



Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Klinik an der Technischen Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Direktor: Univ-Prof. Dr. H. Schunkert

Abteilung für Elektrophysiologie

Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie -

Randomisierter Vergleich zwischen Elektrokardiographischer und 3D-Echokardiographischer Optimierung

Simon Hauck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Chr. Kolb
2. Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 26.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.10.2016 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Einleitung..... | 4 |
| 1.1 Chronische Herzinsuffizienz..... | 5 |
| 1.1.1 Definition..... | 5 |
| 1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling..... | 6 |
| 1.1.3 Klassifikation..... | 7 |
| 1.1.4 Diagnostik..... | 8 |
| 1.1.5 Therapie..... | 9 |
| 1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie..... | 11 |
| 1.2.1 Grundlagen und Geschichte..... | 11 |
| 1.2.2 Effekte | 11 |
| 1.2.3 Indikationen..... | 11 |
| 1.3 Nonresponder | 12 |
| 1.3.1 Prädiktoren | 13 |
| 1.3.2 Echokardiographische Methoden | 13 |
| 1.3.3 Linksventrikuläre Sondenlage und Narbengewebe | 16 |
| 1.3.4 Optimierungsmethoden nach der CRT-Implantation | 17 |
| 2 Problemstellung..... | 20 |
| 3 Material und Methodik | 23 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 23 |
| 3.2 Studiendesign | 24 |
| 3.2.1 Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse | 24 |
| 3.2.2 Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse | 24 |
| 3.2.3 Protokoll 2b: Prognostische Parameter..... | 26 |
| 3.2.4 Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten | 26 |
| 3.3 Statusbewertung der Patienten | 26 |
| 3.4 Implantation und Einstellung des Schrittmachers..... | 27 |
| 3.5 Elektrokardiogramm | 28 |
| 3.6 Transthorakale 2- und 3-D-Echokardiographie | 29 |
| 3.6.1 Systolischer Dyssynchronitätsindex | 31 |
| 3.6.2 CRT-Optimierung..... | 31 |
| 3.7 Medikation | 31 |
| 3.8 Statistische Analyse | 32 |
| 4 Ergebnisse..... | 33 |
| 4.1 Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse | 33 |
| 4.1.1 Patientencharakteristika..... | 33 |
| 4.1.2 Optimierung der AV-Verzögerung..... | 34 |
| 4.1.3 Optimierung der VV-Verzögerung..... | 35 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.2 | Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse | 37 |
| 4.2.1 | Patientencharakteristika..... | 37 |
| 4.2.2 | Schrittmachereinstellungen | 39 |
| 4.2.3 | Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen..... | 41 |
| 4.2.4 | Sekundäre Endpunkte: Echokardiographisches Ansprechen..... | 41 |
| 4.2.5 | Langzeitverlauf..... | 44 |
| 4.2.6 | Kaplan Meier Kurven | 46 |
| 4.3 | Protokoll 2b: Prognostische Parameter | 48 |
| 4.4 | Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten | 51 |
| 4.4.1 | Patientencharakteristika..... | 51 |
| 4.4.2 | 3-Monats Anschlussuntersuchung..... | 52 |
| 4.5 | Reproduzierbarkeit..... | 52 |
| 5 | Diskussion..... | 53 |
| 5.1 | Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse | 53 |
| 5.2 | Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse | 57 |
| 5.2.1 | Patientenkollektiv | 57 |
| 5.2.2 | Ergebnisse..... | 57 |
| 5.2.3 | Limitationen | 59 |
| 5.2.4 | Schlussfolgerung | 60 |
| 5.3 | Protokoll 2b: Prognostische Parameter | 60 |
| 5.4 | Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten | 62 |
| 6 | Zusammenfassung | 64 |
| A | Anhang | 67 |
| A.1 | Klassifikation von Evidenzgrad und –niveau | 67 |
| | Literaturverzeichnis | 68 |
| | Tabellenverzeichnis | 81 |
| | Abbildungsverzeichnis | 82 |
| | Publikationsliste..... | 83 |
| | Danksagung..... | 84 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------|---|
| Δ LV-RV-PEP | Differenz der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode |
| 2DE | 2-Dimensionale Echokardiographie |
| 3DE | 3-Dimensionale Echokardiographie |
| 6-MWT | Sechs Minuten Gehstest (six-minute walking test) |
| AoVTI | Aortales Geschwindigkeitszeitintegral (aortic velocity time integral) |
| AV | Atrioventrikulär (zwischen Vorhof und Ventrikel) |
| CCS | Clinical Composite Score |
| CRT | Kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronisation therapy) |
| CW-Doppler | Continuous-Wave Doppler Echokardiographie |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESC | European Society of Cardiology |
| HMV | Herzminutenvolumen |
| ICD | Defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator) |
| ICM | Ischämische Kardiomyopathie |
| Kardio-MRT | Kardiale Magnetresonanztomographie |
| LSB | Linksschenkelblock |
| LV | Linksventrikulär |
| LV-EDV | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LV-EF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LV-ESV | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen |
| NNT | Anzahl benötigter Behandlungen (number needed to treat) |
| NYHA | Klinische Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association |
| OR | Quotenverhältnis (Odds Ratio) |
| PEP | Präejektionsintervall (pre-ejection period) |
| PW-Doppler | Pulsed-Wave Doppler Echokardiographie |
| RAAS | Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-System |
| RV | Rechtsventrikulär |
| SDI | Systolischer Dyssynchronitätsindex (systolic dyssynchrony index) |
| SPWMD | Verzögerung der Einwärtsbewegung der posterioren Wand gegenüber der des Septums (septal-to-posterior wall motion delay) |
| TDI | Gewebedoppler Echokardiographie (tissue Doppler imaging) |
| TSI | Tissue Synchronization Imaging |
| Ts-SD | Standardabweichung von der Geschwindigkeit bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums im 12-Segment-Modell |
| VV | Interventrikulär |

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt aufgrund der demographischen Entwicklung hin zu einer immer älter werdenden Bevölkerung ein kontinuierlich wachsendes Problem dar. Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie bleibt die Morbidität und Mortalität hoch (Cleland et al. 2005; Linde et al. 2002; Salukhe et al. 2004; Young et al. 2003). Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz treten zu 30-50% kardiale Reizleitungsstörungen vom Linksschenkelblock-(LSB-)Typ auf (Grimm et al. 1998; Moss et al. 2002), welche einen asynchronen Kontraktionsablauf mit damit verbundenen negativen hämodynamischen Auswirkungen zur Folge haben können (Willems et al. 1985). Der LSB führt häufig zu einer reduzierten Kontraktionskraft und Ejektionsfraktion (EF), sowie einer Verkürzung der diastolischen Füllungszeit und zu funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (Erlebacher et al. 2001; Grines et al. 1989; Xiao et al. 1991, 1992).

Um diese negativen Konsequenzen zu minimieren, muss der gestörte Kontraktionsablauf rekoordiniert werden. Dies ist medikamentös oft nicht zu erreichen, sodass als neue Therapieoption die Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) entwickelt wurde, bei der spezielle biventrikuläre Herzschrittmacher mit einer zusätzlichen linksventrikulären Elektrode eingesetzt werden. Diese Aggregate erlauben im Gegensatz zu herkömmlichen Herzschrittmachern eine simultane Stimulation beider Ventrikel und somit eine synchronere Kontraktion des Herzens (Perego et al. 2003; Sogaard et al. 2002; van Gelder et al. 2004).

Die CRT hat sich mittlerweile bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse II-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie sowie bei ventrikulärer Leitungsverzögerung etabliert (McMurray et al. 2012). Kurz- und Langzeitstudien haben die klinischen Vorteile der CRT gezeigt (Cleland et al. 2005; Moss et al. 2009; Sunsaneewitayakul et al. 2007; Tang et al. 2010). Allerdings sprechen ein Drittel (25-45%) der Herzinsuffizienzpatienten, welche die bisherigen Auswahlkriterien erfüllen, klinisch nicht auf die CRT an (sogenannte Nonresponder), (W. T. Abraham et al. 2002; Bax, Bleeker, et al. 2004; Birnie et al. 2006; Molhoek et al. 2004; Reuter et al. 2002).

Da es sich bei dem oben erwähnten LSB um eine heterogene Störung der Erregungsausbreitung handelt (Auricchio et al. 2004; Fung et al. 2004; Jia et al. 2006), ist es für den Erfolg der CRT besonders wichtig, die richtige Auswahl der geeigneten Patienten zu treffen und eine individuelle Optimierung des Schrittmachers durchzuführen. Dazu wurden eine Vielzahl verschiedener Optimierungsmethoden entwickelt, um eine für den Patienten optimale Latenz des Atrioventrikulären-(AV-)Intervalls sowie des Interventrikulären-(VV-)Intervalls zu finden. Diese basieren auf elektrokardiographischen (EKG) und 2D-Echokardiographischen (2DE) Verfahren und konnten gegenüber einer

Standardeinstellung der Intervalle des Schrittmachers zum Teil zu einem besseren Ansprechen der Patienten auf die CRT verhelfen (Cuoco et al. 2012). Jedoch erwies sich bisher keine dieser unterschiedlichen Techniken einer Standardeinstellung gegenüber als eindeutig überlegen, sodass eine individuelle Optimierung des Schrittmachers in der Praxis relativ selten genutzt wird (Gras et al. 2009).

In dieser Arbeit soll die Optimierung der Schrittmacherintervalle mit Hilfe der neuen Technik der dreidimensionalen Echokardiographie (3DE) untersucht werden. Diese Untersuchungsmethode lässt eine genauere Darstellung und Beurteilung des Kontraktionsablaufes zu (Jenkins et al. 2004; Kapetanakis et al. 2005; Sugeng et al. 2006) und könnte somit durch die Beurteilung der Synchronität in den verschiedenen Schrittmacherverzögerungen zu einer besseren Optimierung der Schrittmachereinstellungen führen. Infolgedessen könnte auch die Rate an Nonrespondern reduziert werden, welche trotz der bisher angewandten Optimierungsmethoden nicht maßgeblich gesenkt werden konnte (Gras et al. 2009).

Da die derzeitigen Auswahlkriterien der CRT nicht suffizient sind, ist die Identifikation der Nonresponder bereits vor der Schrittmacherimplantation von großer Relevanz. Durch zahlreiche Studien wurde versucht, aussagekräftigere prognostische Parameter mit Hilfe von diversen 2D-Echokardiographischen Methoden zu ermitteln (Bax, Bleeker, et al. 2004; Breithardt et al. 2003; Chung et al. 2008; Sogaard et al. 2002; Yu et al. 2002).

In der 3DE ist durch die wesentlich genauere Darstellung des Kontraktionsablaufs ein großes Potential zur Auffindung geeigneter prognostischer Parameter anzunehmen. Die Analyse dieser potentiell relevanten Parameter stellt einen weiteren Aspekt dieser Arbeit dar.

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Aus pathophysiologischer Sicht ist das Herz bei der Herzinsuffizienz aufgrund abnormaler Herzstruktur oder –funktion nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen (Hoppe et al. 2005; McMurray et al. 2012). Jackson beschreibt die Herzinsuffizienz als Multisystemerkrankung und verweist zusätzlich auf neurohumorale Veränderungen, u. a. auf eine Stimulation des sympathischen Nervensystems, mit dem der Organismus die Dysfunktionen der Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Nierenfunktion zu kompensieren versucht (Jackson et al. 2000).

Das klinische Syndrom einer Herzinsuffizienz ist definiert durch typische Symptome (z.B. Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention), sowie klinische Zeichen (z.B. erhöhter

jugulärer venöser Druck, pulmonale Rasselgeräusche und verlagertes Herzspitzenstoß), die auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen (Hoppe et al. 2005; McMurray et al. 2012).

1.1.2 Pathophysiologie und Remodelling

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen in Industrieländern liegt bei 1-2%. Allerdings steigt sie bei über 70-Jährigen auf über 10% an, da die Herzinsuffizienz vorwiegend ein Problem der älteren Bevölkerung darstellt (Ho et al. 1993; Mosterd et al. 2007). Es gibt viele Ursachen für Herzinsuffizienz, die sich weltweit unterschiedlich verteilen. In den Industriestaaten ist die koronare Herzkrankheit für 2/3 der Fälle von systolischer Herzinsuffizienz verantwortlich, wobei arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus in vielen Fällen mit dazu beitragen. Seltener können die idiopathische dilatative Kardiomyopathie, virale Myokarditiden, Alkoholmissbrauch, Chemotherapie oder angeborene Herzfehler sein (Ackerman et al. 2011; McMurray et al. 2012).

Folge ist eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion und damit ein verringertes Herzminutenvolumen (HMV). Dieses führt zur Aktivierung verschiedener neurohormoneller und kardialer Kompensationsmechanismen. Um das benötigte Herzzeitvolumen für eine ausreichende Organperfusion aufrecht zu erhalten, besitzt das Herz verschiedene Anpassungsmechanismen. Der Wichtigste ist der Frank-Straub-Starling-Mechanismus, der das Schlagvolumen bei gleichbleibender Herzfrequenz an die Vorlast anpasst. Das sympathische Nervensystem versucht das HMV durch eine Erhöhung der Herzfrequenz, erhöhte Kontraktilität und periphere Vasokonstriktion aufrecht zu erhalten. Das Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-System (RAAS) verursacht durch Angiotensin II ebenfalls eine Vasokonstriktion und durch Aldosteron eine Natrium- und Wasserretention. Daneben hat das Herz die Möglichkeit, eine Kontraktilitätssteigerung durch myokardiale Hypertrophie und Veränderung der extrazellulären Matrix zu erreichen, auch ventrikuläres Remodelling genannt. Anfangs führen diese Mechanismen zu einer guten Adaption. Langfristig jedoch resultiert dies in einer Fehlanpassung mit Dekompensation der Herzfunktion.

Durch die erhöhte Aktivität des adrenergen Systems kommt es zu einer Desensibilisierung und Verminderung der Beta-Rezeptoren am Herzen, so dass nun das Herz bei vermehrter körperlicher Belastung die Kontraktilität nicht mehr ausreichend steigern kann. Überdies führen die erhöhten Aldosteron- und Angiotensin-II-Spiegel zu einer Ventrikelfibrose und damit zu einer Abnahme der ventrikulären Compliance. Zudem wird die Nachlast erhöht. Dadurch kann es zu einer subendokardialen Ischämie mit weiterer Abnahme der Kontraktilität und Einschränkung der Herzfunktion kommen – ein Circulus Vitiosus (Baig et al. 1999; Jackson et al. 2000; Takano et al. 2003).

Remodelling

Die strukturellen Umbauvorgänge am Herzen im Rahmen der Herzinsuffizienz wirken sich negativ auf die Herzfunktion aus und werden als Remodelling bezeichnet. Das ventrikuläre Remodelling wurde zuerst am Tiermodell bei linksventrikulärer Belastung und Schädigung beschrieben. Hierbei handelt es sich im Allgemeinen um eine Vergrößerung der Ventrikel und eine zunehmende Versteifung der Ventrikelwände in Folge einer chronischen Überbelastung der verbleibenden funktionellen Myozyten. Histologisch liegt dem Remodelling eine Hypertrophie und Apoptose der Kardiomyozyten, sowie eine Zunahme an interstitiellem Kollagen zugrunde (Konstam et al. 2011).

1.1.3 Klassifikation

Die klinische Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation funktionell entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgen. Patienten mit NYHA Klasse I haben dementsprechend eine objektive kardiale Dysfunktion, sind jedoch subjektiv asymptomatisch. Eine Verbesserung der Symptomatik ist neben der Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate eines der Hauptziele der Therapie der Herzinsuffizienz und wird dementsprechend oft als klinischer Endpunkt zur Untersuchung des Therapieerfolgs in Studien zur Herzinsuffizienz verwendet (Hoppe et al. 2005; McMurray et al. 2012).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA, AWMF 2005 (Hoppe et al. 2005)

| NYHA Klasse | Belastbarkeit des Patienten |
|--------------------|---|
| I (asymptomatisch) | Uneingeschränkte Belastbarkeit und keine Symptome |
| II (leicht) | Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung |
| III (mittelschwer) | Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung |
| IV (schwer) | Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit. |

Einen objektiven Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz stellt die Ejektionsfraktion (EF) dar. Sie bezeichnet den Anteil des vom Herzen ausgeworfenen Blutes (Schlagvolumen) im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen der Herzkammer (Enddiastolisches Volumen – EDV). Das Schlagvolumen ergibt sich aus der Differenz zwischen dem EDV und dem Endsystolischen Volumen (ESV).

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}$$

Die EF wird meist echokardiographisch erhoben, kann aber auch invasiv in der Herzkatheteruntersuchung gemessen werden (Lang et al. 2005).

Tabelle 2: Referenzwerte für die echokardiographische Einschätzung der globalen Pumpfunktion anhand der Ejektionsfraktion nach Lang et al. (Lang et al. 2005)

| Ejektionsfraktion | Pumpfunktion |
|-------------------|----------------------------|
| ≥ 55 % | normal |
| 45–54 % | leichtgradig eingeschränkt |
| 30–44 % | mittelgradig eingeschränkt |
| < 30 % | hochgradig eingeschränkt |

1.1.4 Diagnostik

Zur Verdachtsdiagnose einer chronischen Herzinsuffizienz führt der Nachweis charakteristischer klinischer Symptome und der Beweis einer kardialen Dysfunktion erfolgt durch objektive Tests. Dazu werden u. a. ein Elektrokardiogramm (EKG), Röntgen-Thorax, Laboruntersuchungen, Belastungstests und Echokardiographie verwendet (McMurray et al. 2012).

Letztere stellt die wichtigste nichtinvasive Methode zur Diagnose dar (Hoppe et al. 2005). Sie gibt Aufschluss über die Volumina und Wanddicke der Ventrikel sowie die Klappenfunktion. Mittels Bestimmung der Ejektionsfraktion kann der Schweregrad einer systolischen Herzinsuffizienz beurteilt werden. Auf eine diastolische Herzinsuffizienz weisen Relaxationsstörungen der Ventrikelwände hin (Nagueh et al. 2009). Mittels Elektrokardiogramm lassen sich der Herzrhythmus und die elektrische Erregungsausbreitung darstellen. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz können im EKG einen Linksschenkelblock aufweisen, welcher für die Therapieplanung, insbesondere der CRT, von großer Bedeutung ist (McMurray et al. 2012).

Nach Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz muss die Ursache der Kardiomyopathie ermittelt werden. Dazu können weitergehende bildgebende Verfahren wie die Koronarangiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) angewendet werden (McMurray et al. 2012). Die invasive Koronarangiographie dient hierbei u.a. zur Abklärung einer koronaren Herzerkrankung, welche in vielen Fällen zu einer ischämischen Kardiomyopathie führt. Diese wiederum stellt die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz dar. In unklaren Fällen kann eine Kardio-MRT bei der Ursachenforschung einer Kardiomyopathie hilfreich sein. Sie liefert sehr genaue Werte bezüglich kardialer Volumina und Wandbewegungen und kann somit bei schlechter Schallqualität in der Echokardiographie als Alternativmethode angewandt werden (Raman et al. 2009).

1.1.5 Therapie

Prävention und kausale Therapie

Die frühzeitige Behandlung kausaler Erkrankungen kann die Entwicklung einer Herzinsuffizienz verhindern bzw. verzögern. In der Primärprävention ist die konsequente Therapie koronarvaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus essentiell. Sekundärprophylaktisch steht die Behandlung einer Myokardischämie, eine frühzeitige Revaskularisierung bei Myokardinfarkt und die Vorbeugung eines Reinfarkts im Vordergrund. Seltener Ursachen wie Klappenfehler, angeborene Herzvitien und Rhythmusstörungen sowie endokrinologisch bedingte Störungen (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen) sollten ebenfalls frühzeitig erkannt und therapiert werden (Hoppe et al. 2005).

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist eine wichtige und gut erforschte Säule in der Therapie der Herzinsuffizienz. Sie soll die Symptome lindern sowie die Hospitalisierungsrate und Mortalität senken. Zu den wichtigsten Medikamentengruppen gehören neurohumorale Inhibitoren (Angiotensin Converting Enzym-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-II-Antagonisten, Betablocker), Diuretika, Vasodilantien (Nitrate) und positiv inotrop wirkende Medikamente (Digitalisglykoside), (McMurray et al. 2012). ACE-Hemmern wurde in den CONSENSUS- und SOLVD-Studien eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduzierung der Mortalität und Hospitalisierungsrate nachgewiesen (The CONSENSUS Trial Study Group 1987; The SOLVD Investigators 1991). Sie sollten zusammen mit Betablockern bei Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt werden. Für Betablocker wurden in drei großen Schlüsselstudien (CIBIS-II (CIBIS-II Investigators and Committees 1999), COPERNICUS (Packer et al. 2002), MERIT-HF (Hjalmarson Å 2000)) ebenfalls ein Überlebensvorteil und eine Reduktion der Krankenhauseinweisungen nachgewiesen. Bei Unverträglichkeit der ACE-Hemmer werden Angiotensin-Rezeptor-Blocker als Alternative empfohlen (Maggioni et al. 2002). Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten wie Spironolakton wurde ebenfalls in großen randomisierten Studien ein Vorteil in der Mortalität bei schwerer Herzinsuffizienz NYHA III-IV nach Herzinfarkt (Pitt et al. 2003) und seit kurzem auch bei leichter Herzinsuffizienz NYHA II nachgewiesen (Zannad et al. 2011). Für Patienten mit Stauungszeichen wie Dyspnoe und Ödemen werden Diuretika mit dem Ziel eingesetzt, eine Euvolämie bei möglichst geringer Dosis zu erreichen (McMurray et al. 2012).

Defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator – ICD)

Ungefähr die Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten verstirbt plötzlich und unvorhergesehen, meist durch ventrikuläre Arrhythmien. Deshalb ist die Prävention des plötzlichen Herztodes ein wichtiges Ziel der Therapie. Die oben genannten Medikamente können das Risiko zwar

reduzieren, jedoch nicht vollständig. Auch Antiarrhythmika senken das Risiko nicht weiter (Zipes et al. 2006), so dass ICDs einen wichtigen Stellenwert in der Reduktion der Mortalität besitzen.

In großen Multicenterstudien wurde der Nutzen bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II-III mit reduzierter Ejektionsfraktion kleiner 30-35% belegt. Hier sind die SCD-Heft Studie, sowie MADIT-II zu nennen, die bei Behandlung mit ICD zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern eine relative Risikoreduktion der Mortalität von 23-31% erreichten (Bardy et al. 2005; Moss et al. 2002).

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die CRT hat sich als sehr wertvolle Behandlungsmöglichkeit für ausgewählte Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA Klasse II-IV, QRS-Breite über 120-130ms, Linksschenkelblock oder verlängerter QRS-Breite und niedriger $EF \leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie etabliert (McMurray et al. 2012).

1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie

1.2.1 Grundlagen und Geschichte

Da manche Patienten mit Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie und der damit verbundenen Erregungsausbreitungsstörung nach wie vor symptomatisch bleiben, wurde für diese Patienten nach einer weiteren Therapiemöglichkeit gesucht. Als Ansatzpunkt diente der bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu bis zu 50% auftretende LSB (Grimm et al. 1998; Moss et al. 2002). Aufgrund der hiermit assoziierten unphysiologischen Kontraktionsmuster (Schaukelbewegung) des Herzens wurden die biventrikulären Schrittmacher zur Resynchronisation des Erregungsablaufs und der Kontraktion entwickelt.

1.2.2 Effekte

Durch spezielle Herzschrittmachersysteme mit konventioneller rechtsventrikulärer Sonde und zusätzlicher (epikardial in einer Koronarvene platzierter) linksventrikulärer Sonde kann die Kontraktions-Synchronität beider Ventrikel wiederhergestellt werden und so die effektive Herzleistung verbessert werden. Damit verbunden ist eine Verbesserung der Belastbarkeit und somit auch der Lebensqualität. Im Speziellen wurde eine sofortige und langfristige Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) und eine deutliche Verkleinerung des linken Ventrikels (LV-Reverse-Remodelling) aufgezeigt (W. T. Abraham et al. 2002; Bristow et al. 2004; Butter et al. 2008; Cazeau et al. 2001; Cleland et al. 2005; Yu, Lin, Fung, et al. 2003). In Multicenterstudien konnte sowohl für schwere Symptomatik mit NYHA III-IV (Bristow et al. 2004; Cleland et al. 2005), als auch in aktuell erschienenen Studien für leichte Symptomatik mit NYHA II (Moss et al. 2009; Tang et al. 2010) eine Senkung der Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate durch die CRT gezeigt werden.

1.2.3 Indikationen

In Frage kommen für diese Methode somit Patienten, bei denen eine ausgeprägte Asynchronie der rechts- und links-ventrikulären Kontraktion mit dadurch bedingter Reduktion der eigentlich möglichen Herzleistung besteht.

Die CRT hat in den aktuellen ESC-Leitlinien eine Klasse-IA-Indikation (Klassifikationssysteme siehe Anhang A.1, S.67) für Patienten mit Sinusrhythmus, QRS-Dauer ≥ 120 ms bei vorhandenem Linksschenkelblock (LSB) bzw. ≥ 150 ms ohne Vorliegen eines LSB, einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) $\leq 35\%$ mit

Symptomen der Herzinsuffizienz NYHA Klasse III-IV trotz optimaler medikamentöser Therapie.

Für NYHA Klasse II gibt es in dem Update der Leitlinien 2013 aufgrund der positiven Ergebnisse der Studien von Moss et al. (2009) und Tang et al. (2010) auch eine Klasse-IA-Indikation unter den gleichen Bedingungen, mit Ausnahme der QRS-Dauer, die hier bei Linksschenkelblock mindestens 130ms und sonst mindestens 150ms betragen muss (Brignole et al. 2013). Moss et al. (2009) konnten in der richtungsweisenden Studie "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronisation Therapy" (MADIT-CRT) zeigen, dass auch Hochrisikopatienten mit milder Herzinsuffizienz NYHA I und II, QRS-Breite $\geq 130\text{ms}$, LV-EF $\leq 30\%$ und LSB, von einer präventiven kardialen Resynchronisationstherapie mit kombiniertem Defibrillator (CRT-D) einen deutlichen gemeinsamen Mortalitäts- und Morbiditätsvorteil von 34% gegenüber der Therapie mit einfachem ICD haben.

