

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Department für Kardiologie und Angiologie  
Klinik für Kardiologie  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger –

**Elektrokardiographische Erkennung des Therapieerfolges bei  
kardialer Resynchronisationstherapie mittels  
Body Surface Potential Mapping**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von Rabea Terhorst

aus

Düsseldorf

**2015**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Vahlhaus
2. Berichterstatter: Univ-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Department für Kardiologie und Angiologie  
Klinik für Kardiologie

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger –  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger  
Koreferent: : Priv.-Doz. Dr. med. Christian Vahlhaus

### **Zusammenfassung**

#### Elektrokardiographische Erkennung des Therapieerfolges bei kardialer Resynchronisationstherapie mittels Body Surface Potential Mapping

**Einleitung:** Die Vorhersage des Therapieerfolgs der Resynchronisationstherapie (CRT) ist trotz intensiver Entwicklung der Echokardiographie unsicher. Die Rate der Non-Responder liegt immer noch bei etwa 30%. Ziel dieser Arbeit war es, die Frage zu klären, ob bisher nicht untersuchte elektrokardiographische Parameter aus Ableitungsorten außerhalb der herkömmlichen 12-Kanal-Registrierung mit dem CRT-Erfolg korrelieren.

**Methodik:** Untersucht wurden 20 Herzinsuffizienz- Patienten mit folgenden Charakteristika: 13 männlich, NYHA III, Alter  $65 \pm 11$  Jahre. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde echokardiographisch vor und 6 Monate nach Implantation bestimmt. Ein Anstieg der Ejektionsfraktion um mindestens 25% in der Untersuchung 6 Monate nach Implantation wurde als Response gewertet. Alle Patienten erhielten 6 Monate nach Implantation ein BSPM mit 12 Ableitelektroden, die über den kompletten Oberkörper verteilt angebracht wurden. Die R-Amplitude wurde in allen Ableitungen bestimmt. Mittels ROC-Analyse wurde die diagnostische Güte dieses Parameters zur Erkennung des Therapieerfolges anhand der echokardiographisch definierten Response untersucht.

**Ergebnisse:** Die EF verbesserte sich in der Gesamtpopulation von  $21 \pm 9$  % vor CRT-Implantation auf  $34 \pm 16$  % nach CRT-Implantation, die QRS-Dauer von  $176 \pm 21$  ms vor auf  $159 \pm 26$  ms nach CRT-Implantation. Es gab 16 Responder (EF  $38 \pm 14$  %, QRS-Dauer  $163 \pm 23$  ms) und 4 Non-Responder (EF  $20 \pm 10$  %, QRS-Dauer  $152 \pm 34$  ms). Die Responder zeigten signifikant niedrigere R-Amplituden in einer 12 cm lateral der V6-Ableitung am Rücken gelegenen Ableitung als Non-Responder (Responder:  $0,18 \pm 0,10$  mV, Non-Responder:  $0,46 \pm 0,26$  mV,  $p = 0,002$ ). Bei einem cut-off-Wert von 0,24 mV zeigte sich in der ROC-Analyse eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 88% für die Erkennung der CRT-Response (Fläche unter der Kurve:  $0,95 \pm 0,05$ ,  $p = 0,006$ ).

**Schlussfolgerungen:** Der Therapieerfolg der Resynchronisationstherapie korreliert mit der R-Amplitude in EKG-Ableitungen jenseits der konventionellen Elektrodenpositionen. Ob und welche praktischen Möglichkeiten sich hieraus zur Auswahl der CRT-Kandidaten oder zur Optimierung der CRT- Einstellung ergeben, sollte durch weitere klinische Studien ermittelt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2015

## **ERKLÄRUNG**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Elektrokardiographische Erkennung des Therapieerfolges bei kardialer Resynchronisationstherapie mittels Body Surface Potential Mapping

in der /im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Department für Kardiologie und Angiologie, Klinik für Kardiologie

Direktor: Uni.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger

unter der Anleitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Vahlhaus

1. Selbständig angefertigt,
2. Nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. Keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. Sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ratingen, 23.01.2015

---

Unterschrift

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
2. Grundlagen .....	2
2.1 Herzinsuffizienz .....	2
2.1.1 Definition .....	2
2.1.2 Epidemiologie .....	2
2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	2
2.1.4 Klinik und Klassifikation.....	4
2.1.5 Diagnostik.....	5
2.1.6 Therapie.....	7
2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	12
2.2.1 Geschichte.....	13
2.2.2 Indikationen und Auswahl der Patienten.....	15
2.2.3 Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie.....	17
2.2.4 Verfahren zur Optimierung der CRT-Einstellungen.....	17
2.2.5 Aktuelle Empfehlungen zur Optimierung der CRT-Einstellungen.....	21
3. Methoden.....	23
3.1 CRT-Implantation.....	23
3.2 Studienprotokoll.....	24
3.2.1 Echokardiographie.....	25
3.2.2 Sechs-Minuten-Gehtest.....	26
3.2.3 „MN Quality of Life“-Fragebogen.....	27
3.2.4 Spiroergometrie.....	27
3.2.5 Brain Natriuretic Peptide (BNP).....	28
3.2.6 Elektrokardiogramm.....	28
3.2.7 Body Surface Potential Mapping (BSPM).....	29
3.3 Statistische Auswertung.....	31
4. Ergebnisse.....	32
4.1 Patientenkollektiv.....	32
4.2 Echokardiographie.....	33
4.2.1 Ejektionsfraktion.....	33

4.2.2 Weitere echokardiographische Parameter.....	34
4.3 Sechs-Minuten-Gehtest.....	36
4.4 „MN Quality of Life“- Fragebogen.....	38
4.5 Spiroergometrie.....	41
4.6 Brain Natriuretic Peptide (BNP).....	43
4.7 Elektrokardiogramm.....	45
4.7.1 Lagetypen.....	45
4.7.2 Dauer des QRS-Komplexes.....	47
4.7.3 Herzfrequenz.....	47
4.8 Body Surface Potential Mapping.....	48
5. Diskussion.....	52
5.1 Einsatz elektrokardiographischer Verfahren zur CRT- Evaluation.....	52
5.2 Einsatz der Echokardiographie zur CRT-Evaluation.....	53
5.3 Brain Natriuretic Peptide.....	53
5.4 Weitere Ergebnisse.....	54
5.5 Patientenkollektiv.....	54
5.6 Aussicht und Limitationen.....	54
5.7 Schlussfolgerungen.....	54
6. Zusammenfassung.....	56
7. Literaturverzeichnis.....	58
8. Abbildungsverzeichnis.....	66
9. Tabellenverzeichnis.....	67
10. Abkürzungsverzeichnis.....	68
11. Danksagung.....	69
12. Lebenslauf.....	70

## 1. Einleitung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist heute fester Bestandteil der leitliniengerechten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Patienten, die bestimmte Kriterien erfüllen, von dieser speziellen Schrittmachertechnik, die auf einer biventrikulären Stimulation beruht, profitieren können. <sup>[67]</sup> Empfohlen wird die CRT-Implantation für Patienten, die trotz optimierter medikamentöser Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  und einen kompletten Linksschenkelblock aufweisen. <sup>[67]</sup>

Trotz strenger Indikationsstellung zeigt sich bei etwa 30% der Patienten kein Ansprechen (Non-Responder) auf die kardiale Resynchronisationstherapie. Zur Vorhersage des CRT-Erfolges sind vor allem echokardiographische Verfahren auf ihre Eignung geprüft worden. Abgesehen von der Linksschenkelblock-Konfiguration fanden elektrokardiographische Parameter bisher wenig Berücksichtigung. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Frage zu klären, ob bisher nicht untersuchte elektrokardiographische Parameter aus Ableitungsorten außerhalb der herkömmlichen 12-Kanal-Registrierung mit dem CRT-Erfolg korrelieren.



## 2. Grundlagen

### 2.1 Herzinsuffizienz

#### 2.1.1 Definition

Als Herzinsuffizienz bezeichnet man die Unfähigkeit des Herzens, trotz ausreichender Füllungsdrücke ein für den Bedarf des Organismus ausreichendes Herzzeitvolumen zu fördern und/ oder den venösen Rückfluss zum Herzen adäquat aufzunehmen. Es handelt sich hierbei um ein klinisches Syndrom, dass durch zahlreiche kardiale aber auch extrakardiale Faktoren verursacht sein kann. Man unterscheidet zwischen Low-output-failure und High-output-failure. Beim Low-output-failure handelt es sich um ein Vorwärtsversagen mit Verminderung des Herzzeitvolumens, während beim High-output-failure eine Sauerstoff-Minderversorgung der Peripherie bei erhöhtem Herzzeitvolumen, z.B. bei Anämie, vorliegt. <sup>[62]</sup>

#### 2.1.2 Epidemiologie

Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 80.000 - 320.000 Menschen neu an Herzinsuffizienz. <sup>[62]</sup> In Europa leiden bereits jetzt schätzungsweise mehr als 10 Millionen Menschen an dieser Erkrankung. Die Prävalenz ist altersabhängig: Im Alter von 45 bis 55 Jahren leiden weniger als 1% der Bevölkerung an Herzinsuffizienz, im Alter von 65 bis 75 Jahren 2-5% und bei den über 80-jährigen fast 10%. <sup>[33]</sup> Männer sind häufiger betroffen, die Geschlechterrelation liegt bei 1,5:1. Die Zahl der herzinsuffizienten Patienten wird allein aufgrund der demographischen Entwicklung in den nächsten Jahren enorm zunehmen. <sup>[10]</sup>

#### 2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz sind:

- Verminderte myokardiale Kontraktilität: z.B. bei Koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Spätphase der hypertensiven Herzerkrankung, dilatativen Kardiomyopathien, Myokarditis

- Erhöhte Vorlast (Volumenbelastung): z.B. bei Überwässerung, Niereninsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt, offenem Ductus Botalli, Mitralinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz, Aorteninsuffizienz
- Erhöhte Nachlast (Druckbelastung): z.B. bei arteriellem Hypertonus, Aortenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Pulmonalstenose, Lungenembolie, chronischem Cor pulmonale
- Behinderung der diastolischen Füllung des Herzens: z.B. bei Mitralstenose, Trikuspidalstenose, konstriktiver Perikarditis, Perikardtampnade, hypertropher Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Frühphase der hypertensiven Herzerkrankung<sup>[40]</sup>

Meist liegen der Herzinsuffizienz ventrikuläre Funktionsstörungen zu Grunde, wobei es sich hierbei in ca. 60% um eine systolische Dysfunktion handelt. In den westlichen Ländern ist die koronare Herzkrankheit mit 54-70% die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz.<sup>[33]</sup> Bei einer Herzinsuffizienz sinkt das maximal erreichbare Herzminutenvolumen ab, was sich zunächst nur unter Belastung, später auch in Ruhe bemerkbar macht. Objektivierbar ist dies durch den sogenannten Herzindex, der sich aus dem Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche berechnet. Die untere Normgrenze des Herzindex beträgt  $2,5\text{l/min/m}^2$ . Darüber hinaus wird im Vergleich zum gesunden Herzen ein höherer linksventrikulärer enddiastolischer Druck benötigt, um ein bestimmtes Schlagvolumen auszuwerfen. Bei systolischer Funktionsstörung ist außerdem die Ejektionsfraktion vermindert.<sup>[40]</sup>

Die verminderte Pumpleistung des Herzens setzt eine Vielzahl von Kompensationsmechanismen in Gang. Es kommt zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Ausschüttung von Katecholaminen. Dies bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft. Im Verlauf der Herzinsuffizienz kommt es jedoch zu einer Down-Regulation der Betarezeptoren am Herzen, während die Wirkung auf die Arteriolen erhalten bleibt, was wiederum durch gesteigerten peripheren Widerstand zur Erhöhung der Nachlast führt. Desweiteren kommt es zu einer Aktivierung des Renin-

Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die Ausschüttung von Angiotensin II bewirkt eine Vasokonstriktion, was zu einer Erhöhung der Nachlast führt. Aldosteron bewirkt eine Steigerung der Natrium- und Wasserretention in der Niere, was wiederum eine Erhöhung der Vorlast zur Folge hat. Ähnlich wirkt sich auch die vermehrte Ausschüttung von ADH aus. Alle Kompensationsmechanismen münden in einen Circulus vitiosus, sodass sie schließlich zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. <sup>[40]</sup>

Die andauernde Belastung des Herzens führt auch zu einer strukturellen Veränderung des Myokards. Eine Volumenbelastung hat eine exzentrische Hypertrophie zur Folge, während eine Druckbelastung eine konzentrische Hypertrophie hervorruft. Durch den Einfluss von Aldosteron und Angiotensin kommt es außerdem zu einer Proliferation des kardialen Bindegewebes. Insgesamt wird das Herz dadurch anfälliger für Ischämien. <sup>[40]</sup>

#### **2.1.4 Klinik und Klassifikation**

Symptome, die sowohl bei Links- als auch bei Rechtsherzinsuffizienz auftreten, sind eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Nykturie, Tachykardie bei Belastung, Herzrhythmusstörungen, Herzvergrößerung, Pleura- und Perikarderguss und im Spätstadium niedriger Blutdruck. Bei Linksherzinsuffizienz sind Belastungs- und/ oder Ruhedyspnoe, Lungenödem und Zyanose führend. Bei Rechtsherzinsuffizienz stehen folgende Symptome im Vordergrund: Gestaute, erweiterte Halsvenen, Ödeme, v.a. an den Unterschenkeln und Füßen, Gewichtszunahme, Hepatosplenomegalie und Aszites. <sup>[40]</sup>

Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz kann anhand der Klassifikation der New York Heart Association bestimmt werden (Tab. 1).

**Tab. 1 Klassifikation der New York Heart Association**

<b>NYHA-Stadium</b>	<b>Definition</b>
<b>NYHA I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA III</b>	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

### 2.1.5 Diagnostik

Oft führt schon die typische Symptomatik in Verbindung mit der körperlichen Untersuchung zur Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz. Für die klinische Diagnosestellung gelten die Framingham-Kriterien (Tab. 2), von denen zwei Kriterien 1. Ordnung oder ein Kriterium 1. Ordnung und zwei Kriterien 2. Ordnung erfüllt sein müssen. <sup>[33]</sup>

**Tab.2 Framingham-Kriterien**

<b>Kriterien 1. Ordnung</b>	<b>Kriterien 2. Ordnung</b>
Paroxysmal nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe Halsvenenstauung Pulmonale Rasselgeräusche Kardiomegalie Akutes Lungenödem 3. Herzton Erhöhter zentraler Venendruck (>16 cm H <sub>2</sub> O) Zirkulationszeit ≥ 25 Sek. Hepatojugulärer Reflux Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen unter Herzinsuffizienztherapie	Unterschenkelödeme Nächtlicher Husten Belastungsdyspnoe Hepatomegalie Pleuraergüsse Tachykardie (Herzfrequenz ≥120 pro Minute) Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Desweiteren sollten ein EKG abgeleitet, ein Röntgen-Thorax durchgeführt und Laborparameter (Tab.3) bestimmt werden. <sup>[33]</sup>

**Tab. 3 Laborparameter**

<b>Wesentliche Laborparameter</b>	<b>Laborparameter bei spezieller Indikation</b>
Blutbild	Troponin T/ I
Serum – Elektrolyte	CK/ CK-MB
Kreatinin	Schilddrüsenhormone
Glukose	Harnstoff
Serumlipide	Harnsäure
Leberenzyme	Gerinnungsparameter
Urinstatus	NT-pro-BNP
C-reaktives Protein	

Die Echokardiographie ist eine wegweisende nicht-invasive Methode zur Detektion, Evaluation und Verlaufskontrolle einer kardialen Dysfunktion. Sie gibt unter anderem Aufschluss über die Myokarddicke und die diastolische und systolische Ventrikel- und Klappenfunktion. Liefert die transthorakale Echokardiographie keine ausreichenden Informationen, kann eine transoesophageale Echokardiographie durchgeführt werden. Ebenso ist die Durchführung einer Echokardiographie unter körperlicher Belastung, die sogenannte Stressechokardiographie, möglich. <sup>[33;32]</sup>

Entsprechend den Leitlinien ist zur Ursachenabklärung und bei bestehender Angina-pectoris-Symptomatik die invasive Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung erforderlich. Die nuklearmedizinischen, computertomographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. <sup>[32]</sup>

## **2.1.6 Therapie**

### **2.1.6.1 Kausale Therapie**

Das therapeutische Gesamtkonzept sollte die Möglichkeiten der operativen, katheterinterventionellen und medikamentösen Therapie ausschöpfen. Hierzu zählen u.a. die medikamentöse Einstellung eines arteriellen Hypertonus, Revaskularisierungsmaßnahmen durch Intervention (PTCA) oder Operation (CABG), die interventionelle und operative Versorgung von Herzklappen- und Shuntvitien und die Behandlung von Herzrhythmusstörungen. <sup>[20]</sup>

### **2.1.6.2 Nicht-medikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlungen**

Zu den nicht-medikamentösen Therapie- und Verhaltensempfehlungen zählen Gewichtsreduktion, begrenzte Kochsalzzufuhr, Bilanzierung der Flüssigkeitszufuhr, tägliches Wiegen, Nikotinkarenz, begrenzter Alkoholgenuss und ein kontrolliertes regelmäßiges Ausdauertraining sicher unter der anearoben Schwelle bei stabiler Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I-III. <sup>[20]</sup>

### 2.1.6.3 Pharmakotherapie

#### ACE-Hemmer

Diese Substanzgruppe bewirkt eine Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms, wodurch es einerseits zur Konzentrationsabnahme des vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II und andererseits zur verminderten Aldosteron-Sekretion kommt. Zudem wirken ACE-Hemmer einer Myokard- und Gefäßhypertrophie entgegen. ACE-Hemmer werden für alle Patienten mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion ( $EF \leq 35-40\%$ ) unabhängig von der klinischen Symptomatik und bei nach Myokardinfarkt aufgetretener Herzinsuffizienz empfohlen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sie bei Patienten im NYHA-Stadium II-IV sowohl die Symptomatik bessern, als auch die Sterblichkeit senken. <sup>[2]</sup> <sup>[3]</sup> Bei asymptomatischen Patienten senken ACE-Hemmer die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz und die Hospitalisierungsrate. <sup>[1]</sup>

#### AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker

Die Wirkung dieser Substanzgruppe beruht auf einem selektiven Antagonismus an AT<sub>1</sub>-Rezeptoren, was zu einer Hemmung der Effekte des Angiotensin II führt. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker stellen eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern bei Patienten mit symptomatischer systolischer chronischer Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Intoleranz zur Verbesserung der Morbidität und Sterblichkeit dar. In der ELITE-II-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Therapie mit ACE-Hemmern. <sup>[37;52]</sup> Zudem können additiv gegebene AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker bei schwerer chronischer und unter optimaler Therapie symptomatischer Herzinsuffizienz die Hospitalisierungsrate, nicht jedoch die Sterblichkeit, senken. <sup>[53]</sup> Ob die kombinierte Therapie mit ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker mit einem erhöhten Risiko für maligne Tumorerkrankungen assoziiert ist, ist noch nicht abschließend geklärt. <sup>[6]</sup>

## **$\beta$ -Adrenozeptor-Blocker**

Der Wirkmechanismus der  $\beta$ -Adrenozeptor-Blocker besteht in einer kompetitiven Hemmung endogener oder exogener adrenerger Substanzen an  $\beta$ -Rezeptoren. Betablocker sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler ischämischer oder nicht-ischämischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmer und ggf. Diuretika indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen. Es werden die Betablocker Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol und Metoprolol-Succinat empfohlen.<sup>[33]</sup> In zahlreichen Studien<sup>[31]</sup> <sup>[4]</sup> mit Patienten im NYHA-Stadium II-IV wurde belegt, dass Patienten, die neben ACE-Hemmern auch einen Betablocker erhielten, ein geringeres Mortalitätsrisiko hatten und seltener eine Progression der Herzinsuffizienz aufwiesen. Auch die Hospitalisierungsrate konnte durch Betablocker gesenkt und die körperliche Belastbarkeit der Patienten verbessert werden<sup>[23]</sup>.

