF wies 27 % „Non-Respondern“ auf (6/22).

Auch im Bezug zum sekundären Endpunkt, der Abnahme des LVEDD um $\geq 10\%$, zeigte sich kein Unterschied in Abhängigkeit von der VHF-Kategorie ($p=0,59$). In der Kategorie „paroxysmal“ erreichten 59 % nicht die Abnahme des LVEDD um $\geq 10\%$, (20/34). In der Kategorie „persistierend“ waren es 71 % (15/21) und in der Kategorie „permanentes“ VHF 68 % (15/22).

3.7.2.2 AV-Knotenablation

Von den 78 Patienten unterzogen sich 11 einer AV-Knotenablation. 3 davon waren „Non-Responder“. Die mediane Veränderung der LVEF belief sich auf +5 Punkte ($P_{25\%}: \pm 0$; $P_{75\%}: +15$). Es ließ sich kein Unterschied zwischen Patienten nach AV-Knotenablation und Patienten, bei denen keine AV-Knotenablation durchgeführt wurde, nachweisen ($p = 0,72$).

Abbildung 18 veranschaulicht die LVEF-Veränderung dieser 11 Patienten im Vergleich zu den 67 anderen VHF-Patienten.



LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Abbildung 17: Veränderung der LVEF bei VHF-Patienten mit und ohne AV-Knotenablation

3.7.2.3 Antiarrhythmische Medikation

Die Einnahme antiarrhythmischer Medikamente zeigt innerhalb der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern keinen Einfluss auf die „Response“.

Von den 22 Patienten, die Amiodaron in der Entlassungsmedikation hatten, waren 27 % „Non-Responder“. Von den 56 Patienten ohne Amiodaron als Entlassungsmedikament, waren 41 % „Non-Responder“. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf das Ansprechen auf CRT ($p = 0,26$).

Auch wenn die Patienten zum Entlassungszeitpunkt mit Digitalis behandelt wurden ergab sich keine Assoziation mit dem Ansprechen auf die CRT ($p = 0,19$). Von den 23 Patienten mit Digitalis in der Entlassungsmedikation waren 26 % „Non-Responder“. Von den 55 Patienten ohne Digitalis als Entlassungsmedikament waren 42 % „Non-Responder“.

3.7.3 Neu auftretendes Vorhofflimmern

Bei 14 Patienten wurde Vorhofflimmern nach CRT-Implantation diagnostiziert („new-onset“ von Vorhofflimmern). Die Diagnose erfolgte im Median eineinhalb Jahre nach CRT-Implantation, frühestens nach einem Monat und spätestens nach 82 Monaten. Bei 5 der 14 Patienten lag die letzte LVEF-Bestimmung vor der Erstdiagnose des VHF, sodass bei diesen Patienten keine Aussage hinsichtlich des Einflusses neuauftretenden Vorhofflimmerns auf die „Response“ gemacht werden kann.

Bei 11 Patienten handelte es sich um paroxysmales, bei 2 um persistierendes und bei einem um permanentes VHF. Eine AV-Knoten-Ablation wurde bei 2 dieser Patienten durchgeführt.

Tabelle 13 fasst die wichtigsten Merkmale zusammen.

Vorhofflimmern-Parameter und LVEF-Veränderung bei New-Onset-Fällen	% (n) / Median
„New-Onset“ VHF (n)	14
Anzahl der Patienten, bei denen VHF vor der letzten LVEF-Bestimmung diagnostiziert wurde (n)	9
Erstdiagnose des VHF nach Implantation (Monate) (<i>Median [P25 %; P75 %]</i>)	18 (4;50)
AV-Knoten Ablation (n)	2

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF = Vorhofflimmern

Tabelle 13: „New-Onset“ Fälle

44 % der „new-onset“ Fälle, deren LVEF-Veränderung nach VHF-Erstdiagnose dokumentiert wurde, waren „Non-Responder“ (4/9). Der Anteil an „Non-Respondern“ bei der Nicht-VHF-Kohorte ohne diese 9 „new-onset“ Fälle betrug 25 % (32/126). Diese Ergebnisse erreichten aber keine Signifikanz ($p = 0,21$). Der Mann-Whitney-U Test zeigte keinen Unterschied in der Verteilung der LVEF-Veränderung zwischen den zwei Gruppen ($p = 0,74$).

4 Diskussion

Die kardiale Resynchronisationstherapie hat sich heute als leitlinienkonformes Verfahren der Herzinsuffizienztherapie etabliert. Diese Leitlinien⁷ basieren auf Ergebnissen klinischer Studien, die, bis auf wenige Ausnahmen^{43,59}, Patienten mit Vorhofflimmern ausschlossen. Somit bleibt die Effektivität der CRT bei Vorhofflimmern in den aktuellen Leitlinien als eine noch zu klärende Frage dargestellt.

Die vorliegende Arbeit ist dieser Frage nachgegangen und konnte keinen Unterschied bezüglich des Ansprechens auf die CRT in Anwesenheit von VHF im Vergleich zum Vorliegen eines Sinusrhythmus nachweisen.

Dieses Ergebnis bestätigt Ergebnisse früherer Untersuchungen^{72,73}. Weiterhin konnte diese Arbeit zeigen, dass bei Vorhofflimmern eine Ausgang-QRS-Dauer unter 150 ms mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Therapie, also mit einem höheren Anteil an „Non-Respondern“, assoziiert war.

Der in dieser und in den bisherigen Untersuchungen beschriebene Anteil an „Non-Respondern“ lässt sich nicht monokausal begründen und ändert sich in Abhängigkeit von der jeweils gewählten Definition des Ansprechens, dem Zeitpunkt der Messung und den Ausgangsparametern.

Im Folgenden wird auf diese einzelnen Aspekte genauer eingegangen.

4.1 Definition des Ansprechens auf die Therapie

Bisher gibt es keine einheitliche Definition des Ansprechens auf eine CRT („Response“).

Der Anteil an „Non-Respondern“ variiert entsprechend den ausgewählten Kriterien für die „Response“ bzw. die „Non-Response“. Ein oft benutztes Kriterium ist der klinische Effekt. Dieser beinhaltet die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (gemessen an der NYHA-Klassifikation und dem 6-Minuten-Gehtest) und die Zunahme des Wohlbefindens des Patienten. Der 6-Minuten-Gehtest misst zwar einen Belastungsparameter, dieser Test ist jedoch stark vom Untersucher und von der Motivation des Patienten abhängig⁷⁴. Die klinische Verbesserung ist also eine subjektive Einschätzung und sollte bei bis zu 40 % Placebo Effekt der CRT nicht als einziger Endpunkt benutzt werden⁷⁵.

Objektiver und besser geeignet sind die Bestimmungen der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) durch einen spiroergometrischen Test, die Messung des aus Myozyten freigesetzten BNP („Brain Natriuretic Peptide“: natriuretisches Peptid Typ B) und echokardiographische Untersuchungen.