Die Herzinsuffizienz stellt, wie in der Einleitung beschrieben, überwiegend eine Erkrankung der älteren Bevölkerung dar. Kron et al (2009) konnten in einer Analyse der großen MIRACLE und MIRACLE-ICD Studien zeigen, dass es keine relevanten Unterschiede der LV-EF nach CRT zwischen den Altersklassen < 65 Jahre, $65 - 75$ Jahre und > 75 Jahre gibt. Sogar bei über 80-Jährigen konnten keine Wirksamkeitsunterschiede zu Jüngeren festgestellt werden (Foley et al. 2008). Auch die sehr häufigen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörungen scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der CRT zu haben (António et al. 2010). Diese Ergebnisse bestärken den Nutzen der CRT, da sie in der wichtigen Gruppe von Patienten im fortgeschrittenen Alter in demselben Maße wie bei jüngeren Patienten wirkt.

1.3 Nonresponder

Trotz der oben genannten positiven Auswirkungen der CRT sprechen ein Drittel (25-45 %) der Herzinsuffizienzpatienten, die die bisherigen Auswahlkriterien erfüllen, klinisch nicht auf die Therapie an und 45 % zeigen kein LV-Reverse-Remodelling (sogenannte Nonresponder), (W. T. Abraham et al. 2002; Bax, Bleeker, et al. 2004; Birnie et al. 2006; Molhoek et al. 2004; Reuter et al. 2002).

Die Gründe für ein Nichtansprechen auf die Resynchronisationstherapie sind noch nicht gänzlich bekannt, aber wahrscheinlich multifaktoriell. Auch könnten manche Patienten zu krank sein, um einen bedeutsamen und messbaren Erfolg zu zeigen (beyond repair), (J. Abraham et al. 2008). Das Nichtansprechen bedeutet nicht nur ein Therapieversagen, sondern führt auch zu einer weiteren Verschlechterung der Pumpfunktion sowie stärkeren

Hypertrophie und Abrundung des linken Ventrikels (Auricchio et al. 1999; Zhang et al. 2006). Deshalb ist es besonders wichtig, geeignete Vorhersagen über den Erfolg der CRT treffen zu können.

Für die Definition eines CRT-Erfolgs bestehen bisher noch keine einheitlichen Parameter und folglich keine Standardisierung zur Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern. Parameter wie die NYHA-Klassifikation und Hospitalisierungsrate werden oft für die Evaluation des klinischen Ansprechens verwendet (W. T. Abraham et al. 2002). Eine objektive Beurteilung erlaubt die Mortalitätsrate. Echokardiographische Parameter lassen möglicherweise eine frühere, genaue und objektivere Beurteilung zu. Am häufigsten werden die LV-EF zur Messung der verbesserten systolischen LV-Funktion und das Reverse-LV-Remodelling (erkennbar an der Verringerung der systolischen und diastolischen LV-Diameter und -Volumina) verwendet (W. T. Abraham et al. 2002; Cazeau et al. 2001; Cleland et al. 2005).

1.3.1 Prädiktoren

Momentan wird die Vorauswahl der Patienten für eine CRT entsprechend den Internationalen Leitlinien mit Hilfe der QRS-Breite, NYHA-Stadium, Ejektionsfraktion und enddiastolischem Diameter des linken Ventrikels getroffen (McMurray et al. 2012). Unter den untersuchten Faktoren scheinen zwei eine entscheidende Rolle zu spielen: Zum einen kann ein großes Ausmaß an Narbengewebe zu einem schlechten klinischen und echokardiographischen Ansprechen führen (Bleeker, Kaandorp, et al. 2006; Hummel et al. 2005; Ypenburg et al. 2007). Des Weiteren scheint die echokardiographisch gemessene mechanische Dyssynchronie von Bedeutung zu sein (Bax, Ansalone, et al. 2004; Penicka et al. 2004; Pitzalis et al. 2002; Yu et al. 2002). Die QRS-Breite ist eine einfach zu erhebende Messgröße, scheint aber nur eine unzureichende Beschreibung der elektrischen und mechanischen ventrikulären Asynchronität zuzulassen (J. Abraham et al. 2008; Auricchio et al. 2004). Dementsprechend gibt es eine erhebliche Anzahl an Patienten mit QRS-Verbreiterung, die nach CRT keine Besserung zeigen und andererseits Patienten mit Herzinsuffizienz und schmalem QRS Komplex, die gut auf die Therapie ansprechen (Bleeker, Holman, et al. 2006; Yu et al. 2006).

1.3.2 Echokardiographische Methoden

Elektrisches Mapping bei Linksschenkelblock, der häufigsten ventrikulären Leitungsstörung, hat ergeben, dass es sich um eine heterogene Störung handelt, und entsprechend dem Block meist einem U-Förmigen Aktivierungsmuster vom Septum beginnend und über den Apex Richtung hintere LV Wand folgt (Auricchio et al. 2004; Fung et al. 2004; Jia et al. 2006). Um den Schweregrad der kontraktiven Asynchronie

einzuschätzen und damit geeignetere Prädiktoren zu finden, wurde eine Vielzahl echokardiographischer Parameter eingeführt. Bei ersten echokardiographischen Studien wurde vor allem die interventrikuläre Dyssynchronität mittels Continuous-Wave-(CW-) oder Pulsed-Wave-(PW-)Doppler und Gewebedoppler (TDI) untersucht. Jedoch ergaben Studien, dass diese Parameter sich nicht als Prädiktor für das Ansprechen auf die CRT eignen (Bordachar et al. 2004; Yu et al. 2004). Folglich wurde vermutet, dass die linksventrikuläre Dyssynchronität einen besseren Vorhersagewert darstellen könne. Dazu wurde vor allem die Gewebedoppler-Echokardiographie eingesetzt (Chung et al. 2008).

M-Mode: Im M-Mode kann die Asynchronie zwischen dem interventrikulären Septum und der posterioren Hinterwand mittels der Verzögerung der Einwärtsbewegung der posterioren Wand gegenüber der des Septums (septal-to-posterior wall motion delay, SPWMD) gemessen werden. Dieser Parameter zeigte in kleineren Studien keine eindeutige Überlegenheit in der Vorhersage des Therapieerfolgs der CRT gegenüber der QRS-Breite. Bei einem präimplantationellen SPWMD > 130ms konnten Pitzalis et al. (2002) ein stärkeres LV-Reverse-Remodelling beobachten, während Rose et al. (Marcus et al. 2005) dieses Ergebnis nicht reproduzieren konnten. Da nur eindimensional gemessen wird, besteht die Limitation der Methode darin, dass nur eine Asynchronität in dieser Ebene entdeckt werden kann.

Continuous-Wave Doppler Echokardiographie (CW-Doppler): Im Herzzyklus vergeht eine gewisse Zeit zwischen dem Beginn der elektrischen Aktivierung bis zum Beginn des ventrikulären Ausflusses. Dieser Zeitraum wird als Präejektionsintervall bezeichnet und kann mittels CW-Doppler gemessen werden. Um die Asynchronie zwischen den Ventrikeln (Interventrikuläre Asynchronie) zu messen, wird die rechtsventrikuläre (RV-PEP) und linksventrikuläre (LV-PEP) Verzögerung zwischen Beginn des QRS-Komplexes im EKG und dem Beginn des Ausflusses in der Pulmonalarterie respektive Aorta gemessen. Die Differenz zwischen LV-PEP und RV-PEP (Δ LV-RV-PEP) erlaubt eine Einschätzung der interventrikulären Dyssynchronität und ist bei Herzinsuffizienz mit LSB typischerweise auf > 40ms verlängert (Breithardt et al. 2005).

Des Weiteren wird mit zunehmender Herzinsuffizienz und verlängerter PQ-Zeit oftmals eine präsystemische Mitralsuffizienz beobachtet, da der verspätete linksventrikuläre Druckanstieg zu einem inkompletten Mitralklappenschluss führt. Die Steilheit des Regurgitationsjets kann mittels CW-Doppler bestimmt werden und ermöglicht eine Schätzung der Steilheit des linksventrikulären Druckanstiegs ($LV+dP/dt_{max}$) und somit eine gute Einschätzung der systolischen LV-Funktion. Der Unterschied des echokardiographischen $LV-dP/dt_{max}$ vor und nach Schrittmacherimplantation zeigt ein hämodynamisches Therapieansprechen an, neigt aber im Vergleich zur invasiven Ermittlung

des Wertes zur Überschätzung des Therapieerfolgs (Bargiggia et al. 1989; Breithardt et al. 2005; Oguz et al. 2002; Perego et al. 2003).

Gewebedoppler (tissue Doppler imaging, TDI): Die TDI erlaubt die Messung der Geschwindigkeit der niedrigfrequenten myokardialen Wandbewegung in hoher zeitlicher Auflösung von über 150 Bildern pro Sekunde, während die hochfrequenten Signale des Blutflusses herausgefiltert werden. Damit erlaubt sie eine präzise Beurteilung der systolischen Funktion und Synchronität der Kontraktionsbewegung.

Die meisten älteren Arbeiten zur Quantifizierung der Dyssynchronie verglichen den Beginn oder das Maximum der systolischen myokardialen Apikalbewegung (Breithardt et al. 2005). Diese verläuft beim gesunden Herzen beginnend von posterobasalen Segmenten nahezu synchron, während sich bei Herzinsuffizienz mit Leitungsverzögerung häufig eine interventrikuläre und linksventrikuläre Dyssynchronie von $> 50 - 100\text{ms}$ zeigt (Rouleau et al. 2001). Die Prävalenz der Asynchronität ist bei LSB und verbreiterem QRS-Komplex $> 120\text{ms}$ im Allgemeinen höher. Bei starker LV-Dyssynchronität konnte ein hoher positiv prädiktiver Wert für ein Therapieansprechen gezeigt werden (Bax, Ansalone, et al. 2004; Bleeker et al. 2004; Rouleau et al. 2001). In einem neueren Ansatz untersuchten Yu et al. (2004) den Kontraktionsablauf differenzierter, indem der linke Ventrikel in 12 Segmente unterteilt wurde und die Standardabweichung der jeweiligen regionalen Geschwindigkeitsmaxima (Ts-SD) das Ausmaß der kontraktiven Asynchronie quantifiziert. Die Ts-SD war ein guter Prädiktor für das LV-Reverse-Remodelling und mit einem Grenzwert von 32ms konnte gut zwischen Respondern und Nonrespondern unterschieden werden (Yu, Lin, Zhang, et al. 2003). Der Nachteil dieser Methode ist die zeitaufwendige manuelle Messung der Ts in den 12 Elementen. Die benötigte Zeit kann jedoch durch semiautomatische Methoden wie dem **Tissue Synchronity Imaging** (TSI) deutlich reduziert werden. Das TSI ist ein vom Gewebedoppler abgeleitetes Verfahren, welches eine zweidimensionale Darstellung regionaler Asynchronie erlaubt, indem die Zeitpunkte der regionalen Geschwindigkeitsmaxima der Myokardbewegung während der Auswurfphase farbkodiert ausgegeben werden.

Mit der **Gewebedoppler-basierten Deformationsanalyse** (strain rate imaging) kann theoretisch eine noch zuverlässigere Darstellung des Kontraktionsablaufs erfolgen. Jedoch ist diese Methode stark winkelabhängig und artefaktanfällig und benötigt eine zeitaufwendige Analyse. Wie alle Gewebedoppler-basierten Methoden ist auch diese auf eine Bewegungsrichtung limitiert und kann nicht hinreichend den dreidimensionalen Bewegungsablauf des Herzens darstellen (Breithardt et al. 2003).

In der großen Vergleichsstudie „Predictors of response to cardiac resynchronization therapy“ (PROSPECT) wurden verschiedene echokardiographische Prädiktoren bei 498 Patienten untersucht (Chung et al. 2008). Als gemeinsamer Endpunkt wurde der Clinical Composite

Score (CCS) gewählt, in welchen Mortalität, Hospitalisierungsrate, NYHA-Klasse und globale Beurteilung des Patienten eingehen. Die Genauigkeit der Prädiktoren in der Vorhersage des CCS variierte stark mit Sensitivitätswerten zwischen 6 - 74% und Spezifitätswerten von 35 - 91%. Die Vorhersage der Verkleinerung des LV-ESV variierte ebenfalls stark (Sensitivität 9 - 77%, Spezifität 31 - 93%), wobei kein einzelner Wert als guter Vorhersagewert des CRT-Erfolgs hervorstach.³²

In der PROSPECT-Studie wurden allerdings keine neuen dreidimensionalen Parameter untersucht. **Die dreidimensionale Echokardiographie (3DE)** mit Matrix-Schallköpfen erlaubt eine gleichzeitige Aufnahme aller Segmente und neue Softwarelösungen eine schnelle semiautomatische Quantifizierung. Kapetanakis et al. (Kapetanakis et al. 2011) konnten in einer 3D-Echokardiographischen Studie die linksventrikuläre Dyssynchronität als der QRS-Breite überlegenen Prädiktor aufzeigen.

Die Einschätzung prädiktiver Parameter auf das Ansprechen auf die CRT und damit die Reduktion der Nonresponder war der Schwerpunkt mehrerer aktueller Studien (Bax, Bleeker, et al. 2004; Chung et al. 2008; Kapetanakis et al. 2011).

In weiteren Auswertungen der PROSPECT-Studie zeigten Nonresponder vor Beginn der CRT eine Tendenz zu größeren enddiastolischen und endsystolischen LV-Volumen. Dieser Trend wurde auch von Bax, Bleeker et al. (2004) gefunden und Antonio et al. (2009) konnten für kleinere Ventrikeldiameter vor CRT eine gute Ansprechrate aufzeigen.

Auch scheint die Ursache der Herzinsuffizienz einen Einfluss auf das Ansprechen zu haben. Shanks et al. (2011) konnten zeigen, dass sich eine ischämische Kardiomyopathie negativ auf das Ansprechen auswirkt.

1.3.3 Linksventrikuläre Sondenlage und Narbengewebe

Während der Schrittmacherimplantation hat die Positionierung der linksventrikulären Sonde einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen auf die CRT und das klinische Ergebnis (Merchant et al. 2010; Singh et al. 2011). Die Sonde sollte möglichst an der Stelle der spätesten mechanischen Kontraktion platziert werden, aber nicht in funktionell inaktivem Narbengewebe liegen. So konnte z.B. gezeigt werden, dass bei Patienten mit posterolateralen Infarkt Narben die Stimulation außerhalb des Narbenareals eine höhere Ansprechrate als die Stimulation innerhalb dieser Bereiche erzielte (Chalil et al. 2007). Shanks et al. (2011) konnten zeigen, dass eine anteriore Sondenposition ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Ansprechen auf die CRT ist.

1.3.4 Optimierungsmethoden nach der CRT-Implantation

Wie wichtig die individuelle Optimierung nach der CRT-Implantation ist, wird häufig unterschätzt und wurde in den meisten Studien, die sich auf die Quantifizierung der Dyssynchronität vor der CRT-Implantation konzentrierten, schlichtweg ignoriert.

Die CRT-Optimierung kann mittels elektro- oder echokardiographisch durchgeführter atrioventrikulärer (zwischen Vorhof und Kammer) (AV-Optimierung) und interventrikulärer Verzögerungsoptimierung (VV-Optimierung) mit eventueller sequentieller Stimulation der Herzkammern durchgeführt werden (Bax et al. 2005). Bisher wurden eine Vielzahl von elektro (EKG)- und konventioneller echokardiographischen Methoden zur AV- und VV-Optimierung eingesetzt, ohne zu einer eindeutigen Reduktion der Nonresponderrate zu führen (Barold et al. 2008; Bertini et al. 2008; Bhan et al. 2008). Daher wird im klinischen Alltag die Programmierung der CRT-Geräte oftmals empirisch mit einer AV-Verzögerung von 100-120ms und simultaner biventrikulärer Stimulation eingestellt, ohne eine weitere Optimierung durchzuführen (Gras et al. 2009).

In kleinen Studien konnte gezeigt werden, dass eine optimierte Programmierung der AV-Verzögerung akut und im Verlauf zu einer Verbesserung der Hämodynamik, der klinischen Symptomatik sowie der Pumpfunktion des Herzens führte (Auricchio et al. 1999; Hardt et al. 2007; Jansen et al. 2006; Morales et al. 2006; Sawhney et al. 2004). Ebenso konnten für individuell optimierte VV-Intervalle eine akute hämodynamische Verbesserung (Edner et al. 2010; Phillips et al. 2007) und im Verlauf eine Besserung der klinischen Symptomatik und echokardiographischer Parameter nachgewiesen werden (León et al. 2005; Sogaard et al. 2002).

Auch scheint es für die individuelle Optimierung besonders geeignete Patienten zu geben. Bogaard et al. (2012) konnten höhere Optimierungseffekte für männliche Probanden, ischämische Kardiomyopathie und lange PR-Intervalle im EKG nachweisen.

Bislang gibt es nur wenige Studien, die den Effekt einer kombinierten Optimierung des AV- und VV-Intervalls untersucht haben (Thomas et al. 2009; Vidal et al. 2007).

Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit (AV-Optimierung)

Neben der VV-Optimierung scheint eine Prüfung und Wahl einer individuellen AV-Zeit ebenfalls von hämodynamischer Bedeutung zu sein. Bei dem Großteil der Patienten liegt die optimale wahrgenommene AV-Zeit zwischen 100 - 150ms, jedoch können sich für einzelne Patienten auch kürzere, selten längere Werte als Optimum herausstellen. Hierzu gibt es mehrere Verfahren. Ritter et al. (1995) haben einen Algorithmus vorgeschlagen, in welchem bei zwei programmierten AV-Zeiten der transmitrale Fluss gemessen wird und dann die optimale AV-Zeit mittels einer Formel berechnet wird. Jedoch wurde die

Genauigkeit dieser Methode bislang nur für konventionelle rechtsventrikuläre DDD-Stimulation überprüft (Kindermann et al. 1997).

Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der AV-Zeit stellt die Messung des Geschwindigkeitszeitintegrals über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (AoVTI) mittels Dopplerechokardiographie (DE) dar. Das AoVTI wird zur indirekten Messung des Schlagvolumens verwendet und gibt somit Hinweise für die Veränderung der Hämodynamik bei den verschiedenen Einstellungen der AV-Verzögerung. Die beste AV-Verzögerung entspricht dem größten AoVTI. Dabei scheint die Methode mittels CW-Doppler bessere Ergebnisse zu geben, als der Einsatz des PW-Dopplers (Jansen et al. 2006).

Eine AV-Zeit-Optimierung mittels 12-Elektroden Oberflächen-Elektrokardiographie (EKG) ist schnell und leicht durchzuführen. Eine AV-Verzögerungsoptimierung wird hier durch Programmierung einer Verzögerung von 100ms zwischen dem Ende der P-Welle und der Spitze/ Tiefpunkt des stimulierten Kammerkomplexes durchgeführt. Der Hintergrund für diesen Algorithmus ist die Beobachtung, dass das normale EKG den besten Referenzwert für „physiologische“ AV- Verzögerung liefert, wenn man dieses Intervall betrachtet. Eine Gruppe von Untersuchern berichtete einen mittleren Wert von 100ms für dieses spezifische Zeitintervall in Patienten ohne Schrittmacher, der als verlässlicher Referenzwert für physiologische AV-Synchronität gilt (Koglek et al. 2000; Strohmmer et al. 2004).

In der FREEDOM Studie wurde eine auf elektrischen Leitungszeiten basierende Optimierungsmethode des Schrittmachers („QuickOpt“) zur AV-Optimierung eingesetzt und mit einer fest einprogrammierten AV-Verzögerung von 120ms sowie der echokardiographischen Optimierung verglichen. Endpunkt war der CCS. Es konnte allerdings keine Überlegenheit einer Gruppe gezeigt werden (W. T. Abraham et al. 2010).

Optimierung des interventrikulären Stimulationsintervalls (VV-Optimierung)

Die Schrittmacher lassen eine sequentielle Stimulation der Ventrikel zu. Zur Optimierung des VV-Intervalls wurden bereits einige Studien durchgeführt. Sogaard et al. (2002) haben in einer kleinen Studie akute hämodynamische Verbesserungen nach optimierter Einstellung des VV-Intervalls zeigen können. Zur Bestimmung der optimalen VV-Verzögerung haben sie die Einstellung mit dem höchsten AoVTI verwendet und konnten eine unmittelbare Verbesserung der LV-EF von $29,7 \pm 5\%$ auf $33,6 \pm 6\%$ ($p < 0,01$) sowie der diastolischen Herzfunktion zeigen. In einer größeren prospektiven Studie ($n = 422$) wurde ebenfalls die simultane mit einer sequentiellen ventrikulären Stimulation verglichen und durch Messung des AoVTI im Langzeitverlauf nach sechs Monaten ein größeres Schlagvolumen bei den VV-Intervall-Optimierten Patienten nachgewiesen (León et al. 2005). Des Weiteren konnte eine höhere Synchronität der Kontraktion in invasiven Studien festgestellt werden (Perego et al. 2003; van Gelder et al. 2004). Wie Khan et al. (2011) zeigen konnten, hängt der Erfolg der VV-Optimierung auch von der linksventrikulären Sondenlage ab. Bei Positionierung der

LV-Sonde in der unmittelbaren Nähe der am spätesten aktivierten Wandregion konnte der größte Effekt mit der VV-Optimierung erreicht werden und somit einige der negativen Auswirkungen einer suboptimalen LV-Sonden-Position ausgeglichen werden.

Die Dreidimensionale Echokardiographie (3DE) ist eine akkurate und reproduzierbare Methode zur direkten Messung der mechanischen Synchronität beider Herzkammern, dem letztendlichen Ziel der CRT (Deplagne et al. 2009; Kapetanakis et al. 2005). Dabei wird ein linksventrikulärer systolischer Dyssynchronie-Index (SDI) aus der Standardabweichung des zeitlichen Auftretens der Endsystole aller LV-Segmente berechnet. Mittels 3DE kann daher die sequentielle VV-Stimulation mit dem geringsten SDI und somit der synchronsten Herzaktion ermittelt werden. Die 3DE-Untersuchung kann leicht in die echokardiographische Nachsorge der CRT-Patienten integriert werden. Unbekannt ist, ob die sehr akkurate, allerdings aufwendigere, Kombination von dopplerechokardiographischer AV- und 3D echokardiographischer VV-Optimierung derjenigen mittels Oberflächen-EKG überlegen ist. In der VV-Optimierung mittels EKG wird als Zeichen der elektrokardiographischen Synchronität diejenige Verzögerung eingestellt, bei welcher die Scheitelpunkte der Kammerkomplexe der Brustwandableitungen V_1 - V_6 simultan erscheinen.

2 Problemstellung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung der Herzinsuffizienz liegt die 5-Jahres Mortalität über 50% (Levy et al. 2002). Etwa ein Drittel der Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz zeigt eine Verbreiterung des QRS-Komplexes ($\geq 120\text{ms}$) als ein Zeichen einer Erkrankung des Erregungsleitungssystems (Iuliano et al. 2002; Kashani et al. 2005).

Studien haben gezeigt, dass die CRT nicht nur zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der Belastbarkeit und der systolischen Funktion führt, sondern auch lebensverlängernd wirkt (Cleland et al. 2005; Linde et al. 2002; Salukhe et al. 2004; Young et al. 2003). Allerdings spricht ein Drittel (25-45%) der Herzinsuffizienzpatienten, die die bisherigen Auswahlkriterien erfüllen, klinisch nicht auf diese Therapieform an und 45% zeigen kein LV-Reverse-Remodelling (sogenannte Nonresponder) (W. T. Abraham et al. 2002; Bax, Bleeker, et al. 2004; Birnie et al. 2006; Molhoek et al. 2004; Reuter et al. 2002).

Der in der Einleitung beschriebene sich negativ auf die Herzinsuffizienz auswirkende Prozess des Remodelling (Kapitel 1.1.2, S.6) mit den einhergehenden strukturellen Umbauvorgängen am Herz kann bei Ansprechen auf die CRT positiv beeinflusst werden bis hin zu einem teilweisen Rückgang der strukturellen Veränderungen. Dieser Vorgang wird als Reverse-Remodelling bezeichnet.

Allgemeines Ziel der Studie ist es, die Kardiale Resynchronisationstherapie mit Hilfe von neuen 3D-Echokardiographischen Methoden zu optimieren und ein besseres Ergebnis bezüglich des klinischen Ansprechens zu erzielen.

Dazu wurden spezifische Fragestellungen gestellt, die sich in den 3 Studienprotokollen widerspiegeln:

In **Protokoll 1** wird untersucht, ob sich unmittelbar nach der CRT-Implantation und der individuellen kombinierten dopplersonographischen AV- und 3D-echokardiographischen VV-Optimierung eine Verbesserung der Hämodynamik (EF, AoVTI), eine Verkleinerung des linken Ventrikels (LV-ESV) sowie eine synchronere linksventrikuläre Kontraktion (SDI) einstellt.

Tabelle 3: Studienziele in Protokoll 1

| | |
|--------|---|
| LV-ESV | ↓ |
| EF | ↑ |
| SDI | ↓ |
| AoVTI | ↑ |

AoVTI, Aortales Geschwindigkeitszeitintegral (aortic velocity time integral ; EF, Ejektionsfraktion; LV-ESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; ↓, Reduktion; ↑, Zunahme

Ziel der Studie von **Protokoll 2a** ist es, erstens die echokardiographischen und klinischen Auswirkungen der CRT-Optimierung mittels AV- und VV-Verzögerungsoptimierung per Doppler- und 3D-Echokardiographie zu untersuchen und mit denen der herkömmlichen AV- und VV-Optimierung mittels Oberflächen-EKG im Langzeitverlauf nach drei und sechs Monaten, sowie im weiteren Verlauf zu vergleichen.