## **Ivabradin**

Ivabradin blockiert spezifisch den Ionen-Strom im  $I_f$ -Kanal des Sinusknotens und senkt so die Herzfrequenz. Das Medikament wird vor allem in der Behandlung der stabilen Angina pectoris eingesetzt.<sup>[25]</sup> Die SHIFT-Studie hat gezeigt, dass von der Gabe von Ivabradin nur eine recht kleine Gruppe von Patienten profitiert, die Sinusrhythmus und eine Herzfrequenz über 70 pro Minute haben, die trotz optimierter leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie (insbesondere  $\beta$ -Blocker) besteht.<sup>[19]</sup> Eine weitere Studie konnte zeigen, dass sich bei diesen Patienten durch die Gabe von Ivabradin eine Verbesserung der „Quality of Life“ erreichen lässt, was ebenfalls eine Senkung der Komplikations- und Hospitalisierungsrate zur Folge hat.<sup>[21]</sup>

## **Diuretika**

Der Begriff Diuretika bezeichnet eine heterogene Gruppe von Substanzen, die die Harnausscheidung fördern. Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention (z.B. periphere Ödeme, Lungenstauung) indiziert. Diuretika sollten wenn möglich



immer mit ACE-Hemmern kombiniert werden <sup>[33]</sup>. Auswahl und Dosierung der Diuretika sollten an den Schweregrad der Herzinsuffizienz und der Flüssigkeitsretention sowie die Höhe des Serumkaliums angepasst werden. Für die Untergruppe der Aldosteronantagonisten konnte gezeigt werden, dass sie bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III bezüglich Symptomatik und Prognose einen additiven Effekt zur Standardtherapie (ACE-Hemmer, Diuretikum, Digitalis) haben (RALES-Studie). <sup>[17]</sup> <sup>[57]</sup> Dieser Nutzen besteht auch bei Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Funktionsstörung nach ausgedehntem akuten Myokardinfarkt und gleichzeitiger Gabe eines Betablockers (Ephesus-Studie). <sup>[54]</sup>

### **Herzglykoside**

Wirkmechanismus der hauptsächlich eingesetzten Herzglykoside Digoxin und Digitoxin ist die Hemmung der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , was zu einer Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^+$ -Konzentration führt und sich somit positiv inotrop auswirkt. Unter Umständen verschlechtern Herzglykoside jedoch die Sauerstoff-Bilanz, weshalb sie bei koronarer Herzkrankheit, Aortenstenose und Hypertropher Kardiomyopathie in der Regel vermieden werden. Indiziert sind Herzglykoside zur Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern. Ebenso sind Herzglykoside im Stadium NYHA III-IV in niedriger Dosierung indiziert. Sie führen zu einer Verbesserung der Symptomatik, nicht jedoch zu einem Überlebensvorteil. <sup>[5]</sup> Zu beachten ist die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside. So haben neuere Studien gezeigt, dass es bei hohen Digoxinspiegeln zu einer Übersterblichkeit im Vergleich zu Placebo kommt. <sup>[59]</sup>

### **Vasodilantien**

Bei systolischer Herzinsuffizienz gibt es keine speziellen Indikationen für reine Vasodilantien. Sie können ergänzend zur Therapie einer Angina pectoris oder einer Hypertonie eingesetzt werden. Bei einer selten vorkommenden Intoleranz gegen ACE-Hemmer und  $\text{AT}_1$ -Rezeptor-Blocker kann ein Therapieversuch mit einer Hydralazin-Isosorbiddinitrat-Kombination unternommen werden. Kalzium-Antagonisten führen zu keiner Symptombesserung und sind prognostisch ungünstig, da Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ negativ

inotrop wirken. Sie sind deshalb bei chronischer Herzinsuffizienz generell kontraindiziert. Kalzium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ wie Amlodipin und Felodipin haben in Studien keine Übersterblichkeit gezeigt. <sup>[33]</sup>

#### **2.1.6.4 Weitere therapeutische Verfahren**

##### **Schrittmachertherapie**

Konventionelle Schrittmacher mit rechtsventrikulärer Stimulation spielen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gelegentlich eine Rolle. Sie sind bei Herzinsuffizienz aufgrund Bradykardie und bei der eine Herzinsuffizienz gelegentlich begleitenden symptomatischen chronotropen Inkompetenz indiziert. <sup>[32]</sup>

##### **Implantierbare Kardioverter / Defibrillatoren (ICD)**

Die ICD-Therapie reduziert die Sterblichkeit bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Eine primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpleistung ( $EF \leq 30\%$ ) reduziert die Sterblichkeit (MADIT II-Studie). <sup>[48]</sup> In der ScD-HeFT-Studie zeigten sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund eingeschränkter systolischer Pumpfunktion verbesserte Überlebensraten durch ICD-Therapie. <sup>[7]</sup>

##### **Herztransplantation**

Goldstandard für die Therapie der schweren chronischen Herzinsuffizienz ist nach wie vor die Herztransplantation. Sie führt nachweislich zu einer Verbesserung der Überlebensrate, Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zur konventionellen Therapie. Alter über 60 Jahre, Alkohol- oder Drogenabusus, fehlende Compliance, schwere andere Grundkrankheiten sowie eine fixierte pulmonale Hypertonie sprechen gegen eine Listung. <sup>[33]</sup> Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Herztransplantation liegt bei 70-80%.

##### **Ventrikuläre Assist-Systeme**

Ventrikuläre Assist-Systeme (Kunstherz) können zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation, bei Myokarditis mit schwerer Pumpfunktionsstörung oder in

Einzelfällen zur dauerhaften hämodynamischen Unterstützung eingesetzt werden. Als mögliche Komplikationen treten Infektionen, Blutungen und Thrombembolien auf. In 88-96% ist mit Hilfe mechanischer Unterstützungssysteme eine Überbrückung bis zu einer Herztransplantation erfolgreich. Bei einzelnen Patienten können "Assist devices" nach kardialer Stabilisierung explantiert werden<sup>[39]</sup>.

## **2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)**

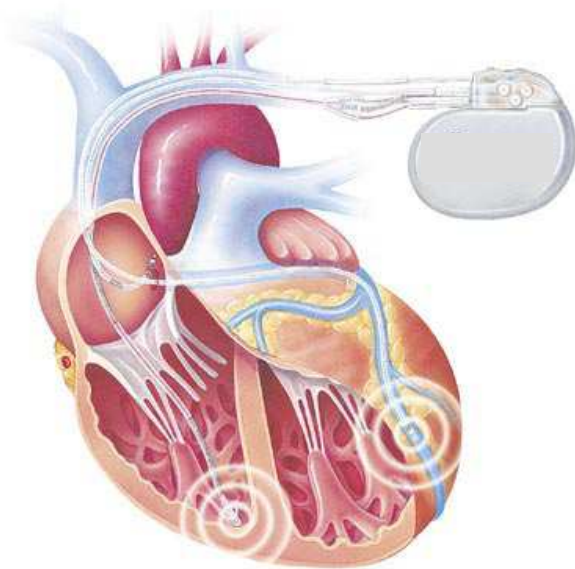
Mit der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) hat für die Therapie der Herzinsuffizienz eine neue Ära begonnen. Die Funktionsweise der Kardialen Resynchronisationstherapie besteht in einer biventrikulären Stimulation. Dazu wird zusätzlich zu den Elektroden, die auch bei konventionellen Schrittmachern im rechten Vorhof und rechten Ventrikel platziert werden, eine Elektrode im linken Ventrikel implantiert (s. Abb. 1). Diese wird üblicherweise über den Coronarsinus in eine laterale Herzvene vorgeschoben. Durch die zusätzliche Elektrode wird eine synchrone Stimulation und Kontraktion der beiden Ventrikel ermöglicht.<sup>[44]</sup>

Durch biventrikuläre Stimulation werden bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion ( $EF < 35\%$ ), Sinusrhythmus, Linksschenkelblock oder echokardiographischem Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie und breitem QRS-Komplex ( $\geq 120$  ms), die auch unter optimaler Therapie symptomatisch (NYHA II-IV) sind, Symptomatik und Sterblichkeit signifikant reduziert. Durch CRT können sowohl Symptomatik als auch Belastbarkeit gebessert werden. Die Care-HF-Studie hat gezeigt, dass durch Resynchronisationstherapie die Hospitalisierungsrate und die Sterblichkeit schwer herzinsuffizienter Patienten gesenkt werden kann.<sup>[11] [18]</sup> Bis jetzt konnte kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit zwischen alleiniger Resynchronisationstherapie und Resynchronisationstherapie in Kombination mit einem Defibrillator gezeigt werden (COMPANION-Studie).<sup>[12]</sup>

In der MADIT-CRT-Studie konnte gezeigt werden, dass eine präventive Implantation eines CRT in Kombination mit einem ICD bei Post-Infarkt-

Patienten mit milder Herzinsuffizienz (NYHA II), einer Ejektionsfraktion  $< 30\%$  und einer QRS-Länge von  $> 130$  ms zu einer 34%igen Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod im Vergleich zur alleinigen ICD-Implantation führt. <sup>[47]</sup>

### **Abb. 1: Platzierung der CRT-Elektroden**



#### **2.2.1 Geschichte**

Die Idee, einen biventrikulären Schrittmacher zu entwickeln, entstand im Rahmen mehrerer Tierversuche in den späten 1980er- und frühen 1990er-Jahren. In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass chronische Herzinsuffizienz häufig mit einem kompletten Linksschenkelblock sowie einer verzögerten intraventrikulären Überleitung einhergeht <sup>[27]</sup>. Hieraus resultiert meist eine interventrikuläre Asynchronie, die sich als Verspätung der Kontraktion des linken im Vergleich zum rechten Ventrikels zeigt. Lattuca et al. vertraten die Hypothese, dass eine simultane Stimulation des linken und rechten Ventrikels zu einer synchroneren ventrikulären Erregung und Kontraktion führen würde. <sup>[44]</sup> Erstmals beschrieben wurde der Einsatz beim Menschen 1994 von Bakker et al. Seitdem hat die kardiale Resynchronisationstherapie eine rasante

Entwicklung erfahren und wird mittlerweile mit dem Evidenzgrad I in den Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen. <sup>[26]</sup>

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Studien zur Effektivität der CRT durchgeführt (s.Tab. 4 ).

**Tab. 4 Studien zur Effektivität der Kardialen Resynchronisationstherapie**

Studie	Jahr der Publikation	Endpunkte	Ergebnis
MUSTIC	2001	6-Minuten-Gehstrecke	CRT verbessert die 6-Minuten-Gehstrecke ( $p < 0,01$ )
PATH-CHF I	2002	6-Minuten-Gehstrecke, max. Sauerstoffaufnahme	CRT mit LV- oder LV/RV-Pacing verbessert signifikant die max. Sauerstoffaufnahme und die 6-Minuten-Gehstrecke
MIRACLE	2002	6-Minuten-Gehstrecke, NYHA-Klasse, QoL	CRT verbessert die NYHA-Klasse & QoL (jeweils $p < 0,01$ ) und die 6-Minuten-Gehstrecke ( $p < 0,05$ )
InSync ICD	2002	6-Minuten-Gehstrecke, QoL	CRT verbessert QoL und die 6-Minuten-Gehstrecke (jeweils $p < 0,01$ )
PATH-CHF II	2003	6-Minuten-Gehstrecke, max. Sauerstoffaufnahme, QoL	CRT hat keinen signifikanten Effekt auf die primären Endpunkte bei QRS 120–150 ms. Bei QRS>150 ms verbessert CRT jedoch signifikant die primären Endpunkte
COMPANION	2004	Kombinierter primärer Endpunkt: Gesamtmortalität oder Hospitalisierungsrate jedweder Ursache Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität	Risikoreduktion für den kombinierten primären Endpunkt: CRT-SM: 19% ( $p = 0,14$ ); CRT-ICD: 20% ( $p = 0,01$ ) Risikoreduktion für den sekundären Endpunkt: CRT-SM: 24% ( $p =$

			0,059), CRT-ICD (36%, P=0,003)
CARE-HF	2005	Kombinierter primärer Endpunkt: Gesamtmortalität oder Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ereignisse; Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität	Risikoreduktion für den kombinierten primären Endpunkt CRT-SM 37% (p < 0,001); Risikoreduktion für den sekundären Endpunkt: CRT-SM 36% (p < 0,002)
PROSPECT	2008	“Clinical Composite Score”, Reduktion des endsystolischen linksventrikulären Volumens um mindestens 15% innerhalb von 6 Monaten	Kein echokardiographischer Parameter kann die CRT-Response zuverlässig vorhersagen
MADIT-CRT	2009	Primärer Endpunkt: Tod jedweder Ursache oder kardiovaskuläres Ereignis	Risikoreduktion um 34 % für CRT-ICD vs. ICD

### 2.2.2 Indikationen und Auswahl der Patienten

Die Kriterien zur Auswahl geeigneter Patienten befinden sich im Fluss. Die wichtigsten Kriterien umfassen das Stadium der Herzinsuffizienz, die QRS-Breite und den Herzrhythmus (s.Tab. 5).<sup>[67]</sup>

**Tab. 5 Kriterien zur Identifikation geeigneter Patienten**

<b>Wesentliche Kriterien</b>	<b>Zusätzliche Kriterien</b>
Herzinsuffizienz NYHA II-III trotz optimaler Medikation	LVEDD > 55 mm
Linksschenkelblock mit QRS > 150-155 ms	LV + dP/dt < 700 mmHg/s
EF < 35%	Funktionelle Mitralinsuffizienz
Erhaltener Sinusrhythmus	VO <sub>2</sub> max < 14 ml/min/kg

Fast alle Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie wurden mit Patienten im Stadium NYHA II-III durchgeführt. Bei Patienten im Stadium NYHA IV kann CRT die Letalität nur geringfügig senken. Bezüglich der QRS-Breite wurden in Studien unterschiedliche Grenzwerte verwendet (> 120 ms bis > 150 ms). Mit einer hämodynamischen Verbesserung ist bei Patienten mit Linksschenkelblock und einer QRS-Breite > 150-155 ms zu rechnen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Erfolg der Resynchronisationstherapie meist geringer, da die Möglichkeit der AV-Optimierung entfällt. Hier ist es gelegentlich in Erwägung zu ziehen, vor CRT-Implantation eine His-Bündel-Ablation durchzuführen. Es gibt wenig Studien, die die Effekte bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz vergleichen. Bei ausreichender Vitalität des die LV-Elektrode umgebenden Myokardgewebes ist davon auszugehen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie in beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse erzielt. Für Patienten mit Rechtsschenkelblock kann die CRT-Implantation nicht empfohlen werden, da eine linksventrikuläre Stimulation bei Rechtsschenkelblock vermutlich ungünstig ist. [67]

Bei Patienten, die ein Resynchronisationssystem erhalten, wird häufig auch die Indikation zur ICD-Therapie gestellt. Da der plötzliche Herztod eine häufige Komplikation der Herzinsuffizienz ist, erscheint dies sinnvoll. In Studien konnte bisher jedoch kein Überlebensvorteil im Sinne einer Primärprävention gezeigt werden. [67]

### **2.2.3 Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie**

Im Zuge einer Herzinsuffizienz kommt es wie bereits beschrieben häufig sowohl zu einer intraventrikulären als auch einer interventrikulären Asynchronie. Pathophysiologisch nimmt man zwei verschiedene Entstehungsmechanismen an. Zum einen kann die Asynchronie aus einer verzögerten Erregungsleitung resultieren. Klassisches Beispiel hierfür ist der komplette Linksschenkelblock, bei dem zuerst das Septum und dann über langsame intramyokardiale Fortleitung die laterale Wand des Ventrikels erregt werden. Ein weiterer diskutierter Mechanismus ist die gestörte Füllung der Ventrikel. Yano et al. konnten zeigen, dass in einem Herz trotz normaler Erregungsleitung bei abnormer Ventrikelfüllung, wie sie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz besteht, eine Asynchronie auftritt. <sup>[74]</sup>

Eine asynchrone Herzaktion verschlechtert nicht nur die Pumpfunktion, sondern bewirkt auch molekulare Veränderungen in den Myokardzellen, wie veränderte Rezeptorexpression, verändertes Zellwachstum und Fibrosierung, Faktoren, die eine vermehrte Arrhythmieanfälligkeit bewirken können.