Spiroergometrie und Bestimmung von BNP eignen sich gut für prospektive, nicht aber für retrospektive Studien, da sie nicht zur Routinediagnostik gehören. Für eine retrospektive Untersuchung wie die vorliegende Arbeit war es wichtig, einen Marker für das Ansprechen zu wählen, der ein hohes Maß an Objektivität aufweist und der vor und nach Implantation üblicherweise dokumentiert ist. Beides trifft auf die LVEF zu. Die Veränderung der LVEF dient, als funktionelles Korrelat des „reverse Remodeling“ und stellt somit eine Objektivierung des Behandlungserfolgs dar. Als sekundärer Endpunkt wurde in dieser Arbeit die Verringerung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) gewählt. Die echokardiographisch bestimmbare LVEF-Zunahme und linksventrikuläre Geometrie werden von den aktuellen Leitlinien zur kardialen Stimulation und kardialen Resynchronisationstherapie als Nachweis für den Therapieerfolg angesehen³⁵.

Der Grenzwert für ein Ansprechen wurde in mehreren Studien mit einer LVEF-Zunahme um ≥ 5 absolute Prozentpunkte (Pt) festgelegt^{64,66,67,76}. Cintro et al. hatten gezeigt, dass eine Zunahme der LVEF um 5 Pt ein starker Prädiktor für die Reduktion der Mortalität war⁷⁷. Diese Schwelle war auch bei Delnoy et al. mit längerem Überleben assoziiert⁷². Entsprechend wurde in dieser Arbeit die „Response“ durch eine Zunahme der LVEF um mindestens 5 Pt definiert.

Eine Stratifizierung der „Response“-Stärke und deren Analyse könnte eine effektivere individuelle Abschätzung des Risikos für ein Nicht-Ansprechen ermöglichen. Diese Stratifizierung wurde hier durch die Identifikation von Patienten mit außergewöhnlich starkem Ansprechen auf die Therapie („Super-Responder“) vorgenommen.

Als Grenzwert für eine Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen Größe wurde eine Reduktion um mindestens 10 % genutzt, wie bereits in anderen Studien^{68,69} definiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Durchmesser des linken Ventrikels und nicht sein Volumen ausgewählt. Der Durchmesser mag die gesamte Veränderung des Ventrikels unpräziser wiedergeben, ist aber weniger fehleranfällig als die Einschätzung des Volumens. In der PROSPECT-Studie zeigt sich für die Einschätzung des Volumens eine relativ hoher Variabilität der Ergebnisse intra- (3.8 %) und vor allem inter-untersucherabhängig (14.5 %)⁷⁸. Tabelle 14 fasst die Endpunkte großer klinischer Studien zusammen:

Studie	Jahr	SR/VHF	Endpunkte
MUSTIC-SR ²⁸ (n = 58)	2001	SR	6-MGT, QoL, pVO ₂ , Hosp.
MUSTIC-AF ⁵⁹ (n = 43)	2003	VHF	6-MGT, QoL, pVO ₂ , Hosp.
MIRACLE ²⁹ (n = 453)	2002	SR	NYHA, 6-MGT, QoL, pVO ₂
PATH CHF ⁷⁹ (n = 41)	2002	SR	6-MGT, pVO ₂ , LVedP
CONTAK CD ⁸⁰ (n = 227)	2003	SR	Gesamtmortalität + HF Hosp., pVO ₂ , 6-MGT, NYHA, QoL, LVEDD, LVEF
MIRACLE ICD ⁸¹ (n = 369)	2003	SR	pVO ₂ , NYHA, 6-MGT, QoL, Hosp.
MIRACLE ICD II ⁸² (n = 186)	2004	SR	VE/CO ₂ , pVO ₂ , NYHA, QoL, 6-MGT, LV-Volumina, LVEF
PATH CHF II ⁸³ (n = 89)	2004	SR	pVO ₂
COMPANION ³⁰ (n = 1520)	2004	SR	Gesamtmortalität oder Hosp.
CARE-HF ³¹ (n = 814)	2005	SR	Gesamtmortalität oder KV Hosp.
CARE-HF extension ³⁶ (n = 813)	2006	SR	Gesamtmortalität
PROSPECT	2008	SR	I. CCS (Gesamtmortalität, HI Hosp., NYHA) II. LVesV
REVERSE ⁴¹ (n = 610)	2008	SR	I. Gesamtmortalität, HI Hosp., NYHA II. LVesVi
MADIT CRT ³⁹ (n = 1800)	2009	SR	Tod oder HI Ereignisse
RAFT ⁴⁰ (n = 1800)	2010	SR/VHF	Tod oder HI Hosp.

6-MGT: 6 min. Gehstest; CCS = clinical composite score; HI: Herzinsuffizienz; Hosp.: Hospitalisierung; KV: kardiovaskulär; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVedP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVesV = linksventrikulärer endsystolischer Volumen; LVesVi = linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex; n = Patientenzahl; NYHA = Veränderung der NYHA-Klasse; pVO₂: peak VO₂ = höchste O₂-Aufnahme unter Belastung, QoL: „quality of life“ = Lebensqualität; Ve/CO₂ Atemäquivalent für CO₂.

Tabelle 14: Endpunkte großer klinischer Studien und Untersuchungen

In der vorliegenden Studie wurden Langzeiteffekte der CRT auf das „reverse Remodeling“ mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 13 Monaten (P₂₅ %: 10 Monate; P₇₅ %: 24,5 Monate) untersucht. Hiermit handelt es sich um eine der längsten Beobachtungsstudien an Vorhofflimmern-Patienten nach CRT-Implantation.

Studienspezifische Unterschiede in den Einschlusskriterien und in der Definition des CRT-Ansprechens ergeben unterschiedliche Kollektive an „Non-Respondern“. Trotz dieser Unterschiede wird in der Literatur⁸⁴ und in verschiedenen großen Studien^{29,31} meist ein Anteil an „Non-Respondern“ von 30 % angegeben, wie es auch in der vorliegenden Untersuchung der Fall ist.

4.2 Wechselwirkung zwischen Vorhofflimmern und CRT

4.2.1 Einfluss von VHF auf die CRT

Die am Anfang dieser Arbeit formulierte Frage, ob Vorhofflimmern-Patienten als „Non-Responder“ vorab identifiziert werden können, muss für das vorliegende Patientenkollektiv anhand der hier ausgewählten Kriterien zur Definition der „Non-Responder“ mit „nein“ beantwortet werden.