Für den Langzeitverlauf stand als Arbeitshypothese die Annahme, dass die CRT-Optimierung mittels kombinierter echokardiographischer AV- und VV-Intervalloptimierung gegenüber der EKG-Optimierung zu einem verbesserten klinischen Ansprechen auf die CRT führt. Als primärer Endpunkt wurde eine Abnahme der NYHA-Klasse gewählt, also eine für den Patienten subjektiv deutlich bemerkbare Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Als sekundäre Studienziele wurden als objektive Kriterien im 3D-Echokardiogramm das LV-Reverse-Remodelling, also eine Abnahme des endsystolischen Volumens um $\geq 15\%$ sowie eine höhere linksventrikuläre Synchronität der Kontraktion in Form einer Reduktion des SDI (siehe Tabelle 4). Weiteres sekundäres Studienziel war die Erhöhung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest, der eine genauere Differenzierung der körperlichen Leistungsfähigkeit ermöglicht.

Tabelle 4: Primäre und sekundäre Studienziele in Protokoll 2

| | | |
|---------------------|--------|---|
| Primärer Endpunkt | NYHA | ↓ |
| Sekundäre Endpunkte | LV-ESV | ↓ |
| | SDI | ↓ |
| | 6MWT | ↑ |

6MWT, Gehstrecke im 6 Minuten-Gehtest; LV-ESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; ↓, Reduktion; ↑, Zunahme

In **Protokoll 2b** sollen die mittels 3-D-Echokardiographie vor CRT-Implantation erhobenen Daten bei den gleichen Patienten wie in Protokoll 2a auf potentielle prognostische Parameter für das Ansprechen auf die CRT analysiert werden.

In **Protokoll 3** soll die neue erweiterte Indikationsstellung der CRT seit Mai 2012 (McMurray et al. 2012) bei Patienten mit milder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II auf das Therapieansprechen nach drei Monaten untersucht werden. Dazu wurden unter anderem folgende klinische und hämodynamische Parameter untersucht:

Tabelle 5: Studienziele in Protokoll 3

| | |
|--------|---|
| NYHA | ↓ |
| LV-EDV | ↓ |
| LV-ESV | ↓ |
| EF | ↑ |
| SDI | ↓ |

AoVTI, Aortales Geschwindigkeitszeitintegral (aortic velocity time integral; EDV, Enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; ↓, Reduktion; ↑, Zunahme

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden vor Eintritt ausführlich über die Studie informiert und haben der Teilnahme schriftlich eingewilligt. Es wurde zwischen drei Protokollen unterschieden. In Protokoll 1 wurde in einer Pilotstudie untersucht, ob das echokardiographische Optimierungsprotokoll praktikabel ist und wie die akuten Ergebnisse nach CRT-Implantation, AV- und VV-Optimierung sind. In Protokoll 2 wurde daraufhin die Optimierung der CRT mittels 3DE versus EKG bei Herzinsuffizienz NYHA III - IV untersucht. Diese Untersuchungen schlossen 25 Patienten in Protokoll 1 und 77 Patienten in Protokoll 2 mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie ein. In Protokoll 3 wurden zusätzlich Patienten mit der erweiterten Indikationsstellung der CRT bereits bei Patienten mit Belastungsdyspnoe NYHA II (n = 25) untersucht.

Dabei wurden folgende **Einschlusskriterien** in Anlehnung an die ESC-Leitlinien zur CRT von 2006 (Zipes et al. 2006) gewählt:

- Alter > 18 Jahre
- Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV in Protokoll 1 und 2, NYHA II in Protokoll 3
- Ischämische oder dilatative Kardiomyopathie und einer LV-EF \leq 35%
- QRS-Komplex Dauer \geq 120ms
- Optimale Herzinsuffizienztherapie (Angiotensin Converting Enzym-Inhibitor oder Angiotensinrezeptorblocker, Diuretika, Beta-Blocker, Spironolakton, sofern nicht kontraindiziert)

Als **Ausschlusskriterien** dienen:

- Patienten, bei denen eine AV-Optimierung nicht möglich war (Persistierendes Vorhofflimmern und chronische atriale Tachykardien)
- Symptomatische Bradykardien
- Schwangerschaft
- Signifikante Klappenitien
- Instabile koronare Herzerkrankung
- Koronarintervention im Zeitraum von drei Monaten vor Studieneinschluss
- Signifikante Komorbiditäten (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit chronischem Sauerstoffbedarf, Serumkreatinin > 2,5mg/dl, therapierefraktäre Angina pectoris)

3.2 Studiendesign

Bei der Pilotstudie (Protokoll 1) handelt es sich um eine klinische Interventionsstudie zur Untersuchung des unmittelbaren Einflusses der optimierten Programmierung der biventrikulären Schrittmacher mittels kombinierter Dopplerechokardiographischer und 3D-echokardiographischer AV- und VV-Verzögerungsoptimierung auf den CRT-Erfolg.

Es handelt sich bei der Hauptstudie (Protokoll 2) um eine randomisierte, prospektive, patientenseitig geblindete, klinische Studie zur Untersuchung des Einflusses der optimierten Programmierung der biventrikulären Schrittmacher, mittels kombinierter Doppler- und 3D-Echokardiographischer versus elektrokardiographischer AV- und VV-Verzögerungsoptimierung, auf den mittel- bis langfristigen CRT-Erfolg.

Des Weiteren wurde noch die erweiterte Indikationsstellung bei NYHA II Patienten als Beobachtungsstudie untersucht (Protokoll 3).

Die Studien wurden am Deutschen Herzzentrum München, Technische Universität München durchgeführt. Sie entsprechen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2001) und wurden von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Az 2608/09; 10.12.2009). Die Patienten wurden vor Implantation eines biventrikulären Schrittmachers im Zeitraum zwischen Januar 2010 und September 2011 in der Ambulanz und den Stationen des Deutschen Herzzentrums München rekrutiert und ein klinischer und echokardiographischer Status wurde erhoben.

3.2.1 Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse

Nach Einwilligung der Patienten und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Anschluss an die Implantation des CRT-Geräts die Schrittmachereinstellungen der AV-Verzögerung mittels Dopplersonographie und des VV-Intervalls mit Hilfe eines neuen echokardiographischen Optimierungsprotokolls festgelegt.

3.2.2 Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse

Nach Einwilligung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten vor Schrittmacherimplantation im Verhältnis 1:1 zufällig und ohne Kenntnis der Gruppe in einen der zwei Zweige der Studie eingeteilt (siehe Abbildung 1, S.26): In der ersten Gruppe wurde ein neues echokardiographisches Optimierungsprotokoll nach Implantation des Schrittmachers durchgeführt, welches im Detail weiter unten beschrieben wird. Die zweite Gruppe wurde konventionell nach dem EKG-Optimierungsprotokoll optimiert. Die

Datenerhebung mittels Ultraschalluntersuchung wurde von einer echokardiographisch erfahrenen Ärztin durchgeführt. Die anschließende Nachbereitung und Auswertung der Daten erfolgte anschließend anonymisiert ohne Kenntnis der Studiengruppe von einer anderen Person.

Gruppe 1: 3DE

In dieser Gruppe wurde eine AV- und VV-Verzögerungsoptimierung mittels Doppler- und 3D-Echokardiographie durchgeführt. Dabei wurde als optimale AV-Verzögerung diejenige mit der größten Zunahme des AoVTI in der Dopplerechokardiographie und als optimale VV-Verzögerung diejenige mit dem geringsten systolischen Dyssynchronisationsindex (SDI) in der 3DE und somit der synchronsten Herzaktion gewählt. Eine detailliertere Beschreibung der echokardiographischen Optimierung folgt in Kap. 3.6.2 (S. 31).

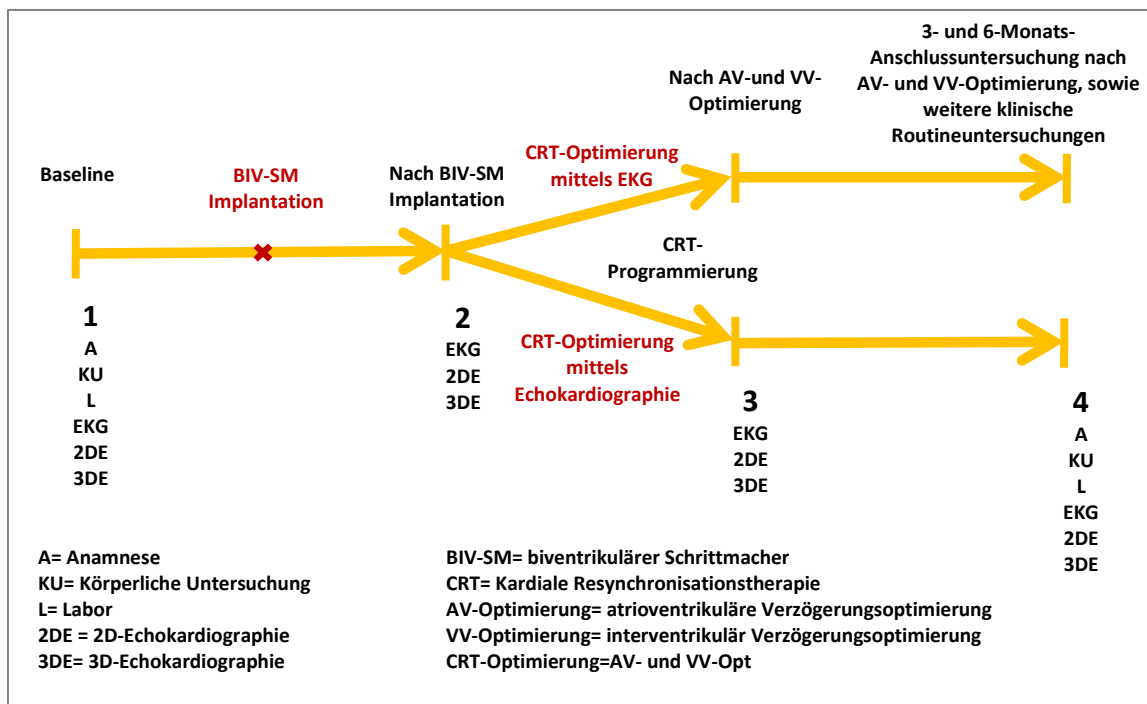
Gruppe 2: EKG

In diesem Studienzweig wurde eine elektrokardiographische AV- und VV-Optimierung durchgeführt. Die jeweiligen optimalen AV- und VV- Verzögerungen wurden dann im CRT-Gerät programmiert.

Die elektrokardiographische Bestimmung der optimalen AV-Verzögerung erfolgte mit Hilfe eines Algorithmus, der sich bei Patienten nach Schrittmacherimplantation als überlegen gegenüber einer Standardeinstellung des AV-Intervalls erwies und zu einer verbesserten systolischen Funktion führte (Strohmer et al. 2004). Dazu wurde eine Verzögerung von 100ms vom Ende der P-Welle zum Scheitelpunkt des stimulierten Kammerkomplexes eingestellt.

Die elektrokardiographische Optimierung des VV-Intervalls erfolgte nach klinikeigenen Standards. Dazu wurde diejenige Verzögerung eingestellt, bei welcher die Scheitelpunkte der Kammerkomplexe der Brustwandableitungen V_1 - V_6 am simultansten erschienen. Die QRS-Breite (ms) wurde mit Hilfe eines EKG-Lineals bestimmt.

Abbildung 1: Zeitplan der Studie (Protokoll 2)



3.2.3 Protokoll 2b: Prognostische Parameter

Bei dem in Protokoll 2a beschriebenen Patientenkollektiv wurde in den Baseline- und der 3-Monats-Anschluss-Untersuchung eine 3D-Echokardiographische Untersuchung und Erhebung von Messwerten durchgeführt, um mögliche prognostische Parameter auf ein Ansprechen auf die CRT zu finden.

3.2.4 Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten

Parallel zu Protokoll 1 und 2 wurden Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II in eine dritte Gruppe rekrutiert. Sie durchliefen die gleiche Optimierung mittels EKG wie Gruppe 2 in Protokoll 2. Dies dient zur Untersuchung des CRT-Erfolgs bei Patienten mit der neuen erweiterten Indikationsstellung Belastungsdyspnoe NYHA II.

3.3 Statusbewertung der Patienten

Zum Beginn der Studie (**Baseline**) wurde eine kardiale Anamnese, einschließlich NYHA-Klassifikation, körperliche Untersuchung, Laborabnahme (Nieren-, Schilddrüsenwerte) und 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) durchgeführt. Zudem wurden bei den Patienten vor Schrittmacherimplantation die systolische und diastolische Funktion, Kammerdiameter und -volumen, Klappenfunktion, Wandbewegungsstörungen und LV-Dyssynchronie mittels Doppler-Echokardiographie und 3D-Echokardiographie (3DE) untersucht. Im Anschluss an

die Implantation erfolgte eine erneute Evaluation der Patienten mittels EKG, der Doppler- und 3D-Echokardiographie. Alle teilnehmenden Patienten wurden dann in zwei Gruppen randomisiert.

Drei und sechs Monate nach Schrittmacherimplantation und im weiteren klinischen Verlauf wurde eine erneute Evaluation der Patienten durchgeführt, um den Erfolg der CRT im Verlauf zu beurteilen. Dabei wurde eine Anamnese, Bestimmung der NYHA-Klasse, körperliche Untersuchung, Laborabnahme, sowie Doppler- und 3D-Echokardiographie durchgeführt.

Der **Sechs-Minuten-Gehtest** wurde nach den Vorgaben von Guyatt et al. (1985) und Lipkin et al. (1986) durchgeführt. Hierbei wird die Strecke gemessen, die ein Patient in 6 Minuten maximal gehen kann. Der Patient wird aufgefordert, so viel Strecke wie möglich in sechs Minuten zu gehen. Dies soll der Patient so beständig wie möglich machen, darf aber wenn nötig langsamer gehen oder stehen bleiben. Das Ziel ist, dass der Patient am Ende des Tests glaubt, dass er nicht weiter hätte gehen können. Während des Tests wird der Patient wenn nötig ermuntert und nach 3 sowie 5 Minuten die noch zu gehende Zeit angesagt. Der Test wurde zweimal am selben Tag wiederholt mit einer Pause von mindestens 3 Stunden zwischen den Tests. Dann wurde das arithmetische Mittel der beiden Zeiten als Ergebnis des Tests ermittelt.

3.4 Implantation und Einstellung des Schrittmachers

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eines der folgenden biventrikulären Cardioverter-Defibrillator-Aggregate:

- Biotronic, Lumax 540 HF-T
- CPI/Guidant/Boston Scientific, Cognis100-D P107
- Medtronic, Cardia D384TRG
- Medtronic Insync III 8042
- Medtronic, Maximo II CRT-D D284TRK
- Medtronic, Protecta D364TRG
- St. Jude Medical, Promote RF 3213-36 Acceleration,
- St Jude Medical, Atlas HFV-341
- St Jude Medical, Unify 3235-40
- Sorin Group, Paradym CRT-D 8750

Die Implantation der Schrittmacher wurde gemäß gängiger Standards durchgeführt (Butter et al. 2008). Alle Elektroden wurden transvenös implantiert. Die rechtsventrikuläre Schrittmachersonde wurde konventionell im rechtsventrikulären Apex, die linksventrikuläre

Sonde wurde in einem transvenösen Zugang über den Sinus Coronarius in die Lateral- oder Posterolateralvene in basisnaher oder mitt-ventrikulärer Position gelegt. Die Positionierung der Sonde erfolgte unter Röntgenkontrolle mit Hilfe eines C-Bogens und ggf. nach Anfertigung eines Venogramms. Von einer optimalen Positionierung der Sonde wurde bei angemessenen Stimulations- und Wahrnehmungsparametern, stabiler Sondenlage, hohem Signal im letzten Viertel des QRS-Komplexes und ausreichendem Abstand zum Nervus Phrenicus ausgegangen. Die gewünschte Zielposition war die posterolaterale Seitenwand in der Mitte zwischen Apex und Herzbasis, welche auch in der PATH-II-Studie der anterioren Sondenlage signifikant überlegen war (Butter et al. 2001). Falls diese Sondenlage nicht erreicht werden konnte, waren andere Positionen an der lateralen oder posterioren Wand auch akzeptabel.

Die Einstellung der antibradykarden Stimulation erfolgte gemäß den klinikeigenen Standards.

3.5 Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten wurde vor Implantation des biventrikulären Schrittmachers ein Ruhe-12-Kanal-Oberflächenelektrokardiogramm geschrieben und mit besonderem Augenmerk auf intraventrikuläre Leitungsstörungen, QRS-Breite in Ableitung II nach Eindhoven und Herzfrequenz analysiert. Für die intraventrikulären Leitungsstörungen wurde folgende Definition verwendet:

QRS-Dauer \geq 120ms

Linksschenkelblock (LSB)

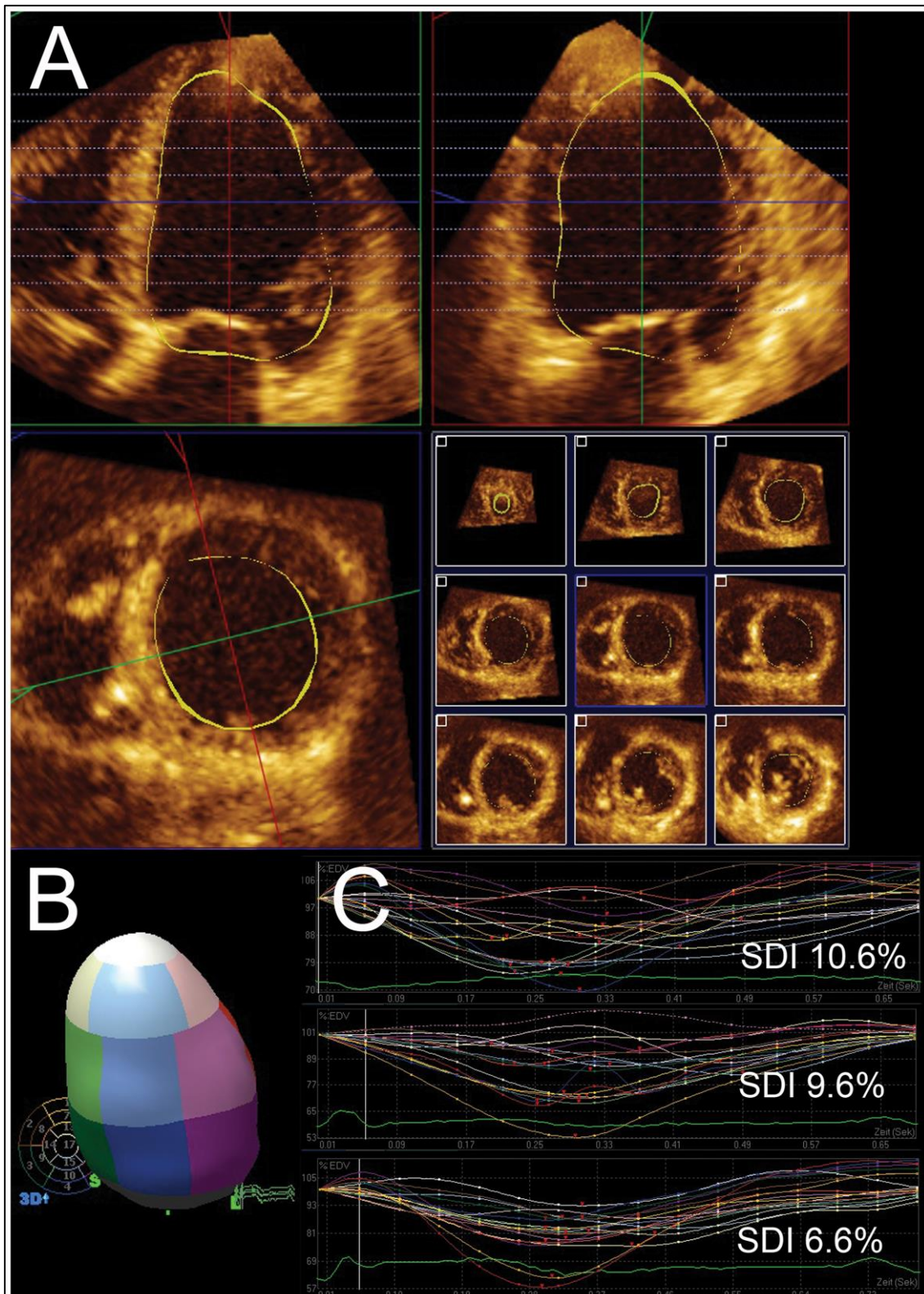
Der LSB ist eine schwere Störung der intraventrikulären Erregungsausbreitung, die durch eine Unterbrechung des linken Tawara-Schenkels zustande kommt. Kriterien des LSB sind eine Verbreiterung des Intervalls vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum oberen Umschlagspunkt in V₅ und V₆, also dem Punkt der endgültigen Negativitätsbewegung, auf mindestens 60ms. Des Weiteren gehören ausgeprägte ST-T-Veränderungen in V₅, V₆, I und aVL sowie ein breites, tiefes S in III, aVF, V₁ und V₂ dazu. Wenn obige Kriterien erfüllt sind, definiert die QRS-Breite, ob ein inkompletter LSB (QRS < 120ms) oder ein kompletter LSB (QRS \geq 120ms) vorliegt (Surawicz et al. 2009).

3.6 Transthorakale 2- und 3-D-Echokardiographie

Die Zwei- und Dreidimensionale Echokardiographie (2DE / 3DE) wurden mit dem Ultraschallgerät iE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) mit einem X3-1 Matrix Ultraschallkopf durchgeführt. Die Patienten werden dabei während einer 5 – 7 Sekunden langen Atempause in linkslateraler Seitenlage mit dem Ultraschallkopf in der apikalen Position untersucht. Um bei der Transthorakalen 3D-Echokardiographie (3DE) das gesamte LV Volumen im pyramidalen Ultraschallbild einzuschließen, werden die Daten mit dem Weitwinkelmodus, also mit Aufnahme von vier keilförmigen Subvolumen, aufgezeichnet und Winkel sowie Tiefe der Messung minimiert, um die bestmögliche temporale Auflösung zu erreichen. Die Aufzeichnung der LV-Subvolumen erfolgt getriggert durch EKG bei jeder zweiten R-Zacke, um genug Zeit zur Speicherung des Subvolumens zu erlauben, so dass insgesamt acht Herzschläge für eine Vollvolumenaufzeichnung nötig sind.

Die Messdaten wurden dann an einen Computer zur nachträglichen Verarbeitung und Auswertung geschickt. Dabei wurde das „3DQ-Advanced Plug-In“ der Software „Qlab 6.0“ von Philips verwendet. Die Software erlaubt eine halbautomatische Erkennung der enddiastolischen und endsystolischen Endokardgrenzen. Durch automatisierte sequentielle Verfolgung innerhalb eines Herzzyklus erzeugt die Software ein dynamisches dreidimensionales Modell des linken Ventrikels. Die Software berechnet daraus Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen sowie den systolischen Dyssynchronitätsindex (SDI).

Abbildung 2: 3D-Echokardiographische Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie



Patient mit ischämischer Kardiomyopathie, stark reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion 16,8%), Linksschenkelblock und Belastungsdyspnoe (NYHA III): A: Erkennung und Verfolgung der endokardialen linksventrikulären Grenzen in den 3 Raumebenen. Aus diesen Daten wird ein Volumenmodell des linken Ventrikels erstellt (B), die Zeit-Volumen-Kurven des Patienten sowie die jeweiligen Werte des Systolischen Dyssynchronitätsindex (SDI) vor Schrittmacherimplantation (oberes Feld), unmittelbar nach Implantation (mittleres Feld) und nach abgeschlossener echokardiographischer Optimierung (unteres Feld) automatisch für jedes Segment ausgegeben (C).

3.6.1 Systolischer Dyssynchronitätsindex

Der systolische Dyssynchronitätsindex (SDI) ist ein Maß für die Synchronität der linksventrikulären Kontraktion und berechnet sich folgendermaßen: Unter Ausschluss des apikalen Segmentes in einem Standard 17-Segment Modell des Herzens werden aus dem 3D-Echokardiogramm die Volumen-Zeit-Kurven für jedes der 16 verbleibenden Segmente erstellt. Der Nadir der Kurven entspricht der Endsystole des jeweiligen Segments. Daraufhin wird die Streubreite der Zeitpunkte der Endsystole der 16 Segmente ermittelt. Dies berechnet sich aus der Standardabweichung der Zeit bis zum minimalen systolischen Volumen (TmSv) der 16 Segmente. Um den SDI bei Patienten mit unterschiedlicher Herzfrequenz vergleichbar zu machen, wird der SDI statt in Millisekunden frequenzkorrigiert als Prozentangabe bezogen auf die Dauer eines Herzzyklus angegeben. Je höher der SDI ist, desto höher ist die linksventrikuläre Dyssynchronität (Kapetanakis et al. 2005; Yu et al. 2006).

3.6.2 CRT-Optimierung

Bei unseren Probanden wurde die echokardiographische Optimierung des CRT-Systems am Tag nach der Schrittmacherimplantation durchgeführt. Zuerst wurde in 20ms Schritten die Einstellung der AV Verzögerung von 80 bis 200ms analysiert. Das aortale Geschwindigkeitszeitintegral (AoVTI) wurde in der Dopplerechokardiographie unter Benutzung des Continuous-wave Dopplers auf Höhe der Aortenklappe gemäß der Konsenserklärung der American Society of Echocardiography gemessen (Gorcsan et al. 2008). Anschließend wurde die AV-Verzögerung mit dem höchsten AoVTI im Schrittmacher programmiert. Die interventrikulären Intervalle zwischen rechtem und linkem Ventrikel (VV-Intervall) wurden dann mit Hilfe der 3DE in 5 Einstellungen analysiert: simultane Stimulation (LV=RV), vorzeitige linksventrikuläre Stimulation (LV +20, LV +40ms) und vorzeitige rechtsventrikuläre Stimulation (RV +20, RV +40ms). Für jedes der getesteten Intervalle wurde ein vollständiges 3D Volumen echokardiographisch gewonnen und der SDI für jedes Intervall offline mittels dem Programm Q-Lab berechnet. Dann wurde das VV-Intervall mit dem niedrigsten SDI im CRT-Device einprogrammiert.