Durch die kardiale Resynchronisationstherapie kann eine synchronere Erregungsleitung und dadurch eine Verbesserung der Pumpfunktion erzielt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass CRT positive Effekte auf molekulare und zelluläre Veränderungen hat und das Risiko, an malignen Herzrhythmusstörungen zu sterben, senkt. <sup>[14] [8]</sup>

### **2.2.4 Verfahren zur Optimierung der CRT-Einstellungen**

#### **2.2.4.1 Optimierung des VV-Intervalls**

Das VV-Intervall bezeichnet die Verzögerung zwischen der Stimulation des rechten und des linken Ventrikels. Es gibt verschiedene Methoden zur Optimierung des VV-Intervalls. <sup>[66]</sup>

#### **Invasive Messung der linksventrikulären $dP/dT_{max}$**

Zur Messung der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit wird ein Sensor über einen Herzkatheter in die linke Herzkammer eingebracht.



Die  $dp/dt_{\max}$  ist ein reliabler Marker für die globale systolische Ventrikelfunktion. In vier kleinen Studien konnte eine Verbesserung der  $dp/dt_{\max}$  durch Optimierung des VV-Intervalls gezeigt werden. [30] [69] [51] [41] Aufgrund der Invasivität und der hohen Untersuchungskosten ist diese Methode für den klinischen Alltag eher ungeeignet.

### **Left ventricular outflow tract velocity (LVOT VTI)**

Die LVOT VTI wird mittels PW-Doppler unterhalb der Aortenklappe gemessen. Dieser Wert kann mit der Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes multipliziert werden, um das Schlagvolumen zu ermitteln. Durch Multiplikation mit der Herzfrequenz erhält man das Herzminutenvolumen. Obwohl diese Methode stark untersucherabhängig ist, konnte in mehreren Studien eine Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik nach Optimierung der CRT-Einstellungen durch Maximierung der LVOT VTI gezeigt werden. [9] [46] [70]

### **Gewebe-Doppler**

In neueren Studien wurde die CRT-Optimierung anhand von Parametern der Synchronität im Gewebe-Doppler durchgeführt, wobei unter Verwendung der Strain-Methode eine Verbesserung des Herzminutenvolumens erzielt werden konnte. [66]

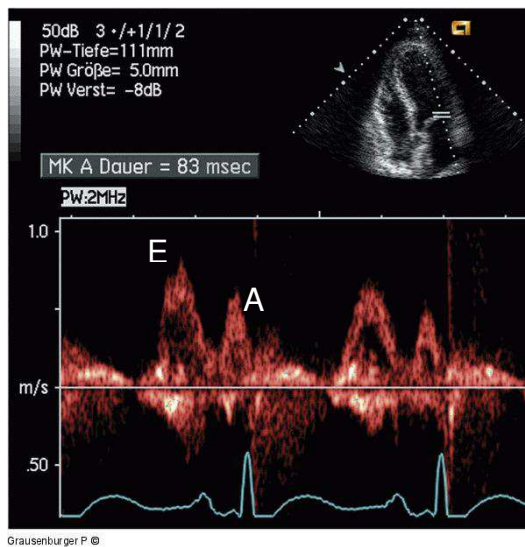
### **Expert Ease for Heart Failure™ Algorithmus**

Mit dem Expert Ease for Heart Failure™ Algorithmus berechnet der Schrittmacher während der Implantation das optimale VV-Intervall basierend auf der intrinsischen interventrikulären Überleitungszeit. Der Algorithmus entstammt der PATH-CHF II-Studie und lautet wie folgt: optimale interventrikuläre Überleitungszeit =  $-0,333 \times (\text{rechtsventrikuläre} - \text{linksventrikuläre Überleitungszeit}) - 20 \text{ ms}$ . [58]

#### **2.2.4.2 Optimierung des AV-Intervalls**

Unter AV-Intervall versteht man die Zeit zwischen der Stimulation des Vorhofs und des Ventrikels. Bei Herzinsuffizienz-Patienten liegt der Beitrag der

Vorhofkontraktion zum Schlagvolumen bei 20-30%. Dieser Anteil steigert sich noch bei zunehmender Herzfrequenz. Ein langes AV-Intervall hat eine späte Ventrikelkontraktion zu Folge, wodurch sich die diastolische Füllungszeit verkürzt. Dies macht sich durch eine Fusion der E- und A-Welle im Doppler des transmitralen Einstromprofils bemerkbar. (Abb.2). Ein kurzes AV-Intervall bewirkt eine frühe Kontraktion des Ventrikels, was sich in einem größeren Abstand der A- und E-Welle äußert und eine verlängerte Füllungsphase zur Folge hat. [66]



**Abb. 2: Doppler der Mitralklappe**

E-Welle: frühdiastolischer Einstrom aufgrund ventrikulärer Relaxation

A-Welle: spätdiastolischer Einstrom aufgrund der Vorhofkontraktion

Ziel der Optimierung des AV-Intervalls ist einerseits die Maximierung der diastolischen Füllungszeit und andererseits eine vollständige enddiastolische Füllung vor Beginn der Ventrikelkontraktion. Zahlreiche Methoden zur Optimierung wurden untersucht.

### Iterative Methode

Es wird die diastolische Füllungszeit mittels Doppler der Mitralklappe gemessen. Zunächst wird ein langes AV-Intervall programmiert und dann in Schritten von 20 ms reduziert, bis die A-Welle verschwindet. Dann wird das

Intervall schrittweise um je 10 ms verlängert und das kürzeste AV-Intervall, bei dem die A-Welle nicht „abgeschnitten“ wird, als Einstellung gewählt. In einer Studie konnte eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der linksventrikulären Ejektionfraktion nach Optimierung mit der iterativen Methode beschrieben werden, wobei nicht klar ist, ob dieser Effekt auf die kardiale Resynchronisationstherapie allein oder auf die Optimierung zurückzuführen ist. [72]

### **Ritter-Methode**

Diese Methode wurde aus Studien mit Zweikammerschrittmachern abgeleitet. Es werden ein extrem langes und ein extrem kurzes AV-Intervall programmiert, z.B. 30 ms und 200 ms. Bei dem kurzen Intervall ist die A-Welle deutlich „abgeschnitten“, bei dem langen Intervall ist sie vollständig zu erkennen. Für beide Programmierungen wird die Zeit zwischen Beginn des QRS-Komplexes und Ende der A-Welle gemessen. Das optimale AV-Intervall berechnet sich wie folgt:  $AV_{opt} = AV_{short} + [(AV_{long} + QA_{long}) - (AV_{short} + QA_{short})]$ , vereinfacht:  $AV_{opt} = AV_{long} - (QA_{short} - QA_{long})$ . [38] [13] Insgesamt ist die Ritter-Methode bei Patienten mit Herzinsuffizienz bisher wenig untersucht.

### **Zeitintegral der mitralen Einflussgeschwindigkeit**

Dieses Integral gibt theoretisch das Füllungsvolumen des linken Ventrikels wieder, wenn man von einer konstanten Mitralklappenfläche ausgeht. Das AV-Intervall wird so programmiert, dass das Zeitintegral der mitralen Einflussgeschwindigkeit maximiert wird. In einer Studie, in der diese Methode mit anderen verglichen wurde, konnte das Zeitintegral der mitralen Einflussgeschwindigkeit in 97% die „optimale“ AV-Zeit bestimmen. [36]

### **Ishikawa-Methode**

Bei vielen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wird aufgrund des erhöhten enddiastolischen Drucks eine mitrale Regurgitation beobachtet. Ziel der Ishikawa-Methode ist es, die mitrale Regurgitation zu minimieren. Es wird zunächst ein langes AV-Intervall ausgewählt, bei dem sicher eine mitrale Regurgitation auftritt. Dann wird die Dauer der diastolischen Regurgitation von

dem initialen langen AV-Intervall subtrahiert und so das optimale AV-Intervall bestimmt. <sup>[35]</sup>

### **Ismer-Methode**

Mit einer transoesophagealen bipolaren Elektrode wird ein EKG vom linken Vorhof abgeleitet. Gleichzeitig wird ein Doppler der Mitralklappe durchgeführt. Mit einer komplexen Formel wird dann die optimale AV-Zeit berechnet. Diese Methode wurde bis jetzt in einer Studie getestet und zeigte dort keine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion. <sup>[45]</sup>

### **Myocardial Performance Index (MPI)**

Der MPI ist die Summe der Kontraktions- und Relaxationszeit des linken Ventrikels geteilt durch die Auswurfzeit. Er dient als Parameter zur Beurteilung der globalen Herzfunktion. Eine Verbesserung drückt sich in einer Abnahme des MPI-Wertes aus. In zwei Studien wurde das AV-Intervall anhand des MPI optimiert, wobei aber keine anderen Parameter zur Beurteilung des Outcome erfasst wurden. <sup>[68] [56]</sup>

### **Andere Methoden**

Weitere Verfahren sind die Bestimmung des Zeitintegrals der Aortenklappenflussgeschwindigkeit, die Impedanzkardiographie, die Pulsoxymetrie sowie die invasive Messung der linksventrikulären  $dP/dT_{max}$  und die Left ventricular outflow tract velocity (LVOT VTI), die auch für die Optimierung der VV-Zeit verwendet werden (s.o.). <sup>[66]</sup>

## **2.2.5 Aktuelle Empfehlungen zur Optimierung der CRT-Einstellungen**

Die Routine-Optimierung des VV-Intervalls wird generell nicht empfohlen. Die akuten positiven hämodynamischen Effekte der AV-Optimierung sind unbestritten, ungewiss ist jedoch die Langzeitauswirkung einer Optimierung auf Remodelling, Symptome und Prognose. Zur Zeit ist das beste evidenz-basierte Vorgehen die Orientierung an dem Protokoll der CARE-HF-Studie, in der die iterative Methode zur Optimierung direkt nach Implantation sowie 3 Monate danach und im Anschluss alle 6 Monate verwendet wird. <sup>[66]</sup>

Da insgesamt Unsicherheit darüber besteht, welche Methode die zuverlässigste ist, bedarf die Frage nach dem Vorgehen bei der Optimierung der CRT-Einstellungen weiterer klinischer Forschung. Es muss sich zeigen, ob hier das Body Potential Surface Mapping oder ein modifiziert abgeleitetes einfaches EKG einen wichtigen Beitrag in der Gewinnung einer größeren Sicherheit bei der Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie leisten kann.

### 3. Methoden

Es wurden 18 Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl vor als auch sechs Monate nach CRT- Implantation untersucht. Alle Patienten wurden über die für die Studie erforderlichen Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Folgende Kriterien führten zum Einschluss in die Studie:

- Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$
- Linksschenkelblock im 12-Kanal-EKG
- Verlängerter QRS-Komplex von  $> 120$  ms, gemessen im 12-Kanal-EKG (Ableitung II)
- Optimale Medikation
- Indikation zur Implantation eines CRT

Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Bypass-OP, Koronarangioplastie innerhalb der letzten drei Monate
- Intermittierende medikamentöse, inotrope Therapie
- Lebenserwartung unter sechs Monaten
- Schwangerschaft
- Erfolgte Herztransplantation
- Bereits implantiertes CRT-Gerät

#### 3.1. CRT-Implantation

Die Implantation der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektroden erfolgt nach dem gleichen Vorgehen wie bei konventionellen Schrittmachern, also durch Verschieben der Sonden über eine periphere Vene bis in den Vorhof bzw. Ventrikel. Die Implantation der linksventrikulären Elektrode erfolgt über

den Sinus coronarius, wobei versucht wird, die Sonde möglichst weit in Richtung des linken Ventrikel vorzuschieben.

Die CRT-Implantation wird meist im Katheterlabor durchgeführt, da hier in der Regel bessere Voraussetzungen zur Durchleuchtung (bessere Bildqualität, Highspeed-Digitaldokumentation) gegeben sind als im Operationssaal. Der transvenöse Zugang kann über die Vena cephalica oder Vena subclavia erfolgen. Vorteilhaft ist eine vorherige Kontrastmitteldarstellung des Gefäßes. Zum Teil wird präoperativ auch eine Darstellung des Koronarvenensinus durchgeführt. Dies ist aber nicht obligat. Zuerst wird die rechtsventrikuläre Sonde mit der integrierten Defibrillationselektrode (bei CRT-Geräten mit integriertem Defibrillator) implantiert, so dass im Verlauf der Operation gegebenenfalls hierüber eine Ventrikelstimulation vorgenommen werden kann. Anschließend muss der Coronarsinus mittels einer langen Schleuse sondiert werden. Danach wird ein Ballonkatheter in den Sinus eingebracht, der diesen kurzzeitig verschließt und so die Kontrastmitteldarstellung der peripheren Herzvenen ermöglicht. Wurde eine geeignete Vene identifiziert, kann die CS-Sonde eingeführt werden, wofür z.T. ein PTCA-Draht als Führungsschiene notwendig ist. Zum Schluss wird die Vorhofsonde im rechten Vorhof eingeschraubt. Das Defibrillationsaggregat wird in einer Muskeltasche unter dem Pectoralimuskel oder subcutan implantiert. Vor Beendigung des Eingriffs wird die Defibrillationsfunktion durch kontrolliertes Auslösen von Kammerflimmern überprüft. <sup>[73]</sup>

Mit 10% eine relativ häufige Komplikation ist, dass während des Eingriffs keine geeignete Herzvene zur Implantation der linksventrikulären Elektrode gefunden wird. Gründe hierfür sind die recht variable Anatomie des Sinus coronarius und das Vorkommen von Venenklappen wie der Thebesius-Klappe an der Mündung des Sinus coronarius in den rechten Vorhof. <sup>[29]</sup>

### **3.2. Studienprotokoll**

Es wurden folgende Daten erhoben bzw. Untersuchungen durchgeführt:

- Allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Stadium der Herzinsuffizienz und Medikation

- Echokardiographie inklusive TDI-Echokardiographie
- 6-Minuten-Gehtest
- "MN Quality-of-Life"-Fragebogen
- Spiroergometrie
- Bestimmung des NTproBNP
- 12-Kanal-Elektrokardiogramm
- Body-Surface-Potential-Mapping (BSPM)

In der Follow-up-Untersuchung sechs Monate nach der CRT-Implantation wurden zusätzlich die "Cardiac Compass" Trenddaten des CRT-Gerätes Save-to-disc gespeichert.

Der CRT-Therapie-Erfolg wurde anhand folgender Kriterien definiert:

- Anstieg der Ejektionsfraktion um mindestens 25%

Darüber hinaus wurde die

- Verbesserung der NYHA-Klasse
- Verbesserung der 6-Min.-Gehstrecke
- Und die Verringerung des „MN Quality of Life“ Scores ermittelt.

### **3.2.1 Echokardiographie**

Alle Patienten erhielten vor und nach Implantation des CRT eine transthorakale Echokardiographie zur Bestimmung der Ejektionsfraktion. Die Ejektionsfraktion wurde nach Pombo <sup>[55]</sup> bestimmt. Auf dem digitalisierten Vierkammerblick wurden zunächst Fläche und lange Achse des enddiastolischen und des endsystolischen Bildes bestimmt, um dann die jeweiligen Volumina nach der „Single Plane Ellipse Formula“ zu berechnen. <sup>[24]</sup> Hierfür wurde das Ultraschallgerät Vivid 7 <sup>TM</sup> der Firma GE Healthcare verwendet. Die digital gespeicherten Bilder wurden von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet.



