

Aus der Klinik für Innere Medizin  
des Unfallkrankenhauses Berlin

DISSERTATION

Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und andere Prognoseparameter bei  
kardialer Resynchronisationstherapie zur Behandlung der  
Herzinsuffizienz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Catharina Caroline Friedrich

aus Berlin

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. F.X. Kleber  
                      2. Prof. Dr. med. G. Hindricks  
                      3. Prof. Dr. med. D. Horstkotte

Datum der Promotion: 03.09.2010



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>9</b>
1.1 Herzinsuffizienz – Definition und Epidemiologie .....	9
1.2 Klinik der Herzinsuffizienz .....	11
1.3 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz .....	11
1.4 CRT.....	13
1.5 CRT- Studien .....	15
1.6 Indikationsstellung CRT .....	16
1.7 CRT und ICD .....	17
1.8 Spiroergometrie und Bedeutung bei Herzinsuffizienz.....	17
1.8.1 Grundzüge der Spiroergometrie .....	17
1.8.2 Spiroergometrie bei Herzinsuffizienz .....	18
<b>2 Ziele der Arbeit .....</b>	<b>19</b>
<b>3 Patientenpopulation, Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
3.1 Patientenpopulation.....	20
3.2 Studiendesign .....	20
3.3 Spiroergometrie .....	21
3.3.1 Kardiopulmonale Parameter.....	23
3.4 Bildung von zwei VE/VCO <sub>2</sub> -Slope-Gruppen .....	24
3.5 Echokardiographie.....	25
3.6 Herzkatheter .....	26
3.7 Implantation.....	27
3.8 Nachuntersuchungen und Verbleib der Patienten .....	28
3.9 Drei-Monats-Nachuntersuchung .....	30
3.10 Dokumentation der Ergebnisse .....	30
3.11 Statistik.....	30
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
4.1 Patientenpopulation.....	31
4.1.1 Basisdaten EKG vor CRT-Implantation .....	31
4.1.2 Basisdaten Echokardiographie vor CRT-Implantation.....	31
4.1.3 Basisdaten Spiroergometrie vor CRT-Implantation .....	32
4.1.4 Basisdaten medikamentöse Therapie vor CRT-Implantation .....	32
4.2 Spiroergometrische Basisdaten nach NYHA-Stadium .....	33
4.3 Basisdaten VE/VCO <sub>2</sub> -Slope ober- und unterhalb 130% des Normwertes .....	34

4.4	Drei-Monats-Nachuntersuchung .....	38
4.5	Prognoseparameter unter CRT .....	40
4.5.1	Univariate Analyse der Prognoseparameter unter CRT .....	40
4.5.2	Multivariate Analyse der Prognoseparameter unter CRT .....	41
4.6	Überlebensanalysen .....	43
4.6.1	Überlebensanalyse für VE/VCO <sub>2</sub> -Slope unterhalb 130% des Normwertes .....	46
4.6.2	Überlebensanalyse für VE/VCO <sub>2</sub> -Slope oberhalb 130% des Normwertes .....	46
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>49</b>
5.1	Patientenpopulation.....	49
5.1.1	Basisdaten EKG vor CRT-Implantation .....	51
5.1.2	Basisdaten Echokardiographie vor CRT-Implantation.....	52
5.1.3	Basisdaten der VE/VCO <sub>2</sub> -Slope-Gruppen .....	53
5.2	CRT und Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit .....	54
5.3	Spiroergometrische Prognoseparameter bei Herzinsuffizienz .....	56
5.4	Prädiktoren für die Prognose in CRT-Studien .....	58
5.5	Überlebenswahrscheinlichkeiten Kaplan-Meier-Analyse .....	59
5.6	Todesursachen CRT-PM und CRT-ICD .....	62
5.7	Studienlimitation .....	63
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>77</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Konvertase-Enzym-Hemmer
CARE-HF	<u>C</u> ardiac <u>R</u> esynchronization - <u>H</u> eart <u>F</u> ailure
CHARM	<u>C</u> andesartan in <u>H</u> eart Failure: <u>A</u> ssessment of <u>R</u> eduction in <u>M</u> ortality and Morbidity
CI	confidence interval (deutsch Konfidenzintervall)
CIBIS	<u>C</u> ardiac <u>I</u> nsufficiency <u>B</u> isoprolol <u>S</u> tudy
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-PM	CRT-Pacemaker (deutsch Schrittmacher)
CRT-ICD	CRT plus Implantable Cardioverter / Defibrillator (deutsch implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator)
COMPANION	The <u>C</u> omparison of <u>M</u> edical, <u>P</u> acing and Defibrillation Therapies in Heart Failure
CONSENSUS	<u>C</u> ooperative <u>N</u> orth <u>S</u> candinavian <u>E</u> nalapril <u>S</u> urvival <u>S</u> tudy
COPERNICUS	<u>C</u> arvedilol <u>P</u> rospective <u>R</u> andomized <u>C</u> umulative <u>S</u> urvival Trial
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
ELITE	The Losartan Heart Failure Survival Study

EPHESUS	<u>E</u> plerenone <u>P</u> ost-Acute Myocardial Infarction <u>H</u> ear Failure <u>E</u> fficacy and <u>S</u> urvival <u>S</u> tudy Investigators
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter
MADIT-II	<u>M</u> ulticenter <u>A</u> utomatic <u>D</u> efibrillator <u>I</u> mplantation <u>T</u> rial II
MERIT HF	<u>M</u> etoprolol CR/XL <u>R</u> andomised <u>I</u> ntervention <u>T</u> rial in Congestive <u>H</u> ear <u>F</u> ailure
MIRACLE	<u>M</u> ulticenter <u>I</u> nSync <u>R</u> andomized <u>C</u> linical <u>E</u> valuation
MUSTIC	<u>M</u> ultisite <u>S</u> timulation in <u>C</u> ardiomyopathies
MUSTIC-AF	<u>M</u> ultisite <u>S</u> timulation in <u>C</u> ardiomyopathies - <u>A</u> trial <u>F</u> ibrillation
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PATH-CHF	<u>P</u> acing <u>T</u> herapies for <u>C</u> ongestive <u>H</u> ear <u>F</u> ailure
PROSPECT	<u>P</u> redictors of <u>R</u> esponse to <u>C</u> RT
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
PW-Doppler	Pulswellen-Doppler
RALES	<u>R</u> andomized <u>A</u> ldactone <u>E</u> valuation <u>S</u> tudy

RHYTHM-Studie	<u>R</u> esynchronization for <u>H</u> emodynamic <u>T</u> reatment for <u>H</u> eart Failure <u>M</u> anagement
SCD-HeFT	<u>S</u> udden <u>C</u> ardiac <u>D</u> eath in <u>H</u> eart <u>F</u> ailure <u>T</u> rial
SOLVD	<u>S</u> tudies of <u>L</u> eft <u>V</u> entricular <u>D</u> ysfunction
SR	Sinusrhythmus
ValHeFT	<u>V</u> alsartan in <u>H</u> eart <u>F</u> ailure <u>T</u> rial
$V_D/V_T$	Quotient aus Totraumvolumen und Atemzugvolumen
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	Kurve Ventilation gegen Kohlendioxidabgabe = Atemeffizienz
VHF	Vorhofflimmern
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO <sub>2</sub> AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
6-min-GT	6-Minuten-Gehtest



## 1 Einleitung

### 1.1 Herzinsuffizienz – Definition und Epidemiologie

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, bei dem Patienten Symptome wie Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Belastung, Müdigkeit sowie Zeichen der Flüssigkeitsretention zeigen. Neben diesen Symptomen lassen sich objektiv Beweise für eine Abnormalität der Strukturen oder Funktionen des Herzens in Ruhe nachweisen. Diese Definition ist den europäischen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz entnommen (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

In den europäischen Ländern schätzt man, dass in der Population mit über 900 Millionen Menschen mindestens 15 Millionen an einer symptomatischen Herzinsuffizienz leiden. Bis zu einem Alter von 75 Jahren beträgt die Prävalenz zwei bis drei Prozent, nimmt dann aber stark zu. Zwischen 70 und 80 Jahren liegt sie dann schon bei zehn bis 20%. Durch die älter werdende Bevölkerung und die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten z.B. der koronaren Herzkrankheit steigt die Prävalenz der Herzinsuffizienz insgesamt an (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

Die wichtigsten ätiologischen Hintergründe für eine Herzinsuffizienz sind auf ischämischer Seite die Atherosklerose der Koronararterien und auf nicht-ischämischer Seite die dilatative Kardiomyopathie. Dieser phänotypische Überbegriff umfasst nach einer 2007 von einer Arbeitsgruppe der European Society of Cardiology herausgegebenen Klassifikation (Elliott, Andersson et al. 2008) genetische und nicht genetische Ursachen, wobei letztere für diese Arbeit wesentlicher sind. So zählen zu den nicht-genetischen dilatativen Kardiomyopathien die Myokarditis auf infektiösem, autoimmunem oder toxischem Boden, die alkoholbedingte DCMP sowie endokrine, drogeninduzierte und ernährungsbedingte DCMP.

30% der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben eine QRS-Dauer  $> 120\text{ms}$  (Abraham and Hayes 2003), meist in Form eines Linksschenkelblockbildes (Baldasseroni, Opasich et al. 2002). Abbildung 1 zeigt ein EKG mit Linksschenkelblock eines unserer Patienten. Die Folge dieser intrakardialen Erregungsleitungsstörung ist eine myokardiale Dyssynchronie. Diese Dyssynchronie besteht zum einen innerhalb des linken Ventrikels. So kontrahiert das anteriore Septum sehr früh und die posterolaterale Wand erst spät. Zum anderen existiert eine Dyssynchronie zwischen rechtem und linkem Ventrikel, die nicht mehr zeitgleich kontrahieren. Die passive Füllung der Ventrikel wird dadurch ebenfalls gestört. Es kommt intra- und

interventrikulär zu einer Art Schaukelbewegung, eine geordnete Myokardkontraktion mit entsprechender Austreibung des Schlagvolumens ist nicht mehr möglich. Folge ist eine verminderte Ejektionsfraktion und somit die Ausbildung der klinischen Symptome der Herzinsuffizienz.

Ein sogenannter Kompensationsmechanismus des Körpers bei Herzinsuffizienz ist die Myokardhypertrophie mit Dilatation der linksventrikulären Diameter, was als Remodeling des Ventrikels bezeichnet wird. Weitere sogenannte Kompensationsmechanismen sind neben Sympathikus- und RAAS-Aktivierung die Freisetzung natriuretischer Peptide.

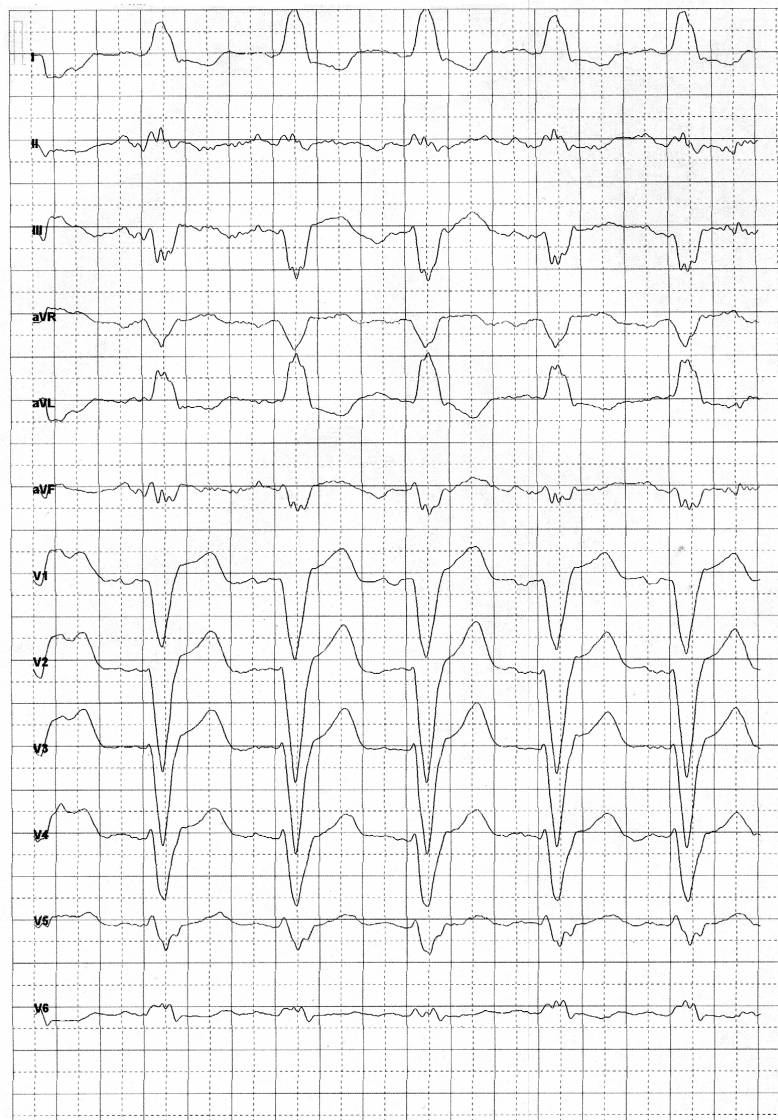


Abbildung 1: Linksschenkelblockbild im Elektrokardiogramm

## 1.2 Klinik der Herzinsuffizienz

Die führenden klinischen Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention. In Abhängigkeit von Linksherz-, Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz listet Tabelle 1 die Symptome auf, für die Globalinsuffizienz gilt die Kombination der einzelnen Symptome.

Tabelle 1: Symptome der Herzinsuffizienz

<b>Linksherzinsuffizienz</b>	<b>Rechtsherzinsuffizienz</b>
Dyspnoe	Einflussstauung Hals-/ Zungenvenen
Orthopnoe	Periphere Ödeme
Lungenstauung/ Lungenödem	Stauungsleber/ Aszites
Zyanose	Stauungsgastritis/ Appetitlosigkeit
Leistungsminderung/ Schwächegefühl	Stauungsniere

Patienten mit Herzinsuffizienz werden vor allem durch Dyspnoe und Müdigkeit in ihren körperlichen Aktivitäten limitiert, daher wird die Einschränkung nach NYHA (New York Heart Association) in Schweregrade eingeteilt. NYHA I bedeutet Herzinsuffizienz ohne klinische Symptome und ohne Limitierung. NYHA II bezeichnet Dyspnoe oder Müdigkeit bei stärkerer körperlicher Belastung. NYHA III geht mit Einschränkung der körperlichen Aktivitäten bei leichter Belastung einher und NYHA IV meint Symptome bei leichtesten Aktivitäten und in Ruhe (Hoppe 2004; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

## 1.3 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz umfasst ACE-Hemmer, alternativ Angiotensin-II-Blocker, Betablocker, Diuretika und Digitalis (Hoppe 2004). Die Tabelle 2 fasst die medikamentöse Therapie zusammen.

ACE-Hemmer sind ab NYHA-Stadium I indiziert, da sie für die fortgeschrittene Herzinsuffizienz in der CONSENSUS-Studie (Swedberg, Eneroth et al. 1990) und der SOLVD-Studie (SOLVD Study Group 1991) eine Senkung der Gesamtmortalität um ca. 25% zeigen konnten. In der SOLVD-Präventionsstudie konnten für asymptomatische

Patienten die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und der Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden.

Angiotensin II-Blocker als Therapiealternative bei Unverträglichkeit für ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz zeigen ähnlich gute Ergebnisse gegenüber ACE-Hemmern, unter anderen in der ELITE II-Studie für Losartan (Pitt, Poole-Wilson et al. 2000), der CHARM-Added-Studie für Candesartan (Granger, McMurray et al. 2003) und der Val-HeFT-Studie für Valsartan (Cohn and Tognoni 2001).

Um der Sympathikus-Überaktivierung bei Herzinsuffizienz entgegenzuwirken, werden Betarezeptorenblocker eingesetzt. Die COPERNICUS-Studie (Packer, Coats et al. 2001) offenbarte eine relative Mortalitätssenkung um 35% gegenüber der klassischen 3-er-Basistherapie (ACE-Hemmer/ Diuretikum/ Digitalis). Bei Herzinsuffizienz aufgrund einer koronaren Herzkrankheit sind Betarezeptorenblocker bereits ab NYHA-Stadium I indiziert, ansonsten werden sie ab Stadium II eingesetzt. In der MERIT HF-Studie (MERIT-HF Study Group 1999) zeigten sich eine Reduktion der Mortalität und eine Senkung der Anzahl der plötzlichen Herztode unter Metoprolol. Auch die CIBIS-Studie I (Lechat 1990) (Lechat, Escolano et al. 1997) und CIBIS-Studie II (CIBIS-II Study Group 1999) konnten dies für Bisoprolol nachweisen.

Diuretika werden zur Herzinsuffizienztherapie eingesetzt, wenn es zur Flüssigkeitsretention in Form von pulmonalen oder peripheren Ödemen kommt oder laut Anamnese bereits Ödeme aufgetreten waren. Dafür stehen sowohl Schleifendiuretika als auch Thiaziddiuretika zur Verfügung.

Aldosteronantagonisten werden additiv zur Basistherapie in den NYHA-Stadien III und IV verabreicht, da durch ACE-Hemmer keine vollständige Aldosteronsynthese-Hemmung erfolgt. Zudem werden Aldosteronantagonisten eine antiproliferative Wirkung zugeschrieben. Die RALES-Studie (Pitt, Zannad et al. 1999) konnte für Spironolacton in Kombination mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine Verbesserung der Prognose (Mortalitätssenkung um ca. 30%) nachweisen. In der Postmyokardinfarktphase konnte dies auch für Eplerenon in der EPHEsus-Studie (Pitt, Remme et al. 2003) gezeigt werden, wobei Eplerenon ein geringeres Nebenwirkungsprofil als Spironolacton aufweist.

Herzglykoside haben sich zur Frequenzkontrolle bei tachykarder absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern bewährt. Zusätzlich kann bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion durch die Gabe von Digitalis als positiv inotrope Substanz eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden. Bezüglich eines Einflusses auf die Überlebensrate ist die Datenlage nicht eindeutig und reicht von Überlebensvorteil bis Übersterblichkeit unter Digitalistherapie.

Tabelle 2: Medikamentöse Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 40% (Hoppe 2004)

	<b>NYHA I</b>	<b>NYHA II</b>	<b>NYHA III</b>	<b>NYHA IV</b>
<b>ACE-Hemmer</b>	indiziert	indiziert	Indiziert	indiziert
<b>Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker</b>	alternativ zu ACE-Hemmern	alternativ zu ACE-Hemmern	alternativ zu ACE-Hemmern	alternativ zu ACE-Hemmern
<b>Betarezeptoren-Blocker</b>	nach Myokardinfarkt, bei Hypertonie	indiziert	Indiziert	indiziert
<b>Thiaziddiuretika</b>	bei Hypertonie	bei bestehender oder stattgehabter Flüssigkeitsretention	indiziert-zur Potenzierung der Schleifen-diuretika	indiziert-zur Potenzierung der Schleifen-diuretika
<b>Schleifen-diuretika</b>		bei bestehender oder stattgehabter Flüssigkeitsretention	Indiziert	indiziert
<b>Aldosteron-Antagonisten</b>	nach Myokardinfarkt	nach Myokardinfarkt	Indiziert	indiziert
<b>Herzglykoside</b>	bei tachykardem Vorhofflimmern	bei tachykardem Vorhofflimmern	Indiziert	indiziert

#### 1.4 CRT

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine nicht-medikamentöse Therapieoption, bei der durch elektrische Stimulation ein Ausgleich der vorherrschenden Dyssynchronie erreicht wird. Diese Stimulation erfolgt neben den herkömmlichen Zweikammer-

Schrittmacherelektroden im rechten Atrium und rechten Ventrikel über eine dritte Elektrode, die den linken Ventrikel erregt. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Stimulationsorte, aus der ersichtlich wird, dass die linksventrikuläre Sonde über eine posterolaterale Vene vom Coronarsinus aus den Ventrikel erregt.

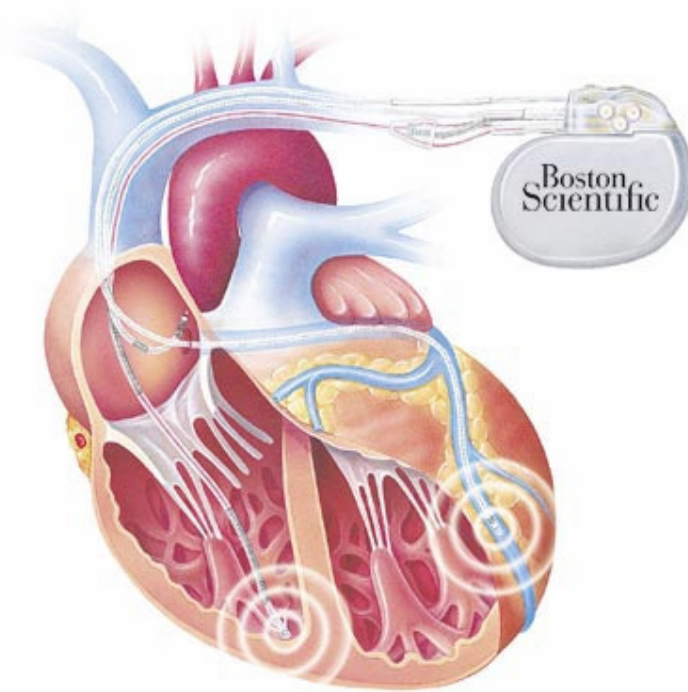


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Sondenpositionen zur biventrikulären Stimulation durch ein CRT-Gerät (mit freundlicher Genehmigung von DP-Medsystems)  
[http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent\\_stim\\_bs.jpg](http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent_stim_bs.jpg)

Aus der komplexen Stimulation resultiert eine Synchronisierung des Myokards mit hämodynamischen Effekten. Zum einen erhöht sich die linksventrikuläre Füllung, zum anderen findet ein Ausgleich der septalen Dyskinesie sowie eine Reduktion der funktionellen Mitralregurgitation (Abraham and Hayes 2003), (Auricchio, Stellbrink et al. 1999) statt.