3.7 Medikation

Die Medikation wurde mit Ausnahme der Dosisanpassung der antidiuretischen Therapie während der Studienphase nicht geändert. Die Compliance wurde bei den regelmäßigen Follow-Up Untersuchungen überwacht.

3.8 Statistische Analyse

Alle Analysen wurden mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Fallzahlberechnung

Hauptzielgröße ist eine Verbesserung um mindestens eine Stufe innerhalb der NYHA-Klassifikation. Unter der herkömmlichen Therapie verbessern sich mindestens 40% der Patienten um mindestens eine Stufe der NYHA-Klassifikation. Bei einem vorgegebenen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ soll eine deutliche Verbesserung unter der neuen Therapie mit einer Power von 80% nachgewiesen werden. Angenommen wird, dass eine Verbesserung um mindestens eine NYHA-Stufe bei 75% der Patienten unter der neuen Therapie auftritt. Um unter den gegebenen Annahmen einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit dem zweiseitigen χ^2 -Test nachzuweisen, ist eine Fallzahl von 36 Patienten pro Gruppe erforderlich.

Statistische Methoden

Alle stetigen Variablen wurden als Durchschnittswert \pm Standardabweichung angegeben. Normalverteilungen wurden durch den Kolmogorov-Smirnov Test evaluiert und die Durchschnittswerte im gepaarten T-Test verglichen. Dort, wo keine normalverteilten Daten angenommen wurden, wurde ein Wilcoxon Test durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Um die Intra- und Inter-Untersucher Variabilität zu untersuchen, wurden Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten berechnet und die Variabilität als absolute Differenz zwischen 2 Messungen geteilt durch das arithmetische Mittel der 2 Messungen ausgedrückt. Die statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und als Signifikanzniveau wurde ein Wert von $p \leq 0.05$ gewählt.

4 Ergebnisse

Insgesamt gibt es 3 Protokolle. Im ersten Protokoll wurden die hämodynamischen Veränderungen nach Implantation und unmittelbar nach Optimierung des CRT-Gerätes gemessen. Da diese Ergebnisse vielversprechend waren, wurde danach in einer geblindeten prospektiven Studie der Langzeitverlauf der neuen Optimierungsmethode gegenüber der etablierten EKG-Optimierung untersucht. Die Datenerhebung erfolgte nach drei und sechs Monaten, sowie im Rahmen folgender klinischer Routineuntersuchungen (Protokoll 2a). Die erhobenen Daten wurden zusätzlich auf mögliche prognostische Parameter auf das Therapieansprechen analysiert (Protokoll 2b). Des Weiteren gab es noch ein Protokoll, in dem der Therapieverlauf der CRT bei der neuen erweiterten Indikationsstellung für NYHA II Patienten beobachtet wurde (Protokoll 3).

4.1 Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse

4.1.1 Patientencharakteristika

25 Patienten, davon 56% männlich mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren, wurden in diese Vorstudie eingeschlossen. Ein Großteil der Patienten hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III (88%) und die verbliebenen 12% hatten eine schwere Herzinsuffizienz der NYHA Klasse IV. Die detaillierten Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 6, S.34 dargestellt.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika Protokoll 1

| | |
|------------------------------|-----------------|
| Demographische Daten | n = 25 |
| Alter, Jahre | 67 ± 11 |
| Männlich | 14 (56%) |
| Klinische Daten | |
| NYHA III | 22 (88%) |
| NYHA IV | 3 (12%) |
| Ischämische Kardiomyopathie | 14 (56%) |
| Dilatative Kardiomyopathie | 10 (40%) |
| Medikamente | |
| Betablocker | 23 (92%) |
| ACE-Inhibitoren/ARBs | 23 (92%) |
| Diuretika | 24 (96%) |
| Aldosteronantagonisten | 18 (72%) |
| Digitalis | 3 (12%) |
| Statine | 25 (100%) |
| Elektrokardiogramm | |
| QRS-Breite, ms (median; IQR) | 160 (122 – 198) |
| Echokardiogramm | |
| LV-EDV, ml | 176 ± 62 |
| LV-ESV, ml | 138 ± 60 |
| LV-EF, % | 23 ± 7 |
| SDI, % | 14,3 ± 5,5 |

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung, als Anzahl (Prozent) oder median (Interquartilsabstand).

ACE, Angiotensin Converting Enzym; ARB, Angiotensin Rezeptor Blocker; IQR, Interquartilsabstand; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EDV, Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen; LV-ESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex.

4.1.2 Optimierung der AV-Verzögerung

Zur Optimierung der AV-Verzögerung wurde das AoVTI in acht verschiedenen AV-Verzögerungen gemessen. Anschließend wurde die AV-Verzögerung mit dem höchsten AoVTI programmiert. Die aortale Flussgeschwindigkeit verbesserte sich von 24 ± 7 cm/s zu 27 ± 9 cm/s nach Optimierung ($p < 0,05$). Die optimale durchschnittliche wahrgenommene AV-Verzögerung, welche einprogrammiert wurde, betrug 108ms [80 - 140ms] und die optimale stimulierte AV-Verzögerung war 133ms [120 - 140ms]. Der SDI verbesserte sich signifikant von $14,3 \pm 5,5\%$ zu $9,0 \pm 4,6\%$, ebenso die EF, welche unter AV Optimierung von $23 \pm 7\%$ zu $30 \pm 8\%$ anstieg (Tabelle 7).

Tabelle 7: Echokardiographische Parameter vor Implantation und nach Optimierung AV-Verzögerung und des VV-Intervalls

| | Baseline | Nach Optimierung der AV-Verzögerung | Nach kompletter Optimierung |
|-------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| LV-EDV, ml | 176 ± 62 | 168 ± 50 | 166 ± 48 |
| LV-ESV, ml | 138 ± 60 | 121 ± 48 ^a | 115 ± 42 ^{b, c} |
| EF, % | 23 ± 7 | 30 ± 8 ^a | 32 ± 8 ^{b, c} |
| SDI, % | 14,3 ± 5,5 | 9,4 ± 4,0 ^a | 6,1 ± 2,6 ^{b, c} |
| Aortales VTI, cm | 24 ± 7 | 27 ± 9 ^a | 26 ± 8 ^c |

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung.

AV, Atrioventrikulär; EDV, Enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; SDI, systolischer Dyssynchronitätsindex; VTI, Geschwindigkeitszeitintegral; VV, interventrikulär.

^a $p < 0,001$: Im Vergleich AV-Optimierung versus Baseline

^b $p < 0,05$: Im Vergleich komplette Optimierung versus alleinige AV-Optimierung

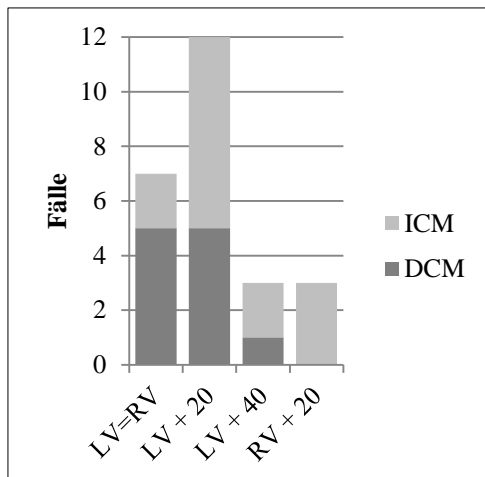
^c $p < 0,05$: Im Vergleich komplette Optimierung versus Baseline

4.1.3 Optimierung der VV-Verzögerung

Nach der AV-Verzögerungs-Optimierung wurden die VV-Intervalle mit Hilfe der 3D-Echokardiographisch erhobenen Datensätze bewertet. Für jedes VV-Intervall wurde der zuvor erhobene Datensatz analysiert. Das VV-Intervall mit dem niedrigsten SDI wurde dann einprogrammiert. Wir sahen eine weitere signifikante Reduktion des SDI von Median 9,4 ± 4,6% zu 6,1 ± 2,6% (siehe Tabelle 7).

Bei den meisten Patienten resultierten entweder eine simultane Stimulierung beider Ventrikel oder eine leichte Präaktivierung des linken Ventrikels in dem kleinsten SDI-Wert (Simultane Stimulation bei 28%, LV-Präaktivierung um 20ms bei 48% der Patienten). Bei jeweils 3 Patienten ergab sich der beste SDI bei einer LV-Präaktivierung um 40ms bzw. bei einer RV-Präaktivierung um 20ms und wurde entsprechend programmiert. Interessanterweise erhöhte sich die EF von 23 ± 7% vor Schrittmacherimplantation auf 30 ± 8% nach AV-Verzögerungsoptimierung. Die anschließende VV-Intervall-Optimierung führte zu einem weiteren signifikanten Anstieg der EF auf 32 ± 8%. Das AoVTI änderte sich nur signifikant bei der AV-Verzögerung von 24 ± 7cm auf 27 ± 9cm und blieb nach VV-Intervall-Optimierung unverändert (26cm). Das EDV fiel von 176 ± 62ml vor Implantation auf 166 ± 48ml nach der kompletten Optimierung. Das ESV zeigte auch eine signifikante Reduktion von 138 ± 60ml auf 115 ± 42ml nach kompletter Optimierung. (Tabelle 7, S.35)

Nur 28% der Patienten erreichten den kleinstmöglichen SDI mit der Standardeinstellung von simultaner Aktivierung des linken und rechten Ventrikels. 86% der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie benötigten eine Präaktivierung, jedoch nur 55% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ($p = 0,05$; Abbildung 3)

Abbildung 3: Interventrikuläre Intervalle in Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie

Anzahl der Patienten mit simultaner Aktivierung des linken und rechten Ventrikels oder sequentieller interventrikulärer Stimulation in Abhängigkeit von ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie

ICM, ischämische Kardiomyopathie; DCM, dilatative Kardiomyopathie

Bei einem festgelegten Grenzwert des Baseline SDI von mindestens 10,4 % konnte ein Trend zu besserem echokardiographischen Ansprechen gefunden werden (Änderung der EF: $7 \pm 5\%$ bei niedrigem SDI versus $10 \pm 4\%$ bei hohem SDI, $p = 0,1$; Änderung des ESV: -13 ± 13 ml bei niedrigem SDI versus -26 ± 30 ml bei hohem SDI, $p = 0,2$).

4.2 Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse

4.2.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Januar 2010 bis September 2011 wurden insgesamt 128 für die CRT geeignete Patienten auf die Eignung als Probanden untersucht. Davon erfüllten 51 nicht alle Einschlusskriterien. 77 Patienten, davon 74% männlich, erfüllten alle Kriterien und konnten konsekutiv in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden: Es wurden 39 Teilnehmer in Gruppe 1 mit echokardiographischer und 38 Teilnehmer in Gruppe 2 mit EKG-Optimierung eingeteilt (siehe Abbildung 4, S38).

Alle Patienten erhielten CRT-Geräte mit ICD und kamen zu den Verlaufskontrollen. Das Durchschnittsalter betrug 68 ± 10 Jahre. Der jüngste Patient war 41, der älteste Patient 83 Jahre alt. 57% hatten eine ischämische Kardiomyopathie (ICM) als Ursache der Herzinsuffizienz. Die ausführlichen Werte sowie weitere Merkmale sind in Tabelle 8, S. 39 angegeben.

Abbildung 4: Ablaufdiagramm der Studie mit Angabe von Patientenzahlen

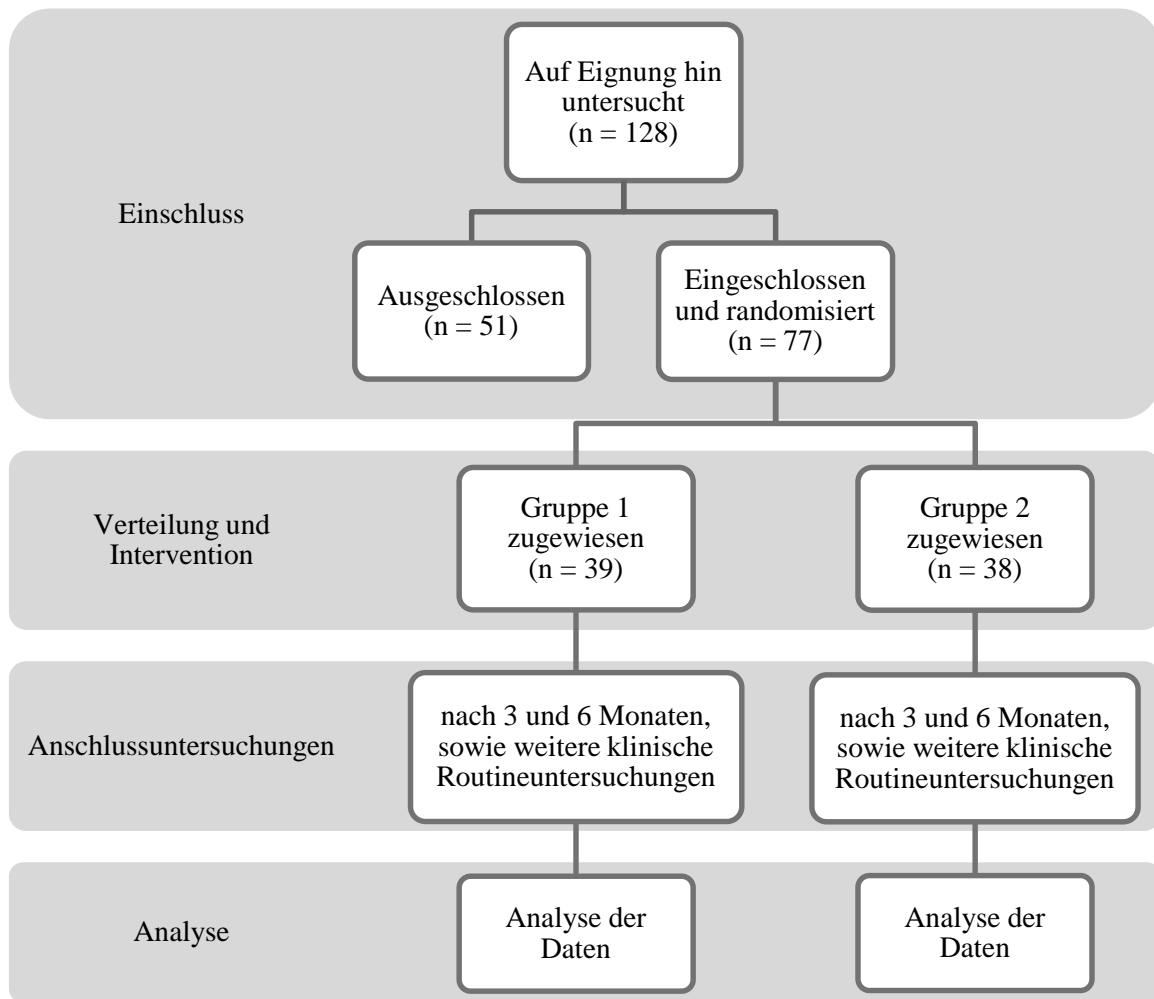


Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patienten von Protokoll 2

| | Gesamt (n = 77) | 3DE (n = 39) | EKG (n = 38) |
|---|------------------|--|--|
| Demographische Daten | | | |
| Alter, Jahre ² | 68 ± 10 | 68 ± 10 | 69 ± 10 |
| Männlich ¹ | 57 (74%) | 27 (69%) | 30 (79%) |
| Klinische Daten | | | |
| NYHA III ¹ | 66 (86%) | 33 (85%) | 33 (87%) |
| NYHA IV ¹ | 11 (14%) | 6 (15%) | 5 (13%) |
| Ischämische Kardiomyopathie ¹ | 44 (57%) | 21 (54%) | 23 (61%) |
| Dilatative Kardiomyopathie ¹ | 33 (43%) | 18 (46%) | 15 (40%) |
| Paroxysmales Vorhofflimmern ¹ | 23 (30%) | 11 (28%) | 12 (32%) |
| Linksventrikuläre Sondenposition (lateral/posterior/anterior/postero- lateral/antero-lateral/unbekannt) | 27/1/1/31/3 | 14/0/1/18/5/1 (36/0/3/46/13/3%) | 13/1/0/13/8/2 (35/3/0/35/22/5%) |
| Medikamente | | | |
| Betablocker ¹ | 72 (94%) | 35 (90%) | 37 (97%) |
| ACE-Inhibitoren/ARBs ¹ | 73 (95%) | 36 (92%) | 37 (97%) |
| Diuretika ¹ | 74 (96%) | 38 (97%) | 36 (95%) |
| Aldosteronantagonisten ¹ | 54 (70%) | 28 (72%) | 26 (68%) |
| Digitalis ¹ | 5 (7%) | 3 (8%) | 2 (5%) |
| Statine ¹ | 48 (62%) | 22 (56%) | 26 (68%) |
| Elektrokardiogramm | | | |
| QRS-Breite, ms ² | 158 ± 29 | 161 ± 30 | 156 ± 28 |
| Linksschenkelblock ¹ | 52 (68%) | 29 (74%) | 23 (61%) |
| Echokardiogramm | | | |
| LV-EDV, ml ² | 185 ± 68 | 188 ± 70 | 182 ± 67 |
| LV-ESV, ml ² | 141 ± 61 | 146 ± 65 | 136 ± 56 |
| SDI, % ² | 11,8 ± 4,8 | 12,6 ± 5,0 | 10,9 ± 4,6 |
| ΔLV-RV-PEP, ms ² | 37 ± 34 (n = 63) | 37 ± 34 (n = 32) | 35 ± 37 (n = 31) |

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent).

ΔLV-RV-PEP, Differenz der Präejektionsintervalle des linken und des rechten Ventrikels; ACE, Angiotensin Converting Enzym; ARB, Angiotensin Rezeptor Blocker; LV-EDV, Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen; LV-ESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex.

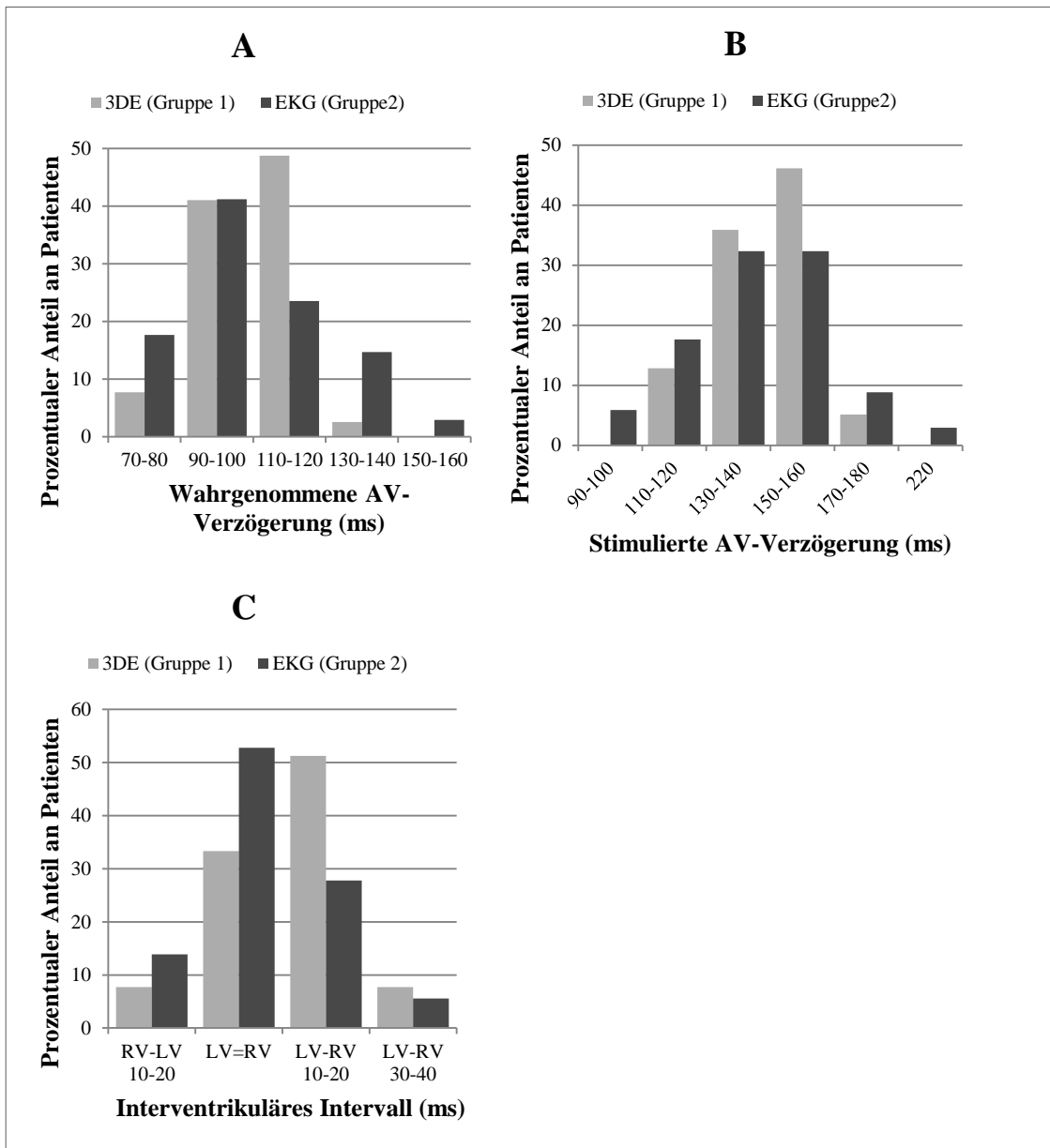
¹kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen nachweisbar (Chi-Quadrat-Test)

²Kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen nachweisbar (T-Test unabhängiger Stichproben)

4.2.2 Schrittmachereinstellungen

Die Verteilung der gemessenen wahrgenommenen und stimulierten AV-Verzögerungen und die Interventrikulären VV-Intervalle ist in Abbildung 5 dargestellt. In Gruppe 1 erreichten unter der Standardeinstellung mit simultaner Aktivierung des rechten und linken Ventrikels nur 33% der Patienten den kleinstmöglichen SDI. Im Vergleich dazu wurde in Gruppe 2 nach EKG-Optimierung die Standardeinstellung bei 55% der Patienten belassen (p = 0,089).

Abbildung 5: Prozentueller Anteil wahrgenommener und stimulierter AV-Verzögerungen und VV-Intervalle in den Gruppen 1 und 2 des Protokolls 2



A) Prozentualer Anteil der wahrgenommenen AV-Verzögerung in ms in Gruppen 1 und 2

B) Prozentualer Anteil der stimulierten AV-Verzögerung in ms in Gruppen 1 und 2

C) Prozentualer Anteil der Interventrikulären Intervalle in ms in Gruppen 1 und 2

RV-LV 10-20, Rechter Ventrikel 10-20ms vor linkem Ventrikel stimuliert; LV=RV, linker und rechter Ventrikel simultan stimuliert; LV-RV 10-20, Linker Ventrikel 10-20ms vor rechtem Ventrikel stimuliert; LV-RV 30-40, Linker Ventrikel 30-40ms vor rechtem Ventrikel stimuliert

4.2.3 Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen

Nach drei Monaten (101 ± 31 Tage) wurden die Studienteilnehmer zur Anschlussuntersuchung eingeladen. Es gab in Gruppe 1 eine signifikant höhere Ansprechrate ($n = 32$, 82%, 95%-Konfidenzintervall: 69% bis 92%) als in Gruppe 2 ($n = 22$, 58%, 95% Konfidenzintervall: 41% bis 72%, Differenz der Verhältnisse 24% mit dem 95%-Konfidenzintervall von 4 - 42%, $p = 0,021$). Ferner gab es in Gruppe 1 keine Verschlechterung und nur 7 Patienten (18%) ohne Änderung der NYHA-Klasse. In Gruppe 2 hingegen verschlechterten sich 2 Patienten (5%) und 14 Patienten blieben in der gleichen NYHA-Klasse ($p = 0,031$).