Dieses Ergebnis stimmt somit mit den Ergebnissen von Delnoy et al.⁷², von Khadjooi et al.⁷³ oder auch von Molhoek et al.⁸⁵ überein. Diese Untersuchungen wiesen keinen Nachteil bei Vorhofflimmern bezüglich des Ansprechens auf die CRT auf und zeigten einen LVEF-Anstieg sowohl bei Patienten mit als auch ohne Vorhofflimmern^{72,73,85}. Darüber hinaus konnten diese Studien auch eine Verbesserung in Bezug auf Mortalität (allgemeine Mortalität bei Delnoy et al., Mortalität kardiovaskulärer Ursache bei Khadjooi et al. und bei Molhoek et al.), Morbidität und klinisches Ergebnis bei beiden Patientengruppen nachweisen. In einer kürzlich publizierten Untersuchung kamen Tolosana et al. auf andere Ergebnisse: Die VHF-Gruppe zeigte zwar einen ähnlichen klinischen und echokardiographischen Nutzen, dennoch eine höhere allgemeine Mortalität als die Sinusrhythmus-Gruppe⁸⁶. Bei Bai et al. war VHF ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Gesamtmortalität ab einem Jahr Nachbeobachtung⁸⁷. Die kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Wilton et al. kam zu einer ähnlichen Schlussfolgerung bezüglich der Gesamtmortalität, wies aber darauf hin, dass es sich nicht klären ließ, ob Vorhofflimmern die kardiale Resynchronisationstherapie negativ beeinflusse oder ob es als Marker für eine weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz anzusehen wäre⁶⁰.

Die vorliegende Studie versuchte zusätzlich, einen Einfluss von Vorhofflimmern auf ein außergewöhnlich starkes Ansprechen zu identifizieren. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit VHF in der Vorgeschichte und Patienten ohne VHF. Andere Arbeiten mit gleicher Zielsetzung liegen nicht vor.

Die Analyse des sekundären Endpunkts, die Abnahme des LVEDD um $\geq 10\%$, ergab auch keinen Unterschied zwischen der VHF- und der Nicht-VHF-Gruppe. Studien, die eine Veränderung des LVEDD als Indikator des „reverse Remodeling“ gewählt hatten, zeigten ebenso keinen Nachteil beim Vorliegen von VHF^{85,88}.

4.2.1.1 Problem und Lösungsansätze bei tachykard übergeleitetem VHF

Während man bei konventionellen Schrittmachern die physiologische Erregung des Herzens soweit wie noch vorhanden zu nutzen versucht und deswegen so wenig wie möglich stimuliert, strebt man mit der CRT den größtmöglichen Anteil an biventrikulärer Stimulation an. Ein tachykard übergeleitetes VHF kann dem im Wege stehen: eine intrinsische atriale Erregung kann in den Ventrikel übergeleitet werden und die Schrittmacherstimulation inhibieren. Tritt die CRT-Stimulation mit der intrinsischen Depolarisation zeitgleich auf, wird das Myokard nur durch die eigene Erregung depolarisiert, der Schrittmacherstimulus ist ineffizient (Pseudofusionsschlag). Eine Kombination aus intrinsischer und schrittmacherinduzierter Aktion kann auch auftreten (Fusionsschlag). In diesem Fall trägt der Schrittmacher zur Ventrikeldepolarisation bei, sein Anteil ist aber reduziert. Ob Fusions- und Pseudofusionsschläge der Schrittmacherstimulation hämodynamisch unterlegen sind, ist nicht belegt. Dennoch reduzieren intrinsische, Fusions- und Pseudofusionsschläge den Anteil an effektiver biventrikulärer Stimulation und können bei der Geräteabfrage eine erfolgreiche Stimulation vortäuschen.

4.2.1.1.1 Algorithmen

Moderne CRT-Geräte verfügen über Algorithmen, die eine biventrikuläre Stimulation trotz tachykard übergeleitetem VHF gewährleisten sollen. Eine dieser Funktionen ist die ventrikuläre Wahrnehmungsreaktion (*ventricular sense response*, „VSR[®]“ bei Medtronic, „RVsense[®]“ bei Biotronik). Dabei löst jedes im rechten Ventrikel wahrgenommene Ereignis nach 1,25 ms eine Stimulation im linken oder in beiden Ventrikeln aus. „VSR[®]“ wird mit einem anderen Algorithmus kombiniert, der die Herzfrequenz dynamisch anpasst.

Dieser als Antwort auf übergeleitetes Vorhofflimmern (*conducted atrial fibrillation response*, „CAFR[®]“ bei Medtronic) bezeichnete Algorithmus erhöht die Frequenz um bis zu drei Herzschläge pro Minute, wenn eine intrinsische ventrikuläre Antwort auf ein übergeleitetes VHF wahrgenommen wird und reduziert sie um einen Herzschlag pro Minute bei Schrittmacherstimulation.

Eine weitere Funktion versucht, die hochfrequente und unregelmäßige Ventrikelantwort auf Vorhofflimmern zu regulieren (*ventricular rate regulation*, „VRR[®]“ bei Boston Scientific). Durch ventrikuläre Stimulation mit einer Frequenz leicht über der intrinsischen Frequenz kann die Irregularität der Überleitung reduziert werden⁸⁹.

Bei zu niedrigem Stimulationsanteil wurde die AV-Leitung durch frequenzlimitierende Medikamente und durch Programmierung des CRT-Aggregats optimiert. Erfolgte trotz dieser Optimierungsversuche kein ausreichend hoher Anteil an biventrikulärer Stimulation, wurde eine AV-Knoten-Ablation durchgeführt. Die Veränderung der LVEF wurde nach der Ablation untersucht.

4.2.1.1.2 AV-Knotenablation

Algorithmen, die für eine bestmögliche Stimulation sorgen sollen, unterstützen die biventrikuläre Stimulation zwar, führen aber zu einer Erhöhung der Herzfrequenz.

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei zu niedrigem Stimulationsanteil die AV-Leitung durch frequenzlimitierende Medikamente (in erster Linie Betablocker, falls erforderlich zusätzlich Digitalis) und durch die o.g. Algorithmen optimiert. Erfolgte dann trotz Optimierungsversuch kein ausreichend hoher Anteil an biventrikulärer Stimulation, wurde eine AV-Knoten-Ablation durchgeführt. Dies war bei 11 der 78 Vorhofflimmern-Patienten der Fall. Es gab keinen Unterschied im Ansprechverhalten zwischen diesen 11 Patienten und den 67 Patienten mit Vorhofflimmern ohne AV-Knotenablation.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einer von Wilton et al. publizierten Meta-Analyse, wonach AV-Knoten-abladierte VHF-Patienten ein niedrigeres Risiko, auf die CRT nicht anzusprechen haben als VHF-Patienten ohne AV-Knotenablation. Unter den drei miteinbezogenen Studien befindet sich eine Untersuchung, die keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Response zwischen VHF-Patienten mit oder ohne AV-Knotenablation belegen konnte⁸⁵. Die zwei weiteren ausgewerteten Studien stammen von Gasparini et al.⁶¹ und Ferreira et al.⁹⁰. In der Studie von Gasparini et al. zeigten VHF-Patienten ohne AV-Knotenablation keine Besserung der LVEF, wohingegen VHF-Patienten nach AV-Knotenablation mit Sinusrhythmus-Patienten vergleichbar gute Ergebnisse aufwiesen. Auch in der durch Ferreira et al. durchgeführten Untersuchung konnten nur VHF-Patienten mit AV-Knoten-Ablation vergleichbare Vorteile in der klinische Besserung wie Patienten im Sinusrhythmus erreichen.