Folgende Parameter wurden mittels Echokardiographie bestimmt:

- LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm)
- LVESD, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (mm)
- FS, Verkürzungsfraction (%)

CRT-Response wurde als Anstieg der Ejektionsfraction um mindestens 25 % in der Follow-up-Untersuchung definiert. <sup>[50]</sup>

Darüber hinaus wurden auch Parameter zur Beurteilung der inter- und intraventrikulären Asynchronie bestimmt:

- LV-PEP, Bestimmung des linksventrikulären elektromechanischen Delays, entspricht der Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des Aortenflusses (ms)
- RV-PEP, Bestimmung des rechtsventrikulären elektromechanischen Delays, entspricht der Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des Pulmonalflusses (ms)
- Delta-PEP, Differenz der LV-PEP und RV-PEP
- Bestimmung des intraventrikulären elektromechanischen Delays des linken Ventrikels durch Erfassung der Doppler-Signale in der septalen, anterioren, inferioren und lateralen Wand

### **3.2.2 Sechs-Minuten-Gehtest**

Die Patienten wurden aufgefordert, in sechs Minuten die ihnen maximal mögliche Distanz zu gehen. Ihnen wurde erklärt, dass sie über diesen Zeitraum möglichst kontinuierlich gehen sollten. Es war aber auch möglich, die Geschwindigkeit zu ändern und wenn nötig Pausen zu machen. Bei auftretender Dyspnoe, Schwindel oder peripherer Erschöpfung wurde der Test abgebrochen. Die zurückgelegte Gehstrecke wurde mittels eines Messrades gemessen. Der von Lipkin erstmals durchgeführte 6-Minuten-Gehtest gilt als einfache und objektive Methode, um den Schweregrad einer Herzinsuffizienz festzustellen. <sup>[42]</sup> Normwerte liegen für Trainierte über 1000 m und für

untrainierte Gesunde bei 700 – 800 m. Es hat sich gezeigt, dass bei einer Gehstrecke unter 300 m die 1-Jahres-Mortalität bei etwa 50% liegt, während sie bei einer Gehstrecke über 450 m nur wenige Prozent beträgt. <sup>[28]</sup>

### **3.2.3 „MN Quality of Life“ Fragebogen**

Ein 21 Fragen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität wurde von den Patienten sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung ausgefüllt. Der Fragebogen wurde 1984 entwickelt, um Einschränkungen des täglichen Lebens durch Herzinsuffizienz und den Effekt der jeweils durchgeführten Therapie auf die Lebensqualität zu erfassen. <sup>[60]</sup> Dabei werden sowohl körperliche als auch soziale und emotionale Aspekte der Herzinsuffizienz berücksichtigt. In zahlreichen Studien konnte die Reliabilität und Validität dieses Tests gezeigt werden. <sup>[61]</sup> Die Fragen beziehen sich auf durch die Herzinsuffizienz bedingte Einschränkungen des täglichen Lebens in den vorangegangenen vier Wochen. Für jede Frage sind Bewertungen von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (maximale Beeinträchtigung) möglich, die später zu einem Testwert addiert werden.

### **3.2.4 Spiroergometrie**

Die Spiroergometrie ist eine Methode zur quantitativen Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Während die körperliche Belastung auf einem Fahrradergometer in 10 Watt-Stufen gesteigert wird, werden die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  max) und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_2$  AT) bestimmt. Gleichzeitig werden ein EKG und die Herzfrequenz aufgezeichnet, sowie etwa alle 2-3 Minuten der Blutdruck gemessen. Die Spiroergometrie erfasst sowohl eine kardiale Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch eine pulmonale oder ventilatorische Limitation. <sup>[22]</sup> Die Untersuchung wurde von speziell geschulten medizinisch-technischen Assistenten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ausgedruckt und von einem Kardiologen ausgewertet.

### 3.2.5 Brain Natriuretic Peptide (BNP)

BNP wird als Prohormon vor allem im linksventrikulären Myokard nach myokardialer Dehnung bei Volumen- und Druckbelastung synthetisiert und durch neurohumorale Stimulation pulsatil in die Zirkulation freigesetzt. Durch enzymatische Spaltung entstehen das aktive BNP und das inaktive NT-proBNP. BNP hat natriuretische und vasodilatatorische Effekte. Eine Erhöhung zirkulierender BNP-Spiegel reflektiert vor allem einen dekompensierten kardiovaskulären Zustand und korreliert mit der linksventrikulären enddiastolischen Wandspannung. Aus diesem Grund wird BNP als Marker für Erkrankungen eingesetzt, die mit einer links- oder rechtsventrikulären Dysfunktion assoziiert sind.<sup>[15]</sup> Es wurden die NT-proBNP- Werte aus heparinisierten Blutproben bestimmt. Bei der Auswertung orientierten wir uns an den in einem Kollektiv von 227 Patienten mit Herzinsuffizienz ermittelten Orientierungswerten:

- NYHA- Klasse I: – 1492,9 pg/ml
- NYHA-Klasse II: – 2124,5 pg/ml
- NYHA-Klasse III: – 5423,2 pg/ml
- NYHA-Klasse IV: – 7134,5 pg/ml

Da NT-proBNP durch die Niere eliminiert wird, sind Messwerte bei Patienten mit reduzierter GFR mit Vorsicht zu interpretieren.

### 3.2.6 Elektrokardiogramm (EKG)

Das Elektrokardiogramm registriert die beim Erregungsablauf auftretenden wechselnden Potentialdifferenzen in dem elektrischen Feld, das vom Herzen gebildet wird. Der bereits erregte Teil des Herzens weist eine negative Ladung gegenüber dem noch unerregten Teil auf.

Bei den Einthoven-Ableitungen handelt es sich um bipolare Extremitätenableitungen, da sie die Potentialdifferenz zwischen jeweils zwei Elektroden messen. Die Elektroden werden am linken und rechten Arm sowie am linken Bein befestigt. Ableitung I misst die Potentialdifferenz zwischen

rechtem und linkem Arm, Ableitung II zwischen rechtem Arm und linkem Bein und Ableitung III zwischen linkem Arm und linkem Bein. <sup>[34]</sup>

Bei den Goldberger-Ableitungen handelt es sich um unipolare Extremitätenableitungen. Es wird die Potentialdifferenz zwischen der jeweiligen Extremität und dem resultierenden Nullpotential, gebildet durch die zusammenschalteten anderen beiden Elektroden, gemessen. Das virtuelle Nullpotential kann auf die Mitte des Körpers projiziert werden, so dass sich folgende Ableitungsrichtungen ergeben:

- aVR: nach rechts oben
- aVL: nach links oben
- aVF: senkrecht nach unten <sup>[34]</sup>

Bei den Wilson-Ableitungen handelt es sich um unipolare Ableitungen der Thoraxwand. Üblich sind die Ableitungen V1-V6, die wie die Goldberger-Ableitungen gegen ein virtuelles Nullpotential abgeleitet werden. Die Ableitungen V1 und V2 werden auch rechtspräkordiale Ableitungen genannt, da sie über dem rechten Ventrikel liegen. V3 und V4 bilden die apikalen Ableitungen, die in Höhe des interventrikulären Septums und oberhalb der Herzspitze liegen. V5 und V6 sind die linkslateralen Ableitungen. <sup>[34]</sup>

Von jedem Patienten wurde vor und 6 Monate nach CRT-Implantation ein standardisiertes 12-Kanal-Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Jedes Elektrokardiogramm wurde auf Millimeterpapier ausgedruckt und digital gespeichert. Bei der manuellen Auswertung wurden folgende Parameter bestimmt: Rhythmus, Lagetyp, PQ-Zeit, QRS-Dauer, ST-Strecke und das Auftreten von Q-Zacken.

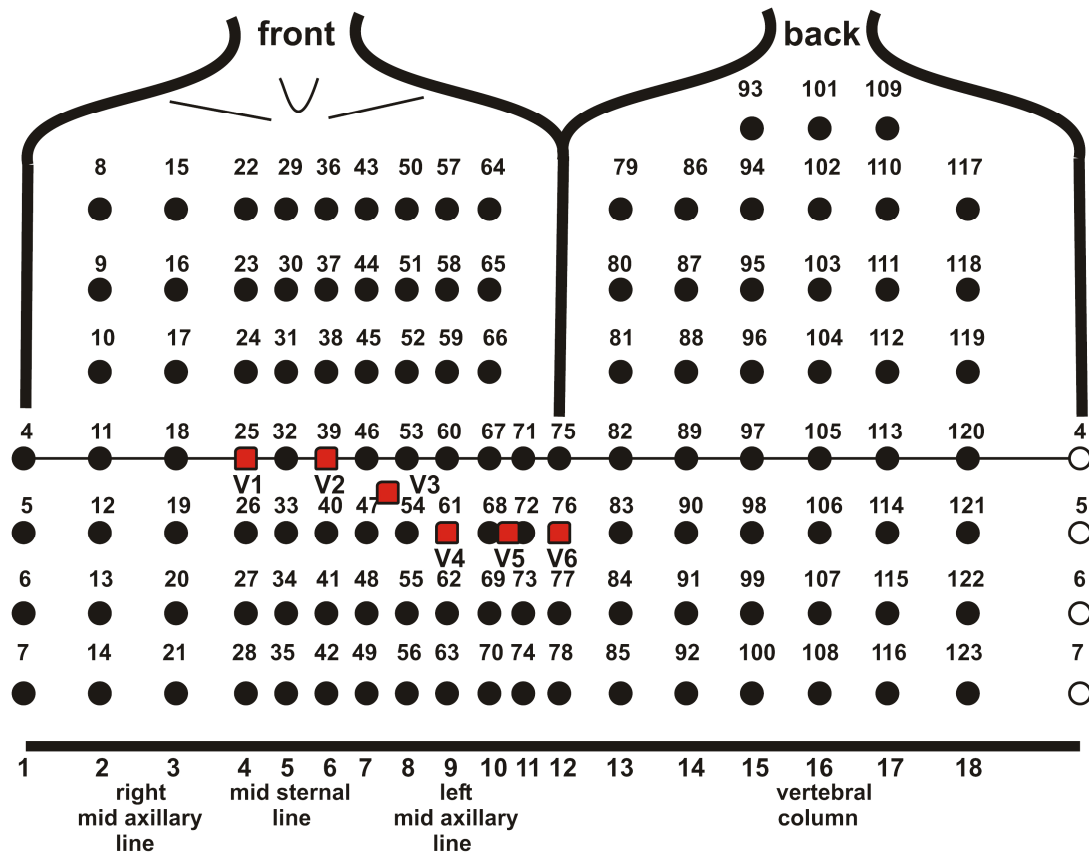
### **3.2.7 Body Surface Potential Mapping (BSPM)**

Das BSPM ist eine elektrokardiographische Methode, mit der Potentiale auf der Thoraxoberfläche flächendeckend entsprechend den unipolaren Ableitungen nach Wilson abgeleitet werden. Unser System der Firma Biosemi besteht aus 120 Ableitelektroden, die über den gesamten Oberkörper verteilt angebracht

wurden (s. Abb 3). Der Abstand der Elektroden betrug sowohl in vertikaler als auch in horizontaler Richtung 50 mm. Gleichzeitig wurden die zur Aufzeichnung der Einthoven-Ableitungen notwendigen Elektroden verwendet. Es erfolgten eine ein- und eine fünfminütige Aufzeichnung der abgeleiteten Signale. Die Messdaten wurden auf der Festplatte eines PC gespeichert, so dass die Analyse online oder offline erfolgen konnte.

Bei den Elektroden (Foxmed, Idstein) handelt es sich um Ag/AgCl-Elektroden mit einem Durchmesser von 10 mm, eingebettet in Epoxidharz mit einer Vertiefung von 2 mm zum Aufbringen von Elektrodengel. Die EKG-Signale wurden verstärkt und Bandpass gefiltert (0,16-400Hz). Mittels A/D-Wandlung wurden sie mit einer Sampling Rate von 1 KHz (Mark-6, Biosemi, Amsterdam, Niederlande) in Stücke von 16-bit konvertiert („least significant bit“ 0,5 $\mu$ V). Ableitungen mit Messartefakten wurden von der weiteren Auswertung mittels Offline-Analyse ausgeschlossen.

Abb. 3 Platzierung der BSPM-Elektroden



Die roten Quadrate markieren die Brustwand-Ableitungen nach Wilson.

### 3.3 Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Analysen wurden mittels SPSS 16.0 durchgeführt. Mittelwerte mit Standardabweichung der Daten wurden dargestellt und mittels Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Mittels ROC-Analyse wurde die diagnostische Güte der R-Amplitude zur Erkennung des Therapieerfolges untersucht.

## 4. Ergebnisse

An der Studie nahmen insgesamt 20 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III teil. Die Unterteilung der Patienten in Responder und Non-Responder erfolgte nach den oben genannten echokardiographischen Kriterien. 16 Patienten wiesen einen Anstieg der Ejektionsfraktion in der Echokardiographie um mehr als 25% vom Ausgangswert auf, so dass bei ihnen definitionsgemäß von einer positiven Response ausgegangen wurde.

In den folgenden Tabellen ist die berücksichtigte Fallzahl nur angegeben, sofern Daten einzelner Patienten fehlen.

### 4.1 Patientenkollektiv

Sowohl in der Gruppe der Responder als auch der Non-Responder überwog der Anteil der männlichen Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zu Beginn der Studie bei 64,9 Jahren. Ursache der Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen überwiegend eine dilatative Kardiomyopathie. Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten des Patientenkollektivs im Überblick.

**Tab. 6 Patientenkollektiv**

	<b>Responder (n = 16)</b>	<b>Non-Responder (n = 4)</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Alter, Jahre</b>	66 ± 12	62 ± 12	65 ± 11	0,527
<b>Größe, cm</b>	173 ± 11	176 ± 13	174 ± 11	0,642
<b>Gewicht, kg</b>	77 ± 18	85 ± 23	79 ± 19	0,477
<b>Geschlecht</b>				
<b>Männlich</b>	10 (62,5%)	3 (75 %)	13 (65%)	0,639
<b>Weiblich</b>	6 (37,5 %)	1 (25%)	7 (35%)	
<b>Grunderkrankung</b>				
<b>DCM*</b>	11 (68,8%)	3 (75%)	14 (70%)	0,807
<b>ICM**</b>	5 (31,3%)	1 (25%)	6 (30%)	

\* Dilatative Kardiomyopathie \*\* Ischämische Kardiomyopathie

Die einfaktorielle ANOVA ergab, dass sich die beiden Patientengruppen in den Eigenschaften Alter, Größe und Gewicht nicht signifikant unterscheiden. Mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Merkmalen Geschlecht und Grunderkrankung.

## 4.2 Echokardiographie

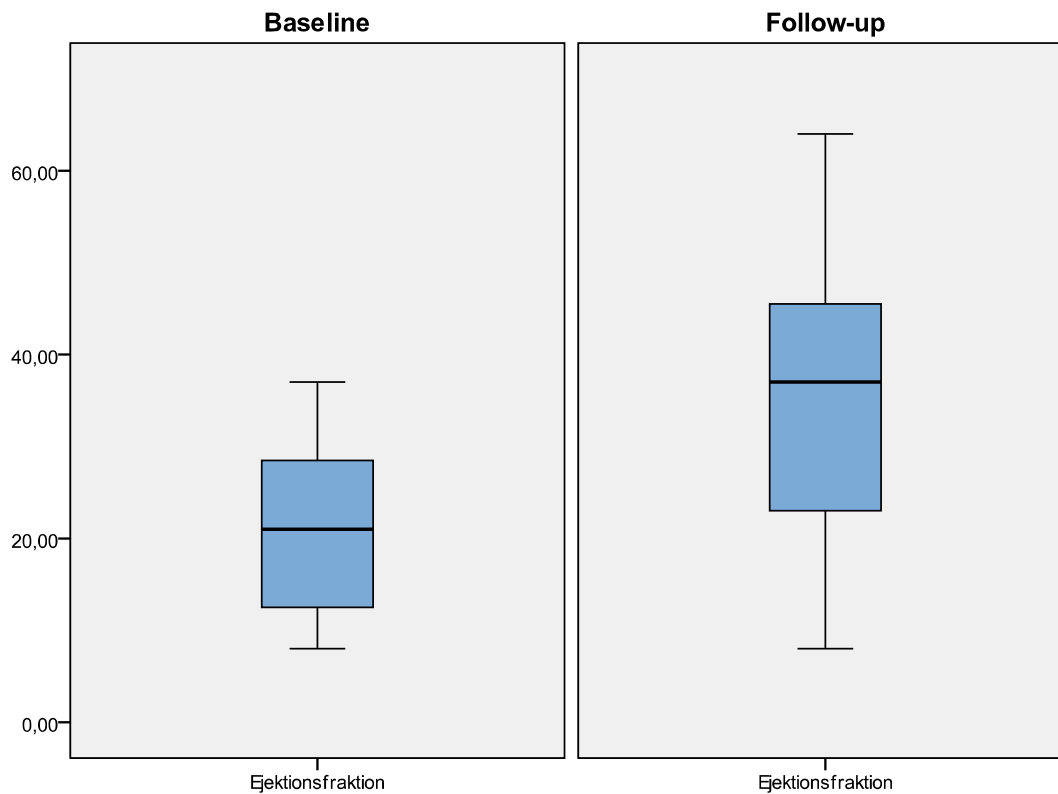
### 4.2.1 Ejektionsfraktion

Responder und Non-Responder hatten vor der CRT-Implantation keine signifikant unterschiedlichen Werte in der Ejektionsfraktion. Die EF verbesserte sich in der Gesamtpopulation von  $21 \pm 9$  % vor CRT-Implantation auf  $34 \pm 16$  % nach CRT-Implantation. Da die Ejektionsfraktion als Parameter zur Unterscheidung zwischen Response und Non-Response herangezogen wurde, zeigte sich in der Follow-up- Untersuchung ein nahezu signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen, der sich auch im Ejektionsfraktions-Quotient ( $EF_{\text{Follow-up}} / EF_{\text{baseline}}$ ) widerspiegelt.

**Tab. 7 Ejektionsfraktion**

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>p-Wert</b>
<b>EF [%]</b>			
<b>baseline</b>	$20 \pm 9$	$23 \pm 5$	0,562
<b>Follow-up</b>	$38 \pm 14$	$20 \pm 10$	0,021
<b>EF-Quotient</b>	$2,1 \pm 0,9$	$0,8 \pm 0,3$	0,017



**Abb. 4 Boxplots Ejektionsfraktion Gesamtpopulation**

#### 4.2.2 Weitere echokardiographische Parameter

In der Echokardiographie wurden neben der Ejektionsfraktion weitere Parameter bestimmt. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die gemessenen Durchschnittswerte.