Innerhalb weniger Jahre ist die kardiale Resynchronisation durch biventrikuläre Stimulation eine etablierte nicht-medikamentöse Therapieoption bei fortgeschrittener medikamentös austherapierter Herzinsuffizienz geworden.

## 1.5 CRT- Studien

Nach ersten kleineren Untersuchungen zur CRT Mitte der Neunziger Jahre, die sich auf akute hämodynamische Effekte durch links- oder biventrikuläre Stimulation beschränkten, folgte 1997/1998 die InSync-Studie als die bis dahin größte Beobachtungsstudie, die zum einen die Möglichkeit der linksventrikulären Stimulation über eine über den Coronarsinus platzierte Sonde und zum anderen Verbesserungen der Lebensqualität, des NYHA-Stadiums und 6-min-Gehtests (Gras, Leclercq et al. 2002) nachwies. Ab 1998 folgten dann weitere wichtige klinische Studien. In der PATH-HF-Studie wurden 40 Patienten hinsichtlich der akuten hämodynamischen Effekte und Effekte auf die linksventrikulären Diameter sowie  $VO_2\text{max}$ ,  $VO_2\text{AT}$  und 6-Min-GT nach sechs Monaten untersucht (Stellbrink, Breithardt et al. 2001). PATH-HF zielte auf den besten Stimulationsort (links-, rechts- oder biventrikulär) ab, da während der Implantation links-, rechts-, und biventrikuläre Stimulation anhand eines Testprotokolls verglichen wurden und dann nacheinander vier Wochen die beste univentrikuläre und vier Wochen biventrikuläre Stimulation eingestellt wurden.

In der MUSTIC-Studie konnte 1998/1999 an 46 Patienten gezeigt werden, dass sich die Distanz im 6-Minuten-Gehtest um 23% verbesserte (Cazeau, Leclercq et al. 2001). Es handelte sich um ein Crossover-Design, d.h. ein und derselbe Patient durchlief zwei Phasen, in denen die biventrikuläre Elektrode drei Monate aktiv war und drei Monate inaktiv. Sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität, maximale Sauerstoffaufnahme, Hospitalisierung und Mortalitätsrate. MUSTIC-AF war ähnlich angelegt und konnte bei 37 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III mit chronischem Vorhofflimmern signifikante Verbesserungen bei primären und sekundären Endpunkten zeigen (Leclercq, Walker et al. 2002).

Die MIRACLE-Studie zielte mit 453 eingeschlossenen Patienten primär auf die Verbesserungen im 6-Min-GT, der  $VO_2\text{max}$  und der Lebensqualität nach sechs Monaten ab (Abraham, Fisher et al. 2002). Alle Parameter zeigten eine signifikante Verbesserung. MIRACLE-ICD (Young, Abraham et al. 2003) zeigte ähnliche Verbesserungen bei gleichzeitiger ICD-Implantation.

COMPANION ist die bisher größte klinische CRT-Studie, bei der von 2000 bis 2002 an 1520 Herzinsuffizienz-Patienten in den NYHA-Stadien III und IV die medikamentöse Therapie mit CRT-Schrittmacher und CRT-Defibrillator verglichen wurde (Bristow, Saxon et al. 2004). Bezüglich des primären Endpunktes Kombination von Tod und Hospitalisierung der Patienten konnte gezeigt werden, dass CRT-PM 34% und CRT-

ICD 40% Risikoreduktion gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie ergab. Hinsichtlich des sekundären Endpunktes Mortalität allein waren die Ergebnisse für CRT in Kombination mit Defibrillator mit 36% Risikoreduktion signifikant. Für CRT-PM konnte keine signifikante Reduktion nachgewiesen werden.

Auch die CARE-HF-Studie untersuchte 2003/2004 800 Patienten in Hinblick auf Mortalität und Hospitalisierung (Cleland, Daubert et al. 2005). Die Mortalität nach einem Jahr lag in der CRT-Gruppe bei 9,7%, nach zwei Jahren bei 18%, im Gegensatz zu 12,6% nach einem und 25,1% nach zwei Jahren in der Kontrollgruppe.

### **1.6 Indikationsstellung CRT**

Die Responderaten unter CRT schwanken. Es werden in der Literatur Nonresponder-Raten von 30% (Breithardt and Stellbrink 2004), 36% bei MIRACLE und 39% bei MIRACLE-ICD (Pires, Abraham et al. 2006) berichtet, sodass es Gegenstand von Untersuchungen ist, herauszufinden, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit möglichst viele Patienten profitieren. Für die Indikationsstellung zur CRT wurde 2005 ein Konsensus veröffentlicht (Israel and Butter 2006), der die bis dahin veröffentlichten Studiendaten und Erfahrungen berücksichtigt:

Ein weiches, aber notwendiges Kriterium ist das NYHA-Stadium, also die Belastbarkeit und Luftnotsymptomatik im Alltag der Patienten. So besteht für Patienten im NYHA-Stadium III und Patienten im NYHA-Stadium IV, die durch optimierte medikamentöse Therapie zumindest zeitweise ein NYHA-Stadium III erreichen konnten, der Empfehlungsgrad I.

Bei den Patienten sollte möglichst ein Linksschenkelblock vorbestehen. Hierfür ist die Datenlage exzellent, für andere Blockbilder sind zusätzliche echokardiographische Dyssynchronie-Zeichen erforderlich. Die QRS-Dauer zur Indikationsstellung hat sich von anfangs >150ms auf >120ms gelockert, wobei zwischen 120 und 130ms zusätzlich der echokardiographische Nachweis einer Dyssynchronie vorhanden sein muss.

Über das notwendige Kriterium einer eingeschränkten Ventrikelfunktion mit einer EF  $\leq$  35% herrscht Einigkeit. Bezüglich der vergrößerten enddiastolischen Diameter hat sich herausgestellt, dass sie ein fakultatives Begleitkriterium darstellen. Bei COMPANION und CARE-HF stellten sie kein Einschlusskriterium dar, die Studien haben trotzdem positive Effekte bestätigt. Mit fortschreitenden echokardiographischen Möglichkeiten sind die Dyssynchronie-Kriterien zum Gegenstand intensiver Forschung geworden.



Mittels Tissue-Doppler-Imaging und Real-Time-3D-Echokardiographie lassen sich intra- und interventrikuläre Leitungsverzögerungen erfassen und quantifizieren.

## **1.7 CRT und ICD**

Patienten mit Herzinsuffizienz sterben zu einem großen Anteil an plötzlichem Herztod. Mittels zusätzlicher Implantation eines Defibrillators zum CRT-Gerät lassen sich bei gegebenen Voraussetzungen Tode durch maligne Rhythmusstörungen vermeiden. Die MADIT II-Studie zur Primärprävention des Plötzlichen Herztodes konnte eine relative Mortalitätsreduktion von 31% bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und reduzierter EF (<30%) ohne weitere Risikofaktoren nachweisen (Moss, Zareba et al. 2002). Eine weitere Primärpräventions-Studie zur Implantation von ICD-Geräten bei Herzinsuffizienz unabhängig von CRT-Geräten war SCD-HeFT, bei der über 2500 Patienten über fünf Jahre begleitet wurden, wobei die ICD-Implantation im Vergleich zu Amiodaron und Placebo getestet wurde. Es ergab sich eine relative Risikoreduktion für den plötzlichen Herztod für die ICD-Gruppe gegen Placebo von 23%, was einer absoluten Senkung der Mortalitätsrate von 7,2% entspricht (Bardy, Lee et al. 2005). In der 2006 veröffentlichten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Implantation von Defibrillatoren besteht bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV mit ischämischer und nicht-ischämischer Genese und einer EF  $\leq$  35% eine I B-Empfehlung (Jung, Andresen et al. 2006).

## **1.8 Spiroergometrie und Bedeutung bei Herzinsuffizienz**

### **1.8.1 Grundzüge der Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie ist ein kardiopulmonaler Belastungstest und stellt als einfache, wenig invasive Untersuchungsmethode eine Kombination aus Ergometrie und Lungenfunktionsanalyse bzw. Gasstoffwechselanalyse dar. Prinzipiell existieren zwei mögliche Arten der Ergometrie, Fahrrad- und Laufbandergometrie. Die Belastungsintensität lässt sich bei beiden Verfahren anhand standardisierter Belastungsprotokolle steuern. So können bei der Laufbandergometrie sowohl die Laufbandgeschwindigkeit als auch die Steigung des Laufbandes verändert werden. Anhand der in Ruhe und unter Belastung gemessenen Parameter lassen sich Rückschlüsse auf den Energiestoffwechsel des Körpers, die Ventilation und die Perfusion der Lunge ziehen und letztlich kardiale von pulmonalen Pathophysiologien unterscheiden. Dabei sind die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) und die Kohlendioxidabgabe

( $V_{CO_2}$ ) die wesentlichen Kenngrößen. Dies beruht auf der Tatsache, dass die körperliche Muskelarbeit über einen vermehrten Sauerstoffbedarf und darunter vermehrt anfallendes  $CO_2$  zu einer gesteigerten Ventilation führt. Das Stellglied der Ventilation unter Belastung ist der arterielle Partialdruck von  $CO_2$ , da die  $CO_2$ -Abgabe aus dem Gewebe gefördert wird. Eine weitere Einflussgröße ist der Anteil von Totraumvolumen am Atemzugvolumen  $V_D/V_T$ : Vergrößert sich anteilig das Totraumvolumen, muss im Gegenzug das Atemzugvolumen und somit die Ventilation erhöht werden.

Ab dem Zeitpunkt, wo die Muskulatur den Energiebedarf aerob über ATP nicht mehr zu decken vermag, stellt der Organismus auf einen teilweise anaeroben Stoffwechsel um, was über Laktatbildung und Pufferung desselben zu einer vermehrten Kohlendioxidbildung führt, welches über die Lunge abgeatmet werden muss, um die Homöostase zu erhalten (Rühle 2008). Die Arbeitsgruppe um Kleber et.al. etablierte an 100 Gesunden aus allen Altersgruppen beiderlei Geschlechts Normwerte für  $VO_{2max}$ ,  $VO_{2AT}$  und  $VE/V_{CO_2}$ -Slope (Habedank, Reindl et al. 1998).

### **1.8.2 Spiroergometrie bei Herzinsuffizienz**

Bei herzinsuffizienten Patienten können bei der Spiroergometrie eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme sowie eine verminderte Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle beobachtet werden. Gleichzeitig steigt jedoch die Ventilation im Vergleich zum Gasaustausch überproportional stark an, was als Hyperpnoe bezeichnet wird. Als Marker dieser gesteigerten Ventilation gilt die Atemeffizienz, der  $VE/V_{CO_2}$ -Slope. Es handelt sich um eine dimensionslose Größe. Liegt beispielsweise der  $VE/V_{CO_2}$ -Slope eines 60-jährigen männlichen Herzinsuffizienz-Patienten mit 41 deutlich über dem Normwert, so bedeutet dies, dass er 41 Liter Luft ventilieren muss, um einen Liter  $CO_2$  abzuatmen. Ein wichtiger Aspekt ist die Dyspnoe von herzinsuffizienten Patienten bei körperlicher Belastung als Ausdruck einer gesteigerten ventilatorischen Antwort (Chua, Ponikowski et al. 1997; Ponikowski, Francis et al. 2001). Gründe hierfür bestehen in einem Ventilations-Perfusions-Mismatch (Reindl, Kleber 1996) durch die verminderte Herzleistung und einer gestörten Reflexkontrolle der Ventilation. In diesem Zusammenhang wird der Begriff der Alveolenabschaltung geprägt.

Da herzinsuffiziente Patienten je nach Schweregrad in ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit eingeschränkt sind, ist eine maximale Ausbelastung nicht immer möglich und somit die  $VO_2\text{max}$  nicht in jedem Fall bestimmbar. Die  $VO_2\text{AT}$  und der  $VE/VCO_2$ -Slope hingegen sind auch unter submaximaler Belastung des Patienten ermittelbar, dies ist u.a. durch Arbeitsgruppen um Arena (Arena, Humphrey et al. 2003) und Agostini (Agostoni, Bianchi et al. 2005) untersucht worden.

## **2 Ziele der Arbeit**

Unsere Patientenpopulation soll detailliert anhand klinischer Parameter charakterisiert werden und den Basisdaten der CRT-Studien gegenübergestellt werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben sich die Sauerstoffaufnahme am Maximum ( $VO_2\text{max}$ ) sowie an der anaeroben Schwelle ( $VO_2\text{AT}$ ) und die Atemeffizienz ( $VE/VCO_2$ -Slope) als wichtige Prognoseparameter bewährt. Das geht aus zahlreichen Untersuchungen hervor. Ob diese Faktoren unter CRT weiterhin die gleiche Relevanz besitzen, ist bisher nicht bekannt. Es ist das Hauptziel dieser Arbeit, die  $VO_2\text{max}$ ,  $VO_2\text{AT}$  und  $VE/VCO_2$ -Slope als Ausdruck der kardiopulmonalen Belastbarkeit sowie klinische und echokardiographische Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft unter CRT zu überprüfen und die Frage nach der Unabhängigkeit des  $VE/VCO_2$ -Slope von anderen Einflussfaktoren zu beantworten. Weiterführend sollen anhand der Kaplan-Meier-Analysen die Überlebenswahrscheinlichkeiten unter CRT bei kardiopulmonal unterschiedlich stark limitierten Patienten verglichen werden. Dafür teilen wir unsere Studienpopulation in zwei Gruppen, bei der die eine Gruppe eine normale bis leicht eingeschränkte Atemeffizienz und die andere Gruppe eine stark eingeschränkte Atemeffizienz aufweist.

In einer Subpopulation sollen sowohl die Veränderungen der spiroergometrischen Parameter  $VO_2\text{max}$ ,  $VO_2\text{AT}$  und  $VE/VCO_2$ -Slope als auch Veränderungen im NYHA-Stadium, der Ejektionsfraktion und der linksventrikulären enddiastolischen Diameter vor CRT und drei Monate unter CRT aufgezeigt und mit den großen CRT-Studien verglichen werden.

### 3 Patientenpopulation, Material und Methoden

#### 3.1 Patientenpopulation

In der Zeit vom 06.06.2000 bis 21.12.2007 wurden in der Klinik für Innere Medizin im Unfallkrankenhaus Berlin 106 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV unter optimaler medikamentöser Therapie und einer EF  $\leq$  35% in die Studie eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) waren ein QRS-Komplex  $>120$  ms, eine nachgewiesene Dyssynchronie in der Echokardiographie, LVEDD  $\geq$  55 mm, sowohl mit Sinusrhythmus als auch mit Vorhofflimmern im EKG. Ein vorbestehender Pacemaker war kein Ausschlusskriterium. Die Entscheidung über eine CRT-Implantation einschließlich ICD-Funktion wurde zur Primärprävention mittels der MADIT II- oder SCD-HeFT-Kriterien getroffen, wonach die Indikation bei stattgehabtem Myokardinfarkt und einer EF  $<$  30% gegeben ist (Moss, Zareba et al. 2002) oder anhand der SCD-HeFT-Kriterien mit Herzinsuffizienz und EF  $\leq$  35% (Bardy, Lee et al. 2005).

Tabelle 3: Einschlusskriterien unserer Studie

Einschlusskriterien	
EF	$\leq$ 35 %
LVEDD	$\geq$ 55 mm
Dyssynchronie in der Echokardiographie	
LSB im EKG	
QRS	$\geq$ 120 ms
NYHA	III und IV

Als Ausschlusskriterien wurden ein NYHA-Stadium I und eine nicht optimale medikamentöse Therapie erachtet. Im Einzelfall konnten Patienten im NYHA-Stadium II eingeschlossen werden, wenn alle anderen Kriterien erfüllt waren.

#### 3.2 Studiendesign

Diese Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Ziel war es, ungefähr 100 Patienten einzuschließen. Die Kriterien einer klinischen Studie bezüglich Randomisierung oder Verblindung wurden nicht erfüllt.

### 3.3 Spiroergometrie

Das in allen Untersuchungen verwendete Gerät war das Laufbandspiroergometer Marquette Treadmill 2000 sowie der D3T 2000 DLL Oxycon Pro Jaeger.

Einhundert der 106 Patienten absolvierten vor Implantation einen kardiopulmonalen Belastungstest auf dem Laufband nach dem modifizierten Naughton-Protokoll. Dabei handelt es sich um einen symptomlimitierten Test, bei dem nach einer zweiminütigen Ruhephase alle zwei Minuten die Belastung zum einen über eine zunehmende Steigung des Laufbandes und zum anderen über die Beschleunigung des Laufbandes erhöht wird. Diese Anhebung des Belastungsniveaus entspricht ungefähr einem metabolischen Äquivalent, das bedeutet  $3,5 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ .

Der Patient atmet während des Tests über eine dicht anliegende Maske (Rudolph-Maske) ein und aus, wobei das Ausatemgemisch gesammelt und mittels Spirometer gemessen sowie am Detektor für  $\text{O}_2$  und  $\text{CO}_2$  vorbeigeführt wird.

Das Messen des Gasaustausches erfolgt von Atemzug zu Atemzug und wird ohne Verzug mit einer Korrektur für die Zeitverzögerung von der Ausatmung zum Messzeitpunkt auf dem Computer-Bildschirm angezeigt. Die Sauerstoffkonzentration wird paramagnetisch, die Kohlendioxidkonzentration mittels Infrarotspektroskopie gemessen. Zusätzlich erfolgen vor Belastungsbeginn und an der anaeroben Schwelle Blutgasanalysen zur Bestimmung der Sauerstoffkonzentration aus dem hyperämisierten Ohrläppchen.

Die Geräte werden täglich kalibriert und die Dichtheit der Maske wird vor Start des Testes und während der Belastung kontrolliert.

Einige Patienten konnten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung oder aufgrund einschränkender Begleiterkrankungen wie PAVK der Beine diese Stufe nicht erreichen. Abbruchkriterien der Spiroergometrie waren Ischämiezeichen im EKG bei drei Millimeter ST-Senkung, ein systolischer Blutdruck größer 250 mmHg sowie anhaltende und rezidivierende nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien.

Abbildung 3 zeigt eine Gesamtübersicht der gemessenen Parameter und Kurven in der Spiroergometrie eines unserer Patienten, Abbildung 4 zeigt die einzelnen ermittelten Graphiken nach Wasserman.