4.2.4 Sekundäre Endpunkte: Echokardiographisches Ansprechen

Dementsprechend zeigte sich auch echokardiographisch in Gruppe 1 ein höherer Anstieg der EF und eine stärker ausgeprägte Reduktion des SDI und der LV-Volumina (siehe

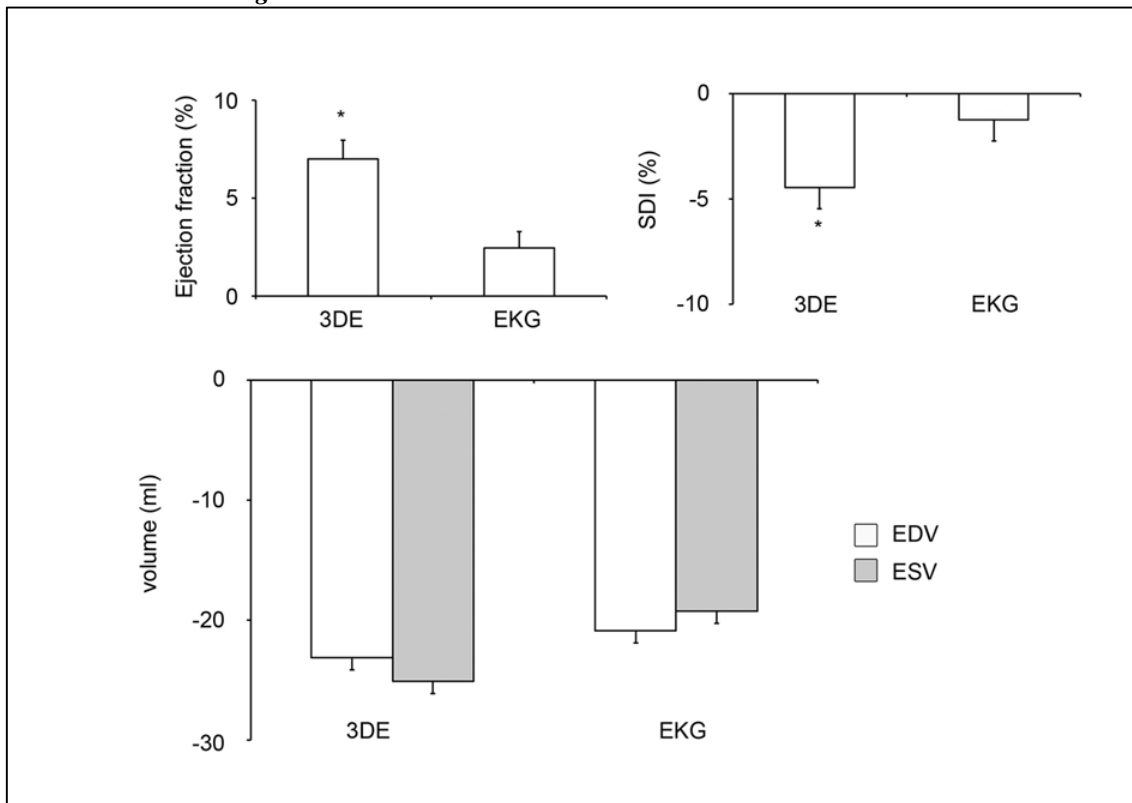
Abbildung 6, S.43 und Tabelle 9). 67% der Patienten aus Gruppe 1 und 38% der Patienten aus Gruppe 2 zeigten einen relativen Anstieg der EF $\geq 20\%$ ($p = 0,016$). Bei 50% der Patienten aus Gruppe 1 und 38% der Patienten aus Gruppe 2 verringerte sich das ESV um $\geq 15\%$ ($p = 0,300$). In der Reduktion der QRS-Breite und der Differenz der LV-RV-Präejektionsphase (Δ LV-RV-PEP) zeigte sich hingegen kein Unterschied zwischen den Gruppen (Siehe Tabelle 9, S.42).

Tabelle 9: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monatsanschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie

| | Gruppe 1 (3DE) | n | Gruppe 2 (EKG) | n | 95%- Konfidenzintervall der Differenz | p-Wert |
|---|-------------------|----|-------------------|----|---|-------------|
| Responder | 32 (82%) | 39 | 22 (58%) | 38 | 3,7 bis 42,2 | $p = 0,021$ |
| Veränderung der NYHA-Klasse | $-1,0 \pm 0,7$ | 39 | $-0,6 \pm 0,8$ | 38 | -0,7 bis -0,04 | $p = 0,028$ |
| Veränderung des LV-EDV, ml | -23 ± 33 | 36 | -20 ± 27 | 32 | -17,92 bis 11,45 | $p = 0,661$ |
| Veränderung des LV-ESV, ml | -25 ± 25 | 36 | -20 ± 20 | 32 | -16,54 bis 5,87 | $p = 0,345$ |
| Veränderung der EF, % | 7 ± 6 | 36 | 3 ± 6 | 32 | 0,7 bis 6,39 | $p = 0,015$ |
| Veränderung des SDI, % | $-4,5 \pm 5,9$ | 36 | $-1,5 \pm 5,6$ | 31 | -5,8 bis -0,16 | $p = 0,039$ |
| Veränderung der ΔLV-RV-PEP | -26 ± 35 | 36 | -20 ± 44 | 20 | -29,71 bis 17,52 | $p = 0,606$ |
| Veränderung der QRS-Breite (ms) | -17 ± 15 | 33 | -19 ± 22 | 33 | -8,06 bis 10,42 | $p = 0,799$ |

Durchschnittswerte \pm Standardabweichung; Δ LV-RV-PEP, Differenz der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode; AV, Atrio-Ventrikulär; EDV, enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; VV, Interventrikulär.

Abbildung 6: Relative Veränderungen der hämodynamischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monats-Anschlussuntersuchung



links oben: Ejektionsfraktion (Ejection fraction) rechts oben: Systolischer Dyssynchronitätsindex (SDI)
 unten: Linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina

Durchschnittswerte \pm Standardabweichung

* $p < 0,05$ zwischen 3 Monats-Follow-Up und Baselinewerten

3DE, Dreidimensionale Echokardiographie; EDV, Enddiastolisches Volumen; EKG, Elektrokardiogramm;
 ESV, Endsystolisches Volumen; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex

4.2.5 Langzeitverlauf

Um den Langzeitverlauf zu untersuchen, wurden die Studienteilnehmer drei und sechs Monate nach Implantation zur Anschlussuntersuchung eingeladen. Danach folgten weitere klinische Routineuntersuchungen, wobei die letzte Untersuchung durchschnittlich nach 324 ± 122 Tagen ($n = 42$) erfolgte.

Die Unterschiede der Messwerte innerhalb der Gruppen zwischen 3 Monats-Follow-Up und der letzten Anschlussuntersuchung waren nicht signifikant (vgl. Tabelle 10), d.h. die Werte blieben im Langzeitverlauf stabil. Die Zahl an Respondern lag bei der letzten Anschlussuntersuchung mit 27 (69%) in Gruppe 1 tendenziell höher als mit 21 (55%) in Gruppe 2 ($p = 0,244$).

Tabelle 10: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen 3-Monats-Anschlussuntersuchung und letzter Anschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie in Bezug auf den Baseline-Wert

| | Gruppe 1 (3DE) | | | | | Gruppe 2 (EKG) | | | | |
|------------------------------------|------------------|----|------------------|----|---------------|------------------|----|------------------|----|---------------|
| | 3M-FU | n | Letzte FU | n | p-Wert | 3M-FU | n | Letzte FU | n | p-Wert |
| Responder | 32 (82%) | 39 | 27 (69%) | 39 | $p = 0,058^b$ | 22 (58%) | 38 | 21 (55%) | 38 | $p = 0,571^b$ |
| Veränderung der NYHA-Klasse | $-1,0 \pm 0,7^a$ | 39 | $-0,9 \pm 0,9^a$ | 28 | $p = 0,415^b$ | $-0,6 \pm 0,8^a$ | 38 | $-0,6 \pm 0,8^a$ | 29 | $p = 0,326^b$ |
| Veränderung des LV-EDV, ml | -23 ± 33^a | 36 | -20 ± 30^a | 20 | $p = 0,586^b$ | -20 ± 27^a | 32 | -26 ± 37^a | 19 | $p = 0,246^b$ |
| Veränderung des LV-ESV, ml | -25 ± 25^a | 36 | -33 ± 28^a | 20 | $p = 0,190^b$ | -20 ± 20^a | 32 | -25 ± 31^a | 19 | $p = 0,302^b$ |
| Veränderung der EF, % | 7 ± 6^a | 36 | 11 ± 9^a | 20 | $p = 0,085^b$ | 3 ± 6^a | 32 | 5 ± 6^a | 19 | $p = 0,211^b$ |
| Veränderung des SDI, % | $-4,5 \pm 5,9^a$ | 36 | -5 ± 7^a | 20 | $p = 0,256^b$ | $-1,5 \pm 5,6^a$ | 31 | -2 ± 7^a | 18 | $p = 0,405^b$ |

Durchschnittswerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (Prozent)

3M-FU, 3-Monatsanschlussuntersuchung; AV, Atrio-Ventrikulär; LV, linksventrikulär; EDV, enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; Letzte FU, letzte Anschlussuntersuchung; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; VV, Interventrikulär.

^a bezieht sich auf die Veränderung in Bezug zum jeweiligen Wert bei der Baselineuntersuchung

^b der p-Wert wurde mit Hilfe des T-Tests für verbundene Stichproben ermittelt und gibt an, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der 3M-FU und der letzten FU gibt

Des Weiteren wurden die Differenzen der Messwerte zwischen der Baselineuntersuchung und der letzten Anschlussuntersuchung bezüglich eines Gruppenunterschieds zwischen der kombinierten Doppler- und 3DE- sowie der EKG-Optimierung untersucht und die Ergebnisse in Tabelle 11 dargestellt. Hier zeigte sich eine signifikant stärker angestiegene EF in Gruppe 1 (3DE) im Vergleich zu Gruppe 2 (EKG) ($11,0 \pm 9,0$ ml versus $5,0 \pm 6,1$ ml; $p = 0,019$). Alle weiteren untersuchten Veränderungen der Messwerte unterschieden sich

nicht signifikant zwischen den Gruppen: Es zeigte sich in beiden Gruppen eine Verkleinerung des EDV und ESV sowie eine Reduktion des SDI und der NYHA-Klasse.

Tabelle 11: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und letzter Anschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie

| | Gruppe 1 (3DE) | n | Gruppe 2 (EKG) | n | 95%- Konfidenzintervall der Differenz | p-Wert |
|-----------------------------|-------------------|----|-------------------|----|---|------------------------------|
| Veränderung der NYHA-Klasse | -0,89 ± 0,88 | 28 | -0,55 ± 0,78 | 29 | -0,10 bis 0,78 | p = 0,126 ^a |
| Veränderung des LV-EDV, ml | -19,7 ± 30 | 20 | -26,2 ± 37 | 19 | -28,5 bis 15,5 | p = 0,552 ^a |
| Veränderung des LV-ESV, ml | -32,9 ± 28 | 20 | -25,4 ± 31 | 19 | -11,7 bis 26,8 | p = 0,433 ^a |
| Veränderung der EF, % | 11,0 ± 9,0 | 20 | 5,0 ± 6,1 | 19 | -11,1 bis -1,06 | p = 0,019^a |
| Veränderung des SDI, % | -4,83 ± 6,6 | 20 | -2,37 ± 7,4 | 18 | -2,11 bis 7,05 | p = 0,283 ^a |

Durchschnittswerte ± Standardabweichung bzw. Anzahl (Prozent)

AV, Atrio-Ventrikulär; EDV, enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; VV, Interventrikulär.

^a der p-Wert wurde mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt

4.2.6 Kaplan Meier Kurven

Im Zeitraum der Studie vom 19.03.2009 bis zum 01.02.2013 (durchschnittlich 34 Monate) verstarben 17 (23%) Patienten. Damit lag die Überlebenswahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum nach Kaplan-Meier bei 66%.

Interessanterweise zeigte sich bei einem Zeitraum von lediglich 24 Monaten nach Implantation ein Trend zu unterschiedlichen Mortalitäten: Gruppe 1 (3DE) hatte eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 93% und Gruppe 2 (EKG) hatte eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70% ($p = 0,062$). Zu diesem Zeitpunkt sind in Gruppe 1 sieben Fälle und in Gruppe 2 neun Fälle der Nachbeobachtung verlorengegangen (lost to follow-up).

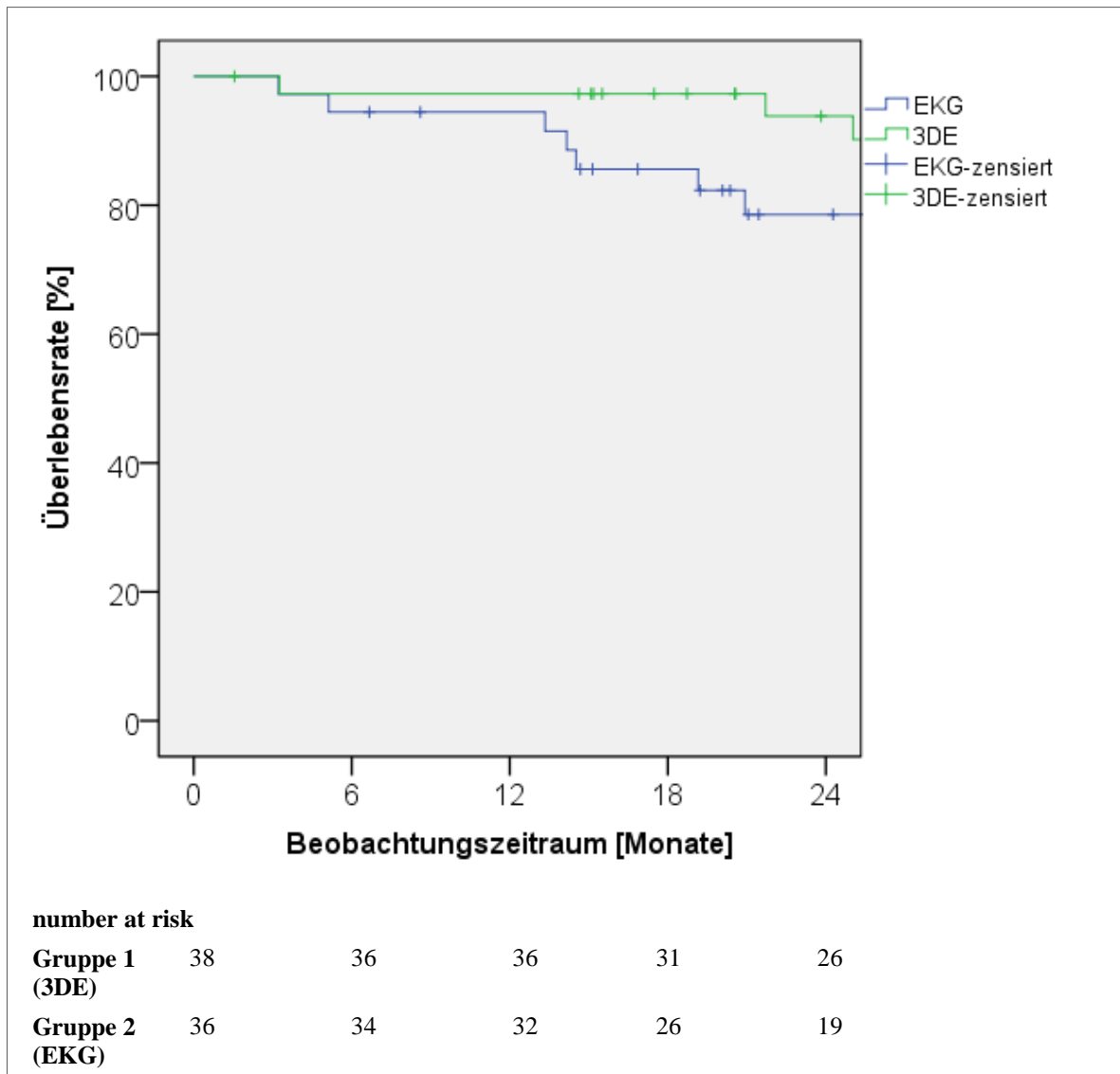
Tabelle 12: Anteil verstorbener Probanden 24 Monate nach Schrittmacherimplantation im Vergleich der Gruppen

| | Anzahl Probanden | Anzahl Gestorbene | p-Wert |
|-----------------------|------------------|-------------------|-------------|
| Gruppe 1 (3DE) | 27 | 2 (7%) | $p = 0,062$ |
| Gruppe 2 (EKG) | 23 | 7 (30%) | $p = 0,062$ |

Der p-Wert wurde anhand des exakten Chi-Quadrat-Tests (nach Fisher) ermittelt.

3DE, 3-Dimensionale Echokardiographie; EKG, Elektrokardiogramm

Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für Protokoll 2 mit Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk)



3DE, 3D-Echokardiographie; EKG, Elektrokardiogramm;

4.3 Protokoll 2b: Prognostische Parameter

Wie in der Einleitung besprochen ist es von großer klinischer Bedeutung, bessere prognostische Parameter für ein Ansprechen auf die CRT zu finden, um unnötige Implantationen zu vermeiden.

Klinische Responder versus Nonresponder

Alle 77 Patienten aus Protokoll 2 wurden nach der 3-Monats-Follow-Up Untersuchung basierend auf einer klinischen Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse in Responder und Nonresponder eingeteilt. Der Anteil an Respondern lag bei 54 Probanden (70%). Wir analysierten mittels logistischer Regressionsanalyse, ob es bei den Baseline-Charakteristika sowie der Optimierungsmethode des Schrittmachers mögliche prognostische Parameter für das Ansprechen auf die CRT gibt.

In der Analyse erwiesen sich die 3D-Echokardiographische Optimierung (Odds Ratio (OR) 3,33; $p = 0,024$), ein Linksschenkelblock (OR 5,97; $p = 0,024$), die enddiastolischen und die endsystolischen Volumina (OR 0,99; $p = 0,027$; OR 0,99; $p = 0,028$) prädiktiv auf das klinische Ansprechen. Entgegen unserer Erwartungen zeigte der SDI keinen signifikanten prognostischen Wert.

Interessanterweise zeigten die Nonresponder einen Trend zu größeren enddiastolischen und endsystolischen Volumina vor CRT-Implantation als die Responder ($213 \pm 94\text{ml}$ und $166 \pm 86\text{ml}$, $p = 0,064$ versus $173 \pm 50\text{ml}$ und 130 ± 42 , $p = 0,068$)

Die folgenden Parameter zeigten keinen signifikanten prognostischen Wert: Die NYHA-Klasse, die zugrundeliegende Ursache der Herzinsuffizienz (ischämisch versus nichtischämisch), die QRS-Breite, die $\Delta\text{LV-RV-PEP}$ und die LV-EF.

Tabelle 13: Logistische Regressionsanalyse auf prognostischen Wert der Baseline-Parameter und der Optimierungsmethode der CRT bezüglich des klinischen Ansprechens auf die CRT

| Parameter | Signifikant prognostischer Parameter | Quotenverhältnis (Odds Ratio) | 95% Konfidenzintervall | P-Wert |
|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------|
| 3DE-Optimierung | Ja | 3,33 | 1,17 - 9,42 | p = 0,024 |
| Linksschenkelblock | Ja | 5,97 | 1,34 - 26,72 | p = 0,019 |
| LV-EDV | Ja | 0,99 | 0,98 - 0,99 | p = 0,027 |
| LV-ESV | Ja | 0,99 | 0,98 - 0,99 | p = 0,028 |
| NYHA-Klasse | Nein | 2,10 | 0,42 - 10,58 | p = 0,369 |
| Ischämische Kardiomyopathie | Nein | 1,04 | 0,39 - 2,78 | p = 0,943 |
| QRS-Breite | Nein | 1,00 | 0,98 - 1,01 | p = 0,568 |
| ΔLV-RV-PEP | Nein | 1,02 | 1,00 - 1,04 | p = 0,144 |
| LV-EF | Nein | 1,05 | 0,96 - 1,13 | p = 0,285 |
| SDI | Nein | 0,95 | 0,86 - 1,05 | p = 0,323 |

ΔLV-RV-PEP, Differenz der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode; 3DE, 3-Dimensionale Echokardiographie; EDV, Enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex.

Des Weiteren wurde mittels des T-Tests ermittelt, welchen Unterschied es zwischen den klinischen Respondern und Nonrespondern bezüglich der Veränderung verschiedener echokardiographischer Parameter in der 3-Monats-Anschlussuntersuchung gab.

Das klinische Ansprechen auf die CRT war mit einer stärkeren Zunahme der EF assoziiert: Responder zeigten eine höhere Rate an einem relativen Anstieg der $EF \geq 20\%$ nach drei Monaten gegenüber den Nonrespondern ($n = 30, 61\%$ versus $n = 6, 32\%$, $p = 0,028$). Entsprechend zeigten 23 Responder (47%) versus 7 (37%) Nonresponder eine relative Reduktion des $ESV \geq 15\%$ ($p = 0,452$). Weiterhin zeigten 28 (57%) der Responder versus 7 (37%) der Nonresponder einen SDI von unter 8% bei der 3-Monats-Untersuchung ($p = 0,133$). Im Vergleich dazu zeigten die Responder eine Reduktion des SDI von $-13 \pm 74\%$ und die Nonresponder ein Anstieg von $10 \pm 78\%$ ($p = 0,083$). Entsprechend korrelierte der SDI im 3-Monats-Follow-Up mit einem positiven Ansprechen.

Die Reduktion der QRS-Breite und die Veränderung der $\Delta LV-RV-PEP$ zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der klinischen Responder versus Nonresponder nach 3-Monats-Follow-Up

| | Responder (n = 49) | Nonresponder (n = 19) | p-Wert |
|---|---------------------------|------------------------------|------------------|
| relativer Anstieg der EF \geq 20% | 30 (61%) | 6 (32%) | p = 0,028 |
| relative Reduktion des ESV \geq 15% | 23 (47%) | 7 (37%) | p = 0,452 |
| SDI < 8% | 28 (57%) | 7 (37%) | p = 0,133 |
| Relative Veränderung des SDI, % | -13 \pm 74 | 10 \pm 78 | p = 0,083 |
| Reduktion der QRS-Breite, ms | -18 \pm 12 | -19 \pm 29 | p = 0,892 |
| Reduktion der ΔLV-RV-PEP | -25 \pm 38 | -18 \pm 44 | p = 0,626 |

Klinischer Responder wurde als Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse zwischen Baseline und 3-Monats-Follow-Up definiert

Werte als Durchschnittswerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (Prozent)

Δ LV-RV-PEP, Differenz der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex.

4.4 Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten

4.4.1 Patientencharakteristika

In diese Studie wurden 25 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II eingeschlossen. Davon waren 88% männlich mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren.

Tabelle 15: Baseline-Charakteristika der Patienten in Protokoll 3

| Demographische Daten | n = 25 |
|---|-------------------------------|
| Alter, Jahre | 66 ± 10 |
| Männlich | 22 (88%) |
| Klinische Daten | |
| NYHA II | 25 (100%) |
| Ischämische Kardiomyopathie | 13 (52%) |
| Dilatative Kardiomyopathie | 10 (40%) |
| Linksventrikuläre Sondenposition (lateral/anterior/postero-lateral/antero-lateral/unbekannt) | 7/3/9/1/5 (28/12/36/4/20%) |
| Medikamente | |
| Betablocker | 24 (96%) |
| ACE-Inhibitoren/ARBs | 25 (100%) |
| Diuretika | 21 (84%) |
| Aldosteronantagonisten | 19 (76%) |
| Digitalis | 1 (4%) |
| Statine | 20 (80%) |
| Elektrokardiogramm | |
| QRS-Breite, ms | 152 ± 28 |
| Linksschenkelblock | 15 (94%) (n = 16) |
| Echokardiogramm | |
| LV-EDV, ml | 177 ± 60 |
| LV-ESV, ml | 122 ± 60 |
| SDI, % | 10,9 ± 4,6 |

Werte als Durchschnittswerte ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent).

ACE, Angiotensin Converting Enzym; ARB, Angiotensin Rezeptor Blocker; LV-EDV, Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen; LV-ESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex.

4.4.2 3-Monats Anschlussuntersuchung

Von 24 Patienten verbesserten sich 4 (17%), 18 (75%) verblieben und 2 (8%) verschlechterten sich um eine NYHA-Klasse. Es konnte eine signifikante Abnahme des EDV um 24 ± 34 ml ($p = 0,008$) und des ESV um 21 ± 26 ml ($p = 0,003$) erzielt werden. Der SDI verbesserte sich nicht signifikant von $10,9 \pm 4,5\%$ auf $9,6 \pm 6,6\%$ ($p = 0,431$). Die EF und die Δ LV-RV-PEP zeigten ebenfalls keine signifikante Verbesserung.

Tabelle 16: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monatsanschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie

| | Baseline | 3M-FU | n | Veränderung zwischen Baseline und 3M-FU | p-Wert |
|--------------------|----------------|---------------|----|---|-------------|
| NYHA < 2 | 0 | 4 | 24 | | |
| NYHA = 2 | 24 | 18 | 24 | | |
| NYHA > 2 | 0 | 2 | 24 | | |
| LV-EDV, ml | 178 ± 66 | 154 ± 63 | 18 | -24 ± 34 | $p = 0,008$ |
| LV-ESV, ml | 128 ± 61 | 108 ± 55 | 18 | -21 ± 26 | $p = 0,003$ |
| EF, % | 30 ± 10 | 33 ± 10 | 18 | 3 ± 8 | $p = 0,154$ |
| SDI, % | $10,9 \pm 4,5$ | $9,6 \pm 6,6$ | 18 | -1 ± 7 | $p = 0,431$ |
| Δ LV-RV-PEP | 29 ± 19 | 28 ± 27 | 13 | $-1,5 \pm 22$ | $p = 0,871$ |

Durchschnittswerte \pm Standardabweichung (p -Wert mit T-Test bei gepaarten Stichproben ermittelt)

Δ LV-RV-PEP, Differenz der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode; 3M-FU, 3-Monats-Anschlussuntersuchung; AV, Atrio-Ventrikulär; EDV, enddiastolisches Volumen; EF, Ejektionsfraktion; ESV, Endsystolisches Volumen; LV, linksventrikulär; NYHA, New York Heart Association; SDI, Systolischer Dyssynchronitätsindex; VV, Interventrikulär.

4.5 Reproduzierbarkeit

Generell war die Reproduzierbarkeit der verwendeten Methode sehr gut. Die Datensätze wurden unabhängig und geblindet von 2 Personen jeweils doppelt ausgewertet. Eine der Personen hatte langjährige Erfahrung in der Echokardiographie und der Ausmessung des Ventrikels und die andere war in die Methode eingearbeitet. Die Variabilität des gemessenen SDI innerhalb der Beobachter bei doppelter Messung betrug $14 \pm 8\%$ (Intra-observer variability). Die EF unterschied sich um $3 \pm 2\%$, das EDV um $2 \pm 2\%$ und das ESV um $3 \pm 3\%$.

Die Variabilität zwischen den Beobachtern lag erwartungsgemäß etwas höher, war aber ebenfalls gut mit einem Unterschied in der EF von $8 \pm 6\%$, dem EDV um $3 \pm 4\%$ und dem ESV um $4 \pm 3\%$. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten betrugen 0,948 beim SDI, 0,981 bei der EF, 0,997 für das EDV und 0,996 beim ESV.