In diesen beiden Studien fand sich ein viel höherer Anteil an Patienten mit AV-Knotenablation innerhalb der VHF-Gruppe als in der vorliegenden Arbeit (70 % bei Gasparini und 49 % bei Ferreira gegen 14 % hier), was z. T. die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte.

In Übereinstimmung mit vorliegender Arbeit fand Tolosana et al. keinen Vorteil der AV-Knotenablation. In ihrer Studie wurden nur Patienten mit permanentem VHF der VHF-Kohorte

zugeteilt⁸⁶. Auch Khadjooi et al. zeigten, dass VHF-Patienten ohne AV-Knotenablation von der CRT genauso profitierten wie Patienten mit Sinusrhythmus⁷³. Diese Ergebnisse stellen, ebenso wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die Notwendigkeit, bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern eine AV-Knotenablation durchzuführen, in Frage.

4.2.1.2 Vorhofflimmernkategorien

In einem Brief zum oben zitierten Artikel von Khadjooi et al.⁷³ äußert Gasparini die Vermutung, dass der Einschluss von paroxysmalem Vorhofflimmern in Khadjoois Untersuchung dieses Ergebnis erklärt⁹¹. Gasparini argumentiert zum einen, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern einen höheren Anteil an biventrikulärer Stimulation aufweisen als Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und zum anderen, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern klinisch den Sinusrhythmus-Patienten gleichzusetzen seien. Khadjooi et al. konnten aber daraufhin zeigen, dass auch nach Ausschluss der paroxysmalen Vorhofflimmern-Fälle sich die Ergebnisse in allen Endpunkten, unter anderen in klinischer und echokardiographischer Verbesserung, Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität, zwischen den Kohorten mit oder ohne AV-Knotenablation weiterhin nicht unterschieden⁹².

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden sowohl Patienten mit paroxysmalem, mit persistierendem als auch mit permanentem Vorhofflimmern vor Implantation berücksichtigt. Es gab keinen Unterschied in der Verteilung der „Non-Responder“ innerhalb dieser einzelnen Vorhofflimmern-Kategorien.

Es ist auch zu beachten, dass paroxysmales VHF sich zu persistierendem oder permanentem VHF entwickeln kann. De Vos et al. konnten zeigen, dass dies für 15 % der Patient mit initial diagnostiziertem paroxysmalen VHF innerhalb des ersten Jahres ihrer Nachbeobachtung der Fall war⁹³.

4.2.1.3 „New-Onset“ Fälle

Ein wichtiger und aktueller Aspekt ist die Erstdiagnose („new-onset“) von VHF während der CRT und sein potenzieller Einfluss auf die Therapie. In der vorliegenden Untersuchung wurden 14 Patienten als „new-onset“ Fälle identifiziert. Bei 5 dieser Patienten wurde das VHF nach der letzten LVEF-Bestimmung erstmals diagnostiziert, so dass nur bei 9 Patienten eine Aussage über den Einfluss des neu aufgetretenen VHF auf das Ansprechen gemacht werden kann. Es konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen diesen 9 „new-onset“ Fällen und Patienten mit

kontinuierlichem Sinusrhythmus bis zum Zeitpunkt der letzten LVEF-Bestimmung (126 Patienten) gezeigt werden. Andere Studien fanden dagegen signifikant mehr „Non-Responder“ bei „new-onset“ Fällen als bei SR-Patienten⁹⁴⁻⁹⁶. Bei Borleffs et al. zeigten die „new-onset“ Fälle eine verminderte LVEF-Zunahme und mehr kardiovaskuläre Ereignisse verglichen mit SR-Patienten. Dabei wiesen 25 % von 223 CRT-implantierten Patienten erstmalig Vorhofflimmern auf⁹⁴. Dies ist fast viermal so viel wie in der vorliegenden Studie.

Es stellt sich analog zum vor CRT-Implantation diagnostizierten VHF die Frage, ob „new-onset“ Vorhofflimmern Verschlechterungsfaktor oder eher Marker für einen schlechter als angenommen kardialen Zustand ist. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich unter diesen „new-onset“ Fällen Patienten befinden, die bereits vor Implantation Vorhofflimmern-Episoden hatten und dass diese erst durch das CRT-Gerät dokumentiert wurden.

4.2.2 Einfluss von CRT auf VHF

Diese Arbeit beschäftigte sich in erster Linie mit der Untersuchung eines vermeintlich negativen Einflusses von Vorhofflimmern auf die kardiale Resynchronisationstherapie.

Da die CRT die Herzinsuffizienz verbessert und da wiederum die Herzinsuffizienz das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt und aufrecht hält, liegt es nahe zu vermuten, dass die CRT auch einen Einfluss auf das Vorhofflimmern haben könnte.

Die Mechanismen, wodurch eine CRT Vorhofflimmern günstig beeinflussen kann, sind u.a. das myokardiale „reverse Remodeling“ von Ventrikeln und Vorhöfen⁹⁷, das Eingreifen in neurohumorale Regelkreise^{98,99}, die Verringerung einer vorhandenen Mitralklappeninsuffizienz mit daraus folgender Abnahme der Vorhofbelastung und der atrialen Wandspannung¹⁰⁰.

Die Frage, ob die CRT eine antiarrhythmische Wirkung besitzt, war zwar nicht Gegenstand dieser Untersuchung, eine potentielle antiarrhythmische Wirkung würde aber zum Teil die Ergebnisse dieser Untersuchung erklären. Würde die CRT die Inzidenz von Vorhofflimmern senken, indem es die Häufigkeit von VHF-Episoden verringert oder gar VHF konvertiert, könnte es ein Grund für den fehlenden Unterschied zwischen den „Non-Responder“-Anteilen beider Rhythmus-Gruppe sein. In einer 2011 publizierten Studie berichteten Luedorff et al. von einer hohen VHF-Konversionsrate von 40 % im Rahmen einer CRT nach einer 6-monatigen Beobachtungszeit¹⁰¹. Diese bestätigte die beobachteten Konversions-Fälle vorheriger Untersuchung durch Hauck¹⁰² et al. oder durch Delnoy et al.¹⁰³. Andere Untersucher fanden,

wengleich keine Konversion, eine deutliche Abnahme der Vorhofflimmer-Last (sogenannte „AF-Burden“, definiert als die kumulierte Zeit, in der sich ein Patient im VHF befindet) bei den CRT-Patienten^{104,105}. Diese Effekte könnten auf der gleichzeitigen Einnahme antiarrhythmischer Medikamente mitberuhen. Antiarrhythmika in der Entlassungsmedikation zeigten in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die „Response“ der Vorhofflimmern-Patienten. Angesichts möglicher Konversion zum Sinusrhythmus und Abnahme der Vorhofflimmern-Last stellt sich auch hier die Frage der Notwendigkeit einer AV-Knotenablation.