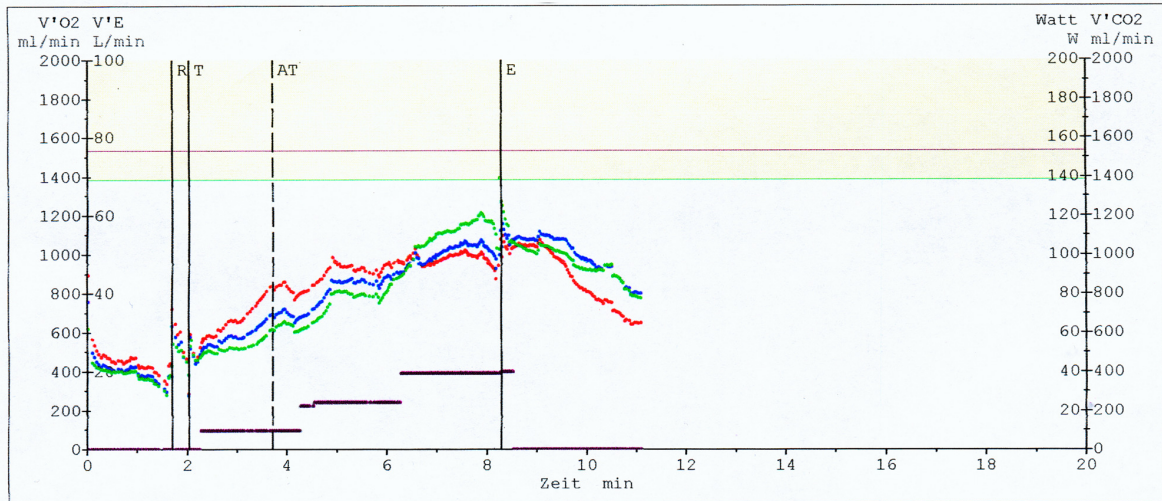


Abbildung 3: Gesamtübersicht der gemessenen Parameter und Kurven in der Spiroergometrie eines unserer Patienten

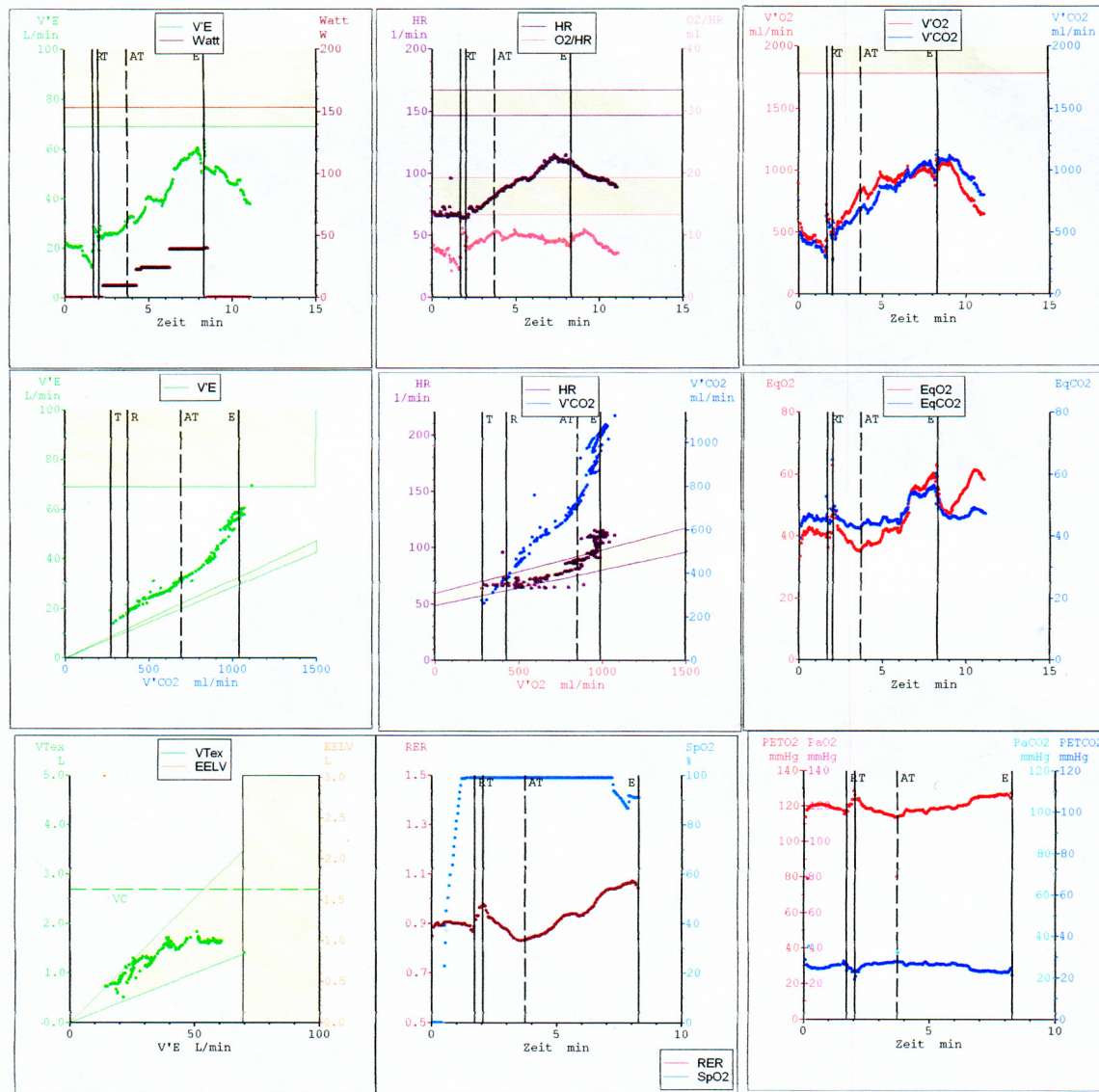


Abbildung 4: Graphiken 1 bis 9 nach Wasserman bei einer Spiroergometrie nach dem modifizierten Naughton-Protokoll

### 3.3.1 Kardiopulmonale Parameter

Die maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_{2max}$  war definiert als der maximal gemessene Wert der Sauerstoffkonzentration nach Erreichen der anaeroben Schwelle.

Die anaerobe Schwelle  $VO_{2AT}$  wurde nach der V-Slope-Methode bestimmt (Beaver, Lamarra et al. 1981). Wird  $VCO_2$  gegen  $VO_2$  aufgetragen, kann am Übergang zum anaeroben Stoffwechsel durch zusätzliches Anfallen von  $CO_2$  bei der Pufferung von Laktat durch Bikarbonat ein Anstieg der Steigung der Geraden beobachtet werden. Der Schnittpunkt der beiden Geraden entspricht der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben

Schwelle. Abbildung 5 gibt diese Beziehung wieder, sie entspricht der 5. Graphik nach Wasserman.

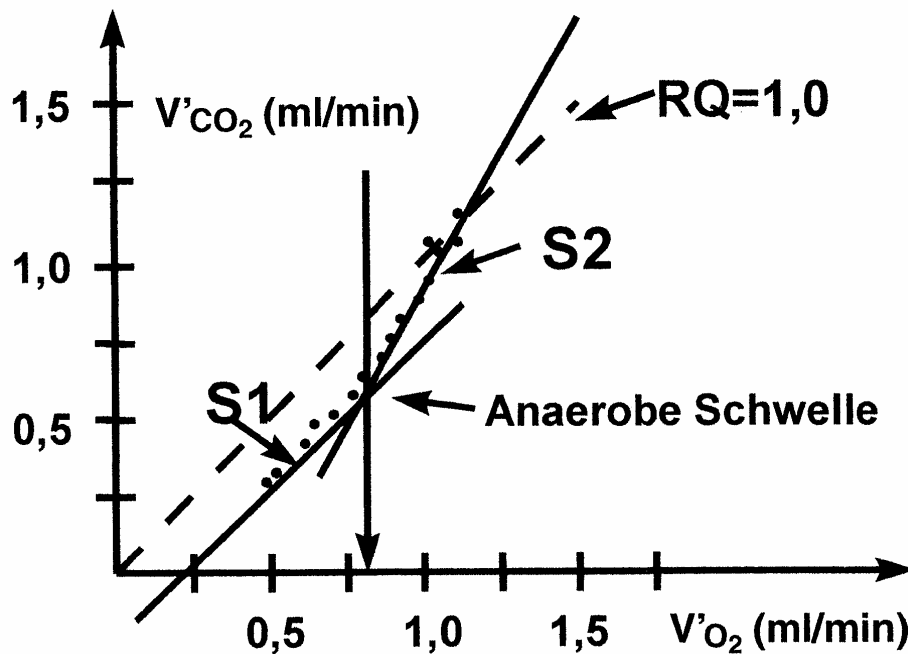


Abbildung 5: 5. Graphik nach Wasserman - Kohlendioxidabgabe ( $V_{CO_2}$ ) gegen Sauerstoffaufnahme ( $V_{O_2}$ ) - zur Bestimmung der anaeroben Schwelle [aus: (Rühle 2008)]

Für die Bestimmung des  $VE/V_{CO_2}$ -Slope wurde  $VE$  gegen  $V_{CO_2}$  aufgetragen und mittels linearer Regression die Steigung ermittelt. Das bildet die 4. Graphik nach Wasserman ab. Der nicht-lineare Anteil am Ende der Belastung wurde ausgeschlossen.

### 3.4 Bildung von zwei $VE/V_{CO_2}$ -Slope-Gruppen

Um die prognostische Aussagekraft der Atemeffizienz bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu untersuchen, bildeten wir zwei Gruppen. Aufgrund der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit dieses Parameters bestimmten wir nicht einen Schwellenwert, sondern legten anhand des für das Geschlecht und Alter zugehörigen Normwertes eine Überschreitung von 130% als Grenze fest (Kleber, Vietzke et al. 2000), die wir als bedeutende Atemeffizienzstörung werteten. So ergaben sich die Gruppen  $VE/V_{CO_2}$ -Slope ober- bzw. unterhalb 130% des Normwertes.



### 3.5 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät E33 von Phillips durchgeführt. In das Register aufgenommene Parameter sind die EF, der LVEDD sowie das inter- und intraventrikuläre Delay als Zeichen der Dyssynchronie, auf deren Bestimmung ich mich im Folgenden beschränken werde. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage mit 30° Oberkörperhochlage und Platzierung des linken Armes hinter dem Kopf. Der LVEDD wurde im M-Mode in der parasternalen langen Achse gemessen. Die EF wurde im apikalen 4-Kammer-Blick nach der Simpson's-Methode bestimmt. Die Berechnung des interventrikulären Delays gelang mittels PW-Doppler, indem nacheinander über der Aortenklappe für den linken Ventrikel und der Pulmonalklappe für den rechten Ventrikel das Zeitintervall zwischen QRS-Beginn bis zum Beginn des Ausstroms gemessen und dann die Differenz berechnet wird.

Die Messung des intraventrikulären Delays erfolgte im M-Mode in der parasternalen langen Achse als Zeitdifferenz zwischen der maximalen Einwärtsbewegung des Septums und der posterioren Hinterwand. Eine Verzögerung von mehr als 130ms zeigte eine deutliche Dyssynchronie an.

Abbildung 6 stellt das intraventrikuläre Delay eines unserer Patienten vor CRT-Implantation dar.

Um eine einheitliche Durchführung der Messungen und damit die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, verzichteten wir auf das Anwenden neuer Möglichkeiten wie 3-D-Imaging oder Tissue-Doppler-Imaging.

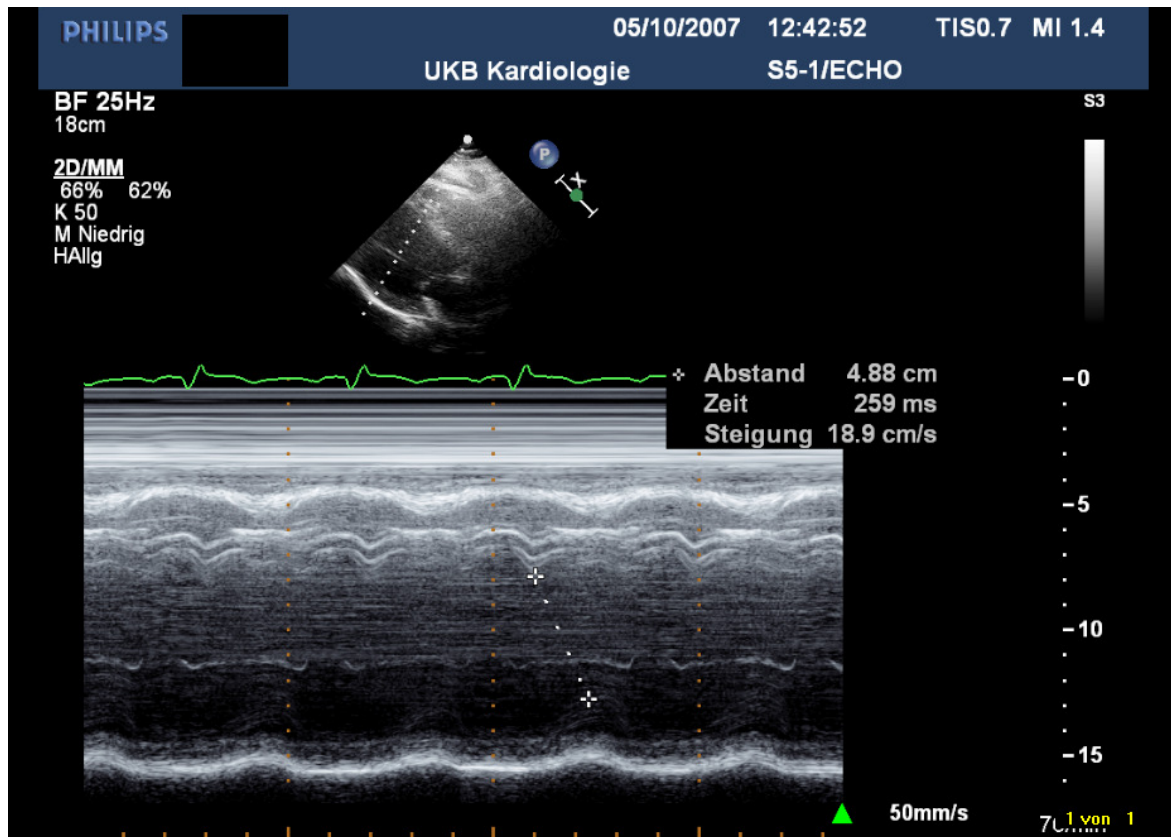


Abbildung 6: Echokardiographische Darstellung des intraventrikulären Delay im M-Mode

### 3.6 Herzkatheter

Alle Patienten unserer Studienpopulation haben zur Klärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz eine Herzkatheteruntersuchung erhalten, davon wurde bei 91 Patienten unmittelbar vor CRT-Implantation eine invasive Diagnostik mit Ventrikulographie zur laevokardiographischen Bestimmung der Ejektionsfraktion und eine Koronarangiographie zum Nachweis oder Ausschluss einer koronaren Herzgefäßerkrankung durchgeführt. Zeigten sich relevante Koronarstenosen, wurden diese adäquat mittels PTCA- und Stentimplantation versorgt. Bei den Patienten, die nicht unmittelbar vor Implantation eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheter erhalten haben, wurde die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion für unsere Analysen zugrunde gelegt.

### **3.7 Implantation**

Das CRT-System beinhaltet drei Elektroden und ein Schrittmacheraggregat sowie nach entsprechender Indikationsstellung die Defibrillatorelektrode. Es wird am wachen Patienten implantiert. Alle Implantationen sind durch einen erfahrenen Kardiologen erfolgt.

Zu Beginn wird in Lokalanästhesie subpectoral die Tasche für das Aggregat präpariert. Nach Punktion der V.subclavia werden wie bei herkömmlichen Schrittmachern zwei Elektroden im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel integriert. Die linksventrikuläre Elektrode wird auf folgende Weise platziert: Über einen Rechtsherzkatheter wird unter Kontrastmittelgabe und Röntgendurchleuchtung die Anatomie des Coronarsinus mit Festlegung der Zielvene dargestellt, wobei eine posterolaterale Vene vorrangig in Frage kommt. Über einen Führungskatheter wird die Zielvene sondiert und die linksventrikuläre Elektrode am Ort der am besten auszulösenden Reizschwelle bzw. Wahrnehmung fixiert. Der Anschluss der Elektroden an das Aggregat erfolgt im letzten Schritt.

Bei zusätzlicher ICD-Funktion wird vor Interventionsende in Kurznarkose mit Etomidate eine ventrikuläre Tachykardie induziert und die erfolgreiche Terminierung durch die Defibrillationssonde überprüft.

Abbildung 7 zeigt das Röntgendurchleuchtungsbild eines unserer Patienten unmittelbar nach Implantation eines CRT-Gerätes. Dargestellt ist die RAO-Variante, d.h. der rechts-schräge Strahlengang.

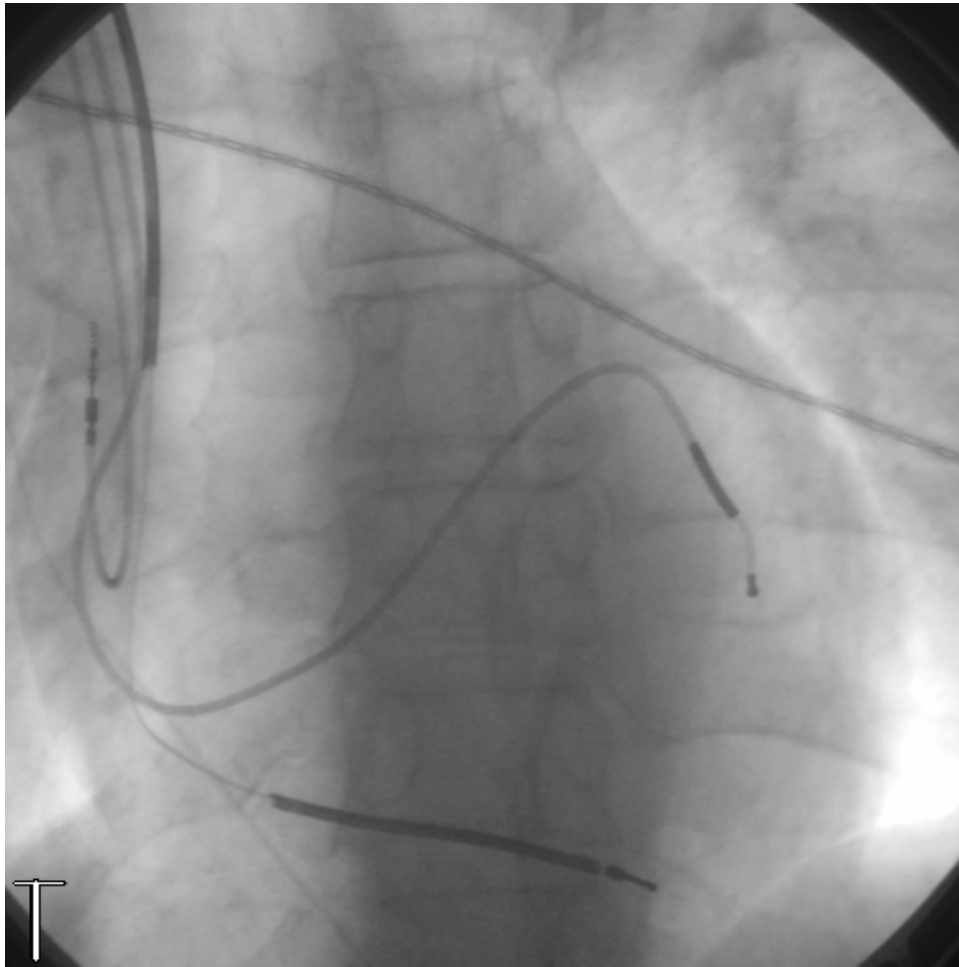


Abbildung 7 Röntgendurchleuchtungsbild unmittelbar nach Implantation eines CRT-Gerätes mit der Darstellung der drei Elektroden (1 - linker Ventrikel, 2 - rechter Ventrikel; 3 - rechter Vorhof)

### **3.8 Nachuntersuchungen und Verbleib der Patienten**

Wir definierten die erste Nachuntersuchung (post-Implantation) bis einschließlich 21 Tage nach Implantation und legten danach eine 1-Monats-, 3-Monats-, 6-Monats-, 9-Monats- und 12-Monats-Nachuntersuchung fest, danach weitere Nachuntersuchungen alle sechs Monate. Zu diesen Zeitpunkten erfolgten die Dokumentation des NYHA-Stadiums, der aktuellen Medikation sowie ggf. aufgetretener Symptome, die Ableitung eines 12-Kanal-EKG und die Durchführung einer Echokardiographie. Routinemäßig zählte eine Telemetrie zur Verlaufskontrolle. Je nach Gegebenheiten unterzogen wir die Patienten auch einer Verlaufs-Spiroergometrie. Wir konnten aus verschiedenen Gründen wie z.B. Wohnsitz außerhalb von Berlin nicht alle Patienten zu allen

Zeitpunkten nachuntersuchen. In unsere Analyse bezogen wir nur die Drei-Monats-Nachuntersuchung ein. Hier sei auf Kapitel 3.9 verwiesen.

Im Oktober und November 2008 haben wir zum Abschluss der Untersuchungen den Verbleib der Patienten verfolgt. Von Interesse war der Status: lebend oder verstorben durch ein kardiales Ereignis oder durch ein nicht-kardiales Ereignis. Wenn die Patienten sich in den drei Monaten zuvor zu einer Nachuntersuchung in der Herzinsuffizienz-Ambulanz des Unfallkrankenhauses vorgestellt hatten, wurde das Untersuchungsdatum mit dem Status lebend eingesetzt, bei den übrigen Patienten wendeten wir uns an die betreuenden Kardiologen oder Hausärzte. Im Fall, dass die behandelnden Ärzte keine Auskunft geben konnten, kontaktierten wir die Angehörigen, in fünf Fällen konnte uns das Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten Berlin weiterhelfen.

Wir teilten die Todesursachen in nicht-kardiale und kardiale Ereignisse ein. Zu den kardialen Ereignissen zählten diejenigen Todesfälle, die auf die Herzinsuffizienz mit Dekompensation oder kardiogenem Schock und deren Folgen zurückzuführen waren, wie plötzlicher Herztod und kardiovaskuläres Geschehen. Als nicht-kardiale Todesursachen klassifizierten wir Erkrankungen, deren Todesfolge als unabhängig von der kardialen Grunderkrankung anzusehen war. Abbildung 8 verdeutlicht die Festlegung.