Tab. 8 Echokardiographische Parameter

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>Gesamt</b>	<b>p-Wert</b>
<b>LVEDD [mm]</b> <b>baseline</b>	7,01 ± 1,19	7,62 ± 0,58	7,13 ± 1,12	0,355
<b>Follow up</b>	6,80 ± 1,47	7,73 ± 1,07	7,00 ± 1,44	0,279
<b>LVEDD [mm]</b> <b>baseline</b>	5,96 ± 1,27	6,76 ± 0,68	6,12 ± 1,22	0,263
<b>Follow-up</b>	5,41 ± 1,58	6,74 ± 1,22	5,69 ± 1,61	0,158
<b>FS [%]</b> <b>baseline</b>	15 ± 7	12 ± 4	15 ± 7	0,467
<b>Follow-up</b>	22 ± 8	13 ± 8	20 ± 8	0,060
<b>LV-PEP [ms]</b> <b>baseline</b>	128 ± 48	158 ± 21	34 ± 45	0,254
<b>Follow-up</b>	113 ± 57	160 ± 30	124 ± 55	0,148
<b>RV-PEP [ms]</b> <b>baseline</b>	86 ± 25	114 ± 27	92 ± 21	0,060
<b>Follow-up</b>	106 ± 40	169 ± 59	121 ± 51	0,026
<b>Delta-PEP [ms]</b> <b>baseline</b>	41,94 ± 7,38	43,25 ± 3,74	42,20 ± 42,46	0,958
<b>Follow-up</b>	7,23 ± 44,97	-9,25 ± 33,50	3,35 ± 42,18	0,512

In der Follow-up-Untersuchung war die rechtsventrikuläre Prä-Ejektionsperiode signifikant länger als der Ausgangswert.

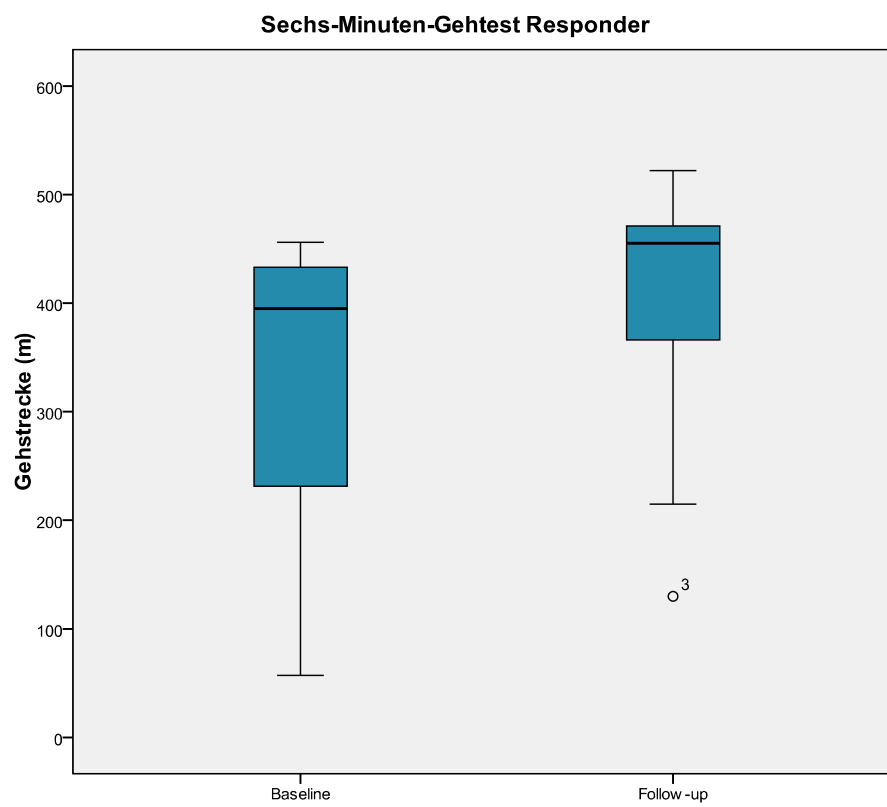
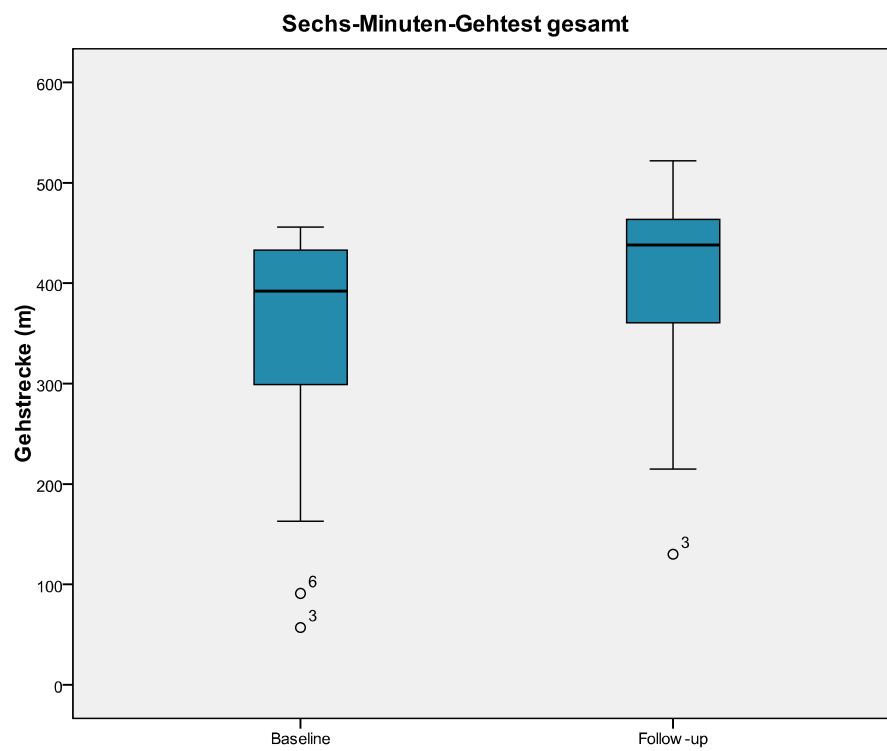
### 4.3 Sechs-Minuten-Gehtest

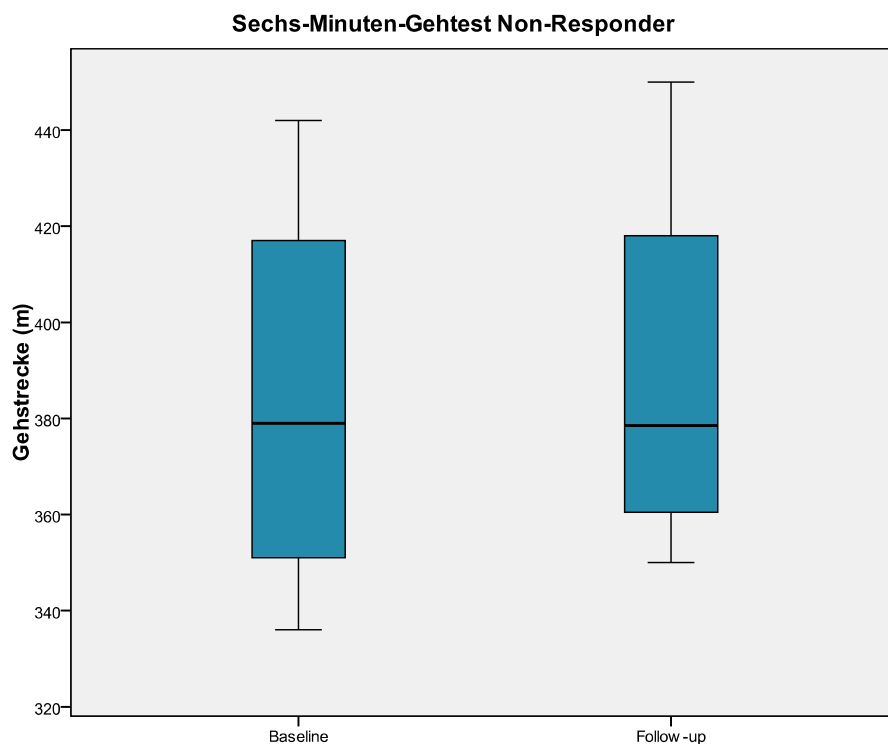
In Baseline- und Follow-up-Untersuchung zeigte sich zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder kein signifikanter Unterschied in der erzielten Laufstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest. Allerdings wurde in der Gruppe der Responder eine im Durchschnitt 76 m längere Laufstrecke in der Follow-up-Untersuchung erreicht, während sich die Non-Responder durchschnittlich nur um 5 m verbesserten.

**Tab. 9 Sechs-Minuten-Gehtest**

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Gehstrecke [m]</b>			
<b>baseline</b>	328 ± 137	384 ± 45	340 ± 124
<b>Follow-up</b>	404 ± 112	389 ± 43	401 ± 100
<b>p-Wert</b>	≤0,01	0.87	≤0,01

Abb. 5 Boxplots Sechs-Minuten-Gehtest





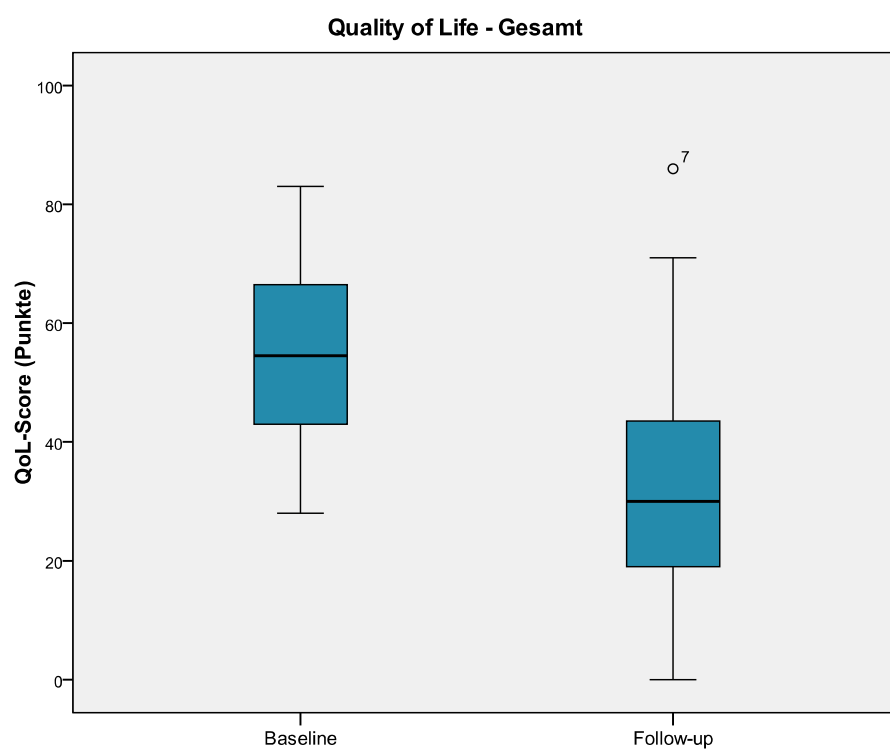
#### 4.4 „MN Quality of Life“ Fragebogen

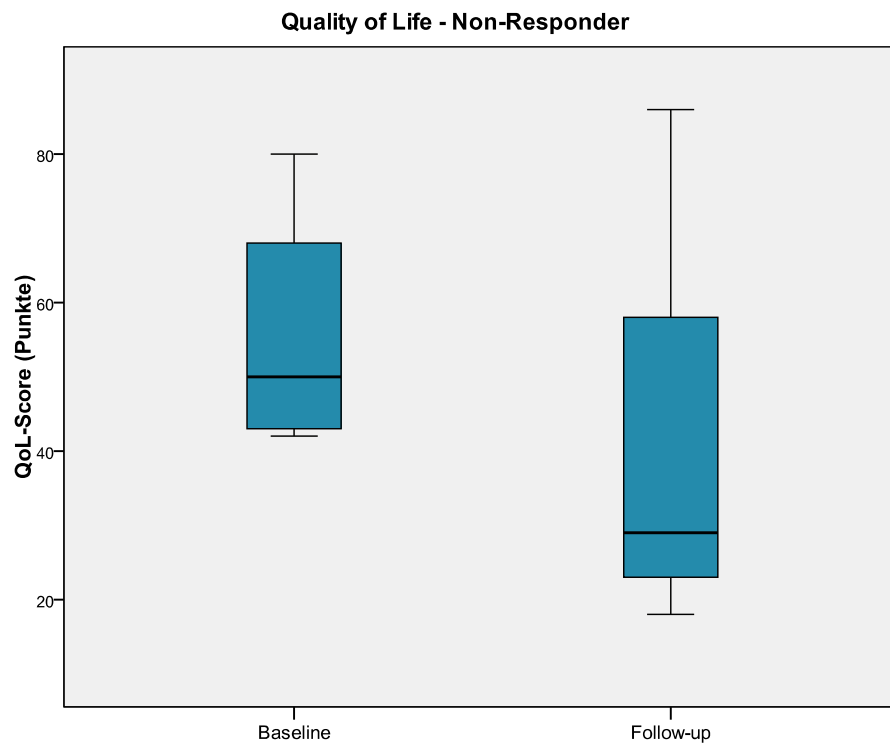
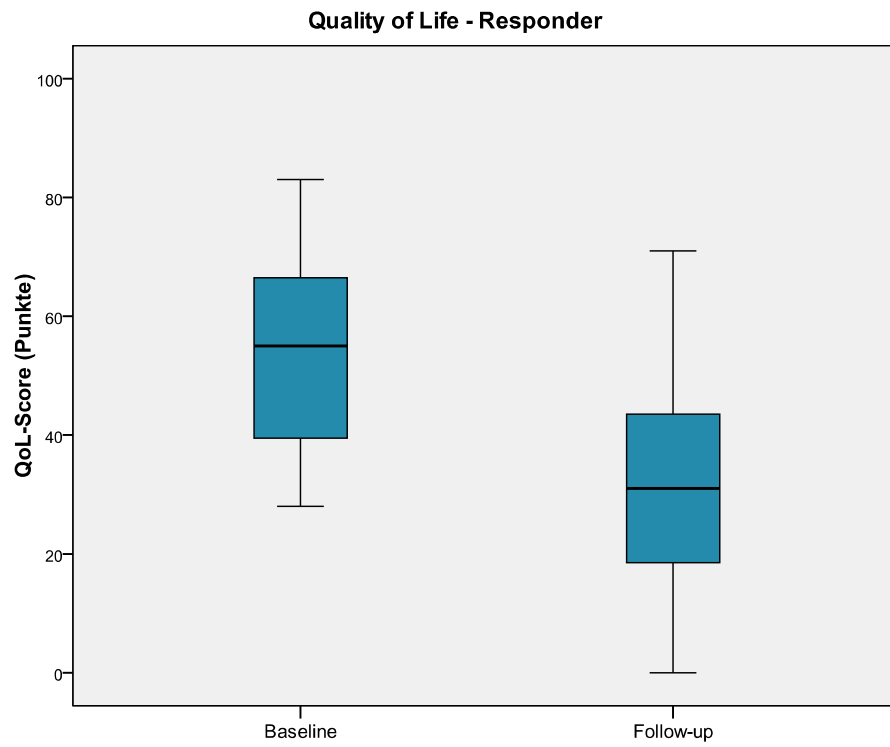
Bei der Auswertung des „MN Quality of Life“-Fragebogen ergab sich sowohl in der Gruppe der Responder als auch der Non-Responder ein durchschnittlicher Score von 55. Während die Responder eine signifikant geringere Einschränkung bei alltäglichen Tätigkeiten nach CRT- Implantation angaben, war in der Gruppe der Non-Responder lediglich ein Trend zu geringerer Einschränkung bei alltäglichen Tätigkeiten nach CRT- Implantation zu verzeichnen.