Allerdings sprechen gegen diese Konversionshypothese die Ergebnisse einer post- hoc Analyse der CARE-HF-Studie. Gegenüber einer alleinigen medikamentösen Behandlung zeigte eine zusätzliche CRT keine niedrigere Inzidenz von Vorhofflimmern¹⁰⁶. Es ist zu bemerken, dass in CARE-HF der Begriff „new-onset“ Fälle, anders als in den unter Punkt 4.2.1. ausgeführten Studien⁹⁴⁻⁹⁶ und in der vorliegenden Arbeit, auch Patienten bezeichnete, die schon VHF-Episoden in der Vorgeschichte hatten.

Die antiarrhythmischen Wirkungen der CRT sind zwar noch kontrovers diskutiert, Belege, die dafür sprechen, mehren sich, wie eine von Hess et al. publizierte Metaanalyse es zeigt¹⁰⁷.

Über potentiell proarrhythmische Wirkungen der CRT wurde auch diskutiert. Es wurde spekuliert, dass die mechanische Reizung des Atriums in den ersten Monaten nach Implantation einer Sonde im Koronarsinus bzw. im rechten Vorhof Vorhofflimmern triggern könnte¹⁰⁸. Diese Beobachtung stammt allerdings aus der UKPACE Studie, die nur Zweikammer- gegenüber Einkammerschrittmachern untersuchte.

4.3 Ausgangsparameter alleine und in Kombination mit Vorhofflimmern

Neben dem Vorhandensein von Vorhofflimmern wurden in dieser Arbeit 23 Ausgangsparameter auf ihre mögliche Assoziation mit einem Nicht-Ansprechen untersucht.

Basisparameter wie Geschlecht, Ätiologie der Herzinsuffizienz oder QRS-Breite entsprechen denen der wegweisenden Studien. Männer bildeten mit 80 % die Mehrheit der Kohorte, es waren 3 % weniger als in der RAFT-Studie⁴⁰ und 6 % mehr als bei der CARE-HF-Studie³¹. Wie in MADIT-CRT¹⁰⁹ war in der vorliegenden Arbeit die Herzinsuffizienz bei Frauen mehrheitlich

nicht-ischämischer Ätiologie (79 %) und bei Männern mehrheitlich ischämischer Ätiologie (67 %) ($p \leq 0,05$).

Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre und ist damit ein Jahr geringer als bei der COMPANION-³⁰ oder der CARE-HF-Studie³¹ und identisch mit dem der RAFT-Studie⁴⁰. Bezüglich der Ursache der Herzinsuffizienz überwog hier die ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz mit 57 %. Ein ähnlicher Anteil findet sich auch in der MIRACLE Studie mit 54 % Herzinsuffizienz ischämischer Genese³⁴. Die mediane QRS-Dauer lag in der vorliegenden Arbeit bei 158 ms, was vergleichbar mit den Basisdaten der COMPANION-Studie³⁰ und der CARE-HF-Studie³¹ ist (160 ms).

4.3.1 „Non-Response“ assoziierte Ausgangsparameter

In der univariaten sowie der multivariaten Analyse stellten sich in Bezug auf die gesamte Kohorte dieser Untersuchung die Parameter „Myokardinfarkt in der Anamnese“ (OR 1,96) und „QRS-Dauer < 150 ms“ (OR 2,5) als mit einem Nicht-Ansprechen auf die CRT assoziiert heraus.

4.3.1.1 QRS-Dauer < 150 ms

Im Einklang mit der RAFT⁴⁰- und der MADIT-Studie³⁹ und somit mit den aktuellen Leitlinien der ESC⁷ unterstreicht die vorliegende Arbeit die Rolle der QRS-Dauer für die Patientenauswahl zur kardialen Resynchronisationstherapie. Für die Nicht-VHF-Kohorte alleine zeigte sich in der vorliegenden Arbeit allerdings keine Assoziation zwischen QRS-Dauer < 150 ms und einem Nicht-Ansprechen auf die CRT. Dagegen war in dem Vorhofflimmern-Kollektiv dieser Basis-Parameter mit einer höheren Odds Ratio für ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie als in der Gesamtgruppe assoziiert (OR 4,1 vs OR 2,5).

4.3.1.2 Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

Es ist anzunehmen, dass der negative Effekt des Faktors „Myokardinfarkt“ auf die Präsenz von myokardialem Narbengewebe zurückzuführen ist. Narbengewebe nimmt als nicht-regenerationsfähiges Gewebe nicht am Prozess des „reverse Remodeling“ teil. Lokalisation, Ausdehnung und Dichte der Narben sind entscheidende Faktoren für die „Non-Response“. Befindet sich die Narbe im Bereich der implantierten linksventrikulären Sonde, kommt es zu keiner Resynchronisation^{110,111} und nachweislich zu einem schlechteren klinischen Ergebnis¹¹².

Ypenburg et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen Narbenausdehnung und reduziertem „reverse Remodeling“ nachweisen¹¹³.

Innerhalb der Gesamtkohorte war das Vorliegen eines Myokardinfarkts mit einer „Non-Response“ assoziiert, bei getrennter Betrachtung der VHF- und der Nicht-VHF-Gruppe war es aber nicht mehr nachweisbar. Dieser Unterschied ist offenbar durch die kleinere Fallzahl im Verhältnis zur Effektgröße bedingt.

4.3.2 Unterschiede zu anderen Studien

4.3.2.1 Genese der Herzinsuffizienz und KHK

Patienten mit Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese gelten als bessere Kandidaten für eine CRT, da sie in mehreren Studien ein deutlicheres „reverse Remodeling“ gezeigt haben. Die CARE-HF-¹¹⁴, MIRACLE-Studie^{34,115} und Gasparini et al.¹¹⁶ fanden bei diesen Patienten eine höhere EF-Zunahme und eine stärkere Abnahme der Ventrikelgröße als bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ischämischer Genese. Eine ischämische Genese wurde von Diaz-Infante et al. als negativer Prädiktor identifiziert³⁸. Auch für den höheren Anteil an „Non-Respondern“ hierbei wird von einer erhöhten Narbenlast des Myokards ausgegangen¹¹⁴.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv lassen sich diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Die Odds Ratio, „Non-Responder“ zu sein, war für Patienten mit einer Herzinsuffizienz ischämischer Genese nicht signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nicht-ischämischen Ätiologie. Unabhängig vom Vorhofflimmern, war eine KHK ebenso nicht mit einer „Non-Response“ assoziiert.

4.3.2.2 Geschlecht

Eine Subanalyse von MADIT-CRT durch Arshad et al.¹⁰⁹ und andere Untersuchungen^{117,118} hatten gezeigt, dass Frauen bessere echokardiographische Parameter im Verlauf und eine reduzierte Mortalität gegenüber Männern hatten. In der vorliegenden Nachbeobachtung ließ sich das männliche Geschlecht nicht als ungünstiger Faktor in der Gesamtgruppe bestätigen. Das Risiko für Männer, „Non-Responder“ zu sein, war auch innerhalb der VHF-Kohorte nicht signifikant erhöht.