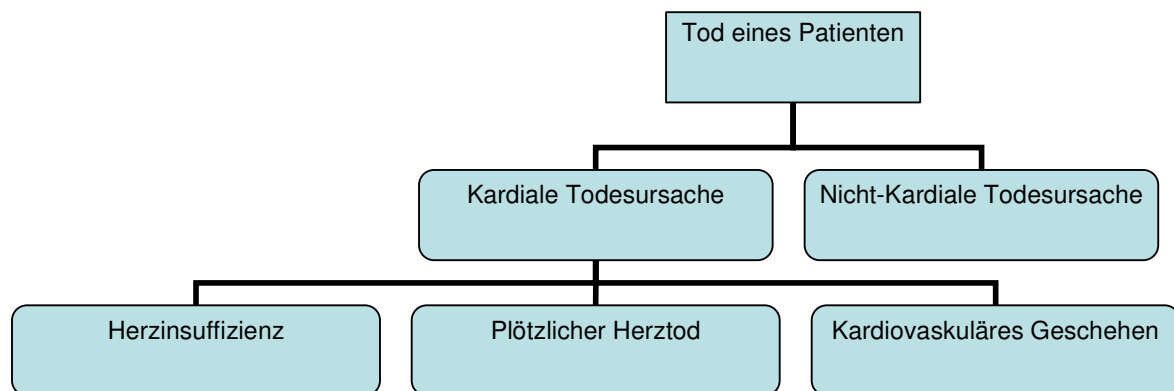


Abbildung 8: Einteilung bei Tod eines Patienten

### **3.9 Drei-Monats-Nachuntersuchung**

Um eine quantitative Aussage bezüglich der Veränderung spiroergometrischer und anderer klinischer Verlaufsparemeter unter CRT-Therapie zu treffen, bezogen wir die Drei-Monats-Nachuntersuchung in unsere Analyse ein und berücksichtigten dabei nur die Patienten, die vor CRT-Implantation und drei Monate danach eine Spiroergometrie absolviert haben.

### **3.10 Dokumentation der Ergebnisse**

Es wurden Kopien von Entlassungs- und Ambulanzbriefen, von Echokardiographie-Befunden und Spiroergometrieprotokollen, des weiteren von Herzkatheter- und Implantationsprotokollen angefertigt und separat gesammelt. Die Daten sind in eine Excel-Tabelle übertragen worden. So konnte zur Überprüfung der Datensicherheit und bei Fragen zügig auf die erforderlichen Dokumente zurückgegriffen werden.

### **3.11 Statistik**

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse entsprechend ihrer Skalierung deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Die Unterschiede metrischer und nicht normalverteilter Daten wurden bei zwei Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Handelte es sich um verbundene (abhängige) Stichproben, benutzten wir den Wilcoxon-Test. Der t-Test wurde bei metrischen und normalverteilten Daten angewendet.

Zum Vergleich nominaler (kategorialer) Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für die Einschätzung zur prognostischen Aussagekraft der Parameter vor Implantation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit verwendeten wir die univariate Cox Regression (engl. Cox proportional hazards regression models). Die Parameter, die in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz aufwiesen, führten wir in verschiedenen Kombinationen einer multivariaten Cox Regressionsanalyse zu.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten einschließlich Konfidenzintervallen erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse, das Signifikanzniveau zwischen den verschiedenen Gruppen wurde mit dem log-rank-Test überprüft.

Einen p-Wert kleiner als 0,05 (kleiner als 0,01) haben wir als statistisch (hoch) signifikant betrachtet. Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Verwendete Software waren SPSS 13.0 und SAS 9.1, die Datenerfassung erfolgte mittels Excel 2007.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenpopulation**

In die Studie einbezogen wurden 106 Patienten, bei denen ein CRT-System implantiert worden ist.

Die Studienpopulation setzte sich aus 80 Männern (75,5%) und 26 Frauen (24,5%) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei Implantation betrug  $66 \pm 9$  Jahre, bei 76 Patienten (71,7%) wurde zudem aufgrund der MADIT II - Kriterien die Indikation zur Implantation eines CRT-Systems mit ICD gestellt. Es fand sich bei 48 Patienten (45,3%) eine KHK sowie bei 58 Patienten (54,7%) eine DCMP als Ursache der Herzinsuffizienz. Vor Implantation befanden sich 5 Patienten im NYHA-Stadium II (4,7%), 65 Patienten im NYHA-Stadium III (61,3%) und 36 Patienten im NYHA-Stadium IV (34%). Die Implantation war in 104 Fällen erfolgreich, bei zwei Patienten gelang die Anlage aufgrund der fehlgeschlagenen Sondierung einer Zielvene über den Coronarsinus nicht. Diese Patienten wurden in die herzchirurgische Abteilung der Charité zu Berlin verlegt und die Anlage erfolgte mittels Thorakotomie durch die herz-/ thoraxchirurgischen Kollegen.

#### **4.1.1 Basisdaten EKG vor CRT-Implantation**

Im 12-Kanal-Elektrokardiogramm zeigte sich bei 69 Patienten (65,1%) ein Sinusrhythmus, bei 33 Patienten (31,1%) Vorhofflimmern. Bei vier Patienten (3,1%) wurde aufgrund eines AV-Block III.Grades die Indikation zur Schrittmacher-Implantation gestellt, im Rahmen der PREVENT-HF-Studie erfolgte dieses mittels CRT-Gerät. Ein Patient dieser letzten Gruppe hatte bereits einen herkömmlichen Schrittmacher und fiel durch einen Schrittmacher-induzierten Linksschenkelblock auf. Hier erfolgte ein Upgrade auf ein CRT-System. Alle Patienten wiesen einen Linksschenkelblock auf, die durchschnittliche QRS-Dauer betrug  $168 \pm 22$  ms.

#### **4.1.2 Basisdaten Echokardiographie vor CRT-Implantation**

In der Echokardiographie vor CRT-Implantation konnten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von im Mittel  $24 \pm 11\%$  und ein linksventrikulärer enddiastolischer Diameter als Ausdruck des Ausmaßes der linksventrikulären Dimension von  $67 \pm 9$  mm festgestellt werden. Ab 2002 wurden sowohl das intraventrikuläre als auch das interventrikuläre Delay als Zeichen der Asynchronie ausgemessen und dokumentiert, es betrug  $157 \pm 69$  ms bzw.  $49 \pm 27$  ms.

#### 4.1.3 Basisdaten Spiroergometrie vor CRT-Implantation

Bei 100 Patienten wurde vor Implantation eine Spiroergometrie durchgeführt. Ein Patient konnte aufgrund einer Wirbelsäulenfraktur keine Spiroergometrie durchlaufen, ein Patient war im NYHA-Stadium IV mit Orthopnoe und schwerwiegenden Begleiterkrankungen lediglich zur Ruhespirometrie befähigt, ein Patient befand sich im kardiogenen Schock und drei Patienten wiesen wie oben beschrieben einen AV Block III.Grades auf. Die Belastungsdauer lag bei  $9,9 \pm 3,3$  min, die durchschnittliche Gehstrecke bei  $359 \pm 205$  m. Es wurde eine maximale Sauerstoffaufnahme von  $14,8 \pm 3,9$  ml/min/kg, an der anaeroben Schwelle von  $11,0 \pm 3,3$  ml/min/kg ermittelt. Die Atemeffizienz, ausgedrückt als VE/VCO<sub>2</sub>-Slope, betrug  $41,4 \pm 9,9$ .

#### 4.1.4 Basisdaten medikamentöse Therapie vor CRT-Implantation

Vor Implantation nahmen alle Patienten einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, 97 Patienten (91,5%) einen Betablocker, 91 Patienten (85,8%) erhielten ein Schleifendiuretikum, 52 Patienten (49,1%) ein Thiaziddiuretikum und 71 Patienten (67%) einen Aldosteronantagonisten. Bei 51 Patienten (48,1%) war Digitalis Bestandteil der Medikation.

Die Basisdaten sind in Tabelle 4 als Mittelwerte unter Angabe der Standardabweichung angegeben.

Tabelle 4: Basisdaten unserer Studienpopulation vor CRT-Implantation

<b>Basisdaten</b>	
<b>Patienten</b>	106
ICD (ja/ %)	76 (71,7%)
Alter (Jahre)	66 ± 9
männlich/weiblich	80/26 (75,5%/24,5%)
NYHA II	5 (4,7%)
NYHA III	65 (61,3%)
NYHA IV	36 (34%)
KHK	48 (45,3%)
DCMP	58 (54,7%)
<b>Elektrokardiogramm</b>	
Sinusrhythmus	69 (65,1%)
Vorhofflimmern	33 (31,1%)
AV-Block III.Grades	4 (3,1%)



LSB (n/ %)	106 (100%)
QRS (ms)	168 ± 22
<b>Echokardiographie</b>	
EF (%)	24 ± 11
LVEDD (mm)	67 ± 9
Intraventrikuläres Delay (ms)	157 ± 69
Interventrikuläres Delay (ms)	49 ± 27
<b>Spiroergometrie</b>	
VO <sub>2</sub> max (ml/min/kg)	14,8 ± 3,9
VO <sub>2</sub> AT (ml/min/kg)	11,0 ± 3,3
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	41,4 ± 9,9
Gehminuten (min)	9,9 ± 3,3
Gehstrecke (m)	359 ± 205
<b>Medikamentöse Therapie</b>	
Betablocker	97 (91,5%)
ACE-/ATII-Hemmer	106 (100%)
Schleifendiuretikum	91 (85,8%)
Thiaziddiuretikum	52 (49,1%)
Aldosteronantagonist	71 (67%)
Digitalis	51 (48,1%)

#### 4.2 Spiroergometrische Basisdaten nach NYHA-Stadium

Betrachtet man die Ergebnisse der Patienten in der Spiroergometrie zum Zeitpunkt vor CRT-Implantation kategorisiert nach NYHA-Stadium, so zeigen sich mit zunehmendem NYHA-Stadium niedrigere Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und am Maximum, die Belastungsdauer sowie die Gehstrecke und steigende Werte für den VE/VCO<sub>2</sub> –Slope (Tabelle 5).

Tabelle 5: Messwerte der Spiroergometrie nach NYHA-Stadium in unserer Studienpopulation vor CRT-Implantation

	<b>VO<sub>2</sub>AT</b> (ml/min/kg)	<b>VO<sub>2</sub>max</b> (ml/min/kg)	<b>VE/VCO<sub>2</sub></b> <b>-Slope</b>	<b>Gehminuten</b> (min)	<b>Gehstrecke</b> (m)
<b>NYHA II</b> <b>N=4</b>	15,9 ± 2,9	21,0 ± 4,5	34,4 ± 7,4	11,5 ± 5,0	476 ± 323
<b>NYHA III</b> <b>N=61</b>	11,7 ± 2,6	15,5 ± 3,3	38,3 ± 6,4	10,5 ± 2,8	386 ± 178
<b>NYHA IV</b> <b>N=32</b>	9,1 ± 3,3	12,9 ± 3,8	47,5 ± 12,3	8,8 ± 3,7	297 ± 224

#### 4.3 Basisdaten VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ober- und unterhalb 130% des Normwertes

Nach Bildung der zwei Gruppen befanden sich 44 Patienten mit ihrem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Wert als Zeichen der Atemeffizienz unterhalb 130 % des ihnen zugehörigen Normwertes, 56 Patienten wiesen einen VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Wert oberhalb 130% des Normwertes auf. Signifikante Unterschiede bestanden u.a. bezüglich der NYHA-Stadien sowie der Geschlechterverteilung.

Wie Abbildung 9 zu entnehmen ist, waren innerhalb der Gruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ≤ 130% des Normwertes drei Patienten im NYHA-Stadium II (6,8%), 34 Patienten im NYHA-Stadium III (77,3%) und 7 Patienten im NYHA-Stadium IV (15,9%). Dagegen zeigten sich innerhalb der Gruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope > 130% des Normwertes ein Patient im NYHA-Stadium I (1,8%), 27 Patienten im NYHA-Stadium III (48,2%) und 28 Patienten im NYHA-Stadium IV (50%) (p=0,001 im Chi-Quadrat-Test).

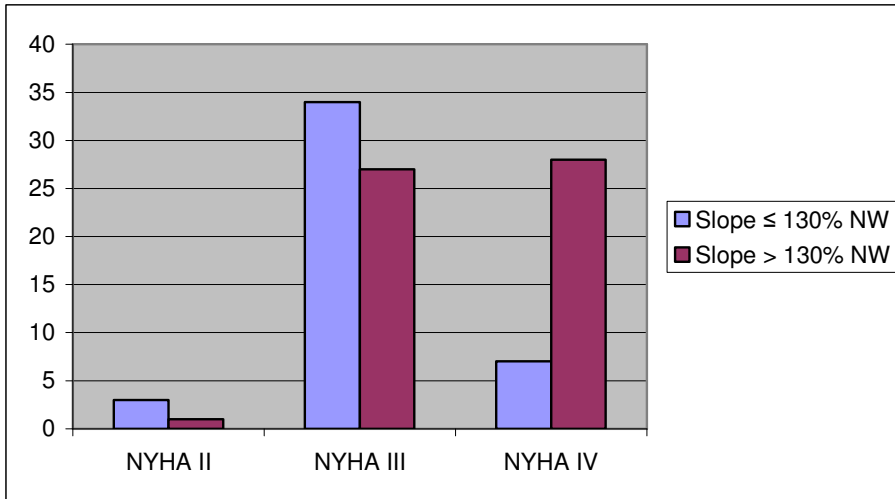


Abbildung 9: Verteilung NYHA-Stadium in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes

In der Gruppe unterhalb 130% des NW waren 56,8% der Patienten männlich, in der Gruppe oberhalb 130% des NW betrug der Anteil fast 90% ( $p < 0,001$ ), die Zahlenwerte sind Abbildung 10 zu entnehmen.

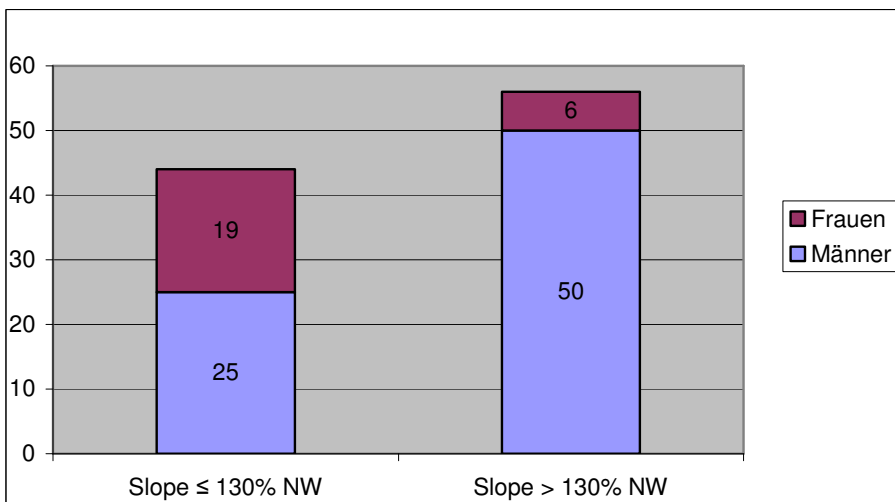


Abbildung 10: Geschlechterverteilung in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes

Kein signifikanter Unterschied fand sich in Bezug auf das Alter der Patienten,  $68 \pm 8$  Jahre in der Gruppe mit einem  $VE/VCO_2$ -Slope  $\leq 130\%$  NW bzw.  $64 \pm 10$  Jahre in der Gruppe mit einem  $VE/VCO_2$ -Slope  $> 130\%$  NW. Auch hinsichtlich einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz, 19 bzw. 31 Patienten, und der dilatativen Kardiomyopathie als Ursache, 26 bzw. 31 Patienten, ergaben sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede.

Ebenfalls nicht signifikant verschieden waren die Verteilung Sinusrhythmus, Vorhofflimmern und AV-Block. In Abbildung 11 sind die absoluten Zahlen sowie auf der Y-Achse der prozentuale Anteil aufgezeigt. Unabhängig der Gruppenzugehörigkeit wiesen alle Patienten einen Linksschenkelblock auf.

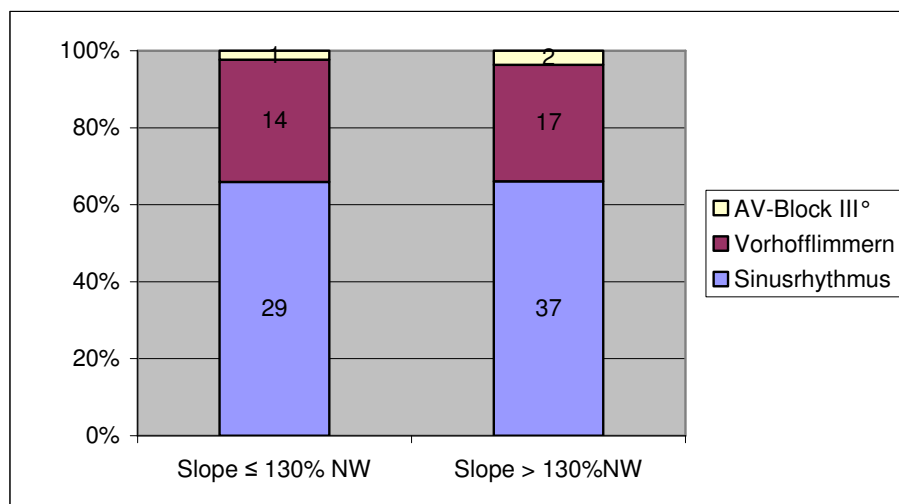


Abbildung 11: Verteilung EKG-Rhythmus in den  $VE/VCO_2$ -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes

Weder die QRS-Dauer im 12-Kanal-EKG noch die EF, der LVEDD und das inter-/intraventrikuläre Delay in der Echokardiographie konnten Unterschiede erkennen lassen. Die EF betrug im Mittel 24% in der Gruppe mit einem  $VE/VCO_2$ -Slope unterhalb 130% des Normwertes und 21% in der zweiten Gruppe mit einem  $VE/VCO_2$ -Slope oberhalb 130% des Normwertes. Tabelle 6 gibt darüber genaueren Aufschluss.

Tabelle 6: QRS-Dauer und echokardiographische Daten in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes

	<b>Slope ≤ 130% NW</b>	<b>Slope &gt; 130% NW</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EKG</b>			
QRS-Dauer (ms)	170 ± 19	167 ± 24	0,976
<b>Echokardiographie</b>			
EF (%)	24 ± 8	21 ± 8	0,074
LVEDD (mm)	66 ± 9	68 ± 9	0,089
Intraventrikuläres Delay (ms)	174 ± 76	147 ± 59	0,076
Interventrikuläres Delay (ms)	49 ± 25	49 ± 28	0,765

(nichtparametrischer Mann-Whitney-U-Test)

Tabelle 7 zeigt den Vergleich der Belastbarkeit bei der Spiroergometrie in den beiden Gruppen. Hier gab es signifikante Unterschiede bei allen spiroergometrischen Parametern. Es sei erwähnt, dass 40 von 44 Patienten in der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe ≤ 130% NW und 46 von 56 Patienten in der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe > 130% NW die anaerobe Schwelle erreicht haben.

Tabelle 7: Spiroergometrische Parameter in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130% des Normwertes

<b>Spiroergometrie</b>	<b>Slope ≤ 130% NW</b>	<b>Slope &gt; 130% NW</b>	<b>p-Wert</b>
VO <sub>2</sub> max (ml/min/kg)	15,8 ± 4,0	14,0 ± 3,6	0,018
VO <sub>2</sub> AT (ml/min/kg)	11,7 ± 2,8	10,5 ± 3,5	0,035
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	34,4 ± 4,2	46,9 ± 9,7	<u>Mann-Whitney-U</u>
Gehminuten (min)	10,8 ± 3,4	9,3 ± 3,1	0,023
Gehstrecke (m)	410 ± 219	318 ± 185	0,027

Wie in Tabelle 8 dargestellt, lässt sich bezüglich der erfolgten medikamentösen Therapie kein signifikanter Unterschied in unseren beiden Untersuchungsgruppen erkennen.

Tabelle 8: Medikamentöse Therapie in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130% des Normwertes

Medikamente	Slope ≤ 130%NW	Slope > 130%NW	p-Wert
Betablocker	39 (88,6%)	52 (92,9%)	0,464
ACE-/ATII-Hemmer	44 (100%)	56 (100%)	
Schleifendiuretikum	35 (79,5%)	50 (89,3%)	0,167
Thiaziddiuretikum	21 (47,7%)	29 (51,8%)	0,687
Aldosteronantagonist	31 (70,5%)	38 (67,9%)	0,780
Digitalis	22 (50,0%)	29 (51,8%)	0,859

#### 4.4 Drei-Monats-Nachuntersuchung

Die Analyse von 37 Patienten, die vor CRT und drei Monate nach CRT-Implantation im Rahmen der Drei-Monats-Nachuntersuchung im Unfallkrankenhaus Berlin eine Spiroergometrie absolviert haben, zeigt eine signifikante Verbesserung aller Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Hinsichtlich der Anzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt sei auf Kapitel 3.8 und 3.9 verwiesen.

Abbildung 12 zeigt die Verbesserung der VO<sub>2</sub>AT, die im Mittel um 2,2 ml/kg/min anstieg (p=0,002), und der VO<sub>2</sub>max, die sich nach CRT im Mittel um 4,2 ml/kg/min auf 18 ml/kg/min erhöhte (p<0,001).