Tab. 10 Quality of Life Score

	Responder	Non-Responder	Gesamt
<b>QoL Score</b>			
<b>Baseline</b>	54,8 ± 17,7	55,5 ± 17,5	55 ± 17,2
<b>Follow-up</b>	31,8 ± 20,4	40,5 ± 30,8	33,6 ± 22,2
<b>p-Wert</b>	≤ 0,01	0,14	≤0,01

Abb. 6 Boxplots Quality-of-life-Score





#### 4.5 Spiroergometrie

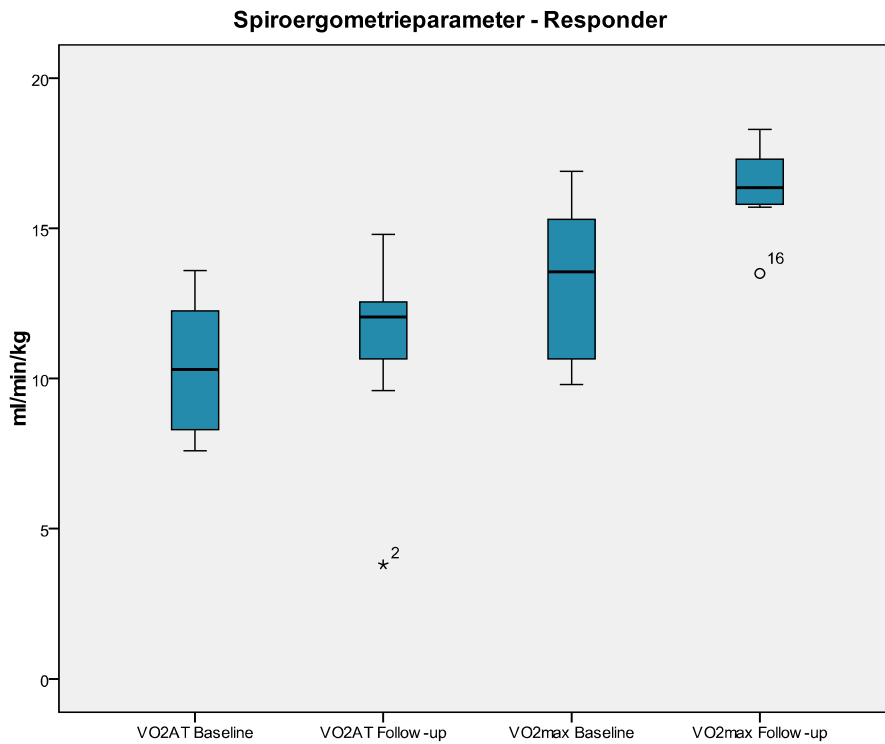
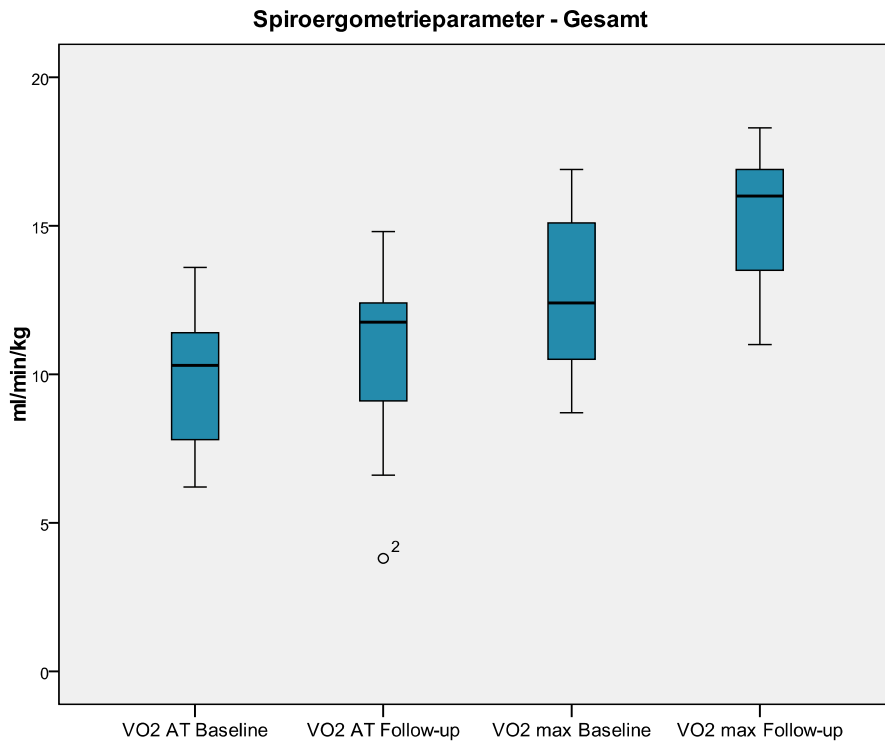
In der Spiroergometrie zeigten sich bei den beiden Patientengruppen in der Baseline-Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der maximalen Sauerstoffaufnahme und der maximalen Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle. Bei den Respondern konnte in der Follow-up-Untersuchung eine signifikante Verbesserung der Werte festgestellt werden.

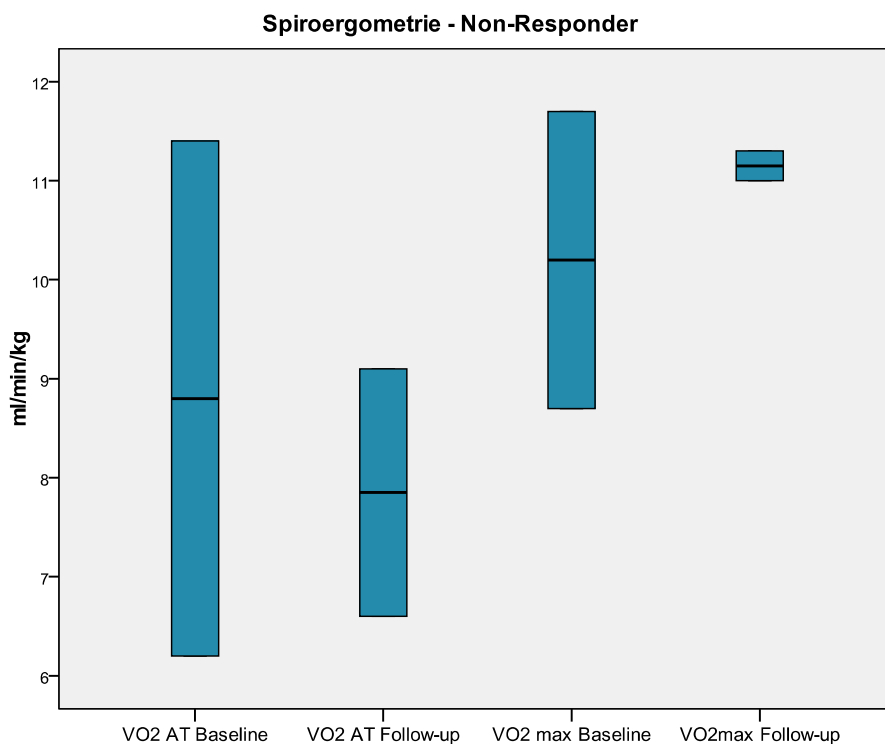
**Tab. 11 Spiroergometrie-Parameter**

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>Gesamt</b>
<b>VO<sub>2</sub>max [ml/min/kg]</b>			
<b>baseline</b>	12,5 ± 2,3	11 ± 1,6	12,2 ± 2,2
<b>Follow-up</b>	15,2 ± 2,9	11,2 ± 0,2	14,8 ± 3
<b>p-Wert</b>	0,05	0,67	0,03
<b>VO<sub>2</sub>AT [ml/min/kg]</b>			
<b>baseline</b>	9,7 ± 2,3	9,5 ± 2,9	9,7 ± 2,3
<b>Follow-up</b>	12 ± 3,6	7,9 ± 1,8	11,4 ± 3,6
<b>p-Wert</b>	0,67	0,61	0,75



Abb. 7 Boxplots Spiroergometrie





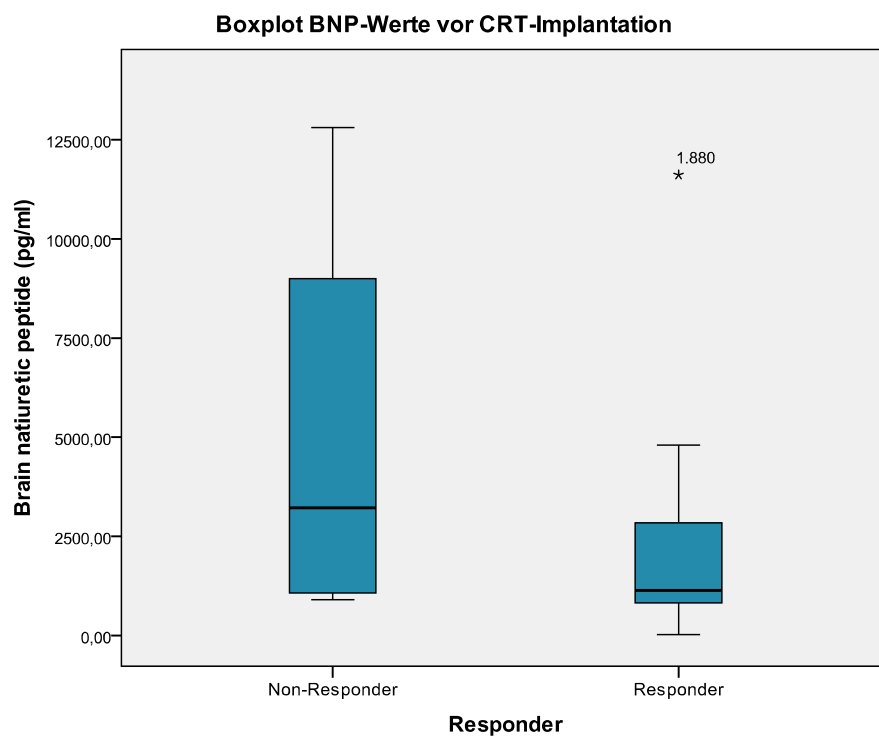
#### 4.6 Brain Natriuretic Peptide (BNP)

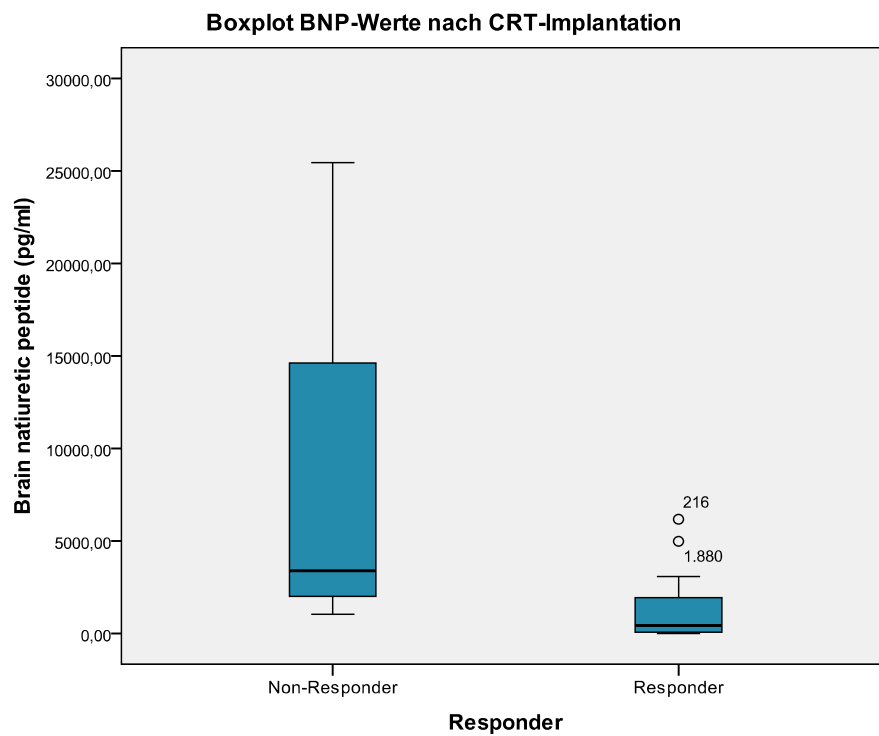
Die Responder wiesen vor CRT-Implantation im Durchschnitt einen BNP-Wert von 2162 pg/ml auf. Bei den Non-Respondern hingegen wurde ein durchschnittlicher BNP-Wert von 5036 pg/ml gemessen. In der Follow-up-Untersuchung fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den BNP-Werten der Responder und der Non-Responder. Während der durchschnittliche BNP-Wert der Responder bei 1401 pg/ml lag, war der durchschnittliche BNP-Wert der Non-Responder 8316 pg/ml. Während der BNP-Wert in der Responder-Gruppe durchschnittlich um 761 pg/ml fiel, nahm er in der Non-Responder-Gruppe um durchschnittlich 3280 pg/ml zu.

Tab. 12 BNP-Werte

	Responder	Non-Responder	p-Wert
<b>BNP-Wert baseline</b>	2162 ± 2837	5036 ± 5534	0,152
<b>Follow-up</b>	1401 ± 1883	8316 ± 11476	0,023
<b>BNP-Differenz</b>	761 ± 1931	3280 ± 6406	0,034

Abb. 8 Boxplots BNP-Werte



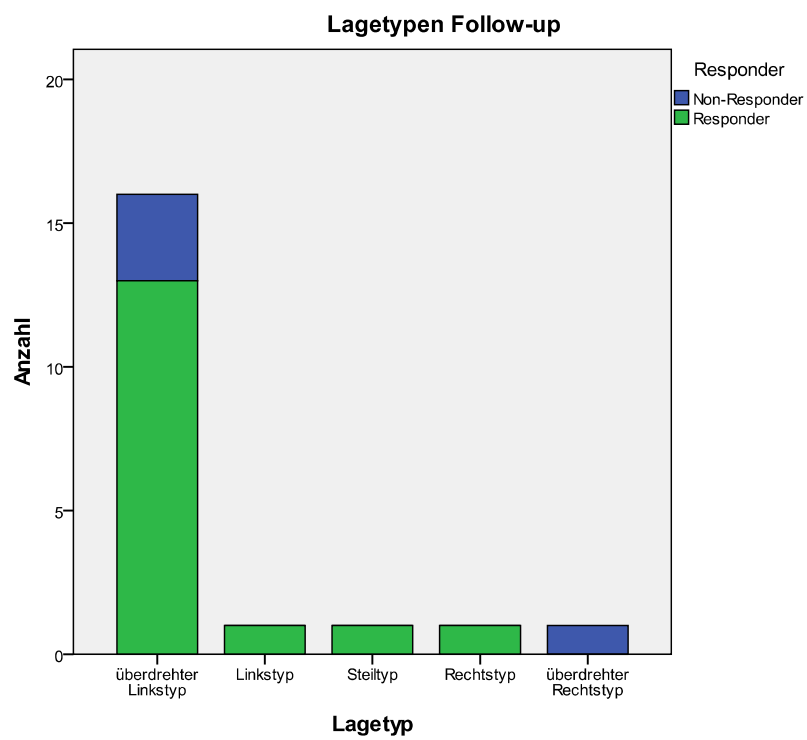
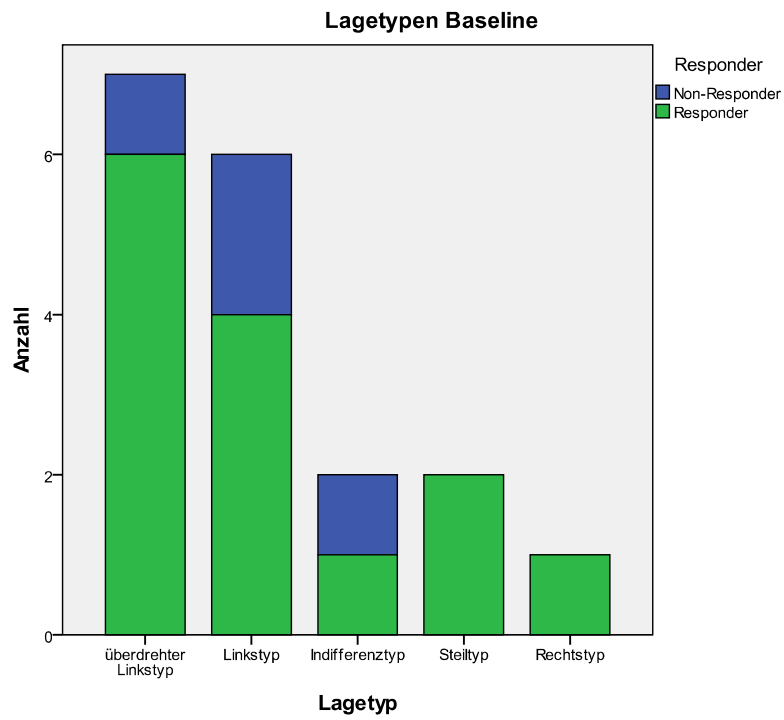


## 4.7 Elektrokardiogramm

### 4.7.1 Lagetypen

Die Diagramme der Abb. 7 zeigen die Häufigkeitsverteilung der Lagetypen vor CRT-Implantation und sechs Monate danach. In der Follow-up-Untersuchung überwiegt eindeutig der überdrehte Linkstyp mit insgesamt 16 Patienten.

Abb. 9 Balkendiagramme Lagetypen



#### 4.7.2 Dauer des QRS-Komplexes

Die QRS-Dauer verbesserte sich in der Gesamtpopulation von  $176 \pm 21$  ms vor auf  $159 \pm 26$  ms nach CRT-Implantation. Tab. 13 zeigt die Dauer der QRS-Komplexe bei Respondern und Non-Respondern vor und nach CRT-Implantation.

**Tab.13 QRS-Komplex**

	<b>Responder</b>	<b>Non-Responder</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer [ms] baseline</b>	$174 \pm 20$	$186 \pm 29$	0,350
<b>Follow-up</b>	$163 \pm 23$	$152 \pm 34$	0,443

#### 4.7.3 Herzfrequenz

Tab. 14 zeigt die durchschnittlichen im EKG bestimmten Herzfrequenzen. Nach Schrittmacher-Implantation wiesen die Responder eine signifikant niedrigere Herzfrequenz auf als die Non-Responder. Die Patienten in beiden Gruppen hatten nach CRT-Implantation einen zu 100% schrittmacherabhängigen Herzrhythmus. Zudem wurde bei allen Patienten eine optimal dosierte Betablockertherapie fortgeführt. Die Herzfrequenz der Responder nahm durchschnittlich um 6 bpm ab, während die der Non-Responder durchschnittlich um 7,5 bpm zunahm.

Tab. 14 Herzfrequenz im EKG

	Responder	Non-Responder	p-Wert
<b>Herzfrequenz [bpm] baseline</b>	71±14	77±10	0,399
<b>Follow-up</b>	65 ± 11	85 ± 18	0,011
<b>Differenz</b>	6 ± 14	-7,5 ± 9	0,086

#### 4.8 Body Surface Potential Mapping (BSPM)

Bei der Auswertung der mittels BSPM gewonnenen Daten ergab sich in der Follow-up-Untersuchung in einzelnen Ableitungen ein signifikanter Unterschied zwischen der R-Amplitude der Responder und der Non-Responder. Bei den Respondern zeigte sich in einer Ableitung 12 cm lateral der V6-Elektrode (Elektrode 83) eine signifikant niedrigere R-Amplitude. Ähnliche Unterschiede konnten auch in den benachbarten Elektroden festgestellt werden.