5 Diskussion

5.1 Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse

Zu Beginn testeten wir ein neues Protokoll mit kombinierter dopplerechokardiographischer Optimierung der AV-Verzögerung und 3D-echokardiographischer VV-Intervalloptimierung. Mit dieser Methode zeigte sich unmittelbar nach Implantation und Optimierung des Schrittmachers eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion im Vergleich zur empirischen Einstellung des Schrittmachers.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv entsprach den typischen Kandidaten für die CRT. Die Probanden waren hochsymptomatisch trotz optimaler medikamentöser Therapie und wiesen eine QRS-Dauer ≥ 120 ms sowie eine durchschnittliche EF von 23% auf. Der Altersdurschnitt war mit 67 ± 11 Jahren vergleichbar mit den Daten anderer wegweisender Studien, wie der MADIT (63 ± 9 Jahre) und der CARE-HF (67 ± 7 Jahre) (Cleland et al. 2005; Moss et al. 1996). Die Geschlechterverteilung war bei uns mit 56% Männern ausgeglichen. Der Herzinsuffizienz lag mit 56% am häufigsten eine ischämische Kardiomyopathie zu Grunde. Auch in der COMPANION-Studie lag dieser Anteil bei 56% (Saxon et al. 2006).

Ergebnisse

Nach dem ersten Optimierungsschritt, der Optimierung der AV-Verzögerung, stieg die Ejektionsfraktion bereits von 23 auf 30 % und konnte durch die anschließende VV-Intervalloptimierung weiter auf 32 % gesteigert werden. Das endsystolische Volumen wurde durch die Optimierung der AV-Verzögerung signifikant reduziert und konnte durch die VV-Intervalloptimierung noch weiter gesenkt werden. Der SDI, als Marker für die interventrikuläre Dyssynchronität, verminderte sich bei beiden Optimierungsschritten deutlich von 14,4 % auf 9,4 % und schließlich auf 6,1 %. Das AoVTI als Marker für das Schlagvolumen wurde hingegen nur von der Optimierung der AV-Verzögerung beeinflusst. Das optimierte VV-Intervall, definiert als VV-Intervall mit niedrigstem SDI, zeigte bei 72% der Probanden eine Abweichung von der Standardeinstellung (Simultane Stimulierung des linken und rechten Ventrikels).

Diese akuten Ergebnisse bekräftigen eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Optimierung des Schrittmachers. Die CRT wird bei Patienten mit stark symptomatischer Herzinsuffizienz eingesetzt, deren Ursache jedoch sehr unterschiedlich sein kann (W. T. Abraham et al. 2002; Ypenburg et al. 2008). Deshalb ist möglicherweise mit einer

Einheitslösung nicht notwendigerweise das bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Dies konnte auch in einer kleinen Kohorte mit Doppleroptimierter AV-Verzögerung und VV-Intervall gezeigt werden. In die Optimierungsgruppe randomisierte Patienten zeigten tendenziell eine günstigere hämodynamische Antwort auf die CRT (Boriani et al. 2009).

Dies ist die erste Studie, welche die 3D-Echokardiographie zur VV-Intervalloptimierung einsetzt. Die nur geringe weitere Verbesserung der LV-EF nach der VV-Intervalloptimierung zusätzlich zur AV-Optimierung war niedriger als erwartet. Dahingegen zeigte sich eine deutliche Abnahme des SDI nach jedem Optimierungsschritt und könnte auf lange Sicht zu einer verbesserten LV-EF führen. Valzania et al. (2007) konnten zeigen, dass sich die hämodynamischen Parameter einige Monate nach Beginn der CRT noch häufig ändern. Daher wurde dieser Langzeitverlauf in dem Protokoll 2 mit einer höheren Patientenzahl analysiert.

Diese positiven Ergebnisse direkt nach Optimierung sind zudem besonders ermutigend, da die anfangs erzielte LV-Resynchronisierung ein guter Prädiktor für das Langzeitansprechen auf die CRT zu sein scheint (Bleeker, Mollema, et al. 2007). Des Weiteren unterstrichen Kapetanakis et al. (2011) mit ihren Ergebnissen die Wichtigkeit des SDI für die Patientenauswahl der CRT. Sie konnten zeigen, dass der SDI ein hoch prädiktiver Faktor für das funktionelle (NYHA-Klasse) und echokardiographische (LV-EF und LV-ESV) Ansprechen auf die CRT ist. Wir konnten ebenso einen Trend zu einem verstärkten echokardiographischen Ansprechen mit dem vorgeschlagenen Grenzwert des Baseline SDI von mindestens 10,4 % erkennen. (Änderung der EF: $7 \pm 5\%$ bei niedrigem SDI versus $10 \pm 4\%$ bei hohem SDI, $p = 0,1$; Änderung des ESV: -13 ± 13 ml bei niedrigem SDI versus -26 ± 30 ml bei hohem SDI, $p = 0,2$). Weitere Studien sollten untersuchen, ob diese vielversprechende Optimierungsmethode in Kombination mit verbesserten Einschlusskriterien, einschließlich eines SDI-Grenzwertes, ein verbessertes funktionelles Ansprechen auf die Therapie ergeben.

Darüber hinaus kann die Optimierung der AV-Verzögerung den Nutzen der CRT maximieren. Bei schlechter Programmierung kann sie jedoch die positiven Effekte der VV-Intervalloptimierung und der CRT im Allgemeinen reduzieren. Eine optimale Füllung und somit ein maximales Schlagvolumen des linken Ventrikels wird durch eine optimierte AV-Verzögerung erreicht. Verschiedene echokardiographische Methoden werden zur Optimierung des AV-Intervalls verwendet (Auricchio et al. 1999; Jansen et al. 2006). Wir haben die Methode mittels VTI-Doppler verwendet. Sie ergibt reproduzierbare Ergebnisse und konnte sich gegenüber der Messung mittels des Mitraleinflusses überlegen zeigen (Kerlan et al. 2006). Eine zuletzt veröffentlichte Multicenterstudie hat ergeben, dass die echokardiographische AV-Optimierung keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, LV-EF oder Veränderungen der LV-Volumina gegenüber einer Standardverzögerung von

120ms erbringt (Ellenbogen et al. 2010). Jedoch wurde in dieser Studie keine zusätzliche Individuelle VV-Optimierung durchgeführt, welche Bestandteil unseres Optimierungsprotokolls ist.

Die Optimierung des VV-Intervalls wurde mit verschiedenen Techniken und uneinheitlichem Erfolg versucht (Boriani et al. 2009; Edner et al. 2010; León et al. 2005; Phillips et al. 2007; Rao et al. 2007; Vidal et al. 2007). In unserer Studie erwies sich bei einem hohen Anteil an Patienten als optimale Einstellung ein verzögertes interventrikuläres Intervall. Auch in vergleichbaren Studien war dieser Anteil an Patienten hoch (León et al. 2005; Parreira et al. 2005; Phillips et al. 2007; Sogaard et al. 2002; Vidal et al. 2007).

Laut einer Umfrage von 2009 wird momentan bei über der Hälfte der eingesetzten biventrikulären Schrittmacher gar keine Optimierung und nur bei 9% eine systematische AV- und VV-Optimierung durchgeführt. Für die Optimierung wird zum Großteil noch die Standardechokardiographie verwendet (Gras et al. 2009). Hier steckt somit noch ein großes Potential in der individuellen Optimierung.

Kapetanakis et al. (2011) konnten zeigen, dass die Quantifizierung der linksventrikulären mechanischen Dyssynchronie mittels dreidimensionaler Echokardiographie eine reproduzierbare Methode und der SDI ein exzellenter Prädiktor auf das Ansprechen der CRT ist. Außerdem scheint der SDI ein vielversprechender Parameter für die Optimierung des VV-Intervalls zu sein, da mit ihm möglicherweise die Probleme überwunden werden können, welche aus der Latenz der linksventrikulären Sonde sowie der verlangsamten Weiterleitung über Narbengewebe bei ischämischer Kardiomyopathie oder suboptimaler LV-Sondenlage entstehen (Bleeker, Kaandorp, et al. 2006; Ypenburg et al. 2007).

Die gleichzeitige Stimulation beider Ventrikel kann zu suboptimaler Resynchronisation führen, wenn sich die Erregung in den Ventrikeln unterschiedlich schnell ausbreitet. Der SDI hilft das optimale VV-Intervall zu finden, indem entweder der linke oder der rechte Ventrikel früher aktiviert wird und somit die obigen Mechanismen kompensiert werden können. Dies führt zu einer synchroneren mechanischen Aktivierung beider Ventrikel. Bei manchen Patienten gestaltet sich die Positionierung der LV-Sonde schwierig, sodass diese nur an einer vermutlich ungünstigen Stelle platziert werden kann (Bleeker, Schalij, et al. 2007). Hier kann die vorzeitige Aktivierung eines Ventrikels helfen, dies zu kompensieren und somit zu einer synchroneren mechanischen Aktivität führen. Aufgrund von Narbengewebe im Bereich der Venen ist die optimale Positionierung der LV-Sonde bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oft erschwert. Wie van Gelder et al. (2004) bereits zeigen konnten, bestätigte sich bei uns, dass Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie häufiger eine vorzeitige Aktivierung als Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie benötigten. 86% der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie brauchten eine vorzeitige Aktivierung versus lediglich 55% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ($p < 0,05$).

Interessanterweise benötigten Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie öfter eine ausgeprägte vorzeitige Aktivierung des linken Ventrikels ($> 20\text{ms}$) oder eine vorzeitige Aktivierung des rechten Ventrikels, wohingegen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nur eine leichte bis moderate vorzeitige Aktivierung des linken Ventrikels benötigten (Abbildung 3, Seite 36), (van Gelder et al. 2004).

Obwohl diese Optimierungsmethode aufgrund der Offlineanalyse komplexer und somit zeitaufwendiger ist als herkömmliche echokardiographische Optimierungsmethoden, kann sie einfach in den Arbeitsablauf der 3-4-tägigen postoperativen stationären Versorgung von Patienten nach CRT-Gerät-Implantation integriert werden. Die echokardiographischen Bilder können postoperativ erstellt werden, die AV-Verzögerung direkt programmiert und das VV-Intervall nach der Offlineanalyse vor der Krankenhausentlassung eingestellt werden.

Limitationen

Hinsichtlich Protokoll 1 der Studie gibt es einige Einschränkungen. Da zunächst ein neues Konzept der Optimierung der CRT erprobt werden sollte, war die Patientenzahl gering und es gab keine Kontrollgruppe. Zudem können keine Aussagen über den langzeitigen Nutzen gemacht werden. Dieser wurde im Protokoll 2 in einer prospektiven Studie mit höherer Probandenzahl untersucht. Die Auflösung der meisten dreidimensionalen Schallköpfe ist geringer als die der herkömmlichen zweidimensionalen Technik. Besonders die zeitliche Auflösung ist noch begrenzt und führt zu einer vermehrten Variabilität der Messergebnisse. Diese kann die Analyse von geringgradigen Abweichungen der ventrikulären Dyssynchronie beeinträchtigen und somit zu einer suboptimalen Einstellung des VV-Intervalls führen. Zukünftige technische Weiterentwicklungen der 3D-Schallköpfe könnten die zeitliche sowie die räumliche Auflösung verbessern und dadurch zu einer höheren Reliabilität führen.

Schlussfolgerung

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine auf den Patienten zugeschnittene echokardiographische Optimierung mit der Integration von dreidimensionalen Indices in das Optimierungsprotokoll eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion im Vergleich zu der empirischen Einstellung des VV-Intervalls bei der CRT bewirkt. Das neue individualisierte echokardiographische Optimierungsprotokoll kann zur Einstellung der optimalen AV-Verzögerung und des VV-Intervalls in der CRT angewendet werden.

5.2 Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse

Im Anschluss an die positiven Ergebnisse aus Protokoll 1 begannen wir mit der Durchführung der Folgestudie mit Protokoll 2. Hier wurde in einer randomisierten, geblindeten prospektiven Studie die Langzeitergebnisse der neuen Doppler- und 3-D-Echokardiographischen Optimierung versus der herkömmlichen EKG-basierten Methode untersucht. Bei Anwendung dieser elaborierten Methode zeigte sich unmittelbar nach Implantation und Optimierung des Schrittmachers eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion im Vergleich zur empirischen Einstellung des Schrittmachers, welche im Verlauf der Zeit stabil blieb.

5.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden 77 Patienten, davon 74% männlich, in die Studie eingeschlossen. Der hohe Anteil an Männern entspricht der epidemiologischen Geschlechtsverteilung der chronischen Herzinsuffizienz. Cowie et al. (1999) hat die Inzidenz der Erkrankung an einer großen Population untersucht und das alterskorrigierte Geschlechterverhältnis der Inzidenzrate lag bei 1,75 oder 64% männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten in unserer Studie betrug 68 ± 10 Jahre und lag leicht unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 76 Jahren (Cowie et al. 1999). Mit 57% war eine ischämische Kardiomyopathie (ICM) wie in Protokoll 1 die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz.

5.2.2 Ergebnisse

Schrittmachereinstellungen

Im ersten Schritt wurde die AV-Verzögerung dopplerechokardiographisch optimiert. Bei den Ergebnissen gab es bezüglich der wahrgenommenen und stimulierten AV-Verzögerung keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Dies zeigt, dass die simplere EKG-Optimierung mit der aufwendigeren Doppler-Optimierung bezüglich der AV-Intervalle vergleichbar ist.

Im Zweiten Schritt wurde nun die interventrikuläre Verzögerung des biventrikulären Schrittmachers optimiert. Probanden in Gruppe 1 wurden mit der neuen 3-D-Echokardiographischen Methode optimiert und in Gruppe 2 mittels des herkömmlichen EKG-basierten Protokolls. Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass sich die Ergebnisse des optimalen Schrittmacherintervalls zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden.

Eine Erkenntnis dieser Studie ist, dass zwei Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter kardialer Resynchronisationstherapie bei verzögerter interventrikulärer Stimulation eine bessere systolische Herzfunktion erreichen, als bei simultaner Stimulation der beiden Ventrikel, der Programmierung, die ohne Optimierung eingestellt würde. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Edner et al. (2010), welche in einer kleinen Studie an 21 Probanden mittels echokardiographischer Optimierung zeigen konnten, dass bei ungefähr zwei Dritteln der Patienten unter CRT eine sequentielle Aktivierung der Ventrikel eine verbesserte systolische Funktion zur Folge hat. Des Weiteren konnten sie bei 60% der Patienten mit sequentieller Aktivierung mit der Einstellung LV 20ms vor RV die beste Herzfunktion erreichen. Auch bei unserer Studie zeigte sich diese Einstellung bei über der Hälfte der Probanden als die beste in der echokardiographisch optimierten Gruppe. Gründe dafür könnten das größere Volumen und somit die größere und dickere Muskelwand des linken Ventrikels sein, sowie die häufigere Lokalisation von Myokardinfarkten und somit langsam bzw. nichtleitendes Narbengewebe im Bereich des linken Ventrikels. In Gruppe 1 erreichten unter der Standardeinstellung mit simultaner Aktivierung des rechten und linken Ventrikels nur 33% der Patienten den kleinstmöglichen SDI, wohingegen in Gruppe 2 nach EKG-Optimierung der Anteil der Patienten mit Standardeinstellung bei 55% der Patienten lag ($p=0,089$) (Vgl. Abbildung 5C, S. 40). Dies lässt, unter der Annahme, dass die neue Methode eine genauere, patientengerechtere und somit überlegene Einstellung des VV-Intervalls erlaubt, folgende Schlüsse zu: Erstens könnten zwei Drittel der CRT-Patienten von einer 3D-Echokardiographischen Optimierung des VV-Intervalls profitieren. Von der herkömmlichen EKG-basierten Optimierung profitieren immerhin noch 45% der Patienten. Zweitens könnte die Rate an Respondern erhöht werden. Dafür spricht, dass bei uns in Gruppe 1 mit 82% Respondern ein überdurchschnittlich hoher Wert erzielt wurde. Die Spanne der Rate an Respondern liegt zwischen 70-75% (Gras et al. 2009; Singh et al. 2011). Ob dies einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Durchschnitt darstellt, wurde nicht näher untersucht und könnte Gegenstand einer weiteren Studie sein.

Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das klinische Ansprechen, also eine Verbesserung der NYHA-Klasse, festgelegt. Nach drei Monaten zeigte sich in Gruppe 1 bei 82% der Probanden eine Verbesserung der NYHA-Klasse versus 58% in Gruppe 2. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,021$) und liegt bei 24%. Daraus ergibt sich eine Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) von 4 für diese Methode bezogen auf eine Reduktion der NYHA-Klasse. Diese Ergebnisse zeigen, dass durch die neue Optimierungsmethode ein deutlich höherer Anteil an Patienten von der CRT profitieren und der Mehraufwand somit gerechtfertigt werden kann.

Langzeitverlauf

Die klinischen und echokardiographischen Verbesserungen der Werte nach der Intervention blieben in Gruppe 1 im Vergleich zum 3-Monats-Follow-Up auch im Langzeitverlauf nach durchschnittlich 324 ± 122 Tagen stabil. Bezüglich des Langzeitverlaufs nach echokardiographischer Optimierung der CRT gibt es bisher wenige Studien und der Nutzen der Optimierung wird kontrovers diskutiert. Pan et al. (2014) haben den Effekt von regelmäßiger echokardiographischer Optimierung des AV- und VV-Intervalls, auf den Langzeitverlauf über 38-42 Monate, bei der CRT untersucht. Dabei konnten bei der regelmäßig optimierten Gruppe ein signifikant verbessertes Reverse-Remodelling des linken Vorhofs feststellen (17 versus 10%). In einer weiteren Studie wurde der Langzeitverlauf bei einer anderen Optimierungsmethode untersucht: Delnoy et al. (2013) konnten in einer retrospektiven Untersuchung der CLEAR-Studie (Ritter et al. 2012) bei regelmäßig mittels peakendocardial acceleration (PEA)-Sensor optimierten Patienten einen Vorteil in der Mortalität und der Hospitalisierungsrate zeigen. In den großen Studien wurde nur der Vorteil mit (ICD-)CRT-Schrittmacher gegenüber Patienten ohne Schrittmacher in Bezug auf die Hospitalisierungsraten, Mortalitätsrate und weitere Parameter untersucht und bestätigt (W. T. Abraham et al. 2002; Auricchio et al. 2002; Cazeau et al. 2001; Young et al. 2003).

5.2.3 Limitationen

Bezüglich dieser Studie gibt es folgende Limitationen. Die Patientenzahl ist mit 77 Patienten ausreichend um einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des klinischen Ansprechens (Reduktion der NYHA-Klasse) zu zeigen, aber bei weitem nicht groß genug um einen Mortalitätsunterschied feststellen zu können. Diesbezüglich wären Patientenzahlen notwendig, welche nur in einer multizentrischen Studie realisiert werden können. Wie schon in Protokoll 1 erwähnt, ist die Auflösung der meisten dreidimensionalen Schallköpfe geringer als die der herkömmlichen zweidimensionalen Technik. Besonders die zeitliche Auflösung ist noch gering und führt zu einer erhöhten Variabilität der Messergebnisse. Diese kann die Analyse von geringgradigen Abweichungen der ventrikulären Dyssynchronie beeinträchtigen und somit zu einer suboptimalen Einstellung des VV-Intervalls führen. Zukünftige technische Weiterentwicklungen der 3D-Schallköpfe könnten die zeitliche sowie die räumliche Auflösung verbessern und dadurch zu einer höheren Reliabilität führen.

5.2.4 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine auf den Patienten zugeschnittene echokardiographische Optimierung mit der Integration von dreidimensionalen Indices in das Optimierungsprotokoll eine dauerhaft stabile signifikante Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion im Vergleich zur EKG-Optimierung bei der CRT bewirkt. Das neue individualisierte echokardiographische Optimierungsprotokoll kann somit zur Einstellung der optimalen AV-Verzögerung und des VV-Intervalls in der CRT angewendet werden, zeigt sich der herkömmlichen EKG-Optimierung überlegen und weist mit einer NNT von 4 einen hohen Nutzen auf.

5.3 Protokoll 2b: Prognostische Parameter

In Protokoll 2b wurden die erhobenen Parameter auf ihren prognostischen Wert für ein klinisches Ansprechen auf die CRT untersucht. Es wurde gezeigt, dass eine 3DE-Optimierung der VV-Intervalle, ein LSB, das EDV und das ESV unabhängige Einflussfaktoren auf das klinische Ansprechen auf die CRT innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation sind.

Prognostischer Wert einzelner Parameter auf ein Ansprechen auf die CRT

Größere LV-EDV und LV-ESV waren in unserer Studie mit einer höheren Rate an Nonrespondern assoziiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Bax et al. (Bax, Bleeker, et al. 2004), welche bei den Nonrespondern in ihrer Studie eine nicht signifikante Tendenz zu größeren EDV und ESV zeigen konnten. Außerdem deuteten in einer anderen Studie kleinere Baseline-LV-Volumina auf ein gutes Ansprechen auf die CRT hin (Antonio et al. 2009).

Bezüglich der QRS-Dauer vor CRT-Implantation gab es bei uns keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Auswertungen von Reuter et al. (2002) und Molhoek et al. (2004), welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der QRS-Dauer vor Schrittmacherimplantation bei den Respondern und Nonrespondern zeigen konnten. Jedoch konnte in Meta-Analysen gezeigt werden, dass Patienten mit einer QRS-Dauer ≥ 150 ms am stärksten von der CRT profitierten und ein Prädiktor für die Mortalität und bzw. oder Morbidität ist. (Linde et al. 2008; Moss et al. 2009; Sipahi et al. 2011; Tang et al. 2010)

Obwohl wir bei der QRS-Dauer keinen Unterschied feststellten, ging ein vorhandener LSB mit einer signifikant höheren Ansprechrate einher. Entsprechend konnte in einer Metaanalyse verschiedener Studien ein positiver Zusammenhang zwischen einem LSB und dem Ansprechen auf die CRT gezeigt werden (Sipahi et al. 2011, 2012). Somit scheint der

LSB ein größerer Einflussfaktor als die QRS-Dauer auf das Ansprechen auf die CRT zu sein. Dieser Unterschied spiegelt sich in den aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) wieder, die als Einschlusskriterium für die CRT bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten ohne LSB eine QRS-Dauer $> 150\text{ms}$ verlangen, verglichen mit einer QRS-Dauer von lediglich $> 120\text{ms}$ bei nachgewiesenem LSB (Brignole et al. 2013).

Eine ischämische Kardiomyopathie hat bei uns im Gegensatz zu den Ergebnissen von Shanks et al. (2011) keinen prognostischen Wert hinsichtlich des Ansprechens auf die CRT. Von dem SDI als Indikator für einen asynchronen Kontraktionsverlauf erwarteten wir uns einen hohen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf die CRT, welche die Kontraktion rekoordinieren soll. Darin bestärkten uns auch die Ergebnisse einer Studie von Kapetanakis et al. (2011), die den positiv prädiktiven Wert einer asynchronen linksventrikulären Kontraktion auf das Ansprechen auf die CRT zeigen konnten. Überraschenderweise konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss des SDI auf die Ansprechrate der CRT nachweisen. Eine mögliche Ursache für den geringen Einfluss des SDI in unserer Studie könnte in der, im Gegensatz zur Studie von Kapetanakis et al, von uns zusätzlich durchgeführten VV-Intervall-Optimierung liegen. Demnach könnten Patienten trotz niedrigem SDI, also geringer Asynchronie des linksventrikulären Kontraktionsverlaufs, von der CRT profitieren, sofern der Schrittmacher mittels zusätzlicher VV-Intervalloptimierung individuell an den Patienten anpasst wird.

Limitationen

Wie in Protokoll 2a beschrieben ist die Methode der 3DE abhängig von einer guten Qualität der aufgezeichneten Bilder. Insbesondere der SDI kann durch ein falsches Tracking eines der 16 Herzsegmente verfälscht werden (Sonne et al. 2009). Deshalb haben wir 6 Patienten (8%) aufgrund unzureichender Bildqualität von der Beurteilung ausgeschlossen. Mit hochauflösenderen Schallköpfen könnte das Tracking der Ventrikel zukünftig möglicherweise verbessert werden.

Schlussfolgerung

Eine individuelle echokardiographische Optimierung der AV- und VV-Intervalle des CRT-Geräts und der LSB wirken sich prognostisch günstig auf ein Ansprechen auf die CRT aus. Außerdem hat sich bei uns herausgestellt, dass höhere enddiastolische und endsystolische Volumina mit einer schlechteren Ansprechrate auf die CRT assoziiert sind. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass ein zu weit fortgeschrittenes mechanisches Remodelling durch die CRT nicht mehr rückgängig gemacht werden kann („beyond repair“). Bei der Auswahl von geeigneten Patienten für eine CRT sollte dieser Umstand berücksichtigt werden und eine Analyse der LV-Volumina mittels 3DE erfolgen.

5.4 Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten

Parallel zu Protokoll 2 rekrutierten wir auch gering symptomatische Herzinsuffizienzpatienten (NYHA II), um deren Ansprechen auf die echokardiographische Optimierung zu untersuchen.

Patientenkollektiv

Es wurden 25 Probanden mit Herzinsuffizienz rekrutiert, welche trotz optimaler medikamentöser Therapie gering symptomatisch waren. Sie wiesen eine QRS-Dauer von durchschnittlich 152 ± 28 ms auf. Der Altersdurchschnitt entsprach mit 66 ± 10 Jahren dem eines typischen Patienten bei CRT-Implantation (Cleland et al. 2005; Moss et al. 1996). Bei der Geschlechterverteilung waren die Männer mit 88% leicht überrepräsentiert. Der Herzinsuffizienz lag mit 52% am häufigsten eine ischämische Kardiomyopathie zu Grunde. Auch in der COMPANION-Studie lag dieser Anteil bei 56% (Saxon et al. 2006). Ein Update der ESC-Leitlinien hat die Indikationsstellung der CRT 2010 auf Patienten mit leichter Herzinsuffizienz NYHA II und QRS-Breite über 150ms erweitert. Bei unserem Kollektiv lag die durchschnittliche QRS-Breite bei 152 ± 28 ms.