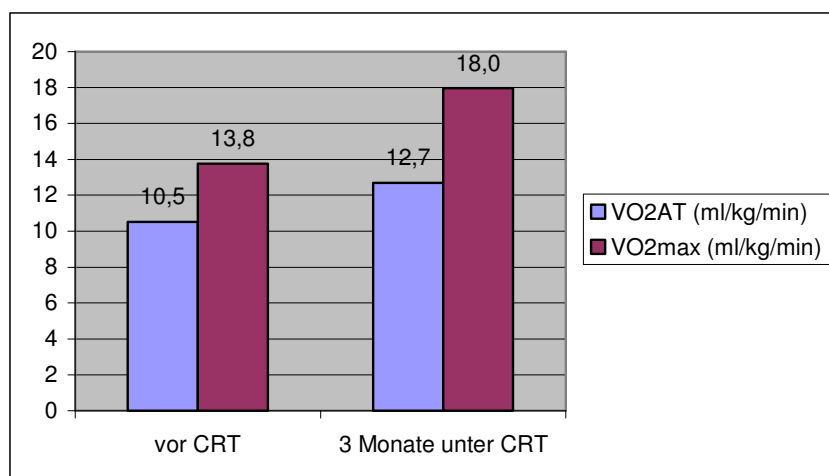


Abbildung 12: Sauerstoffaufnahme vor CRT und drei Monate unter CRT an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT) und am Maximum (VO<sub>2</sub>max)

Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, konnte der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von zuvor 40,8 ± 6,9 auf 35,1 ± 6,3 reduziert werden (p<0,001). Das bedeutet, dass sich die Atemeffizienz deutlich erhöhte. Die Patienten mussten unter Belastung im Mittel mehr als fünf Liter weniger ventilieren, um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen.

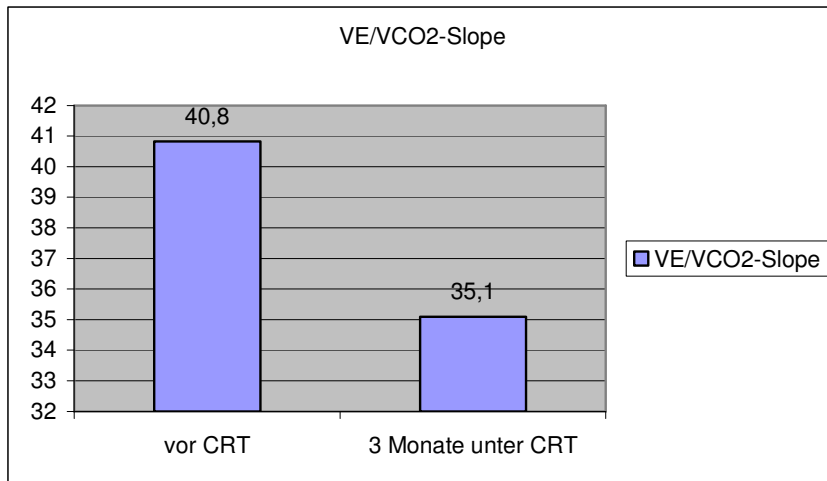


Abbildung 13: Atemeffizienz (VE/VCO<sub>2</sub>-Slope) vor und drei Monate unter CRT

Die Abbildungen 14 und 15 veranschaulichen die Änderungen der kardiopulmonalen Belastbarkeit hinsichtlich Belastungsdauer und Gehstrecke. Es zeigt sich ein Zuwachs von 2,3 Minuten Belastungsdauer und eine Zunahme von knapp 150 Metern Gehstrecke (p<0,001 bzw. p=0,001).

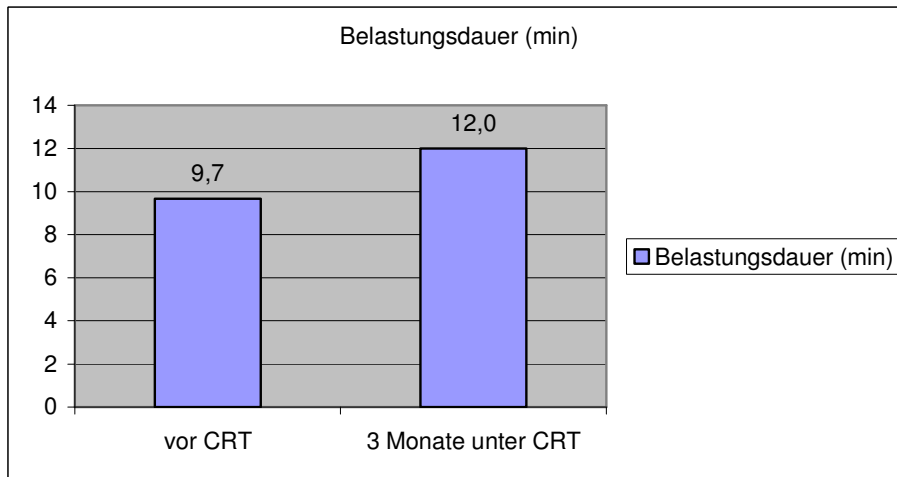


Abbildung 14: Belastungsdauer (min) vor und drei Monate unter CRT

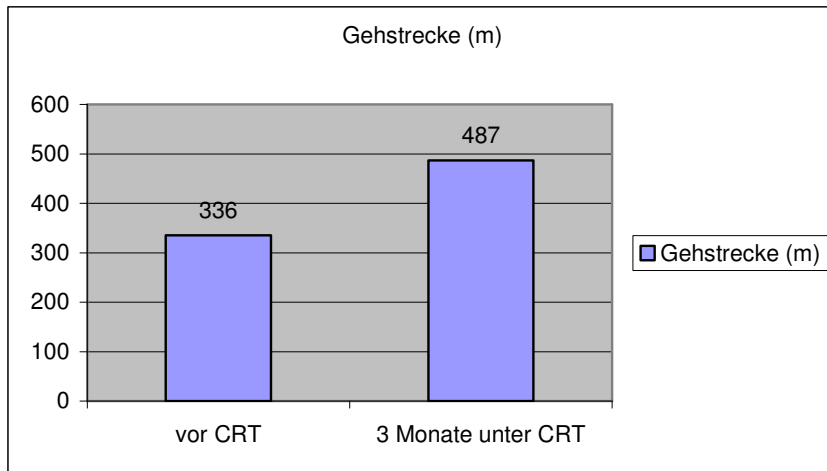


Abbildung 15: Gehstrecke (m) vor und drei Monate unter CRT

Bezüglich der Entwicklung der EF und des LVEDD drei Monate unter Resynchronisationstherapie gibt Tabelle 9 Aufschluss. Sie zeigt eine signifikante Verbesserung der EF um im Mittel 9 Prozentpunkte sowie eine signifikante Reduktion des LVEDD um 3 mm.

Tabelle 9: EF (%) und LVEDD (mm) vor und drei Monate unter CRT

	Vor CRT	3 Monate unter CRT	p-Wert
<b>EF (%)</b>	22 ± 7	31 ± 12	<0,001
<b>LVEDD (mm)</b>	69 ± 10	66 ± 11	0,01

## 4.5 Prognoseparameter unter CRT

### 4.5.1 Univariate Analyse der Prognoseparameter unter CRT

In die univariate Cox Regression integrierten wir Alter, Geschlecht, QRS-Dauer, die echokardiographischen Parameter EF, LVEDD, inter- und intraventrikuläres Delay, die NYHA-Stadien III / IV und die Spiroergometer-Parameter  $VO_{2max}$ ,  $VO_{2AT}$ , VE/ $VCO_2$ -Slope, Belastungsdauer und zurückgelegte Gehstrecke. Aufschluss gibt Tabelle 10. Weder Alter noch Geschlecht stellten sich in unserer Analyse als signifikanter prognostischer Parameter für das Überleben heraus. Bei den echokardiographischen Parametern ergab sich für die EF ein Odds Ratio von 0,95 ( $p=0,046$ ) und für den LVEDD ein OR von 1,05 ( $p=0,021$ ). Das bedeutet, eine größere EF und ein kleinerer



LVEDD gehen mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Das inter- und intraventrikuläre Delay zeigten sich nicht als unabhängige Prognoseparameter.

Die Analyse zeigte für das NYHA-Stadium ein OR von 4,94, was bedeutet, dass Patienten im NYHA-Stadium IV ein fast 5-fach höheres Risiko gegenüber Patienten im NYHA-Stadium III haben, früher zu versterben ( $p < 0,001$ ).

Unter den spiroergometrischen Einflussgrößen konnte der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope überzeugen, so ergab sich für VE/VCO<sub>2</sub>-Slope > 130% des NW ein 4,3-fach höheres Risiko zu versterben als mit einem VE/CO<sub>2</sub>-Slope ≤ 130% des NW ( $p = 0,003$ ). Die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>) war ein schwächerer Prognoseparameter als der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und in unserer Analyse nicht signifikant.

Tabelle 10: Univariate Cox Regression der Basisdaten vor CRT-Implantation

Univariate Analyse	p-Wert	Odds Ratio [95%CI]
Alter	0,810	1,005 [0,962;1,051]
männlich/weiblich	0,076	3,686 [0,874;15,538]
QRS	0,599	0,995 [0,977;1,013]
EF	0,046	0,951 [0,906;0,999]
LVEDD	0,021	1,047 [1,007;1,088]
Delay intraventrikulär	0,500	0,996 [0,986;1,007]
Delay interventrikulär	0,104	0,984 [0,965;1,003]
NYHA III und IV	<0,001	4,937 [2,159;11,288]
VO <sub>2</sub> AT	0,087	0,891 [0,781;1,017]
VO <sub>2</sub> Max	0,131	0,920 [0,826;1,025]
Belastungsdauer	0,468	0,955 [0,842;1,082]
Gehstrecke	0,608	0,999 [0,997;1,002]
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,003	4,288 [1,620;11,354]

(CI-Konfidenzintervall)

#### 4.5.2 Multivariate Analyse der Prognoseparameter unter CRT

Alle univariat signifikanten Kenngrößen führten wir der multivariaten Analyse in unterschiedlichen Konstellationen zu. Tabelle 11 gibt Aufschluss über die Kombination EF und NYHA-Stadium, wobei sich das NYHA-Stadium mit einem OR 4,65 weiterhin als starker unabhängiger Prognosefaktor darstellt ( $p < 0,001$ ), die EF mit einem OR 0,96 wird in der Verknüpfung nicht mehr signifikant ( $p = 0,135$ ). Analog verhält es sich für LVEDD und NYHA-Stadium sowie LVEDD, EF und NYHA-Stadium, wie Tabelle 11

zeigt. Patienten im NYHA-Stadium IV haben ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko, früher zu versterben, als Patienten im NYHA-Stadium III.

Tabelle 11: Multivariate Cox Regression der Basisdaten EF, LVEDD und NYHA-Stadium vor CRT-Implantation

Multivariate Analyse	p-Wert	Odds Ratio [95%CI]
<b>EF und NYHA III / IV</b>		
EF	0,135	0,962 [0,915;1,012]
NYHA III und IV	<0,001	4,653 [2,030;10,663]
<b>LVEDD und NYHA III / IV</b>		
LVEDD	0,255	1,023 [0,983;1,065]
NYHA III und IV	0,001	4,174 [1,758;9,911]
<b>LVEDD, EF und NYHA III / IV</b>		
LVEDD	0,480	1,015 [0,973;1,059]
EF	0,312	0,973 [0,922;1,026]
NYHA III und IV	0,001	4,169 [1,759;9,878]

Für die Kombination VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA-Stadium (Tabelle 12) lässt sich anhand der multivariaten Analyse formulieren, dass sowohl NYHA III / IV mit einem OR von 3,41 als auch die Atemeffizienz mit einem OR von 2,753 unabhängige Prognosefaktoren bleiben (p=0,048 bzw. p=0,005). In der Konstellation Atemeffizienz VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und LVEDD bleibt nur der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope mit einem OR von 3,26 ein bedeutsamer Prognoseparameter (p=0,021), ebenfalls Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Multivariate Cox Regression der Basisdaten VE/VCO<sub>2</sub>-Slope, NYHA III / IV und LVEDD vor CRT-Implantation

Multivariate Analyse	p-Wert	Odds Ratio [95%CI]
<b>VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA III / IV</b>		
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,048	2,753 [1,009;7,516]
NYHA III / IV	0,005	3,406 [1,451;7,993]
<b>VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und LVEDD</b>		
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,021	3,259 (1,195-8,892)
LVEDD	0,218	1,026 (0,985-1,070)

Fügt man einen weiteren Parameter in die Cox Regression ein, wie in Tabelle 13 dargestellt, so wird der Einfluss des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope abgeschwächt und die Signifikanz wird knapp verfehlt.

Tabelle 13: Multivariate Cox Regression mit drei und mehr Parametern der Basisdaten vor CRT-Implantation

<b>Multivariate Analyse</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio [95%CI]</b>
<b>EF, VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA III / IV</b>		
EF	0,390	0,977 [0,928;1,030]
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,064	2,603 [0,947;7,151]
NYHA III und IV	0,005	3,409 [1,452;8,002]
<b>LVEDD, VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA III / IV</b>		
LVEDD	0,427	1,016 [0,977;1,057]
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,061	2,615 [0,955;7,161]
NYHA III und IV	0,007	3,247 [1,374;7,676]
<b>LVEDD, EF, VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA III / IV</b>		
LVEDD	0,621	1,011 [0,969;1,055]
EF	0,539	0,983 [0,929;1,039]
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,072	2,538 [0,921;6,992]
NYHA III und IV	0,007	3,303 [1,395;7,820]
<b>LVEDD, VO<sub>2</sub>AT, VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und NYHA III / IV</b>		
LVEDD	0,599	1,012 [0,969;1,057]
VO <sub>2</sub> AT	0,375	0,931 [0,792;1,090]
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	0,075	2,833 [0,900;8,922]
NYHA III und IV	0,048	2,802 [1,011;7,764]

#### 4.6 Überlebensanalysen

Von den 106 Studienpatienten sind in der Nachbeobachtungszeit bis Oktober 2008 33 Patienten verstorben. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $33 \pm 21,6$  Monate. Dabei sind 28 Todesereignisse auf die Herzinsuffizienz oder deren Folgen zurückzuführen. Fünf Todesfälle sind nicht durch kardiale Ursachen bedingt. Davon verstarben zwei Patienten an ihren Krebsleiden (Bronchial-Carcinom bzw. Nierenzell-Carcinom), ein Patient an einer dekompensierten Leberzirrhose, ein Patient erlag seiner Niereninsuffizienz und in einem Fall war ein Pyothorax mit der Folge eines septischen Geschehens Todesursache. Die Patienten mit nicht-kardialer Todesursache werden in den Analysen als lebend gesetzt.

Von den 28 Patienten mit kardialer Todesursache ergibt sich die Aufspaltung in 22 Todesfälle, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu verzeichnen sind und vier plötzliche Herztode. Zwei Patienten verstarben an kardiovaskulären Ereignissen, davon ein Patient an einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulantientherapie bei chronischem Vorhofflimmern und ein Patient im Rahmen einer Kardioversion bei Vorhofflimmern an einer arteriellen Embolie in einem auswärtigen Krankenhaus ohne adäquate Antikoagulation. Die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 16 dargestellt.

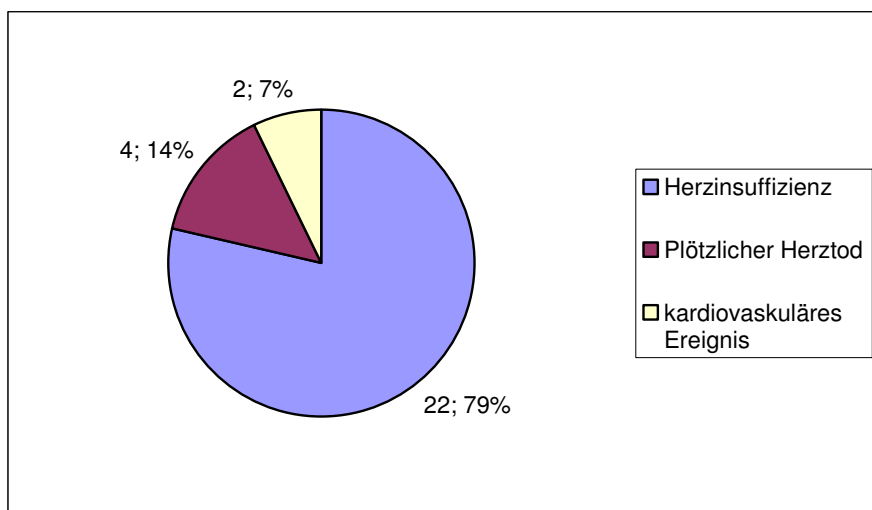


Abbildung 16: Aufteilung der kardialen Todesursachen nach Herzinsuffizienz, Plötzlichem Herztod und kardiovaskulärem Ereignis

Fasst man kardiale und nicht-kardiale Todesursachen ohne eine Gruppenzugehörigkeit der Patienten zusammen, ergibt sich eine Gesamtüberlebenschance von 92,4% für ein Jahr, nach 18 Monaten beträgt sie 86,9%. Nach zwei Jahren besteht eine Überlebenschance von 80,8%.

Der Abbildung 17 ist zu entnehmen, dass in der Subgruppe der Patienten mit CRT-Schrittmacher neun von 30 Patienten (30%) verstorben sind, in der Gruppe mit CRT plus ICD waren es 24 von 76 Patienten (31,6%).

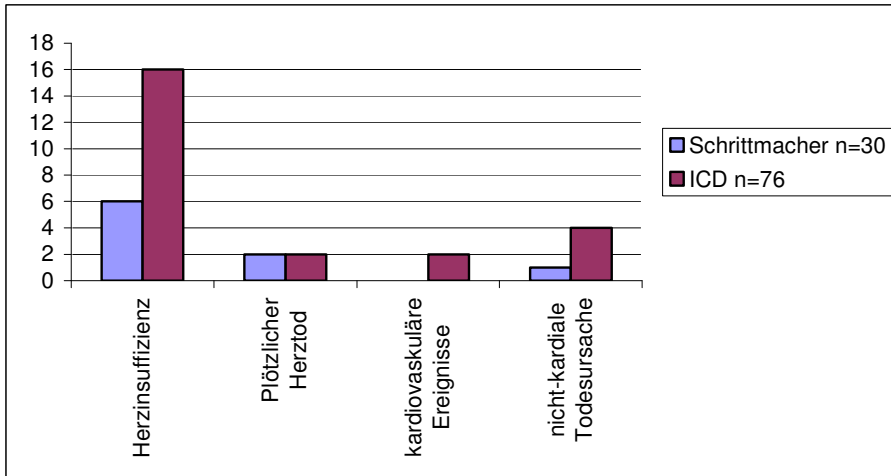


Abbildung 17: Anzahl und Aufteilung der Todesursachen in den Gruppen CRT-Schrittmacher und CRT-Defibrillator

Abbildung 18 stellt graphisch die Verteilung der Todesursachen innerhalb der beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope Gruppen dar. So starben in der Gruppe mit einer normalen oder leicht eingeschränkten Atemeffizienz sechs von 44 Patienten, in der Gruppe mit deutlich eingeschränkter Atemeffizienz 26 von 56 Patienten.

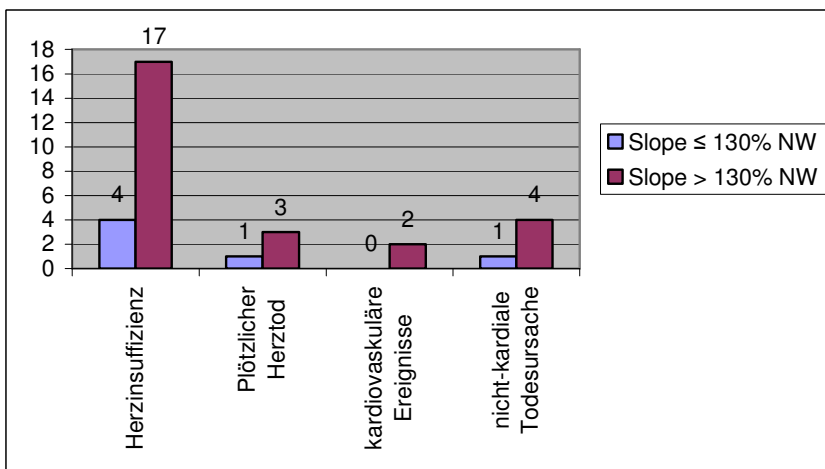


Abbildung 18: Anzahl und Aufteilung der kardialen Todesursachen in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW

#### **4.6.1 Überlebensanalyse für VE/VCO<sub>2</sub>-Slope unterhalb 130% des Normwertes**

Betrachtet man die Kaplan-Meier-Berechnung (Tabelle 14 und Abbildung 19) der Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Patientengruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope vor CRT-Implantation unter 130% des Normwertes bezüglich der kardialen Todesursachen, zeigt sich, dass alle Patienten ein Jahr überlebten. Die 1,5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 97,14%. Nach zwei Jahren liegt sie bei 90,97%. Drei bzw. vier Jahre nach Implantation wird das Überleben auf 87,47% bzw. 82,33% geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit verändert sich zwischen fünf und sieben Jahren nicht, da kein Patient in diesem Zeitraum verstorben ist.

In der Gesamtüberlebensanalyse für kardiale und nicht-kardiale Todesursachen ergaben sich für ein und 1,5 Jahre die gleichen Überlebenswahrscheinlichkeiten (100% bzw. 97,14%). Für zwei und drei Jahre zeigten sich ebenfalls die gleichen Überlebenswahrscheinlichkeiten (90,97% bzw. 87,47%). Für vier bis sechs Jahre nach CRT-Implantation wird die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 76,45% angegeben. Die Gesamtüberlebenskurve nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 20 dargestellt.