Tab. 15 BSPM (Follow-up)

	Responder	Non-Responder	p-Wert
<b>Elektrode 76; R-Amplitude, mV</b>	0,22 ± 0,11	0,41 ± 0,18	0,015
<b>Elektrode 82; R-Amplitude, mV</b>	0,21 ± 0,16	0,47 ± 0,39	0,046
<b>Elektrode 83; R-Amplitude, mV</b>	0,18 ± 0,10	0,46 ± 0,26	0,002
<b>Elektrode 84; R-Amplitude, mV</b>	0,17 ± 0,09	0,36 ± 0,21	0,012
<b>Elektrode 90; R-Amplitude, mV</b>	0,18 ± 0,12	0,47 ± 0,18	0,006

Für einen cut-off-Wert von 0,24 mV ergab sich in der ROC-Analyse eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88 % für die Erkennung der CRT-Response (Fläche unter der Kurve:  $0,95 \pm 0,05$ ,  $p = 0,006$ ).

Abb. 10 ROC-Kurve Elektrode 83

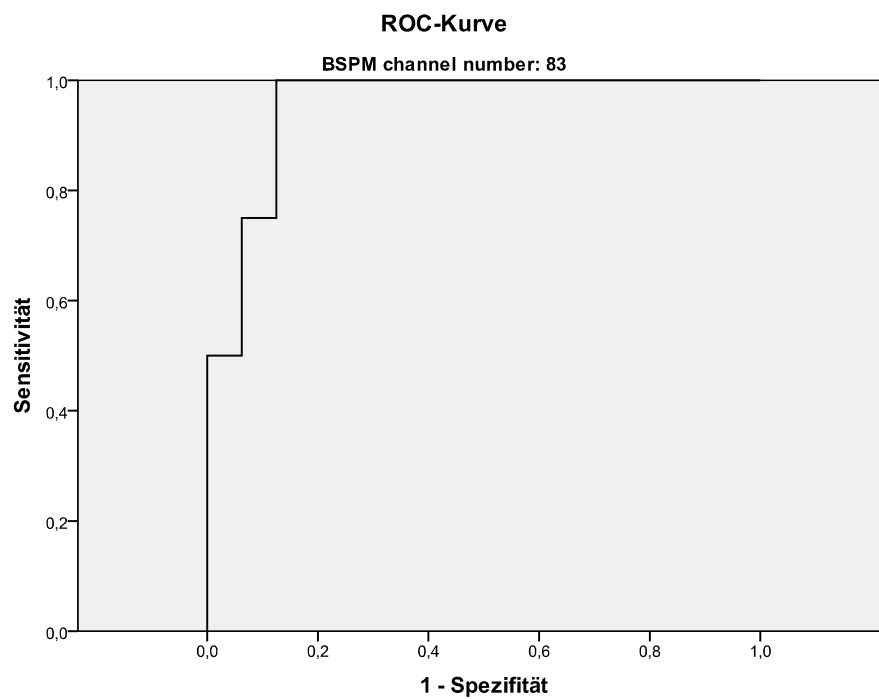
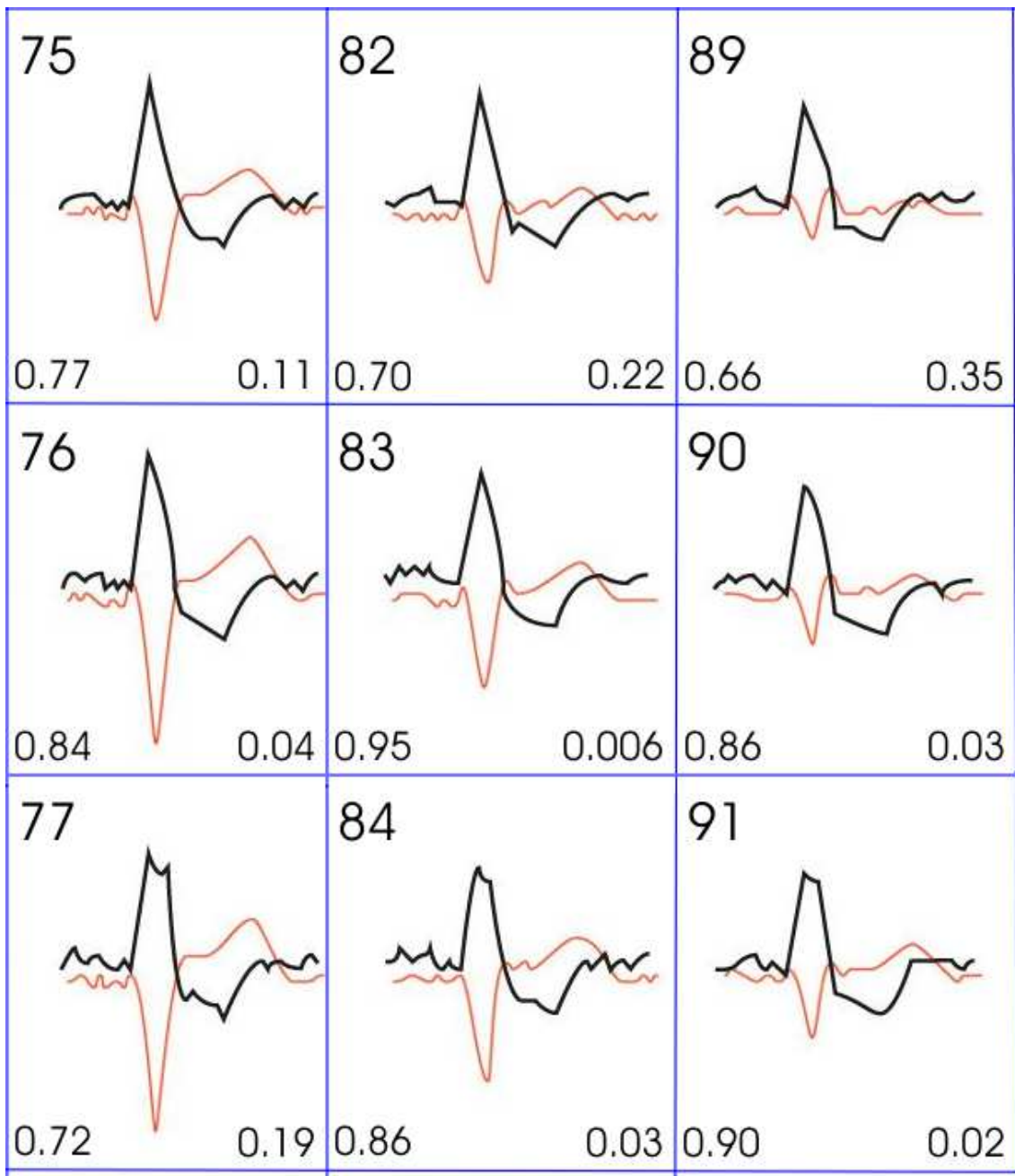






Abb. 12 Ausschnitt aus Abb.11, Ableitung 83 mit den direkt benachbarten Ableitungen 75, 76, 77, 82, 84, 89, 90, 91



## 5. Diskussion

Das Verfahren des Body Surface Potential Mapping hat die diagnostischen Möglichkeiten des herkömmlichen EKGs nicht nur bei der koronaren Herzkrankheit, beim Brugada-Syndrom und beim Long-QT-Syndrom, sondern auch bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie erweitert. Die R-Amplitude im QRS-Komplex an Ableitungsorten außerhalb der herkömmlichen 12-Kanal-Registrierung korreliert mit dem Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie.

### 5.1 Einsatz elektrokardiographischer Verfahren zur CRT-Evaluation

Bisher haben sich vor allem globale Parameter (LVEDD, EF, QRS-Breite) in der Selektion von CRT-geeigneten Patienten bewährt. Wie alle diese Parameter ist auch die QRS-Breite kein Prädiktor für die CRT-Response.<sup>[50]</sup> Pastore et al. konnten zeigen, dass das BSPM wichtige Zusatzinformationen liefert, die zur Verbesserung und Vorhersage der CRT-Response herangezogen werden können.<sup>[49]</sup> Sie analysierten die Aktivierungszeiten drei verschiedener Herzregionen unter unterschiedlichen Schrittmacherstimulationen und fanden heraus, dass das BSPM wegweisend für die Wahl der richtigen Schrittmacherelektrodenposition sein kann. Die Analyse jeder einzelnen BSPM-Elektrode könnte durch die höhere räumliche Auflösung für die CRT-Response wichtige Informationen liefern.

Rudy et al. konnten zeigen, dass Herzinsuffizienz-Patienten sehr heterogene Aktivierungsmuster des linken Ventrikels aufweisen, wobei es vor allem im anterioren Bereich vermehrt Regionen mit funktionellem Leitungsblock oder langsamer Erregungsleitung gibt.<sup>[63] [71]</sup> Wegen dieser Inhomogenität und der relativen Nähe zum Septum und zum rechten Ventrikel verbessert eine anteriore Schrittmacherstimulation des linken Ventrikels die Synchronie oft weniger effektiv als eine laterale.<sup>[65]</sup> Ähnlich wie Pastore et al. kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass mithilfe BSPM durch die Verwendung inverser Lösungen unter Berücksichtigung der heterogenen Aktivierungsmuster eine individuelle Optimierung der Schrittmacherelektrodenposition möglich ist.

Das mittels BSPM-Analyse bestimmte QRS-Integral korreliert in einigen Ableitungen stark mit der mechanischen interventrikulären Asynchronie. <sup>[64]</sup> Somit ist die Bestimmung der interventrikulären Asynchronie nicht nur durch die Echokardiographie sondern auch elektrokardiographisch möglich.

## **5.2 Einsatz der Echokardiographie zur CRT-Evaluation**

Zurzeit findet die Echokardiographie in Bezug auf die Resynchronisationstherapie ihren Einsatz vorwiegend in der Optimierung der CRT-Programmierung. Zur Vorhersage der CRT-Response wurden in der PROSPECT-Studie die verschiedenen Echokardiographie-Parameter erstmals in einer großen multizentrischen Studie evaluiert. <sup>[16]</sup> Untersucht wurden 12 verschiedene echokardiographische Asynchronie-Parameter, von denen sieben mit einem Gewebe-Doppler zu bestimmen waren. Obwohl für einige Parameter eine statistische Differenz zwischen den Gruppen bestand, war die diagnostische Güte zu gering, um eine Vorhersage zu ermöglichen. Somit kommt die PROSPECT-Studie zu dem Schluss, dass es keinen Echokardiographie-Parameter gibt, mit dem sich die CRT-Response zuverlässig vorhersagen lässt.

Wie in früheren Studien war die CRT-Response definiert als ein Anstieg der Ejektionsfraktion um mindestens 25% vom Ausgangswert. Die so definierte Gruppe der Responder zeigte außerdem Verbesserungen der NYHA-Klasse, der 6-Minuten-Gehstrecke sowie des Quality-of-life-Scores.

## **5.3 Brain Natriuretic Peptide**

In einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein Abfall des NT-proBNP um  $\geq 15\%$  im Follow-up Responder mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 77 % identifiziert. <sup>[43]</sup> In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Untersuchung eine signifikante Verbesserung der BNP-Werte nur bei den Respondern, nicht aber bei den Non-Respondern. Bei den Respondern konnte ein Abfall des BNP-Wert um durchschnittlich 34% in der Follow-up-Untersuchung beobachtet werden.

## 5.4 Weitere Ergebnisse

Im Einklang mit der echokardiographischen Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder standen die Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest, in der Spiroergometrie und im Quality-of-Life-Fragebogen.

## 5.5. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 20 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III, davon waren 13 (65 %) männlich und 7 (35 %) weiblich, vergleichbar mit der Bevölkerung, in der Männer etwa 1,5 mal häufiger von Herzinsuffizienz betroffen sind als Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 64,9 Jahren. Es wurden 16 Patienten als Responder (80%) und 4 Patienten als Non-Responder (20 %) klassifiziert. Dies stimmt nahezu mit der Beobachtung überein, dass ca. 30% der Patienten, die eine kardiale Resynchronisationstherapie erhalten, nicht signifikant davon profitieren.

## 5.6 Aussicht und Limitationen

Die Durchführung eines Body Surface Potential Mapping ist relativ aufwendig, da sie das Anbringen von 128 Ableitelektroden umfasst. Deshalb muss sich zeigen, ob ein derartiges Verfahren im von engen Zeitvorgaben geprägten Klinikalltag etablierbar ist. Eine Alternative wäre ein um die Ableitungen, die in der Studie wichtige Informationen zur CRT-Response geliefert haben, erweitertes EKG. Ein solches modifiziertes EKG wäre überall verfügbar und hätte den Vorteil der schnellen und einfachen Durchführbarkeit.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass das Studienkollektiv und insbesondere die Gruppe der Non-Responder sehr klein sind. Die Ungleichheit der Gruppengröße könnte Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse gehabt haben.

## 5.7 Schlussfolgerungen

Die mittels Body Surface Potential Mapping ermittelte R-Amplitude in EKG-Ableitungen jenseits der konventionellen Elektrodenpositionen korreliert mit dem Therapieerfolg der Resynchronisationstherapie. Ob diese Analysemethoden

auch prospektiv im klinischen Alltag helfen, den Therapieerfolg vorherzusagen sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Ein wichtiger Anwendungspunkt des BSPM könnte die Optimierung der CRT-Therapie sein. Hier sollten weitere Studien zur Auswirkung der Sondenposition auf die BSPM-Signale durchgeführt werden. Auf diesem Gebiet konnten Rudy und Mitarbeiter bereits mittels BSPM zeigen, dass die Position der LV-Elektrode Auswirkungen auf den CRT-Erfolg hat.<sup>[63]</sup> Interessant ist auch die Frage, ob Veränderungen der AV- oder VV-Überleitungszeit im BSPM Informationen liefern, die im normalen EKG nicht sichtbar sind.

## 6. Zusammenfassung

Einleitung: Die Vorhersage des Therapieerfolgs der Resynchronisationstherapie (CRT) ist trotz intensiver Entwicklung der Echokardiographie unsicher. Die Rate der Non-Responder liegt immer noch bei etwa 30%. Ziel dieser Arbeit war es, die Frage zu klären, ob bisher nicht untersuchte elektrokardiographische Parameter aus Ableitungsorten außerhalb der herkömmlichen 12-Kanal-Registrierung mit dem CRT-Erfolg korrelieren.

Methodik: Untersucht wurden 20 Herzinsuffizienz-Patienten mit folgenden Charakteristika: 13 männlich, NYHA III, Alter  $65 \pm 11$  Jahre. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde echokardiographisch vor und 6 Monate nach Implantation bestimmt. Ein Anstieg der Ejektionsfraktion um mindestens 25% in der Untersuchung 6 Monate nach Implantation wurde als Response gewertet. Alle Patienten erhielten 6 Monate nach Implantation ein BSPM mit 120 Ableitelektroden, die über den kompletten Oberkörper verteilt angebracht wurden. Die R-Amplitude wurde in allen Ableitungen bestimmt. Mittels ROC-Analyse wurde die diagnostische Güte dieses Parameters zur Erkennung des Therapieerfolgs anhand der echokardiographisch definierten Response untersucht.

Ergebnisse: Die EF verbesserte sich in der Gesamtpopulation von  $21 \pm 9$  % vor CRT-Implantation auf  $34 \pm 16$  % nach CRT-Implantation, die QRS-Dauer von  $176 \pm 21$  ms vor auf  $159 \pm 26$  ms nach CRT-Implantation. Es gab 16 Responder (EF  $38 \pm 14$  %, QRS-Dauer  $163 \pm 23$  ms) und 4 Non-Responder (EF  $20 \pm 10$  %, QRS-Dauer  $152 \pm 34$  ms). Die Responder zeigten signifikant niedrigere R-Amplituden in einer 12 cm lateral der V6-Ableitung am Rücken gelegenen Ableitung als Non-Responder (Responder:  $0,18 \pm 0,10$  mV, Non-Responder:  $0,46 \pm 0,26$  mV,  $p = 0,002$ ). Bei einem cut-off-Wert von 0,24 mV zeigte sich in der ROC-Analyse eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 88% für die Erkennung der CRT-Response (Fläche unter der Kurve:  $0,95 \pm 0,05$ ,  $p = 0,006$ ).