4.3.2.3 LVEDD

Ein LVEDD > 55mm war in der vorliegenden Studie weder mit noch ohne Vorhofflimmern mit einer „Non-Response“ assoziiert. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu vorherigen Studien, wonach Patienten mit einem dilatierten Ventrikel ein größeres Risiko hatten, „Non-Responder“ zu sein^{38,119}.

4.3.2.4 LVEF

Die zum Zeitpunkt der CRT-Implantation ermittelten LVEF-Werte unterschieden sich bei „Respondern“ und „Non-Respondern“ nicht in ihrer Verteilung. Diese Beobachtung galt auch bei der gesonderten Betrachtung des Vorhofflimmern- und Nicht-VHF-Kollektivs.

Dies bestätigt die Ergebnisse einer 2012 publizierte Studie, die keine Korrelation zwischen Ausgang-LVEF und „Response“, auch definiert als Zunahme der Ejektionsfraktion um mehr als 5 Pt, finden konnte¹²⁰. Dennoch zeigt dieselbe Arbeit eine Assoziation zwischen niedriger LVEF vor CRT-Implantation und dem Auftreten schwerer kardialer Ereignisse, wie „Tod aus kardialer Ursache“ oder „Hospitalisation aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz“. Einen ähnlichen Befund findet man auch in anderen Studien, aus der eine niedrige Ausgangs-LVEF als unabhängiger Prädiktor für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität¹²¹ oder für Gesamtmortalität^{63,122} hervorging. Dieser Aussage widersprach aber eine weitere Untersuchung, die der Ausgang-LVEF keinen Prädiktorwert zuweisen konnten¹²³.

4.4 Methodische Einschränkungen

Die vorliegende Untersuchung ist als eingebettete Fall-Kontroll-Studie entworfen worden. Da Fällen und Kontrolle derselben Kohorte entstammen, ist eine Vergleichbarkeit beider Gruppen auch ohne Matching gewährleistet. Als Fall-Kontroll-Studie unterliegt diese Arbeit den Limitationen einer retrospektiven Untersuchung. Durch retrospektive Studien können keine Aussagen zur Kausalität getroffen werden und Lücken in der Dokumentation müssen zum Ausschluss von Patienten führen.

Das hier untersuchte Kollektiv ist das eines Universitätsklinikums, dies kann zur Selektionsbias führen. Dennoch zeigt ein Vergleich mit den Ausgangscharakteristika anderer Studien eine weitgehende Übereinstimmung. Da es sich um konsekutive Patienten handelt, ist das Gesamtkollektiv heterogen und spiegelt die klinische Realität wieder. Andererseits kann diese

Heterogenität zu einer Streuung der Daten führen und die statistische Aussagekraft einschränken. Außerdem gehen durch Dichotomieren (z. Bsp. „Responder“/„Non-Responder“) und Kategorisieren (z. Bsp. QRS-Dauer < 150 ms) Informationen verloren, die noch in der Verteilung der Einzelwerte vorhanden sind.

Um potenzielle für ein Therapieansprechen ungünstige Parameter in Kombination mit Vorhofflimmern zu identifizieren, wurden die vorliegenden Datensätze nach Vorhandensein von Vorhofflimmern und Sinusrhythmus aufgeteilt. Dies führte zu kleineren Stichproben, die größere Differenzen benötigen, um Unterschiede zwischen den gebildeten Subgruppen zu erkennen. Aus diesem Grund ist es mit der vorliegenden Untersuchung nicht erklärbar, ob keine Unterschiede bestehen oder ob bei größeren Gruppen die hier analysierten Parameter nicht doch als mit einem Nicht-Ansprechen auf die CRT assoziiert wären.

4.5 Klinische Relevanz dieser Arbeit und Perspektive

Durch ihren Datenumfang und ihre Beobachtungsdauer liefert diese Studie einen unterstützenden Beitrag zur Klärung der Indikationserweiterung zur CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die hier gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass Langzeiteffekte des „reverse Remodeling“ beim Vorliegen von Vorhofflimmern sich nicht von den Langzeiteffekten im Sinusrhythmus unterscheiden und dass Patienten mit Vorhofflimmern von der CRT genauso profitieren können, unabhängig von der VHF-Kategorie.

Diese Studie analysiert die potentielle Assoziation mehrerer Ausgangsparameter mit einem Nicht-Ansprechen auf die Therapie in Kombination mit VHF. Zusammenfassend war beim Vorhandensein von VHF alleine eine QRS-Dauer <150 ms als Parameter vor Implantation mit einer „Non-Response“ assoziiert.

Die vorliegenden VHF-Subgruppenanalysen sind die bis jetzt umfangreichsten, die durchgeführten worden sind. Es wurde gezeigt, dass es im Antwortverhalten keinen Unterschied zwischen Patienten mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern gab. Das Neu-Auftreten von VHF („New-Onset“) stellte hier keinen Verschlechterungsfaktor im Vergleich zu Patienten, die kontinuierlich im Sinusrhythmus waren, dar. In dieser Studie zeigten Patienten, die sich einer AV-Knotenablation unterzogen hatten, keinen signifikanten Unterschied in der CRT-Antwort gegenüber VHF-Patienten ohne Ablation.

Die guten Ergebnisse bei Vorhofflimmern-Patienten sind zusammenfassend zurückzuführen auf eine individuell angepasste Abfolge von Maßnahmen: Es wurde ein hoher Anteil an biventrikulärer Stimulation angestrebt. Bei nicht ausreichendem Stimulationsanteil und tachykarder Überleitung wurde medikamentös eine Frequenzlimitation angestrebt und eine Modifikation der CRT-Programmierung durchgeführt. Eine AV-Knotenablation erfolgte nur dann, wenn eine weitere Optimierung erforderlich war.

Unabhängig vom Nutzen der kardialen Resynchronisationstherapie bleibt das Vorhofflimmern eine die Herzinsuffizienz verschlechternde Begleiterkrankung. Die potentielle Konversion des VHF in Sinusrhythmus durch CRT sollte genauer untersucht und die Vorhofflimmern-Last quantifiziert werden. Eine AV-Knoten Ablation sollte individuell in Erwägung gezogen werden. Künftig könnte die kardiale MRT (Magnetresonanztomografie) bei der Patientenselektion eine wichtige Rolle spielen: Neuß und Butter gehen davon aus, dass die MRT substanzielle Informationen zur Patientenselektion, wie mechanische Asynchronie, Narbenausdehnung und Anatomie des Koronarsinus in einer einzigen Untersuchung liefern könnte¹²⁴.

Es bedarf also weiterer großer randomisierter Studien, um die Faktoren zu identifizieren, die den Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie beeinflussen. Diese Faktoren zu erkennen, optimal zu therapieren und passende Algorithmen zu entwickeln stellt eine weitere Herausforderung dar.

5 Literaturverzeichnis

1. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Deutsches Arzteblatt international* 2009;106:269-75.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European heart journal* 2008;29:2388-442.
3. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
4. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
5. Sterbefälle insgesamt 2011 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2013. (Eingesehen am 15. Juni 2013 unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>).
6. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *ZS Kardiologie* 2005;94:488-509.
7. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.
8. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function: A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
9. Vernooij K, Verbeek XAAM, Peschar M, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *European Heart Journal* 2005;26:91-8.
10. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.

11. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJV, et al. Prevalence and prognostic impact of bundle branch block in patients with heart failure: Evidence from the CHARM programme. *European journal of heart failure* 2007;9:510-7.
12. Hoppe UC, Erdmann E. Herzinsuffizienz Update 2010 und aktuelle ESC-Leitlinien. *Herz* 2010;35:535-41.
13. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive Heart Failure and QRS Duration. *Chest* 2002;122:528-34.
14. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *European heart journal* 2000;21:1246-50.
15. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
16. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-92.
17. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 2003;4:607-13.
18. Götze S, Butter C, Fleck E. Kardiale Resynchronisation bei Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol* 2006;95:18-35.
19. Grines C, Bashore T, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley C. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
20. Schuster P, Faerstrand S, Ohm OJ. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart* 2003;89:859-64.
21. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
22. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:13-21.

23. Yu CM, Lin H, Fung WH, Zhang Q, Kong SL, Sanderson JE. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. *Am Heart J* 2003;145.
24. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J, III. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: Insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619-25.
25. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70.
26. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027-33.
27. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left Ventricular or Biventricular Pacing Improves Cardiac Function at Diminished Energy Cost in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle-Branch Block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
28. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
29. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
31. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
32. Stellbrink C, Breithardt O-A, Franke A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957-65.

33. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
34. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006;113:266-72.
35. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9:959-98.
36. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *European Heart Journal* 2006;27:1928-32.
37. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
38. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1436-40.
39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
40. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
41. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-46.
42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
43. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Permanent Atrial Fibrillation / Clinical Perspective. *Circ Heart Fail* 2012;5:566-70.
44. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Narrow QRS Complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243-50.

45. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med* 2013; [Epub ahead of print] DOI:101056/NEJMoa1306687.
46. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
47. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
48. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal* 2003;24:442-63.
49. Boldt LH, Rolf S, Dietz R, Haverkamp W. Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2349,54.
50. Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Der Internist* 1998;39:2-11.
51. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
52. Prystowsky EN, Benson DW, Jr., Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262-77.
53. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Implications. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1996;19:95-106.
54. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality. *Circulation* 2003;107:2920-5.
55. Middlekauff H, Stevenson W, Stevenson L. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8.
56. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *The American Journal of Medicine* 1995;98:476-84.

57. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *European Heart Journal* 2002;23:1692-8.
58. Boldt LH, Schwenke C, Parwani AS, Huemer M, Wutzler A, Haverkamp W. Determinants of mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation during long-term follow-up. *Acta Cardiol* 2011;66:751-7.
59. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2002;23:1780-7.
60. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart R* 2011;8:1088-94.
61. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression: The Importance of Performing Atrioventricular Junction Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-43.
62. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac Resynchronization in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1239-46.
63. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Long-Term Survival of Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay Treated With Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:232-8.
64. Xu YZ, Cha YM, Feng D, et al. Impact of myocardial scarring on outcomes of cardiac resynchronization therapy: extent or location? *J Nucl Med* 2012;53:47-54.
65. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.
66. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW-H, et al. Clinical Versus Echocardiographic Parameters to Assess Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260-3.

67. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-9.
68. Cappola TP, Harsch MR, Jessup M, et al. Predictors of Remodeling in the CRT Era: Influence of Mitral Regurgitation, BNP, and Gender. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12:182-8.
69. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-6.
70. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, et al. The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2008;29:2497-505.
71. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study. *J Am Coll Cardiol*;59:2366-73.
72. Delnoy PPHM, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Sustained Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2007;18:298-302.
73. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, et al. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:879-83.
74. Schlegl M, Butter C. Die funktionelle Ausgangsleistung als Kriterium der Patientenselektion. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2006;17:i42-i50.
75. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
76. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.
77. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI17-23.
78. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.

79. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
80. Achteлик M, Bocchiardo M, Trappe HJ, et al. Performance of a new steroid-eluting coronary sinus lead designed for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1741-3.
81. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
82. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
83. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol* 2000;86:138K-43K.
84. Butter C. Effekt der Cardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf die Belastbarkeit und Lebensqualität bei Herzinsuffizienzpatienten. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2005;16:20-7.
85. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506-9.
86. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? *European journal of heart failure* 2012;14:635-41.
87. Bai R, Biase LD, Elayi C, et al. Mortality of Heart Failure Patients After Cardiac Resynchronization Therapy: Identification of Predictors. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008;19:1259-65.
88. Schutte F, Ludorff G, Grove R, Kranig W, Thale J. Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol J* 2009;16:246-9.
89. Wittkamp FH, De Jongste MJ. Rate stabilization by right ventricular pacing in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1147-53.

90. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809-15.
91. Gasparini M, Regoli F. Cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2009;95:83.
92. Khadjooi K, Foley P, Frenneaux M, Leyva F. The authors' reply. *Heart* 2009;95:83-4.
93. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
94. Borleffs CJ, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Clinical importance of new-onset atrial fibrillation after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2009;6:305-10.
95. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace* 2008;10:558-65.
96. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *European Heart Journal* 2005;26:1303-8.
97. Yu C-M, Fang F, Zhang Q, et al. Improvement of Atrial Function and Atrial Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:778-85.
98. Menardi E, Vado A, Rossetti G, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Modifies the Neurohormonal Profile, Hemodynamic and Functional Capacity in Heart Failure Patients. *Archives of Medical Research* 2008;39:702-8.
99. Erol-Yilmaz A, Verberne HJ, Schrama TA, et al. Cardiac resynchronization induces favorable neurohumoral changes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:304-10.
100. Takemoto M, Sakamoto M, Kawagoe J, et al. Effect of biventricular pacing therapy in patients with dilated cardiomyopathy with severe congestive heart failure. *Jpn J Thorac Caridovasc Surg* 2004;52:175-80.
101. Luedorff G, Grove R, Kowalski M, Wolff E, Thale J, Kranig W. Impact of chronic atrial fibrillation in patients with severe heart failure and indication for CRT: data of two registries with 711 patients (1999-2006 and 2007-6/2008). *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2011;22:226-32.

102. Hauck M, Bauer A, Voss F, Katus H, Becker R. Effect of cardiac resynchronization therapy on conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Clin Res Cardiol* 2009;98:189-94.
103. Delnoy PPHM, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of Usefulness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure Versus Patients With Sinus Rhythm and Heart Failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-7.
104. Hügl B, Bruns H-J, Unterberg-Buchwald C, et al. Atrial Fibrillation Burden During the Post-Implant Period After CRT Using Device-Based Diagnostics. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006;17:813-7.
105. Yannopoulos D, Lurie KG, Sakaguchi S, et al. Reduced Atrial Tachyarrhythmia Susceptibility After Upgrade of Conventional Implanted Pulse Generator to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1246-51.
106. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjær H, et al. Effect of Cardiac Resynchronization on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation* 2006;114:18-25.
107. Hess PL, Jackson KP, Hasselblad V, Al-Khatib SM. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:012-0330.
108. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-Chamber versus Dual-Chamber Pacing for High-Grade Atrioventricular Block. *N Engl J Med* 2005;353:145-55.
109. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Is More Effective in Women Than in MenThe MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:813-20.
110. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105-12.
111. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-76.
112. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of

ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70-8.

113. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-60.

114. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *European journal of heart failure* 2009;11:480-8.

115. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA, Jr., Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2005;12:107-13.

116. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy Related to the Underlying Etiology? *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2003;26:175-80.

117. Mooyaart EAQ, Marsan NA, van Bommel RJ, et al. Comparison of Long-Term Survival of Men Versus Women With Heart Failure Treated With Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2011;108:63-8.

118. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, et al. Long-Term Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy: Results of Extended Echocardiographic Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1788-95.

119. Gradaus R, Stuckenberg V, Loher A, et al. Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2008;94:1026-31.

120. Verna ME, Ghiringhelli MS, Scotti MS, Caravati MF. Evaluation of baseline contractile reserve vs dyssynchrony as a predictor of functional improvement and long term outcome after resynchronization pacing therapy: A radionuclide stress study. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011;19:53-62.

121. Castel MÁ, Méndez F, Tamborero D, et al. Six-minute walking test predicts long-term cardiac death in patients who received cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:338-42.

122. Kronborg MB, Mortensen PT, Kirkfeldt RE, Nielsen JC. Very long term follow-up of cardiac resynchronization therapy: Clinical outcome and predictors of mortality. *European journal of heart failure* 2008;10:796-801.
123. Prochnau D, Kuehnert H, Heinke M, Figulla HR, Surber R. Left Ventricular Lead Position and Nonspecific Conduction Delay Are Predictors of Mortality in Patients During Cardiac Resynchronization Therapy. *Canadian Journal of Cardiology* 2011;27:363-8.
124. Neuß M, Butter C. Rolle der Bildgebung bei der kardialen Resynchronisationstherapie. *Herzschr Elektrophys* 2011;22:4-10.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association	2
Tabelle 2: Empfehlungs- und Evidenzgrade	8
Tabelle 3: Ergebnisse der Prüfung auf Normalverteilung	17
Tabelle 4: Ausgangseigenschaften des Gesamtkollektivs	19
Tabelle 5: Nachbeobachtungsergebnisse der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	20
Tabelle 6: Nachbeobachtungsergebnisse der LVEDD-Veränderung.....	21
Tabelle 7: „Responder“ und „Non-Responder“ mit und ohne Vorhofflimmern	22
Tabelle 8: LVEF-Veränderungen in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe.....	23
Tabelle 9: Anteil an "Super-Respondern“ bei Patienten mit und ohne VHF	24
Tabelle 10: Entlassungsmedikation der „Responder" und „Non-Responder“	27
Tabelle 11: Ergebnisse der binären logistischen Regression	28
Tabelle 12: Korrelationsmatrix.....	29
Tabelle 13: „New-Onset“ Fälle	35
Tabelle 14: Endpunkte großer klinischer Studien und Untersuchungen	38

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Behandlungsoptionen für Patienten mit chronischer symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz	3
Abbildung 2: Schema der Elektrodenplatzierung.....	6
Abbildung 3: Circulus vitiosus von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.....	10
Abbildung 4: Fragestellung als „Fall-Kontroll-Studie“	13
Abbildung 5: Einschlusskriterien der Studie.....	14
Abbildung 6: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei VHF	22
Abbildung 7: Verteilung der LVEF-Veränderungen bei Patienten mit und ohne VHF.....	23
Abbildung 8: Odds Ratio für eine LVEDD-Abnahme um $\geq 10\%$ bei Vorhofflimmern.....	24
Abbildung 9: Verteilung der LVEDD-Veränderungen innerhalb der Rhythmusgruppen	25
Abbildung 10: Odds Ratio für eine Non-response bei Vorhandensein von Risikofaktoren für die Gesamtkohorte	28
Abbildung 11: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei QRS < 150 ms vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe.....	30
Abbildung 12: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei Myokardinfarkt vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe	30
Abbildung 13: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei männlichem Geschlecht jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe	31
Abbildung 14: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei Herzinsuffizienz ischämischer Genese jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe.....	31
Abbildung 15: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei einer KHK vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe	32
Abbildung 16: Odds Ratio für eine „Non-Response“ bei LVEDD > 55mm vor CRT-Implantation jeweils in der VHF- und in der Nicht-VHF-Gruppe	32
Abbildung 17: Veränderung der LVEF bei VHF-Patienten mit und ohne AV-Knotenablation.	34

8 Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
ARB	Aldosteron-Rezeptor-Blocker
AV	Atrioventrikulär
AVA	atrioventrikuläre Asynchronie
BBL	Betablocker
BMI	Body Mass Index
CARE-HF	CARDiac RESynchronization-Heart Failure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
EchoCRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
g	Gramm
HF-PEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
IVA	interventrikuläre Asynchronie
IRVA	intraventrikuläre Asynchronie
LSB	Linksschenkelblock
LVAD	Linksventrikulärer Unterstützungssystem
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy Study
min	Minute

MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
MUSTIC	Multisite Stimulation in cardiomyopathy
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
NVLH	Nationalen Versorgungsleitlinien Herzinsuffizienz
OR	Odds Ratio
P	Perzentil
PATH	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
PROSPECT	Predictors of Response to CRT
Pt	Absolute Prozentpunkte
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAFT	Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SD	Standardabweichung
SR	Sinusrhythmus
VHF	Vorhofflimmern

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pascale Ricardoni, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkung der kardialen Resynchronisationstherapie auf die linksventrikuläre Herzfunktion: Beeinflusst das Vorhandensein von Vorhofflimmern das Ansprechen auf die Therapie?“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

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

11 Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp, für die Überlassung dieses Dissertationsthemas.

Bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Leif-Hendrik Boldt, möchte ich mich besonders herzlich bedanken. Jede Phase dieser Dissertation wurde von ihm effizient, zuverlässig und auch humorvoll begleitet. Die Klarheit und Genauigkeit seiner Erläuterungen und Kritiken waren von enormer Bedeutung für diese Arbeit. Sehr dankbar bin ich ihm für die Bereitschaft, sein großes fachliches Wissen auch in Zeiten starker klinischer Inanspruchnahme weiterzugeben.

Mein Dank geht auch an Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz für seine wertvolle statistische Beratung und die konstruktiven Diskussionen und an Herrn Dr. Mattias Roser für die fachliche Unterstützung.

Von großem Wert waren auch der Zuspruch und die Motivation bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit von Herrn Dr. Thomas Rimkus, Frau Dr. Ines Iacovella, Herrn Dr. Daniel Morris und Frau Julia Holzmann.

Mein weiterer Dank gilt Frau Kerstin Seidler und dem ärztlichen und pflegerischen Team der kardiologischen Elektrophysiologie am Campus Virchow Klinikum.