#### **4.6.2 Überlebensanalyse für VE/VCO<sub>2</sub>-Slope oberhalb 130% des Normwertes**

In der Gruppe der Patienten, die vor Implantation einen VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von 130% oberhalb des Normwertes aufwiesen, ergibt sich für kardiale Todesursachen eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,46%. Eineinhalb Jahre nach Implantation weist diese Subgruppe eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 81,19% auf, nach zwei Jahren sind es 74,35%. Drei Jahre nach Implantation liegt sie bei 64,65% und vier Jahre danach bei 47,81%. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient nach Erhalt eines CRT-Systems fünf Jahre überlebt, wird mit 39,84%, sechs Jahre mit 31,87% angegeben (Tabelle 14 und Abbildung 19).

Die Gesamtüberlebensanalyse bezüglich kardialer und nicht-kardialer Todesursachen ergibt in dieser Subgruppe eine Überlebenswahrscheinlichkeit für ein Jahr von ebenfalls 87,46%, für eineinhalb Jahre 79,34% und für zwei Jahre 72,66%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für drei Jahre wird mit 57,17%, für vier Jahre mit 42,27%, für fünf Jahre mit 31,31% und für sechs Jahre mit 25,05% angegeben. Abbildung 20 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für kardiale und nicht-kardiale Todesursachen für diese Subgruppe.

Tabelle 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Kaplan-Meier-Analyse für kardiale Todesursachen

<b>Überlebens- wahrscheinlichkeit</b>	<b>Gesamtkardial</b>	<b>VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ≤ 130% NW</b>	<b>VE/VCO<sub>2</sub>- Slope&gt;130% NW</b>
1-Jahr	<b>92,37</b> [87,29;97,46]	<b>100</b>	<b>87,46</b> [78,78;96,15]
1,5-Jahre	<b>87,90</b> [81,44;94,36]	<b>97,14</b> [91,62;100]	<b>81,19</b> [70,60;91,77]
2-Jahre	<b>81,79</b> [73,86;89,72]	<b>90,97</b> [81,21;100]	<b>74,35</b> [62,16;86,55]
3-Jahre	<b>75,42</b> [65,95;84,90]	<b>87,47</b> [75,92;99,02]	<b>64,65</b> [49,86;79,45]
4-Jahre	<b>64,59</b> [52,59;76,58]	<b>82,33</b> [67,70;96,95]	<b>47,81</b> [29,84;65,78]
5-Jahre	<b>60,79</b> [47,39;74,19]	<b>82,33</b> [67,70;96,95]	<b>39,84</b> [19,16;60,52]
6-Jahre	<b>55,72</b> [40,19;71,26]	<b>82,33</b> [67,70;96,95]	<b>31,87</b> [10,22;53,53]
Angabe in % mit 95% Konfidenzintervall			

## Überlebensfunktionen

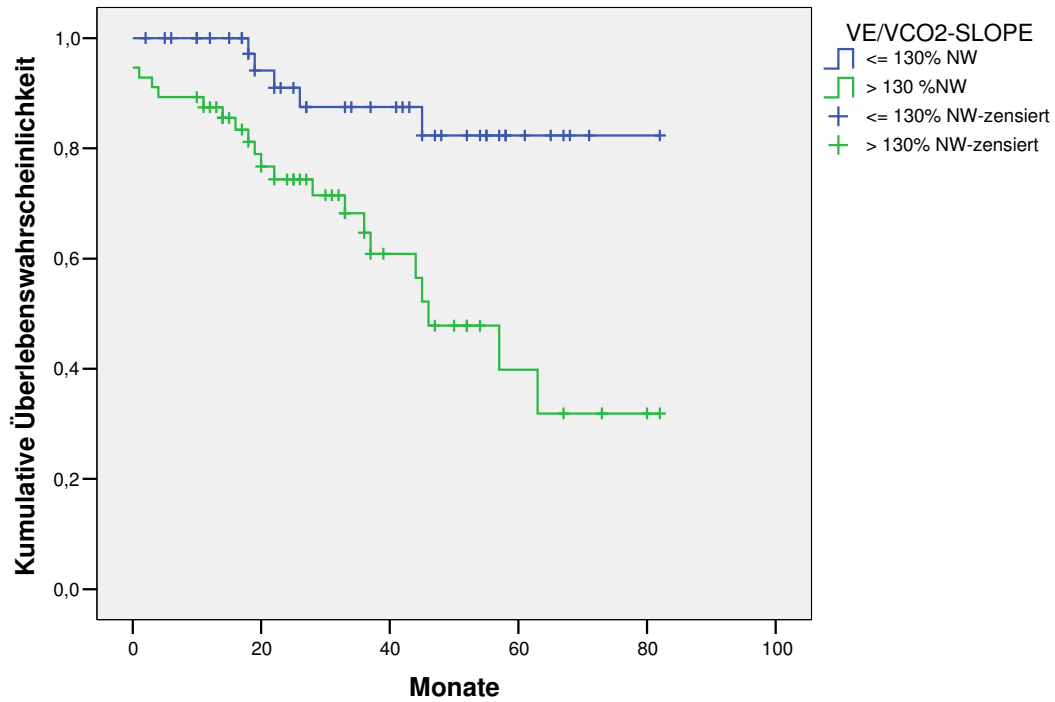


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW für kardiale Todesursachen ( $p=0,001$ )



## Überlebensfunktionen

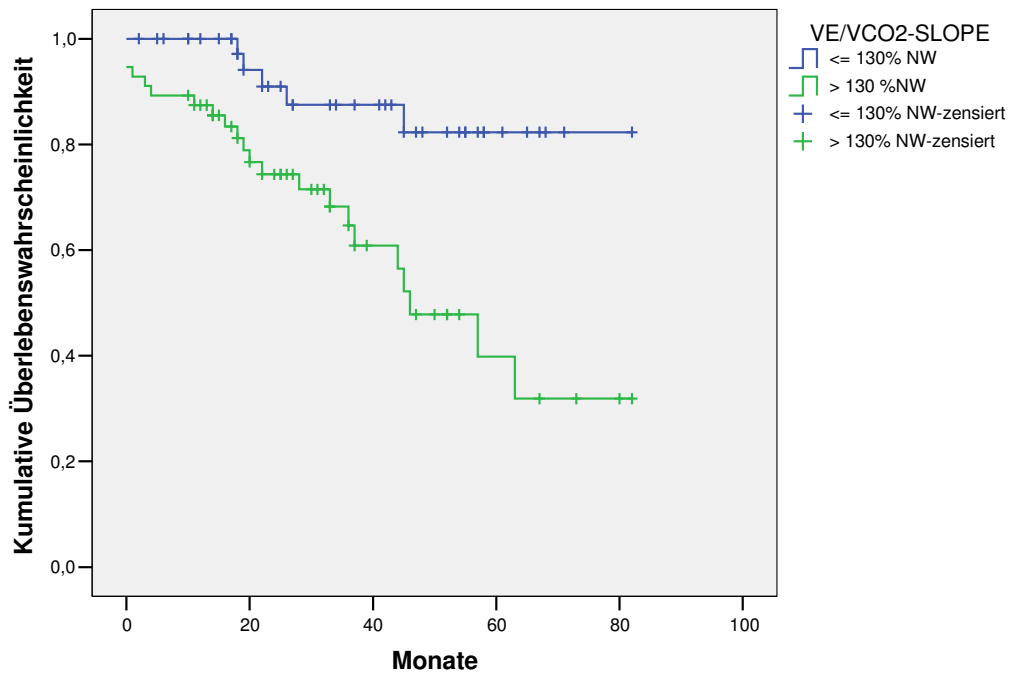


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW für kardiale und nicht-kardiale Todesursachen ( $p=0,001$ )

## 5 Diskussion

### 5.1 Patientenpopulation

In unsere Studie waren 106 Patienten eingeschlossen, die an mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III und IV erkrankt waren und bereits optimal medikamentös therapiert wurden. Die Einschlusskriterien NYHA-Stadium, QRS-Breite, EF und LVEDD entsprechen im Wesentlichen denen der großen CRT-Studien, wie Tabelle 15 zeigt.

In die Studie wurden fünf Patienten im NYHA-Stadium II integriert, da sie alle anderen Einschlusskriterien erfüllten. In den Prognoseanalysen fanden sie jedoch keine Berücksichtigung.

Tabelle 15: Vergleich der Einschlusskriterien der vorliegenden Studie mit CRT-Studien

	<b>Vor- lie- gen- de Stu- die</b>	<b>CARE- HF</b> (Cleland, Daubert et al. 2005)	<b>MUSTIC</b> (Cazeau, Leclercq et al. 2001)	<b>MUSTIC -AF</b> (Leclercq , Walker et al. 2002)	<b>MIRACLE</b> (Abraham, Fisher et al. 2002)	<b>COMPANION</b> (Bristow, Saxon et al. 2004)	<b>PATH-CHF</b> (Auricchio, Stellbrink et al. 1999)
<b>NYHA</b>	III / IV	III / IV	III / IV	III	III	III / IV	III / IV
<b>QRS (ms)</b>	≥120	≥120	>150	≥200	≥130	≥120	>120
<b>LVEDD (mm)</b>	≥ 55		> 60	> 60	≥ 55	Nein	> 60
<b>EF (%)</b>	≤ 35	≤ 35	< 35	< 35	≤ 35	≤ 35	
<b>Delay in Echo- kardio- graphie</b>	ja	bei QRS <150 ms	nein	nein	nein	Nein	nein
<b>PM- Abhän- gigkeit</b>	ja	nein	nein	ja	nein	Nein	
<b>EF (%)</b>	≤ 35	≤ 35	< 35	< 35	≤ 35	≤ 35	
<b>6-min- GT (m)</b>				< 450	< 450		
<b>VO<sub>2</sub>max (ml/kg/ min)</b>							< 18
<b>VHF</b>	ja	nein	nein	ja	nein	Nein	nein

Unsere Patienten waren zum Zeitpunkt der Implantation im Mittel 66 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei CARE-HF (Cleland, Daubert et al. 2005) in der CRT-Gruppe und bei COMPANION (Bristow, Saxon et al. 2004) in der CRT-PM-Gruppe bei 67 Jahren. Bei MIRACLE (Abraham, Fisher et al. 2002) und MUSTIC (Cazeau, Leclercq

et al. 2001) waren die Patienten der CRT-Gruppe mit 64 Jahren durchschnittlich zwei Jahre jünger als in unserer Studie.

Der Anteil männlicher Patienten reicht von 67% bei COMPANION bis 74% bei CARE-HF. Der Männeranteil unserer Studienpopulation lag vergleichbar bei 76%.

Ätiologisch betrachtet war die Herzinsuffizienz in unserer Patientenpopulation zu 55% durch eine DCMP und zu 45% durch eine KHK bedingt. Bei CARE-HF war sie zu 43% auf dem Boden einer DCMP und zu 40% durch KHK entstanden, bei COMPANION waren über die Hälfte der Fälle durch KHK bedingt (54% in der CRT-PM- bzw. 55% in der CRT-ICD-Gruppe). Bei MIRACLE war es genau die Hälfte.

Es zeigt, dass im Wesentlichen unsere ätiologischen Basisdaten denen der großen CRT-Studien entsprechen.

Während sich in unserer Population 61,3% der Patienten im NYHA-Stadium III und 34% im NYHA-Stadium IV befanden, war bei CARE-HF der größte Anteil der Patienten im NYHA-Stadium III (94%), lediglich 6% im NYHA-Stadium IV. Bei MIRACLE wurden deutlich mehr Patienten mit einem NYHA-Stadium III integriert (90%). In der COMPANION-Studie waren ebenfalls deutlich mehr Patienten im NYHA-Stadium III, 87% in der CRT-PM-Gruppe und 86% in der CRT-ICD-Gruppe.

Die  $VO_2max$  in unserer Patientenpopulation betrug im Mittel 14,8 ml/kg/min, bei MIRACLE in der CRT-Gruppe lag sie bei 14,0 ml/kg/min, bei MUSTIC war die  $VO_2max$  13,8 ml/kg/min und bei MUSTIC-AF (Leclercq, Walker et al. 2002) lag sie mit 12,9 ml/kg/min etwas niedriger.

### **5.1.1 Basisdaten EKG vor CRT-Implantation**

Die durchschnittliche QRS-Dauer im EKG lag bei unseren Patienten bei 168 ms, was vergleichbar mit den Basisdaten der MIRACLE-Studie (167 ms) ist. Die Patienten der CARE-HF- und COMPANION-Studie hatten mit 160 ms eine etwas kürzere QRS-Dauer und bei der MUSTIC-Studie war die QRS-Dauer mit 174 ms etwas länger als bei uns.

Die zuvor erwähnten Studien schlossen nur Patienten mit Sinusrhythmus ein. Von unseren Studienpatienten zeigten 33 Patienten im EKG Vorhofflimmern. Die Problematik, die im Zusammenhang mit Vorhofflimmern und CRT diskutiert wird, besteht in der verminderten Stimulationshäufigkeit. Die MUSTIC-AF-Studie hat die Wirksamkeit von CRT bei Vorhofflimmern untersucht und signifikante klinische Verbesserungen aufzeigen können. Dabei wird die QRS-Dauer unter Schrittmacherstimulation mit 209 ms angegeben.

Eine kleinere Studie um Auricchio (Gasparini, Auricchio et al. 2006) an 162 Patienten konnte positive Therapieeffekte über vier Jahre nachweisen, wenn diese eine AV-Knoten-Ablation erfahren haben. Es sollte eine Stimulationshäufigkeit von > 85% erreicht werden.

In einer Metaanalyse von Upadhyay (Upadhyay, Choudhry et al. 2008) wurden signifikante Verbesserungen unter CRT beschrieben, wobei die positiven Effekte im 6-min-GT und bei der Lebensqualität in der Vorhofflimmer-Gruppe etwas geringer ausfielen als in der Gruppe mit Sinusrhythmus.

Einige unserer Patienten mit Vorhofflimmern sind vor CRT-Implantation einer elektrophysiologischen Untersuchung mit Ablationstherapie unterzogen worden.

Trat unter CRT und persistierendem Vorhofflimmern eine zu geringe Stimulationshäufigkeit der linksventrikulären Elektrode auf, so wurde eine Ablation angestrebt. Auch neu aufgetretenes Vorhofflimmern wurde entsprechend der Indikation durch Kardioversion/ Ablation therapiert. Diese Daten sind nicht im Einzelnen in unser Register aufgenommen worden.

### **5.1.2 Basisdaten Echokardiographie vor CRT-Implantation**

Die EF unserer Patientenpopulation war mit durchschnittlich 24% hochgradig eingeschränkt und der LVEDD als Ausdruck der linksventrikulären Diameter mit im Mittel 67 mm erheblich erweitert. Obwohl ein großer Anteil unserer Datenerhebung der EF vor CRT mittels Herzkatheteruntersuchung bestimmt wurde, wird die EF im Rahmen dieses Diskussionspunktes besprochen.

Die Basisdaten für EF und LVEDD der großen CRT-Studien sind ähnlich unserer Daten. So war die mittlere EF bei CARE-HF 25%, bei COMPANION in der CRT-PM-Gruppe 20% und der LVEDD 68 mm. In der CRT-ICD-Gruppe lag die mittlere EF bei 22% und der LVEDD bei 67 mm. In der MUSTIC-Studie betrug die EF 23% und der LVEDD war mit 73 mm etwas weiter dilatiert als in unserer Population. Bei MUSTIC-AF war die mittlere EF 26% und der LVEDD 68 mm. Die Basisdaten der MIRACLE-Studie zeigten für die EF 22%, für den LVEDD 70 mm und in der MIRACLE-ICD-Studie (Young, Abraham et al. 2003) für die EF 24% und für den LVEDD 76 mm.

Der LVEDD ist ein Zeichen des Remodeling des Myokards (Stellbrink, Breithardt et al. 2001) (Yu, Chau et al. 2002).

Neben LSB und QRS-Verbreiterung im EKG haben wir eine in der Echokardiographie nachweisbare Dyssynchronie gefordert.

Die Ergebnisse unserer Daten für die Delays waren intraventrikulär 157 ms und interventrikulär 49 ms. Die CARE-HF-Studie als große CRT-Studie mit Delay als Einschlusskriterium wies ebenfalls 49 ms für das interventrikuläre Delay auf.

Borges (Borges, Knebel et al. 2006) legte in seinen Ausführungen dar, dass ein breiter QRS-Komplex allein unter Umständen nicht ausreicht, um Patienten für CRT zu selektieren, da teilweise auch Patienten mit schmalen QRS-Komplex eine Dyssynchronie aufwiesen. Die Arbeitsgruppe untersuchte die echokardiographisch ermittelten intra- und interventrikulären Delays, wobei sich das intraventrikuläre Delay als bedeutsameres Kriterium herausstellte.

Die Arbeitsgruppe um Bax (Bax, Bleeker et al. 2004) postulierte für das intraventrikuläre Delay einen Cut-off-Wert von 65 ms als Selektionkriterium vor CRT-Implantation. Es zeigte sich hierbei nach CRT-Implantation bei 80% der Patienten eine klinische Verbesserung nach sechs Monaten sowie eine erniedrigte Event-Rate (6% vs. 50%).

Bordachar (Bordachar, Garrigue et al. 2003) konnte einen Cut-off-Wert von 50 ms feststellen, der als Selektionskriterium für CRT herangezogen werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Dyssynchronie-Messungen sagen, dass es Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist, ob es einen speziellen Parameter oder eine Kombination aus echokardiographischen Messwerten gibt, die als Selektionskriterien verwendet werden sollten.

### **5.1.3 Basisdaten der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen**

Die Basisdaten der gebildeten VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen  $\leq$  und  $>$  130% des NW unterscheiden sich zum Teil in den erhobenen Parametern. Es gibt keine wesentlichen Verschiedenheiten bei der Altersverteilung, den EKG-Parametern, den echokardiographischen Daten und der Medikation. Die beiden Gruppen differieren jedoch im Anteil von Männern, bei der NYHA-Verteilung und den Spiroergometrie-Parametern.

In der Gruppe mit den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Werten  $>$  130% des NW waren viermal so viele Patienten im NYHA-Stadium IV und wiesen im Zusammenhang damit auch eine deutlich schlechtere kardiopulmonale Belastbarkeit auf. Die Korrelation zwischen NYHA-Stadium und spiroergometrischen Daten ist in der Literatur gut belegt (Kleber, Vietzke et al. 2000) (Chua, Ponikowski et al. 1997) (Jankowska, Pietruk-Kowalczyk et al. 2003). Dabei hat die Arbeitsgruppe um Kleber die prognostische Bedeutsamkeit des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope bei herzinsuffizienten Patienten erstmals untersucht und publiziert

(Kleber 1996). Es ergibt sich bei höherem NYHA-Stadium ein höherer VE/VCO<sub>2</sub>-Slope als Zeichen einer sinkenden Atemeffizienz. Zwischen NYHA-Stadium und VO<sub>2</sub>max, VO<sub>2</sub>AT, Belastungsdauer und zurückgelegter Gehstrecke besteht eine inverse Beziehung, was ebenfalls Ausdruck der eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit ist. Denn mit höherem NYHA-Stadium nehmen sowohl die Sauerstoffaufnahme als auch die Belastungsdauer und Gehstrecke ab.

Der Anteil der Männer in der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe >130% des NW in unserer Studie ist doppelt so groß im Vergleich zur VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe <130% des NW.

Es existiert eine Arbeit von Guazzi et. al. (Guazzi, Arena et al. 2006), die aussagt, dass die Prognoseanalysen bei herzinsuffizienten Patienten ohne CRT unabhängig vom Geschlecht durchführbar sind.

Eine weitere Übersichtsarbeit von Yarnoz et. al. (Yarnoz and Curtis 2006) hat herausgestellt, dass Frauen in den CRT-Studien mit 26-33% unterrepräsentiert sind, aber dennoch vergleichbare Ergebnisse im klinischen Outcome zeigen wie Männer.

## **5.2 CRT und Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit**

In der Subgruppenanalyse unserer Studie von 37 Patienten zur Drei-Monats-Nachuntersuchung unter CRT zeigten sich signifikante Verbesserungen aller spiroergometrischen und echokardiographischen Parameter. So reduzierte sich der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von 40,8 auf 35,1. Die Sauerstoffaufnahme am Maximum stieg um 4,2 ml/kg/min und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle zeigte einen Anstieg von 2,2 ml/kg/min. Die EF besserte sich um 9 Prozentpunkte und der LVEDD verkleinerte sich um drei Millimeter.

In den CRT-Studien COMPANION, MUSTIC und MIRACLE wurde der 6-min-GT als kardiopulmonaler Belastungstest herangezogen.

Spiroergometrische Daten waren Bestandteil von MIRACLE und PATH-CHF II.

Die Veränderungen des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope wurden lediglich in der RHYTHM-Studie (Wasserman, Sun et al. 2007) erläutert.

In der COMPANION-Studie fanden sich nach drei und sechs Monaten signifikante Verbesserungen im 6-Min-GT, sowohl in der CRT-PM-Gruppe als auch in der CRT-ICD-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe unter optimaler medikamentöser Therapie.