Schlussfolgerungen: Der Therapieerfolg der Resynchronisationstherapie korreliert mit der R-Amplitude in EKG-Ableitungen jenseits der konventionellen

Elektrodenpositionen. Ob und welche praktischen Möglichkeiten sich hieraus zur Auswahl der CRT-Kandidaten oder zur Optimierung der CRT- Einstellung ergeben, sollte durch weitere klinische Studien ermittelt werden.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators 17 (1992) N.Engl.J.Med. 327: 685 - 691
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 19 (1991) N.Engl.J.Med. 325: 293 - 302
3. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group 22 (1987) N.Engl.J.Med. 316: 1429 - 1435
4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial (1999) Lancet 353: 9 - 13
5. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group 14 (1997) N.Engl.J.Med. 336: 525 - 533
6. Bangalore, S, Kumar, S, Kjeldsen, SE, Makani, H, Grossman, E, Wetterslev, J, Gupta, AK, Sever, PS, Gluud, C, Messerli, FH (2011) Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. Lancet Oncol. 12: 65 - 82
7. Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB, Poole, JE, Packer, DL, Boineau, R, Domanski, M, Troutman, C, Anderson, J, Johnson, G, McNulty, SE, Clapp-Channing, N, Davidson-Ray, LD, Fraulo, ES, Fishbein, DP, Luceri, RM, Ip, JH (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure 4. N.Engl.J.Med. 352: 225 - 237
8. Barsheshet, A, Wang, PJ, Moss, AJ, Solomon, SD, Al-Ahmad, A, McNitt, S, Foster, E, Huang, DT, Klein, HU, Zareba, W, Eldar, M, Goldenberg, I (2011) Reverse Remodeling and the Risk of Ventricular Tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). J.Am.Coll.Cardiol. 57: 2416 - 2423
9. Bordachar, P, Lafitte, S, Reuter, S, Sanders, P, Jais, P, Haissaguerre, M, Roudaut, R, Garrigue, S, Clementy, J (2004) Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. J.Am.Coll.Cardiol. 44: 2157 - 2165

10. Boriani, G, Biffi, M, Martignani, C, Valzania, C, Diemberger, I, Bertini, M, Domenichini, G, Ziacchi, M, Branzi, A (2009) Is cardiac resynchronization therapy cost-effective? *Europace*. 11 Suppl 5: v93 - v97
11. Bradley, DJ, Bradley, EA, Baughman, KL, Berger, RD, Calkins, H, Goodman, SN, Kass, DA, Powe, NR (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials 12. *JAMA* 289: 730 - 740
12. Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J, Krueger, S, Kass, DA, De, MT, Carson, P, DiCarlo, L, DeMets, D, White, BG, DeVries, DW, Feldman, AM (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure 1. *N.Engl.J.Med.* 350: 2140 - 2150
13. Burri, H, Sunthorn, H, Shah, D, Lerch, R (2006) Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy 4. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 29: 1416 - 1425
14. Cheng, A, Helm, RH, Abraham, TP (2009) Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*. 11 Suppl 5: v10 - v14
15. Christ, M, Mueller, C (2008) Use of natriuretic Peptide assay in dyspnea. *Dtsch. Arztebl. Int.* 105: 95 - 100
16. Chung, ES, Leon, AR, Tavazzi, L, Sun, JP, Nihoyannopoulos, P, Merlino, J, Abraham, WT, Ghio, S, Leclercq, C, Bax, JJ, Yu, CM, Gorcsan, J, III, St John, SM, De, SJ, Murillo, J (2008) Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 117: 2608 - 2616
17. Cicoira, M, Zanolla, L, Rossi, A, Golia, G, Franceschini, L, Brighetti, G, Marino, P, Zardini, P (2002) Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure 39. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40: 304 - 310
18. Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E, Freemantle, N, Gras, D, Kappenberger, L, Tavazzi, L (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N.Engl.J Med.* 352: 1539 - 1549
19. Cullington, D, Goode, KM, Cleland, JG, Clark, AL (2011) Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart* 97: 1961 - 1966

20. Dickstein, K, Cohen-Solal, A, Filippatos, G, McMurray, JJ, Ponikowski, P, Poole-Wilson, PA, Stromberg, A, van Veldhuisen, DJ, Atar, D, Hoes, AW, Keren, A, Mebazaa, A, Nieminen, M, Priori, SG, Swedberg, K (2008) 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.* 10: 933 - 989
21. Ekman, I, Chassany, O, Komajda, M, Bohm, M, Borer, JS, Ford, I, Tavazzi, L, Swedberg, K (2011) Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur.Heart J.* 32: 2395 - 2404
22. Eschenbacher, H, Erich Jaeger GmbH (2002) VIASYS info Sonderausgabe Ergospirometrie . Viasys info
23. Flather, MD, Shibata, MC, Coats, AJ, van Veldhuisen, DJ, Parkhomenko, A, Borbola, J, Cohen-Solal, A, Dumitrascu, D, Ferrari, R, Lechat, P, Soler-Soler, J, Tavazzi, L, Spinarova, L, Toman, J, Bohm, M, Anker, SD, Thompson, SG, Poole-Wilson, PA (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) 4. *Eur.Heart J.* 26: 215 - 225
24. Folland, ED, Parisi, AF, Moynihan, PF, Jones, DR, Feldman, CL, Tow, DE (1979) Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 60: 760 - 766
25. Gayet, JL, Paganelli, F, Cohen-Solal, A (2011) Update on the medical treatment of stable angina. *Arch.Cardiovasc.Dis.* 104: 536 - 544
26. Götze, S, Butter, C, Fleck, E (2006) Kardiale Resynchronisation bei Herzinsuffizienz. *Clin.Res.Cardiol* 4:
27. Grines, CL, Bashore, TM, Boudoulas, H, Olson, S, Shafer, P, Wooley, CF (1989) Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 79: 845 - 853
28. Haass, M, Zugck, C, Kubler, W (2000) [The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]. *Z.Kardiol.* 89: 72 - 80

29. Habib, A, Lachman, N, Christensen, KN,Asirvatham, SJ (2009) The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist. *Europace*. 11 Suppl 5: v15 - v21
30. Hay, I, Melenovsky, V, Fetics, BJ, Judge, DP, Kramer, A, Spinelli, J, Reister, C, Kass, DA,Berger, RD (2004) Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block 2. *Circulation* 110: 3404 - 3410
31. Hjalmarson, A, Goldstein, S, Fagerberg, B, Wedel, H, Waagstein, F, Kjekshus, J, Wikstrand, J, El, AD, Vitovec, J, Aldershvile, J, Halinen, M, Dietz, R, Neuhaus, KL, Janosi, A, Thorgeirsson, G, Dunselman, PH, Gullestad, L, Kuch, J, Herlitz, J, Rickenbacher, P, Ball, S, Gottlieb, S,Deedwania, P (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283: 1295 - 1302
32. Hoppe, UC, Bohm, M, Dietz, R, Hanrath, P, Kroemer, HK, Osterspey, A, Schmaltz, AA,Erdmann, E (2005) [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z.Kardiol*. 94: 488 - 509
33. Hoppe, UC,Erdmann, E (1998) [Guidelines for therapy of chronic heart failure. German Society of Cardiology-Heart and Cardiovascular Research] 4. *Z.Kardiol*. 87: 645 - 658
34. Horacek, T (1998) *Grundlagen. Der EKG-Trainer*, Thieme, Stuttgart 1998: 4 - 6
35. Inoue, N, Ishikawa, T, Sumita, S, Nakagawa, T, Kobayashi, T, Matsushita, K, Matsumoto, K, Ohkusu, Y, Taima, M, Kosuge, M, Uchino, K, Kimura, K,Umemura, S (2005) Long-term follow-up of atrioventricular delay optimization in patients with biventricular pacing 62. *Circ.J*. 69: 201 - 204
36. Jansen, AH, Bracke, FA, van Dantzig, JM, Meijer, A, van der Voort, PH, Aarnoudse, W, van Gelder, BM,Peels, KH (2006) Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy 5. *Am.J.Cardiol*. 97: 552 - 557
37. Jong, P, Demers, C, McKelvie, RS,Liu, PP (2002) Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials 6. *J.Am.Coll.Cardiol*. 39: 463 - 470
38. Kindermann, M, Frohlig, G, Doerr, T,Schieffer, H (1997) Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block:

mitral valve Doppler versus impedance cardiography 11. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 20: 2453 - 2462

39. Krabatsch, T, Schweiger, M, Stepanenko, A, Drews, T, Potapov, E, Pasic, M, Weng, Y, Huebler, M, Hetzer, R (2011) [Improvements in implantable mechanical circulatory support systems : Literature overview and update]. *Herz* 36: 622 - 629
40. Krautzig, S, Kurowski, V (2004) *Herzinsuffizienz. Basislehrbuch Innere Medizin*, 3: 86 - 94
41. Kurzidim, K, Reinke, H, Sperzel, J, Schneider, HJ, Danilovic, D, Siemon, G, Neumann, T, Hamm, CW, Pitschner, HF (2005) Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing 1. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 28: 754 - 761
42. Lipkin, DP, Scriven, AJ, Crake, T, Poole-Wilson, PA (1986) Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)* 292: 653 - 655
43. Magne, J, Dubois, M, Champagne, J, Dumesnil, JG, Pibarot, P, Philippon, F, O'Hara, G, Senechal, M (2009) Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc. Ultrasound* 7: 39 -
44. Mark, GE, Rhim, ES, Feldman, AM, Pavri, BB (2007) Cardiac resynchronization therapy: from creation to evolution--an evidence-based review. *Congest. Heart Fail.* 13: 84 - 92
45. Melzer, C, Knebel, F, Ismer, B, Bondke, H, Nienaber, CA, Baumann, G, Borges, AC (2006) Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy 4. *Cardiovasc. Ultrasound* 4: 5 -
46. Mortensen, PT, Sogaard, P, Mansour, H, Ponsonaille, J, Gras, D, Lazarus, A, Reiser, W, Alonso, C, Linde, CM, Lunati, M, Kramm, B, Harrison, EM (2004) Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy 8. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 27: 339 - 345
47. Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, Klein, H, Brown, MW, Daubert, JP, Estes, NA, III, Foster, E, Greenberg, H, Higgins, SL, Pfeffer, MA, Solomon, SD, Wilber, D, Zareba, W (2009) Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N. Engl. J Med*
48. Moss, AJ, Zareba, W, Hall, WJ, Klein, H, Wilber, DJ, Cannom, DS, Daubert, JP, Higgins, SL, Brown, MW, Andrews, ML (2002)

Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction 12. *N.Engl.J.Med.* 346: 877 - 883

49. Pastore, CA, Tobias, N, Samesima, N, Filho, MM, Pedrosa, A, Nishioka, S, Douglas, RA, Moreira, LF, Ramires, JF (2006) Body surface potential mapping investigating the ventricular activation patterns in the cardiac resynchronization of patients with left bundle-branch block and heart failure. *J Electrocardiol* 39: 93 - 102
50. Penicka, M, Bartunek, J, De, BB, Vanderheyden, M, Goethals, M, De, ZM, Brugada, P, Geelen, P (2004) Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 109: 978 - 983
51. Perego, GB, Chianca, R, Facchini, M, Frattola, A, Balla, E, Zucchi, S, Cavaglia, S, Vicini, I, Negretto, M, Osculati, G (2003) Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study 4. *Eur.J.Heart Fail.* 5: 305 - 313
52. Pfeffer, MA, McMurray, JJ, Velazquez, EJ, Rouleau, JL, Kober, L, Maggioni, AP, Solomon, SD, Swedberg, K, Van de Werf, F, White, H, Leimberger, JD, Henis, M, Edwards, S, Zelenkofske, S, Sellers, MA, Califf, RM (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both 14. *N.Engl.J.Med.* 349: 1893 - 1906
53. Pitt, B, Poole-Wilson, PA, Segal, R, Martinez, FA, Dickstein, K, Camm, AJ, Konstam, MA, Riegger, G, Klingler, GH, Neaton, J, Sharma, D, Thiyagarajan, B (2000) Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II 1. *Lancet* 355: 1582 - 1587
54. Pitt, B, Remme, W, Zannad, F, Neaton, J, Martinez, F, Roniker, B, Bittman, R, Hurley, S, Kleiman, J, Gatlin, M (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction 5. *N.Engl.J.Med.* 348: 1309 - 1321
55. Pombo, JF, Troy, BL, Russell, RO, Jr. (1971) Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43: 480 - 490
56. Porciani, MC, Dondina, C, Macioce, R, Demarchi, G, Pieragnoli, P, Musilli, N, Colella, A, Ricciardi, G, Michelucci, A, Padeletti, L (2005) Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy 2. *Am.J.Cardiol.* 95: 1108 - 1110

57. Ramires, FJ, Mansur, A, Coelho, O, Maranhao, M, Gruppi, CJ, Mady, C, Ramires, JA (2000) Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy 8. *Am.J.Cardiol.* 85: 1207 - 1211
58. Rao, RK, Kumar, UN, Schafer, J, Vilorio, E, De, LD, Foster, E (2007) Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing 20. *Circulation* 115: 2136 - 2144
59. Rathore, SS, Curtis, JP, Wang, Y, Bristow, MR, Krumholz, HM (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure 7. *JAMA* 289: 871 - 878
60. Rector, TS, Cohn, JN (1992) Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am.Heart J.* 124: 1017 - 1025
61. Rector, TS, Kubo, SH, Cohn, JN (1993) Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am.J.Cardiol.* 71: 1106 - 1107
62. Roskamm, H (2005) Definition der Herzinsuffizienz.
63. Rudy, Y (2006) Noninvasive electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *J.Electrocardiol.* 39: S28 - S30
64. Samol, A, Klotz, S, Stypmann, J, Bruns, HJ, Houben, R, Paul, M, Vahlhaus, C (2010) QRS integral: an electrocardiographic indicator of mechanical interventricular asynchrony. *J.Electrocardiol.* 43: 242 - 250
65. Singh, JP, Klein, HU, Huang, DT, Reek, S, Kuniss, M, Quesada, A, Barsheshet, A, Cannom, D, Goldenberg, I, McNitt, S, Daubert, JP, Zareba, W, Moss, AJ (2011) Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 123: 1159 - 1166
66. Stanton, T, Hawkins, NM, Hogg, KJ, Goodfield, NE, Petrie, MC, McMurray, JJ (2008) How should we optimize cardiac resynchronization therapy? 2. *Eur.Heart J.* 29: 2458 - 2472

67. Stellbrink, C, Auricchio, A, Lemke, B, von, SW, Vogt, J, Dietz, R, Gottwik, M, Levenson, B, Meinertz, T, Osterpey, A, Tebbe, U, Strasser, RH, Werdan, K, Arnold, G, Behrenbeck, D, Fleck, E, Trappe, HJ (2003) [Policy paper to the cardiac re-synchronization therapy]2. *Z.Kardiol.* 92: 96 - 103
68. Stockburger, M, Fateh-Moghadam, S, Nitardy, A, Langreck, H, Haverkamp, W, Dietz, R (2006) Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays 4. *Europace.* 8: 881 - 886
69. van Gelder, BM, Bracke, FA, Meijer, A, Lakerveld, LJ, Pijls, NH (2004) Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy 6. *Am.J.Cardiol.* 93: 1500 - 1503
70. Vanderheyden, M, De, BT, Rivero-Ayerza, M, Geelen, P, Bartunek, J, Verstreken, S, De, ZM, Goethals, M (2005) Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy 2. *Heart Rhythm.* 2: 1066 - 1072
71. Varma, N, Jia, P, Rudy, Y (2007) Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy. *J.Electrocardiol.* 40: S174 - S178
72. Vidal, B, Sitges, M, Marigliano, A, Delgado, V, Diaz-Infante, E, Azqueta, M, Tamborero, D, Tolosana, JM, Berruezo, A, Perez-Villa, F, Pare, C, Mont, L, Brugada, J (2007) Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block 6. *Am.J.Cardiol.* 100: 1002 - 1006
73. Werder, vA (2007) Implantation von biventrikulären Schrittmachersystemen in Herzkatheterlaboren. *Visions* 15: 38 - 40
74. Yano, M, Kohno, M, Konishi, M, Takahashi, T, Seki, K, Matsuzaki, M (1994) Influence of left ventricular regional nonuniformity on afterload-dependent relaxation in intact dogs. *Am.J.Physiol* 267: H148 - H154



## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Platzierung der CRT-Elektroden (aus <a href="http://www.kardionet.de/crt-schrittmacher">http://www.kardionet.de/crt-schrittmacher</a> )	S.13
Abb. 2 Doppler der Mitralklappe (aus <a href="http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/5733.html">http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/5733.html</a> )	S. 19
Abb. 3 Platzierung der BSPM-Elektroden	S. 31
Abb. 4 Boxplots Ejektionsfraktion	S. 34
Abb. 5 Boxplots Sechs-Minuten-Gehtest	S. 37
Abb. 6 Boxplots Quality of Life Score	S. 39
Abb. 7 Boxplots Spiroergometrie	S. 42
Abb. 8 Boxplots BNP-Werte	S. 44
Abb. 9 Balkendiagramme Lagetypen	S. 46
Abb. 10 ROC-Kurve Elektrode 83	S. 49
Abb. 11 BSPMs eines Responders und eines Non-Responders übereinandergelegt	S. 50
Abb. 12 Ausschnitt aus Abb. 11	S. 51

## 9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klassifikation der New York Heart Association (aus <sup>[32]</sup> )	S. 5
Tab. 2 Framingham-Kriterien (aus <sup>[32]</sup> )	S. 6
Tab. 3 Laborparameter (aus <sup>[32]</sup> )	S. 6
Tab. 4 Studien zur Effektivität der Kardialen Resynchronisationstherapie	S. 14
Tab. 5 Kriterien zur Identifikation geeigneter Patienten (aus <sup>[66]</sup> )	S. 16
Tab. 6 Patientenkollektiv	S. 32
Tab. 7 Ejektionsfraktion	S. 33
Tab. 8 Echokardiographische Parameter	S. 35
Tab. 9 Sechs-Minuten-Gehtest	S. 36
Tab. 10 Quality of Life Score	S. 39
Tab. 11 Spiroergometrie-Parameter	S. 41
Tab. 12 BNP-Werte	S. 44
Tab. 13 QRS-Komplex	S. 47
Tab. 14 Herzfrequenz im EKG	S. 48
Tab. 15 BSPM (Follow-up)	S. 48

## 10. Abkürzungsverzeichnis

<i>AV-Intervall</i>	atrioventrikuläres Intervall
<i>BNP</i>	Brain Natriuretic Peptide
<i>BSPM</i>	Body Surface Potential Mapping
<i>CABG</i>	Coronary artery bypass grafting
<i>CRT</i>	Cardiac Resynchronization Therapy
<i>CS</i>	Coronar-Sinus
<i>Delta-PEP</i>	Differenz zwischen LV-PEP und RV-PEP
<i>FS</i>	Verkürzungsfraction
<i>LVEDD</i>	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<i>LVESD</i>	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
<i>LV-PEP</i>	linksventrikuläres elektromechanischen Delay
<i>MPI</i>	Myocardial Performance Index
<i>NT-pro-BNP</i>	N-terminales pro brain natriuretic peptide
<i>PTCA</i>	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
<i>RVEDD</i>	rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
<i>RV-PEP</i>	rechtsventrikuläres elektromechanischen Delay
<i>VV-Intervall</i>	interventrikuläres Intervall