Ergebnisse

Tendenziell profitierten auch die gering symptomatischen Patienten von der Therapie. Nach drei Monaten wurden 17% klinisch Beschwerdefrei (NYHA I) und 75% zeigten eine stabile nur gering eingeschränkte Belastbarkeit (NYHA II). Die Abnahme des EDV um 24ml und ESV um 12ml als Marker für das Reverse-Remodelling war hochsignifikant ($p < 0,01$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Adabag et al. (2011). Bei dieser zeigten sich auch signifikante Verbesserungen des EDV und ESV sowie der EF nach CRT-Implantation bei Patienten mit geringgradiger Herzinsuffizienz.

In der großen wegweisenden Studie REVERSE von Linde et al. (2008) wurde ein Teil der 600 Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA I-II auf das Ansprechen auf die CRT gegenüber der randomisierten Kontrollgruppe ohne CRT untersucht. Hier konnte nach 12 Monaten bei den CRT-Patienten eine hochsignifikante Abnahme des endsystolischen LV-Volumenindex (LVESVI) und anderer Surrogatparameter für das Reverse-Remodelling festgestellt werden. Bezüglich der Hospitalisierungsrate konnte in der CRT-Gruppe eine signifikant verlängerte Zeitspanne bis zur ersten Hospitalisierung gezeigt werden (hazard ratio: 0.47, $p = 0.03$).

In der ein Jahr später veröffentlichten MADIT-CRT-Studie (Moss et al. 2009) wurden 1820 Patienten mit milder Herzinsuffizienz (NYHA I-II), einer $EF \leq 30\%$ und einer QRS-Breite ≥ 130 ms eingeschlossen und in eine Gruppe mit CRT-ICD-Gerät und eine

Kontrollgruppe, welche nur ein ICD-Gerät bekam, randomisiert. Hier konnte eine Aussage bezüglich dem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierungsrate und Mortalität getroffen werden: Nach durchschnittlich 2,4 Jahren waren signifikant mehr Patienten in der Kontrollgruppe hospitalisiert worden oder verstorben als in der CRT-ICD-Gruppe (25,3% vs. 17,2%; $p = 0,001$). Auch das ESV und EDV reduzierten sich jeweils in Bezug zur Baseline hochsignifikant stärker als in der Kontrollgruppe (Δ LV-EDV: 52 ml vs. 15ml $p < 0,001$; Δ LV-ESV: 57 ml vs. 18ml $p < 0,001$). Die Steigerung der Ejektionsfraktion von der Baseline zur Anschlussuntersuchung nahm dementsprechend gegenüber der Kontrollgruppe stärker zu (Δ EF 0,11 vs. 0,03; $p = 0,001$).

Limitationen

Auch dieses Protokoll weist einige Einschränkungen auf. Da eine aktuell erweiterte Indikationsstellung für die CRT erprobt werden sollte, war die Patientenzahl gering und es gab keine Kontrollgruppe. Um zu einem aussagekräftigeren Ergebnis zu kommen, müsste eine neue prospektive Studie an einem größeren Patientenkollektiv mit Kontrollgruppe durchgeführt werden. Außerdem sollten die Einschlusskriterien auf die Empfehlungen der neuesten Leitlinien angepasst werden, welche bei NYHA-II-Patienten eine QRS-Breite von mindestens 120ms empfehlen.

Schlussfolgerung

Zum Zeitpunkt der Studie war der Nutzen der CRT bei NYHA-II Patienten noch umstritten und es gab dementsprechend noch keine Empfehlung der Leitlinien für diese Patientengruppe (Dickstein et al. 2010). Unsere Studie gibt starke Hinweise darauf, dass auch gering symptomatische Patienten bereits von der kardialen Resynchronisationstherapie profitieren können. Dies deckt sich mit den Ergebnissen großer Studien und der in den aktuellen ESC-Leitlinien erweiterten Indikationsstellung der CRT für NYHA-II-Patienten (Brignole et al. 2013; Linde et al. 2008; Moss et al. 2009).

6 Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird bei Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz und einem verbreiterten QRS-Komplex erfolgreich eingesetzt. Jedoch spricht ein Drittel der Patienten nicht auf die Therapie an (sogenannte Nonresponder). Die individualisierte Einstellung der biventrikulären Schrittmacherintervalle könnte die Anzahl der Nonresponder senken und zu einer verbesserten Herzleistung führen. Zur Optimierung der atrioventikulären (AV) und interventrikulären (VV) Schrittmacherintervalle gibt es eine Vielzahl von Optimierungsmethoden, von denen sich bisher noch keine als eindeutig überlegen herausgestellt hat. Folglich wird momentan im klinischen Alltag eine Optimierung der CRT noch zu selten durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es, die echokardiographischen und klinischen Auswirkungen der AV- und VV-Verzögerungsoptimierung mittels einer neuartigen Kombination aus Doppler- und 3D-Echokardiographie (3DE) zu untersuchen und mit denen der herkömmlichen AV- und VV-Optimierung mittels Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) zu vergleichen.

Protokoll 1: Doppler- und 3DE-Optimierung Akutergebnisse (Pilotstudie)

In dieser Interventionsstudie wurden 25 Patienten (56% männlich, Alter 67 ± 11 Jahre) mit Indikation zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachers bei stark symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) eingeschlossen. Die Ejektionsfraktion (EF) als wichtigster Ergebnisparameter, sowie die linksventrikulären (LV) Volumina wurden mittels 3DE ausgewertet. Dies erfolgte vor Schrittmacherimplantation, nach der AV-Optimierung und nach der konsekutiven VV-Optimierung. Für die AV-Optimierung wurden acht verschiedene Verzögerungen untersucht und diejenige mit dem schnellsten aortalen Geschwindigkeits-Zeit-Integral (AoVTI) als indirekter Parameter des Schlagvolumens einprogrammiert. Für die VV-Optimierung wurden sechs verschiedene Verzögerungen mittels 3DE untersucht und der jeweilige systolische Dyssynchronisationsindex (SDI) bestimmt. Die VV-Verzögerung mit dem jeweils niedrigsten systolischen Dyssynchronitätsindex (SDI) und somit der höchsten Synchronität wurde im Schrittmacher des Patienten individuell einprogrammiert.

Die EF erhöhte sich von $23 \pm 7\%$ vor Schrittmacherimplantation auf $30 \pm 8\%$ ($p < 0,001$) nach AV-Optimierung und auf $32 \pm 8\%$ ($p < 0,05$) nach VV-Optimierung. Das LV endsystolische Volumen (ESV) verringerte sich von $138 \pm 60\text{ml}$ im Baseline auf $115 \pm 42\text{ml}$ ($p < 0,001$) nach Optimierung. Der SDI verringerte sich durch die Optimierung von $14,3 \pm 5,5\%$ auf $6,1 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$).

In dieser Studie konnten wir also zeigen, dass eine individuelle Doppler- und 3D-Echokardiographische Optimierung eine akute signifikante Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion und eine Verkleinerung des ESV im Vergleich zu der vorherigen empirischen Einstellung des VV-Intervalls bei der CRT bewirkt. Die positiven Ergebnisse dieser Vorstudie waren besonders ermutigend, die neue Optimierungsmethode hinsichtlich ihres Langzeiterfolges weiter zu untersuchen und auch mögliche Prädiktoren für ein Langzeitanprechen zu finden. Dies wurde in der folgenden großen Kontrollstudie (Protokoll 2) realisiert.

Protokoll 2a: Doppler- und 3DE-Optimierung Langzeitergebnisse

In der randomisierten einfach geblindeten Studie wurden 77 Patienten (74% männlich, Alter: 68 ± 10 Jahre) mit Indikation zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachers bei stark symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), einem über 120ms verbreitertem QRS-Komplex und deutlich reduzierter EF eingeschlossen. Die Probanden wurden auf zwei Studienzweige randomisiert: Gruppe 1 (39 Probanden) erhielt die AV- und VV-Optimierung mittels Dopplerechokardiographie und 3DE. Gruppe 2 (38 Probanden) erhielt die AV- und VV-Optimierung mittels EKG. Jeweils vor Schrittmacherimplantation und im Follow-up wurde bei allen Probanden die NYHA-Klasse ermittelt und mittels 3DE die LV-Volumina, die EF und der SDI bestimmt. Der primäre Endpunkt der Studie war das klinische Ansprechen auf die CRT, welches durch eine Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens eine Stufe definiert wurde. Des Weiteren wurden die Veränderungen der EF, der LV-Volumina und des SDI als sekundäre Endpunkte gemessen.

Es zeigte sich eine signifikant höhere klinische Ansprechrate in Gruppe 1 (82%) als in Gruppe 2 (58%, $p = 0,021$). Dementsprechend verbesserte sich die EF in Gruppe 1 stärker als in Gruppe 2 ($7,0 \pm 6,0\%$ vs. $3,4 \pm 5,6\%$; $p = 0,015$) sowie der SDI ($-4,5 \pm 5,9\%$ vs. $-1,5 \pm 5,6\%$; $p = 0,039$). Diese Werte blieben auch im Langzeitverlauf (324 ± 122 Tage nach Schrittmacherimplantation) in beiden Gruppen stabil und unterschieden sich nicht signifikant von der 3-Monats-Anschlussuntersuchung.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine auf den Patienten zugeschnittene echokardiographische Optimierung mit der Integration von dreidimensionalen Indices in das Optimierungsprotokoll eine dauerhaft stabile signifikante Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion im Vergleich zur EKG-Optimierung bei der CRT bewirkt und im klinischen Alltag angewendet werden kann.

Protokoll 2b: Prognostische Parameter

In der 3DE ist durch die wesentlich genauere Darstellung des Kontraktionsablaufs ein großes Potential zur Auffindung geeigneter prognostischer Parameter für ein Ansprechen auf die CRT anzunehmen. Alle 77 Patienten aus Protokoll 2a wurden nach der 3-Monats-

Follow-Up Untersuchung, basierend auf einer klinischen Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse, in Responder (54, 70%) und Nonresponder eingeteilt und deren Baseline-Charakteristika mittels logistischer Regressionsanalyse auf potentielle prognostische Parameter untersucht.

In der Analyse erwiesen sich die 3DE-Optimierung (Odds Ratio (OR) 3,33; $p = 0,024$), ein Linksschenkelblock (LSB) (OR 5,97; $p = 0,024$), die enddiastolischen und die endsystolischen Volumina (OR 0,99; $p = 0,027$; OR 0,99; $p = 0,028$) prädiktiv auf das klinische Ansprechen. Entgegen unserer Erwartungen zeigte der SDI keinen signifikanten prognostischen Wert.

Wir konnten also zeigen, dass sich eine individuelle 3D-Echokardiographische Optimierung günstig auf das Ansprechen auf die CRT auswirkt und somit bei jedem CRT-Patienten mit ausreichender Schallqualität durchgeführt werden sollte. In den aktuellen Leitlinien zählt ein vorhandener LSB zu den Indikationen für die CRT. Das Ergebnis unserer Studie zeigt in Einklang dazu, dass ein vorhandener Linksschenkelblock zu einer signifikant höheren Ansprechrate auf die CRT führt und sollte folglich bei der Auswahl an geeigneten Patienten Berücksichtigung finden.

Im Gegensatz dazu waren höhere enddiastolische und endsystolische Volumina mit einer signifikant schlechteren Ansprechrate auf die CRT assoziiert. Dies betrifft vorwiegend Patienten mit weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und sollte bei der Auswahl für die CRT ebenfalls berücksichtigt werden.

Protokoll 3: CRT bei NYHA-II Patienten

In dieser Studie wurden 25 Patienten (88% männlich, Alter 66 ± 10 Jahre) mit milder chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II) eingeschlossen. Bei dieser neuen erweiterten Indikationsstellung bekamen die Patienten ein CRT-Gerät implantiert und durchliefen eine dopplersonographische AV- sowie eine konventionelle elektrokardiographische VV-Optimierung. Nach drei Monaten erfolgte die Evaluation der Ansprechrate auf die CRT.

Hierbei verbesserten sich 17% der Patienten, 75% verblieben und 8% verschlechterten sich in der NYHA-Klasse. Das Enddiastolische Volumen (EDV) reduzierte sich um 24 ± 34 ml ($p = 0,008$) und das ESV um 21 ± 26 ml ($p = 0,003$) im Vergleich zur Baseline.

Unser Ergebnis unterstützt die Ergebnisse, dass bereits Patienten mit gering symptomatischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Leitungsverzögerung von der präventiven kardialen Resynchronisationstherapie profitieren, was sich nun auch in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) widerspiegelt, in denen die Indikationsstellung zur CRT auf NYHA-II Patienten ausgeweitet wurde.

A Anhang

A.1 Klassifikation von Evidenzgrad und –niveau

In nationalen und internationalen Leitlinien werden Klassifikationssysteme zum Festlegen einer Empfehlungsklasse und des Evidenzgrades einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme benutzt. Diese sind prinzipiell ähnlich aufgebaut, unterscheiden sich aber marginal in der Auslegung der einzelnen Bewertungsstufen. In dieser Arbeit habe ich das von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) zur chronischen Herzinsuffizienz 2005 verwendet. (Hoppe et al. 2005)

Tabelle 17: Empfehlungsklassen einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme

| Empfehlungsklasse | Bedeutung |
|--------------------------|---|
| I | Beweis oder allgemeine Übereinkunft über Effektivität und Nutzen |
| IIa | Widersprüchliche Meinungen, aber Überwiegen der positiven Bewertungen |
| IIb | Widersprüchliche Meinungen, ohne überwiegen der positiven Bewertungen |

Tabelle 18: Evidenzgrad einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme

| Evidenzgrad | Bedeutung |
|--------------------|--|
| A | Grundlage sind mindestens 2 randomisierte Studien |
| B | Grundlage ist eine randomisierte Studie und oder eine Metaanalyse nicht randomisierter Studien |
| C | Expertenmeinung, basierend auf klinischer Erfahrung und ggf. Studien |

Literaturverzeichnis

- Abraham, J., & Abraham, T. P. (2008). Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Response to Abraham and Abraham Echocardiography Is Useful Before Cardiac Resynchronization Therapy if QRS Duration Is Available. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *1*(1), 79–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.792804>
- Abraham, W. T., Fisher, W. G., Smith, A. L., Delurgio, D. B., Leon, A. R., Loh, E., Kocovic, D. Z., Packer, M., Clavell, A. L., Hayes, D. L., Ellestad, M., Trupp, R. J., Underwood, J., Pickering, F., Truex, C., McAtee, P., & Messenger, J. (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, *346*(24), 1845–1853. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168>
- Abraham, W. T., Gras, D., Yu, C.-M., Guzzo, L., & Gupta, M. S. (2010). Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: The Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *American Heart Journal*, *159*(6), 944–948.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.02.034>
- Ackerman, M. J., Priori, S. G., Willems, S., Berul, C., Brugada, R., Calkins, H., Camm, A. J., Ellinor, P. T., Gollob, M., Hamilton, R., Hershberger, R. E., Judge, D. P., Le Marec, H., McKenna, W. J., Schulze-Bahr, E., Semsarian, C., Towbin, J. A., Watkins, H., Wilde, A., Wolpert, C., & Zipes, D. P. (2011). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *13*(8), 1077–1109. <https://doi.org/10.1093/europace/eur245>
- Adabag, S., Roukoz, H., Anand, I. S., & Moss, A. J. (2011). Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Minimal Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(9), 935–941. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.022>
- Antônio, N., Lourenço, C., Teixeira, R., Saraiva, F., Coelho, L., Ventura, M., Cristóvão, J., Elvas, L., Gonçalves, L., & Providência, L. A. (2010). Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, *27*(1), 61–68. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9449-9>
- Antonio, N., Teixeira, R., Coelho, L., Lourenço, C., Monteiro, P., Ventura, M., Cristóvão, J., Elvas, L., Gonçalves, L., & Providência, L. A. (2009). Identification of “super-responders” to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*, *11*(3), 343–349. <https://doi.org/10.1093/europace/eup038>
- Auricchio, A., Fantoni, C., Regoli, F., Carbucicchio, C., Goette, A., Geller, C., Kloss, M., & Klein, H. (2004). Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*, *109*(9), 1133–1139. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6>
- Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., Sack, S., Vogt, J., Bakker, P., Klein, H., Kramer, A., Ding, J., Salo, R., Tockman, B., Pochet, T., & Spinelli, J. (1999). Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*, *99*(23), 2993–3001.

- Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., Block, M., Vogt, J. ürge., Bakker, P., Huth, C., Schöndube, F., Wolfhard, U., Böcker, D., Krahnefeld, O., & Kirkels, H. (2002). long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*, *39*(12), 2026–2033. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01895-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01895-8)
- Baig, M. K., Mahon, N., McKenna, W. J., Caforio, A. L. ., Bonow, R. O., Francis, G. S., & Gheorghiad, M. (1999). The pathophysiology of advanced heart failure. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, *28*(2), 87–101. <https://doi.org/10.1053/hl.1999.v28.a97762>
- Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., Poole, J. E., Packer, D. L., Boineau, R., Domanski, M., Troutman, C., Anderson, J., Johnson, G., McNulty, S. E., Clapp-Channing, N., Davidson-Ray, L. D., Fraulo, E. S., Fishbein, D. P., Luceri, R. M., & Ip, J. H. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, *352*(3), 225–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
- Bargiggia, G. S., Bertucci, C., Recusani, F., Raisaro, A., de Servi, S., Valdes-Cruz, L. M., Sahn, D. J., & Tronconi, L. (1989). A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation*, *80*(5), 1287–1292.
- Barold, S. S., Ilcicil, A., & Herweg, B. (2008). Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *10 Suppl 3*, iii88-95. <https://doi.org/10.1093/europace/eun220>
- Bax, J. J., Abraham, T., Barold, S. S., Breithardt, O. A., Fung, J. W. H., Garrigue, S., Goresan, J., Hayes, D. L., Kass, D. A., Knuuti, J., Leclercq, C., Linde, C., Mark, D. B., Monaghan, M. J., Nihoyannopoulos, P., Schalij, M. J., Stellbrink, C., & Yu, C.-M. (2005). Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(12), 2168–2182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.020>
- Bax, J. J., Ansalone, G., Breithardt, O. A., Derumeaux, G., Leclercq, C., Schalij, M. J., Sogaard, P., St John Sutton, M., & Nihoyannopoulos, P. (2004). Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.055>
- Bax, J. J., Bleeker, G. B., Marwick, T. H., Molhoek, S. G., Boersma, E., Steendijk, P., van der Wall, E. E., & Schalij, M. J. (2004). Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(9), 1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.016>
- Bertini, M., Ziacchi, M., Biffi, M., Martignani, C., Saporito, D., Valzania, C., Diemberger, I., Cervi, E., Frisoni, J., Sangiorgi, D., Branzi, A., & Boriani, G. (2008). Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *The American Journal of Cardiology*, *102*(10), 1373–1377. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.015>
- Bhan, A., Kapetanakis, S., & Monaghan, M. J. (2008). Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, *25*(9), 1031–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00789.x>
- Birnie, D. H., & Tang, A. S. (2006). The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Current Opinion in Cardiology*, *21*(1), 20–26.
- Bleeker, G. B., Holman, E. R., Steendijk, P., Boersma, E., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2006). Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Narrow QRS Complex. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(11), 2243–2250. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.067>

- Bleeker, G. B., Kaandorp, T. A. M., Lamb, H. J., Boersma, E., Steendijk, P., de Roos, A., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2006). Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, *113*(7), 969–976. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543678>
- Bleeker, G. B., Mollema, S. A., Holman, E. R., Van De Veire, N., Ypenburg, C., Boersma, E., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2007). Left Ventricular Resynchronization Is Mandatory for Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis in Patients With Echocardiographic Evidence of Left Ventricular Dyssynchrony at Baseline. *Circulation*, *116*(13), 1440–1448. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677005>
- Bleeker, G. B., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2007). Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, *28*(10), 1182–1183. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm085>
- Bleeker, G. B., Schalij, M. J., Molhoek, S. G., Verwey, H. F., Holman, E. R., Boersma, E., Steendijk, P., Van Der Wall, E. E., & Bax, J. J. (2004). Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *15*(5), 544–549. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03604.x>
- Bogaard, M. D., Meine, M., Tuinenburg, A. E., Maskara, B., Loh, P., & Doevendans, P. A. (2012). Cardiac resynchronization therapy beyond nominal settings: who needs individual programming of the atrioventricular and interventricular delay? *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *14*(12), 1746–1753. <https://doi.org/10.1093/europace/eus170>
- Bordachar, P., Lafitte, S., Reuter, S., Sanders, P., Jaïs, P., Haïssaguerre, M., Roudaut, R., Garrigue, S., & Clementy, J. (2004). Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(11), 2157–2165. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.065>
- Boriani, G., Biffi, M., Müller, C. P., Seidl, K.-H., Grove, R., Vogt, J., Danschel, W., Schuchert, A., Deharo, J.-C., Becker, T., Boulogne, E., & Trappe, H. J. (2009). A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *32* Suppl 1, S120-125. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02267.x>
- Breithardt, O. A., & Sinha, A. M. (2005). [Improved identification of suitable patients for cardiac resynchronization therapy by transthoracic echocardiography]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, *16*(1), 10–19. <https://doi.org/10.1007/s00399-005-0449-x>
- Breithardt, O. A., Stellbrink, C., Herbots, L., Claus, P., Sinha, A. M., Bijnens, B., Hanrath, P., & Sutherland, G. R. (2003). Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *Journal of the American College of Cardiology*, *42*(3), 486–494. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00709-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00709-5)

- Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O.-A., Cleland, J., Deharo, J.-C., Delgado, V., Elliott, P. M., Gorenek, B., Israel, C. W., Leclercq, C., Linde, C., Mont, L., Padeletti, L., Sutton, R., Vardas, P. E., (cpg), E. C. for P. G., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Reviewers, D., Kirchhof, P., Blomstrom-Lundqvist, C., Badano, L. P., Aliyev, F., Bänsch, D., Baumgartner, H., Bsata, W., Buser, P., Charron, P., Daubert, J.-C., Dobreanu, D., Faerstrand, S., Hasdai, D., Hoes, A. W., Heuzey, J.-Y. L., Mavrakis, H., McDonagh, T., Merino, J. L., Nawar, M. M., Nielsen, J. C., Pieske, B., Poposka, L., Ruschitzka, F., Tendera, M., Gelder, I. C. V., & Wilson, C. M. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, *34*(29), 2281–2329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehj150>
- Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D. A., De Marco, T., Carson, P., DiCarlo, L., DeMets, D., White, B. G., DeVries, D. W., & Feldman, A. M. (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, *350*(21), 2140–2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
- Butter, C., Auricchio, A., Stellbrink, C., Fleck, E., Ding, J., Yu, Y., Huvelle, E., Spinelli, J., & Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. (2001). Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*, *104*(25), 3026–3029.
- Butter, C., & Minden, H.-H. (2008). *Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)*. Steinkopff Verlag. Retrieved from <http://ebooks.ub.uni-muenchen.de/16762/>
- Cazeau, S., Leclercq, C., Lavergne, T., Walker, S., Varma, C., Linde, C., Garrigue, S., Kappenberger, L., Haywood, G. A., Santini, M., Bailleul, C., Mabo, P., Lazarus, A., Ritter, P., Levy, T., McKenna, W., & Daubert, J.-C. (2001). Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *New England Journal of Medicine*, *344*(12), 873–880. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441202>
- Chalil, S., Foley, P. W. X., Muihaldeen, S. A., Patel, K. C. R., Yousef, Z. R., Smith, R. E. A., Frenneaux, M. P., & Leyva, F. (2007). Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *9*(11), 1031–1037. <https://doi.org/10.1093/europace/eum133>
- Chung, E. S., Leon, A. R., Tavazzi, L., Sun, J.-P., Nihoyannopoulos, P., Merlino, J., Abraham, W. T., Ghio, S., Leclercq, C., Bax, J. J., Yu, C.-M., Gorcsan, J., 3rd, St John Sutton, M., De Sutter, J., & Murillo, J. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, *117*(20), 2608–2616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>
- CIBIS-II Investigators and Committees. (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, *353*(9146), 9–13.
- Cleland, J. G. F., Daubert, J.-C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., & Tavazzi, L. (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, *352*(15), 1539–1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
- Cowie, M. R., Wood, D. A., Coats, A. J. S., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., Suresh, V., & Sutton, G. C. (1999). Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *European Heart Journal*, *20*(6), 421–428. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1280>
- Cuoco, F. A., & Gold, M. R. (2012). Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy: Importance of Programmed Parameters. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *23*(1), 110–118. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02235.x>