Die primären Endpunkte der MIRACLE-Studie waren NYHA-Stadium, 6-min-GT und Lebensqualität, wobei hier wesentliche Verbesserungen nachgewiesen wurden. Die VO<sub>2</sub>max war einer der sekundären Endpunkte. Hier zeigte sich nach drei bzw. sechs

Monaten eine Zunahme um 1,1 ml/kg/min. Im Vergleich zeigen unsere Daten einen größeren Zuwachs. Die EF und der LVEDD waren ebenfalls sekundäre Endpunkte. Die Zunahme der EF um 4,6% fällt etwas geringer aus als in unserer Studie, eine Abnahme des LVEDD um 3,5 mm ist mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

In der PATH-HF II-Studie (Auricchio, Stellbrink et al. 2003) wurde eine signifikante Verbesserung der VO<sub>2</sub>max um 1,37 ml/kg/min sowie der VO<sub>2</sub>AT um 0,87 ml/kg/min nach drei Monaten gefunden. Bei der Subgruppenanalyse bei PATH-HF zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Gruppe von Patienten mit einer QRS-Dauer > 150 ms, nicht jedoch in der Gruppe mit QRS-Dauer 120-150 ms.

Wasserman (Wasserman, Sun et al. 2007) hat in der RHYTHM-Studie, einer multizentrischen klinischen Studie an 192 Patienten im NYHA-Stadium II bis IV, die Verbesserung in der Spiroergometrie unter CRT (BVP-ON= Biventrikuläres Pacing ON) nach sechs Monaten im Vergleich zu 47 Patienten ohne linksventrikuläre Stimulation (BVP-OFF-Modus= Biventrikuläres Pacing OFF) untersucht. Die Patienten in der BVP-ON-Gruppe zeigten signifikante Verbesserungen bei allen Spiroergometrie-Parametern im Vergleich zu den Basisdaten. Tabelle 16 fasst die Spiroergometrie-Ergebnisse zusammen. Weiterhin konnte in der RHYTHM-Studie gezeigt werden, dass die Patienten mit der größten Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit am meisten profitierten.

Da die Sauerstoffaufnahme in l/min angegeben ist, lassen sich die Daten schwer mit unseren Daten (ml/kg/min) vergleichen.

Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope sank in der RHYTHM-Studie von 40,5 auf 38,2 sechs Monate unter CRT. In unserer Studie verbesserte sich der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von 40,8 auf 35,1 drei Monate unter CRT.

Tabelle 16: Spiroergometrie-Daten der RHYTHM-Studie (Wasserman, Sun et al. 2007) vor und 6 Monate unter CRT

<b>Wasserman 2007</b>	Vor CRT	6 Monate unter CRT	p-Wert
<b>VO<sub>2</sub>max (l/min)</b>	0,99 ± 0,38	1,06 ± 0,40	<0,001
<b>VO<sub>2</sub>AT (l/min)</b>	0,73 ± 0,24	0,77 ± 0,25	<0,01
<b>VE/VCO<sub>2</sub>-Slope</b>	40,5 ± 11,0	38,2 ± 13,4	<0,01

Die Spiroergometrie-Daten einer polnischen Beobachtungsstudie um Chwyczko (Chwyczko, Sterlinski et al. 2008) bei 27 herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium III und IV (22 Männer/ 5 Frauen) vor und drei bis sechs Monate unter CRT (Tabelle 17) zeigen für VO<sub>2</sub>max und VE/VCO<sub>2</sub>-Slope im Vergleich zu unseren Daten ähnlich signifikante Verbesserungen.

Dabei ist die VO<sub>2</sub>max-Verbesserung mit im Mittel 3,3 ml/kg/min etwas geringer als in unseren Daten (plus 4,2 ml/kg/min). Dafür ist die Reduktion des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope etwas größer, bei Chwyczko minus 7,5, in unserer Studie minus 5,7. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle hat sich zwar tendentiell bei Chwyczko verbessert, ist hingegen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 17: Spiroergometrie-Daten vor und drei bis sechs Monate unter CRT bei Chwyczko et al.

<b>Chwyczko 2008</b>	<b>Vor CRT</b>	<b>3-6 Monate unter CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min)</b>	11,3 ± 3,4	14,6 ± 4,0	<0,0001
<b>VO<sub>2</sub>AT (ml/kg/min)</b>	11,4 ± 1,4	12,6 ± 3,7	n.s.
<b>VE/VCO<sub>2</sub>-Slope</b>	42,3 ± 13,4	34,8 ± 6,0	0,0196

### **5.3 Spiroergometrische Prognoseparameter bei Herzinsuffizienz**

Wir konnten in der Prognoseanalyse mittels univariater Cox Regression zeigen, dass ein höheres NYHA-Stadium, ein gesteigerter VE/VCO<sub>2</sub>-Slope, ein vergrößerter LVEDD und eine reduzierte EF mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Multivariat stellte sich der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope unabhängig vom NYHA-Stadium als bedeutender Prognoseparameter unter CRT heraus. Bei multivariater Analyse mit mehr Faktoren verfehlt der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope knapp das Signifikanzniveau, was wir am ehesten der relativ geringen Patientenzahl zurechnen.

Trotzdem wird deutlich, dass der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope der VO<sub>2</sub>max überlegen ist.

Die VO<sub>2</sub>AT konnte anders als bei Gitt (Gitt, Wasserman et al. 2002), wo sie stärkster Prädiktor für die Prognose war, in unseren Daten nicht überzeugen.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich VO<sub>2</sub>max und VE/VCO<sub>2</sub>-Slope bei medikamentös therapierter Herzinsuffizienz. Spiroergometrische Parameter im Zusammenhang mit der Vorhersage einer Prognose unter CRT konnten



wir nicht finden. Deshalb wird im Folgenden auf Herzinsuffizienzstudien ohne CRT zurückgegriffen.

Die Belastungsdyspnoe stellt ein Hauptproblem der herzinsuffizienten Patienten dar. Diese Dyspnoe geht mit einer Hyperpnoe einher, wenn unter Belastung die Ventilation zu einem höheren Maß ansteigt im Verhältnis zum Gasaustausch. Wichtigster Grund hierfür besteht in einem vergrößerten Totraumvolumen durch eine alveoläre Hypoperfusion (Kleber, Vietzke et al. 2000). Der in der Spiroergometrie zu erhebende VE/VCO<sub>2</sub>-Slope kann die Atemeffizienz abbilden und die Dyspnoe der Patienten objektivieren. Zudem liefert er wichtige Informationen in Hinblick auf die Prognose.

Die Arbeitsgruppe um Arena (Arena, Humphrey et al. 2003) untersuchte bei 72 Patienten den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope an verschiedenen Belastungsstufen der Spiroergometrie und bewies auch bei submaximaler Belastung eine bedeutende prognostische Aussagekraft bei Herzinsuffizienz.

In einer anderen Arbeit von Arena (Arena, Myers et al. 2006) konnte in einer univariaten Analyse spiroergometrischer Daten von 258 Herzinsuffizienz-Patienten gezeigt werden, dass der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope der VO<sub>2</sub>max als Prognoseparameter überlegen ist und kardiovaskuläre Ereignisse nach mehr als einem Jahr nach Spiroergometrie nur durch den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope verlässlich vorhergesagt werden können.

Eine Arbeitsgruppe um Chua (Chua, Ponikowski et al. 1997) fand in der univariaten Cox Regression die Parameter VO<sub>2</sub>max, Belastungsdauer, NYHA, EF und VE/VCO<sub>2</sub>-Slope als prognoserelevant heraus. In der bivariaten Analyse blieb der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope wichtiger Prognosefaktor, unabhängig von Alter, Geschlecht, VO<sub>2</sub>max, NYHA, Belastungsdauer und EF. Multivariat unter Einbeziehung von VO<sub>2</sub>max, Belastungsdauer und VE/VCO<sub>2</sub>-Slope konnten sich nur der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope (HR 1,046 [1,013;1,080] p=0,006) und VO<sub>2</sub>max (HR 0,874 [0,780;0,979] p=0,02) als unabhängige Prognoseparameter erweisen, wobei der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope stärker war. Als Erklärung für die inverse Beziehung zwischen sinkender VO<sub>2</sub>max und steigendem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope wird die erhöhte ventilatorische Antwort zum einen durch ein Ventilations-Perfusions-Mismatch, zum anderen durch vergrößerte Chemoreflexkontrolle der Ventilation (sympathische Überaktivität und neurohormonale Imbalance) angegeben.

In einer von Ponikowski (Ponikowski, Francis et al. 2001) publizierten Studie in der Subgruppe VO<sub>2</sub>max 14-18ml/kg/min zeigten sich das Alter, eine KHK als ätiologischer Hintergrund, die VO<sub>2</sub>max und der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope als prognoserelevant. Multivariat

konnten  $VO_2\text{max}$  mit  $p=0,02$  und  $VE/VCO_2\text{-Slope}$  mit  $p=0,01$  unabhängig als Prognosefaktoren überzeugen.

Die Arbeitsgruppe um Jankowska (Jankowska, Pietruk-Kowalczyk et al. 2003) untersuchte 84 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I bis IV und wies univariat betrachtet das NYHA-Stadium, die  $VO_2\text{max}$  und den  $VE/VCO_2\text{-Slope}$  als prognosebedeutsam nach.

In den Ergebnissen von Davies (Davies, Francis et al. 2000) fand sich bei 45 herzinsuffizienten Patienten über 70 Jahre in der univariaten Analyse eine Prognoserelevanz für das NYHA-Stadium, die  $VO_2\text{max}$  und den  $VE/VCO_2\text{-Slope}$ . Multivariat stellte sich der  $VE/VCO_2\text{-Slope}$  als stärkster unabhängiger Prädiktor dar.

Die Untersuchungen von Francis (Francis, Shamim et al. 2000) bei 303 Patienten ergaben univariat den  $VE/VCO_2\text{-Slope}$ , die  $VO_2\text{max}$ , das NYHA-Stadium, Alter und EF als Prognosefaktoren. Multivariat überzeugten der  $VE/VCO_2\text{-Slope}$ , das Alter, das NYHA-Stadium und die EF als für die Prognose bedeutende, unabhängige Parameter.

Unsere Prognoseanalysen haben gezeigt, dass der  $VE/VCO_2\text{-Slope}$  bei herzinsuffizienten Patienten auch unter CRT eine bedeutende prognostische Aussagekraft besitzt.

#### **5.4 Prädiktoren für die Prognose in CRT-Studien**

Dieser Unterpunkt soll einen kurzen Überblick über die aktuellen Untersuchungen im Zusammenhang von Prognoseparametern unter CRT geben.

Im Rahmen der CARE-HF-Studie wurde eine Analyse zu relevanten Prognoseparametern mit verschiedenen Faktoren durchgeführt, die das brain natriuretic peptid (BNP) sowie eine schwere Mitralinsuffizienz als prognostisch bedeutsam herausfiltern konnten (Cleland, Freemantle et al. 2008). Diese Parameter haben wir nicht in unsere Registerdaten integriert.

In der PROSPECT-Studie (Chung, Leon et al. 2008) wurden zwölf verschiedene Echokardiographiekriterien bei 498 CRT-Patienten hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes untersucht. Fazit war, dass kein Messwert allein eine verlässliche Vorhersage auf die Prognose liefert. Das deckt sich mit unseren Ergebnissen bezüglich inter- und intraventrikulärem Delay, die in unseren Analysen nicht überzeugen konnten.

Eine Beobachtungsstudie um Castel (Castel, Mendez et al. 2009) an 155 Patienten mit annähernd gleichen Einschlusskriterien wie in unserer Studie war darauf angelegt, Prognoseparameter unter CRT zu identifizieren. Die Patienten befanden sich zu 75% im

NYHA-Stadium III, die mittlere Beobachtungsdauer betrug 24,4 Monate. Die univariate Analyse ergab für das NYHA-Stadium, die EF, den 6-Min-GT, die Einnahme von Digitoxin, die linksatrialen Diameter und das Vorhandensein eines ICD prognostische Bedeutsamkeit. In der multivariaten Analyse zeigten sich die EF und ein 6-Min-GT < 225 m als prognoserelevant. Die EF zeigte sich in unserer univariaten Analyse als prognostisch relevant, jedoch wesentlich schwächer als der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope.

Der 6-Min-GT ist ein messbarer Belastungstest, doch ist er stark von der Patienten- und der Untersuchungsmotivation abhängig und nur in gewissem Umfang als objektiv anzusehen (Schlegl and Butter 2006).

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass weiterhin nicht ein Parameter allein für die Prognosevorhersage heranzuziehen ist. Es bedarf weiterer klinischer Studien, diese Sachverhalte an größeren Patientenpopulationen zu untersuchen. Dabei sind Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit auch in den großen CRT-Studien bereits teilweise integriert.

Unsere Analysen zeigen die erhaltene Aussagekraft des spiroergometrisch leicht bestimmbaren VE/VCO<sub>2</sub>-Slope unter CRT.

### **5.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten Kaplan-Meier-Analyse**

Unsere Daten auf Grundlage der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope- Gruppen belegen einen signifikanten Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit einer normal bis leicht eingeschränkten Atemeffizienz vor CRT-Implantation gegenüber Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Atemeffizienz vor Implantation. Die 1-Jahres-ÜLW in den beiden Patientengruppen für kardiale Todesursachen beträgt 100% vs. 87,46%, die 1,5-Jahres-ÜLW 97,14% vs. 81,19%. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 33,6 Monate.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für kardiale und nicht kardiale Todesursachen sind nicht wesentlich verschieden.

In der Literatur sind keine Studien mit Patientengruppierungen nach dem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope im Zusammenhang mit CRT vorhanden. Aus Tabelle 18 gehen die festgelegten Cut-off-Werte für den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Wert bei Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie und die damit verbundenen Überlebenswahrscheinlichkeiten hervor.

Unsere Daten beziehen sich aufgrund der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit auf den jeweiligen Normwert.

Tabelle 18: Cut-off-Werte für den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und dazugehörige Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) anderer Studien unter medikamentöser Therapie im Vergleich zur vorliegenden Studie unter CRT

Autoren	n Patienten	VE/VCO <sub>2</sub> -Slope Cut-off-Wert	ÜLW unterhalb und oberhalb des Cut-off-Wertes		
			Zeit	unterhalb	oberhalb
(Kleber, Vietzke et al. 2000)	142	130%NW	1-Jahr	91%	61%
(Arena, Guazzi et al. 2005)	207	34	1-Jahr	98%	73%
(Arena, Myers et al. 2006)	258	35	1-Jahr	98%	81%
(Gitt, Wasserman et al. 2002)	223	34	1-Jahr	93%	79%
(Ponikowski, Francis et al. 2001)	123	34	1-Jahr 3-Jahre	98% 93%	75% 57%
(Guazzi, Reina et al. 2005)	128	33	1-Jahr	96%	78%
(Jankowska, Pietruk-Kowalczyk et al. 2003)	87	34	1,5-Jahre	92%	72%
(Chua, Ponikowski et al. 1997)	173	>34	1-Jahr 1,5-Jahre	98% 95%	73% 69%
(Nanas, Nanas et al. 2006)	98	>34	1-Jahr	91%	64%
(Ingle, Goode et al. 2007)	394	>35,2	1-Jahr	97%	88%
(Davies, Francis et al. 2000)	70	>36,6	1-Jahr	98%	70%
<b>Vorliegende Studie</b>	106	130%NW	1-Jahr	100%	87,46%

Unsere Studie belegt, dass die vor CRT-Implantation stärker in ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit eingeschränkten Patienten einen deutlicheren Vorteil von der CRT haben. Die Patienten der o.g. Studien befanden sich zum überwiegenden Teil im NYHA-Stadium II und III im Gegensatz zu unseren Studienpatienten, wo ausschließlich die NYHA-Stadien III und IV Berücksichtigung fanden.

Eine vergleichende Wertung hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit anhand der Tabelle ist somit nicht möglich und die Schlussfolgerung, ob Patienten mit normaler

oder leicht eingeschränkter Atemeffizienz folglich kein CRT-Gerät benötigen, ist nicht zulässig.

Bei den Patienten oberhalb des Cut-off-Wertes zeigen unsere Ergebnisse unter CRT eine wesentlich bessere ÜLW.

Lediglich die Arbeit um Ingle (Ingle, Goode et al. 2007) zeigte eine 1-Jahres-ÜLW von ebenfalls 88%, unsere Patienten waren jedoch im Mittel sechs Jahre älter und hatten im Durchschnitt einen höheren VE/VCO<sub>2</sub>-Slope. Sie waren folglich im Progress der Herzinsuffizienz weiter fortgeschritten.

Unsere Überlebensanalysen anhand der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterstreichen die Gültigkeit der prognostischen Aussagekraft der Atemeffizienz (VE/VCO<sub>2</sub>-Slope) bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch unter kardialer Resynchronisationstherapie.

Bei der COMPANION-Studie findet sich als sekundärer Endpunkt eine 1-Jahres-Gesamtmortalität (kardiale und nicht kardiale Todesfälle) von 19% in der Kontrollgruppe (optimale medikamentöse Therapie), 15% in der CRT-PM-Gruppe und 12% in der CRT-ICD-Gruppe. Das entspricht einer absoluten Senkung der Mortalität um 7% in der CRT-ICD-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,003) und eine nicht-signifikante Verbesserung der CRT-PM-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 3% (p=0,059). Die Signifikanz wurde hier also sehr knapp verfehlt. Die mittlere Follow-up-Dauer bezüglich der Mortalität betrug 14,8 Monate für die Kontrollgruppe, 16,5 Monate für die CRT-PM-Gruppe und 16,0 Monate für die CRT-ICD-Gruppe.

Die CARE-HF-Studie lieferte beim sekundären Endpunkt (Tod jeglicher Ursache) für die CRT-Gruppe eine 1-Jahres-Gesamtmortalität von 9,7% und 2-Jahres-Gesamtmortalität von 18% gegenüber einer 1-Jahres-Gesamtmortalität von 12,6% und 2-Jahres-Gesamtmortalität von 25,1% bei Patienten unter medikamentöser Therapie ohne CRT. Die mittlere Follow-up-Dauer betrug hier 29,4 Monate. In der um acht Monate verlängerten CARE-HF-II-Studie (Cleland, Daubert et al. 2006) mit dann 37,4 Monaten Follow-up-Zeit zeigte sich eine 3-Jahres-Gesamtmortalität von 23,6% in der CRT-Gruppe und 35,1% in der Kontrollgruppe. Aus den Daten ergeben sich in der Intention-to-treat-Analyse, dass 13 Patienten ein CRT-Gerät erhalten müssen, damit ein zusätzlicher Patient nach zwei Jahren lebt bzw. neun Patienten mit CRT behandelt werden müssen, damit ein Patient mehr nach drei Jahren noch am Leben ist.

## 5.6 Todesursachen CRT-PM und CRT-ICD

In unserer Patientenpopulation verstarben 28 von 106 Patienten an kardialen Todesursachen. Ursächlich waren zu einem Anteil von 79% eine Progression der Herzinsuffizienz, 14% plötzlicher Herztod und 7% kardiovaskuläre Ereignisse.

Aufgeteilt nach Patienten mit CRT-PM und CRT-ICD stellt sich die Verteilung so dar, dass der Tod durch Herzinsuffizienz anteilig je zwei Drittel in beiden Gruppen beträgt, die Rate an plötzlichem Herztod jedoch in der CRT-PM-Gruppe bei 22,2% liegt und in der CRT-ICD-Gruppe lediglich bei 8,3%. Diese Tendenz liegt nahe, da der ICD den plötzlichen Herztod der Patienten verhindert. Von den 106 Patienten unserer Studienpopulation erhielten 76 (71,7%) einen ICD.

In der CARE-HF-Studie erhielten 2,05% der Patienten ein CRT-ICD-Gerät und damit bedeutend weniger Patienten als in unserer Studienpopulation.

Bei COMPANION wurden CRT-PM und CRT-ICD jeweils gegen die medikamentös therapierte Kontrollgruppe analysiert, sodass keine Aussagen zu einem potentiellen Vorteil eines CRT-ICD-Gerätes gegenüber CRT-PM getroffen werden können. Die COMPANION-Studie zeigte lediglich in der CRT-ICD-Gruppe signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Mortalität. Eine Analyse der Todesursachen (Carson, Anand et al. 2005) ergab einen Anteil kardialer Tode von 78%, die zu 44,4% durch Progression der Herzinsuffizienz bzw. Pumpversagen und zu 26,5% durch plötzlichen Herztod bedingt waren. Weiterhin stellte sich heraus, dass sowohl CRT-PM als auch CRT-ICD die Mortalität durch Progression der Herzinsuffizienz zu senken vermag. Die Mortalität durch plötzlichen Herztod konnte jedoch nur durch ein CRT-ICD-Gerät signifikant reduziert werden. Dieses deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Die Untersuchungen der ICD-Studie MADIT-II (Moss, Zareba et al. 2002) zur Prävention des plötzlichen Herztodes zeigten eine Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und einer EF < 30%. Diese Daten sind somit im Rahmen der ischämischen Kardiomyopathie zu werten.

Hinsichtlich einer ICD-Implantation zur Primärprävention bei dilatativer Kardiomyopathie gibt es bisher keine überzeugenden Studien bezüglich einer Senkung der Gesamtsterblichkeit.