- Delnoy, P. P., Ritter, P., Naegele, H., Orazi, S., Szwed, H., Zupan, I., Goscinska-Bis, K., Anselme, F., Martino, M., & Padeletti, L. (2013). Association between frequent cardiac resynchronization therapy optimization and long-term clinical response: a post hoc analysis of the Clinical Evaluation on Advanced Resynchronization (CLEAR) pilot study. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *15*(8), 1174–1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eut034>
- Deplagne, A., Bordachar, P., Reant, P., Montaudon, M., Reuter, S., Laborderie, J., Dos Santos, P., Roudaut, R., Jais, P., Haissaguerre, M., Laurent, F., Clementy, J., & Lafitte, S. (2009). Additional value of three-dimensional echocardiography in patients with cardiac resynchronization therapy. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *102*(6–7), 497–508. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.03.013>
- Dickstein, K., Vardas, P. E., Auricchio, A., Daubert, J.-C., Linde, C., McMurray, J., Ponikowski, P., Priori, S. G., Sutton, R., Veldhuisen, D. J. van, (cpg), E. C. for P. G., Vahanian, A., Auricchio, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Vardas, P., Widimsky, P., Reviewers, D., Tendera, M., Anker, S. D., Blanc, J.-J., Gasparini, M., Hoes, A. W., Israel, C. W., Kalarus, Z., Merkely, B., Swedberg, K., & Camm, A. J. (2010). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal*, *31*(21), 2677–2687. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq337>
- Edner, M., Ring, M., & Särev, T. (2010). Sequential biventricular pacing improves regional contractility, longitudinal function and dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS. *Cardiovascular Ultrasound*, *8*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-12>
- Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., Meyer, T. E., Fernandez Lozano, I., Mittal, S., Waggoner, A. D., Lemke, B., Singh, J. P., Spinale, F. G., Van Eyk, J. E., Whitehill, J., Weiner, S., Bedi, M., Rapkin, J., & Stein, K. M. (2010). Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, *122*(25), 2660–2668. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992552>
- Erlebacher, J. A., & Barbarash, S. (2001). Intraventricular conduction delay and functional mitral regurgitation. *The American Journal of Cardiology*, *88*(1), A7, 83–86.
- Foley, P. W. X., Chalil, S., Khadjooi, K., Smith, R. E. A., Frenneaux, M. P., & Leyva, F. (2008). Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *10*(11), 1302–1307. <https://doi.org/10.1093/europace/eun263>
- Fung, J. W.-H., Yu, C.-M., Yip, G., Zhang, Y., Chan, H., Kum, C.-C., & Sanderson, J. E. (2004). Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart (British Cardiac Society)*, *90*(1), 17–19.
- Gorcsan, J., 3rd, Abraham, T., Agler, D. A., Bax, J. J., Derumeaux, G., Grimm, R. A., Martin, R., Steinberg, J. S., Sutton, M. S. J., & Yu, C.-M. (2008). Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, *21*(3), 191–213. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.01.003>
- Gras, D., Gupta, M. S., Boulogne, E., Guzzo, L., & Abraham, W. T. (2009). Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *32 Suppl 1*, S236-239. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02294.x>

- Grimm, W., Glaveris, C., Hoffmann, J., Menz, V., Mey, N., Born, S., & Maisch, B. (1998). Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: design and first results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 21(11 Pt 2), 2551–2556.
- Grines, C. L., Bashore, T. M., Boudoulas, H., Olson, S., Shafer, P., & Wooley, C. F. (1989). Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 79(4), 845–853. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.4.845>
- Guyatt, G. H., Thompson, P. J., Berman, L. B., Sullivan, M. J., Townsend, M., Jones, N. L., & Pugsley, S. O. (1985). How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *Journal of Chronic Diseases*, 38(6), 517–524.
- Hardt, S. E., Yazdi, S. H. F., Bauer, A., Filusch, A., Korosoglou, G., Hansen, A., Bekeredjian, R., Ehlermann, P., Remppis, A., Katus, H. A., & Kuecherer, H. F. (2007). Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*, 115(3), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.015>
- Hjalmarson Å, G. S. (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). *JAMA*, 283(10), 1295–1302. <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>
- Ho, K. K., Pinsky, J. L., Kannel, W. B., & Levy, D. (1993). The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4 Suppl A), 6A–13A.
- Hoppe, U. C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., Schmaltz, A. A., & Erdmann, E. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 94(8), 488–509. <https://doi.org/10.1007/s00392-005-0268-4>
- Hummel, J. P., Lindner, J. R., Belcik, J. T., Ferguson, J. D., Mangrum, J. M., Bergin, J. D., Haines, D. E., Lake, D. E., DiMarco, J. P., & Mounsey, J. P. (2005). Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 2(11), 1211–1217. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.07.027>
- Iuliano, S., Fisher, S. G., Karasik, P. E., Fletcher, R. D., & Singh, S. N. (2002). QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal*, 143(6), 1085–1091.
- Jackson, G., Gibbs, C. R., Davies, M. K., & Lip, G. Y. (2000). ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 320(7228), 167–170.
- Jansen, A. H. M., Bracke, F. A., van Dantzig, J. M., Meijer, A., van der Voort, P. H., Aarnoudse, W., van Gelder, B. M., & Peels, K. H. (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. *The American Journal of Cardiology*, 97(4), 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.076>
- Jenkins, C., Bricknell, K., Hanekom, L., & Marwick, T. H. (2004). Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(4), 878–886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.050>
- Jia, P., Ramanathan, C., Ghanem, R. N., Ryu, K., Varma, N., & Rudy, Y. (2006). Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: observation of variable electrophysiologic responses. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 3(3), 296–310. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.025>
- Kapetanakis, S., Bhan, A., Murgatroyd, F., Kearney, M. T., Gall, N., Zhang, Q., Yu, C.-M., & Monaghan, M. J. (2011). Real-time 3D echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 4(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.021>

- Kapetanakis, S., Kearney, M. T., Siva, A., Gall, N., Cooklin, M., & Monaghan, M. J. (2005). Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*, *112*(7), 992–1000. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.474445>
- Kashani, A., & Barold, S. S. (2005). Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(12), 2183–2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.071>
- Kerlan, J. E., Sawhney, N. S., Waggoner, A. D., Chawla, M. K., Garhwal, S., Osborn, J. L., & Faddis, M. N. (2006). Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, *3*(2), 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.006>
- Khan, F. Z., Virdee, M. S., Read, P. A., Pugh, P. J., Begley, D., Fynn, S. P., & Dutka, D. P. (2011). Impact of VV optimization in relation to left ventricular lead position: an acute haemodynamic study. *Europace*, *13*(6), 845–852. <https://doi.org/10.1093/europace/eur037>
- Kindermann, M., Fröhlig, 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. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *20*(10 Pt 1), 2453–2462.
- Koglek, W., Kranig, W., Kowalski, M., Kronski, D., Brandl, J., Oberbichler, A., Suntinger, A., Wutte, M., Grimm, G., & Grove, R. (2000). Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei Zweikammerschrittmachern. *Herzschrittmachertherapie Und Elektrophysiologie*, *11*(4), 244–253. <https://doi.org/10.1007/s003990070023>
- Konstam, M. A., Kramer, D. G., Patel, A. R., Maron, M. S., & Udelson, J. E. (2011). Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *4*(1), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
- Kron, J., Aranda, J. M., Jr, Miles, W. M., Burkart, T. A., Woo, G. W., Saxonhouse, S. J., Sears, S. F., Jr, & Conti, J. B. (2009). Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*, *25*(2), 91–96. <https://doi.org/10.1007/s10840-008-9330-2>
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S. J., & Stewart, W. J. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, *18*(12), 1440–1463. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>
- León, A. R., Abraham, W. T., Brozena, S., Daubert, J. P., Fisher, W. G., Gurley, J. C., Liang, C. S., & Wong, G. (2005). Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(12), 2298–2304. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.032>
- Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Kupka, M. J., Ho, K. K. L., Murabito, J. M., & Vasan, R. S. (2002). Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England Journal of Medicine*, *347*(18), 1397–1402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265>

- Linde, C., Abraham, W. T., Gold, M. R., St. John Sutton, M., Ghio, S., & Daubert, C. (2008). Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(23), 1834–1843. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
- Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., Garrigue, S., Lavergne, T., Cazeau, S., McKenna, W., Fitzgerald, M., Deharo, J.-C., Alonso, C., Walker, S., Braunschweig, F., Bailleul, C., & Daubert, J.-C. (2002). Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(1), 111–118.
- Lipkin, D. P., Scriven, A. J., Crake, T., & Poole-Wilson, P. A. (1986). Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *292*(6521), 653–655. <https://doi.org/10.1136/bmj.292.6521.653>
- Maggioni, A. P., Anand, I., Gottlieb, S. O., Latini, R., Tognoni, G., & Cohn, J. N. (2002). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(8), 1414–1421.
- Marcus, G. M., Rose, E., Vilorio, E. M., Schafer, J., De Marco, T., Saxon, L. A., & Foster, E. (2005). Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(12), 2208–2214. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.095>
- McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, G. Y. H., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., Ronnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P. T., Voors, A. A., Zannad, F., Zeiher, A., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., McDonagh, T., Sechtem, U., Bonnet, L. A., Avraamides, P., Ben Lamin, H. A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F. A., Guida, G. F., Hardman, S., Jung, B., Merkely, B., Mueller, C., Nanas, J. N., Nielsen, O. W., Orn, S., Parissis, J. T., & Ponikowski, P. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, *33*(14), 1787–1847. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
- Merchant, F. M., Heist, E. K., McCarty, D., Kumar, P., Das, S., Blendea, D., Ellinor, P. T., Mela, T., Picard, M. H., Ruskin, J. N., & Singh, J. P. (2010). Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*, *7*(5), 639–644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.035>
- Molhoek, S. G., VAN Erven, L., Bootsma, M., Steendijk, P., Van Der Wall, E. E., & Schalij, M. J. (2004). QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *27*(3), 308–313.
- Morales, M.-A., Startari, U., Panchetti, L., Rossi, A., & Piacenti, M. (2006). Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *29*(6), 564–568. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00402.x>

- Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., Daubert, J. P., Higgins, S. L., Klein, H., Levine, J. H., Saksena, S., Waldo, A. L., Wilber, D., Brown, M. W., & Heo, M. (1996). Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 335(26), 1933–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612263352601>
- Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., Klein, H., Brown, M. W., Daubert, J. P., Estes, N. A. M., Foster, E., Greenberg, H., Higgins, S. L., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D., Wilber, D., & Zareba, W. (2009). Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine*, 361(14), 1329–1338. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
- Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Klein, H., Wilber, D. J., Cannom, D. S., Daubert, J. P., Higgins, S. L., Brown, M. W., & Andrews, M. L. (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 346(12), 877–883. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(9), 1137–1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A., & Evangelista, A. (2009). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(2), 107–133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
- Oguz, E., Dagdeviren, B., Bilsel, T., Akdemir, O., Erdinler, I., Akyol, A., Ulufer, T., Tezel, T., & Gurkan, K. (2002). Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 4(1), 83–90.
- Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B., Coats, A. J. S., Katus, H. A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J. L., Tendera, M., Staiger, C., Holcslaw, T. L., Amann-Zalan, I., & DeMets, D. L. (2002). Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*, 106(17), 2194–2199. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
- Pan, G., Liu, Z., He, P., Yang, Y., Mu, Y., Han, W., & Wulasihan, M. (2014). Effect of periodic pacemaker optimization on left atrial reverse remodeling in long-term cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*, 39(1), 87–93. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9833-3>
- Parreira, L., Santos, J. F., Madeira, J., Mendes, L., Seixo, F., Caetano, F., Lopes, C., Venâncio, J., Mateus, A., Inês, J. L., & Mendes, M. (2005). Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimization on acute results. *Revista Portuguesa de Cardiologia: Órgão Oficial Da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 24(11), 1355–1365.
- Penicka, M., Bartunek, J., De Bruyne, B., Vanderheyden, M., Goethals, M., De Zutter, M., Brugada, P., & Geelen, P. (2004). Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*, 109(8), 978–983. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000116765.43251.D7>
- Perego, G. B., Chianca, R., Facchini, M., Frattola, A., Balla, E., Zucchi, S., Cavaglià, S., Vicini, I., Negretto, M., & Osculati, G. (2003). Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *European Journal of Heart Failure*, 5(3), 305–313.
- Phillips, K. P., Harberts, D. B., Johnston, L. P., & O'Donnell, D. (2007). Left ventricular resynchronization predicted by individual performance of right and left univentricular pacing: a study on the impact of sequential biventricular pacing on ventricular dyssynchrony. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 4(2), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.10.018>

- 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. *The New England Journal of Medicine*, *348*(14), 1309–1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- Pitzalis, M. V., Iacoviello, M., Romito, R., Massari, F., Rizzon, B., Luzzi, G., Guida, P., Andriani, A., Mastropasqua, F., & Rizzon, P. (2002). Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(9), 1615–1622.
- Raman, S. V., & Simonetti, O. P. (2009). The CMR Examination in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, *5*(3), 283–300. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2009.02.002>
- Rao, R. K., Kumar, U. N., Schafer, J., Vilorio, E., De Lurgio, D., & 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. *Circulation*, *115*(16), 2136–2144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634444>
- Reuter, S., Garrigue, S., Barold, S. S., Jais, P., Hocini, M., Haissaguerre, M., & Clementy, J. (2002). Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, *89*(3), 346–350.
- Ritter, P., Delnoy, P. P. H., Padeletti, L., Lunati, M., Naegele, H., Borri-Brunetto, A., & Silvestre, J. (2012). A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*, *14*(9), 1324–1333. <https://doi.org/10.1093/europace/eus059>
- Ritter, P., Dib, J., Mahaux, V., Lelivre, T., Soyeur, D., Lavergne, T., Cazeau, S., Guize, L., Rabine, L., & Daubert, J. (1995). New method for Determining the Optimal Atrio-Ventricular Delay in Patients Paced in DDD Mode for Complete Atrio-Ventricular Block, (Volume 18, issue 4), 855.
- Rouleau, F., Merheb, M., Geffroy, S., Berthelot, J., Chaleil, D., Dupuis, J. M., Victor, J., & Geslin, P. (2001). Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *24*(10), 1500–1506.
- Salukhe, T. V., Dimopoulos, K., & Francis, D. (2004). Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *International Journal of Cardiology*, *93*(2–3), 101–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.002>
- Sawhney, N. S., Waggoner, A. D., Garhwal, S., Chawla, M. K., Osborn, J., & Faddis, M. N. (2004). Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, *1*(5), 562–567. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.07.006>
- Saxon, L. A., Bristow, M. R., Boehmer, J., Krueger, S., Kass, D. A., De Marco, T., Carson, P., DiCarlo, L., Feldman, A. M., Galle, E., & Ecklund, F. (2006). Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*, *114*(25), 2766–2772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892>
- Shanks, M., Delgado, V., Ng, A. C. T., Auger, D., Mooyaart, E. A. Q., Bertini, M., Marsan, N. A., van Bommel, R. J., Holman, E. R., Poldermans, D., Schalijs, M. J., & Bax, J. J. (2011). Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *American Heart Journal*, *161*(3), 552–557. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.11.011>
- Singh, J. P., Klein, H. U., Huang, D. T., Reek, S., Kuniss, M., Quesada, A., Barsheshet, A., Cannom, D., Goldenberg, I., McNitt, S., Daubert, J. P., Zareba, W., & Moss, A. J. (2011). Left Ventricular Lead Position and Clinical Outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation*, *123*(11), 1159–1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646>

- Sipahi, I., Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, & Fang JC. (2011). Impact of qrs duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 171(16), 1454–1462. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.247>
- Sipahi, I., Chou, J. C., Hyden, M., Rowland, D. Y., Simon, D. I., & Fang, J. C. (2012). Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*, 163(2), 260–7.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.014>
- Sogaard, P., Egeblad, H., Pedersen, A. K., Kim, W. Y., Kristensen, B. O., Hansen, P. S., & Mortensen, P. T. (2002). Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation*, 106(16), 2078–2084.
- Sonne, C., Sugeng, L., Takeuchi, M., Weinert, L., Childers, R., Watanabe, N., Yoshida, K., Mor-Avi, V., & Lang, R. M. (2009). Real-time 3-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular dyssynchrony: pitfalls in patients with dilated cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2(7), 802–812. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.03.012>
- Strohmer, B., Pichler, M., Froemmel, M., Migschitz, M., & Hintringer, F. (2004). Evaluation of atrial conduction time at various sites of right atrial pacing and influence on atrioventricular delay optimization by surface electrocardiography. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 27(4), 468–474. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2004.00465.x>
- Sugeng, L., Mor-Avi, V., Weinert, L., Niel, J., Ebner, C., Steringer-Mascherbauer, R., Schmidt, F., Galuschky, C., Schummers, G., Lang, R. M., & Nesser, H.-J. (2006). Quantitative Assessment of Left Ventricular Size and Function Side-by-Side Comparison of Real-Time Three-Dimensional Echocardiography and Computed Tomography With Magnetic Resonance Reference. *Circulation*, 114(7), 654–661. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.626143>
- Sunsaneewitayakul, B., Sitthisook, S., Sangwatanaroj, S., Prechawat, S., & Songmuang, S. B. (2007). Feasibility, safety, and mid-term efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with severe heart failure and ventricular conduction delay: Chulalongkorn experience. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 90(7), 1458–1466.
- Surawicz, B., Childers, R., Deal, B. J., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part III: Intraventricular Conduction Disturbances: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*, 119(10), e235–e240. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095>
- Takano, H., Hasegawa, H., Nagai, T., & Komuro, I. (2003). Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 42(6), 465–469.
- Tang, A. S. L., Wells, G. A., Talajic, M., Arnold, M. O., Sheldon, R., Connolly, S., Hohnloser, S. H., Nichol, G., Birnie, D. H., Sapp, J. L., Yee, R., Healey, J. S., & Rouleau, J. L. (2010). Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 363(25), 2385–2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
- The CONSENSUS Trial Study Group. (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England Journal of Medicine*, 316(23), 1429–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
- The SOLVD Investigators. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 325(5), 293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

- Thomas, D. E., Yousef, Z. R., & Fraser, A. G. (2009). A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: stroke distance is best. *European Journal of Heart Failure*, *11*(8), 779–788. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp086>
- Valzania, C., Biffi, M., Martignani, C., Diemberger, I., Bertini, M., Ziacchi, M., Bacchi, L., Rocchi, G., Rapezzi, C., Branzi, A., & Boriani, G. (2007). Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, *24*(9), 933–939. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00491.x>
- van Gelder, B. M., Bracke, F. A., Meijer, A., Lakerveld, L. J. M., & Pijls, N. H. J. (2004). Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *The American Journal of Cardiology*, *93*(12), 1500–1503. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.061>
- Vidal, B., Sitges, M., Marigliano, A., Delgado, V., Díaz-Infante, E., Azqueta, M., Tamborero, D., Tolosana, J. M., Berruezo, A., Pérez-Villa, F., Paré, C., Mont, L., & Brugada, J. (2007). Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *The American Journal of Cardiology*, *100*(6), 1002–1006. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.046>
- Willems, J. L., Robles de Medina, E. O., Bernard, R., Coumel, P., Fisch, C., Krikler, D., Mazur, N. A., Meijler, F. L., Mogensen, L., & Moret, P. (1985). Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organization/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. *Journal of the American College of Cardiology*, *5*(6), 1261–1275.
- World Medical Association (Ed.). (2001). World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects, (Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008). Retrieved from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
- Xiao, H. B., Brecker, S. J. D., & Gibson, D. G. (1992). Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *British Heart Journal*, *68*(4), 403–407.
- Xiao, H. B., Lee, C. H., & Gibson, D. G. (1991). Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *British Heart Journal*, *66*(6), 443–447.
- Young, J. B., Abraham, W. T., Smith, A. L., Leon, A. R., Lieberman, R., Wilkoff, B., Canby, R. C., Schroeder, J. S., Liem, L. B., Hall, S., & Wheelan, K. (2003). Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *289*(20), 2685–2694. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2685>
- Ypenburg, C., Schalij, M. J., Bleeker, G. B., Steendijk, P., Boersma, E., Dibbets-Schneider, P., Stokkel, M. P. M., van der Wall, E. E., & Bax, J. J. (2007). Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *European Heart Journal*, *28*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl379>
- Ypenburg, C., Westenberg, J. J., Bleeker, G. B., VAN de Veire, N., Marsan, N. A., Henneman, M. M., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., Abraham, T. P., Barold, S. S., & Bax, J. J. (2008). Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--part 1: selection of patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, *31*(11), 1475–1499. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01212.x>
- Yu, C.-M., Chan, Y.-S., Zhang, Q., Yip, G. W. K., Chan, C.-K., Kum, L. C. C., Wu, L., Lee, A. P.-W., Lam, Y.-Y., & Fung, J. W.-H. (2006). Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(11), 2251–2257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.054>

- Yu, C.-M., Chau, E., Sanderson, J. E., Fan, K., Tang, M.-O., Fung, W.-H., Lin, H., Kong, S.-L., Lam, Y.-M., Hill, M. R. S., & Lau, C.-P. (2002). Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*, *105*(4), 438–445.
- Yu, C.-M., Fung, J. W.-H., Zhang, Q., Chan, C.-K., Chan, Y.-S., Lin, H., Kum, L. C. C., Kong, S.-L., Zhang, Y., & Sanderson, J. E. (2004). Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, *110*(1), 66–73. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133276.45198.A5>
- Yu, C.-M., Lin, H., Fung, W.-H., Zhang, Q., Kong, S.-L., & Sanderson, J. E. (2003). Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. *American Heart Journal*, *145*(5), 846. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00071-1)
- Yu, C.-M., Lin, H., Zhang, Q., & Sanderson, J. E. (2003). High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart (British Cardiac Society)*, *89*(1), 54–60.
- Zannad, F., McMurray, J. J. V., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., & Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*, *364*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- Zhang, Q., Fung, J. W.-H., Auricchio, A., Chan, J. Y.-S., Kum, L. C. C., Wu, L. W., & Yu, C.-M. (2006). Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *European Heart Journal*, *27*(12), 1423–1430. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi885>
- Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A. J., Myerburg, R. J., Priori, S. G., Quinones, M. A., Roden, D. M., Silka, M. J., Tracy, C., Blanc, J.-J., Budaj, A., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J. L., Zamorano, J. L., Smith, S. C., Jr, Jacobs, A. K., Adams, C. D., Antman, E. M., Anderson, J. L., Hunt, S. A., Halperin, J. L., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., & Riegel, B. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *European Heart Journal*, *27*(17), 2099–2140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl199>

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA | 7 |
| Tabelle 2: Referenzwerte für die echokardiographische Einschätzung der globalen Pumpfunktion anhand der Ejektionsfraktion | 8 |
| Tabelle 3: Studienziele in Protokoll 1 | 21 |
| Tabelle 4: Primäre und sekundäre Studienziele in Protokoll 2 | 21 |
| Tabelle 5: Studienziele in Protokoll 3 | 22 |
| Tabelle 6: Baseline-Charakteristika Protokoll 1 | 34 |
| Tabelle 7: Echokardiographische Parameter vor Implantation und nach Optimierung AV- Verzögerung und des VV-Intervalls | 35 |
| Tabelle 8: Baseline-Charakteristika der Patienten von Protokoll 2 | 39 |
| Tabelle 9: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monatsanschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie | 42 |
| Tabelle 10: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen 3-Monats-Anschlussuntersuchung und letzter Anschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie in Bezug auf den Baseline-Wert | 44 |
| Tabelle 11: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und letzter Anschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie | 45 |
| Tabelle 12: Anteil verstorbener Probanden 24 Monate nach Schrittmacherimplantation im Vergleich der Gruppen | 46 |
| Tabelle 13: Logistische Regressionsanalyse auf prognostischen Wert der Baseline- Parameter und der Optimierungsmethode der CRT bezüglich des klinischen Ansprechens auf die CRT | 49 |
| Tabelle 14: Vergleich der klinischen Responder versus Nonresponder nach 3-Monats- Follow-Up | 50 |
| Tabelle 15: Baseline-Charakteristika der Patienten in Protokoll 3 | 51 |
| Tabelle 16: Veränderung der klinischen, echo- und elektrokardiographischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monatsanschlussuntersuchung nach optimierter Kardialer Resynchronisationstherapie | 52 |
| Tabelle 17: Empfehlungsklassen einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme | 67 |
| Tabelle 18: Evidenzgrad einer Therapie oder diagnostischen Maßnahme | 67 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Zeitplan der Studie (Protokoll 2)..... | 26 |
| Abbildung 2: 3D-Echokardiographische Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie | 30 |
| Abbildung 3: Interventrikuläre Intervalle in Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie | 36 |
| Abbildung 4: Ablaufdiagramm der Studie mit Angabe von Patientenzahlen | 38 |
| Abbildung 5: Prozentueller Anteil wahrgenommener und stimulierter AV-Verzögerungen und VV-Intervalle in den Gruppen 1 und 2 des Protokolls 2 | 40 |
| Abbildung 6: Relative Veränderungen der hämodynamischen Parameter zwischen Baseline und 3-Monats-Anschlussuntersuchung..... | 43 |
| Abbildung 7: Kaplan Meier Überlebenskurven für Protokoll 2 mit Angabe der verbliebenen Fälle (number at risk)..... | 47 |

Publikationsliste

Publikationen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit:

Originalarbeiten

Sonne C, Bott-Flügel L, **Hauck S**, Lesevic H, Barthel P, Michalk F, Hoppe K, Hausleiter J, Schömig A, Kolb C. Acute Beneficial Hemodynamic Effects of a Novel 3D-Echocardiographic Optimization Protocol in Cardiac Resynchronization Therapy. PLoS ONE 7, e30964 (2012).

Sonne C, Bott-Flügel L, **Hauck S**, Hadamitzky M, Lesevic H, Demetz G, Braun D, Wolf P, Hausleiter J, Schömig A, Kolb C. Three-Dimensional Echocardiographic Optimization Improves Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy Compared to ECG Optimization: A Randomized Comparison. Pacing and Clinical Electrophysiology 37, 312–320 (2014).

Poster und Kongressbeiträge

Sonne C, Bott-Flügel L, **Hauck S**, Michalk F, Lesevic H, Demetz G, Braun F, Hausleiter J, Schömig A, Kolb C “Novel Three Dimensional Echocardiographic Guided Optimization Improves NYHA Class In Cardiac Resynchronization Therapy” Postervortrag auf dem Deutschen Kardiologenkongress in Düsseldorf (2011)

Sonne C, Bott-Flügel L, **Hauck S**, Hadamitzky M, Lesevic H, Demetz G, Braun D, Hausleiter J, Schömig A, Kolb C. Novel Three Dimensional Echocardiographic Guided Optimization Improves Clinical Outcome In Cardiac Resynchronization Therapy. Journal of the American College of Cardiology 59, E1111 (2012).

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Carolin Sonne, Herrn Prof. Dr. med. Christof Kolb und Herrn PD Dr. med. Lorenz Bott-Flügel für die Überlassung des Themas sowie die freundschaftliche und engagierte Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München des Freistaates Bayern - Klinik an der Technischen Universität München für Ihre freundliche Mithilfe bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich auch allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten danken, ohne deren Vertrauen und Geduld diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.