In der SCD-HeFT-Studie (Bardy, Lee et al. 2005) konnte unabhängig von der Genese bei ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie eine verbesserte Überlebenschance für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit

Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV mittels ICD-Therapie im Vergleich mit Amiodaron und Placebo nachgewiesen werden.

In einer von Bradley publizierten Meta-Analyse (Bradley, Bradley et al. 2003) der Studien InSync, CONTAK CD, MIRACLE und MUSTIC konnte zwar eine Reduktion der Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden. Es fand sich jedoch lediglich ein Trend zur Senkung der Gesamtmortalität und somit keine eindeutige Datenlage.

Eine Meta-Analyse von Rivero (Rivero-Ayerza, Theuns et al. 2006) konnte in Zusammenschau von MUSTIC, MUSTIC-AF, COMPANION, CARE-HF und MIRACLE nachweisen, dass CRT sowohl die Gesamtmortalität als auch die Mortalität durch Progression der Herzinsuffizienz zu senken vermag. Eine Analyse bezüglich der Verminderung des Plötzlichen Herztodes durch CRT erbrachte, dass CRT-PM diesen nicht positiv beeinflusst.

## **5.7 Studienlimitation**

Unsere Studie ist mit 106 Patienten eine relativ kleine Beobachtungsstudie. Für den zeitlichen und technischen Aufwand in der Kombination aus Spiroergometrie und CRT ist das für ein einziges Zentrum jedoch eine angemessene Studienpopulation. Die Einschlusskriterien waren bei uns relativ breit angesiedelt, so stellten Vorhofflimmern, ein vorbestehender Schrittmacher oder ICD, einschränkende Begleiterkrankungen wie z.B. PAVK oder maligne Erkrankungen keine Ausschlusskriterien dar.

Wir können valide Aussagen bezüglich der Prognoserelevanz des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope vor CRT-Implantation machen, da sich herausgestellt hat, dass die prognostische Bedeutsamkeit des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope bei herzinsuffizienten Patienten durch CRT nicht abgeschwächt wird.

Was aus unseren Daten nicht abgeleitet werden kann, ist eine mögliche Änderung des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope unter CRT im zeitlichen Verlauf. Es ist in einer Subpopulation von 37 Patienten zur Nachuntersuchung nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope herauszustellen. Ob diese Verbesserung auch über einen längeren Zeit Bestand hat, lässt sich nicht an Hand unserer Daten belegen, da die Patienten in der Nachbeobachtung nicht in auswertbarer Anzahl zum gleichen Zeitpunkt eine Spiroergometrie absolviert haben.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die prognostische Aussagekraft der Spiroergometrie-Parameter VE/VCO<sub>2</sub>-Slope, VO<sub>2</sub>AT, VO<sub>2</sub>max sowie weiterer Untersuchungsparameter unter kardialer Resynchronisationstherapie untersucht und die Überlebenswahrscheinlichkeiten zweier gebildeter VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen verglichen. Grundlage bildete eine Beobachtungsstudie mit 106 Herzinsuffizienz-Patienten im NYHA-Stadium III und IV trotz optimaler medikamentöser Therapie, die mit CRT behandelt wurden.

In einer Subpopulation von 37 Patienten wurde die Änderung der Parameter vor Implantation und drei Monate unter CRT analysiert.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 66 Jahren, von den 106 Patienten waren 80 männlich (76%). Ein CRT-ICD-Gerät wurde bei 76 Patienten (72%) implantiert. Die Herzinsuffizienz war bei 45% der Patienten durch eine KHK und bei 55% durch eine DCMP bedingt. Die Ejektionsfraktion vor Implantation betrug im Mittel 24% und die QRS-Dauer im EKG 168 ms. 100 Patienten absolvierten vor CRT-Implantation eine Spiroergometrie, der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope lag bei 41.

Es wurden zwei Gruppen gebildet, 44 Patienten mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope unterhalb 130% des Normwertes ( $\leq 130\%$  des NW) als eine Gruppe und 56 Patienten mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope oberhalb 130% des Normwertes ( $> 130\%$  des NW) als zweite Gruppe. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 34 Monate. Insgesamt verstarben 33 von 106 Patienten, davon sechs Patienten mit normal bis leicht eingeschränkter Atemeffizienz (VE/VCO<sub>2</sub>-Slope  $\leq 130\%$  NW) und 26 Patienten mit deutlicher Einschränkung der Atemeffizienz (VE/VCO<sub>2</sub>-Slope  $> 130\%$  NW).

In der univariaten Analyse der Prognoseparameter zeigten sich die Ejektionsfraktion (EF), der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD), das NYHA-Stadium und der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ( $\leq/\geq 130\%$  des NW) als bedeutsame Prognosefaktoren. Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope zeigte auch in der multivariaten Analyse unabhängig vom NYHA-Stadium und dem LVEDD prognostische Relevanz. So bestätigt sich die Wichtigkeit des VE/VCO<sub>2</sub>-Slope als bedeutender unabhängiger Prognosefaktor bei Herzinsuffizienz auch unter CRT.

Dabei ist der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope nicht von der Patientenmotivation abhängig und ist auch unter submaximaler Belastung bestimmbar. Die Spiroergometrie ist eine wenig invasive Untersuchungsmethode und liefert leicht reproduzierbare Ergebnisse. Die VO<sub>2</sub>max konnte in unseren Analysen nicht überzeugen.



In den Kaplan-Meier-Überlebensanalysen unterschieden sich die beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen signifikant (p=0,001).

Für kardiale Todesursachen ergibt sich eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100%, 18-Monats-ÜLW von 97% und 2-Jahres- ÜLW von 91% für die Patientengruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ≤ 130% NW gegenüber einer 1-Jahres-ÜLW von 87%, 18-Monats-ÜLW von 81%, 2-Jahres-ÜLW von 74% für die Patientengruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe > 130% NW.

In der Gesamtüberlebensanalyse für kardiale und nicht-kardiale Todesursachen gleichen sich in der Gruppe mit einem VE/VCO<sub>2</sub>-Slope ≤ 130% NW die ÜLW für ein Jahr, 18 Monate, zwei und drei Jahre. In der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppe > 130% NW ist die 1-Jahres-ÜLW identisch, die 18-Monats-ÜLW liegt bei 79% und die 2-Jahres-ÜLW bei 73%.

Die Kaplan-Meier-Analysen zeigen, dass Patienten mit einer normal bis leicht eingeschränkten Atemeffizienz vor CRT-Implantation eine bessere Prognose zeigen als Patienten mit deutlich eingeschränkter Atemeffizienz.

Nach drei Monaten unter CRT zeigte sich eine Verbesserung der Ejektionsfraktion um 9 Prozentpunkte (p<0,001) und die linksventrikulären Diameter verkleinerten sich im Rahmen des reversen Remodeling um drei Millimeter (p=0,01).

Die spiroergometrischen Parameter verbesserten sich unter CRT nach drei Monaten ebenfalls signifikant. So reduzierte sich der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope von 41 auf 35, die Sauerstoffaufnahme am Maximum stieg um 4 ml/kg/min (p<0,001) und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle zeigte einen Anstieg von 2 ml/kg/min.

Damit haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope seine prognostische Aussagekraft auch bei Implantation eines CRT-Gerätes zur Behandlung der Herzinsuffizienz beibehält und für diese Patienten einen zuverlässigen und leicht ableitbaren Parameter darstellt.

## 7 Literaturverzeichnis

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. "Cardiac resynchronization in chronic heart failure." *N Engl J Med* 2002; 346 (24): 1845-53.

Abraham WT and Hayes DL. "Cardiac resynchronization therapy for heart failure." *Circulation* 2003; 108 (21): 2596-603.

Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, et al. "Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure." *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (4): 498-504.

Arena R, Guazzi M, Myers J and Ann Peberdy M. "Prognostic characteristics of cardiopulmonary exercise testing in heart failure: comparing American and European models." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12 (6): 562-7.

Arena R, Humphrey R and Peberdy MA. "Prognostic ability of VE/VCO<sub>2</sub> slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (6): 463-8.

Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB and Peberdy MA. "Impact of time past exercise testing on prognostic variables in heart failure." *Int J Cardiol* 2006; 106 (1): 88-94.

Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. "Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group." *Circulation* 1999; 99 (23): 2993-3001.

Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. "Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay." *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (12): 2109-16.

Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. "Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure." *Am Heart J* 2002; 143 (3): 398-405.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure." *N Engl J Med* 2005; 352 (3): 225-37.

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 (9): 1834-40.

- Beaver WL, Lamarra N and Wasserman K. "Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange." *J Appl Physiol* 1981; 51 (6): 1662-75.
- Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, et al. "Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation." *Heart* 2003; 89 (12): 1401-5.
- Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Bondke HJ and Baumann G. "[Echocardiographic evaluation to select patients for cardiac resynchronization therapy]." *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006; 17 Suppl 1: I63-72.
- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. "Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials." *JAMA* 2003; 289 (6): 730-40.
- Breithardt OA and Stellbrink C. "Current status of cardiac resynchronization therapy." *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17 (1): 75-83.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. "Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure." *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140-50.
- Carson P, Anand I, O'Connor C, et al. "Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial." *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (12): 2329-34.
- Castel MA, Mendez F, Tamborero D, et al. "Six-minute walking test predicts long-term cardiac death in patients who received cardiac resynchronization therapy." *Europace* 2009; 11 (3): 338-42.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. "Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay." *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 873-80.
- Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. "Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure." *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (7): 1585-90.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. "Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial." *Circulation* 2008; 117 (20): 2608-16.
- Chwyczek T, Sterlinski M, Maciag A, et al. "Impact of cardiac resynchronisation therapy on adaptation of circulatory and respiratory systems to exercise assessed by

- cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure." *Kardiol Pol* 2008; 66 (4): 406-12; discussion 413-4.
- CIBIS-II Study Group "The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial." *Lancet* 353 (9146): 9-13.
- Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. "Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial." *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (6): 438-45.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. "The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure." *N Engl J Med* 2005; 352 (15): 1539-49.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. "Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]." *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1928-32.
- Cohn JN and Tognoni G. "A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure." *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667-75.
- Davies LC, Francis DP, Piepoli M, Scott AC, Ponikowski P and Coats AJ. "Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification." *Heart* 2000; 83 (2): 147-51.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933-89.
- DP Medsystems, Germering bei München "kardionet.de" - Internetplattform [http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent\\_stim\\_bs.jpg](http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent_stim_bs.jpg) (Abruf 28.10.2009)
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. "Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." *Eur Heart J* 2008; 29 (2): 270-6.
- Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al. "Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2)." *Eur Heart J* 2000; 21 (2): 154-61.

- 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 (4): 734-43.
- Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. "Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death." *Circulation* 2002; 106 (24): 3079-84.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial." *Lancet* 2003; 362 (9386): 772-6.
- Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO and Kirstein-Pedersen A. "Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study." *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (3): 311-20.
- Guazzi M, Arena R and Myers J. "Comparison of the prognostic value of cardiopulmonary exercise testing between male and female patients with heart failure." *Int J Cardiol* 2006; 113 (3): 395-400.
- Guazzi M, Reina G, Tumminello G and Guazzi MD. "Exercise ventilation inefficiency and cardiovascular mortality in heart failure: the critical independent prognostic value of the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure." *Eur Heart J* 2005; 26 (5): 472-80.
- Habedank D, Reindl I, Vietzke G, et al. "Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998; 77 (5): 421-6.
- Hoppe UC, M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H.K. Kroemer, A. Osterspey, A.A. Schmaltz, E. Erdmann. "Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz." *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* 2004.
- Ingle L, Goode K, Carroll S, et al. "Prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure." *Int J Cardiol* 2007; 118 (3): 350-5.
- Israel CW and Butter C. "[Indication for cardiac resynchronization therapy: Consensus 2005]." *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006; 17 Suppl 1: 180-6.
- Jankowska EA, Pietruk-Kowalczyk J, Zymlinski R, et al. "The role of exercise ventilation in clinical evaluation and risk stratification in patients with chronic heart failure." *Kardiol Pol* 2003; 59 (8): 115-27; commentary 126-7.

- Jung W, Andresen D, Block M, et al. "[Guidelines for the implantation of defibrillators.]"  
Clin Res Cardiol 2006; 95 (12): 696-708.
- Kleber FX. "Dyspnea in heart failure. Introduction." Basic Res Cardiol 1996; 91 Suppl 1:  
III.
- Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. "Impairment of ventilatory efficiency in heart  
failure: prognostic impact." Circulation 2000; 101 (24): 2803-9.
- Lechat P. "Beta-blockade treatment in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol  
study (CIBIS) project. CIBIS Committees and Investigators. Cardiac Insufficiency  
Bisoprolol Study." J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 Suppl 5: S158-63.
- Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al. "Prognostic value of bisoprolol-induced  
hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol  
Study (CIBIS)." Circulation 1997; 96 (7): 2197-205.
- Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. "Comparative effects of permanent biventricular  
and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial  
fibrillation." Eur Heart J 2002; 23 (22): 1780-7.
- MERIT-HF Study Group "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol  
CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)."  
Lancet 1999; 353 (9169): 2001-7.
- 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 (12): 877-83.
- Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou D, et al. "VE/VCO<sub>2</sub> slope is associated with abnormal  
resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart  
failure." Eur J Heart Fail 2006; 8 (4): 420-7.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. "Effect of carvedilol on survival in severe chronic  
heart failure." N Engl J Med 2001; 344 (22): 1651-8.
- Pires LA, Abraham WT, Young JB and Johnson KM. "Clinical predictors and timing of  
New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization  
therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the  
Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter  
InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials." Am Heart J  
2006; 151 (4): 837-43.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. "Effect of losartan compared with captopril on  
mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the

- Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II." *Lancet* 2000; 355 (9215): 1582-7.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction." *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators." *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-17.
- Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. "Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis." *Circulation* 2001; 103 (7): 967-72.
- Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M and Jordaens LJ. "Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Eur Heart J* 2006; 27 (22): 2682-8.
- Rühle K-H (2008). Praxisleitfaden der Spiroergometrie. Stuttgart, Verlag W. Kohlhammer
- Schlegl M and Butter C. "[Functional capacity as a criterion for patient selection--too poor or too good for CRT?]." *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006; 17 Suppl 1: 142-50.
- SOLVD Study Group "ACE inhibitor reduced heart failure deaths in SOLVD." *Br J Hosp Med* 1991; 46 (5): 345.
- Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. "Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances." *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1957-65.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J and Snapinn S. "Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group." *Am J Cardiol* 1990; 66 (11): 40D-44D; discussion 44D-45D.
- Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J and Singh JP. "Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies." *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (15): 1239-46.

- Wasserman K, Sun XG and Hansen JE. "Effect of biventricular pacing on the exercise pathophysiology of heart failure." *Chest* 2007; 132 (1): 250-61.
- Yarnoz MJ and Curtis AB. "Sex-based differences in cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator therapies: effectiveness and use." *Cardiol Rev* 2006; 14 (6): 292-8.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. "Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial." *JAMA* 2003; 289 (20): 2685-94.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. "Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure." *Circulation* 2002; 105 (4): 438-45.



## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Linksschenkelblockbild im Elektrokardiogramm
- Abbildung 2 Schematische Darstellung der Sondenpositionen zur biventrikulären Stimulation durch ein CRT-Gerät (mit freundlicher Genehmigung von DP-Medsystems - Abruf 28.10.2009)  
[http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent\\_stim\\_bs.jpg](http://www.kardionet.de/images/site/content/crt/bivent_stim_bs.jpg)
- Abbildung 3 Gesamtübersicht der gemessenen Parameter und Kurven in der Spiroergometrie eines unserer Patienten
- Abbildung 4 Graphiken 1 bis 9 nach Wasserman bei einer Spiroergometrie nach dem modifizierten Naughton-Protokoll
- Abbildung 5 5.Graphik nach Wasserman - Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ) gegen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) - zur Bestimmung der anaeroben Schwelle [aus: (Rühle 2008)]
- Abbildung 6 Echokardiographische Darstellung des intraventrikulären Delay im M-Mode
- Abbildung 7 Röntgendurchleuchtungsbild unmittelbar nach Implantation eines CRT-Gerätes mit der Darstellung der drei Elektroden (1 - linker Ventrikel, 2 - rechter Ventrikel; 3 - rechter Vorhof)
- Abbildung 8 Einteilung bei Tod eines Patienten
- Abbildung 9 Verteilung NYHA-Stadium in den  $VE/VCO_2$ -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes
- Abbildung 10 Geschlechterverteilung in den  $VE/VCO_2$ -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes
- Abbildung 11 Verteilung EKG-Rhythmus in den  $VE/VCO_2$ -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes
- Abbildung 12 Sauerstoffaufnahme vor CRT und drei Monate unter CRT an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}$ ) und am Maximum ( $VO_{2max}$ )
- Abbildung 13 Atemeffizienz ( $VE/VCO_2$ -Slope) vor und drei Monate unter CRT
- Abbildung 14 Belastungsdauer (min) vor und drei Monate unter CRT
- Abbildung 15 Gehstrecke (m) vor und drei Monate unter CRT
- Abbildung 16 Aufteilung der kardialen Todesursachen nach Herzinsuffizienz, Plötzlichem Herztod und kardiovaskulärem Ereignis
- Abbildung 17 Anzahl und Aufteilung der Todesursachen in den Gruppen CRT-Schrittmacher und CRT-Defibrillator

- Abbildung 18 Anzahl und Aufteilung der kardialen Todesursachen in den VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW
- Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve für die beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW für kardiale Todesursachen ( $p=0,001$ )
- Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für die beiden VE/VCO<sub>2</sub>-Slope-Gruppen unterhalb ( $\leq$ ) und oberhalb ( $>$ ) 130% NW für kardiale und nicht-kardiale Todesursachen ( $p=0,001$ )

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Symptome der Herzinsuffizienz
Tabelle 2	Medikamentöse Stufentherapie der systolischen Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 40% (Hoppe 2004)
Tabelle 3	Einschlusskriterien unserer Studie
Tabelle 4	Basisdaten unserer Studienpopulation vor CRT-Implantation
Tabelle 5	Messwerte der Spiroergometrie nach NYHA-Stadium in unserer Studienpopulation vor CRT-Implantation
Tabelle 6	QRS-Dauer und echokardiographische Daten in den VE/VCO <sub>2</sub> -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes
Tabelle 7	Spiroergometrische Parameter in den VE/VCO <sub>2</sub> -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130 % des Normwertes
Tabelle 8	Medikamentöse Therapie in den Gruppen VE/VCO <sub>2</sub> -Slope-Gruppen unterhalb und oberhalb 130% des Normwertes
Tabelle 9	EF (%) und LVEDD (mm) vor und drei Monate unter CRT
Tabelle 10	Univariate Cox Regression der Basisdaten vor CRT-Implantation
Tabelle 11	Multivariate Cox Regression der Basisdaten EF, LVEDD und NYHA-Stadium vor CRT-Implantation
Tabelle 12	Multivariate Cox Regression der Basisdaten VE/VCO <sub>2</sub> -Slope, NYHA III / IV und LVEDD vor CRT-Implantation
Tabelle 13	Multivariate Cox Regression mit drei und mehr Parametern der Basisdaten vor CRT-Implantation
Tabelle 14	Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Kaplan-Meier-Analyse für kardiale Todesursachen
Tabelle 15	Vergleich der Einschlusskriterien der vorliegende Studie mit CRT-Studien
Tabelle 16	Spiroergometrie-Daten der RHYTHM-Studie (Wasserman, Sun et al. 2007) vor und sechs Monate unter CRT
Tabelle 17	Spiroergometrie-Daten vor und drei bis sechs Monate unter CRT bei Chwyczko et.al.
Tabelle 18	Cut-off-Werte für den VE/VCO <sub>2</sub> -Slope und dazugehörige Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) anderer Studien unter medikamentöser Therapie im Vergleich zur vorliegenden Studie unter CRT

## **10 Lebenslauf**

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

## 11 Selbständigkeitserklärung

### Erklärung

„Ich, Henriette Friedrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der VE/VCO<sub>2</sub>-Slope und andere Prognoseparameter bei kardialer Resynchronisationstherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## 12 Danksagung

In erster Linie möchte ich Herrn Professor Dr. med. Kleber für die Integration in das CRT-Studienprojekt, die Überlassung des Themas und die kontinuierlichen motivations-erweckenden Rückmeldungen danken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Martin Winterhalter, der die meisten Implantationen vorgenommen hat und gerade in der Anfangszeit wichtige Hilfestellungen geleistet hat.

Vielen Dank auch an Frau Dr. med. Anne Winkelmann für ihre Unterstützung und das gesamte Spiroergometrie-Team um Verena Röschel, das die vielen Spiroergometrien für die CRT-Patienten realisiert hat. Frau Sander und Frau Liebich danke ich für die Ermöglichung und Vermittlung der vielfältigen freundlichen Korrespondenz.

Meinem Chef PD Dr. med. Harald Fritz danke ich für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation während des Arbeitslebens.

Gerda Siebert danke ich für die geduldige Hilfe in Sachen Statistik.

Auch meiner Mutter, meiner Familie und meinen Freunden möchte ich herzlich danken für die moralische Unterstützung und offenen Ohren über die gesamte Zeit. Lieben Dank an Marcel, da wir uns immer gegenseitig vorangetrieben und motiviert haben.